

Relatório de **recomendação**

M E D I C A M E N T O

Julho/2020

Ocrelizumabe para tratamento de pacientes adultos com esclerose múltipla remitente-recorrente (EMRR) como alternativa ou contra-indicação ao natalizumabe

2020 Ministério da Saúde.

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde

Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias em Saúde

Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde

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

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-3466

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

E-mail: conitec@saude.gov.br

MARCO LEGAL

A Lei nº 8.080/1990, em seu art. 19-Q, estabelece que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde (MS). Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec).

A análise da Comissão deve ser baseada em evidências científicas, publicadas na literatura, sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas. É imprescindível que a tecnologia em saúde possua registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e, no caso de medicamentos, preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED).

Em seu art. 19-R, a legislação prevê que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem. Ou seja, a partir do momento em que o demandante protocola um pedido de análise para a Conitec, até a decisão final, o prazo máximo é de 270 (duzentos e setenta) dias.

A estrutura de funcionamento da Conitec é composta por Plenário e Secretaria-Executiva, definidas pelo Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, que regulamenta, também, suas competências, seu funcionamento e seu processo administrativo. A gestão e a coordenação das atividades da Conitec, bem como a emissão do relatório de recomendação sobre as tecnologias analisadas são de responsabilidade da Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE/MS).

O Plenário é composto por 13 (treze) membros: representantes de cada uma das 07 (sete) Secretarias do Ministério da Saúde – sendo o presidente do Plenário, o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) – e 01 (um) representante das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa; Agência Nacional de Saúde Suplementar – ANS; Conselho Nacional de Saúde – CNS; Conselho Nacional de Secretários de Saúde – Conass; Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde – Conasems; e Conselho Federal de Medicina - CFM.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas no relatório final da Conitec, que é encaminhado ao Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

O Decreto nº 7.646/2011 estipulou o prazo de 180 (cento e oitenta) dias para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas ao SUS e a efetivação de sua oferta à população brasileira.

AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

De acordo com o Decreto nº 9.795/2019, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto

orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que tem como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população¹.

A demanda de incorporação tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, de acordo com o artigo art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve apresentar número e validade do registro da tecnologia em saúde na Anvisa; evidência científica que demonstre que a tecnologia pautada é, no mínimo, tão eficaz e segura quanto aquelas disponíveis no SUS para determinada indicação; estudo de avaliação econômica comparando a tecnologia pautada com as tecnologias em saúde disponibilizadas no SUS; e preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), no caso de medicamentos.

Dessa forma, as demandas elegíveis para a avaliação pelo DGITIS são aquelas que constam no Decreto nº 7.646/2011 e devem ser baseadas nos estudos apresentados no Quadro 1 que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

Quadro 1- Principais tipos de estudos utilizados no processo de incorporação ou exclusão de tecnologias em saúde no âmbito do SUS.

Tipo de Estudo	Descrição
Revisão Sistemática com ou sem metanálise	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Parecer Técnico-científico	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Avaliação econômica completa (estudos de custo-efetividade, custo-utilidade, custo-minimização e custo-benefício)	Estudo que avalia a eficiência da tecnologia em saúde, por meio de análise comparativa que pondera os custos dos recursos aplicados e os desfechos em termos de saúde
Análise de Impacto Orçamentário	Estudo que avalia o incremento ou redução no desembolso relacionado à incorporação da tecnologia em saúde
Monitoramento do Horizonte Tecnológico	a) Alertas: Estudos que avaliam uma tecnologia nova ou emergente para uma condição clínica. b) Informes: Estudos detalhados que apresentam o cenário de potenciais medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para uma condição clínica. c) Seções de MHT nos relatórios de recomendação: Estudos que apontam os medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para a condição clínica abordada nos relatórios de recomendação de medicamentos em análise pela Conitec.

As tecnologias a serem avaliadas devem ser relevantes para o cidadão e para o sistema de saúde. Destaca-se que não compete ao DGITIS a realização de estudos epidemiológicos primários, que objetivam avaliar a incidência e prevalência de determinada condição clínica e estudos que visam a regulação sanitária ou de preços das tecnologias.

¹ BRASIL. Ministério da Saúde. Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2010

TABELA

Tabela 01. Pergunta estruturada para elaboração do relatório (PICO) _____	16
Tabela 02. Difusão da tecnologia ao longo do horizonte temporal nos cenários propostos _____	34
Tabela 03. Número de pacientes elegíveis ao tratamento em cada cenário proposto _____	35

QUADRO

Quadro 01: Ficha com a descrição técnica da tecnologia _____	12
Quadro 02. Apresentação de preços disponíveis para a tecnologia _____	15
Quadro 03. Avaliação dos estudos selecionados pelo demandante _____	17
Quadro 04. Estudos incluídos no relatório _____	18
Quadro 05. Características gerais das RS com meta-análises em rede incluídas _____	21
Quadro 06. Desfecho taxa anualizada de surto _____	23
Quadro 07. Características do método do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante _____	28
Quadro 08. Custo anual do tratamento com os medicamentos _____	29
Quadro 09. Custo anual de pré-medicação _____	29
Quadro 10. Custo com a administração dos medicamentos estimado pelo demandante _____	30
Quadro 11. Custo com monitoramento do ocrelizumabe apresentado pelo demandante _____	30
Quadro 12. Custo com monitoramento do natalizumabe apresentado pelo demandante _____	31
Quadro 13. Custo de manejo de eventos adversos _____	31
Quadro 14. Custo de manejo de surtos relacionados à esclerose múltipla _____	32
Quadro 15. Custo total de tratamento das duas intervenções _____	32
Quadro 16. Custo incremental _____	32
Quadro 17. Custo total de tratamento das duas intervenções _____	32
Quadro 18. Custo incremental _____	33
Quadro 19. Análise de sensibilidade considerando o custo do ocrelizumabe com impostos _____	33
Quadro 20. Custo incremental _____	33
Quadro 21. Projeção da população elegível (2019-2023) calculada pelo demandante _____	34
Quadro 22. Custos médicos diretos associados à incorporação do ocrelizumabe _____	35
Quadro 23. Estimativa de impacto orçamentário apresentada pelo demandante, em cinco anos, nos três cenários propostos, considerando todos os pressupostos descritos anteriormente _____	36
Quadro 24. Estimativa de impacto orçamentário reestruturada, sem incidência dos custos relacionados à administração dos medicamentos e com imputação das taxas de surto ajustadas _____	37
Quadro 25. Estimativa de impacto orçamentário decorrente exclusivamente do custo de aquisição dos medicamentos, com incidência de impostos sobre o ocrelizumabe _____	37
Quadro 26. Medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes adultos com esclerose múltipla remitente-recorrente (EMRR) em alternativa ou contra-indicação ao natalizumabe _____	40
Quadro 27. Estratégia de busca realizada em 06/01/2020 _____	45

FIGURA

Figura 01. Fluxograma de tratamento de pacientes com em conforme PCDT de Esclerose Múltipla _____	11
Figura 02. Meta-análise em rede para o desfecho porcentagem de pacientes sem surtos _____	24
Figura 03. Meta-análise em rede para o desfecho - Lesões hiperintensas novas ou aumentadas em T2 _____	25
Figura 04. Meta-análise em rede para o desfecho qualquer tipo de EA _____	25
Figura 05. Meta-análise em rede para o desfecho - Descontinuação do tratamento devido a EA _____	26
Figura 06. Fluxograma da seleção das evidências _____	46
Figura 07. Fluxograma de seleção dos estudos realizado pelo demandante _____	50

SUMÁRIO

1.	APRESENTAÇÃO	2
2.	CONFLITOS DE INTERESSE	2
3.	RESUMO EXECUTIVO.....	3
4.	INTRODUÇÃO.....	5
	4.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos.....	5
	4.2. Tratamento recomendado	5
5.	FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA.....	8
	5.1. Preço proposto para incorporação	10
6.	EVIDÊNCIAS CLÍNICAS.....	11
	6.1 Evidências apresentadas pelo demandante.....	11
	6.2 Avaliação crítica da demanda.....	12
	6.2.1. Evidência clínica	13
	6.2.2. Descrição dos estudos incluídos	13
	6.2.3. Resultados dos desfechos avaliados	17
	6.2.4. Qualidade metodológica dos estudos incluídos	22
	6.2.5. Conclusão das evidências	22
7.	EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS.....	22
	7.1 Avaliação econômica.....	22
	7.2.1. Estimativa de recursos e custos	23
	7.2.2. Resultado da avaliação econômica	26
	7.2.3. Análise de sensibilidade.....	27
	7.2 Impacto orçamentário	28
	7.2.1. Conclusão da análise de impacto orçamentário	32
8.	AVALIAÇÃO POR OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS	32
9.	MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	32
10.	IMPLEMENTAÇÃO	34
11.	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	35
12.	REFERÊNCIAS	37
	APÊNDICES	40
	Apêndice A - Estratégia de busca.....	40
	Apêndice B – Fluxograma de seleção das evidências.	41
	ANEXOS	43
	Anexo A - Estratégia de busca conduzida pelo demandante	43
	Anexo B – Fluxograma de seleção de estudos realizado pelo demandante.	45

1. APRESENTAÇÃO

Este relatório refere-se à análise crítica das evidências científicas apresentadas em 20/12/2019, pelo demandante Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do ocrelizumabe (Ocrevus®), para tratamento de pacientes adultos com esclerose múltipla remitente-recorrente (EMRR) em alternativa ou contra-indicação ao natalizumabe, visando a avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesses com a matéria.

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Ocrelizumabe (Ocrevus®).

Indicação: Esclerose múltipla remitente-recorrente (EMRR).

Demandante: Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.

Introdução: A Esclerose Múltipla (EM) é uma doença imunomodulada, inflamatória, desmielinizante e neurodegenerativa, que envolve a substância branca e cinzenta do Sistema Nervoso Central (SNC). Acomete usualmente adultos jovens, dos 20 aos 50 anos de idade, com pico aos 30, sendo mais rara quando se inicia fora dessa faixa etária. Estima-se que, no mundo, o número de pessoas vivendo com a doença esteja entre 2,0 e 2,5 milhões. O Brasil apresenta uma prevalência média de 8,69/100.000 habitantes e, assim como no mundo, a prevalência varia de acordo com a região de residência do paciente: sendo menor no nordeste e maior na região sul. A evolução da doença, gravidade e sintomas não são uniformes, podendo apresentar-se de formas menos ativas até formas de evolução extremamente agressivas.

Pergunta: O uso do ocrelizumabe é eficaz, seguro e custo-efetivo em pacientes com EMRR quando comparado ao natalizumabe?

Evidências científicas: Com base na pergunta de pesquisa estruturada pelo demandante, foram selecionadas cinco revisões sistemáticas (RS) com meta-análise em rede comparando medicamentos modificadores do curso da doença em pacientes com esclerose múltipla remitente-recorrente. Nenhuma comparação direta entre natalizumabe e ocrelizumabe foi encontrada, portanto, foram consideradas evidências indiretas para comparar os dois tratamentos. Com relação aos desfechos primários, tanto para a taxa anualizada de surto, quanto para a incidência de eventos adversos (EA) graves, não houve diferença estatisticamente significativa entre ocrelizumabe e natalizumabe. O desfecho de porcentagem de pacientes sem surtos não evidenciou vantagem para o ocrelizumabe quando comparado aos demais tratamentos. Já na avaliação da segurança, não houve diferença estatisticamente significativa entre os tratamentos para a descontinuação por EA. O risco de viés dos estudos foi avaliado pela ferramenta AMSTAR 2 e, como resultado, Xu et al. (2018), Li et al. (2019), e Lucchetta et al. (2019) apresentaram qualidade criticamente baixa, enquanto McCool et al. (2019) apresentou baixa e Lucchetta et al. (2018) alta qualidade metodológica.

Avaliação econômica: O demandante realizou uma análise de custo-minimização, considerando a equivalência de eficácia entre o natalizumabe e o ocrelizumabe no primeiro ano e nos subsequentes. Considerando o custo dos medicamentos e custos diretos (pré-medicação, da administração, do monitoramento, dos custos de manejo dos eventos adversos e dos surtos na EM), a diferença de custo entre o ocrelizumabe e o natalizumabe foi de R\$ 683,69 no primeiro ano e R\$ 841,64 nos anos seguintes. Ao desconsiderar o custo com a administração e recalculando o custo com tratamento de surtos, a diferença passou para R\$ 412,18 no primeiro ano e R\$ 536,13 nos anos seguintes entre o ocrelizumabe e o natalizumabe. Na análise de sensibilidade, considerando um cenário com a incidência de impostos sobre o ocrelizumabe, o custo incremental em relação ao natalizumabe calculado pelo demandante foi de R\$ 7.982,84 no primeiro ano e R\$ 7.824,89 nos anos seguintes. Desconsiderando o custo da administração e recalculando o manejo de surto, a diferença passou para R\$ 8.254,35 no primeiro ano e R\$ 8.130,40 nos anos subsequentes.

Avaliação de impacto orçamentário: O demandante desenvolveu uma análise de Impacto Orçamentário (IO) para avaliar o impacto financeiro decorrente da incorporação de ocrelizumabe para o tratamento da EMRR, como alternativa ao natalizumabe, na perspectiva do SUS, em um horizonte temporal de cinco anos. Acredita-se, dentre os cenários propostos, que o cenário que prevê a adoção gradual do ocrelizumabe seja o que mais se aproxima da realidade e, portanto, melhor estime o impacto financeiro da sua incorporação no SUS. Nesse cenário, considerando todos os custos médicos diretos, o IO pode variar de R\$ 374.260.086,22 (sem impostos) a R\$ 449.633.934,38 (com impostos) acumulados em cinco anos. O valor recalculado, com o objetivo de reduzir as incertezas do modelo, estimou que os custos da incorporação do ocrelizumabe variem entre R\$ 364.423.070,70 (sem impostos) e R\$ 443.708.712,23 (com impostos) em cinco anos. Por último, considerando apenas o custo de aquisição dos medicamentos, projeta-se que em cinco anos a incorporação de ocrelizumabe tenha um impacto financeiro de R\$ 435.679.744,80 (com impostos), o que representa um custo incremental de R\$ 77,5 milhões em cinco para o sistema de saúde.

Experiências Internacionais: Todas as agências avaliadas recomendaram o ocrelizumabe para o tratamento exclusivo da EMRR, com doença ativa definida por características clínicas e de imagem. Foram relatadas, ainda, condições para a

recomendação relacionadas à redução do preço, inclusão em programas especiais de fornecimento de medicamentos e contra-indicação a outros tratamentos.

Monitoramento do horizonte tecnológico: foram encontrados seis medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes adultos com esclerose múltipla remitente-recorrente (EMRR) em alternativa ou contra-indicação ao natalizumabe. Destes seis medicamentos, dois possuem registro no FDA, concedido em 2019.

Considerações finais: Atualmente no Brasil há diversos medicamentos modificadores da doença (MMD) incorporados no SUS para o tratamento da EM. No entanto, para pacientes com alta atividade, há disponível o fingolimode e o natalizumabe, os quais apresentam contra-indicações e EA graves relacionados. Na análise das evidências, foram identificadas cinco (RS) com meta-análise em rede avaliando a eficácia e segurança do ocrelizumabe no tratamento da EMRR, e nenhuma comparação direta entre o natalizumabe e o ocrelizumabe. Não foram observadas diferenças estatisticamente significantes na maioria dos desfechos avaliados entre ocrelizumabe e natalizumabe, demonstrando não haver superioridade entre eles. Dessa forma, de acordo com as evidências apresentadas, entende-se que há equivalência entre o natalizumabe e ocrelizumabe em termos de eficácia. Assumindo a proposta do demandante de equivalência do preço do tratamento entre as duas tecnologias, que incorre na isenção de impostos sobre o ocrelizumabe, a incorporação do novo medicamento pode ser uma alternativa ao natalizumabe para pacientes intolerantes, falhados ou com contra-indicação às tecnologias atualmente disponíveis no SUS. Cabe ressaltar, entretanto, que a segurança do ocrelizumabe, uma das supostas vantagens do medicamento em relação ao natalizumabe, ainda não está elucidada em longo prazo.

Recomendação preliminar da Conitec: A Conitec, em sua 88ª reunião ordinária, no dia 09 de julho de 2020, recomendou a não incorporação no SUS de ocrelizumabe para tratamento de pacientes adultos com esclerose múltipla remitente-recorrente (EMRR) em alternativa ou contra-indicação ao natalizumabe. A recomendação levou em consideração que os medicamentos apresentam equivalência terapêutica e custos de tratamento diferentes. Apesar de ter sido feita proposta, por parte da empresa de doação de doses do medicamento, que poderia equiparar os custos com a compra dos mesmos, a operacionalização da proposta se mostrou inviável tendo em vista o arcabouço legal e logístico no SUS. Dessa forma, diante da eficácia semelhante e dos preços propostos, o medicamento não apresenta relação de custo-efetividade favorável que justifique sua incorporação ao rol de medicamentos disponibilizados pelo SUS para o tratamento da EMRR.

4. INTRODUÇÃO

4.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos

A Esclerose Múltipla (EM) é uma doença imunomodulada, inflamatória, desmielinizante e neurodegenerativa, que envolve as substâncias branca e cinzenta do Sistema Nervoso Central (SNC). Sua etiologia não é bem compreendida, envolvendo fatores genéticos e ambientais que ainda não estão bem definidos (GAJOFATTO; BENEDETTI, 2015; COMINI-FROTA et al, 2017; HAUSER; GOODIN, 2013).

Acomete usualmente adultos jovens, dos 20 aos 50 anos de idade, com pico aos 30 anos, sendo mais rara quando se inicia fora dessa faixa etária. Em média, é duas vezes mais frequente em mulheres e apresenta menor incidência na população afrodescendente, oriental e indígena (OLIVEIRA; SOUZA, 1998; MSIF, 2013; ANNIBALI et al, 2015). Estima-se que, no mundo, o número de pessoas vivendo com a doença esteja entre 2,0 e 2,5 milhões. A EM é desigualmente distribuída nas regiões do planeta, haja vista que a prevalência e a incidência tendem a aumentar com a latitude, tanto ao norte quanto ao sul da linha do equador, sendo mais altas na Europa e América do Norte e em menor proporção na região da África Subsaariana e na Ásia Oriental. Fatores ambientais podem estar relacionados a essa diferença (MSIF, 2013). O Brasil apresenta uma prevalência média de 8,69 / 100.000 habitantes e, assim como no mundo, a prevalência varia de acordo com a região de residência do paciente: sendo menor no nordeste e maior na região sul (1,36 por 100 mil habitantes e 27,2 por 100 mil habitantes, respectivamente) (PEREIRA et al, 2015).

A evolução da doença, gravidade e sintomas não são uniformes, podendo apresentar-se de formas menos ativas até formas de evolução extremamente agressivas. O quadro clínico se manifesta, na maior parte das vezes, por surtos ou ataques agudos, podendo entrar em remissão de forma espontânea ou com o uso de corticosteroides (MACHADO et al, 2012; HAUSER; GOODIN, 2013; NETTER; ROYDEN, 2014). Os sintomas podem ser graves ou parecer tão triviais que o paciente pode não procurar assistência médica por meses ou anos. Fadiga, neurite óptica, diplopia, paresia ou alterações sensitivas e motoras de membros, disfunções de coordenação e equilíbrio, dor neuropática, disfunções esfinterianas e cognitivo-comportamentais, de forma isolada ou em combinação, são os principais sintomas (HAUSER; GOODIN, 2013; BRASIL, 2015).

4.2. Tratamento recomendado

O objetivo do tratamento farmacológico é a melhora clínica, o aumento da capacidade funcional, a redução de comorbidades e a atenuação de sintomas, podendo ser utilizados de forma combinada quando apropriado em pacientes com EM. As terapias modificadoras do curso da doença visam reduzir as células imunes circulantes, suprimir a adesão destas ao epitélio e, conseqüentemente, reduzir a migração para o parênquima e a resposta inflamatória decorrente (TABANSKY et al, 2015).

De acordo com o Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica (PCDT) da EM de 2019, e atualizações recentes, a estratégia de tratamento farmacológico dos pacientes com EMRR, disponibilizada pelo SUS, abrange as seguintes linhas terapêuticas (BRASIL, 2019):

1ª LINHA: Betainterferonas, glatirâmer ou teriflunomida.

As betainterferonas, o glatirâmer e a teriflunomida são os fármacos de primeira escolha terapêutica. A azatioprina é considerada uma opção menos eficaz e só deve ser utilizada em casos de pouca adesão às formas parenterais (intramuscular, subcutânea ou endovenosa).

2ª LINHA: Betainterferonas, glatirâmer, teriflunomida, fumarato de dimetila ou fingolimode.

Em casos de intolerância, reações adversas ou falta de adesão a qualquer medicamento da primeira linha de tratamento, é permitida a troca por qualquer outro medicamento entre os de primeira linha (betainterferonas, glatirâmer ou teriflunomida) ou por fumarato de dimetila.

Em casos de falha terapêutica ou resposta sub-ótima a qualquer medicamento da primeira linha de tratamento, é permitida a troca por qualquer outro medicamento entre os de primeira linha (betainterferonas, glatirâmer ou teriflunomida) ou por fumarato de dimetila ou por fingolimode.

3ª LINHA: Fingolimode

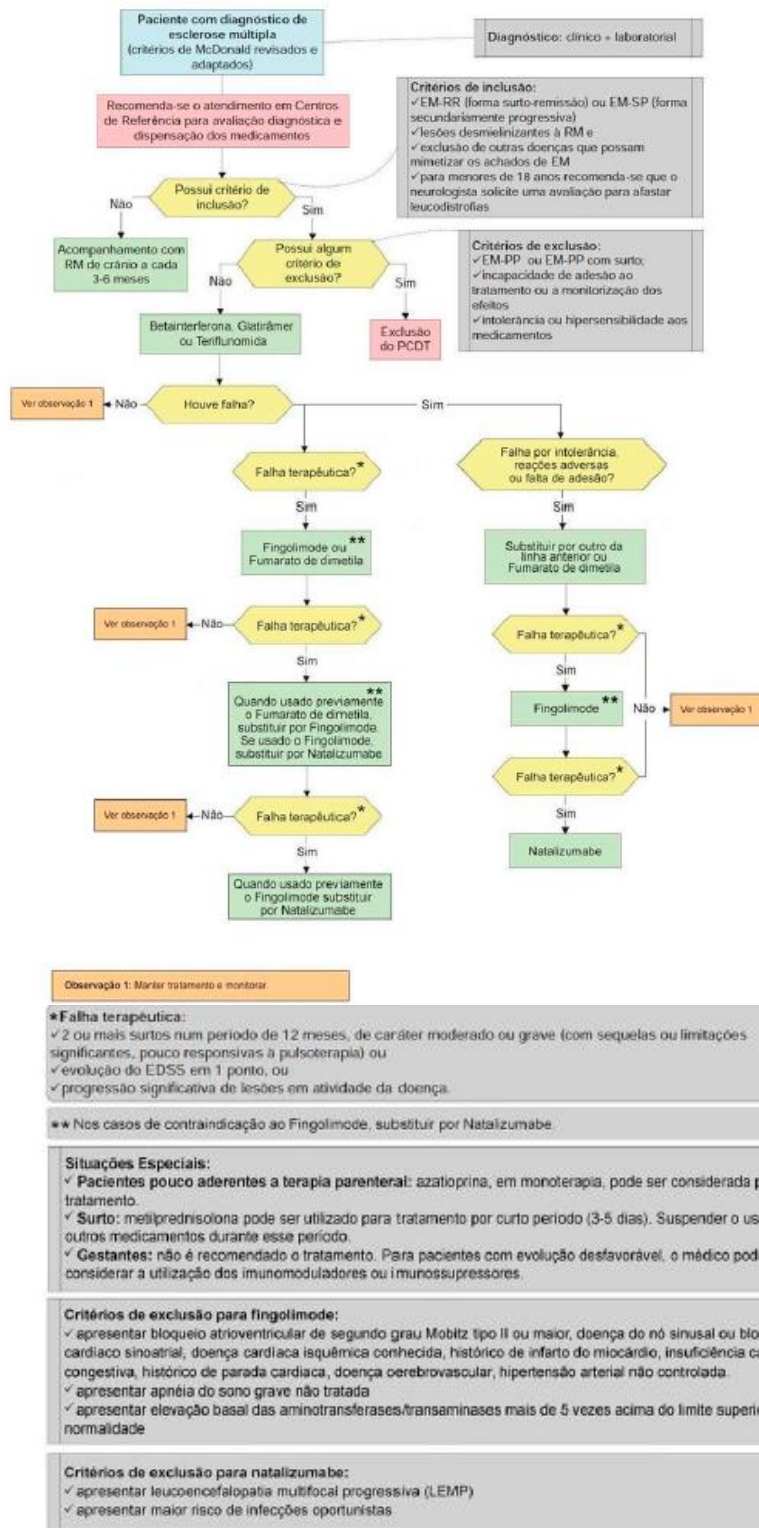
Em casos de falha terapêutica após tratamento preconizado na segunda linha de tratamento, preconiza-se o uso do fingolimode, caso não tenha sido utilizado em segunda linha.

4ª LINHA: Natalizumabe

Em casos de falha terapêutica ao tratamento da terceira linha ou contraindicação ao fingolimode após falha terapêutica ao tratamento preconizado, indica-se o natalizumabe.

O fluxograma de tratamento esquematiza a estratégia de tratamento farmacológico dos pacientes com EM (Figura 01).

Figura 01. Fluxograma de tratamento de pacientes com em conforme PCDT de Esclerose Múltipla.



Fonte: Ministério da Saúde. Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas Esclerose Múltipla. 2019. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Consultas/2019/Relatorio_PCDT_Esclerose_Multipla_CP03_2019.pdf

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

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

Acredita-se que o ocrelizumabe pode atuar por três diferentes mecanismos de ação, relacionados à depleção das células B: (1) citotoxicidade dependente do complemento, caracterizada pela formação de poros na membrana celular, causando quebra da mesma e levando à lise celular; (2) citotoxicidade celular dependente de anticorpo, envolvendo macrófagos, células natural killer e células T citotóxicas, que agem juntos na destruição das células B; (3) indução da apoptose, por meio da reticulação da membrana CD 20 na superfície da célula alvo (CLYNES et al., 2000; MEASE et al., 2008). As informações abaixo relatadas estão de acordo com a bula do medicamento aprovada pela Anvisa (OCREVUS, 2019).

Quadro 01: Ficha com a descrição técnica da tecnologia.

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Ocrelizumabe
Nome comercial	Ocrevus®
Apresentação	Solução para diluição para infusão. Caixa com 1 frasco-ampola de 10 mL (300 mg/10 mL)
Detentor do registro	Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.
Fabricante	Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.
Indicação aprovada na Anvisa	Ocrelizumabe é indicado para o tratamento de pacientes com formas recorrentes de EM e de pacientes com Esclerose Múltipla Primariamente Progressiva (EMPP).
Indicação proposta	Tratamento de pacientes adultos com EMRR em alternativa ou contra-indicação ao natalizumabe.
Posologia e Forma de Administração	<p>Ocrelizumabe deve ser preparado por profissional de saúde usando técnica asséptica. O produto não contém conservantes e se destina a uso único. Assim, antes da administração, deve-se inspecionar visualmente quanto à presença de material particulado e descoloração antes da administração. Não se deve usar a solução se houver descoloração ou se a solução contiver discreta quantidade de material particulado estranho. O medicamento não deve ser agitado antes do uso. A dose pretendida deve ser diluída em uma bolsa de infusão contendo injeção de cloreto de sódio 0,9%, até uma concentração final do medicamento de aproximadamente 1,2 mg/mL, ou seja:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Para 10 mL (300 mg) de ocrelizumabe diluir em 250 mL • Para 20 mL (600 mg) de ocrelizumabe diluir em 500 mL. <p>Não se deve usar outros diluentes para diluir ocrelizumabe, uma vez que seu uso não foi testado. A solução para infusão diluída precisa ser administrada usando um equipo de infusão com filtro de linha de 0,2 ou 0,22 micron. Antes de iniciar a infusão intravenosa (IV), o conteúdo da bolsa de infusão precisa estar</p>

em temperatura ambiente para evitar uma reação de infusão decorrente de aplicação de solução com temperatura baixa.

É recomendado pré-mediar os pacientes com 100 mg de metilprednisolona (ou um corticosteroide equivalente), administrado por via IV aproximadamente 30 minutos antes de cada infusão de ocrelizumabe, para reduzir a frequência e a gravidade de reações à infusão. Também é recomendado pré-mediar os pacientes com um anti-histamínico (ex.: difenidramina) aproximadamente 30-60 minutos antes de cada infusão de ocrelizumabe, para reduzir a frequência e a gravidade de reações à infusão. A adição de um antipirético (ex. acetaminofeno) na pré-medicação também pode ser considerada. A administração do ocrelizumabe deve ser realizada sob rigorosa supervisão de um profissional de saúde experiente com acesso a suporte médico apropriado para controlar reações graves à infusão.

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

Dose recomendada, velocidade da infusão e duração da infusão para formas remittentes da EM

		Quantidade e Volume ¹	Velocidade e duração da infusão ³
Dose Inicial (duas infusões)	Infusão 1	300 mg em 250 ml	<ul style="list-style-type: none"> ● 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 (duas semanas depois)	300 mg em 250 ml	
Doses subsequentes (uma infusão)	Uma infusão a cada 6 meses ²	600 mg em 500 ml	<ul style="list-style-type: none"> ● 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.

Se uma infusão planejada de ocrelizumabe for omitida, deve-se administrá-la assim que possível, não aguardando até a próxima dose programada. Depois, deve-se redefinir o cronograma de dosagem para administrar a próxima dose sequencial seis meses depois que a dose omitida for administrada. As doses de ocrelizumabe devem ter um intervalo de pelo menos cinco meses (OCREVUS, 2019).

Patente: Patente Nacional PI 0316779-8 A2 com data de primeiro depósito em 16/12/2003 e última data da concessão em 28/04/2020, com validade de 10 anos.

Contraindicações: Ocrelizumabe é contraindicado para pacientes com:

- Infecção por vírus da Hepatite B (HBV) ativa.
- Histórico de reação à infusão do ocrelizumabe com risco à vida.
- Hipersensibilidade conhecida a ocrelizumabe ou a qualquer de seus excipientes.

Cuidados e Precauções: Ocrelizumabe pode causar reações à infusão. Para reduzir a frequência e a gravidade, deve-se administrar a pré-medicação (ex. metilprednisolona ou um corticosteroide equivalente, e um anti-histamínico). A adição de um antipirético (ex. acetaminofeno) também pode ser considerada. As recomendações de tratamento das reações à infusão dependem do tipo e da gravidade da reação. Para reações à infusão de risco à vida, interromper imediata e

permanentemente ocrelizumabe e administrar o tratamento de suporte apropriado. Para reações à infusão menos graves, o tratamento pode envolver a interrupção temporária da infusão, redução da velocidade de infusão e/ou administração de tratamento sintomático.

Além disso, ocrelizumabe pode causar infecções, devendo-se postergar a administração até que a infecção seja resolvida; na ocorrência de herpes; leucoencefalopatia multifocal progressiva (LEMP), o seu uso deve ser suspenso e uma avaliação diagnóstica apropriada deve ser realizada. Ocrelizumabe não deve ser administrado em pacientes com o vírus da hepatite B (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 doenças hepáticas antes de iniciar e durante o tratamento. Após uma terapia imunossupressora ou ao iniciar uma terapia imunossupressora após ocrelizumabe, deve-se considerar o potencial de efeitos imunossupressores aumentados, já que o medicamento não foi estudado em combinação com outras terapias para EM.

Ocrelizumabe não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação de um profissional de saúde e nem em mulheres com potencial de engravidar, devendo a mesma estar em uso de contraceptivo durante o uso do medicamento e até seis meses após a interrupção. A segurança e a eficácia de ocrelizumabe não foram estabelecidas para pacientes pediátricos e com idade de 65 anos ou mais (OCREVUS, 2019).

Eventos adversos: As reações adversas mais comuns (incidência $\geq 5\%$) nos estudos clínicos com controle ativo e controle com placebo foram infecções do trato respiratório superior, reações à infusão, depressão, infecções do trato respiratório inferior, dor nas costas, infecções associadas ao vírus do herpes e dor nas extremidades (OCREVUS, 2019).

5.1. Preço proposto para incorporação

No relatório de solicitação de incorporação, o demandante propôs um preço para incorporação considerando a paridade de custo de tratamento atual do natalizumabe. Isso resultou em um custo de tratamento anual de R\$ 22.568,16 (R\$ 5.642,04 por frasco ampola) que, com acréscimo de carga tributária se eleva para R\$ 31.234,69 (tributação do Imposto sobre a Circulação de Produtos e Serviços – ICMS – à alíquota de 17% e do Programa de Integração Social – PIS – e da Contribuição para o Financiamento da Seguridade Social – COFINS – com uma alíquota de 12%).

Considerando a posologia recomendada do ocrelizumabe em bula, equivalente a quatro frascos-ampola ao ano, inferiu-se que o custo estimado por ampola seria de R\$ 5.642,04 sem incidir impostos e de R\$ 7.808,67 com impostos (Quadro 02).

Quadro 02. Apresentação de preços disponíveis para a tecnologia.

APRESENTAÇÃO	Preço proposto para a incorporação*	[Preço Máximo de Venda ao Governo/Preço Fábrica] [(PMVG/PF)] **	Preço praticado em compras públicas***
Ocrelizumabe caixa com 1 frasco-ampola de 10 mL (300 mg/10 mL).	R\$ 5.642,04 (sem impostos) R\$ 7.808,67 (com impostos)	R\$ 19.616,67/ R\$ 24.569,98	R\$24.240,86

*Preço do tratamento anual apresentado pelo demandante (equiparação com o natalizumabe) dividido por quatro ampolas (quantidade recomendada na bula do medicamento).

**LISTA DE PREÇOS DE MEDICAMENTOS - PREÇOS FÁBRICA E MÁXIMOS DE VENDA AO GOVERNO, Secretaria Executiva CMED, ICMS 0% [02/01/2020]. [acessar em: <http://portal.anvisa.gov.br/listas-de-precos>.]

*** Registro do menor preço de compras públicas do medicamento ocrelizumabe no painel de preços. Acesso em 06/01/2020. Disponível em: <http://paineldeprecos.planejamento.gov.br/analise-materiais>

6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas apresentadas pelo demandante Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A. sobre eficácia, segurança, custo-minimização e impacto orçamentário do ocrelizumabe, para o tratamento de pacientes adultos com EMRR em alternativa ou contra-indicação ao natalizumabe, visando avaliar a sua incorporação no SUS.

6.1 Evidências apresentadas pelo demandante

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

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

População	Pacientes adultos com EMRR
Intervenção (tecnologia)	Ocrelizumabe
Comparação	Natalizumabe
Desfechos (Outcomes)	Taxa anualizada de surtos, taxa de pacientes livres de surtos, progressão da incapacidade confirmada, melhora da incapacidade confirmada, desfechos de ressonância magnética (RM), qualidade de vida relacionada à saúde e segurança.
Tipo de estudo	Meta-análises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais.

Pergunta: O uso do ocrelizumabe é eficaz, seguro e custo-efetivo em pacientes com EMRR quando comparado ao natalizumabe?

O demandante conduziu uma busca sistematizada com base na pergunta PICO estruturada acima e por meio de estratégia de busca nas bases *The Cochrane Library*, MEDLINE via Pubmed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) e Embase (Anexo A). Além disso, foram conduzidas buscas complementares em websites de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) e instituições

correlatas e suas bases de dados. Buscas eletrônicas foram complementadas por buscas manuais de referências bibliográficas e resumos de publicações selecionadas. O demandante selecionou 759 títulos, incluindo duplicatas (Anexo B) e, por fim, incluiu três estudos, de acordo com os critérios de elegibilidade:

- Meta-análises, RS, ensaios clínicos randomizados (ECR) e estudos observacionais;
- Pacientes adultos com EMRR, que utilizaram ocrelizumabe como tratamento;
- Comparações diretas e indiretas com natalizumabe

E de exclusão:

- Estudos com natalizumabe em posologia *off-label* como comparador;
- Estudos com pacientes adultos de EMPP que utilizaram ocrelizumabe como tratamento;
- Estudos sem comparação direta ou indireta de ocrelizumabe com natalizumabe.

6.2 Avaliação crítica da demanda

Por meio de avaliação crítica do relatório do demandante foram consideradas adequadas a pergunta PICO, a estratégia de busca realizada, os critérios de elegibilidade definidos, a seleção dos estudos, além da avaliação do risco de viés dos estudos incluídos. Entendeu-se que a solicitação demanda a incorporação do ocrelizumabe para a mesma linha do natalizumabe no PCDT vigente, ou para aqueles com contraindicação a ele.

Com base na pergunta PICO estruturada pelo demandante e apresentada acima foram selecionadas três referências, avaliadas nessa análise crítica (Quadro 03).

Quadro 03. Avaliação dos estudos selecionados pelo demandante.

ESTUDOS SELECIONADOS PELO DEMANDANTE	AVALIAÇÃO DA SECRETARIA-EXECUTIVA DA CONITEC	
	INCLUÍDOS	EXCLUÍDOS - MOTIVOS
Li et al. 2019	X	
McCool et al. 2019	X	
Lucchetta et al. 2018	X	

Além dos estudos apresentados pelo demandante, considerou-se relevante a realização de nova busca na literatura por artigos científicos, com o objetivo de localizar evidências complementares sobre o tema. A estratégia de busca realizada foi baseada nos critérios estabelecidos no PICO do demandante (Apêndice A).

Com base nos critérios de inclusão e exclusão, na estratégia de busca e nas referências dos artigos selecionados, foram incluídos dois estudos, além dos três selecionados pelo demandante: Lucchetta et al., 2019 e Xu et al., 2018 (Apêndice B).

6.2.1. Evidência clínica

Foram incluídas cinco revisões sistemáticas com meta-análise em rede comparando medicamentos modificadores da doença (MMD) em pacientes com EMRR (Quadro 04).

Quadro 04. Estudos incluídos no relatório.

Autor	Tipo de estudo	Ano
Xu et al.	Revisão sistemática com meta-análise em rede	2018
Lucchetta et al.	Revisão sistemática com meta-análise em rede	2018
Li et al.	Revisão sistemática com meta-análise em rede	2019
McCool et al.	Revisão sistemática com meta-análise em rede	2019
Lucchetta et al.	Revisão sistemática com meta-análise em rede	2019

6.2.2. Descrição dos estudos incluídos

Xu et al., 2018

Xu e colaboradores realizaram uma RS para investigar a eficácia e a segurança de MMD para o tratamento da EMRR. Nesta, foram incluídos estudos comparando natalizumabe, alentuzumabe, daclizumabe, ocrelizumabe, betainterferona ou placebo, gerando uma classificação relativa dos tratamentos. O desfecho primário de eficácia foi a taxa anualizada de surtos e o de segurança foi a proporção de pacientes com qualquer evento adverso (EA) grave. Os desfechos secundários incluíram a porcentagem de pacientes sem surtos, a incidência de pacientes com lesões hipertensas novas ou aumentadas em T2 na RM do cérebro, proporção de pacientes com qualquer tipo de evento adverso e taxa de descontinuação devido a EA.

Uma meta-análise em rede comparando todas as intervenções com dados diretos e indiretos foi realizada. Betainterferona foi o tratamento de comparação mais comum (comparado com outros seis regimes) e nenhuma comparação direta entre os medicamentos biológicos foi realizada. Um total de 12 estudos, incluindo 8.259 pacientes, avaliaram a taxa anualizada de surtos e 14 estudos com 9.412 pacientes a taxa de incidência de EA graves.

Limitações: Foram incluídos estudos com a população diferente dos critérios de inclusão da pergunta de pesquisa (Pacientes com EM primariamente progressiva (EMPP)) também foram incluídos. O estudo relata uma heterogeneidade na definição de EA grave nos estudos incluídos e a duração de quatro dos 14 estudos foi de seis meses, o que pode influenciar na taxa anualizada de surtos encontrada.

Lucchetta et al., 2018

Lucchetta e colaboradores conduziram uma RS com meta-análise em rede para avaliar a eficácia e segurança de todos os MMD no tratamento de pacientes com EMRR. Foram incluídos na RS ECR de fase II ou mais, inclusive estudos *post hoc*, que avaliaram a eficácia, segurança ou qualidade de vida (QV) dos MMD como monoterapia (comparação direta ou *versus* placebo) em adultos com EMRR. Os MMD selecionados para análise foram alentuzumabe, azatioprina, cladribina, daclizumabe, fumarato dimetila, fingolimode, glatirâmer, betainterferonas, natalizumabe, ocrelizumabe,

rituximabe e teriflunomida. Os desfechos avaliados foram a taxa anualizada de surto, a progressão confirmada da incapacidade (em 12 e 24 semanas), a melhora confirmada da incapacidade (em 12 e 24 semanas), a descontinuação do tratamento por eventos adversos e a alteração na QV. Tanto meta-análises em pares quanto meta-análises em rede foram conduzidas, usando modelos fixos e randômicos. Também foram realizadas análises de sensibilidade, porém não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas nos diferentes cenários explorados.

Após a busca sistemática na literatura, foram incluídos 40 ECR na RS e 37 na meta-análise, com um total de 29.150 participantes. Ao todo, 15 dosagens aprovadas de MMD foram identificadas, com 16 ECR comparando terapias ativas, 14 comparando diferentes doses de MMD e 10 avaliando o tratamento ativo contra placebo. Nenhum estudo avaliando azatioprina ou rituximabe cumpriu os critérios de inclusão e pôde ser incluído na RS. A maioria dos estudos teve um seguimento de 96 semanas. Não foi possível meta-analisar os desfechos de melhora da incapacidade, nem o de alteração da QV.

Limitações: Os únicos estudos que avaliaram o ocrelizumabe foram dois ECR: um de fase II que o comparou com o placebo e a betainterferona, e outro de fase III, comparando-o apenas com a betainterferona. Assim, não houve comparação direta entre ocrelizumabe e natalizumabe, o que pode gerar incertezas nas estimativas de efeito. Adicionalmente, diversos estudos incluídos na RS e na meta-análise não relatavam se os pacientes incluídos eram ou não virgens de tratamento, o que poderia ser um fator de confusão na análise dos resultados.

Li et al., 2019

Li e colaboradores conduziram uma revisão sistemática com meta-análise em rede de ensaios clínicos randomizados para comparar a eficácia e a aceitabilidade de MMD em pacientes com EMRR. Os MMD analisados foram betainterferona 1b (Betaseron), betainterferona 1a (Avonex), acetato de glatiramer, mitoxantrona, betainterferona 1a (Rebif), natalizumabe, fingolimode, terifunomida, dimetilfumarato, peginterferon beta-1a (Plegridy), alentuzumabe e ocrelizumabe. O período de acompanhamento foi de 24 meses. Se o acompanhamento do estudo fosse maior que 24 meses, análises de subconjunto foram realizadas. Se menor, buscou-se por mais resultados de 24 meses, excluindo os ensaios com *cross-over*. Os desfechos primários foram taxa de surto, medida pelo número total de participantes que tiveram pelo menos um surto nos 24 meses, e a descontinuação do tratamento, medido por meio do número de pacientes que se retiraram do estudo devido a EA ao longo dos 24 meses. O secundário, número de participantes que tiveram progressão da incapacidade em 24 meses, definido por um aumento de pelo menos 1,5 pontos na escala Expandida do Estado de Incapacidade (EDSS - *Expanded Disability Status Scale*) para pacientes com pontuação inicial de 1,0 ou mais e um aumento de pelo menos 0,5 para participantes com pontuação inicial de 5,5 ou mais, sustentada por três ou seis meses. O desfecho de segurança foi o número de participantes com eventos adversos graves ao longo de 24 meses. As meta-análises pareadas foram conduzidas usando modelo de efeitos fixos e aleatórios.

Vinte e três estudos, realizados entre 1987 e 2018, com 14.096 participantes foram incluídos na análise. Dos participantes, 10.298 foram alocados para o grupo de MMD e 3.798 do placebo. A maioria dos estudos foi conduzida na Europa e América do Norte, apenas um na Ásia. Da amostra, 70% eram do sexo feminino e idade média variando de 18 a 55 anos. A média de EDSS dos participantes no estudo variou de 0 a 5.

Limitações: O objetivo desta meta-análise foi avaliar dois anos de acompanhamento, mantendo outros estudos fora da análise. Além disso, sendo a EMRR uma doença crônica, esse estudo demonstra apenas os dois primeiros anos de acompanhamento. Poucos estudos publicados avaliam a eficácia a médio e longo prazo dos MMD.

McCool et al., 2019

McCool e colaboradores realizaram uma revisão sistemática da literatura e uma meta-análise em rede para avaliar a eficácia e segurança do ocrelizumabe comparado com outros MMD para o tratamento de pacientes com EMRR. Um total de 33 ensaios clínicos randomizados, comparando o ocrelizumabe a outros 12 regimes de tratamento (alentuzumabe, natalizumabe, cladribina, daclizumabe, fingolimode, fumarato dimetila, betainterferon 1a, betainterferon 1b, pegylated betainterferon 1a, acetato de glatirâmer e teriflunomida) foram incluídos. Os desfechos de eficácia de interesse para a meta-análise em rede foram a progressão confirmada da incapacidade em 12 semanas e a taxa anualizada de surtos. Os principais desfechos de segurança incluíram EA graves e descontinuação devido a um EA. Além desses, também avaliaram a progressão confirmada da incapacidade em 24 semanas, a proporção de pacientes livres de surtos e qualquer causa de descontinuação. Todos os desfechos foram analisados usando abordagem Bayesiana padrão e análises de *Intention to treat* (ITT) foram conduzidas, quando disponíveis.

Limitações: Os autores relataram limitações acerca dos resultados de segurança da meta-análise, visto que os ensaios clínicos não foram estatisticamente idealizados para analisar segurança, os eventos incluídos foram registrados apenas durante o período experimental. Os resultados meta-analisados são de estudos conduzidos nos últimos 30 anos, tendo a história natural da doença mudado, o que pode resultar em taxas de surto diferentes. Ademais, o curto prazo dos estudos pode não ser relevante para avaliação dos desfechos a longo prazo.

Lucchetta et al., 2019

Lucchetta e colaboradores conduziram uma revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais, com meta-análise em rede, com o objetivo de sintetizar as evidências disponíveis acerca da segurança dos MMD disponíveis para tratamento da EMRR. Foram incluídos na RS estudos que avaliassem adultos diagnosticados com EMRR em uso de qualquer dos seguintes medicamentos em monoterapia: alemtuzumabe, cladribina, fumarato de dimetila, fingolimode, acetato de glatirâmer (nas apresentações de 20 e 40 mg), betainterferona-1a (30 mg e 44mcg), betainterferona-1b, interferona peguilado, natalizumabe, ocrelizumabe e teriflunomida (7 e 14 mg). Os desfechos avaliados foram estritamente de segurança. Foram considerados elegíveis estudos observacionais de coorte e caso-

controle, e ensaios clínicos controlados de fase II ou superior (inclusive análises *post hoc*). As meta-análises em rede foram realizadas em estrutura *Bayesiana*, e foram testados tanto modelos fixos quanto randômicos. Especificamente para a comparação natalizumabe *versus* fingolimode, apenas o desfecho de descontinuação do tratamento por eventos adversos foi avaliado e os dados da meta-análise foram provenientes exclusivamente de ECR.

Limitações: Foram excluídos da RS estudos com acompanhamento longo (>162 semanas), sem explicação do motivo de se realizar essa restrição. Considerando que a EMRR é uma doença crônica, espera-se que estudos mais longos possam elucidar melhor os efeitos do tratamento (em termos de eficácia e segurança) em longo prazo. Adicionalmente, um importante desfecho de segurança relatado nos ECR do ocrelizumabe é a incidência de neoplasias. Muito embora o estudo pivotal do medicamento (Hauser et al., 2017) tenha sido incluído na RS de Lucchetta et al. (2019), não é relatado esse evento adverso para o ocrelizumabe, nem mesmo no material suplementar do artigo que apresenta uma meta-análise para esse desfecho.

As características gerais dos estudos incluídos estão apresentadas no quadro 05.

Quadro 05. Características gerais das RS com meta-análises em rede incluídas

Estudos incluídos	Intervenções	População	Desfechos
Xu et al., 2018 14 ECR 9.412 pacientes	7 regimes de tratamento: <ul style="list-style-type: none"> • natalizumabe • natalizumabe+betainterferona • alentuzumabe • daclizumabe • ocrelizumabe • betainterferona • placebo 	Pacientes com EMRR	Primários: <ul style="list-style-type: none"> • taxa anualizada de surtos; • proporção de pacientes com EA graves. Secundários: <ul style="list-style-type: none"> • % de pacientes sem surtos; • incidência de pacientes com lesões hiperintensas novas ou aumentadas em T2 na RM do cérebro; • proporção de pacientes com qualquer EA • incidência de descontinuação devido a EA
Lucchetta et al., 2018 40 ECR 29.150 pacientes	13 regimes de tratamento: <ul style="list-style-type: none"> • alentuzumabe • azatioprina • cladribina • daclizumabe • fumarato dimetila • fingolimode • glatirâmer • betainterferonas • natalizumabe • ocrelizumabe • rituximabe • teriflunomida • placebo 	Pacientes com EMRR	Primários: <ul style="list-style-type: none"> • taxa anualizada de surtos • alteração na QV Secundários: <ul style="list-style-type: none"> • progressão confirmada da incapacidade (em 12 e 24 semanas) • melhora confirmada da incapacidade (em 12 e 24 semanas) • descontinuação do tratamento por EA

<p>Li et al., 2019 23 ECR 14.096 pacientes</p>	<p>12 regimes de tratamento:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● alentuzumabe ● ocrelizumabe ● mitoxantrona ● natalizumabe ● fingolimode ● peginterferon beta 1A ● fumarato dimetila ● teriflunomida ● acetato de glatiramer ● IFN beta 1a ● IFN beta 1b ● placebo 	<p>Pacientes com EMRR</p>	<p>Primários:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● taxa de surto em 24 meses ● descontinuação do tratamento por EA em 24 meses <p>Secundários:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● progressão da incapacidade em 24 meses ● EA graves ao longo de 24 meses
<p>McCool et al., 2019 33 ECR</p>	<p>13 regimes de tratamento:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● alentuzumabe ● natalizumabe ● ocrelizumabe ● cladribina ● daclizumabe ● fingolimode ● dimetil fumarato ● betainterferon 1a ● betainterferon 1b ● pegylated betainterferon 1a ● acetato de glatiramer ● teriflunomida ● placebo 	<p>Pacientes com EMRR</p>	<p>Primários:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● taxa anualizada de surtos ● progressão confirmada da incapacidade (12 semanas) ● eventos adversos graves ● descontinuação devido a EA <p>Secundários:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● progressão confirmada da incapacidade (24 semanas) ● Proporção de pacientes sem surtos ● qualquer causa de descontinuação do tratamento
<p>Lucchetta et al., 2019 33 ECR 14 coortes 26.892 participantes</p>	<p>15 regimes de tratamento:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● alentuzumabe ● natalizumabe ● ocrelizumabe ● cladribina ● fingolimode ● fumarato dimetila ● betainterferona 1a 30 mg ● betainterferona 1a 44 mcg ● betainterferon 1b ● peg-betainterferona ● acetato de glatiramer 20 mg ● acetate de glatirâmer 40 mg ● teriflunomida 7 mg ● teriflunomida 14 mg ● placebo 	<p>Pacientes com EMRR</p>	<p>Segurança:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● descontinuação do tratamento por eventos adversos em 96 semanas

EA: evento adverso; ECR: ensaio clínico randomizado; EMRR: esclerose múltipla remittente recorrente; RM: ressonância magnética; QV: qualidade de vida.

6.2.3. Resultados dos desfechos avaliados

Os resultados dos estudos foram descritos de acordo com os desfechos primários: taxa anualizada de surto, taxa de surto em 24 meses e eventos adversos (EA) graves; e secundários: porcentagem de pacientes sem surtos, número de pacientes com lesões hiperintensas novas ou aumentadas em T2 na RM do cérebro, proporção de pacientes com qualquer tipo de EA e taxa de incidência de descontinuação devido a EA.

6.2.3.1. Desfechos primários

- Taxa anualizada de surtos

No estudo de Xu e colaboradores (2018), o ocrelizumabe apresentou efeito protetor para a taxa anualizada de surtos com diferença estatisticamente significativa apenas em relação ao placebo [Risco Relativo (RR) 0,13; Intervalo de Confiança (IC) 95% 0,09-0,20] e à betainterferona (RR 0,45; IC95% 0,36-0,56). O natalizumabe em relação ao ocrelizumabe não apresentou diferença estatisticamente significativa neste desfecho (RR 0,90; IC95% 0,55-1,48). Os rankogramas (*rankings* baseados em probabilidade) mostraram que o natalizumabe associado à betainterferona-1a apresentou melhor desempenho em termos de diminuição da taxa anualizada de surto, seguido por alentuzumabe, natalizumabe, daclizumabe, ocrelizumabe, betainterferona-1a e placebo.

A meta-análise em rede do estudo de Lucchetta e colaboradores (2018) para a taxa anualizada de surtos incluiu 32 estudos (n=38.298 pacientes-ano). Todas as terapias foram estatisticamente superiores ao placebo. O natalizumabe apresentou melhor desempenho para esse desfecho, em comparação ao ocrelizumabe (RR 0,84; IC95% 0,65-1,10), porém não houve diferença estatisticamente significativa. Na análise SUCRA, o natalizumabe apresentou maior probabilidade de ser a melhor alternativa (96%) quando comparado ao ocrelizumabe (85%).

McCool et al (2019) incluiu 17 diferentes tratamentos, de 30 estudos, para avaliação desse desfecho. Na comparação do ocrelizumabe com o natalizumabe também não foram observadas diferenças estatisticamente significantes (RR 1,07; IC95% 0,77- 1,46) (Quadro 06).

Quadro 06. Desfecho taxa anualizada de surto

Estudo	Taxa anualizada de surto
Xu et al (2018)	RR (Nat/Ocre) 0,90; IC95% 0,55-1,48
Lucchetta et al (2018)	RR (Nat/Ocre) 0,84; IC95% 0,65-1,10
McCool et al (2019)	RR (Ocre/Nat) 1,07; IC95% 0,77- 1,46

- Taxa de surto em 24 meses

Na meta-análise pareada conduzida por Li et al (2019), ocrelizumabe apresentou efeito protetor para a taxa de surtos, sem diferença estatisticamente significativa quando comparado ao natalizumabe (RR 0,96; IC95% 0,74-1,25).

- Eventos adversos graves

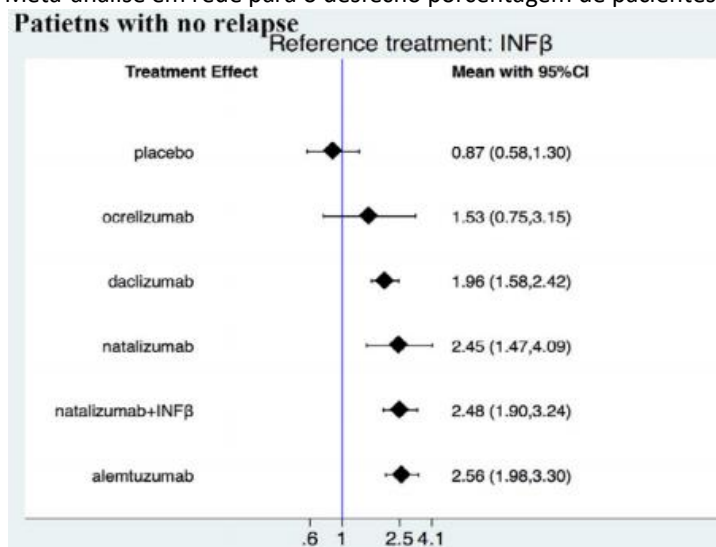
No estudo de Xu et al. (2018) todos os tratamentos com MMD tiveram taxa de incidência de EA graves semelhantes, exceto o placebo, que apresentou uma tendência de EA mais graves. Quando se comparou o natalizumabe com o ocrelizumabe também não foram observadas diferenças (RR 1,06; IC95% 0,57-1,96). Li et al (2019) avaliaram EA graves ao longo de 24 meses, não encontrando diferença estatisticamente significativa quando se comparou o natalizumabe com o ocrelizumabe (RR 1,01; IC95% 0,37-2,79). A comparação entre o ocrelizumabe e outros MMD na meta-análise de McCool et al (2019) mostrou que não há evidência de diferença entre eles quanto ao risco de EA.

6.2.3.2. Desfechos secundários

- Porcentagem de pacientes sem surtos

Em Xu et al (2018), os pacientes que receberam MMD, com exceção do ocrelizumabe, tiveram mais chances de estarem livres de surtos quando comparados com a betainterferona (Figura 02). O placebo e o ocrelizumabe não apresentaram diferença estatisticamente significativa (RR 0,87; IC95% 0,58-1,3 e RR 1,53; IC95% 0,75-3,15, respectivamente).

Figura 02. Meta-análise em rede para o desfecho porcentagem de pacientes sem surtos.



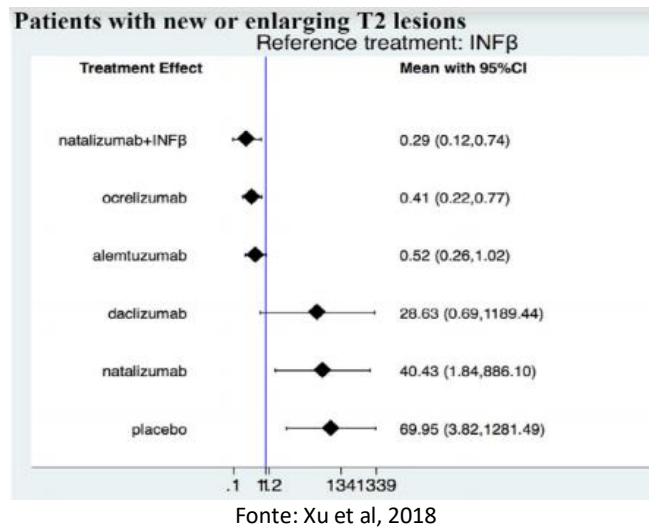
Fonte: Xu et al, 2018

Na meta-análise conduzida por McCool et al (2019), o ocrelizumabe apresentou maior chance de pacientes sem surtos em relação ao natalizumabe, mas sem diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos (OR 1,61; IC95% 0,84-3,25).

- Número de pacientes com lesões hiperintensas novas ou aumentadas em T2 na RM do cérebro

No estudo de Xu e colaboradores (2018), o ocrelizumabe mostrou um efeito protetor para o aumento ou desenvolvimento de novas lesões em T2 quando comparado à betainterferona (RR 0,41; IC95% 0,22-0,77), enquanto o natalizumabe apresentou um risco 40 vezes maior de aumento ou desenvolvimento de novas lesões em T2 quando comparado à betainterferona (RR 40,43; IC95% 1,84-886,1) (Figura 03).

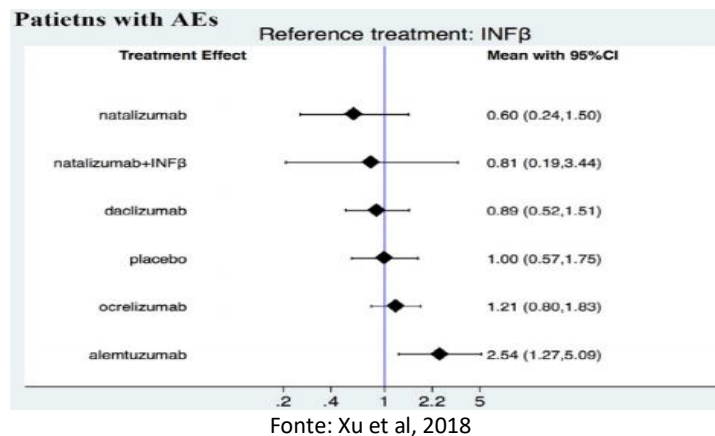
Figura 03. Meta-análise em rede para o desfecho - Lesões hiperintensas novas ou aumentadas em T2.



- Proporção de pacientes com qualquer tipo de EA

Em Xu et al (2018), a maioria dos regimes de tratamento não apresentou diferença estatisticamente significativa no risco de EA, com exceção do alemtuzumabe, que apresentou risco significativamente maior (RR 2,54; IC95% 1,27-5,09) (Figura 04).

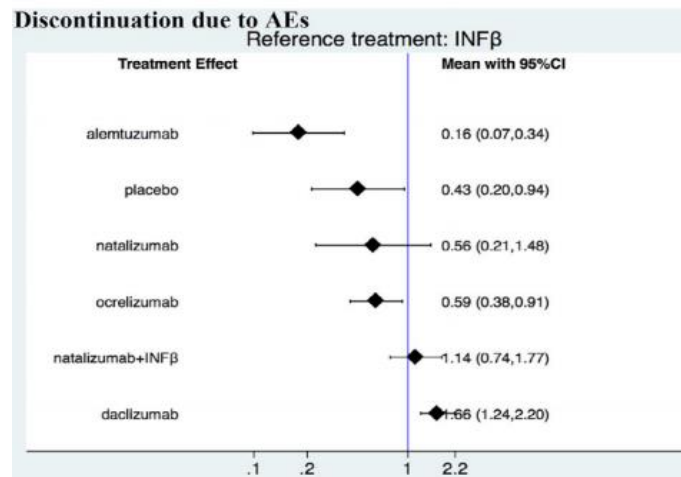
Figura 04. Meta-análise em rede para o desfecho qualquer tipo de EA.



- Descontinuação do tratamento devido a EA

No estudo de Xu et al (2018), o ocrelizumabe apresentou um efeito protetor em relação à descontinuação devido a EA (RR 0,59; IC95% 0,39-0,91). O natalizumabe não apresentou diferença estatisticamente significante quando comparado à betainterferona (RR 0,56; IC95% 0,21-1,48) (Figura 05).

Figura 05. Meta-análise em rede para o desfecho - Descontinuação do tratamento devido a EA.



Fonte: Xu et al, 2018

A meta-análise em rede realizada por Lucchetta e colaboradores (2018) para o desfecho descontinuação do tratamento por EA incluiu 17 estudos com 12.221 pacientes. De uma forma geral, todos os MMD apresentaram segurança equiparável. O ocrelizumabe apresentou menor risco de descontinuação do tratamento por EA quando comparado ao natalizumabe (RR 1,50; IC95% 0,28-5,70), sem diferença estatisticamente significativa. Os resultados das meta-análises em pares confirmaram os resultados obtidos na meta-análise em rede.

Li et al (2019) não observaram diferenças estatisticamente significantes durante os 24 meses de acompanhamento entre ocrelizumabe e natalizumabe na descontinuação do tratamento (RR 0,86; IC95% 0,20-3,70).

McCool et al (2019) não observou evidência de diferença entre ocrelizumabe e quaisquer outros tratamentos na descontinuação do tratamento devido a EA.

O estudo de Lucchetta e colaboradores (2019) não identificou diferença estatisticamente significativa entre natalizumabe e ocrelizumabe para desfecho de descontinuação do tratamento em decorrência de eventos adversos (RR 1,24; IC95% 0,29 - 6,31).

- Progressão confirmada da incapacidade (em 12 e 24 semanas)

A meta-análise em rede conduzida por Lucchetta et al (2018) para o desfecho progressão da incapacidade em 12 semanas (n= 16 estudos; 13.510 pacientes) revelou que o ocrelizumabe foi mais eficaz que o natalizumabe, no entanto, sem diferença estatisticamente significativa (HR 1,40; IC95% 0,68-2,8). As análises de progressão da incapacidade em 24 semanas (n= 16 ensaios; 13.410 pacientes) apresentaram o contrário, superioridade do natalizumabe em comparação ao ocrelizumabe (HR 0,91; IC95% 0,50-1,70), sem diferença estatística.

A meta-análise de Li et al. (2019) avaliou a progressão da incapacidade apenas em três meses, já que em seis meses havia dados inadequados para realizá-lo. Em três meses não foram observadas diferenças estatisticamente significantes entre o ocrelizumabe e o natalizumabe (RR 0,74; IC95% 0,40-1,38).

Ao avaliar a progressão da incapacidade do ocrelizumabe em relação ao natalizumabe, a meta-análise conduzida por McCool et al (2019) também não encontrou diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos em 12 e 24 semanas [(HR 0,67; IC95% 0,38- 1,18) e (HR 0,97; IC95% 0,44-2,07), respectivamente].

6.2.4. Qualidade metodológica dos estudos incluídos

O risco de viés das RS incluídas foi avaliado por meio da ferramenta AMSTAR 2 (SHEA et al., 2017). As revisões de Xu et al. (2018), Li et al. (2019) e Lucchetta et al. (2019) apresentaram qualidade criticamente baixa e McCool et al. (2019) baixa. Já o estudo de Lucchetta et al. (2018) apresentou qualidade alta por atender os critérios da ferramenta utilizada de forma satisfatória (Apêndice C).

6.2.5. Conclusão das evidências

Foram incluídas cinco RS com meta-análise em rede avaliando a eficácia e segurança de MMD no tratamento da EMRR. Nenhuma comparação direta entre natalizumabe e ocrelizumabe foi encontrada, portanto, foram consideradas evidências indiretas para comparar os dois tratamentos.

Com relação aos desfechos primários, tanto para a taxa anualizada de surto, quanto para a incidência de EA graves, não houve diferença estatisticamente significativa entre ocrelizumabe e natalizumabe. O desfecho de porcentagem de pacientes sem surtos não evidenciou vantagem para o ocrelizumabe quando comparado aos demais tratamentos. Já na avaliação da segurança, não houve diferença estatisticamente significativa entre os tratamentos para a descontinuação por EA.

O risco de viés dos estudos foi avaliado pela ferramenta AMSTAR 2, e como resultado, Xu et al. (2018), Li et al. (2019), e Lucchetta et al. (2019) apresentaram qualidade criticamente baixa, McCool et al. (2019) baixa, enquanto Lucchetta et al. (2018) apresentou alta qualidade metodológica.

7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

7.1 Avaliação econômica

O demandante apresentou uma análise de custo-minimização, que foi avaliada com base nas Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde (BRASIL, 2014) (Quadro 07).

Quadro 07. Características do método do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante

PARÂMETRO	ESPECIFICAÇÃO	COMENTÁRIOS
Tipo de estudo	Custo-minimização	Adequado. As evidências sugerem que a eficácia de ocrelizumabe é semelhante à de natalizumabe nos principais desfechos.
Alternativas comparadas (Tecnologia/intervenção X Comparador)	Ocrelizumabe x Natalizumabe	De acordo.

População em estudo e subgrupos	Pacientes adultos com EMRR, de acordo com as características dos pacientes incluídos no estudo OPERA.	De acordo.
Desfecho(s) de saúde utilizados	Eficácia	Adequado. Assumiu-se a equivalência de eficácia, avaliada por meio de desfechos primários e secundários das evidências incluídas.
Horizonte temporal	12 meses	De acordo. No entanto, a avaliação apresentada compreende ao primeiro ano e aos anos subsequentes.
Taxa de desconto	Não se aplica	Adequado.
Perspectiva da análise	SUS	Adequado.
Medidas da efetividade	Desfechos primários e secundários provenientes dos estudos incluídos	Como foi conduzida uma análise de custo-minimização, considerou-se a ausência de diferença estatisticamente significativa entre o natalizumabe e o ocrelizumabe quanto aos desfechos avaliados pelos estudos incluídos.
Medidas e quantificação dos desfechos baseados em preferência (utilidades)	Não se aplica	De acordo.
Estimativa de recursos despendidos e de custos	Custos médicos diretos (TMD, pré-medicação, administração, monitoramento, EA e surtos de EM)	De acordo.
Unidade monetária utilizada, data e taxa da conversão cambial (se aplicável)	Real	Adequado.
Método de modelagem	Não se aplica	De acordo.
Pressupostos do modelo	Não se aplica	De acordo.
Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio	Determinística	De acordo. Cenário alternativo considerando a incidência de impostos sobre o ocrelizumabe

O demandante realizou uma análise de custo-minimização, considerando a equivalência de eficácia entre o natalizumabe e o ocrelizumabe, com horizonte temporal de 12 meses. Para o cálculo do custo total de tratamento, foram incluídos os custos dos medicamentos, da pré-medicação, da administração, do monitoramento, dos custos de manejo dos EA e dos surtos na EM.

7.2.1. Estimativa de recursos e custos

- Custo dos medicamentos

Para a incorporação de ocrelizumabe, o demandante definiu um custo anual de R\$ 22.568,16 sem impostos ou R\$ 31.234,69 com impostos PIS/COFINS e ICMS 17%. Para natalizumabe, que tem isenção de impostos, foi obtido o custo anual de tratamento de R\$22.568,16, utilizando o valor de negociação mais recente entre o governo federal e o fabricante (R\$ 1.880,68 por frasco-ampola x 12 meses) (Quadro 08).

Quadro 08. Custo anual do tratamento com os medicamentos

	Ocrelizumabe	Natalizumabe
Tratamento anual sem impostos	R\$ 22.568,16	R\$ 22.568,16
Tratamento anual com impostos	R\$ 31.234,69	-

- Custo da pré-medicação

A bula do ocrelizumabe recomenda uma pré-medicação antes de cada administração do medicamento. A dose recomendada de metilprednisolona é de 100mg via IV, a de difenidramina adotada foi de 30 mg via IV (a bula recomenda de 10 a 50 mg), além de uma dose média de paracetamol de 2.750 mg (Quadro 09).

Quadro 09. Custo anual de pré-medicação

	Ocrelizumabe (1º ano)	Ocrelizumabe (anos subsequentes)	Natalizumabe
Metilprednisona	R\$ 26,64	R\$ 7,10	-
Difenidramina	R\$ 0,66	R\$ 17,76	-
Paracetamol	R\$ 37,96	R\$ 0,44	-
Total	R\$ 26,64	R\$ 25,30	

- Custo da administração

O custo da administração considerado pelo demandante levou em conta o mesmo custo da APAC do “Procedimento 03.04.02.042-7 - Monoquimioterapia do carcinoma de mama HER-2 positivo - 1º linha”, que é comprado de forma centralizada pelo Ministério da Saúde, sendo o valor da APAC para cobertura dos custos da administração IV no valor de R\$34,00. Entretanto, a pactuação dos medicamentos do componente especializado ocorre de maneira distinta dos medicamentos oncológicos. O procedimento do SIGTAP para administração de medicamentos do componente especializado é “03.01.10.001-2 – Administração de Medicamentos na Atenção Especializada”, equivalente a R\$ 0,63 (Quadro 10).

Quadro 10. Custo com a administração dos medicamentos estimado pelo demandante

	Ocrelizumabe (1º ano)	Ocrelizumabe (anos subsequentes)	Natalizumabe
Custo anual Procedimento 03.04.02.042-7	3 administrações: R\$ 102,00	2 administrações: R\$ 68,00	12 administrações: R\$ 408,00
Custo anual Procedimento 03.01.10.001-2	3 administrações: R\$ 1,89	2 administrações: R\$ 1,26	12 administrações: R\$7,56

Como há uma grande amplitude entre os dois custos, o custo da administração não foi imputado no modelo de forma a evitar as possíveis incertezas associadas.

- Custo do monitoramento

O demandante também imputou custos com o monitoramento dos pacientes, incluindo exames clínicos necessários para a avaliação do estado de saúde do paciente. No modelo, para o ocrelizumabe foram imputados apenas o custo de testes para a determinação de infecção ativa por hepatite B (Quadro 11). Já para o início do natalizumabe, considerou o custo de monitoramento frequente de parâmetros sanguíneos, devido ao risco de LEMP (Quadro 12).

Quadro 11. Custo com monitoramento do ocrelizumabe apresentado pelo demandante.

Custo com monitoramento - ocrelizumabe	Frequência	Quantidade	Custo unitário	Custo Total
HBsAg	100%	1	R\$ 18,55	R\$ 18,55
Anti-HBs	100%	1	R\$ 18,55	R\$ 18,55
Anti-HBs IgM	100%	1	R\$ 18,55	R\$ 18,55
Anti-HBc total	100%	1	R\$ 18,55	R\$ 18,55
HbeAg	100%	1	R\$ 18,55	R\$ 18,55
Anti-HBe	100%	1	R\$ 18,55	R\$ 18,55
Consulta médica	100%	2	R\$ 10,00	R\$ 20,00
TOTAL (primeiro ano)				R\$ 131,30
TOTAL (anos subsequentes)				R\$ 20,00

Quadro 12. Custo com monitoramento do natalizumabe apresentado pelo demandante.

Custo com monitoramento - natalizumabe	Frequência	Quantidade	Custo unitário	Custo Total
Consulta médica	100%	4	R\$ 10,00	R\$ 40,00
Hemograma completo	100%	12	R\$ 4,11	R\$ 49,32
Dosagem de fosfatase alcalina	100%	1	R\$ 2,01	R\$ 2,01
Gama GT	100%	1	R\$ 3,51	R\$ 3,51
Dosagem de transaminase glutamico-oxalacetica	100%	1	R\$ 2,01	R\$ 2,01
Dosagem de transaminase glutamico- piruvica	100%	1	R\$ 2,01	R\$ 2,01
Dosagem de bilirrubinas	100%	1	R\$ 2,01	R\$ 2,01
anti-JCV	100%	2	R\$ 9,25	R\$ 18,50
RMN (anual - todos os pacientes)	100%	1	R\$ 268,75	R\$ 268,75
RMN (a cada 6 meses - alto risco LEMP)	50%	1	R\$ 268,75	R\$ 134,38
TOTAL (primeiro ano)				R\$ 522,50

- Custos de manejo dos eventos adversos

O demandante definiu os custos de manejo de EA por meio de *microcosting*, considerando apenas os cinco EA mais frequentes, que ocorreram em mais de 10% dos pacientes (Quadro 13).

Quadro 13. Custo de manejo de eventos adversos.

Custo com manejo de eventos adversos	% EA - Ocrelizumabe	% EA - Natalizumabe	Custo por evento	Ocrelizumabe	Natalizumabe
Reação infusional	34%	-	R\$ 10,00	R\$ 3,40	-
Nasofaringite	15%	-	R\$ 10,00	R\$ 1,50	-
Infecção do trato respiratório superior	15%	-	R\$ 26,44	R\$ 3,97	-
Infecção do trato urinário	12%	20%	R\$ 35,36	R\$ 4,24	R\$ 7,07
Cefaleia	11%	38%	R\$ 52,88	R\$ 5,82	R\$ 20,09
Depressão	-	19%	R\$ 22,60	-	R\$ 4,29
Artralgia	-	19%	R\$ 20,63	-	R\$ 3,92
Fadiga	-	27%	R\$ 29,60	-	R\$ 7,99
TOTAL				R\$ 18,93	R\$ 43,37

- Custo de manejo dos surtos na EM

Para o custo com manejo de surto, o demandante utilizou o procedimento do DATASUS “03.03.04.028-9: Tratamento de Surto de Esclerose Múltipla”, imputando um surto ao ano para cada paciente, independente do

tratamento, referente a R\$ 492,75. No entanto, apesar dos estudos incluídos (meta-análises em rede) mostrarem que não há diferença na taxa anualizada de surto entre as duas intervenções, os ensaios clínicos pivotais dos medicamentos relatam uma taxa anualizada de surto menor que 100% para ambos. Assim, considerou-se na análise a frequência de tratamento de surto a partir da taxa anualizada de surto do estudo Polman et al (2006) para o natalizumabe, equivalente a 23%, e de 16% para o ocrelizumabe, proveniente do estudo Hauser et al (2017) (Quadro 14).

Quadro 14. Custo de manejo de surtos relacionados à esclerose múltipla

	Frequência	Custo unitário	Custo Total
Natalizumabe	23%	R\$ 492,75	R\$ 113,33
Ocrelizumabe	16%	R\$ 492,75	R\$ 78,84

7.2.2. Resultado da avaliação econômica

A partir dos dados de custo, o cálculo total de tratamento realizado pelo demandante foi de R\$ 23.351,09 para o ocrelizumabe no primeiro ano, e de R\$ 23.193,14 nos anos subsequentes. Já para o natalizumabe, o tratamento anual foi de R\$ 24.034,78 (Quadro 15).

Quadro 15. Custo total de tratamento das duas intervenções.

	Ocrelizumabe		Natalizumabe
	Primeiro ano	Anos subsequentes	
Custos com TMD	R\$ 22.568,16	R\$ 22.568,16	R\$ 22.568,16
Custos com pré-medicação	R\$ 37,96	R\$ 25,30	-
Custos com administração	R\$ 102,00	R\$ 68,00	R\$ 408,00
Custos com monitoramento	R\$ 131,30	R\$ 20,00	R\$ 522,50
Custos com eventos adversos	R\$ 18,93	R\$ 18,93	R\$ 43,37
Custos com surtos relacionados a EM	R\$ 492,75	R\$ 492,75	R\$ 492,75
Total	R\$ 23.351,09	R\$ 23.193,14	R\$ 24.034,78

A diferença de custo entre o ocrelizumabe e o natalizumabe foi de R\$ 683,69 no primeiro ano e R\$ 841,64 nos anos seguintes (Quadro 16).

Quadro 16. Custo incremental

	Custo total 1º ano	Custo total anos subsequentes
Ocrelizumabe	R\$ 23.351,09	R\$ 23.193,14
Natalizumabe	R\$ 24.034,78	R\$ 24.034,78
Diferença	R\$ 683,69	R\$ 841,64

Quando o custo com a administração foi desconsiderado e o custo com surtos relacionados à EM foi recalculado, o custo do ocrelizumabe passou para R\$ 22.835,18 no primeiro ano e R\$ 22.711,23 nos anos subsequentes, e natalizumabe para R\$ 23.247,36 (Quadro 17).

Quadro 17. Custo total de tratamento das duas intervenções.

	Ocrelizumabe		Natalizumabe
	Primeiro ano	Anos subsequentes	
Custos com TMD	R\$ 22.568,16	R\$ 22.568,16	R\$ 22.568,16
Custos com pré-medicação	R\$ 37,96	R\$ 25,30	-
Custos com administração	-	-	-
Custos com monitoramento	R\$ 131,30	R\$ 20,00	R\$ 522,50
Custos com eventos adversos	R\$ 18,93	R\$ 18,93	R\$ 43,37
Custos com surtos relacionados à EM	R\$ 78,84	R\$ 78,84	R\$ 113,33
Total	R\$ 22.835,18	R\$ 22.711,23	R\$ 23.247,36

A diferença de custo entre o ocrelizumabe e o natalizumabe foi de R\$ 412,18 no primeiro ano e R\$ R\$ 536,13 nos anos seguintes (Quadro 18).

Quadro 18. Custo incremental

	Custo total 1º ano	Custo total anos subsequentes
Ocrelizumabe	R\$ 22.835,18	R\$ 22.711,23
Natalizumabe	R\$ 23.247,36	R\$ 23.247,36
Diferença	R\$ 412,18	R\$ 536,13

7.2.3. Análise de sensibilidade

Na análise de sensibilidade determinística, o demandante considerou um cenário com a incidência de impostos (ICMS, PIS/COFINS) sobre o ocrelizumabe (Quadro 19). Considerando a incidência de impostos do ocrelizumabe, o custo incremental calculado pelo demandante foi de R\$ 7.982,84 no primeiro ano e R\$ 7.824,89 nos anos subsequentes. Desconsiderando o custo da administração e recalculando o manejo de surto, a diferença passou para R\$ 8.254,35 no primeiro ano e R\$ 8.130,40 nos anos subsequentes (Quadro 20).

Quadro 19. Análise de sensibilidade considerando o custo do ocrelizumabe com impostos

	Ocrelizumabe		Natalizumabe
	Primeiro ano	Anos subsequentes	
Custo anual de tratamento DEMANDANTE	R\$ 32.017,62	R\$ 31.859,67	R\$ 24.034,78
Custo anual de tratamento RECALCULADO	R\$ 31.501,71	R\$ 31.377,76	R\$ 23.247,36

Quadro 20. Custo incremental

	Demandante		Recalculado	
	Custo total 1º ano	Custo total anos subsequentes	Custo total 1º ano	Custo total anos subsequentes
Ocrelizumabe	R\$ 32.017,62	R\$ 31.859,67	R\$ 31.501,71	R\$ 31.377,76
Natalizumabe	R\$ 24.034,78	R\$ 24.034,78	R\$ 23.247,36	R\$ 23.247,36
Diferença	R\$ 7.982,84	R\$ 7.824,89	R\$ 8.254,35	R\$ 8.130,40

7.2 Impacto orçamentário

Com o objetivo de estimar o impacto financeiro decorrente da incorporação de ocrelizumabe como opção de tratamento da EMRR para o sistema de saúde, o demandante realizou uma análise de Impacto Orçamentário (IO). Nesta avaliação, a análise foi realizada comparando os cenários **com** e **sem** a incorporação de ocrelizumabe para o tratamento da EMRR, como alternativa ao natalizumabe. A análise foi realizada na perspectiva do SUS, considerando um horizonte temporal de cinco anos.

Primeiramente, com relação ao uso do ocrelizumabe, os seguintes cenários foram definidos:

- **Cenário base:** é o cenário atual e considera 100% dos pacientes elegíveis ao tratamento utilizando apenas o natalizumabe.
- **Cenário alternativo:** considera uma adoção gradual do ocrelizumabe após sua incorporação ao SUS, com uma difusão da tecnologia ao longo de cinco anos.

A determinação da população elegível foi realizada por meio do levantamento do número de pacientes tratados com natalizumabe no SUS, utilizando dados do DATASUS. Foi analisada uma série histórica de 2011 a 2019 de pacientes em uso de natalizumabe (novos e que já estavam em tratamento previamente), independente da linha de tratamento, para não subdimensionar a população elegível. Para cálculo do IO, os pacientes elegíveis foram projetados para os anos de 2019 a 2023. Uma regressão linear foi usada para estimar a linha de tendência de novos pacientes; já para a linha de tendência de pacientes em tratamento, foi escolhida uma regressão logarítmica (Quadro 21).

Quadro 21. Projeção da população elegível (2019-2023) calculada pelo demandante

	2019	2020	2021	2022	2023
Em tratamento com natalizumabe	2.061	2.160	2.250	2.334	2.411
Iniciando tratamento com natalizumabe	285	312	339	366	393
Falhados a outras linhas de tratamento	542	567	592	617	642
TOTAL	2.888	3.039	3.181	3.317	3.446

A difusão do ocrelizumabe considerou uma adoção gradual do medicamento após sua incorporação ao SUS, refletindo a migração da parcela da população elegível, atualmente em tratamento com natalizumabe (Tabela 2).

Tabela 02. Difusão da tecnologia ao longo do horizonte temporal nos cenários propostos

	2019	2020	2021	2022	2023
Cenário base					
Ocrelizumabe	0%	0%	0%	0%	0%
Natalizumabe	100%	100%	100%	100%	100%
Cenário alternativo					
Ocrelizumabe	49%	53%	57%	59%	62%
Natalizumabe	51%	47%	43%	41%	38%

Dessa forma, a população elegível estimada para o tratamento com ocrelizumabe pode variar de 1.453 pacientes no primeiro ano até 1.322 indivíduos em 2023 (tabela 3). Essa estimativa, entretanto, está sujeita a muitas incertezas. Considerando que os medicamentos dividiriam a mesma linha de tratamento, e que o demandante assume equivalência terapêutica entre ambos, poderia se esperar que o *market share* fosse de até 50% entre as tecnologias. Porém, devido aos riscos relacionados à segurança do natalizumabe (risco associados ao desenvolvimento de LEMP – indivíduos mais de 2 anos de tratamento, anti-JCV positivo e uso prévio de imunossupressor), é provável que após dois anos de tratamento os pacientes troquem de medicamento, podendo usar tanto o ocrelizumabe, quanto qualquer outro medicamento disponível nas outras linhas. Assim, é possível que a estimativa não retrate a realidade, podendo, inclusive, superestimar a população elegível ao ocrelizumabe.

Tabela 03. Número de pacientes elegíveis ao tratamento em cada cenário proposto

	2019	2020	2021	2022	2023
Cenário base					
Ocrelizumabe	-	-	-	-	-
Natalizumabe	2.888	3.039	3.181	3.317	3.446
Cenário alternativo					
Ocrelizumabe	1.453	1.609	1.802	1.973	2.124
Natalizumabe	1.435	1.435	1.379	1.344	1.322

Com relação aos custos, foram considerados os custos médicos diretos decorrentes do tratamento com natalizumabe e ocrelizumabe (Quadro 22).

Quadro 22. Custos médicos diretos associados à incorporação do ocrelizumabe

	Ocrelizumabe		Natalizumabe
	Primeiro ano	Anos subsequentes	
Custos com TMD	R\$ 22.568,16	R\$ 22.568,16	R\$ 22.568,16
Impostos	R\$ 8.666,53	R\$ 8.666,53	R\$ 0,00
Custos com pré-medicação	R\$ 37,96	R\$ 25,30	R\$ 0,00
Custos com administração	R\$ 102,00	R\$ 68,00	R\$ 408,00
Custos com monitoramento	R\$ 131,30	R\$ 20,00	R\$ 522,50
Custos com eventos adversos	R\$ 18,93	R\$ 18,93	R\$ 43,37
Custos com tratamento de surtos	R\$ 492,75	R\$ 492,75	R\$ 492,75
TOTAL (sem impostos)	R\$ 23.351,09	R\$ 23.193,14	R\$ 24.034,78
TOTAL (com impostos)	R\$ 32.017,62	R\$ 31.859,67	R\$ 24.034,78

Para o cálculo dos gastos com tratamento de surtos relacionados à EMRR, o demandante considerou que 100% dos pacientes em tratamento (tanto com natalizumabe quanto com ocrelizumabe) apresentariam um surto por ano (R\$ 492,75 por paciente/ano), acarretando um custo total acumulado de R\$ 7,82 milhões em cinco anos em qualquer um dos cenários propostos. No entanto, estudos demonstram que os pacientes em tratamento com natalizumabe e ocrelizumabe apresentam uma taxa de surto anual de 23% (POLMAN et al, 2006) e 16% (HAUSER et al, 2017), respectivamente. Dessa forma, aplicando as devidas taxas ao cálculo dos gastos, obtém-se um custo total acumulado em cinco anos de R\$1.798.678,51 no cenário base e de R\$1.490.212,08 no cenário alternativo para o tratamento dos surtos.

Adicionalmente, conforme já exposto na seção 8 deste relatório, item “Custo da administração”, considera-se que existe grande incerteza em relação aos custos decorrentes da administração dos medicamentos. Por esse motivo,

optamos por explorar um cenário sem incluir este parâmetro. A análise exploratória demonstrou uma redução de custos de R\$ 12,5 milhões no cenário base e R\$ 9,84 milhões em cinco anos no cenário alternativo sem incidência de impostos.

Assim, considerando todos os parâmetros propostos pelo demandante, o resultado da análise de IO está apresentado no Quadro 23. Além dos dois cenários de utilização dos medicamentos propostos, o demandante apresentou um cenário com e outro sem incidência de impostos para o ocrelizumabe, sob a justificativa de que o natalizumabe tem isenção tributária.

Para o cenário sem incidência de impostos, estima-se que os gastos após a incorporação do ocrelizumabe sejam de R\$ 68,4 milhões no primeiro ano e 374,6 milhões acumulados em cinco anos, assumindo a adoção gradativa da tecnologia (Quadro 23). Isso representa uma “economia” de até R\$ 7,2 milhões em comparação aos custos decorrentes do uso de natalizumabe exclusivamente.

Já no cenário com incidência de impostos para o ocrelizumabe, os gastos após a incorporação variam de R\$ 78.735.841,46 no primeiro ano a R\$ 449,6 milhões acumulados em cinco anos, considerando a difusão no mercado. Em comparação com o cenário base, que assume uso exclusivo do natalizumabe, estima-se um custo incremental em decorrência da incorporação do ocrelizumabe de R\$ 68,2 milhões acumulados em cinco anos.

Quadro 23. Estimativa de impacto orçamentário apresentada pelo demandante, em cinco anos, nos três cenários propostos, considerando todos os pressupostos descritos anteriormente.

Impacto orçamentário	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Total acumulado
Cenário SEM incidência de impostos para o ocrelizumabe						
Cenário base (só natalizumabe)	R\$ 69.411.388,26	R\$ 73.042.384,09	R\$ 76.465.941,65	R\$ 79.715.309,19	R\$ 82.816.331,09	R\$ 381.451.354,29
Cenário alternativo	R\$ 68.430.300,54	R\$ 71.715.674,09	R\$ 74.979.796,83	R\$ 78.081.769,53	R\$ 81.052.545,23	R\$ 374.260.086,22
Custo incremental	- R\$ 981.087,72	- R\$ 1.326.710,00	- R\$ 1.486.144,82	- R\$ 1.633.539,66	- R\$ 1.763.785,86	- R\$ 7.191.268,07
Cenário COM incidência de impostos para o ocrelizumabe						
Cenário base (natalizumabe)	R\$ 69.411.388,26	R\$ 73.042.384,09	R\$ 76.465.941,65	R\$ 79.715.309,19	R\$ 82.816.331,09	R\$ 381.451.354,29
Cenário alternativo	R\$ 78.735.841,46	R\$ 85.660.120,86	R\$ 90.596.883,89	R\$ 95.180.833,22	R\$ 99.460.254,95	R\$ 449.633.934,38
Custo incremental	R\$ 9.324.453,20	R\$ 12.617.736,77	R\$ 14.130.942,24	R\$ 15.465.524,03	R\$ 16.643.923,86	R\$ 68.182.580,09

Considerando as possíveis incertezas imputadas no modelo apresentado, principalmente em função dos custos médicos diretos relacionados à administração dos medicamentos e da alta incidência de surtos proposta pelo demandante, apresentamos outro cenário de estimativa do IO. Nessa análise, o custo das administrações não foi considerado e foi aplicada a taxa de surto anual ajustada para cada medicamento. O gasto estimado sob esses parâmetros, no cenário com isenção de impostos, é de R\$ 66,6 milhões (cenário alternativo) no primeiro ano. Quando se avalia o custo total acumulado em cinco anos, prevê-se um gasto de até R\$ 364,4 milhões em decorrência da incorporação de ocrelizumabe. Esse resultado representa uma eventual redução de despesas na ordem de R\$ 4,5 milhões em cinco anos, quando comparado ao cenário utilizando apenas o natalizumabe (Quadro 24). A estimativa de gastos para o primeiro ano após a incorporação de ocrelizumabe, no cenário com incidência de impostos, é de R\$ 77,9 milhões, atingindo um valor

acumulado em cinco anos de R\$ 443,7 milhões (Quadro 24). Como esperado, ao contrário do resultado encontrado para o cenário sem impostos, a incidência de impostos sobre o ocrelizumabe estima um custo incremental de R\$ 68,3 milhões acumulados em cinco anos, em comparação ao cenário utilizando apenas o natalizumabe.

Quadro 24. Estimativa de impacto orçamentário reestruturada, sem incidência dos custos relacionados à administração dos medicamentos e com imputação das taxas de surto ajustadas.

Impacto orçamentário	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Total acumulado
Cenários SEM incidência de impostos para o ocrelizumabe						
Cenário base (natalizumabe)	R\$ 67.137.360,78	R\$ 70.649.399,41	R\$ 73.960.795,78	R\$ 77.103.708,87	R\$ 80.103.136,36	R\$ 368.954.401,19
Cenário alternativo	R\$ 66.545.886,32	R\$ 69.808.334,97	R\$ 73.018.613,47	R\$ 76.067.121,51	R\$ 78.983.114,43	R\$ 364.423.070,70
Custo incremental	- R\$ 591.474,46	- R\$ 841.064,43	- R\$ 942.182,31	- R\$ 1.036.587,36	- R\$ 1.120.021,93	- R\$ 4.531.330,50
Cenários COM incidência de impostos para o ocrelizumabe						
Cenário base (natalizumabe)	R\$ 67.137.360,78	R\$ 70.649.399,41	R\$ 73.960.795,78	R\$ 77.103.708,87	R\$ 80.103.136,36	R\$ 368.954.401,19
Cenário alternativo	R\$ 77.995.510,61	R\$ 84.451.561,61	R\$ 89.327.622,67	R\$ 93.854.378,65	R\$ 98.079.638,70	R\$ 443.708.712,23
Custo incremental	R\$ 10.858.149,83	R\$ 13.802.162,20	R\$ 15.366.826,89	R\$ 16.750.669,78	R\$ 17.976.502,34	R\$ 74.754.311,04

Por último, é apresentada uma análise exploratória, levando em consideração apenas os custos diretos relacionados à aquisição dos medicamentos. Considerando que o ocrelizumabe dividirá o mercado diretamente com o natalizumabe, já disponível no SUS há sete anos, espera-se que o cenário alternativo represente uma estimativa mais próxima da realidade, uma vez que prevê a difusão gradativa do ocrelizumabe no mercado brasileiro. Estima-se, nesse cenário, um gasto que varia de R\$ 77,6 milhões no primeiro ano a R\$ 96,2 milhões no quinto ano após a incorporação da nova tecnologia, com um total acumulado em cinco anos de R\$ 435,7 milhões (com incidência de impostos). Esse valor representa um custo incremental de R\$ 77,5 milhões em relação ao custo de aquisição do natalizumabe exclusivamente. É importante ressaltar que essa comparação só faz sentido no cenário com incidência de impostos sobre o ocrelizumabe, já que sem a incidência de impostos o custo de aquisição dos dois medicamentos seria o mesmo, considerando o preço proposto pelo demandante para a incorporação do ocrelizumabe (Quadro 25).

Quadro 25. Estimativa de impacto orçamentário decorrente exclusivamente do custo de aquisição dos medicamentos, com incidência de impostos sobre o ocrelizumabe

Impacto orçamentário	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Total acumulado
Cenário base - só natalizumabe						
Natalizumabe	R\$ 65.175.864,29	R\$ 68.585.294,61	R\$ 71.799.944,66	R\$ 74.851.033,87	R\$ 77.762.829,58	R\$ 358.174.967,01
TOTAL	R\$ 65.175.864,29	R\$ 68.585.294,61	R\$ 71.799.944,66	R\$ 74.851.033,87	R\$ 77.762.829,58	R\$ 358.174.967,01
Cenário alternativo – Market-share						
Natalizumabe	R\$ 32.790.554,69	R\$ 32.273.125,17	R\$ 31.132.120,34	R\$ 30.324.054,19	R\$ 29.828.057,74	R\$ 156.347.912,13
Ocrelizumabe	R\$ 44.821.780,15	R\$ 50.256.616,21	R\$ 56.284.911,38	R\$ 61.626.043,37	R\$ 66.342.481,56	R\$ 279.331.832,67
TOTAL	R\$ 77.612.334,84	R\$ 82.529.741,38	R\$ 87.417.031,72	R\$ 91.950.097,56	R\$ 96.170.539,30	R\$ 435.679.744,80
Custo incremental	R\$ 12.436.470,55	R\$ 13.944.446,77	R\$ 15.617.087,06	R\$ 17.099.063,69	R\$ 18.407.709,72	R\$ 77.504.777,79

7.2.1. Conclusão da análise de impacto orçamentário

Acredita-se, dentre os cenários propostos, que o cenário alternativo seja o que mais se aproxima da realidade e, portanto, melhor estime o impacto financeiro da incorporação do ocrelizumabe no SUS. Nesse cenário, considerando todos os custos médicos diretos, os gastos decorrentes da incorporação podem variar de R\$ 374.260.086,22 (sem impostos) a R\$ 449.633.934,38 (com impostos) acumulados em cinco anos. O valor recalculado, com o objetivo de reduzir as incertezas do modelo, estima que os gastos após a incorporação do ocrelizumabe variem entre R\$ 364.423.070,70 (sem impostos) e R\$ 443.708.712,23 (com impostos) em cinco anos. Por último, considerando apenas o custo de aquisição dos medicamentos, projeta-se que em cinco anos a incorporação de ocrelizumabe tenha um gasto estimado de R\$ 435.679.744,80 (com impostos), o que representaria um impacto orçamentário de R\$ 77,5 milhões para o sistema de saúde.

8. AVALIAÇÃO POR OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

O CADTH, do Canadá, recomendou o reembolso do ocrelizumabe para pacientes adultos com EMRR com atividade da doença definida por características clínicas e de imagem, sob algumas condições. Essas incluem pacientes sob cuidados médicos de um especialista com experiência em EM e redução do preço do medicamento de pelo menos 50% (CADTH, 2017).

O NICE, do Reino Unido, recomendou o ocrelizumabe para o tratamento da EMRR em adultos com doença ativa definida por características clínicas e de imagem, desde que o alentuzumabe esteja contraindicado e se o fabricante prover o medicamento conforme acordo comercial (NICE, 2018).

O PBAC, da Austrália, recomendou a listagem do ocrelizumabe para o tratamento da EMRR por meio de uma análise de custo-minimização com o medicamento fingolimode, a qual considerou uma eficácia comparativa não inferior. Também foi recomendado que o mesmo deveria estar disponível apenas através do programa de medicamentos altamente especializados (do inglês: *Highly Specialized Drugs Program*) (PBAC, 2017).

O SMC, da Escócia, aceitou o ocrelizumabe para uso restrito de pacientes com EMRR com a doença ativa. Ainda, o aceite foi limitado a pacientes que não podem fazer uso do outro medicamento recomendado, o alentuzumabe (SMC, 2018).

9. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de localizar medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes adultos com esclerose múltipla remitente-recorrente (EMRR) em alternativa ou contraindicação ao natalizumabe. Utilizaram-se os

termos “multiple sclerosis, relapsing-remitting”, “relapsing-remitting multiple sclerosis”, “remitting relapsing multiple sclerosis”, “multiple sclerosis”, “relapsing-remitting” e “sclerosis”.

Foram considerados estudos clínicos de fase 3 e 4 inscritos no ClinicalTrials, que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supramencionada. Não foram considerados os estudos de eficácia que testaram os medicamentos contemplados no PCDT da Esclerose Múltipla, além do ocrelizumabe, objeto da análise.

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

Assim, no horizonte considerado nessa análise detectaram-se **seis** medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes adultos com esclerose múltipla remitente-recorrente (EMRR) em alternativa ou contra-indicação ao natalizumabe (Quadro 26).

Quadro 26 – Medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes adultos com esclerose múltipla remitente-recorrente (EMRR) em alternativa ou contra-indicação ao natalizumabe.				
Nome do Princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de eficácia	Aprovação para tratamento da esclerose múltipla remitente recorrente
Evobrutinibe	Inibidor da BTK	Oral	Fase 3 ^a	<u>Anvisa, EMA e FDA</u> Sem registro
Fumarato de diroximel	Não está claro	Oral	Fase 3 ^b	<u>Anvisa e EMA</u> Sem registro <u>FDA</u> Registrado (2019)
Ofatumumabe	Inibidor de CD-20	Subcutânea	Fase 3 ^a	<u>Anvisa, EMA e FDA</u> Sem registro
Ozanimode	Agonista de S1P1 e S1P5	Oral	Fase 3 ^c	<u>Anvisa</u> Sem registro <u>EMA</u> Registrado (2020) <u>FDA</u> Registrado (2019)
Siponimode	Agonista de S1P1 e S1P5	Oral	Fase 3 ^a	<u>Anvisa</u> Sem registro <u>EMA</u> Registrado (2020) <u>FDA</u> Registrado (2019)
Ublituximabe	Inibidor de CD-20	Intravenosa	Fase 3 ^b	<u>Anvisa, EMA e FDA</u> Sem registro

Fontes: www.anvisa.gov.br; www.clinicaltrials.gov; Cortellis™; www.ema.europa.eu; www.fda.gov.

Atualizado em: 7/7/2020.

Legenda: Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; CD-20 – proteína encontrada na superfície dos linfócitos B; EMA – *European Medicines Agency*; FDA – *U.S. Food and Drug Administration*; BTK - tirosina quinase de Bruton; S1P1 – esfingosina-1-fosfato tipo 1; S1P5 – esfingosina-1-fosfato tipo 5.

^a Recrutando; ^b Ativo, não recrutando; ^c Concluído.

O evobrutinibe é um inibidor seletivo oral de tirosina quinase de Bruton (BTK) que está em fase 3 de pesquisa clínica, recrutando pacientes com EM, que apresentaram uma ou mais recaídas documentadas nos 2 anos anteriores à triagem dos estudos com: a) uma recaída ocorrida no último ano anterior à randomização; ou b) presença de pelo menos

1 lesão T1 com aumento de gadolínio (Gd +) dentro de 6 meses antes da randomização. O comparador ativo desses estudos é a teriflunomida e a previsão de conclusão dos estudos é para 2026 (Cortellis; ClinicalTrials, 2020).

O fumarato de diroximel é uma pró-droga que se transforma em monometil fumarato e que, até o momento, não tem o seu mecanismo de ação ainda bem elucidado (Cortellis, 2020). Recentemente, este medicamento foi registrado no FDA para tratamento de pacientes adultos com formas recidivantes de esclerose múltipla, incluindo a síndrome clinicamente isolada, remitente-recorrente e doença secundária progressiva ativa (FDA, 2020).

O ofatumumabe é um inibidor de CD-20 humano IgG 1k que, apesar de já possuir registro na Anvisa e nas outras agências para tratamento da leucemia linfocítica crônica, ainda está em fase de pesquisa em pacientes com EM, que apresentaram pelo menos uma recaída no ano anterior à randomização, ou 2 recaídas nos 2 anos anteriores, ou uma ressonância magnética com gadolínio positiva para as lesões características de EM (ClinicalTrials; FDA; Anvisa; EMA, 2020).

O ozanimode e o siponimode são imunomoduladores agonistas de esfingosina-1-fosfato tipo 1 e tipo 5 (S1P1 e S1P5) (Cortellis, 2020). O ozanimode possui registro no FDA para o tratamento de pacientes adultos com formas recidivantes de esclerose múltipla, incluindo a síndrome clinicamente isolada, remitente-recorrente e doença secundária progressiva ativa, e na EMA para tratamento de pacientes adultos com EMRR com doença ativa, conforme definido por características clínicas ou de imagem (Cortellis; FDA; EMA, 2020). Já o siponimode é indicado no FDA para o tratamento de adultos com formas recorrentes de esclerose múltipla, incluindo síndrome clinicamente isolada, doença recorrente-remitente e doença progressiva secundária ativa. Na EMA, o medicamento está indicado para o tratamento de pacientes adultos com esclerose múltipla progressiva secundária (SPMS) com doença ativa evidenciada por recaídas ou características de imagem de atividade inflamatória (Cortellis; FDA; EMA, 2020).

O ublituximabe é um anticorpo monoclonal quimérico anti-CD20, de terceira geração, com uma região de fragmento cristalizável (Fc) de baixa frutose, que ativa o desencadeamento da citotoxicidade mediada por células dependentes de anticorpos, via ligação CD16A (FcγRIIIa) (Cortellis, 2020). Ainda não possui registro nas agências pesquisadas nessa análise (FDA; Anvisa; EMA, 2020). Os estudos de fase 3 estão ativos, com a fase de recrutamento concluída, e previsão de conclusão em 2021 (FDA, 2020).

É importante informar que a patente do medicamento ocrelizumabe foi concedida pelo Instituto Nacional de Propriedade Industrial (INPI) em 28/04/2020 e estará vigente até o dia 28/04/2030 (PI0316779-8) (INPI, 2020).

10. IMPLEMENTAÇÃO

A administração do ocrelizumabe deve ser realizada sob rigorosa supervisão de um profissional de saúde experiente, com acesso a suporte médico apropriado para controlar reações graves, como reações infusionais que podem comprometer a vida do paciente.

11. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A EM é uma doença autoimune, crônica e debilitante que causa desmielinização, inflamação e gliose, afetando principalmente pessoas jovens, entre 30 e 50 anos. Por esse motivo, pode resultar em graves consequências para os domínios físico e cognitivo dos pacientes acometidos. Atualmente, no Brasil, há diversos MMD incorporados no SUS para o tratamento da EM. O ocrelizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado de segunda geração, que atua na depleção de células B CD-20+ periféricas, enquanto preserva a capacidade de reconstituição de células B e da imunidade humoral pré-existente. É um medicamento que necessita de acompanhamento ativo de profissionais de saúde durante e após a infusão, por apresentar diversos riscos relacionados à sua administração. Além disso, apresenta risco de infecções, herpes e leucoencefalopatia multifocal progressiva.

Na análise das evidências, foram identificadas cinco RS com meta-análise em rede avaliando a eficácia e segurança do ocrelizumabe no tratamento da EMRR, e nenhuma comparação direta entre o natalizumabe e o ocrelizumabe foi encontrada. Não foram observadas diferenças estatisticamente significantes na taxa anualizada de surtos e na incidência de EA graves entre ocrelizumabe e natalizumabe, demonstrando não haver superioridade entre eles. Com relação à segurança, os resultados encontrados para o desfecho de descontinuação devido a EA não demonstraram diferença estatisticamente significativa entre os dois tratamentos.

O demandante realizou uma análise de custo-minimização, considerando a equivalência de eficácia entre o natalizumabe e o ocrelizumabe, com horizonte temporal de 12 meses, no entanto, também apresentou o custo dos anos subsequentes. O cálculo do custo total de tratamento apresentado pelo demandante (medicamento e custos médicos diretos) foi de R\$ 23.351,09 para o ocrelizumabe no primeiro ano, e de R\$ 23.193,14 nos anos subsequentes. Já para o natalizumabe, o tratamento anual apresentou um custo de R\$ 24.034,78. Quando o custo com a administração foi desconsiderado e o custo com surtos relacionados à EM foram recalculados, o custo do ocrelizumabe passou para R\$ 22.835,18 no primeiro ano e R\$ 22.711,23 nos anos subsequentes, e natalizumabe para R\$ 23.247,36. Na análise de sensibilidade determinística, considerando um cenário com a incidência de impostos (ICMS, PIS/COFINS) sobre o ocrelizumabe, o custo incremental em relação ao natalizumabe calculado pelo demandante foi de R\$ 7.982,84 no primeiro ano e R\$ 7.824,89 nos anos seguintes. Desconsiderando o custo da administração e recalculando o manejo de surto, a diferença passou para R\$ 8.254,35 no primeiro ano e R\$ 8.130,40 nos anos subsequentes.

Quanto ao IO, o demandante apresentou diferentes cenários, sendo o cenário que descreve a adoção gradual do ocrelizumabe no SUS ao longo de cinco anos o que provavelmente mais se aproxima da realidade. Nesse cenário, considerando todos os custos médicos diretos, os custos podem variar de R\$ 374.260.086,22 (sem impostos) a R\$ 449.633.934,38 (com impostos) acumulados em cinco anos. O valor recalculado, com o objetivo de reduzir as incertezas do modelo, estima que os custos variem entre R\$ 364.423.070,70 (sem impostos) e R\$ 443.708.712,23 (com impostos) em cinco anos. Por último, considerando apenas o custo de aquisição dos medicamentos, projeta-se que em cinco anos a

incorporação de ocrelizumabe tenha um custo de R\$ 435.679.744,80 (com impostos), o que representa um impacto orçamentário de R\$ 77,5 milhões para o sistema de saúde.

Todas as agências avaliadas recomendaram o ocrelizumabe para o tratamento exclusivo da EMRR, com doença ativa definida por características clínicas e de imagem. Foram relatadas, ainda, condições para a recomendação relacionadas à redução do preço, inclusão em programas especiais de fornecimento de medicamentos e contra-indicação a outros tratamentos.

Dessa forma, de acordo com as evidências apresentadas, entende-se que há equivalência entre o natalizumabe e ocrelizumabe em termos de eficácia. Assumindo a proposta do demandante de equivalência de preço entre as duas tecnologias, que incorre na isenção de impostos sobre o ocrelizumabe, a incorporação do novo medicamento pode ser uma alternativa ao natalizumabe para pacientes intolerantes, falhados ou com contra-indicação às tecnologias atualmente disponíveis no SUS. Cabe ressaltar, entretanto, que a segurança do ocrelizumabe, uma das supostas vantagens do medicamento em relação ao natalizumabe, ainda não está elucidada em longo prazo.

12. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Pelo exposto, a Conitec, em sua 88ª reunião ordinária, no dia 09 de julho de 2020, recomendou a não incorporação no SUS de ocrelizumabe para tratamento de pacientes adultos com esclerose múltipla remitente-recorrente (EMRR) em alternativa ou contra-indicação ao natalizumabe. A recomendação levou em consideração que os medicamentos apresentam equivalência terapêutica e custos de tratamento diferentes. Apesar de ter sido feita proposta, por parte da empresa de doação de doses do medicamento, que poderia equiparar os custos com a compra dos mesmos, a operacionalização da proposta se mostrou inviável tendo em vista o arcabouço legal e logístico no SUS. Dessa forma, diante da eficácia semelhante e dos preços propostos, o medicamento não apresenta relação de custo-efetividade favorável que justifique sua incorporação ao rol de medicamentos disponibilizados pelo SUS para o tratamento da EMRR.

13. REFERÊNCIAS

ANNIBALI et al. IFN- β and multiple sclerosis: From etiology to therapy and back. *Cytokine Growth Factor Rev.* 26, 221–228 (2015).

BRASIL. Anvisa - Anvisa [Internet]. Acessado em 7 de julho de 2020. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/>.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. – 2. ed. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 132 p. : il.

BRASIL. Portaria conjunta nº 7, de 3 de julho de 2019. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Esclerose Múltipla. Disponível em: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2019/outubro/10/PCDT-Esclerose-Mltipla.pdf>

BRASIL. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria no 391, de 5 de maio de 2015. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Esclerose Múltipla. Brasília: Diário Oficial da União. (2015).

CANADIAN AGENCY FOR DRUGS AND TECHNOLOGIES IN HEALTH (CADTH). DRUG REIMBURSEMENT RECOMMENDATION ocrelizumab (Ocrevus) — Notice of Final Recommendation — November 21, 2017. Disponível em: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0519_Ocrevus_RMS_complete_Nov-23-17.pdf

Clarivate Analytics, Cortellis. “Drug Report” [Internet]. Acessado 7 de julho de 2020. Disponível em: www.cortellis.com.

ClinicalTrials.gov [Internet]. Acessado em 7 de julho de 2020. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/>.

CLYNES RA, TOWERS TL, PRESTA LG, RAVETCH JV. Inhibitory Fc receptors modulate in vivo cytotoxicity against tumor targets. *Nature Medicine* 2000;6:443–6. doi:10.1038/74704.

COMINI-FROTA et al. Guideline for multiple sclerosis treatment in Brazil: Consensus from the neuroimmunology scientific department of the Brazilian academy of Neurology. *Arq. Neuropsiquiatr.* 75, 57–65 (2017).

EMA – European Medicines Agency [Internet]. Acessado em 7 de julho de 2020. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>.

FDA – Food & Drug Administration [Internet]. Acessado em 7 de julho de 2020. Disponível em: www.fda.gov.

GAJOFATTO, A; BENEDETTI, M. Treatment strategies for multiple sclerosis: When to start, when to change, when to stop? *World J. Clin. Cases* 3, 545 (2015).

HAUSER, S. L.; GOODIN, D. Esclerose Múltipla e Outras Doenças Desmielinizantes. In: BRAUNWALD, E. et al. *Medicina Interna de Harisson*. 18. ed. Porto Alegre: Artmed Editora. (2013).

HAUSER, SL et al. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *The New England Journal of Medicine* 376;3. January 19, 2017.

INPI – Instituto Nacional da Propriedade Intelectual [Internet]. Acessado em 7 de julho de 2020. Disponível em: <https://www.gov.br/inpi/pt-br>.

LI, HUIHUI et al. Comparative efficacy and acceptability of disease-modifying therapies in patients with relapsing–remitting multiple sclerosis: a systematic review and network meta-analysis. *Journal of neurology*, p. 1-10, 2019.

LUCCHETTA, RC et al. Disease-Modifying Therapies for Relapsing–Remitting Multiple Sclerosis: A Network Meta-Analysis. *CNS drugs*, p. 1-14, 2018.

LUCCHETTA, RC et al. Disease-modifying therapies for relapsing–remitting multiple sclerosis: a network meta-analysis. *CNS drugs*, v. 32, n. 9, p. 813-826, 2018.

MACHADO et al. *Recomendações Esclerose Múltipla*. São Paulo: Omnifarma (2012).

MCCOOL, R et al. Systematic review and network meta-analysis comparing ocrelizumab with other treatments for relapsing multiple sclerosis. *Multiple sclerosis and related disorders*, v. 29, p. 55-61, 2019.

MEASE, P. (2008) B cell-targeted therapy in autoimmune disease: rationale, mechanisms, and clinical application. *J Rheumatol* 35: 1245–1255. PM: 18609733

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

NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE (NICE). Fingolimod for the treatment of highly active relapsing–remitting multiple sclerosis. Technology appraisal guidance [TA254]. Published date: 25 April 2012. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta254>

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

OCREVUS: Ocrelizumabe. Rio de Janeiro: Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A., 2019. Bula de remédio.

OLIVEIRA, E. & SOUZA, N. *Esclerose Múltipla*. *Rev. Neurociências* 6, 114–118 (1998).

PEREIRA et al. Prevalence of multiple sclerosis in Brazil: A systematic review. *Mult. Scler. Relat. Disord.* 4, 572–579 (2015).

PHARMACEUTICAL BENEFITS ADVISORY COMMITTEE (PBAC). PBAC Meetings - Positive recommendations. July 2017.

POLMAN et.al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *New England Journal of Medicine* 2006; 354:899-910.

SCOTTISH MEDICINES CONSORTIUM (SMC). Medicine: ocrelizumab (brand name: Ocrevus®) for relapsing remitting multiple sclerosis - resubmission. Decision explained. SMC2121. 10 de dezembro de 2018

SORENSEN, Per Soelberg; BLINKENBERG, Morten. The potential role for ocrelizumab in the treatment of multiple sclerosis: current evidence and future prospects. *Therapeutic advances in neurological disorders*, v. 9, n. 1, p. 44-52, 2016.

TABANSKY et al. Advancing drug delivery systems for the treatment of multiple sclerosis. *Immunol. Res.* 63, 58–69 (2015).

XU, Xinghua et al. Efficacy and safety of monoclonal antibody therapies for relapsing remitting multiple sclerosis: A network meta-analysis. *Multiple sclerosis and related disorders*, v. 25, p. 322-328, 2018.

APÊNDICES

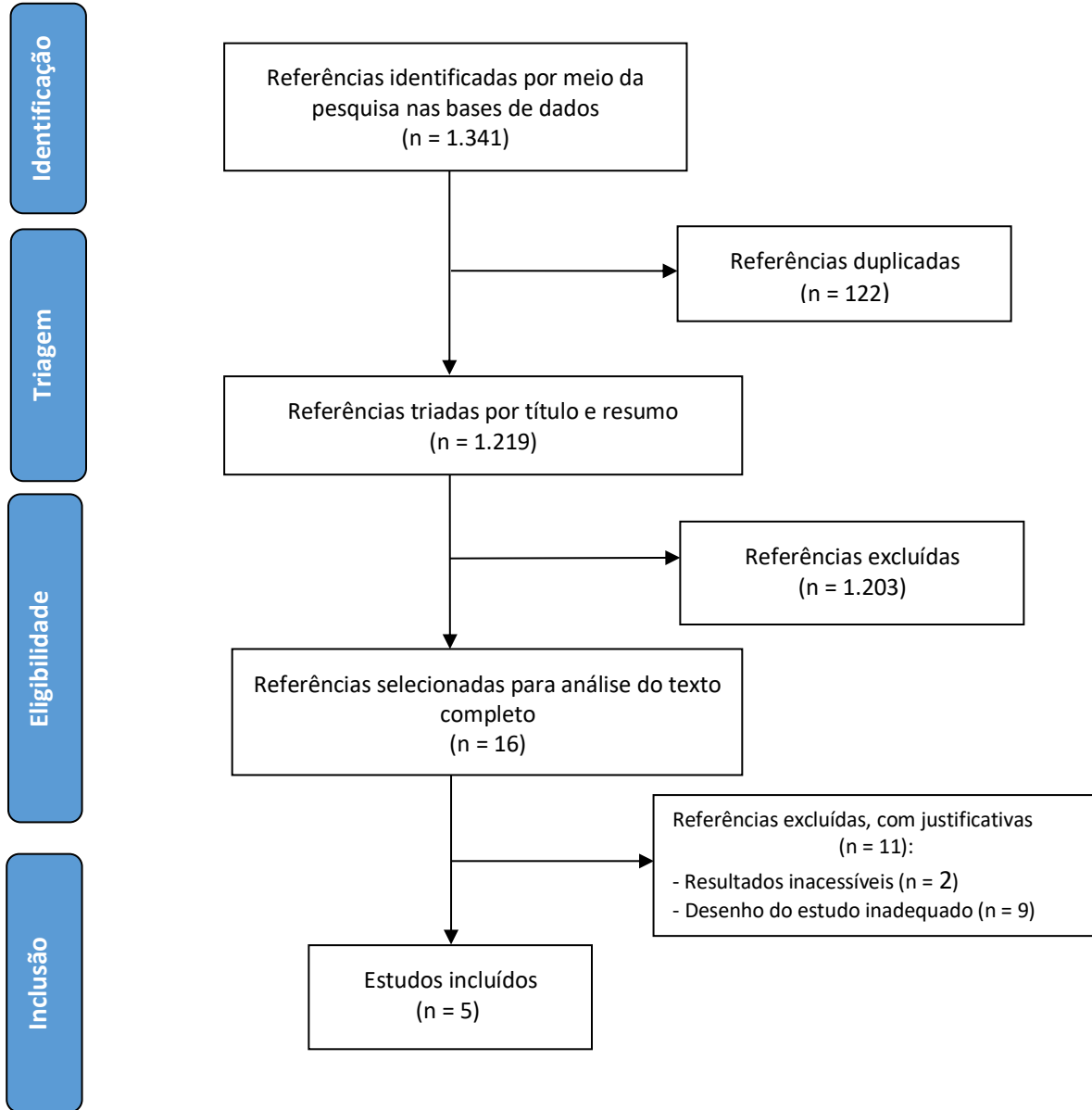
Apêndice A - Estratégia de busca.

Quadro 27. Estratégia de busca realizada em 06/01/2020.

Base de dados	Estratégia de busca	Número de artigos recuperados
MEDLINE (via PubMed)	((("Multiple Sclerosis"[Mesh]) OR (Multiple Sclerosis 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))	226
COCHRANE	#1 MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis] explode all trees #2 Chronic Progressive Multiple Sclerosis OR Secondary Progressive Multiple Sclerosis OR Multiple Sclerosis, Secondary Progressive OR Remittent Progressive Multiple Sclerosis OR Multiple Sclerosis, Progressive Relapsing OR Multiple Sclerosis, Remittent Progressive OR Progressive Relapsing Multiple Sclerosis OR Primary Progressive Multiple Sclerosis OR Multiple Sclerosis, Primary Progressive #3 #1 OR #2 #4 ocrelizumab #5 R 1594 OR R1594 OR R-1594 OR PR 070769 OR PR070769 OR PR-070769 #6 #4 OR #5 #7 #3 AND #6	90
LILACS	tw:((tw:((mh:(esclerose múltipla)) OR (tw:(esclerose disseminada)) OR (tw:(esclerose múltipla aguda fulminante)) OR (tw:(ms (esclerose múltipla)))))) AND (tw:(ocrelizumab)))	1
EMBASE	Set#: S1 Searched for: EMB.EXACT.EXPLODE("multiple sclerosis") Set#: S2 Searched for: EMB.EXACT.EXPLODE("ocrelizumab") Set#: S3 Searched for: S2 AND S1	1024
Total		1341

Apêndice B – Fluxograma de seleção das evidências.

Figura 06. Fluxograma da seleção das evidências



Apêndice C – Qualidade metodológica dos estudos incluídos

Critérios Amstar 2	Atendido?				
	Lucchetta et al., 2018	Xu et al., 2018	Li et al., 2019	Lucchetta et al., 2019	McCool et al., 2019
1. A pergunta de pesquisa e os critérios de inclusão abrange os componentes do PICO?	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM
2. O relato da revisão contém uma declaração explícita de que os métodos foram estabelecidos antes da sua realização e uma justificativa para qualquer desvio do protocolo?	SIM	NÃO	NÃO	SIM	NÃO
3. Os autores explicaram a seleção dos desenhos do estudo para inclusão na revisão?	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	SIM
4. Os autores utilizaram uma estratégia de busca abrangente?	SIM	PARCIALMENTE	PARCIALMENTE	PARCIALMENTE	PARCIALMENTE
5. Os autores realizaram a seleção dos estudos de forma duplicada?	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM
6. Os autores realizaram a extração de dados de forma duplicada?	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM
7. Os autores forneceram uma lista de estudos excluídos e justificaram as exclusões?	SIM	NÃO	NÃO	SIM	SIM
8. Os autores descreveram os estudos incluídos com detalhamento adequado?	SIM	PARCIALMENTE	PARCIALMENTE	SIM	NÃO
9. Os autores utilizaram uma técnica satisfatória para avaliar o risco de viés nos estudos individuais que foram incluídos na revisão?	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM
10. Os autores relataram as fontes de financiamento para os estudos incluídos na revisão?	SIM	SIM	SIM	SIM	NÃO
11. Se a metanálise foi justificada, os autores da revisão utilizaram métodos apropriados para a combinação estatística de resultados?	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM
12. Se a metanálise foi realizada, os autores avaliaram o impacto potencial do risco de viés nos estudos individuais sobre os resultados da meta-análise ou outra síntese de evidências?	SIM	NÃO	SIM	SIM	SIM
13. Os autores levaram em consideração o risco de viés dos estudos individuais ao interpretar/ discutir os resultados da revisão?	SIM	NÃO	SIM	NÃO	SIM
14. Os autores forneceram uma explicação e uma discussão satisfatória para qualquer heterogeneidade observada nos resultados da revisão?	SIM	SIM	SIM	NÃO	SIM
15. Se realizaram síntese quantitativa, os autores fizeram uma investigação adequada do viés de publicação (pequeno viés de estudo) e discutiram seu provável impacto nos resultados da revisão?	SIM	SIM	SIM	NÃO	SIM
16. Os autores relataram quaisquer fontes potenciais de conflito de interesses, incluindo qualquer financiamento recebido para a realização da revisão?	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM
QUALIDADE DA REVISÃO	ALTA	CRITICAMENTE BAIXA	CRITICAMENTE BAIXA	CRITICAMENTE BAIXA	BAIXA

ANEXOS

Anexo A - Estratégia de busca conduzida pelo demandante

EMBASE	'multiple sclerosis'/exp	'ocrelizumab'/exp
---------------	--------------------------	-------------------

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

Tabela 6. Estratégias de busca.

PUBMED

§ **ESTRATÉGIA - BUSCA SIMPLES**

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

Resultado: 218 títulos

LILACS

· **ESTRATÉGIA - BUSCA SIMPLES**

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

Resultado: 1 título

CRD

· **ESTRATÉGIA - BUSCA SIMPLES**

(Multiple Sclerosis) AND (ocrelizumab)

Resultados: 3 títulos

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

(Multiple Sclerosis) AND (ocrelizumab)

Resultados: 5 títulos

EMBASE**· ESTRATÉGIA - BUSCA SIMPLES**

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

Resultados: 531 títulos

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

Anexo B – Fluxograma de seleção de estudos realizado pelo demandante.

Figura 07. Fluxograma de seleção dos estudos realizado pelo demandante.

