



Ocrevus[®]
(ocrelizumabe)

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

- Dezembro 2019 -

RESUMO EXECUTIVO

Resumo Executivo

Tecnologia: Ocrelizumabe (Ocrevus®)

Indicação: Tratamento de pacientes adultos com esclerose múltipla remitente-recorrente (EMRR) em alternativa ou contra-indicação ao natalizumabe.

Demandante: Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.

Breve justificativa para a recomendação: A Esclerose Múltipla (EM) é uma doença inflamatória crônica do sistema nervoso central e é a principal causa de incapacidade física não-traumática em adultos jovens (1). A doença incide geralmente entre 20 e 40 anos de idade, predominando entre as mulheres, e é caracterizada pela ocorrência de surtos e remissões que afetam os aspectos físicos, cognitivos, sociais e econômicos não só do paciente como também de sua família e da sociedade (20,21). Segundo pesquisa realizada pelo Centro de Inovação SESI Higiene Ocupacional, ligado à Firjan, 41% das pessoas com EM estão fora do mercado de trabalho no Brasil (25), com base nos dados encontrados, estima-se que o custo gerado da EM com aposentadorias e afastamentos será de R\$ 411 milhões para 2020.

A eficácia, tolerabilidade e perfil de segurança dos tratamentos atualmente disponibilizados no SUS são muito variados, sendo observados desde combinações de eficácia modesta e perfil de segurança favorável, até opções terapêuticas mais eficazes que apresentam maior chance de desenvolvimento de eventos adversos (EA) (39). Em análise realizada no DATASUS, de janeiro de 2008 a setembro de 2017, nota-se que somados os tempos médios de tratamento em cada linha terapêutica, o paciente com EM poderá ter uma cobertura de tratamento de até 9 anos após o diagnóstico inicial. Ou seja, muitos pacientes ficam órfãos de tratamento ainda na primeira década da doença, já que não há condição para retornar aos tratamentos de linhas anteriores.



Figura: Cobertura de tratamento do paciente com EM após diagnóstico inicial. Adaptado de DATASUS.

Natalizumabe atualmente é recomendado como quarta, e última, linha de tratamento para os casos de falha terapêutica ou contra-indicação ao fingolimode. (1) Sua utilização está associada a um risco aumentado de leucoencefalopatia multifocal progressiva (LEMP), evento adverso grave caracterizado por uma infecção oportunista causada pelo vírus JC (vírus John Cunningham ou vírus políoma - VJC) que pode ser fatal ou resultar em incapacidade grave. Os fatores de risco que aumentam o risco de LEMP são a presença de anticorpos anti-VJC, uso prévio de imunossupressor e mais de 2 anos de tratamento com natalizumabe (40,41), além disso o risco se torna significativamente maior em pacientes com a combinação dos três fatores. Considerando o descrito acima, propomos a inclusão de ocrelizumabe como alternativa ou na contra-indicação ao natalizumabe. (42)

Necessidade não atendida na EMRR: Tratamento com alta eficácia, que possa ser utilizado por períodos prolongados sem as preocupações atuais relacionadas a LEMP e nos pacientes contra indicados ao natalizumabe.

Nesse cenário, ocrelizumabe é proposto como uma nova alternativa terapêutica ou em contra-indicação ao natalizumabe. Ocrelizumabe é um tratamento com experiência clínica comprovada, alta eficácia, com um perfil de segurança favorável e menor frequência de administração (a cada 6 meses) (49), ao mesmo custo de tratamento anual do natalizumabe.

Experiência Clínica	Ocrelizumabe	Natalizumabe
<i>Data de 1º registro regulatório no mundo</i>	Março 2017	Junho 2006
<i>Tempo de comercialização</i>	2.5 anos	12.2 anos
<i>Número de pts tratados globalmente</i>	130.000	190.800
<i>Número de pts em tratamento no Brasil</i>	785	3.350
<i>Eficácia</i>	Alta eficácia	Alta eficácia
<i>Casos relatados de LEMP</i>	13** casos (1/10.000)	605* casos (30/10.000)
<i>Comodidade posológica</i>	2 infusões por ano	12 infusões por ano
<i>Assistência Farmacêutica (distribuição e armazenamento)</i>	4 frascos por ano	12 frascos por ano

*EMA: European Medicines Agency. EuDRA Vigilance Março de 2017 à Novembro 2019. **8 casos confirmados em pacientes em tratamento com ocrelizumabe, sendo 7 atribuídos a tratamento anterior ao ocrelizumabe (carry-over), 1 caso com fatores de confusão e 5 casos não confirmados.

Figura: Experiência clínica de ocrelizumabe *versus* natalizumabe. (40, 49, 53, 63)

Pergunta: Ocrelizumabe é eficaz e seguro no tratamento de pacientes adultos com EMRR, quando comparado ao natalizumabe?

Evidências científicas: Foram incluídos três artigos completos (revisão sistemática com meta-análise em rede) como evidências principais. Considerando os desfechos de eficácia avaliados nas meta-análises em rede, não foram encontradas diferenças significativas entre ocrelizumabe e natalizumabe (taxa anualizada de surtos, progressão da incapacidade confirmada em 12 e em 24 semanas e proporção de pacientes livres de surtos). As evidências sugerem que ocrelizumabe é semelhante ao natalizumabe nos principais desfechos de eficácia e de segurança. (66-68)

Avaliação econômica: Os resultados da análise apontam para custos equivalentes entre os tratamentos modificadores de doença (TMD) e menor custo global de tratamento com ocrelizumabe (sem impostos), indicando que a incorporação de ocrelizumabe ao SUS para pacientes adultos com EMRR proporciona ganhos econômicos ao sistema de saúde. Os direcionadores de economia de ocrelizumabe versus natalizumabe são:

- Menos infusões por ano e seus custos;
- Menor custo de monitoramento do paciente;
- Menor custo para manejo de EAs.

Como limitações, o modelo proposto apresenta micro-custeio para o monitoramento dos pacientes e manejo de EAs, que partiram de pressupostos obtidos por meio de opinião de especialistas.

Avaliação de impacto orçamentário: A incorporação de ocrelizumabe ao SUS não proporcionará incremento orçamentário, considerando posicionamento alternativo ao natalizumabe e paridade de custo. Poderá resultar em redução de R\$ 7 a R\$ 12 milhões em 5 anos, considerando somente os custos diretos de tratamento (sem impostos). Na análise de sensibilidade, com inclusão dos impostos que incidem sobre ocrelizumabe, a incorporação ao SUS resulta em impacto incremental de R\$ 68 a R\$ 124 milhões em 5 anos, decorrente exclusivamente da carga tributária.

Experiência internacional: As agências internacionais Therapeutic Goods Administration (TGA), Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC), Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), National Institute for Health and Care Excellence (NICE) e Scottish Medicines Consortium (SMC) recomendam o uso de ocrelizumabe no tratamento de esclerose múltipla remitente-recorrente. (74-78)

Perspectiva do paciente: Por meio da metodologia MCDA (43,44), os pacientes avaliaram a eficácia e a segurança como os critérios de maior peso para o processo de tomada de decisão em saúde, seguindo, em segundo lugar, por comodidade posológica, qualidade de vida e custo-efetividade. Conforme evidenciado nos estudos, segurança e eficácia do ocrelizumabe são equivalentes ao natalizumabe (66-68), embora numericamente favorável a ocrelizumabe, enquanto a posologia semestral, e não anual, favorece a adesão ao tratamento e qualidade de vida do paciente. (40, 46, 49)

DESCOBRIR QUE EU TENHO OU ALGUÉM PRÓXIMO A MIM TEM **ESCLEROSE MÚLTIPLA**, E AGORA?

ENTENDA A DOENÇA

Esclerose múltipla (EM) é uma doença neurológica em que o sistema de defesa do organismo ataca as células nervosas do cérebro, provocando vários sintomas que podem aparecer em forma de surtos e remissões.

OS SINTOMAS MAIS COMUNS



Alterações na fala

Visão turva

Perda de força nos membros superiores

Problemas de equilíbrio e coordenação

Queimação e/ou formigamento

Fadiga intensa

Perda de força nos membros inferiores

NÃO

- é suscetível de prevenção,
- tem cura.

EM Esclerose Múltipla

Perdi o emprego depois que descobri a EM

Marta
Tive dificuldades em manter o meu

Vivian
Minha irmã teve que se afastar do emprego

Fabiano
Li que 40% das pessoas com EM estão fora do mercado de trabalho

Marcelo
É complicado ter que faltar na empresa para fazer o tratamento

Bianca
Nem me fale! 😞😞😞😞😞😞

ALGUNS TRATAMENTOS PARA ESCLEROSE MÚLTIPLA ESTÃO DISPONÍVEIS NO SUS, MAS COM...

1

EFICÁCIA VARIADA

Poucos tratamentos são suficientemente eficazes no controle dos surtos e para reduzir a progressão da incapacidade,

2

EVENTOS ADVERSOS

Outros apresentam alta eficácia, porém com menor segurança para certos pacientes com fatores de risco.

3

COBERTURA LIMITADA

As opções de tratamento atuais acabam após 18 anos do diagnóstico, deixando boa parte dos pacientes descobertos, mesmo a EM sendo uma condição por toda a vida.

“Preciso me sentir amparado, com boas opções de tratamento para a minha doença durante toda minha vida. Quero me sentir seguro e esquecer que eu tenho essa doença por um tempo, ou por pelo menos 6 meses.”



Paciente com Esclerose Múltipla Remitente-Recorrente

35 MIL EM

BRASILEIROS COM

O diagnóstico é realizado geralmente no início da fase adulta, com uma média de idade de 30 anos para o início da doença, sendo a principal causa de incapacidade física em adultos jovens.

85% A 90%

DOS PACIENTES

Possuem a esclerose múltipla remitente-recorrente (EMRR), que é a sua forma mais comum, sendo caracterizada por episódios de surtos que podem durar dias, semanas ou meses.

Você sabia que um dos tipos de medicamentos para EM disponíveis são os anticorpos monoclonais, como o natalizumabe e o ocrelizumabe?



Sim, lembro que você comentou. No entanto, hoje o SUS só disponibiliza o natalizumabe, certo?

Sim! Estudos mostram que ambos são tratamentos de alta eficácia. Mas o ocrelizumabe possui um perfil de segurança mais favorável e com uma dose a cada 6 meses.



É mais segurança e mais facilidade para o meu dia a dia, porque preciso de menos aplicações ao ano e menos exames de rotina.

Ocrelizumabe é eficaz e seguro, com um custo de tratamento igual ao de natalizumabe.

Você acredita que vale a pena ter ocrelizumabe disponível no SUS?



SUMÁRIO

LISTA DE SIGLAS E ABREVIACÕES	2
LISTA DE TABELAS.....	2
LISTA DE FIGURAS	2
LISTA DE QUADROS	2
1. CONTEXTO	2
1.1 Objetivo do parecer	2
2. DESCRIÇÃO DA DOENÇA RELACIONADA À UTILIZAÇÃO DA TECNOLOGIA.....	2
2.1 Visão geral da doença	2
2.2 Epidemiologia.....	2
2.3 Impacto da doença	2
2.3.1 Impacto socioeconômico.....	2
2.3.2 Impacto em qualidade de vida	2
2.4 Diagnóstico	2
2.5 Tratamento	2
2.6 Necessidades não atendidas	2
2.7 Perspectiva da sociedade.....	2
3. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA PROPOSTA	2
3.1 Posologia e modo de administração	2
3.2 Dados clínicos.....	2
3.2.1 Eficácia	2
3.2.2 Segurança e monitoramento.....	2
3.3 Dados de segurança pós-comercialização.....	2
3.4 Preço do medicamento.....	2
3.4.1 Incidência de tributos	2
3.5 Posicionamento do medicamento no mercado atual	2
4. DESCRIÇÃO DAS TECNOLOGIAS ALTERNATIVAS.....	2
4.1 Natalizumabe	2

5. EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS	2
5.1 Questão do Estudo	2
Intervenção	2
População	2
Comparação	2
5.2 Estratégia de busca	2
5.2.1 Fontes de dados	2
5.2.2 Vocabulário controlado	2
5.3 Critérios de seleção e exclusão dos artigos	2
5.4 Critérios de qualidade	2
5.4.1 Avaliação crítica	2
5.4.2 Qualidade da evidência	2
5.5 Resultados da busca realizada (eficácia e segurança)	2
5.5.1 Seleção dos artigos	2
5.5.2 Descrição dos estudos selecionados	2
5.5.3 Análise da qualidade da evidência	2
5.5.4 Resumo das principais características, relevância e limitações dos estudos incluídos	2
6. RECOMENDAÇÃO DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE REGULAÇÃO E ATS	2
7. AVALIAÇÃO ECONÔMICA	2
7.1 Características da análise econômica	2
População-alvo	2
Intervenção	2
Comparador	2
Horizonte temporal	2
Perspectiva	2
Taxa de Desconto	2
Desfechos de saúde	2
Medidas de efetividade	2
Estimativa de custos	2
Análise de sensibilidade	2

7.2 Resultados.....	2
7.3 Conclusão da análise econômica.....	2
8. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO.....	2
8.1 Metodologia.....	2
Modelo analítico.....	2
Perspectiva	2
Cenário referência	2
Horizonte temporal.....	2
População-alvo	2
Estimativa dos custos	2
<i>Market-share</i>	2
Taxa de desconto	2
Análise de sensibilidade.....	2
Análise de dados.....	2
8.2 Resultados.....	2
8.3 Análise de sensibilidade	2
8.4 Conclusão da análise de impacto orçamentário	2
9. CONSIDERAÇÕES FINAIS	2
10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	2
ANEXO 1. DIÁRIO OFICIAL DA UNIÃO - PUBLICAÇÃO REGISTRO OCREVUS®	2
ANEXO 2. PREÇO CMED – OCREVUS®	2
ANEXO 3. ESTUDOS EXCLUÍDOS.....	2
ANEXO 4. POPULAÇÃO ALVO CONSIDERADA PARA ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	2
ANEXO 5. RESULTADOS DO IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	2
ANEXO 6: RESULTADOS DA ANÁLISE DE SENSIBILIDADE.....	2
ANEXO 7. <i>MICROCOSTING</i>	2

LISTA DE SIGLAS E ABREVIACÕES

ABN	Academia Brasileira de Neurologia
ATS	Avaliao de Tecnologias em Saúde.
BHE	Barreira hematoencefálica
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporao de Novas Tecnologias
CRD	<i>Centre for Reviews and Dissemination.</i>
EAs	Evento adversos
EASs	Eventos adversos sérios
ECR	Ensaio clínico randomizado
EDSS	Escala Expandida de Estado de Incapacidade
EM	Esclerose múltipla
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EM-PP	Esclerose múltipla primariamente progressiva
EMR	Esclerose múltipla recorrente
EM-RR	Esclerose múltipla remitente-recorrente
EM-SP	Esclerose múltipla secundariamente progressiva
EQ-5D	EuroQoL-5D
FDA	<i>U S Food and Drug Administration</i>
GLA	Acetato de glatirâmer
HR	<i>Hazard ratio</i>
IC	Intervalo de confiança
ICr	Intervalo de credibilidade
IFN- β 1a	Interferon beta 1a
IgG	Imunoglobulina G

ITT	Intenção de tratar
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.
mITT	Intenção de tratar modificada
MSFC	<i>Multiple Sclerosis Functional Composite</i>
MSIF	Federação Internacional de Esclerose Múltipla
MTR	<i>Magnetization transfer ratio</i>
NMA	Metanálise em rede
OLE	Estudo aberto
OMS	Organização Mundial da Saúde
RCEI	Razão de custo-efetividade incremental
RM	Ressonância magnética
RR	<i>Risk ratio</i>
RRIs	Reações relacionadas à infusão
PCDT	Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica
QALY	Anos de vida ajustados pela qualidade
QVRS	Qualidade de vida relacionada à saúde.
SF-36	<i>36-Item Short Form Survey</i>
SF-12	<i>12-Item Short Form Survey</i>
SNC	Sistema nervoso central
SUCRA	<i>Surface under the cumulative ranking analysis</i>
SUS	Sistema Único de Saúde
TGA	<i>Therapeutic Goods Administration</i>
TMDs	Terapia modificadora da doença
VFM	<i>Volume fraction of myelin</i>
VJC	Vírus John Cunningham

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Definições de subgrupos de pacientes adotados pela EMA. (14,15)	2
Tabela 2. Características de ocrelizumabe. Fonte: adaptado da bula. (49)	2
Tabela 3. Características de natalizumabe. (1,40)	2
Tabela 4. Questão estruturada no formato PICO.....	2
Tabela 5. Termos utilizados nas estratégias de busca.	2
Tabela 6. Estratégias de busca.	2
Tabela 7. Estudos incluídos para análise.	2
Tabela 8. Resultados da metanálise em rede para os desfechos avaliados. Adaptado de Li, 2019. (66)	2
Tabela 9. Resultados para os desfechos de eficácia da comparação de ocrelizumabe versus outras TMDs. Adaptado de McCool, 2019. (67)	2
Tabela 10. Ranking de tratamento ordenado por valores de SUCRA para os desfechos chave de eficácia e segurança. Adaptado de McCool, 2019. (67)	2
Tabela 11. Resultados da metanálise em rede para os desfechos avaliados. Adaptado de Lucchetta, 2018. (68).....	2
Tabela 12. Análise da qualidade da evidência conforme GRADE.	2
Tabela 13. Estudo incluído para análise.....	2
Tabela 14. Custo dos TMD.....	2
Tabela 15. Custos com pré-medicação. Adaptado de BPS (82) – acessado em 18/11/2019.	2
Tabela 16. Custos de infusão com cada TMD. (80).....	2
Tabela 17. Custo de monitoramento com ocrelizumabe.....	2
Tabela 18. Custo de monitoramento com natalizumabe.....	2
Tabela 19. Custo por evento adverso.	2
Tabela 20. Características do método do estudo de avaliação econômica.	2
Tabela 21. Custo anual de tratamento.	2

Tabela 22. Resultados da análise de sensibilidade determinística.....	2
Tabela 23. Custos médicos diretos considerados.....	2
Tabela 24. Market-share	2
Tabela 25. Número de pacientes considerado na análise.	2
Tabela 26. Estudos excluídos.....	2
Tabela 27. Pacientes iniciando ou já em tratamento com natalizumabe (DATASUS).....	2
Tabela 28. Pacientes iniciando ou já em tratamento com natalizumabe (DATASUS).....	2
Tabela 29. Impacto orçamentário no Cenário base.....	2
Tabela 30. Impacto orçamentário no Cenário alternativo 1, considerando 100% de market-share para ocrelizumabe.....	2
Tabela 31. Impacto orçamentário no Cenário alternativo 2, considerando adoção gradual do ocrelizumabe.....	2
Tabela 32. Análise de sensibilidade do primeiro cenário alternativo, considerando o impacto da incidência de impostos sobre ocrelizumabe.....	2
Tabela 33. Análise de sensibilidade do segundo cenário alternativo, considerando o impacto da incidência de impostos sobre ocrelizumabe.....	2

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Cursos típicos das formas recorrentes e progressivas da EM. Fonte: Própria.	2
Figura 2. Número de auxílios doença concedidos por faixa etária no Brasil, de 2014-2018, em decorrência da Esclerose Múltipla. (25)	2
Figura 3. Número de aposentadorias concedidas no Brasil, de 2014-2018, em decorrência da Esclerose Múltipla. (25).....	2
Figura 4. Recomendações de tratamento segundo o Concenso Brasileiro. (38).....	2
Figura 5. Fluxograma atual do PCDT de EM. Fonte. Relatório Conitec CP 62/2019.	2
Figura 6. Estimativa do tempo médio de tratamento do paciente com EM. Adaptado de DATASUS.	2
Figura 7. Distribuição dos pesos entre os critérios. (44).....	2
Figura 8. Disposição dos pacientes nos estudos OPERA e na fase de extensão. Adaptado. (50,51)	2
Figura 9. Taxa anualizada de surtos. Adaptado. (50,51)	2
Figura 10. Progressão de incapacidade com confirmação após 6 meses (24 semanas). Adaptado. (50,51)	2
Figura 11. Progressão de incapacidade com confirmação após 12 meses. Adaptado. (50,51).....	2
Figura 12. Melhoria da incapacidade com confirmação após 6 meses (24 semanas). Adaptado. (50,51)	2
Figura 13. Taxas de eventos adversos nos ensaios clínicos (por 100 por ano).	2
Figura 14. Custo anual do tratamento de ocrelizumabe versus natalizumabe.	2
Figura 15. Fluxograma de seleção de estudos clínicos.	2
Figura 16. Forest plot para eventos adversos sérios de ocrelizumabe versus outras TMDs. Adaptado de McCool, 2019. (67).....	2
Figura 17. Forest plot para descontinuação por eventos adversos para ocrelizumabe versus outras TMDs. Adaptado de McCool, 2019. (67)	2
Figura 18. Avaliação da qualidade da evidência.	2
Figura 19. Pacientes iniciando ou já em tratamento com natalizumabe (DATASUS). 2011-2019. 2	

Figura 20. Projeção de pacientes elegíveis para ocrelizumabe.	2
Figura 21. Análise de impacto orçamentário em 5 anos.	2
Figura 22. Análise de sensibilidade do segundo cenário alternativo, considerando o impacto da incidência de impostos sobre ocrelizumabe.	2
Figura 23. Aspectos da Avaliação em Tecnologia em Saúde (ATS). (83)	2
Figura 24. Aspectos da ATS considerados para ocrelizumabe. Adaptado de Ministério da Saúde, 2016. (83)	2

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Critérios de McDonald revisados e adaptados.....(25)

1. CONTEXTO

1.1 Objetivo do parecer

Ocrelizumabe está sendo proposto para a seguinte indicação:

Tratamento de pacientes adultos com Esclerose Múltipla remitente-recorrente em alternativa ou contra-indicação ao natalizumabe.

Este parecer tem como objetivo avaliar a eficácia, a segurança e a custo minimização de ocrelizumabe no tratamento de pacientes com EMRR, quando comparado ao natalizumabe.

2. DESCRIÇÃO DA DOENÇA RELACIONADA À UTILIZAÇÃO DA TECNOLOGIA

2.1 Visão geral da doença

A esclerose múltipla (EM) é uma doença inflamatória crônica do sistema nervoso central (SNC) e é a principal causa de incapacidade física não-traumática em adultos jovens. Tem uma apresentação clínica heterogênea que inclui, entre outras, perturbações sensitivas, deficiência motora, fadiga, dor e alterações cognitivas. O quadro clínico clássico caracteriza-se pela ocorrência de manifestações neurológicas agudas (surto) e/ou acúmulo gradual de disfunção neurológica (progressão de incapacidade). (1)

Do ponto de vista imunopatológico, a EM é uma doença autoimune, neurodegenerativa e progressiva, caracterizada pela desmielinização (perda da membrana das células nervosas - bainha de mielina) multifocal do SNC. As células B, presentes no SNC dos pacientes com EM e ausentes em indivíduos saudáveis, se diferenciam em plasmócitos que podem passar a produzir anticorpos contra a mielina. (2-7)

Estudos clínicos em pacientes com EM em tratamento com anticorpos monoclonais atuantes em linfócitos B, CD20 positivos, demonstraram uma redução acentuada na atividade da doença. A descoberta do efeito da depleção de linfócitos B nesses pacientes permitiu uma mudança de paradigma acerca do conhecimento da fisiopatologia inflamatória da doença, permitindo o desenvolvimento de novos tratamentos seletivos voltados para a EM, tal como o ocrelizumabe. (8)

Em relação a apresentação clínica, a EM apresenta três principais formas de manifestação, definidas em formas recorrentes ou progressivas: esclerose múltipla remitente-recorrente (EMRR), esclerose múltipla primariamente progressiva (EMPP) e esclerose múltipla secundariamente progressiva (EMSP) com ou sem surto (Figura 1). Todas as formas são categorizadas como ativa ou não, definida com base na presença ou ausência de surtos (atividade clínica) e/ou atividade na ressonância magnética (RM) (atividade subclínica) (9,10)

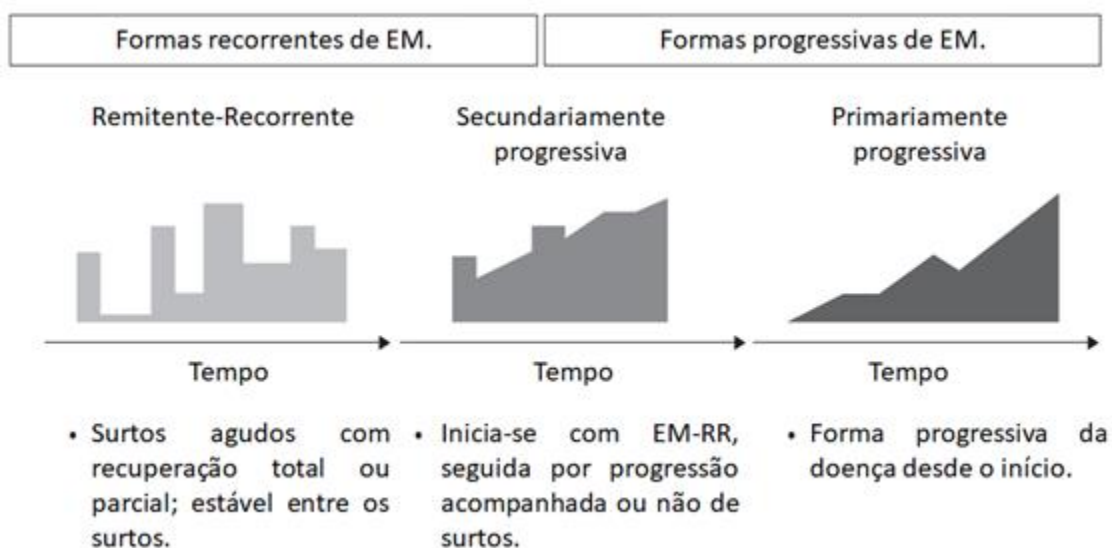


Figura 1. Cursos típicos das formas recorrentes e progressivas da EM. Fonte: Própria.

A forma mais comum da EM é a EMRR, que acomete cerca de 85% a 90% dos pacientes. (1) É caracterizada por episódios alternados e definidos de ataques inflamatórios (surto), que podem durar dias, semanas ou meses, e resultam em incapacidade neurológica. Os surtos ocorrem em intervalos aleatórios e podem não deixar sequelas neurológicas, porém a recuperação tende a diminuir com surtos repetidos, resultando em acúmulo de danos neurológicos e consequentes incapacidades. (11,12) Entre os surtos ocorrem os períodos de remissão, que são caracterizados pela ausência de progressão da doença. As remissões podem ser completas, com o desaparecimento de todos os sintomas, ou incompletas, com a permanência de alguns sintomas neurológicos. (13)

A Agência Europeia do Medicamento (EMA) tem adotado uma diferente classificação da EM, considerando o nível de atividade da doença. Essa classificação é utilizada para restringir terapias modificadoras da doença (TMDs) a determinados subgrupos de pacientes com EM surto-remissão, levando em consideração os perfis de segurança. (14,15) Outra importante consequência da classificação por nível de atividade da doença é possibilitar maior foco dos objetivos terapêuticos no controle precoce dos surtos, e mudança na história natural da doença.

Tabela 1. Definições de subgrupos de pacientes adotados pela EMA. (14,15)

Subgrupo		Definição
Doentes previamente tratados e com resposta sub-ótima	Doença ativa	Tratados com IFN ou GLA durante, pelo menos, 1 ano e: <ul style="list-style-type: none"> · Com ≥ 1 surto no último ano <u>OU</u> · Com ≥ 1 lesão T1 captante de Gad

	Doença muito ativa	Tratados com IFN ou GLA durante, pelo menos, 1 ano e: <ul style="list-style-type: none"> · Com ≥ 1 surto no último ano E · Com ≥ 1 lesão T1 captante de Gad ou ≥ 9 lesões hiperintensas em T2
Doentes sem tratamento prévio	Doença ativa	Sem tratamento prévio e: <ul style="list-style-type: none"> · Com ≥ 2 surtos nos últimos 2 anos E · Com ≥ 1 surto no último ano
	Doença muito ativa	Sem tratamento prévio e ≥ 2 surtos no último ano e: <ul style="list-style-type: none"> · Com ≥ 1 lesão T1 captante de Gad OU · Com aumento no nº de lesões hiperintensas em T2 (aumento de 0-5 para 6-9 ou de 6-9 para > 9 lesões), comparado a RM anterior
	Doença grave em rápida evolução (GRE)	Com ≥ 2 surtos incapacitantes no espaço de um ano e: <ul style="list-style-type: none"> · Com ≥ 1 lesão T1 captante de Gad OU · Com aumento no número de lesões hiperintensas em T2 relativamente a uma RM anterior

IFN: Interferon; GLA: Acetato de Glatirâmer; Gad: Gadolínio; RM: Ressonância Magnética.

2.2 Epidemiologia

A EM apresenta uma grande variação de prevalência e incidência no mundo. De acordo com o relatório de 2013 da Federação Internacional de EM (MSIF) para a Organização Mundial de Saúde (OMS), estima-se que 2,3 milhões de pessoas no mundo têm a doença, sendo a prevalência média global de 33 a cada 100.000 habitantes. (16, 17)

No Brasil, segundo o levantamento realizado pela Associação Brasileira de Esclerose Múltipla (ABEM), 35 mil brasileiros convivem com a doença. (18) Em uma revisão sistemática brasileira realizada por Vasconcelos *et al.*, 2016 (19), dentre os 1.922 pacientes analisados, 81% apresentavam a forma clínica EMRR.

A EM é uma doença que acomete mais mulheres do que homens, sendo a relação média estimada de duas mulheres para cada um homem. (20, 21) O diagnóstico é realizado geralmente no início da fase adulta, com uma média de idade de 30 anos para o início da doença. (16)

2.3 Impacto da doença

2.3.1 Impacto socioeconômico

Na EM, como a população afetada encontra-se na faixa etária economicamente ativa, o impacto social e econômico da incapacidade ocasionada pela doença é substancial. (22). A situação ocupacional de pacientes com EM no Brasil chama atenção, pois 40% das pessoas com EM ficam desempregadas, aproximadamente oito anos após o início da doença. (23) Tal taxa de desemprego é três vezes maior que o desemprego entre a população economicamente ativa no Brasil, que era de 13% em 2017 (24)

Uma pesquisa realizada pelo Centro de Inovação SESI Higiene Ocupacional, ligado à Federação das Indústrias do Estado do Rio de Janeiro (Firjan) (25), demonstrou que 41% das pessoas com EM estão fora do mercado de trabalho no Brasil. Além disso, de 2014 a 2018, foram concedidos

7.300 benefícios para esses pacientes, sendo 5.017 por auxílio doença (Figura 2), em situação de incapacidade temporária, como na ocorrência de surtos, e 1.860 por invalidez (Figura 3). Com base nos dados encontrados, estima-se que o custo gerado da EM com aposentadorias e afastamentos seja de R\$ 411 milhões para 2020. (25)

Auxílios doença concedidos por faixa etária

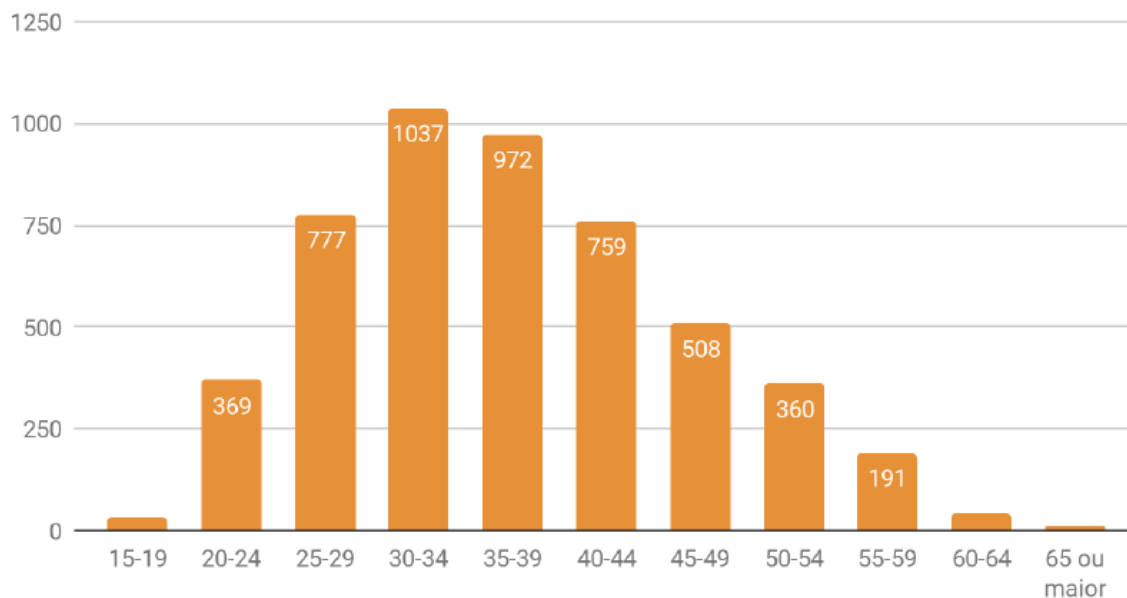


Figura 2. Número de auxílios doença concedidos por faixa etária no Brasil, de 2014-2018, em decorrência da Esclerose Múltipla. (25)

Aposentadorias concedidas por faixa etária

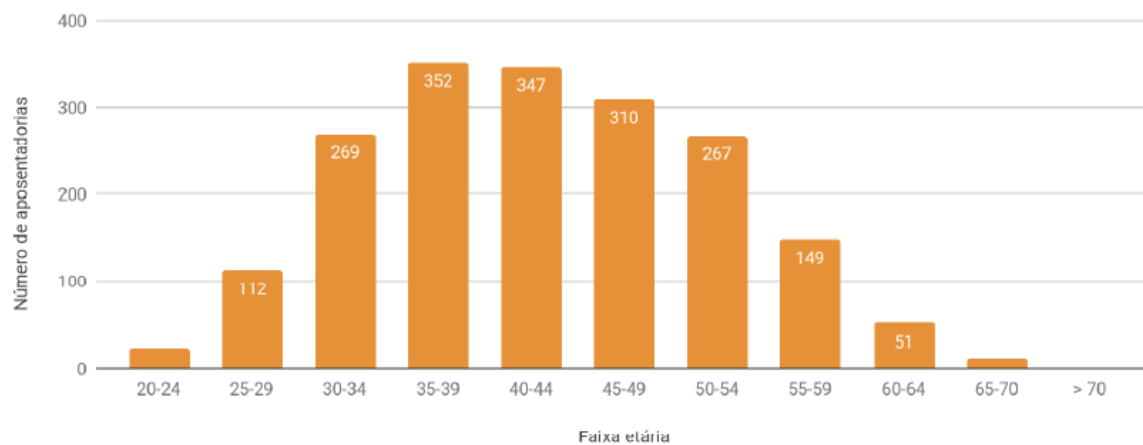


Figura 3. Número de aposentadorias concedidas no Brasil, de 2014-2018, em decorrência da Esclerose Múltipla. (25)

Os resultados obtidos na pesquisa também demonstram um padrão elevado de aposentadoria precoce na EM, 58,2% em mulheres e 74,3% em homens. Sendo que 78% dos auxílios concedidos estavam compreendidos na faixa etária entre 20 a 45 anos. (25)

Em estudo publicado por Rajagopalan et al, demonstrou-se que o uso de TMDs de alta eficácia, como natalizumabe e ocrelizumabe, reduz a frequência de licenças médicas e reduz os custos associados à EM (diretos e indiretos). Conclui-se dessa forma que é relevante o impacto do uso de TMDs eficazes e seguros na EM, considerando seus impactos socioeconômicos na sociedade. (26)

Dados da literatura indicam que os custos com a EM são principalmente devido à progressão de pacientes a estágios graves de incapacidade. Comparada com a incapacidade moderada, a incapacidade grave é associada a custos mais elevados de hospitalização, consultas, testes laboratoriais e outros medicamentos, ainda que o custo com o tratamento imunomodulador seja baixo. (27) No Brasil, a média do custo anual por paciente foi de R\$ 33.872 na perspectiva social,

com custos diretos representando 81% do valor anual (R\$ 27.355). Destes, os custos diretos para o pagador totalizaram R\$ 16.793 por paciente/ano, excluindo-se os custos gastos pelo paciente e com cuidados informais (28).

Fica claro que as estratégias com foco no diagnóstico precoce e tratamento medicamentoso eficaz podem favorecer a retenção de emprego e reduzir os custos relacionados à doença, como benefícios sociais e menor impacto ao uso de fundos de pensão. (23)

2.3.2 Impacto em qualidade de vida

De modo geral, a EM apresenta impacto negativo substancial na qualidade de vida dos pacientes, com escores de qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) significativamente menores do que o de pacientes com outras doenças crônicas. (29) Além disso, pacientes com surtos apresentam pior qualidade de vida do que pacientes com a doença controlada, (28) visto que os escores de utilidade diminuem conforme o aumento da incapacidade (27).

Muitos pacientes vivem um longo período com uma significativa incapacidade. (30,31) Como resultado, aproximadamente um terço dos pacientes necessitam de cuidados, os quais são fornecidos na maioria das vezes por familiares. (32) Dessa forma, o impacto da progressão da incapacidade na EM não está relacionado apenas aos pacientes, mas também aos seus familiares. (30) A qualidade de vida de cuidadores também se mostra com comprometimentos importantes, tanto em aspectos físicos quanto psicológicos. (33)

Somado a incapacidade, outros fatores afetam a qualidade de vida dos pacientes com EM, como por exemplo: a saúde mental, vitalidade, comprometimento cognitivo e fadiga. (30)

A adesão ao tratamento é essencial que para obtenção de resultados ótimos para o paciente. Particularmente para doenças crônicas, como a esclerose múltipla, onde uma baixa adesão pode levar a uma piora no estágio da doença e ao acúmulo de deficiência (34). Ocrelizumabe oferece uma abordagem terapêutica individualizada mais eficaz, com perfil de segurança favorável e com

menor frequência de administração (a cada 6 meses), contribuindo para uma melhor adesão dos pacientes.

2.4 Diagnóstico

De acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para EM publicado em 2019 (1), os critérios para diagnóstico da EM devem ser baseados nos critérios de McDonald revisados e adaptados (Quadro 1).

Quadro 1. Critérios de McDonald revisados e adaptados. Ministério da Saúde, 2019. (1)

Apresentação clínica Dados adicionais necessários para o diagnóstico de esclerose múltipla

a) **2 ou mais surtos evidência de 2 ou mais lesões** Apenas 1 ou 2 lesões sugestivas de EM à RM.

b) **2 ou mais surtos** **2 ou mais evidência clínica de 1 lesão** Disseminação no espaço, demonstrada por RM com critérios de Barkhoff (presença de pelo menos 3 das 4 características a seguir: pelo menos 1 lesão impregnada pelo gadolínio* ou pelo menos 9 lesões supratentoriais em T2; pelo menos 3 lesões periventriculares; pelo menos 1 lesão justacortical; pelo menos 1 lesão infratentorial); OU
RM com 2 lesões típicas e presença de bandas oligoclonais ao exame do líquido; OU
aguardar novo surto.

c) **1 surto** **1 surto mais evidência clínica de 2 lesões** Disseminação no tempo, demonstrada por RM após 3 meses com novas lesões ou pelo menos 1 das antigas impregnada pelo gadolínio; OU
aguardar novo surto.

d) **1 surto** **1 surto mais evidência clínica de 1 lesão** Disseminação no espaço, demonstrada por RM com Critérios de Barkhoff ou RM com 2 lesões típicas e presença de bandas oligoclonais no exame do líquido; E
Disseminação no tempo, demonstrada por RM após 3 meses com novas lesões ou pelo menos 1 das antigas impregnada pelo gadolínio; OU
aguardar novo surto.

EM: esclerose múltipla; RM: ressonância magnética. *Uma lesão impregnada pelo gadolínio deve ser considerada equivalente a uma lesão impregnada pelo contraste no encéfalo. Lesões medulares podem ser associadas às lesões encefálicas para totalizar o número mínimo de lesões em T2 definido pelos

Critérios de Barkhoff. Uma lesão desmielinizante medular à RM de coluna pode ser considerada equivalente a uma lesão infratentorial para fins diagnósticos de EM.

A avaliação clínica é complementada pela ressonância magnética (RM) e devem ser realizados exames laboratoriais (anti-HIV, VDRL e dosagem sérica de B-12), com o objetivo de excluir outras doenças de apresentação semelhante à EM. (1) Em alguns casos pode ser realizada a análise do líquido cefalorraquidiano (para pesquisa de bandas oligoclonais, como marcadores inflamatórios e/ou índice elevado de imunoglobulina G [IgG]) e do Potencial Evocado Visual (para avaliar lesões clínicas silenciosas das áreas visual, tronco cerebral e medula espinhal). (35, 36)

Após o diagnóstico, para os casos confirmados de EM, deve ser realizada a determinação do estágio da doença, por meio da Escala Expandida de Estado de Incapacidade (EDSS). Esta é uma medida padrão ouro de incapacidades utilizada em ensaios clínicos, e é a escala mais difundida para avaliação da EM. (1) Baseia-se na medição do grau de mobilidade e do tipo de auxílio ao qual o paciente é dependente. É essencial que os pacientes com EM consigam retardar o máximo possível a progressão da incapacidade (representada em graus crescentes na escala EDSS), para manter a sua mobilidade e funcionalidade de forma independente, refletindo em uma melhor QVRS. (12)

Uma vez que as incapacidades da EM acumulam-se ao longo do tempo, o diagnóstico da doença deve ser o mais acurado e precoce possível, permitindo o início imediato do tratamento e, conseqüentemente, o retardo no acúmulo das incapacidades e das exacerbações da sintomatologia da EM. (37) Desta forma, a identificação da doença em seu estágio inicial, assim como o encaminhamento ágil e adequado dos pacientes recém diagnosticados contribui para um melhor resultado terapêutico e prognóstico favorável dos pacientes. (1)

2.5 Tratamento

O ponto chave no tratamento da EM é minimizar os surtos, lesões e a atrofia cerebral em todos os estágios da doença, sendo especialmente importante no início, quando é possível reduzir o número de novas lesões e a inflamação cerebral. (30) Um grande número de TMDs têm sido aprovadas para tratar as formas recorrentes da EM. Estes agentes atuam diretamente no curso da doença, reduzindo os surtos, retardando a progressão da incapacidade, reduzindo o número de novas lesões e a taxa de atrofia cerebral. (30)

Estão disponíveis as recomendações do consenso da Academia Brasileira de Neurologia (ABN) e do Comitê Brasileiro de Tratamento e Pesquisa em Esclerose Múltipla e Doenças Neuroimunológicas (BCTRIMS) (38) para o tratamento da EMRR e do PCDT de EM do Ministério da Saúde (1).

Consenso da ABN e BCTRIMS: (38)

As recomendações, segundo o consenso brasileiro (38), podem ser observadas na Figura 4. Para EMRR, em pacientes que não apresentam alta atividade da doença, é recomendado iniciar o tratamento com IFN, GLA, fumarato de dimetila ou teriflunomida.

Para os casos de alta atividade, ou pacientes com fatores relacionados a pior prognóstico, o tratamento recomendado é o uso de alentuzumabe, cladribina, fingolimode, natalizumabe e ocrelizumabe (38). Destaca-se, que após dois anos, natalizumabe deve ser trocado por outro agente, com o objetivo de prevenir a LEMP. (38)

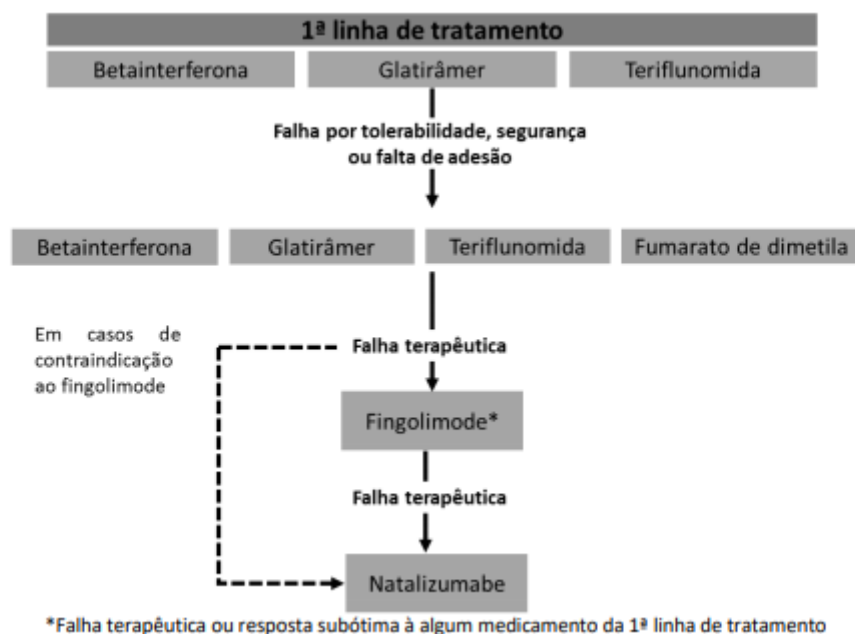


Figura 5. Fluxograma atual do PCDT de EM. Fonte. Relatório Conitec CP 62/2019.

Para os casos de intolerância, reações adversas ou falta de adesão às opções terapêuticas indicadas na primeira linha de tratamento, recomenda-se a troca por qualquer outro medicamento de primeira linha ou o uso de fumarato de dimetila. Já em caso de falha terapêutica ou resposta sub-ótima a qualquer medicamento de primeira linha, deve-se substituir o medicamento por outro de primeira linha, ou por fumarato de dimetila, ou por fingolimode. (1)

Para a terceira linha de tratamento, em casos de falha terapêutica após a segunda linha, é recomendado o uso de fingolimode, caso este não tenha sido utilizado anteriormente. Como quarta linha, recomenda-se a utilização de natalizumabe, para os casos de falha terapêutica ou contraindicação ao fingolimode. Destaca-se que natalizumabe deve ser administrado sem qualquer associação com outro imunomodulador ou imunossupressor para evitar casos de reações adversas graves, como LEMP. (1)

A LEMP é uma infecção oportunista causada pelo vírus JC (vírus John Cunningham ou vírus polioma), que acomete tipicamente pacientes imunocomprometidos, e que pode ser fatal ou resultar em incapacidade grave. (1)

A metilprednisolona é recomendada para o tratamento de surto de EM, podendo ser utilizada entre 3 a 5 dias, devendo-se suspender o uso de outros medicamentos nesse período. (1)

A eficácia, tolerabilidade e perfil de segurança dos tratamentos atualmente disponibilizados no SUS são muito variados, sendo observados desde combinações de eficácia modesta e perfil de segurança favorável, até opções terapêuticas mais eficazes que apresentam maior chance de desenvolvimento de eventos adversos (EA). (6)

Em análise do demandante partindo da base do DATASUS, de janeiro de 2008 a setembro de 2017, nota-se que somados os tempos médios de tratamento em cada linha terapêutica (foi considerado um medicamento de cada linha com maior tempo médio), o paciente com EM poderá ter uma cobertura de tratamento de até 9 anos após o início de tratamento em primeira linha. Ou seja, muitos pacientes ficam órfãos de tratamento ainda na primeira década da doença, já que não há condição para retornar aos tratamentos de linhas anteriores.



Figura 6. Estimativa do tempo médio de tratamento do paciente com EM. Adaptado de DATASUS.

2.6 Necessidades não atendidas

Embora existam vários tratamentos aprovados para o tratamento de EMRR, e disponibilizados no SUS (GLA, IFN- β 1a, IFN- β 1b, teriflunomida, azatioprina, natalizumabe, fingolimode e fumarato de dimetila) (1), com uma cobertura de aproximadamente de 9 anos, como visto anteriormente, alguns apresentam eficácia modesta e perfil de segurança favorável, enquanto outros são mais eficazes, porém apresentam altos riscos de desenvolvimento de eventos adversos. (39)

Atualmente, o natalizumabe é recomendado como quarta e última linha de tratamento, para os casos de falha terapêutica ou contraindicação ao fingolimode. (1) A administração é por uma infusão intravenosa a cada 4 semanas e é considerado uma medicação muito eficaz nesta forma da doença. Porém, após dois anos, deve ser considerada a troca de natalizumabe por outro agente a fim de evitar a LEMP (40), EA grave que pode ser fatal ou resultar em incapacidade grave. De março de 2017 à novembro de 2019, foram relatados 605 casos de LEMP com uso de natalizumabe.

O uso de natalizumabe está associado ao risco aumentado de LEMP, especialmente em pacientes com VJC positivos. O risco varia entre 0,1 – 1/100 (40), de acordo com a associação de outros fatores, como o uso prévio de imunossuppressores, a duração do tratamento e o índice de anticorpos para VJC (41). O risco de LEMP é significativamente maior em pacientes que tenham todos os três fatores de risco citados. Em relação à estratificação adicional realizada de acordo com o índice, o risco de LEMP pode estar associado ao medicamento mesmo em pacientes sem exposição prévia a um imunossupressor, os riscos são estratificados em quatro categorias de índice do VJC, com valores de 0,6, 1,0 e 1,7. (42)

De acordo com a bula, natalizumabe é contraindicado para pacientes com LEMP; pacientes que apresentem maior risco de manifestação de infecções oportunistas, incluindo doentes imunocomprometidos (em tratamento com medicamentos imunossuppressores ou aqueles imunocomprometidos por terapias anteriores, por exemplo com mitoxantrona ou ciclofosfamida); e em combinação com betainterferonas e acetato de glatirâmer. (40)

Considerando a cronicidade e os diversos perfis de pacientes no Brasil, este dossiê pede a incorporação do ocrelizumabe no PCDT de EM como alternativa ao natalizumabe, aos pacientes elegíveis ao natalizumabe, com mesmo custo e com perfil de segurança favorável, além de oferecer um tratamento eficaz aos pacientes contraindicados ao natalizumabe, opção ainda com necessidade não atendida.

Dessa forma, fica claro que ainda existe uma necessidade não atendida para os pacientes com EMRR, um tratamento com alta eficácia, que possa ser utilizado por períodos prolongados sem as preocupações atuais relacionadas a LEMP e nos pacientes contra indicados ao natalizumabe.

O ocrelizumabe é esta opção de tratamento com alta eficácia, com um perfil de segurança favorável, com menor frequência de administração (a cada 6 meses) e poucos requerimentos de monitoramento do paciente, podendo reduzir a alocação de recursos extras de saúde (mais facilidade para a Assistência Farmacêutica e gestão dos centros de infusão), bem como reduzir o deslocamento de pacientes distribuídos distante dos grandes centros. (38)

2.7 Perspectiva da sociedade

A metodologia MCDA é um importante recurso utilizado para auxiliar o processo de tomada de decisão em saúde. (43) Utilizando essa metodologia, foi realizado um painel com pacientes (n=3), especialistas (neurologistas) (n=3), gestores (n=3) e experts em avaliações de tecnologias em saúde (ATS) (n=3) a fim de definir quais são os critérios prioritários para a tomada de decisão em saúde, no contexto da EMRR. (44)

Na avaliação geral, considerou-se eficácia e segurança os critérios com maior peso dentro da análise de todos os grupos. Para o grupo de pacientes, os pesos foram homogêneos para estes critérios (21% cada). Em segundo lugar, os critérios de comodidade posológica, qualidade de vida e custo-efetividade também foram homogêneos, com 19% cada. (44)

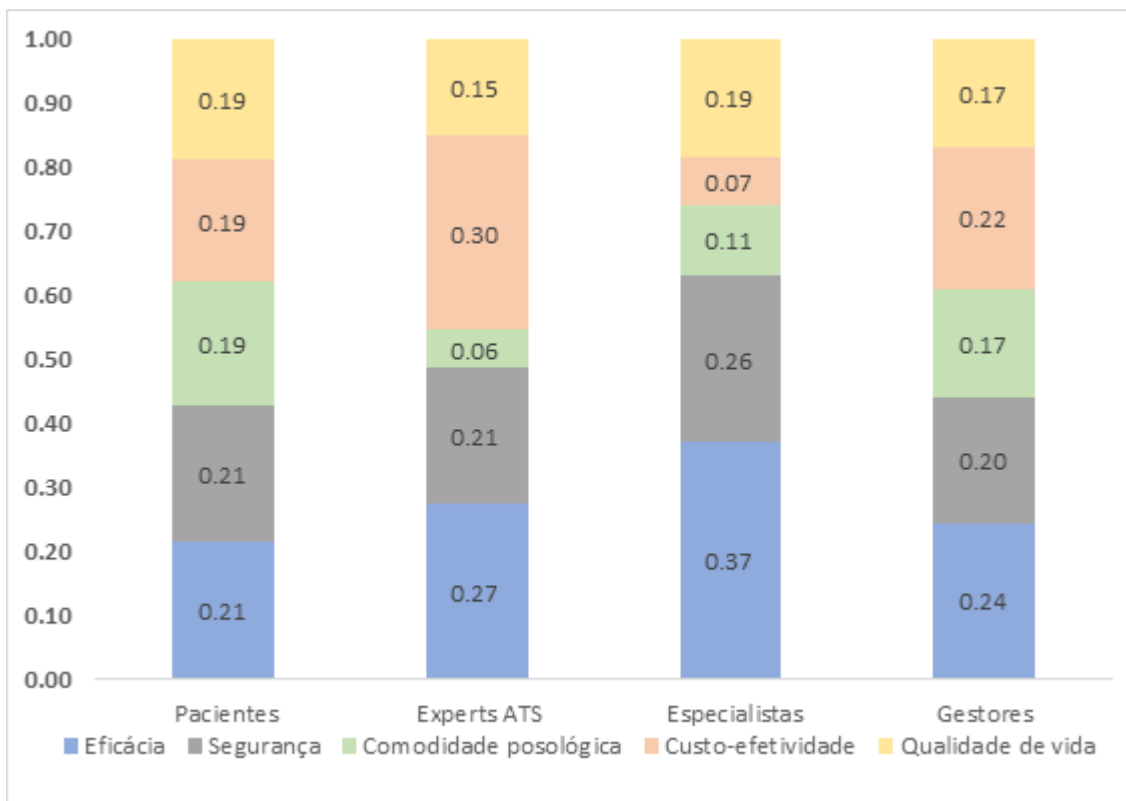


Figura 7. Distribuição dos pesos entre os critérios. (44)

ATS: avaliação de tecnologias em saúde.

A partir dos resultados obtidos, é notória a importância de alternativas terapêuticas com alta eficácia e com perfil de segurança favorável na visão de todos os participantes do painel, inclusive na visão do paciente. (44)

Somando-se ao que foi acima exposto, segundo pesquisa realizada pela associação de pacientes Amigos Múltiplos pela Esclerose (AME), as pessoas com EM apresentam outras dificuldades que muitas vezes ficam negligenciadas como dificuldade na dispensação de medicamentos, muitas vezes se deparando com filas recorrentes e desabastecimento das medicações. (45). Dessa forma, alternativas terapêuticas com administração e monitorização de segurança menos frequentes tendem a facilitar a logística e a gestão da assistência farmacêutica. Com isso, se proporciona uma maior adesão ao tratamento, em especial para pacientes com dificuldades de

acesso devido a localização geográfica, e com isso pode-se otimizar a capacidade do sistema de saúde (46).

3. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA PROPOSTA

Ocrelizumabe (Ocrevus®) é um anticorpo monoclonal (Imunoglobulina G, tipo 1 - IgG1) humanizado, recombinante, de segunda geração, que se liga de forma seletiva aos linfócitos B que expressam o marcador de superfície, CD20, perifericamente. (47,48) É indicado para o tratamento de pacientes com formas recorrentes de EM (EMR) e de pacientes com EM primária progressiva (EMPP). (49)

Os linfócitos B exercem papel importante no SNC dos pacientes com EM, pois podem ativar células T pró-inflamatórias, secretar citocinas e induzir a diferenciação em plasmócitos, podendo, dessa forma, produzir anticorpos contra a mielina (membrana que recobre as células nervosas), levando à neurodegeneração. (2-7)

Tabela 2. Características de ocrelizumabe. Fonte: adaptado da bula. (49)

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

3.1 Posologia e modo de administração

Ocrelizumabe deve ser administrado na dosagem inicial de 300 mg (infusão intravenosa), seguida, duas semanas depois, por uma segunda infusão intravenosa de 300 mg. As doses subsequentes deverão ser de 600 mg (infusão intravenosa única) a cada seis meses. (49)

Recomenda-se o uso de pré-medicação com 100 mg de metilprednisolona (ou um corticosteróide equivalente) via intravenosa e um anti-histamínico (ex.: difenidramina) antes de cada infusão de ocrelizumabe. A adição de um antipirético (ex. acetaminofeno) também pode ser considerada. (49)

3.2 Dados clínicos

A eficácia e segurança de ocrelizumabe foi demonstrada em dois estudos clínicos randomizados, duplo-cegos, duplo-mascarados, controlados por comparador ativo de desenho idêntico, em pacientes com EMRR tratados por 96 semanas (OPERA I e II), em que foram recrutados mais de 1.600 pacientes. (50) Ambos estudos tiveram uma fase de extensão, em que todos os pacientes migraram para o braço de ocrelizumabe, que já soma 4 anos de acompanhamento desde a última data de corte (janeiro de 2019), totalizando 6 anos de dados clínicos de ocrelizumabe. (51)

Elevada retenção de pacientes ao longo de 6 anos

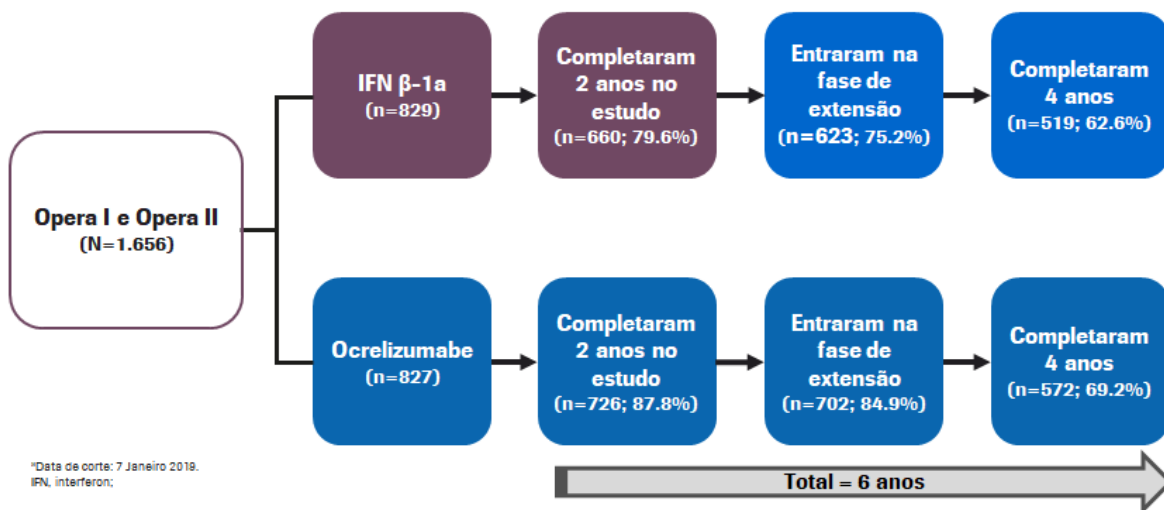


Figura 8. Disposição dos pacientes nos estudos OPERA e na fase de extensão. Adaptado. (50,51)

3.2.1 Eficácia

A eficácia do ocrelizumabe mantém-se sustentada ao longo de 6 anos de acordo com os gráficos abaixo. A taxa anualizada de surto (AAR) continua reduzida ao longo de 6 anos, pela projeção dos dados AAR: o tratamento com Interferon β 1a apresenta a taxa de 1 surto a cada 5 anos, enquanto com ocrelizumabe a taxa de 1 surto a cada 8 anos. (51)

Redução sustentada ao longo de 6 anos

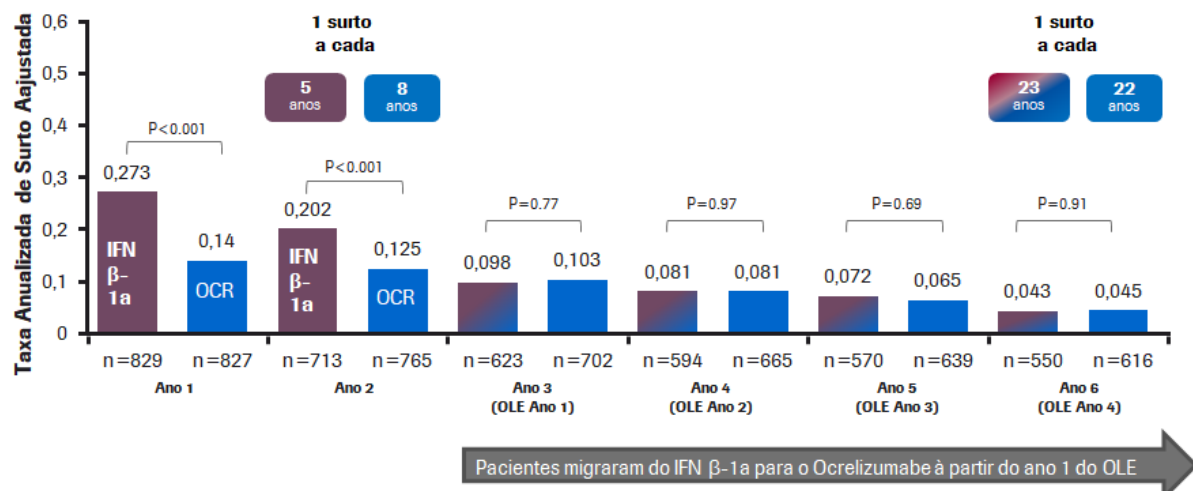


Figura 9. Taxa anualizada de surtos. Adaptado. (50,51)

IFN, interferon; OCR, ocrelizumabe; OLE, fase de extensão do estudo.

A análise de 6 anos do estudo de extensão do OPERA I e OPERA II demonstram que todos os pacientes que utilizaram ocrelizumabe desde o início do estudo OPERA I e OPERA II tiveram uma redução no risco da incapacidade superior (redução de 23,7%) aos pacientes que migraram do Interferon β 1a. Mesmo os pacientes que migraram do Interferon β 1a se beneficiaram com uma redução no risco de 19,2%. (51)

Benefício superior em pacientes que iniciam Ocrelizumabe precocemente

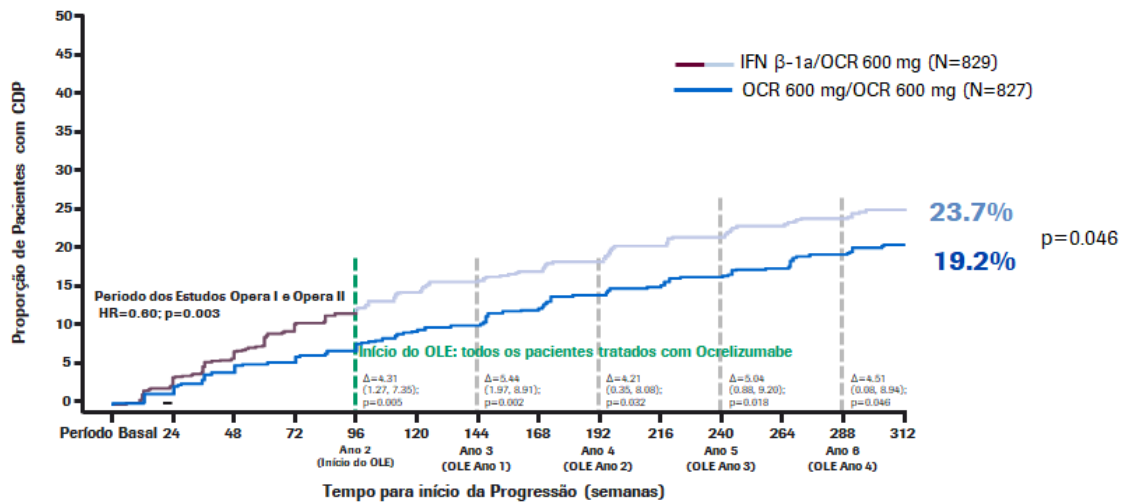


Figura 10. Progressão de incapacidade com confirmação após 6 meses (24 semanas). Adaptado. (50,51)

Data de corte: 7 janeiro 2019. CDP: progressão confirmada da incapacidade; HR: hazard ratio; IFN: interferon; OCR: Ocrelizumabe; OLE: Período de Extensão do OPERA I e OPERA II.

Benefício a longo prazo mais evidente

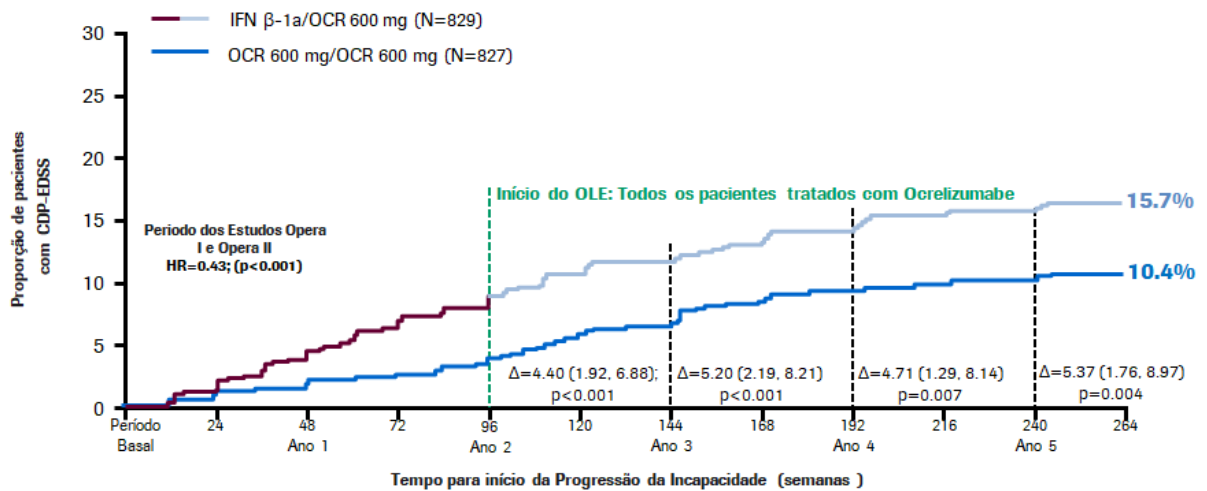


Figura 11. Progressão de incapacidade com confirmação após 12 meses. Adaptado. (50,51)

Data de corte: 7 janeiro 2019. CDP: progressão confirmada da incapacidade; HR: hazard ratio; IFN: interferon; OCR: Ocrelizumabe; OLE: Período de Extensão do OPERA I e OPERA II. EDSS: Escala da Incapacidade;

Os estudos de extensão do OPERA I e OPERA II ao longo de 6 anos demonstraram que os pacientes em uso do ocrelizumabe precoce tiveram melhora significativa na Incapacidade. (51)

Benefício superior em pacientes que iniciam Ocrelizumabe precocemente

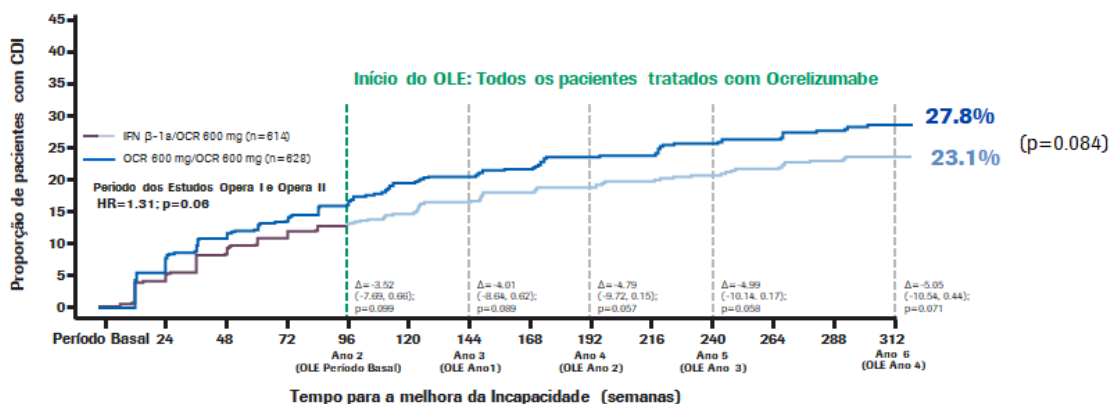


Figura 12. Melhoria da incapacidade com confirmação após 6 meses (24 semanas). Adaptado. (50,51)

Data de corte: 7 janeiro 2019. CDI: Melhoria da Incapacidade; HR: hazard ratio; IFN: interferon; OCR: Ocrelizumabe; OLE: Período de Extensão do OPERA I e OPERA II.

3.2.2 Segurança e monitoramento

No estudo OPERA I, 817 pacientes (n=409 IFN-β 1a e n=408 ocrelizumabe) receberam tratamento e foram incluídos na análise de segurança. No ensaio OPERA II, 834 pacientes (n=417 IFN-β 1a e n=417 ocrelizumabe) receberam tratamento e foram incluídos na análise de segurança. Vale ressaltar que os estudos OPERA I e OPERA II são idênticos. (50)

O número de pacientes em que foi reportado qualquer EA e o número total de EAs foi semelhante nos dois braços, em ambos os ensaios. No OPERA I, foram reportados EAs num total de 80,1% (327/408) dos pacientes no grupo ocrelizumabe, comparado a 80,9% (331/409) no grupo IFN- β 1a. No OPERA II, foram reportados EAs num total de 86,3% (360/417) dos pacientes no grupo ocrelizumabe, comparado a 85,6% (357/417) no grupo IFN- β 1a. Em sua maioria, os EAs foram de gravidade 1 ou 2. (50)

Uma proporção semelhante de pacientes nos dois braços reportaram EAs de gravidade 3 ou 4. As reações relacionadas com a infusão (RRI), as infecções e as hipogamaglobulinemias (redução de gamaglobulinas) foram os eventos adversos mais frequentes. Em relação ao EA classificado como grau 5, no grupo IFN- β 1a, foram relatadas duas mortes (um suicídio no OPERA I e uma morte por íleo paralítico no OPERA II) e uma morte no grupo ocrelizumabe (suicídio no OPERA II). (50)

A incidência de abandono de estudo devido a um EA não fatal foi maior no grupo IFN- β 1a (6,2%; 51 pacientes) em comparação com o grupo ocrelizumabe (3,5%; 29 pacientes). (50)

Uma análise combinada post-hoc dos ensaios OPERA I e II foi realizada, com os desfechos de EAs graves e descontinuação devida a EAs. O tratamento com ocrelizumabe resultou em uma menor probabilidade de EAs graves e de descontinuação devida a EAs em 96 semanas, em relação ao IFN- β 1a, independentemente de terem feito tratamento prévio. (50)

Os estudos OPERA I e II tiveram uma fase de extensão em que todos os pacientes migraram para o braço de ocrelizumabe, de acordo com a Figura 8. (51)

Em relação aos estudos de extensão, as taxas relatadas de EAs por 100 pacientes-anos, na população com exposição total ao ocrelizumabe, continuam sendo consistentes aos observados durante o período de tratamento controlado. (51)

Na população de exposição somente ao ocrelizumabe, as estimativas pontuais variam, embora a taxa por 100 pacientes-anos de infecções graves por ano parece aumentar numericamente ao longo do tempo. (51)

Seis infecções oportunistas graves foram identificadas em pacientes de ensaios clínicos com ocrelizumabe. Nos ensaios clínicos não foram relatados casos de LEMP com ocrelizumabe. A taxa de malignidades em pacientes tratados com ocrelizumabe permaneceu dentro da faixa relatada em dados epidemiológicos em populações com EM. (50,51)

Estudos de acompanhamento a longo prazo e vigilância pós-comercialização auxiliam a avaliação contínua de segurança ao longo do tempo, em pacientes com EM recebendo ocrelizumabe, até mesmo incluindo riscos identificados e potenciais assim que identificados e confirmados. (52)

Conforme Figura 13, o perfil de segurança de ocrelizumabe permaneceu consistente durante os 6 anos.

Eventos por Pacientes por ano(95% CI)	Período Controlado ^a				Janeiro 2019	
	OPERA (agrupado)		ORATORIO		Fase II e III População dos OLES ^b	OCR Toda população exposta ^c
	IFN β-1a ^d	Ocrelizumabe ^d	Placebo ^d	Ocrelizumabe ^d	Ocrelizumabe ^d	Ocrelizumabe ^d
Total Pacientes por ano PY	1,399	1,448	729	1,606	11,025	14,329
Qualquer Evento Adverso^e	296 (287-305)	290 (281-299)	259 (247-271)	252 (244-260)	214 (211-217)	252 (249-254)
Eventos Adversos que levaram a descontinuação^e	3.93 (2.96-5.12)	2.35 (1.83-3.28)	1.10 (0.47-2.16)	1.25 (0.76-1.92)	1.13 (0.94-1.35)	1.08 (0.92-1.27)
Eventos Adversos Graves^e	6.29 (5.05-7.75)	5.39 (4.26-6.72)	12.07 (9.68-14.87)	10.15 (8.65-11.83)	7.84 (7.32-8.38)	7.33 (6.89-7.79)
Infecções e Infestações^e	67.8 (63.5-72.2)	84.5 (79.9-89.4)	72.5 (66.5-79.0)	70.8 (66.8-75.0)	71.0 (69.5-72.6)	76.7 (75.3-78.2)
Reações Infusionais	7.9 (6.5-9.5)	34.9 (31.9-38.1)	20.3 (17.2-23.8)	31.0 (28.3-33.9)	17.9 (17.1-18.7)	26.1 (25.3-26.9)
Fatalidades^e	0.14 (0.02-0.52)	0.07 (0-0.38)	0.41 (0.08-1.20)	0.25 (0.07-0.64)	0.19 (0.12-0.29)	0.16 (0.10-0.24)
Malignidade^{e,f,g,h}	0.14 (0.02-0.52)	0.28 (0.09-0.71)	0.27 (0.09-0.99)	0.93 (0.52-1.54)	0.51 (0.29-0.87)	0.46 (0.25-0.59)

Figura 13. Taxas de eventos adversos nos ensaios clínicos (por 100 por ano).

^aInclui pacientes que receberam placebo ou IFN β-1a durante o período de tratamento controlado dos estudos de fase III; ^bInclui pacientes que receberam qualquer dose de OCR durante o tratamento

controlado e períodos OLE associados dos estudos de Fase II e Fase III; dados de pacientes que foram originalmente randomizados para comparador (IFN β -1a ou placebo) são incluídos após a mudança para o tratamento aberto de OCR; ^cInclui pacientes que receberam qualquer dose de OCR durante o tratamento controlado e períodos OLE associados dos estudos de Fase II e Fase III, além de VELOCE, CHORDS, CASTING, LIBERTO, OBOE e ENSEMBLE; ^dMúltiplas ocorrências do mesmo evento adverso em um paciente são contadas várias vezes; ^eInclui eventos adversos abrangidos pelas versões 18.0, 18.1 e 21.1 do MedDRA; ^fInfeções graves são definidas usando eventos adversos que se enquadram nas infecções e infestações do SOC MedDRA e usando 'O evento não é grave ou grave?' no formulário de relatório de caso de evento adverso; ^gOs potenciais potenciais graves foram revistos clinicamente.

3.3 Dados de segurança pós-comercialização

De acordo com o último Relatório Periódico de Avaliação de Risco-Benefício (PBRE) de ocrelizumabe disponível até o momento, o qual contempla dados de segurança do período de 28 de setembro de 2018 a 27 de março 2019, a Roche avaliou os dados deste relatório, incluindo dados de estudos clínicos, de pós-comercialização, de literatura publicada e de outras fontes relevantes. Com base na avaliação dessas informações, o perfil de segurança observado no cenário pós-comercialização é consistente com o observado no cenário de estudos clínicos. Levando em consideração as informações apresentadas neste relatório, não foram identificadas novas questões de segurança e as medidas de minimização de risco e atividades de Farmacovigilância existentes são mantidas. O perfil de risco-benefício de ocrelizumabe, em todas as indicações aprovadas se mantém favorável. (52)

Até outubro de 2019, mais de 130.000 pacientes foram tratados com ocrelizumabe em todo o mundo. Destes pacientes, 6.000 pacientes são de estudos clínicos, incluindo os estudos clínicos abertos (*open label*), e 125.000 pacientes são de experiência pós-comercialização. (53)

Embora nenhum caso de LEMP tenha sido identificado em ensaios clínicos com ocrelizumabe, o risco de LEMP não pode ser descartado, visto que a infecção pelo vírus JC, resultando em LEMP, foi observado em pacientes tratados com outras moléculas anti-CD20 e outras TMDs para EM.

Esses caso ocorreram quando associados a fatores de risco (por exemplo, população de pacientes e politerapia com imunossupressores) (49).

Vale ressaltar que os riscos importantes identificados relacionado ao natalizumabe são LEMP e infecções graves por herpes, ao passo que para ocrelizumabe são reações relacionadas à infusão, infecções e comprometimento da resposta imunológica (53, 54).

Em mais de 130.000 pacientes utilizando ocrelizumabe no mundo, até outubro de 2019, oito casos de LEMP foram reportados. Destes, sete foram confirmados não terem relação direta ao ocrelizumabe, e sim com outro TMD utilizado previamente. Seis pacientes tinham recebido natalizumabe previamente e apresentaram VJC positivo, enquanto que no outro caso, o paciente havia utilizado fingolimode previamente e apresentava VJC negativo. Todos esses pacientes tiveram novos e/ou piora dos sintomas clínicos e/ou achados na RM compatíveis com LEMP antes de receber ocrelizumabe. (53)

Em setembro de 2019, ocorreu um caso de LEMP com um paciente de 78 anos, em tratamento com ocrelizumabe por dois anos (última infusão em fevereiro 2019). Em decorrência dos sintomas e achados na RM compatíveis com LEMP, foi realizado a detecção de elevado número de cópias de DNA do VJC, sendo levantada a hipótese de que o ocrelizumabe poderia ser um provável contribuinte para o desenvolvimento de LEMP. No entanto, outros fatores de confusão foram relatados pelo médico que atendia o paciente, como a idade avançada do paciente em questão (78 anos), com potencial risco de imunosenescência (alteração do sistema imune em decorrência da idade), baixa contagem linfocitária antes do tratamento com ocrelizumabe e baixa contagem de CD4+ e CD8+ durante o tratamento. A contribuição potencial do tratamento com ocrelizumabe para este caso de LEMP é difícil de quantificar isoladamente, mas não pode ser descartada. (55)

Ocrelizumabe apresenta uma menor frequência de monitoramento laboratorial quando comparado com as outras terapias disponíveis no mercado, podendo reduzir a alocação de recursos extras de saúde e reduzir substancialmente o deslocamento dos pacientes aos centros

de tratamentos, auxiliando nas limitações geográficas de acesso. Além disso, ocrelizumabe necessita apenas de um teste para determinação de infecção ativa por hepatite B pré tratamento (49), enquanto para o tratamento com natalizumabe, por exemplo, há a necessidade de monitoramento frequente de parâmetros sanguíneos e de imagem com RM a cada 12 meses, para pacientes com baixo risco de LEMP e a cada 3 a 6 meses naqueles considerados de alto risco. (1, 40)

3.4 Preço do medicamento

O preço proposto para incorporação considerou a paridade de custo de tratamento atual de natalizumabe **sem impostos**, resultando em um custo de tratamento anual de R\$ 22.568,16 (vinte e dois mil, quinhentos e sessenta e oito reais e dezesseis centavos) e **com impostos** de R\$ 31.234,69 (trinta e um mil, duzentos e trinta e quatro reais e sessenta e nove centavos) com tributação do ICMS (Imposto sobre a Circulação de Produtos e Serviços) à alíquota de 17% e do PIS (Programa de Integração Social) e da COFINS (Contribuição para o Financiamento da Seguridade Social) com uma alíquota de 12%.

3.4.1 Incidência de tributos

Sabendo que ocrelizumabe deverá seguir as determinações legais tributárias em suas vendas ao Distrito Federal, atualmente com uma alíquota de 17% de ICMS e de 12% do PIS e da COFINS, haverá uma diferença prática de preço entre o tratamento anual atual do natalizumabe versus o ocrelizumabe de R\$ 8.666,53 (oito mil seiscentos e sessenta e seis reais e cinquenta e tres centavos).

Para que possamos vislumbrar tal diferença entre o preço sem impostos e o preço fábrica tributado a 17%, apresentamos a figura abaixo:

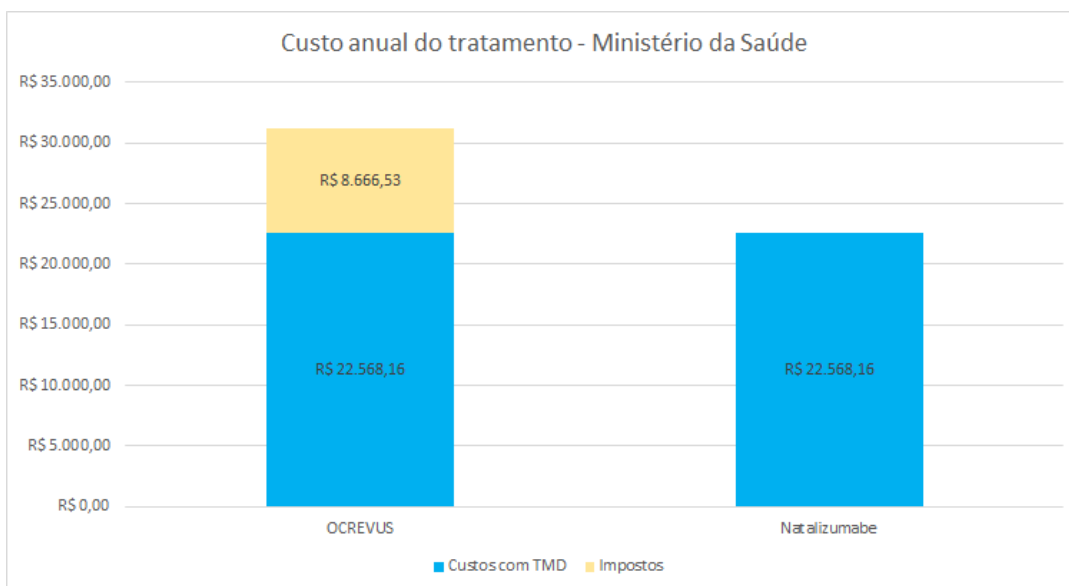


Figura 14. Custo anual do tratamento de ocrelizumabe *versus* natalizumabe.

Portanto, concluimos que devido a questões tributárias nacionais, o princípio da equidade competitiva não vem sendo aplicado ao ocrelizumabe, não só quando nos referimos ao preço do medicamento comparador em questão, mas também aos demais tratamentos de EMRR disponíveis, como por exemplo: betainterferona 1A SC, betainterferona 1A IM, acetato de glatirâmer, betainterferona 1b, alentuzumabe e cloridrato de fingolimode, posto que estes também vêm sendo isentados pelos Convênios de ICMS nº 87/2002 (56) e nº 162/1994 (57).

No mais, podemos trazer um recente caso de incorporação de tecnologia e isenção de ICMS, ocorrido com o medicamento nusinersena, em que houve a edição do Convênio de ICMS nº 96/2018 (58), dispondo a desoneração do tributo a partir de 01 de janeiro de 2019, mesmo mês em que o protocolo da Análise Crítica das Evidências Científicas foi apresentado à CMED.

Sendo assim, a Roche seguirá junto aos órgãos competentes (atual Ministério da Economia e CONFAZ - Conselho Nacional de Política Fazendária) com o pedido de equidade competitiva/tributária, estimando obter o mesmo tratamento econômico de seus concorrentes,

no tocante ao acesso à saúde aos pacientes com EMRR via SUS, com consequente redução do preço proporcional a diferença anteriormente destacada.

3.5 Posicionamento do medicamento no mercado atual

ABN e BCTRIMS

Para os casos de alta atividade, ou pacientes com fatores relacionados a pior prognóstico, o tratamento recomendado é o uso de alentuzumabe, cladribina, fingolimode, natalizumabe e ocrelizumabe. (38)

American Academy of Neurology (AAN)

Ocrelizumabe é recomendado como uma das alternativas terapêuticas para pacientes que devem realizar a troca entre as TMDs. De acordo com as recomendações, evidências científicas demonstraram que ocrelizumabe, alentuzumabe, natalizumabe e fingolimode são mais eficazes do que as TMDs injetáveis previamente aprovadas. (59)

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

Ocrelizumabe é recomendado como uma das alternativas terapêuticas para pacientes com EMRR ativa. Recomenda-se que a escolha do tratamento considere as características e comorbidades do paciente, gravidade e atividade da doença, perfil de segurança e disponibilidade do tratamento. (60)

4. DESCRIÇÃO DAS TECNOLOGIAS ALTERNATIVAS

Considerando o posicionamento de ocrelizumabe conforme as recomendações do consenso brasileiro (38) e as estratégias terapêuticas preconizadas no atual PCDT (1), conclui-se que natalizumabe deve ser considerado como o comparador mais adequado para a avaliação de reembolso de ocrelizumabe.

4.1 Natalizumabe

Natalizumabe é um anticorpo monoclonal (Imunoglobulina G tipo 4 - IgG4), que atua como antagonista de α 4-beta-1-integrina (antígeno de ativação muito tardio 4, VLA-4), uma molécula de superfície presente em leucócitos, exceto em neutrófilos. (61)

Natalizumabe atua bloqueando a transmigração de células da imunidade inata através da barreira hematoencefálica até o espaço subaracnóideo (espaço entre as membranas que recobrem o cérebro). Também atua possivelmente diminuindo o processo inflamatório mediado por leucócitos no SNC por meio da inibição de interações entre o VLA-4 e proteínas de matriz extracelular. (61,62)

Atualmente, natalizumabe é recomendado como quarta linha de tratamento segundo o PCDT de EMRR. (1) Entretanto, devido ao maior risco de desenvolver LEMP, o risco-benefício do seu uso prolongado deve ser considerado por médicos e pacientes. Para indivíduos com todos os três fatores de risco (resultado positivo para o anticorpo anti-VJC, mais de dois anos de tratamento com natalizumabe e terapia anterior com imunossupressor), o tratamento com natalizumabe deve ser mantido apenas se os benefícios superarem os riscos. (1)

As principais características de natalizumabe encontram-se descritas na Tabela 3.

Tabela 3. Características de natalizumabe. (1,40)

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

O natalizumabe está associado ao desenvolvimento da LEMP, causada pelo VJC. (40) O início da LEMP na EM tem sérias implicações prognósticas, pois leva à morte em cerca de 20% dos pacientes ou a graves incapacidades em 40% dos sobreviventes. (63)

Em um estudo observacional com natalizumabe com 6.149 pacientes foram incluídos 53 pacientes (0,9%) com LEMP confirmada. Dos 53 pacientes com LEMP, 9 pacientes (17,0%) foram a óbito, com um tempo médio de sobrevida (16,7) de 16,7 (9,0-128,6) semanas. (63)

De março de 2017 à novembro de 2019, foram relatados 605 casos com uso de natalizumabe. Com relação à estratificação adicional realizada de acordo com o índice do vírus John Cunningham (VJC), existem três categorias, com valores de 0,6, 1,0 e 1,7. Importante notar que o risco de LEMP pode estar elevado mesmo em pacientes sem exposição prévia a um imunossupressor. (63)

No Brasil, estima-se que 51,2% dos pacientes em tratamento com natalizumabe tenham testes positivos para VJC. A presença de anticorpos anti-VJC é um fator de risco para LEMP que, isoladamente, devido à alta prevalência de anticorpos anti-VJC (50-60%) na população, não é útil para prever o risco de LEMP. Ao combinar a presença de anticorpos anti-VJC a outros dois fatores de risco identificados, como a duração do tratamento superior a 2 anos com natalizumabe e uso prévio de imunossupressores, é possível estimar o risco de LEMP em pacientes recebendo natalizumabe. (64)

A apresentação clínica da LEMP associada ao natalizumabe é considerada não distinta da LEMP clássica e consiste em transtornos cognitivos em mais da metade dos pacientes, juntamente com sintomas motores, como ataxia (problemas de equilíbrio e de coordenação dos movimentos), distúrbios neurovisuais e disfasia (dificuldade para falar ou utilizar palavras corretamente) ou agnosia (perda da capacidade de identificar objetos ou pessoas) em mais de 40% dos casos. (63)

A monitorização do tratamento com natalizumabe necessita de reavaliações de RM periódicas e hemogramas mensais pré-infusão do medicamento. (1, 40)

5. EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

5.1 Questão do Estudo

Para a revisão da literatura, a questão de pesquisa foi estruturada no formato PICO (Tabela 4).

Tabela 4. Questão estruturada no formato PICO.

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

EMR: formas recorrentes da esclerose múltipla, RM: ressonância magnética.

Pergunta: ocrelizumabe é eficaz e seguro no tratamento de pacientes adultos com EMRR, quando comparado ao natalizumabe?

Intervenção

Ocrelizumabe.

População

Pacientes adultos esclerose múltipla remitente-recorrente (EMRR).

Comparação

Natalizumabe.

5.2 Estratégia de busca

5.2.1 Fontes de dados

Foi realizada a busca de meta-análises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados (ECRs) e estudos observacionais que avaliaram ocrelizumabe no tratamento de EMR. As buscas eletrônicas foram realizadas até novembro de 2019 nas bases de dados: *The Cochrane Library*, MEDLINE via Pubmed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) e Embase.

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

5.2.2 Vocabulário controlado

Na construção de estratégias de buscas, descritores, palavras-chave e termos MeSH foram utilizados para cada base de dado específica (Tabela 5). Não foi inserido comparador na estratégia original, para que esta fosse mais sensível e menos específica. Foi planejado que a seleção dos estudos com o comparador selecionado seria feita após leitura das publicações. Não foram utilizados limites de idioma ou de tempo. As estratégias de buscas encontram-se descritas na Tabela 6.

Tabela 5. Termos utilizados nas estratégias de busca.

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

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 "Esclerose Múltipla" 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.

5.3 Critérios de seleção e exclusão dos artigos

Foram incluídos estudos na íntegra que atenderam as seguintes características:

- Meta-análises, revisões sistemáticas, ECRs e estudos observacionais;
- Envolvendo pacientes adultos com EMRR, que utilizaram ocrelizumabe como tratamento;
- Comparações diretas e indiretas com natalizumabe.

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

Foram excluídos estudos que atenderam as seguintes características:

- 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.

5.4 Critérios de qualidade

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

5.4.1 Avaliação crítica

De acordo com as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde (65) as publicações incluídas na revisão foram analisadas conforme o questionário recomendado para cada tipo de estudo, permitindo a avaliação sistemática da “força” da evidência, principalmente na identificação de potenciais vieses e impactos na sua conclusão.

5.4.2 Qualidade da evidência

Ainda segundo as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde (65), sugere-se a ponderação de outros aspectos que podem aumentar ou diminuir a qualidade da evidência sobre o efeito de uma intervenção para um desfecho.

5.5 Resultados da busca realizada (eficácia e segurança)

5.5.1 Seleção dos artigos

Após a realização da busca nas bases de dados, 759 títulos (incluindo duplicatas) foram localizados. Aplicados os critérios de elegibilidade, dois revisores selecionaram 16 estudos para leitura na íntegra. Desses, três estudos foram selecionados e incluídos nesta revisão (Figura 15; Tabela 7).

Os resultados encontram-se descritos ao longo do texto. Os resumos dos estudos estão apresentados na Tabela 13 com sua respectiva classificação para o nível de evidência e grau de recomendação (Figura 18).

Os estudos avaliados na íntegra e excluídos, assim como seus motivos para exclusão são apresentados no Anexo 3.

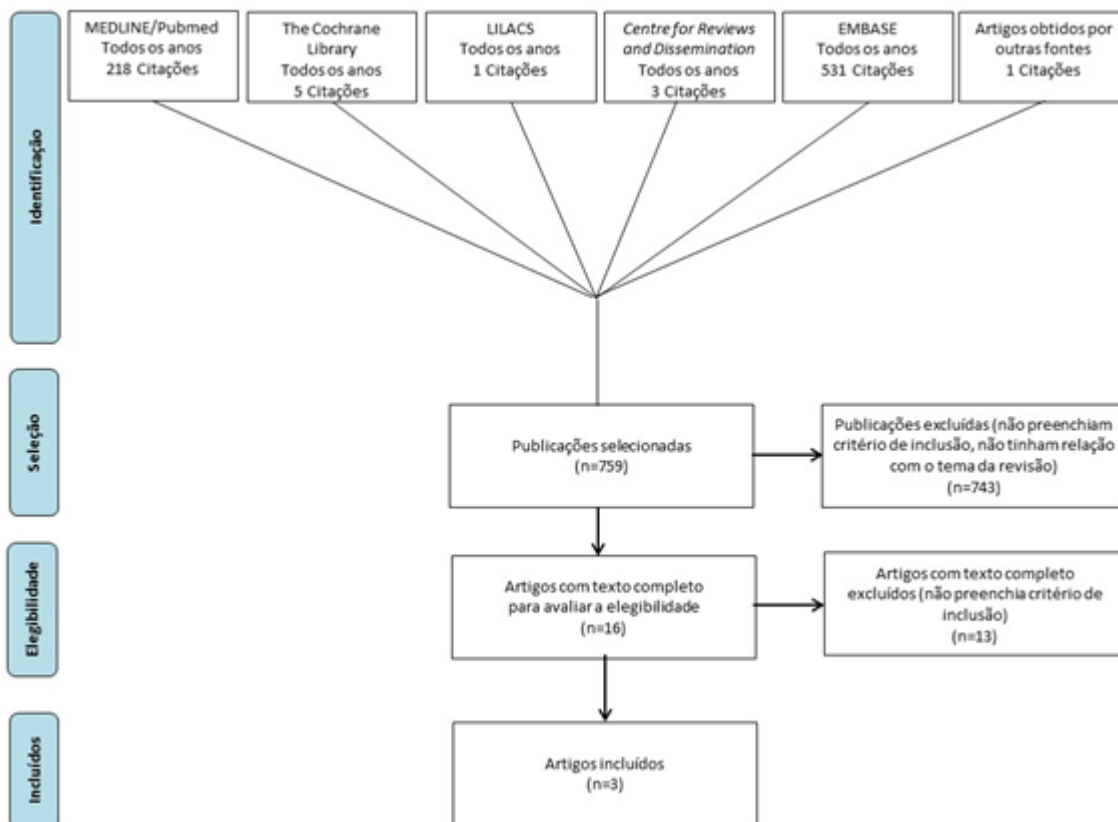


Figura 15. Fluxograma de seleção de estudos clínicos.

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

Tabela 7. Estudos incluídos para análise.

Autor	Publicação	Ano	Referência
Li et al.	<i>Journal of Neurology</i>	2019	(66)

McCool et al. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 2019 (67)

Lucchetta et al. *CNS Drugs* 2018 (68)

5.5.2 Descrição dos estudos selecionados

Li 2019 (66)

Li *et al.*, 2019 (66), desenvolveram uma revisão sistemática com meta-análise de ensaios clínicos randomizados e controlados com o objetivo de comparar a eficácia e aceitabilidade de terapias modificadoras da doença (TMDs) utilizadas no tratamento de pacientes com EMRR.

Buscaram-se ECR nas bases *Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL), MEDLINE (PubMed), Embase, ClinicalTrials.gov e *World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform*, que compararam diferentes TMDs (com placebo ou outra TMD) em pacientes de qualquer idade ou gênero com EMRR. Serão apresentados apenas os resultados para os tratamentos atualmente disponíveis no SUS, com foco na comparação de interesse (ocrelizumabe *versus* natalizumabe).

Os desfechos primários foram relacionados à eficácia (taxa de surtos – número total de participantes que apresentaram pelo menos um surto ao longo de 24 meses) e aceitabilidade (descontinuação por eventos adversos [DEAs] ao longo de 24 meses). Como desfecho secundário considerou-se o número de participantes com piora da incapacidade. Para segurança, considerou-se o número de eventos adversos (EAs) sérios ao longo do mesmo período.

Foram incluídos 23 estudos, envolvendo 14.096 participantes (n=10.298 TMDs e n=3.798 placebo). Os resultados para a meta-análise em rede para os desfechos primários e secundários, entre ocrelizumabe e natalizumabe, estão apresentados na Tabela 8. Apesar da lista dos estudos

incluídos na análise (referentes ao ocrelizumabe e natalizumabe) não estar disponível, o autor especificou a posologia considerada para cada agente, a qual estava de acordo com a bula brasileira (natalizumabe 300 mg a cada quatro semanas e ocrelizumabe 600 mg a cada seis meses).

De modo geral, a comparação entre ocrelizumabe e natalizumabe não apresentou diferenças significativas em nenhum dos desfechos analisados.

A *surface under the cumulative ranking analysis* (SUCRA) indicou que dentre os tratamentos atualmente disponíveis no SUS, ocrelizumabe, natalizumabe e fingolimode foram aqueles associados com os menores riscos de surtos e também de descontinuação do tratamento.

Com relação a qualidade das evidências, a análise GRADE indicou que as comparações para os desfechos primários foram de qualidade moderada a baixa. Adicionalmente, não foi observada evidência de inconsistência para todos os desfechos.

O estudo concluiu que não foram observadas diferenças significativas para a comparação entre esses dois agentes para nenhum dos desfechos analisados. Adicionalmente, a análise SUCRA demonstrou que ocrelizumabe e natalizumabe foram os tratamentos mais eficazes, sendo classificados na categoria de alta eficácia.

Tabela 8. Resultados da metanálise em rede para os desfechos avaliados. Adaptado de Li, 2019. (66)

Ocrelizumabe versus	Taxa de surtos	de DAEs	Progressão da incapacidade sustentada (3 meses)	EAs sérios
	RR (ICr 95%)	RR (ICr 95%)	RR (ICr 95%)	RR (ICr 95%)

Natalizumabe	0,96 (0,74 a 1,16 (0,27 a 5,00)	0,74 (0,40 a 1,38)	0,96 (0,42 a 2,23)*
---------------------	---------------------------------	--------------------	---------------------

ICr: intervalo de credibilidade de 95%. RR: razão de risco; DAEs: descontinuação por eventos adversos; EAs: eventos adversos; *resultado para natalizumabe *versus* ocrelizumabe.

McCool 2019 (67)

McCool *et al.*, 2019 (67), desenvolveram uma revisão sistemática e meta-análise em rede com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança de ocrelizumabe em comparação a outras TMDs para o tratamento da EMR.

Foram realizadas buscas (outubro de 2014, atualizada em novembro de 2016 e julho de 2017) nas bases de dados MEDLINE, Embase e *Cochrane Central Register of Controlled Trials* de forma a identificar ECRs que avaliaram a eficácia e segurança de TMDs utilizadas no tratamento da EMR.

Como desfechos de eficácia considerou-se a progressão da incapacidade confirmada em 12 semanas e a taxa anualizada de surtos. Para a segurança foram considerados EAs sérios e DEAs. Adicionalmente, também se avaliou a progressão da incapacidade confirmada em 24 semanas, proporção de pacientes que permaneceram livres de surtos e descontinuação por todas as causas.

De acordo com os resultados, foram incluídos 33 estudos (sendo os estudos OPERA I e II (50 para ocrelizumabe). Serão descritos apenas os resultados *versus* natalizumabe.

Os resultados para os desfechos de eficácia avaliados encontram-se descritos na Tabela 9. A comparação de eficácia de ocrelizumabe *versus* natalizumabe, especificamente, não apresentou diferenças significativas. Para a progressão da incapacidade confirmada em 24 semanas

(excluindo o estudo INCOMIN) e probabilidade de permanecer livre de surtos também não foram observadas diferenças significativas entre ocrelizumabe e natalizumabe (Tabela 9).

Tabela 9. Resultados para os desfechos de eficácia da comparação de ocrelizumabe versus outras TMDs. Adaptado de McCool, 2019. (67)

	DPC-12	DPC-24	ARR	Proporção livre de surtos
	<i>Hazard ratio</i>	<i>Hazard ratio</i>	<i>Rate ratio</i>	<i>Odds ratio</i>
	(ICr 95%)	(ICr 95%)	(ICr 95%)	(ICr 95%)
Natalizumabe 300mg	0,67	0,97	1,07	1,61
	(0,38 a 1,18)	(0,44 a 2,07)	(0,77 a 1,46)	(0,84 a 3,25)

ICr: intervalo de credibilidade de 95%. ARR: taxa anualizada de surtos; DPC: progressão da incapacidade confirmada; FN-β: betainterferona.

Desfechos de segurança, como o risco de EAs sérios e descontinuação por EA, indicou que não houve evidência de diferença significativa entre ocrelizumabe e natalizumabe, (Figura 16 e Figura 17).

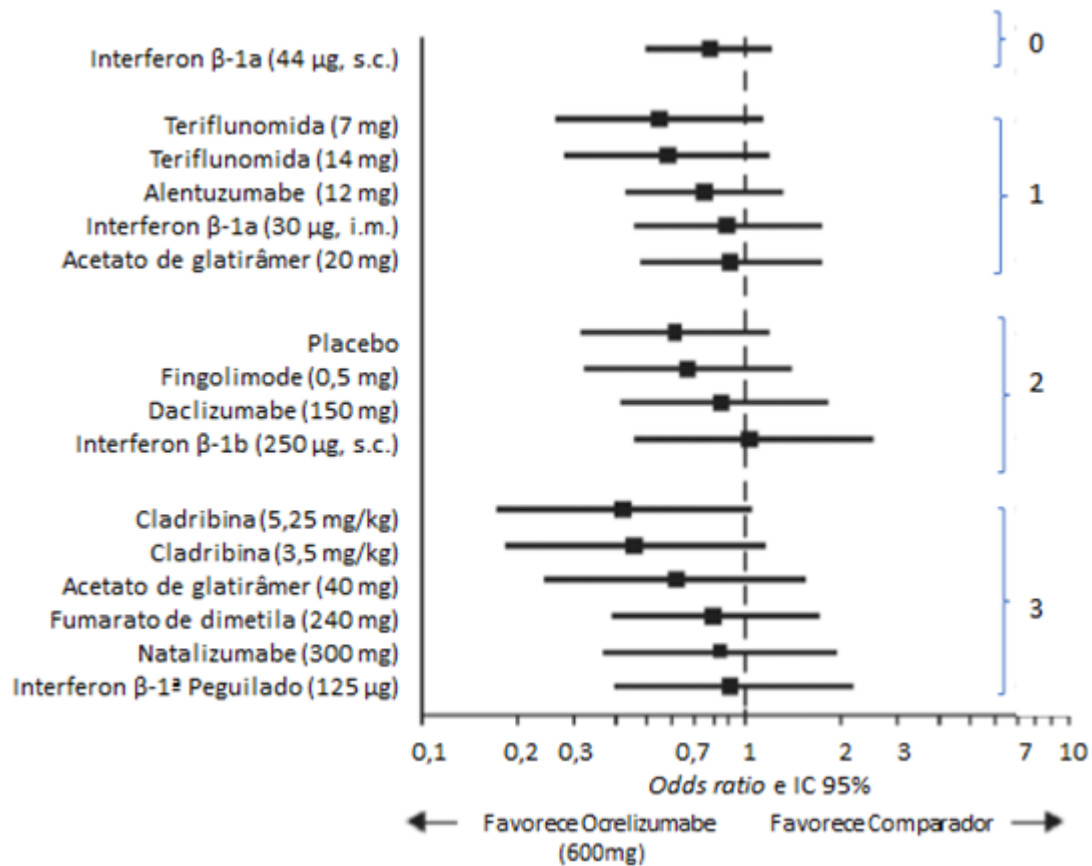


Figura 16. Forest plot para eventos adversos sérios de ocrelizumabe versus outras TMDs. Adaptado de McCool, 2019. (67)

s.c.: via subcutânea; i.m.: via intramuscular; IC: Intervalo de credibilidade.

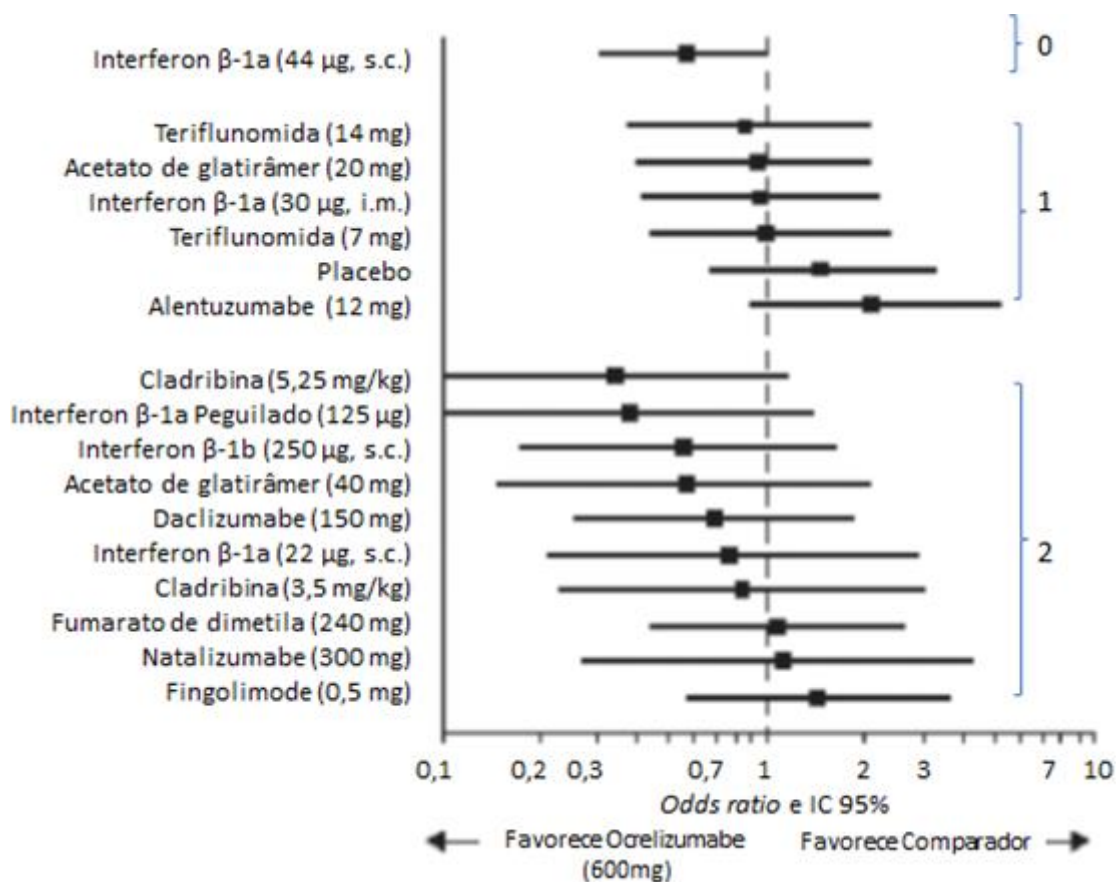


Figura 17. Forest plot para descontinuação por eventos adversos para ocrelizumabe versus outras TMDs. Adaptado de McCool, 2019. (67)

s.c.: via subcutânea; i.m.: via intramuscular; IC: Intervalo de credibilidade.

A análise de sensibilidade do caso base para os desfechos chave de eficácia e segurança confirmou a robustez dos resultados. A análise de heterogeneidade indicou $I^2 \leq 40\%$ para a maioria das comparações par a par, e não foi encontrada evidência de inconsistência.

Os resultados para a SUCRA dos desfechos chave encontram-se descritos na Tabela 10. Observa-se no ranking que ocrelizumabe apresentou alta probabilidade de ser um tratamento

mais efetivo que natalizumabe para progressão da incapacidade confirmada em 12 semanas e mais seguro na análise de EAs sérios.

O estudo conclui que ocrelizumabe apresentou perfil de eficácia e segurança comparável ao observado para natalizumabe.

Tabela 10. Ranking de tratamento ordenado por valores de SUCRA para os desfechos chave de eficácia e segurança. Adaptado de McCool, 2019. (67)

Taxa anualizada de surtos	% de Ranking de tratamento	DPC-12 Ranking de tratamento	% de Ranking de tratamento	EAs sérios Ranking de tratamento	% de Ranking de tratamento	Descontinuação devido a EAs Ranking de tratamento	% de Ranking de tratamento
alantuzumabe (12 mg)	98,0	Ocrelizumabe (600 mg)	95,5	Interferon β-1b (125 µg, s.c)	81,3	alantuzumabe (12 mg)	93,9
Natalizumabe (300 mg)	92,7	alantuzumabe (12 mg)	91,9	Ocrelizumabe (600 mg)	78,7	Placebo	86,6
Ocrelizumabe (600 mg)	88,9	Natalizumabe (300 mg)	71,2	Acetato de glatirâmer (20 mg)	72,9	Fingolimode (0,5 mg)	82,0
Cladribina (3,5 mg/kg)	75,3	Daclizumabe (150 mg)	66,0	Interferon β-1a peguilado (125 µg)	71,4	Fumarato de dimetila (240 mg)	64,4
Daclizumabe (150 mg)	70,3	Interferon β-1a peguilado (125 µg)	59,6	Interferon β-1a (30 µg, i.m.)	71,1	Natalizumabe (300 mg)	63,9
Cladribina (5,25 mg/kg)	69,8	Interferon β-1a (44 µg, s.c.)	58,1	Daclizumabe (150 mg)	66,1	Teriflunomida (7 mg)	60,6

Fingolimode (0,5 mg)	67,8	Fumarato de dimetila (240 mg)	53,9	Natalizumabe (300 mg)	64,2	Ocrelizumabe (600 mg)	60,0
Fumarato de dimetila (240 mg)	60,4	Cladribina (3,5 mg/kg)	52,5	Fumarato de dimetila (240 mg)	60,6	Interferon β-1a (30 µg, i.m.)	57,3
Interferonβ-1a (44 µg, s.c.)	40,3	Cladribina (5,25 mg/kg)	49,1	Interferon β-1a (44 µg, s.c.)	55,6	Acetato de glatirâmer (20 mg)	54,8
Interferon β-1a peguilado (125 µg)	36,6	Teriflunomida (14 mg)	47,6	alentuzumabe (12 mg)	51,1	Cladribina (3,5 mg/kg)	49,3
Acetato de glatirâmer (40 mg)	34,2	Interferon β-1a (22 µg, s.c.)	47,0	Fingolimode (0,5 mg)	40,4	Teriflunomida (14 mg)	48,3
Teriflunomida (14 mg)	34,2	Fingolimode (0,5 mg)	40,5	Acetato de glatirâmer (40 mg)	35,6	Interferon β-1a (22 µg, s.c.)	44,4
Acetato de glatirâmer (20 mg)	33,2	Interferonβ-1a (30 µg, i.m.)	33,2	Placebo	29,1	Daclizumabe (150 mg)	35,3
Interferon β-1b (250 µg, s.c.)	26,8	Acetato de glatirâmer (20 mg)	32,0	Teriflunomida (14 mg)	26,2	Acetato de glatirâmer (40 mg)	29,2
Teriflunomida (7 mg)	13,0	Interferon β-1b (125 µg, s.c)	31,0	Teriflunomida (7 mg)	20,9	Interferon β-1b (125 µg, s.c)	25,2
Interferon β-1a (30 µg, i.m.)	8,4	Teriflunomida (7 mg)	18,8	Cladribina (3,5 mg/kg)	14,7	Interferon β-1a (44 µg, s.c.)	22,2
Placebo	0,0	Placebo	2,2	Cladribina (5,25 mg/kg)	10,0	Interferon β-1a peguilado (125 µg)	13,5

Cladribina (5,25 9,1
mg/kg)

DPC-12: progressão da incapacidade confirmada em 12 semanas; s.c.: via subcutânea; i.m.: via intramuscular; EAs: eventos adversos.

Lucchetta 2018 (68)

Lucchetta *et al*, 2018 (68), conduziram uma revisão sistemática com meta-análise com o objetivo de sintetizar as evidências disponíveis dos desfechos clínicos para TMDs, utilizados no tratamento de pacientes adultos com EMRR.

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

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

Foram incluídas 49 publicações, que representaram 40 ensaios clínicos randomizados incluídos na revisão sistemática, e 37 incluídos na metanálise (sendo três estudos para ocrelizumabe – Kappos *et al.*, 2011 (69), OPERA I e II (50)). Os estudos incluídos foram publicados entre 1995 e 2017.

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

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

Na meta-análise em rede para a taxa anualizada de surtos foram incluídos 32 estudos (n=38.298 pacientes-ano) (Tabela 11). Segundo a SUCRA, natalizumabe foi considerado a melhor alternativa terapêutica para tal desfecho (probabilidade de 96%), seguido do ocrelizumabe (85%).

A meta-análise em rede para o desfecho de progressão da incapacidade confirmada em 12 semanas (n=16 estudos; 13.510 pacientes) demonstrou que alentuzumabe 12 mg e ocrelizumabe foram significativamente mais eficazes que as demais terapias (94% e 88%, respectivamente).

Por sua vez, na análise do desfecho de progressão da incapacidade confirmada em 24 semanas (n=16 estudos; 13.410 pacientes), excluindo o estudo INCOMIN (70) (considerado um *outlier* nesta análise), natalizumabe, alentuzumabe e ocrelizumabe foram considerados as opções terapêuticas mais eficazes (87%, 82% e 77%, respectivamente).

Considerando o desfecho de DEAs em 96 semanas (n=17 estudos com 12.221 pacientes), ocrelizumabe foi considerado a melhor opção terapêutica dentre as opções disponíveis no SUS (67%) na análise SUCRA.

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

Tabela 11. Resultados da metanálise em rede para os desfechos avaliados. Adaptado de Lucchetta, 2018. (68)

Natalizumabe versus	ARR	DAEs em 96 semanas	DPC-12	DPC-24	DPC-24 excluindo INCOMIN
	HR (ICr 95%)	RR (ICr 95%)	HR (ICr 95%)	HR (ICr 95%)	HR (ICr 95%)
Ocrelizumabe	0,84 (0,65 a 1,10)	1,50 (0,28 a 5,70)	1,40 (0,68 a 2,80)	0,91 (0,50 a 1,70)	0,91 (0,50 a 1,70)

*Resultado da comparação natalizumabe *versus* ocrelizumabe. HR: *hazard ratio*; ICr: intervalo de credibilidade de 95%. ARR: taxa anualizada de surtos; RR: risco relativo; DAEs: descontinuação por eventos adversos; DPC: progressão da incapacidade confirmada.

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

5.5.3 Análise da qualidade da evidência

A classificação da qualidade da evidência é feita por desfecho conforme apresentado na tabela abaixo. A tabela completa está conforme a metodologia GRADE (*The Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation*).

Tabela 12. Análise da qualidade da evidência conforme GRADE.

Desfecho	Classificação
Taxa anualizada de surtos	<input type="checkbox"/> Alta <input checked="" type="checkbox"/> Moderada <input type="checkbox"/> Baixa <input type="checkbox"/> Muito baixa
Progressão da incapacidade confirmada em 12 semanas	<input type="checkbox"/> Alta <input checked="" type="checkbox"/> Moderada <input type="checkbox"/> Baixa <input type="checkbox"/> Muito baixa
Progressão da incapacidade confirmada em 24 semanas	<input type="checkbox"/> Alta <input checked="" type="checkbox"/> Moderada <input type="checkbox"/> Baixa <input type="checkbox"/> Muito baixa
Proporção livre de surtos	<input type="checkbox"/> Alta <input type="checkbox"/> Moderada <input checked="" type="checkbox"/> Baixa <input type="checkbox"/> Muito baixa
Descontinuação por eventos adversos	<input type="checkbox"/> Alta <input type="checkbox"/> Moderada <input checked="" type="checkbox"/> Baixa <input type="checkbox"/> Muito baixa
Descontinuação por todas as causas	<input type="checkbox"/> Alta <input checked="" type="checkbox"/> Moderada <input type="checkbox"/> Baixa <input type="checkbox"/> Muito baixa
Eventos adversos sérios	<input type="checkbox"/> Alta <input checked="" type="checkbox"/> Moderada <input type="checkbox"/> Baixa <input type="checkbox"/> Muito baixa

Certainty assessment						
Nº de participantes (studies) Follow-up	Risco de viés	Inconsistência	Evidência Indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Overall certainty of evidence
Taxa anualizada de surtos						
0 (3 ECRs)	não grave	não grave	grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA
Progressão da incapacidade confirmada em 12 semanas						
0 (2 ECRs)	não grave	não grave	grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA
Progressão da incapacidade confirmada em 24 semanas						
0 (3 ECRs)	não grave	não grave	grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA
Proporção livres de surtos						
0 (1 ECR)	não grave	não grave	grave	grave	nenhum	⊕⊕○○ BAIXA
Descontinuação por eventos adversos						
0 (3 ECRs)	não grave	não grave	grave	grave	nenhum	⊕⊕○○ BAIXA
Descontinuação por todas as causas						
0 (1 ECR)	não grave	não grave	grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA
Eventos adversos sérios						
0 (2 ECRs)	não grave	não grave	grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA

Figura 18. Avaliação da qualidade da evidência.

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

Tabela 13. Estudo incluído para análise.

Autor, data	Li 2019	McCool, 2019	Lucchetta, 2018
País onde estudo foi realizado	Não se aplica.	Não se aplica.	Não se aplica.
Desenho	Revisão sistemática e meta-análise.	Revisão sistemática e meta-análise.	Revisão sistemática e meta-análise.
População	Pacientes com EM-RR.	Pacientes com EMR.	Pacientes com EM-RR.
Intervenção e comparadores*	Betainterferona 1b (Betaseron), betainterferona 1a (Avonex), acetato de glatirâmer, mitoxantrona, betainterferona 1a (Rebif), natalizumabe, fingolimode, teriflunomida, fumarato de dimetila, interferona peguilada, alemtuzumabe, ocrelizumabe e placebo.	Ocrelizumabe, betainterferona 1a; betainterferona 1a; betainterferona 1b, interferona peguilada, acetato de glatirâmer, natalizumabe, teriflunomida, fingolimode, fumarato de dimetila, daclizumabe, alemtuzumabe e cladribina.	Alemtuzumabe, azatioprina, cladribina, daclizumabe, fumarato de dimetila, fingolimode, acetato de glatirâmer, betainterferona 1a, betainterferona 1b, interferona peguilada, natalizumabe, ocrelizumabe, rituxumabe e teriflunomida.
Desfechos	Taxa de surtos, descontinuação por eventos adversos, piora da incapacidade e eventos adversos sérios. Todos os desfechos medidos ao longo de 24 meses.	Progressão da incapacidade confirmada em 12 semanas, taxa anualizada de surtos, eventos adversos sérios, descontinuação por eventos adversos, progressão da incapacidade confirmada em 24 semanas, proporção de pacientes que permaneceram livres de surtos e descontinuação por todas as causas.	Taxa anualizada de surtos, progressão da incapacidade confirmada em 12 semanas, progressão da incapacidade confirmada em 24 semanas, melhora da incapacidade confirmada em 12 semanas, melhora da incapacidade confirmada em 24 semanas, descontinuação por eventos adversos em 96 semanas e variação na qualidade de vida mensurada pelo <i>Short Form-36 items or 12 items</i> .
Resultados	<ul style="list-style-type: none"> Foram incluídos 23 ensaios clínicos randomizados. <p>Eficácia:</p>	<ul style="list-style-type: none"> Foram incluídos 33 ensaios clínicos randomizados. <p>Eficácia:</p>	<ul style="list-style-type: none"> Foram incluídas 49 publicações que representaram 40 ensaios clínicos randomizados incluídos na revisão sistemática e 37 incluídos na metanálise.

- Taxa de surtos

Razão de risco (ICr 95%):

Ocrelizumabe versus	Taxa de surtos
Natalizumabe	0,96 (0,74 a 1,25)
Fingolimode	0,87 (0,68 a 1,11)
Fumarato de dimetila	0,76 (0,60 a 0,97)
Teriflunomida	0,64 (0,49 a 0,83)
Acetato de Glatirâmer	0,62 (0,50 a 0,77)
IFN-β 1a (Rebif)	0,61 (0,52 a 0,73)
IFN-β 1b (Betaseron)	0,61 (0,49 a 0,77)
IFN-β 1a (Avonex)	0,57 (0,45 a 0,72)
Placebo	0,49 (0,40 a 0,61)

Em negrito são os resultados significativos.

- Progressão da incapacidade sustentada (3 meses)

Razão de risco (ICr 95%):

Ocrelizumabe versus	Progressão da incapacidade sustentada (3 meses)
Natalizumabe	0,74 (0,40 a 1,38)
Fingolimode	0,50 (0,28 a 0,89)
Fumarato de dimetila	0,63 (0,35 a 1,14)
Teriflunomida	0,56 (0,30 a 1,05)
Acetato de Glatirâmer	0,44 (0,24 a 0,82)

- Taxa anualizada de surtos

Rate ratio (ICr 95%):

Ocrelizumabe versus	ARR
Natalizumabe 300mg	1,07 (0,77 a 1,46)
Fumarato de dimetila 240mg	0,67 (0,50 a 0,89)
Fingolimode 0,5mg	0,73 (0,54 a 0,96)
Acetato de glatirâmer 20mg	0,51 (0,40 a 0,64)
Acetato de glatirâmer 40mg	0,51 (0,37 a 0,71)
IFN-β 1a (30µg im)	0,41 (0,32 a 0,52)
IFN-β 1a (22µg sc)	-
IFN-β 1a (44µg sc)	0,53 (0,44 a 0,64)
IFN-β 1b (250µg sc)	0,49 (0,37 a 0,63)
Placebo	0,34 (0,26 a 0,43)
Teriflunomida 14mg	0,51 (0,38 a 0,66)

Em negrito são os resultados significativos.

- Progressão da incapacidade confirmada em 12 semanas

Hazard ratio (ICr 95%):

Ocrelizumabe versus	DPC-12

- Os estudos incluídos foram publicados entre 1995 e 2017.

Eficácia:

- Taxa anualizada de surtos

Hazard ratio (ICr 95%):

Ocrelizumabe versus	ARR
Natalizumabe*	0,84 (0,65 a 1,10)
Fingolimode	0,80 (0,63 a 1,00)
Acetato de Glatirâmer	0,55 (0,45 a 0,66)
Fumarato de dimetila	0,78 (0,61 a 0,99)
IFN-β 1a 44 µg	0,55 (0,47 a 0,63)
IFN-β 1a 30 µg	0,44 (0,36 a 0,54)
IFN-β 1b 250 µg	0,53 (0,42 a 0,66)
Teriflunomida	0,55 (0,42 a 0,70)
Placebo	0,37 (0,31 a 0,46)

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

- Progressão da incapacidade confirmada em 12 semanas

Hazard ratio (ICr 95%):

Ocrelizumabe versus	DPC-12
Natalizumabe*	1,40 (0,68 a 2,80)
Fingolimode	0,52 (0,28 a 1,00)
Acetato de Glatirâmer	0,48 (0,24 a 0,99)

IFN-β 1a (Rebif)	0,63 (0,46 a 0,86)
IFN-β 1b (Betaseron)	0,42 (0,21 a 0,83)
IFN-β 1a (Avonex)	0,49 (0,25 a 0,96)
Placebo	0,37 (0,22 a 0,64)

Em negrito são os resultados significativos.

Segurança:

- DAEs:

Razão de risco (ICr 95%):

Ocrelizumabe versus	DAEs
Natalizumabe	1,16 (0,27 a 5,00)
Fingolimode	2,04 (0,55 a 7,69)
Fumarato de dimetila	0,75 (0,23 a 2,44)
Teriflunomida	1,39 (0,34 a 5,56)
Acetato de Glatirâmer	0,75 (0,28 a 2,04)
IFN-β 1a (Rebif)	0,57 (0,31 a 1,08)
IFN-β 1b (Betaseron)	0,74 (0,20 a 2,70)
IFN-β 1a (Avonex)	2,04 (0,55 a 7,69)
Placebo	1,85 (0,58 a 5,88)

- EA sério:

Razão de risco (ICr 95%):

Ocrelizumabe versus	EAs sérios
Natalizumabe	0,96 (0,42 a 2,23)*

Natalizumabe 300mg	0,67 (0,38 a 1,18)
Fumarato de dimetila 240mg	0,58 (0,34 a 0,99)
Fingolimode 0,5mg	0,53 (0,32 a 0,88)
Acetato de glatirâmer 20mg	0,50 (0,29 a 0,85)
Acetato de glatirâmer 40mg	-
IFN-β 1a (30µg im)	0,51 (0,32 a 0,81)
IFN-β 1a (22µg sc)	0,56 (0,33 a 0,94)
IFN-β 1a (44µg sc)	0,60 (0,44 a 0,83)
IFN-β 1b (250µg sc)	0,49 (0,28 a 0,86)
Placebo	0,38 (0,24 a 0,61)
Teriflunomida 14mg	0,55 (0,32 a 0,95)

- Progressão da incapacidade confirmada em 24 semanas:

Hazard ratio (ICr 95%):

Ocrelizumabe versus	DPC-24
Natalizumabe 300mg	0,97 (0,44 a 2,07)
Fumarato de dimetila 240mg	0,66 (0,32 a 1,33)
Fingolimode 0,5mg	0,67 (0,32 a 1,36)
Acetato de glatirâmer 20mg	0,60 (0,33 a 1,07)

Fumarato de dimetila	0,65 (0,32 a 1,30)
IFN-β 1a 44 µg	0,64 (0,48 a 0,85)
IFN-β 1a 30 µg	0,54 (0,33 a 0,90)
IFN-β 1b 250 µg	0,46 (0,22 a 0,98)
Teriflunomida	-
Placebo	0,39 (0,20 a 0,75)

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

- Progressão da incapacidade confirmada em 24 semanas:

Hazard ratio (ICr 95%):

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

Fingolimode	0,90 (0,33 a 2,43)
Fumarato de dimetila	0,80 (0,31 a 2,06)
Teriflunomida	0,68 (0,24 a 1,94)
Acetato de Glatirâmer	0,84 (0,41 a 1,74)
IFN-β 1a (Rebif)	0,79 (0,53 a 1,19)
IFN-β 1b (Betaseron)	0,96 (0,41 a 2,25)
IFN-β 1a (Avonex)	-
Placebo	0,84 (0,33 a 2,15)

*resultado para natalizumabe versus ocrelizumabe.

Acetato de glatirâmer 40mg	-
IFN-β 1a (30µg im)	0,67 (0,36 a 1,20)
IFN-β 1a (22µg sc)	-
IFN-β 1a (44µg sc)	0,60 (0,41 a 0,88)
IFN-β 1b (250µg sc)	-
Placebo	0,45 (0,23 a 0,84)
Teriflunomida 14mg	0,57 (0,27 a 1,16)

Em negrito são os resultados significativos.

- Proporção livre de surtos:

Odds ratio (ICr 95%):

Ocrelizumabe versus	Livre de surtos
Natalizumabe 300mg	1,61 (0,84 a 3,25)
Fumarato de dimetila 240mg	2,36 (1,38 a 4,28)
Fingolimode 0,5mg	1,86 (1,11 a 3,31)
Acetato de glatirâmer 20mg	2,55 (1,61 a 4,23)
Acetato de glatirâmer 40mg	2,75 (1,46 a 5,54)
IFN-β 1a (30µg im)	3,65 (2,31 a 6,06)
IFN-β 1a (22µg sc)	2,51 (1,32 a 4,83)
IFN-β 1a (44µg sc)	2,06 (1,43 a 2,96)
IFN-β 1b (250µg sc)	2,47 (1,45 a 4,34)
Placebo	4,90 (3,12 a 8,10)

IFN-β 1b 250 µg	1,50 (0,65 a 3,60)	-
Teriflunomida	-	-
Placebo	0,51 (0,28 a 0,89)	0,51 (0,29 a 0,89)

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

Segurança:

- DAEs em 96 semanas:

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

Risco relativo (ICr 95%):

Ocrelizumabe versus	DAEs em 96 semanas
Natalizumabe*	1,50 (0,28 a 5,70)
Fingolimode	0,73 (0,23 a 3,40)
Acetato de Glatirâmer	0,70 (0,23 a 2,10)
Fumarato de dimetila	0,76 (0,24 a 3,00)
IFN-β 1a 44 µg	0,54 (0,27 a 1,10)
IFN-β 1a 30 µg	0,76 (0,22 a 3,40)
IFN-β 1b 250 µg	0,70 (0,15 a 2,90)
Teriflunomida	-
Placebo	0,98 (0,35 a 3,70)

CONFIDENCIAL

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

	Teriflunomida 14mg	2,75 (1,58 a 5,05)	*Resultado da comparação natalizumabe <i>versus</i> ocrelizumabe. Em negrito são os resultados significativos.
--	---------------------------	--------------------	--

Em negrito são os resultados significativos.

Segurança:

- Não houve evidência de diferença significativa entre ocrelizumabe e natalizumabe, assim como para os demais tratamentos, para EAs sérios e descontinuação por EA.
- A avaliação de descontinuação por todas as causas indicou que ocrelizumabe apresentou maior chance do que o natalizumabe.

Limitações	<p>Interpretação dos resultados devido ao fato de algumas comparações terem sido consideradas pela avaliação do GRADE como baixa ou muito baixa.</p> <p>Heterogeneidade dos participantes incluídos nos estudos considerados na meta-análise e na definição de eventos adversos pelos estudos.</p> <p>Restrição para estudos com dois anos de seguimento.</p>	<p>Limitação relacionada os desfechos de segurança.</p> <p>Desfechos em curto prazo</p> <p>Diferença entre os estudos clínicos incluídos que foram desenvolvidos em épocas diferentes (<i>backgrounds</i> diferentes em relação a definição de taxa de surtos, por exemplo).</p>	<p>Diferenças nos períodos de avaliação dos desfechos;</p> <p>Desfechos de qualidade de vida ausentes ou descritos de forma precária;</p> <p>Desfechos de qualidade de vida mensurados de forma heterogênea.</p>
Nível de evidência/Grau de recomendação	1A/A	1A/A	1A/A

DEAs: descontinuação por eventos adversos; ICr: intervalo de credibilidade; IFN-β: betainterferona; EMRR: esclerose múltipla remitente recorrente; ARR: taxa anualizada de surtos; DPC: progressão da incapacidade confirmada. *Serão apresentados os resultados vs comparadores disponíveis no SUS, especialmente natalizumabe.

6. RECOMENDAÇÃO DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE REGULAÇÃO E ATS

Em 2018, Ocrevus® (ocrelizumabe) foi aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), sob o registro de número 101000666, para o tratamento de pacientes com EMR e de pacientes com EM-PP. (49,71)

Em 2017, o US Food and Drug Administration (FDA) aprovou o uso de Ocrevus® (ocrelizumabe) no tratamento de pacientes com EMR e EM-PP. (72)

Em 2018, a European Medicines Agency (EMA) aprovou o uso de Ocrevus® (ocrelizumabe) no tratamento de pacientes adultos com EMR que apresentam surtos seguidos de períodos com sintomas mais brandos ou com ausência de sintomas; e de pacientes com EM-PP. (73)

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

Therapeutic Goods Administration (TGA): Ocrevus® (ocrelizumabe) é indicado para o tratamento de EMR visando retardar a progressão de incapacidades físicas e diminuir a frequência de surtos. Também é indicado para o tratamento de EM-PP visando retardar a progressão de incapacidades físicas. (74)

Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC): Ocrevus® (ocrelizumabe) é recomendado para o tratamento de EM-RR. Deve ser disponibilizado apenas sob o regime especial da Seção 100 (programa Highly Specialised Drugs Program em hospitais públicos e privados). (75)

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH): Ocrevus® (ocrelizumabe) é recomendado para o tratamento de pacientes adultos com EM-RR, com doença ativa definida por características clínicas e de imagem, caso sejam cumpridas as seguintes condições: (i) o

paciente deve estar sob cuidados de especialista com experiência em diagnóstico e manejo de EM; (ii) e deve ser realizada redução do preço em pelo menos 50%. (76)

National Institute for Health and Care Excellence (NICE): Ocrevus® (ocrelizumabe) foi recomendado para EMR, em pacientes com atividade da doença definida por características clínicas ou de imagem apenas se alentuzumabe for contraindicado ou inadequado. (77)

Scottish Medicines Consortium (SMC): Ocrevus® (ocrelizumabe) foi recomendado para o tratamento de EMR em pacientes adultos com doença ativa definida por características clínicas ou de imagem apenas se alentuzumabe foi contraindicado ou inadequado. (78)

7. AVALIAÇÃO ECONÔMICA

Estudo de avaliação econômica, de custo-minimização, na perspectiva do Sistema Único de Saúde brasileiro (SUS). O *guideline CHEERS (Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards)* e as Diretrizes do Ministério da Saúde (MS) para estudos de Avaliação Econômica, foram utilizados para realizar esta avaliação (79,80).

Como as evidências sugerem que a eficácia de ocrelizumabe é semelhante a de natalizumabe nos principais desfechos, foi conduzida uma análise de custo-minimização.

7.1 Características da análise econômica

População-alvo

Pacientes adultos com EMRR de acordo com as característica dos pacientes incluídos no estudo OPERA.

Intervenção

Dosagem recomendada e administração da dose de ocrelizumabe (49)

- Dose inicial: infusão intravenosa de 300 mg (1 frasco-ampola), seguida, duas semanas depois, por uma segunda infusão intravenosa de 300 mg (1 frasco-ampola).
- Doses subsequentes: infusão intravenosa única de 600 mg (2 frascos-ampola) a cada 6 meses.

Independente do ano, o tratamento anual com ocrelizumabe consiste no uso de 4 frascos-ampola por paciente.

Pré-medicação recomendada (49):

Pré-medicação com 100 mg de metilprednisolona (ou um corticosteroíde equivalente) administrado por via intravenosa aproximadamente 30 minutos antes de cada infusão e 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) também pode ser considerada.

Comparador

A proposta de incorporação pretende posicionar o ocrelizumabe como uma alternativa ao uso de natalizumabe.

Horizonte temporal

Os custos de cada intervenção foram comparados em um horizonte temporal de doze meses.

Perspectiva

Modelo desenvolvido na perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS).

Taxa de Desconto

De acordo com a recomendação da Diretriz de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde (80), a taxa de desconto somente se utiliza em análise econômica com horizonte temporal acima de um ano, portanto ela não foi aplicada nesta análise.

Desfechos de saúde

Não se aplica, visto a condução de uma análise de custo-minimização.

Medidas de efetividade

Não se aplica, visto a condução de uma análise de custo-minimização.

Estimativa de custos

Foram considerados os custos médicos diretos, incluindo: custos com medicamentos, administração, monitoramento, manejo de EAs e surtos relacionados a EM. Os procedimentos custeados foram retirados do PCDT de Esclerose Múltipla (1) e da bula dos medicamentos (40,49). O detalhamento dos custos podem ser vistos no Anexo 7.

Custos com TMD

Para a incorporação de ocrelizumabe, foi definido pelo demandante um custo anual de tratamento de R\$ 22.568,16 (sem impostos) ou de R\$ 31.234,69 (com PIS/COFINS e ICMS 17%). Para natalizumabe, atualmente incorporado ao SUS, foi obtido seu custo anual de tratamento de

R\$ 22.568,16 por meio dos valores da negociação mais recente entre governo federal e fabricante (R\$ 1.880,68 por frasco-ampola x 12 meses), publicado no Diário Oficial da União (DOU). (81)

Tabela 14. Custo dos TMD.

Medicamento	Custo anual de tratamento
Ocrelizumabe	R\$ 22.568,16
Natalizumabe	R\$ 22.568,16

Fonte de custos: ocrelizumabe - preço proposto pelo demandante para incorporação. Natalizumabe - preço unitário do contrato vigente, publicado no DOU. (81)

Custos com pré-medicação

A pré-medicação é recomendada antes de toda infusão de ocrelizumabe (49), ou seja, são necessárias três administrações no primeiro ano e duas administrações nos demais anos.

A dose recomendada de metilprednisolona é de 100 mg via IV. Para adultos, a dose de difenidramina deve ser de 10 a 50 mg via IV (bula difenidramina), portanto se utilizou uma dose média de 30 mg. Para adultos, a dose de paracetamol deve ser de 1-2 comprimidos de 500 mg, de 3 a 4 vezes ao dia (bula paracetamol), portanto se utilizou uma dose média de 2.750 mg.

Tabela 15. Custos com pré-medicação. Adaptado de BPS (82) – acessado em 18/11/2019.

Medicamento	Apresentação	Custo unitário	Custo anual (primeiro ano)	Custo anual (anos subsequentes)
-------------	--------------	----------------	----------------------------	---------------------------------

Metilprednisolona	500 mg - pó liofilizado + diluyente	R\$ 17,76	R\$ 10,66	R\$ 7,10
Difenidramina	50 mg/1 mL - 1 frasco-ampola	R\$ 14,80	R\$ 26,64	R\$ 17,76
Paracetamol	500 mg - 1 comprimido	R\$ 0,04	R\$ 0,66	R\$ 0,44
Total			R\$ 37,96	R\$ 25,30

Custo com administração

Tabela 16. Custos de infusão com cada TMD. (80)

Medicamento	Infusões por ano	Custo unitário*	Custo anual (primeiro ano)	Custo anual (anos subsequentes)
Ocrelizumabe	3 (primeiro ano) 2 (anos subsequentes)	R\$ 34,00	R\$ 102,00	R\$ 68,00
Natalizumabe	12	R\$ 34,00	R\$ 408,00	R\$ 408,00

*Fonte: SIGTAP - Procedimento 03.04.02.042-7 - Monoquimioterapia do carcinoma de mama HER-2 positivo - 1º linha. (80)

Foi selecionada a APAC acima para estimar o custo da infusão no SUS, pois o medicamento do carcinoma de mama HER-2 positivo (trastuzumabe) é comprado de forma centralizada pelo

Ministério da Saúde, sendo o valor da APAC para cobertura dos custos da administração intravenosa.

Custo de monitoramento

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

Ocrelizumabe necessita somente um teste para determinação de infecção ativa por hepatite B. Já para o início de natalizumabe, há a necessidade de monitoramento frequente de parâmetros sanguíneos, devido ao risco de LEMP. (1, 49)

A Tabela 17 apresenta o custo de monitoramento de ocrelizumabe, enquanto a Tabela 18 apresenta o mesmo custo para natalizumabe.

Tabela 17. Custo de monitoramento com ocrelizumabe.

Descrição	Custo	SIGTAP
HBsAG	R\$ 18,55	02.02.03.097-0
Anti-HBs	R\$ 18,55	02.02.03.063-6
Anti-HBs IgM	R\$ 18,55	02.02.03.089-0
Anti-HBc total	R\$ 18,55	02.02.03.078-4
HbeAg	R\$ 18,55	02.02.03.098-9

Anti-HBe	R\$ 18,55	02.02.03.064-4
Consulta médica	R\$ 10,00	03.01.01.007-2
Custo total (ano 1)	R\$ 131,30	
Custo total (anos subsequentes)	R\$ 20,00	

Tabela 18. Custo de monitoramento com natalizumabe.

Descrição	Custo	SIGTAP
Consulta médica	R\$ 10,00	03.01.01.007-2
Hemograma completo	R\$ 4,11	02.02.02.038-0
Dosagem de fosfatase alcalina	R\$ 2,01	02.02.01.042-2
Gama GT	R\$ 3,51	02.02.01.046-5
Dosagem de transaminase glutamico-oxalacetica	R\$ 2,01	02.02.01.064-3
Dosagem de transaminase glutamico- piruvica	R\$ 2,01	02.02.01.065-1
Dosagem de bilirrubinas	R\$ 2,01	02.02.01.020-1
anti-VJC	R\$ 9,25	02.02.03.037-7
RM (anual - todos os pacientes)	R\$ 268,75	02.07.01.006-4
RM (a cada 6 meses - alto risco LEMP)	R\$ 268,75	02.07.01.006-4

Custo total

R\$ 522,50

RM: ressonância magnética.

Custo de manejo de EAs

Os custos de manejo de EAs foram definidos por meio de *microcosting* e estão detalhados no Anexo 7. O padrão de uso de recursos foi definido de acordo com a opinião de especialistas. Foram considerados EAs que ocorreram em > 10% dos pacientes, limitando-se aos cinco mais frequentes.

Tabela 19. Custo por evento adverso.

Evento	Custo por evento	Ocrelizumabe	Natalizumabe
Reação infusional	R\$ 10,00	34%	-
Nasofaringite	R\$ 10,00	15%	-
Infecção do trato respiratório superior	R\$ 16,37	15%	-
Infecção do trato urinário	R\$ 35,36	12%	20%
Cefaleia	R\$ 52,88	11%	38%
Depressão	R\$ 22,60	-	19%
Artralgia	R\$ 20,63	-	19%
Fadiga	R\$ 29,60	-	27%

Total	-	R\$ 18,93	R\$ 43,37
-------	---	------------------	------------------

Custo de manejo dos surtos relacionados a EM

O custo de tratamento dos surtos de EM foi definido com base no DATASUS, a partir do valor médio de internação, no ano de 2018, para o procedimento “Tratamento de Surto de Esclerose múltipla” (código: 03.03.04.028-9). O valor médio do tratamento foi de R\$ 492,75.

Análise de sensibilidade

Uma análise de sensibilidade determinística foi realizada com o cenário alternativo da custo-minimização, no qual se considera a incidência dos impostos (ICMS, PIS/COFINS) sobre ocrelizumabe.

O resumo das principais características do método utilizado na avaliação econômica deste estudo é apresentado na Tabela 20.

Tabela 20. Características do método do estudo de avaliação econômica.

PARÂMETRO	ESPECIFICAÇÃO
Tipo de estudo	Custo-minimização
População	Pacientes adultos com EMR
Intervenção	ocrelizumabe

Comparador	natalizumabe
Horizonte temporal	12 meses
Perspectiva da análise	SUS
Taxa de desconto	Não se aplica
Desfecho(s) de saúde utilizados	Não se aplica
Medidas de efetividade	Não se aplica
Estimativa de custos	Custos médicos diretos (TMD, pré-medicação, administração, monitoramento, EAs e surtos de EM)
Unidade monetária utilizada	R\$ (reais)
Método de modelagem	Não se aplica
Pressupostos do modelo	Não se aplica
Análise de sensibilidade	Determinística. Cenário alternativo considerando a incidência de impostos sobre ocrelizumabe.

7.2 Resultados

Em uma análise de custo-minimização os resultados são medidos pela comparação direta dos custos totais de tratamento de cada um dos comparadores. Desta forma, a partir dos dados de custo, e considerando-se a equivalência de eficácia entre as intervenções, pode-se avaliar o impacto econômico do uso de ocrelizumabe quando comparado ao natalizumabe.

Para o cálculo do custo total de tratamento, foram incluídos os custos dos TMD, da pré-medicação, da administração, do monitoramento, dos custos de manejo dos EAs para cada comparador e por fim, os custos do manejo de surto na EM.

A Tabela 21 apresenta o custo total de tratamento para cada um dos comparadores no horizonte temporal de 12 meses.

Tabela 21. Custo anual de tratamento.

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

Incremental vs natalizumabe - R\$ 683,68 - R\$ 841,64

Na análise de sensibilidade determinística, foi avaliado cenário alternativo considerando a incidência de impostos (ICMS, PIS/COFINS) sobre ocrelizumabe.

Tabela 22. Resultados da análise de sensibilidade determinística.

Parâmetros	Ocrelizumabe	Ocrelizumabe	Natalizumabe
	Primeiro ano	Anos subsequentes	
Incidência de impostos (ICMS, PIS/COFINS) - custo anual de tratamento	R\$ 32.017,62	R\$ 31.859,67	R\$ 24.034,78
Incidência de impostos (ICMS, PIS/COFINS) - custo anual com TMD	R\$31.234,69	R\$31.234,69	R\$ 22.568,16

7.3 Conclusão da análise econômica

Os resultados da análise apontam para custos equivalentes entre as TMDs e menor custo total de tratamento com ocrelizumabe (sem impostos), indicando que a incorporação de ocrelizumabe ao SUS, para pacientes adultos com EMRR não deverá proporcionar gastos adicionais ao sistema de saúde. Os direcionadores de economia de ocrelizumabe versus natalizumabe são: 1) Menor número de infusões por ano, 2) Menor custo de monitoramento do paciente e 3) Menor custo para manejo de EAs. Como limitações, o modelo proposto apresenta micro-custeio para o monitoramento dos pacientes e manejo de EAs que partiram de pressupostos obtidos por meio de opinião de especialistas.

8. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

A análise de impacto orçamentário estima as consequências financeiras da incorporação de uma nova tecnologia em um contexto de saúde específico.

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, na perspectiva do SUS, em 5 anos.

8.1 Metodologia

Estudo de impacto orçamentário, seguindo as Diretrizes do Ministério da Saúde (MS) para estudos deste tipo (80).

Modelo analítico

Foi desenhado um modelo estático em Excel para avaliar os impactos da incorporação de ocrelizumabe, em 5 anos, para o tratamento de pacientes com EMRR na perspectiva do SUS. No cenário atual, os pacientes são tratados com natalizumabe. No cenário de incorporação, foi avaliada a troca de 100% dos pacientes elegíveis, desde o ano 1, para tratamento com ocrelizumabe, bem como um cenário alternativo com market share crescente ao longo do horizonte de análise.

Apesar de estar posicionado em quarta linha de tratamento no PCDT (1), nota-se pelo DATASUS que há pacientes de todas as linhas em tratamento com natalizumabe. Portanto, para não subestimar a população elegível, a análise de impacto orçamentário se baseou em todos os pacientes em tratamento com natalizumabe, independente da linha terapêutica.

Perspectiva

Modelo desenvolvido na perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS).

Cenário referência

No cenário atual, está indicado o natalizumabe para os pacientes com esclerose múltipla remitente-recorrente em casos de falha terapêutica ao tratamento da terceira linha ou contraindicação ao fingolimode após falha terapêutica ao tratamento preconizado.

Cenário alternativo

O cenário alternativo considera a incorporação do ocrelizumabe ao SUS como uma alternativa ao natalizumabe. A proposta de posicionamento da tecnologia, como alternativa ao natalizumabe, se justifica pelo ocrelizumabe ser tão eficaz quanto o comparador.

Horizonte temporal

Foi escolhido um horizonte temporal de 5 anos para a análise de impacto orçamentário.

População-alvo

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

Foi analisada a série histórica de 2011 a 2019 de novos pacientes que iniciaram tratamento com natalizumabe e pacientes que já estavam em tratamento com natalizumabe, independente da linha de tratamento, para não subdimensionar a população elegível, conforme Figura 19. O número de pacientes ano a ano foi descrito no Anexo 4.

- Total de novos pacientes = recém-diagnosticados que iniciam tratamento com natalizumabe (naive) + pacientes com falha terapêutica em outras linhas de tratamento que migram para natalizumabe
- População elegível total = total de novos pacientes + pacientes em tratamento com natalizumabe

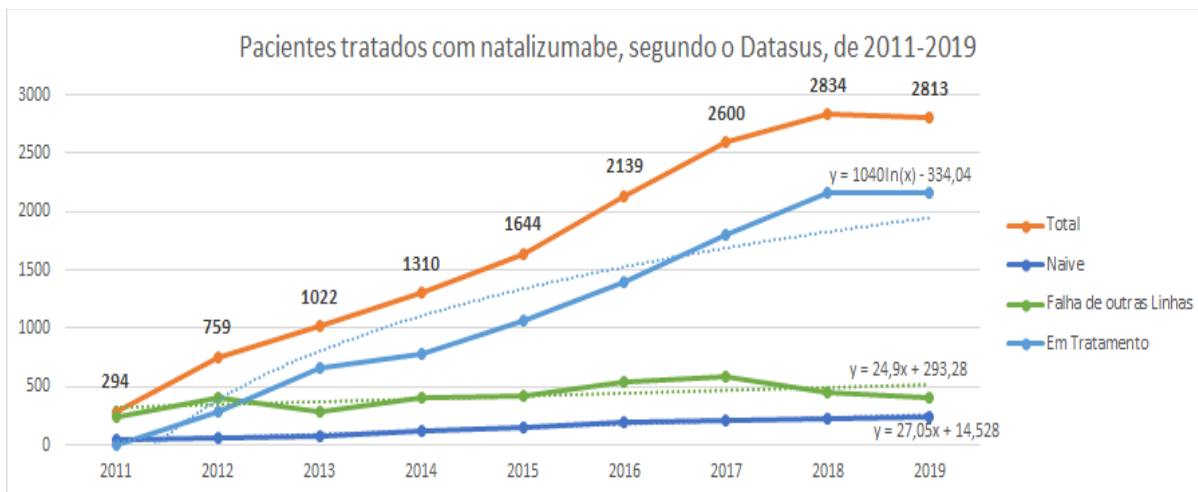


Figura 19. Pacientes iniciando ou já em tratamento com natalizumabe (DATASUS). 2011-2019.

Com base nesses dados e a partir da série histórica, foi realizada uma projeção para estimar a população elegível a ocrelizumabe nos primeiros cinco anos da incorporação, conforme Figura 20. Para a linha de tendência de novos pacientes foi usada uma regressão linear e para a linha de tendência de pacientes em tratamento foi escolhida uma regressão logarítmica, cujas funções estão descritas abaixo. Cada ajuste foi selecionado levando em consideração o melhor ajuste com a série histórica. Dessa forma, é possível observar um crescimento linear de novos pacientes e um plateau, nos últimos anos, para os pacientes em tratamento.

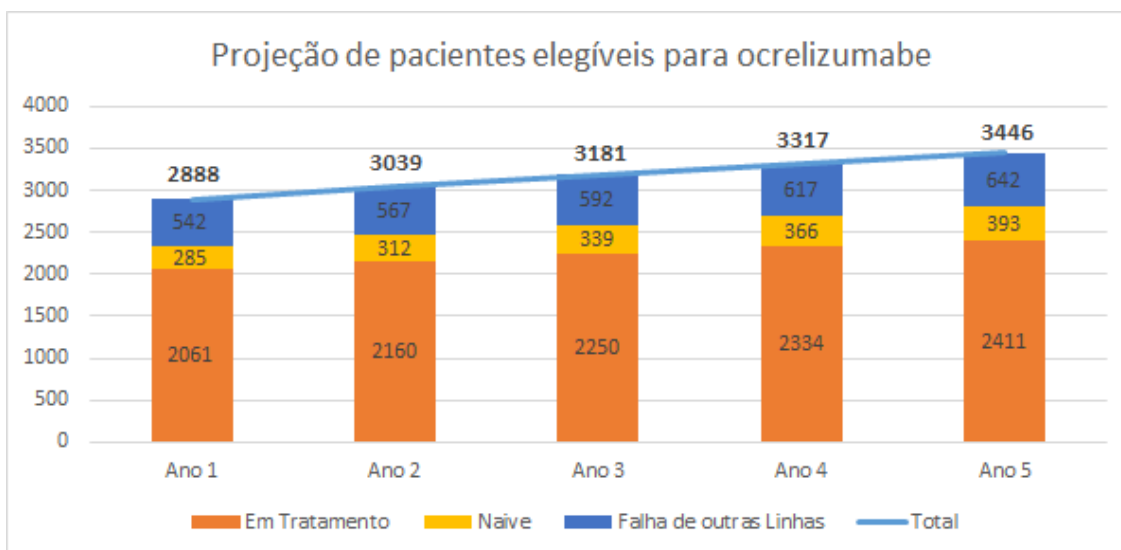


Figura 20. Projeção de pacientes elegíveis para ocrelizumabe.

Nesta avaliação não foi considerada a descontinuação do tratamento ao longo do horizonte da análise, com objetivo de não subestimar o impacto incremental ao orçamento, portanto não se considerou a saída de pacientes do modelo.

Estimativa dos custos

Os mesmos custos médicos diretos considerados na análise econômica, conforme item 7.1, foram considerados para o cálculo do impacto orçamentário. Na análise de sensibilidade, foi considerada a influência da adição de impostos sobre o custo de ocrelizumabe.

Tabela 23. Custos médicos diretos considerados.

	OCREVUS		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 surtos relacionados a EM	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

Market-share

A participação de mercado foi avaliada em dois cenários distintos: o primeiro considerou a migração de toda a população elegível para ocrelizumabe desde o ano 1, ou seja, 100% dos pacientes elegíveis já seriam tratados com a nova tecnologia.

No segundo cenário, se considerou uma adoção gradual do ocrelizumabe após sua incorporação ao SUS, refletindo a migração da parcela da população elegível, atualmente em tratamento com natalizumabe, que tem os três fatores de risco associados ao desenvolvimento de LEMP (mais de 2 anos de tratamento, anti-VJC positivo e uso prévio de imunossupressor).

Tabela 24. Market-share.

Cenário base	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
<i>Natalizumabe</i>	100%	100%	100%	100%	100%
<i>Ocrelizumabe</i>	0%	0%	0%	0%	0%

Cenário alternativo 1	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
<i>Natalizumabe</i>	0%	0%	0%	0%	0%
<i>Ocrelizumabe</i>	100%	100%	100%	100%	100%

Cenário alternativo 2	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
<i>Natalizumabe</i>	51%	47%	43%	41%	38%
<i>Ocrelizumabe</i>	49%	53%	57%	59%	62%

Taxa de desconto

De acordo com a recomendação da Diretriz de Análise de Impacto Orçamentário do Ministério da Saúde, não é necessário aplicar taxa de desconto em este tipo de análise (80).

Análise de sensibilidade

Além dos diferentes cenários de *market-share*, também foi analisado o impacto da incidência de impostos sobre o ocrelizumabe na sua incorporação ao SUS.

Análise de dados

Foi estimado o impacto orçamentário incremental. Este último é calculado a partir da diferença dos custos dos cenários avaliados, conforme apresentado nas fórmulas abaixo:

$$\text{Impacto Orçamentário Incremental} = C1 - C0$$

$$\text{Impacto Orçamentário Incremental} = C2 - C0$$

C0 = cenário base atual

C1 = cenário alternativo 1

C2 = cenário alternativo 2

O resultado foi expresso em reais brasileiros (R\$).

8.2 Resultados

O número de pacientes considerado para a análise dos cenários alternativos foi descrito na Tabela 25.

Tabela 25. Número de pacientes considerado na análise.

Cenário base	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
<i>Natalizumabe</i>	2888	3039	3181	3317	3446
<i>Ocrelizumabe</i>	-	-	-	-	-
Cenário alternativo 1	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
<i>Natalizumabe</i>	-	-	-	-	-
<i>Ocrelizumabe</i>	2888	3039	3181	3317	3446
Cenário alternativo 2	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
<i>Natalizumabe</i>	1453	1430	1379	1344	1322
<i>Ocrelizumabe</i>	1435	1609	1802	1973	2124

Considerando os custos de aquisição dos medicamentos e a distribuição do *market-share* ao longo dos cinco anos, o resultado da análise do impacto orçamentário foi apresentado na Figura 21.

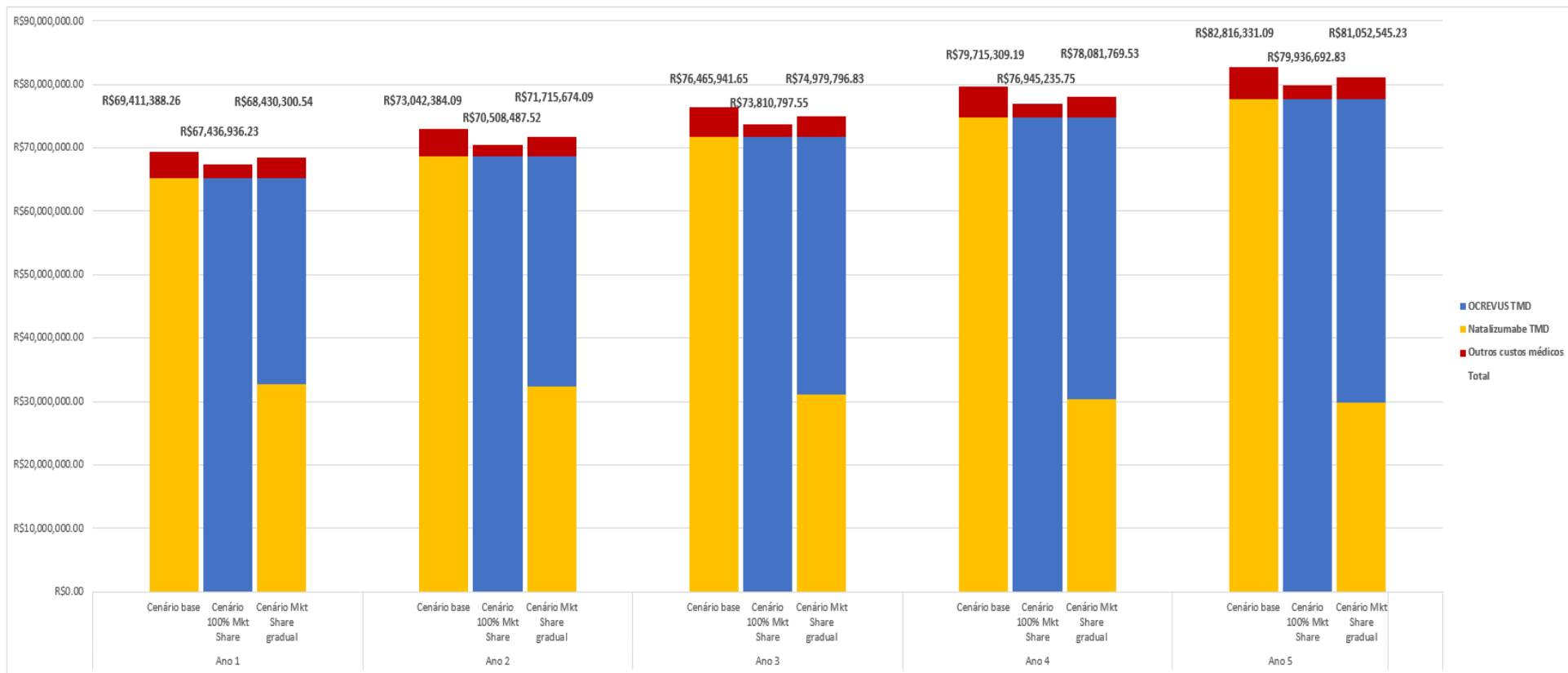


Figura 21. Análise de impacto orçamentário em 5 anos.

CONFIDENCIAL

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

Para o cenário base apresentado na Figura, considerado sem a incorporação de ocrelizumabe, tem-se que o gasto para tratamento da EMRR será de aproximadamente R\$ 69 milhões no ano um e R\$ 381 milhões em 5 anos.

Para o primeiro cenário alternativo foi considerado a conversão total dos pacientes com EMRR, tratados com natalizumabe, para o tratamento com ocrelizumabe, ou seja, 100% dos pacientes passariam a ser tratados com o medicamento, a partir do primeiro ano após a incorporação. Este cenário tem por objetivo apresentar o impacto máximo ao orçamento que a incorporação do medicamento poderia trazer ao SUS.

Neste caso, estima-se um gasto de aproximadamente R\$ 67 milhões para o tratamento de EMRR no primeiro ano, e R\$ 368 milhões em cinco anos, considerando a desoneração de tributos. Esse cenário considera uma economia acumulada de aproximadamente R\$ 13 milhões no período.

No segundo cenário alternativo, foi considerado a adoção gradual do medicamento após sua incorporação ao SUS. Neste caso, mais próximo a realidade, estima-se um gasto de R\$ 68 milhões para o primeiro ano e R\$ 374 milhões em cinco anos, com uma economia de mais de R\$ 7 milhões comparado ao cenário base.

Considerando a paridade de custos entre os TMDs, observa-se uma economia para os cenários de incorporação de ocrelizumabe para o tratametno de EMRR, considerando os custos globais de tratamento. No anexo 5, é possível observar o impacto de cada custo considerado nos cenários.

8.3 Análise de sensibilidade

Para análise de sensibilidade, foi considerado o impacto da incidência de impostos sobre o ocrelizumabe na sua incorporação ao SUS. O cenário base se mantém inalterado, pois sobre natalizumabe não se incide nenhum imposto para vendas públicas.

No primeiro cenário alternativo, considerando 100% de conversão para ocrelizumabe, e com a incidência de impostos, estima-se um gasto de aproximadamente R\$ 92 milhões no primeiro ano e aproximadamente R\$ 506 milhões em cinco anos. Neste cenário, considera-se um incremento R\$ 125 milhões nos 5 anos acumulados.

No segundo cenário alternativo, considerando uma conversão gradual para ocrelizumabe, observou-se um gasto de aproximadamente R\$ 78 milhões no primeiro ano e aproximadamente R\$ 450 milhões em cinco anos. Neste cenário, considera-se um incremento R\$ 68 milhões nos 5 anos analisados.

Os cenários podem ser observados na Figura 22. O impacto de cada custo pode ser observado no Anexo 6.

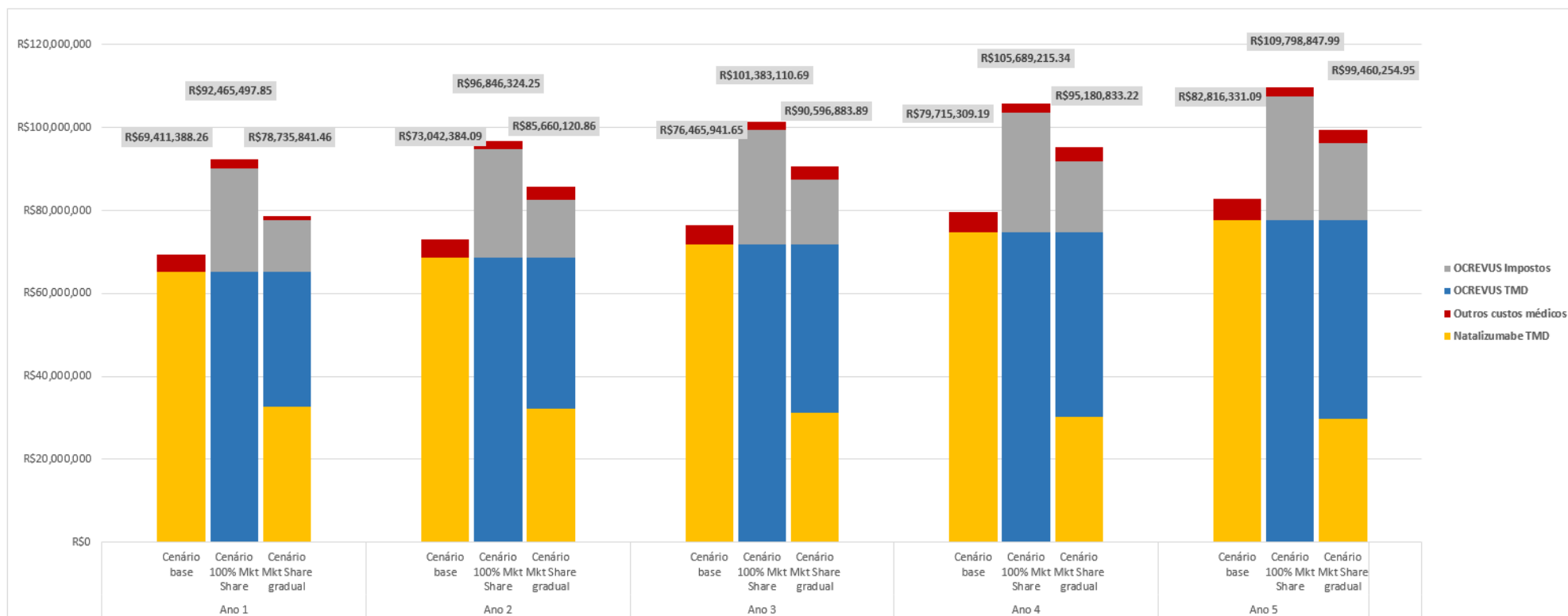


Figura 22. Análise de sensibilidade do segundo cenário alternativo, considerando o impacto da incidência de impostos sobre ocrelizumabe.

8.4 Conclusão da análise de impacto orçamentário

O impacto da incorporação de ocrelizumabe para pacientes adultos com EMRR foi avaliado, num horizonte de 5 anos, na perspectiva do SUS. O cenário base (atual), em que 100% dos pacientes são tratados com natalizumabe resultou em R\$ 69 milhões em um ano e R\$ 381 milhões no acumulado de 5 anos. O cenário alternativo 1 considerou a migração de 100% dos pacientes elegíveis para o ocrelizumabe desde o primeiro ano, resultando em R\$ 67 milhões no ano 1 e R\$ 369 milhões em 5 anos, com potencial economia de recursos de R\$ 13 milhões no horizonte de 5 anos. O cenário alternativo 2 considerou a migração gradual dos pacientes elegíveis para o ocrelizumabe, resultando em R\$ 68 milhões no ano 1 e R\$ 374 milhões em 5 anos, com potencial economia de recursos de R\$ 7 milhões. Tais resultados consideram o custo total de tratamento da EM sem impostos que hoje incidem, somente, sobre o ocrelizumabe.

Na análise de sensibilidade foi estudada a influência da carga de impostos sobre o preço do ocrelizumabe e impacto orçamentário. No cenário alternativo 1, a incorporação do ocrelizumabe resultou em R\$ 92 milhões no ano 1 e R\$ 506 milhões em 5 anos, havendo um incremento de R\$ 125 milhões no acumulado de 5 anos versus natalizumabe. No cenário alternativo 2, a incorporação de ocrelizumabe resultou em R\$ 78 milhões no primeiro ano e R\$ 450 milhões em 5 anos, havendo um incremento de R\$ 68 milhões no horizonte de 5 anos versus o cenário atual com natalizumabe. É importante destacar que os incrementais apresentados são decorrentes exclusivamente dos impostos que incidem sobre ocrelizumabe.

Diante do exposto acima, conclui-se que a equidade competitiva/desoneração tributário faz-se primordial, e por tal questão a empresa já se posicionou no sentido de tomar as ações necessárias junto aos órgãos da administração pública, a fim de obter a desoneração do ocrelizumabe e conseqüente ganho de eficiência para o SUS. Essa ação tem como objetivo proporcionar aos pacientes com EMRR um tratamento com maior eficácia e segurança, uma facilidade logística, maior assiduidade e maior continuidade ao tratamento, bem como aumentar o acesso às novas opções inovadoras de tratamento para os pacientes de EM.

9. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Para os pacientes em impedimento para prosseguir o tratamento com natalizumabe, não há uma opção terapêutica disponível no atual PCDT para EM (1), deixando os pacientes órfãos de tratamento.

Nesse cenário, ocrelizumabe é proposto como uma nova alternativa terapêutica ou em contra-indicação ao natalizumabe. A eficácia e segurança de ocrelizumabe foram analisadas por meio de uma revisão sistemática de literatura, e três estudos foram selecionados e incluídos nesta revisão.

Na avaliação da metanálise conduzida por Lucchetta et al., 2018 (68), ocrelizumabe e natalizumabe foram considerados as melhores opções terapêuticas para o tratamento de pacientes com EM-RR (além de alentuzumabe – alternativa não disponível no SUS), considerando os desfechos de taxa anualizada de surtos e progressão da incapacidade confirmada em 24 semanas, frente às demais opções terapêuticas existentes no SUS. Ademais, considerando os desfechos de progressão da incapacidade confirmada em 12 semanas e DEAs em 96 semanas (desfecho de segurança), ocrelizumabe apresentou resultados melhores frente às demais TMDs atualmente disponíveis no SUS. Para a comparação com natalizumabe, especificamente, resultados numericamente melhores foram observados para ocrelizumabe.

Li et al., 2019 (66), desenvolveram uma revisão sistemática com meta-análise de ensaios clínicos randomizados e controlados com o objetivo de comparar a eficácia e aceitabilidade de terapias modificadoras da doença (TMDs) utilizadas no tratamento de pacientes com EMRR. De modo geral, a comparação entre ocrelizumabe e natalizumabe não apresentou diferenças significativas em nenhum dos desfechos analisados. Adicionalmente, a análise SUCRA demonstrou que ocrelizumabe e natalizumabe foram os tratamentos mais eficazes, sendo classificados na categoria de alta eficácia.

McCool et al., 2019 (67), desenvolveram uma revisão sistemática e meta-análise em rede com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança de ocrelizumabe em comparação a outras TMDs para o tratamento da EMR. O estudo conclui que ocrelizumabe apresentou perfil de eficácia e segurança comparável ao observado para natalizumabe.

Na análise econômica, considerando que as evidências acima sugerem que a eficácia de ocrelizumabe é semelhante a de natalizumabe nos principais desfechos, foi conduzida uma análise de custo-minimização. Os resultados da análise apontam para custos equivalentes entre os tratamentos modificadores de doença (TMD) e menor custo global de tratamento com ocrelizumabe (sem impostos), indicando que a incorporação de ocrelizumabe ao SUS para pacientes adultos com EMRR não deverá proporcionar gastos adicionais ao sistema de saúde.

A análise de impacto orçamentário demonstrou economia de recursos em ambos cenários avaliados (o cenário alternativo 1 com potencial economia de recursos de R\$ 13 milhões no horizonte de 5 anos e o cenário alternativo 2 com potencial economia de recursos de R\$ 7 milhões em 5 anos).

A incorporação de ocrelizumabe contempla todos os aspectos relevantes que devem ser considerados para subsidiar a tomada de decisão dos gestores no âmbito do sistema público de saúde (83).

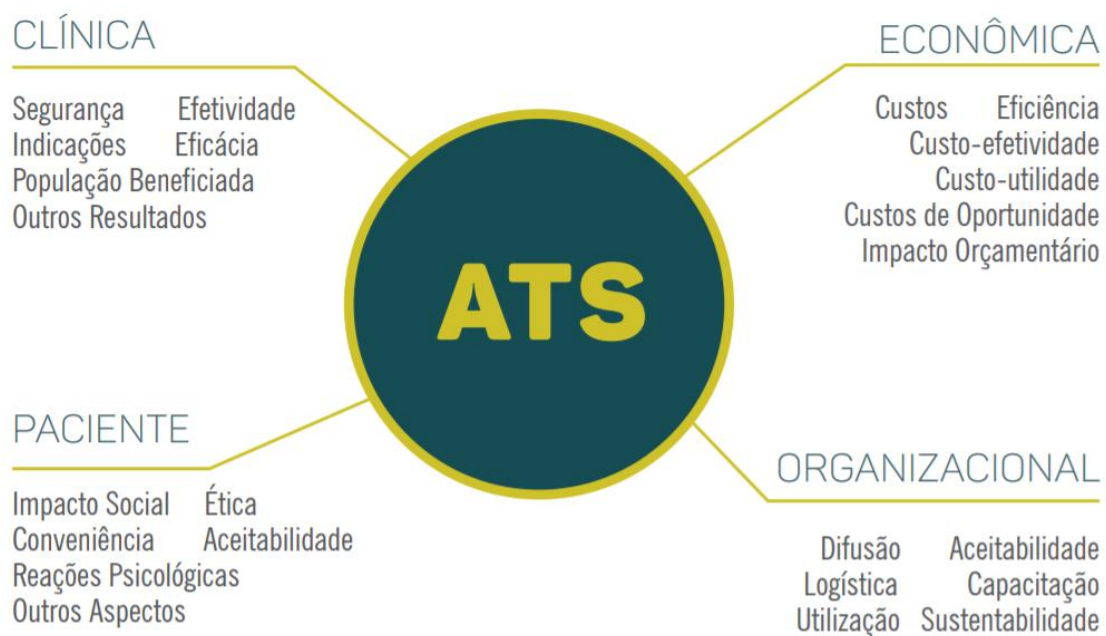


Figura 23. Aspectos da Avaliação em Tecnologia em Saúde (ATS). (83)



Figura 24. Aspectos da ATS considerados para ocrelizumabe. Adaptado de Ministério da Saúde, 2016. (83)

Por fim, ocrelizumabe é um tratamento de alta eficácia, que pode ser utilizado por períodos prolongados sem as preocupações atuais relacionadas a LEMP, com um perfil de segurança favorável e menor frequência de administração (a cada 6 meses), ao mesmo custo de tratamento do natalizumabe.

10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Esclerose Múltipla. Brasília: Ministério da Saúde; 2019.
2. Lehmann-Horn K, Kronsbein HC, Weber MS. Targeting B cells in the treatment of multiple sclerosis: recent advances and remaining challenges. *Ther Adv Neurol Disord*. 2013 May 11;6(3):161–73.
3. Disanto G, Morahan JM, Barnett MH, Giovannoni G, Ramagopalan S V. The evidence for a role of B cells in multiple sclerosis. *Neurology*. 2012 Mar 13;78(11):823–32.
4. Frischer JM, Bramow S, Dal-Bianco A, Lucchinetti CF, Rauschka H, Schmidbauer M, et al. The relation between inflammation and neurodegeneration in multiple sclerosis brains. *Brain*. 2009;132(5):1175–89.
5. Archelos JJ, Storch MK, Hartung HP. The role of B cells and autoantibodies in multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2000 Jun;47(6):694–706.
6. European Medicines Agency (EMA). Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of Multiple Sclerosis. EMA/CHMP/771815/2011, Rev. 2. EMA; 2015. p. 20.
7. Bar-Or A, Fawaz L, Fan B, Darlington PJ, Rieger A, Ghorayeb C, et al. Abnormal B-cell cytokine responses a trigger of T-cell-mediated disease in MS? *Ann Neurol*. 2010 Apr;67(4):452–61.
8. Hauser SL. The Charcot Lecture | Beating MS: A story of B cells, with twists and turns. *Mult Scler J*. 2015;21(1):8–21.
9. Lublin FD. New multiple sclerosis phenotypic classification. *Eur Neurol*. 2014;72(Suppl. 1):1–5.
10. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sørensen PS, Thompson AJ, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: The 2013 revisions. *Neurology*. 2014;83(3):278–86.

11. Paolillo A, Pozzilli C, Gasperini C, Giugni E, Mainero C, Giuliani S, et al. Brain atrophy in relapsing-remitting multiple sclerosis: Relationship with “black holes”, disease duration and clinical disability. *J Neurol Sci.* 2000;174(2):85–91.
12. Gray O, Butzkueven H. Measurement of disability in multiple sclerosis. *Neurol Asia.* 2008;13:153–6.
13. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology.* 1983;33(11):1444–52.
14. European Medicines Agency, 2015. Guideline on Clinical Investigation of MPs for the treatment of Multiple Sclerosis, Available at:
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000425.jsp&mid=WC0b01ac0580034cf5.
15. CHMP, 2018. Ocrelizumab - Procedure No. EMEA/H/C/004043/0000. European Public Assessment Reports, (January). Available at:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004043/WC500241126.pdf
16. Multiple Sclerosis International Federation. Atlas of MS 2013: mapping multiple sclerosis around the world. MSIF; 2013. 28 p.
17. Academia Brasileira de Neurologia. Recomendações - Esclerose múltipla. São Paulo: Omnifarma; 2012. 112 p.
18. Associação Brasileira de Esclerose Múltipla, Atlas da Esclerose Múltipla 2013, página oficial da ABEM, 2015. Disponível em: <<http://abem.org.br/esclerose/atlas-da-esclerose-multipla-2013/>>.
19. Vasconcelos CCF, Thuler LCS, Rodrigues BC, Calmon AB, Alvarenga RMP. Multiple sclerosis in Brazil: A systematic review. *Clin Neurol Neurosurg.* 2016;151:24–30.
20. World Health Organization (WHO), Multiple Sclerosis International Federation. Atlas multiple sclerosis resources in the world 2008. Geneva: WHO; 2008. 56 p.
21. Multiple Sclerosis International Federation. Atlas da EM 2013: Mapeamento da Esclerose Múltipla no mundo. Summers Editorial & Design; 2013. 28 p.

22. Kanavos P, Tinelli M, Efthymiadou O, Visintin E, Grimaccia F, Mossman J. Towards better outcomes in multiple sclerosis by addressing policy change: The International Multiple Sclerosis Study (IMPrESS). 2016. 51 p.
23. Estrutti, CM, Cardoso, G, Novais, MA, Oliveria EM, Bichuetti D. Employment status of people diagnosed with multiple sclerosis in Brazil. 2019.
24. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE. Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios Contínua - PNAD Contínua. Rio de Janeiro: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística; 2018.
25. Nascimento, L.F., Kuriyama, S.N. e Fidalgo-Neto, A. A. Centro de Inovação SESI em Higiene Ocupacional. Esclerose Múltipla: avaliando o impacto no ambiente ocupacional. 2019.
26. Rajagopalan K. Et al. Comparing costs and absences for multiple sclerosis among US employees: pre- and post-treatment initiation. *Current Medical Research and Opinion*, 27:1, 179-188. 2011.
27. da Silva NL, Takemoto MLS, Damasceno A, Fragoso YD, Finkelsztejn A, Becker J, et al. Cost analysis of multiple sclerosis in Brazil: a cross-sectional multicenter study. *BMC Health Serv Res. BMC Health Services Research*; 2016;16(1):102.
28. Kobelt G, Teich V, Cavalcanti M, Canzonieri AM. Burden and cost of multiple sclerosis in Brazil. *PLoS ONE* 14(1): e0208837. 2019.
29. Kobelt G, Kasteng F. Access to innovative treatments in multiple sclerosis in Europe. 2009.
30. Giovannoni G, Butzkueven H, Dhib-Jalbut S, Hobart J, Kobelt G, Pepper G, et al. Brain health: time matters in multiple sclerosis. Oxford PharmaGenesis Ltd; 2016. 86 p.
31. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet*. 2008 Oct 25;372(9648):1502-17.
32. Hillman L. Caregiving in Multiple Sclerosis. *Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America*. 2013. p. 619-27.
33. McKenzie T, Quig ME, Tyry T, Marrie RA, Cutter G, Shearin E, et al. Care partners and multiple sclerosis: Differential effect on men and women. *Int J MS Care*. 2015;17(6):253-60.

34. Patti, F. Optimizing the benefit of multiple sclerosis therapy: the importance of treatment adherence. *Patient Preference and Adherence* 2010;4 1–9.
35. Link H, Huang YM. Oligoclonal bands in multiple sclerosis cerebrospinal fluid: An update on methodology and clinical usefulness. *J Neuroimmunol.* 2006;180(1–2):17–28.
36. Awad A, Stüve O. Immunopathogenesis of Multiple Sclerosis: new insights and therapeutic implications. *Contin Lifelong Learn Neurol.* 2010;16(5):166–180.
37. Waubant E. Improving outcomes in multiple sclerosis through early diagnosis and effective management. *Prim Care Companion CNS Disord.* 2012;14(5).
38. Marques, V, Passos, G, Mendes MF, et al. Consenso Brasileiro para o Tratamento da Esclerose Múltipla: Academia Brasileira de Neurologia e Comitê Brasileiro de Tratamento e Pesquisa em Esclerose Múltipla. *Arq. Neuro-Psiquiatr.* vol.76 no.8. 2018.
39. Weinstock-Guttman B. An update on new and emerging therapies for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Am J Manag Care.* 2013 Nov;19(Suppl. 17):s343-54.
40. Biogen Idec Inc. Bula ao profissional de Saúde. Tysabri (natalizumabe).
41. EMA. European Medicines Agency. CHMP extension of indication variation assessment report. 26 de Maio de 2016. Disponível em:
<https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/tysabri-h-c-603-ii-77-epar-assessment-report-variation_en.pdf>.
42. Tugemann, B. The risk of PML from natalizumab. *The Lancet Neurology.* 2019.
43. Garau M, Hampson G, Devlin N, Mazzanti NA, Profico A. Applying a Multicriteria Decision Analysis (MCDA) Approach to Elicit Stakeholders' Preferences in Italy: The Case of Obinutuzumab for Rituximab-Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma (iNHL). *Pharmacoeconomics.* 2017;[Epub ahead of print].
44. Rufino C et al. (PND111) ELICITING PREFERENCES IN RELAPSING REMITTING MULTIPLE SCLEROSIS A BRAZILIAN STUDY USING A MULTICRITERIA DECISION ANALYSIS (MCDA) APPROACH. 2018.
45. Observatório Esclerose Múltipla. Metade das entregas de remédios para Esclerose Múltipla pelo SUS tem falhas. AME Amigos Múltiplos Pela Esclerose.
46. Mehr, SR., Zimmerman, MP. Reviewing the Unmet Needs of Patients with Multiple Sclerosis. *American Health & Drug Benefits.* 2015.

47. Jakimovski D, Weinstock-Guttman B, Ramanathan M, Kolb C, Hojnacki D, Minagar A, et al. Ocrelizumab: a B-cell depleting therapy for multiple sclerosis. *Expert Opin Biol Ther.* 2017;17(9):1163–72.
48. Sorensen PS, Blinkenberg M. The potential role for ocrelizumab in the treatment of multiple sclerosis: current evidence and future prospects. *Ther Adv Neurol Disord.* 2016;9(1):44–52.
49. Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A. Bula ao profissional de Saúde. Ocrevus (ocrelizumabe). 2019.
50. Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, Giovannoni G, Hartung H-P, Hemmer B, et al. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* 2017;376(3):221–34.
51. Naismith R, Cascione M, Grimaldi LM, Hauser S, Kappos L, Montalban X, et al. Preliminary results of the OPERA I and OPERA II open-label extension study. *Neurology.* 2017;88(16 Suppl. 1).
52. Roche. Periodic Benefit-Risk Evaluation Report (PBRER) of Ocrevus, n.1092712. 27 de Maio de 2019. Acesso em 29 de Novembro de 2019.
53. Roche. Atualização - Informação de segurança ocrelizumabe. Comunicado de Segurança. 06 de Novembro de 2019. Acesso em 03 dez. 2019.
54. EMA. European Medicines Agency. Summary of the risk management plan for Tysabri® (natalizumab). 14 de Novembro de 2019. Disponível em: <<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tysabri>>.
55. CLIFFORD, DB. et. al. Cases Reported As Progressive Multifocal Leukoencephalopathy In Ocrelizumab-Treated Patients With Multiple Sclerosis. *ECTRIMS.* 2019.
56. Ministério da Economia. Confaz. Convênio ICMS 87/02. 2002.
57. Ministério da Economia. Confaz. Convênio ICMS 162/94. 1994.
58. Ministério da Economia. Confaz. Convênio ICMS 96/18. 2018.
59. Rae-Grant A, Day GS, Ann Marrie R, Rabinstein A, Cree BA, Gronseth GS, et al. Practice guideline recommendations summary: Disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis. *Neurology.* 2018;90(17):777–88.

60. Montalban X, Gold R, Thompson AJ, Otero-Romero S, Amato MP, Chandraratna D, et al.ECTRIMS/EAN guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2018;25(2):215–37.
61. Yaldizli Ö, Putzki N. Review: Natalizumab in the treatment of multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord*. 2009;2(2):115–28.
62. Warnke C, Mausberg AK, Stettner M, Dehmel T, Nekrich L, Horste GMZ, et al. Natalizumab affects the t-cell receptor repertoire in patients with multiple sclerosis. *Neurology*. 2013;81(16):1400–8.
63. EMA. Guideline on Clinical Investigation of MPs for the treatment of Multiple Sclerosis (EMA/CHMP/771815/2011, Rev. 2). Guideline, 44(2), p.20. Available at: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000425.jsp&mid=WC0b01ac0580034cf5. 2015.
64. Fragoso YD, Mendes MF, Arruda WO, Becker J, Brooks JBB, Carvalho M de J, et al. Nearly one-half of Brazilian patients with multiple sclerosis using natalizumab are DNA-JC virus positive . Vol. 71, *Arquivos de Neuro-Psiquiatria* . scielo ; 2013. p. 780–2.
65. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. 80 p.
66. Li H, Hu F, Zhang Y, Li K. Comparative efficacy and acceptability of disease-modifying therapies in patients with relapsing–remitting multiple sclerosis: a systematic review and network meta-analysis. *J Neurol*. 2019;(October 2018).
67. McCool R, Wilson K, Arber M, Fleetwood K, Toupin S, Thom H, et al. Systematic review and network meta-analysis comparing ocrelizumab with other treatments for relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2019;29:55–61.
68. Lucchetta RC, Tonin FS, Borba HHL, Leonart LP, Ferreira VL, Bonetti AF, et al. Disease-Modifying Therapies for Relapsing–Remitting Multiple Sclerosis: A Network Meta-Analysis. *CNS Drugs*. 2018 Sep 16;32(9):813–26.

69. Kappos L, Li D, Calabresi P a, O'Connor P, Bar-Or A, Barkhof F, et al. Ocrelizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase 2, randomised, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet*. 2011 Nov 19;378:1779–87.
70. Durelli L, Verdun E, Barbero P, Bergui M, Versino E, Ghezzi A, et al. Every-other-day interferon beta-1b versus once-weekly interferon beta-1a for multiple sclerosis: results of a 2-year prospective randomised multicentre study (INCOMIN). *Lancet*. 2002 Apr 27;359(9316):1453–60.
71. Ministério da Saúde (Brasil). Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Registro ANVISA no 101000666 - Ocrevus [Internet]. 2018. Available from: <https://www.smerp.com.br/anvisa/?ac=prodDetail&anvisald=101000666#presTable>
72. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Ocrevus (ocrelizumab) [Bula]. 2017.
73. European Medicines Agency (EMA). Ocrevus (ocrelizumab) EMA/10371/2018. EMA; 2018. p. 1–3.
74. Australian Government. Department of Health and Ageing. Therapeutic Goods Administration (TGA). Public Summary: Ocrevus (ocrelizumab). 2017.
75. PBAC Meeting – Positive Recommendations. 2017. p. 1–15.
76. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). CADTH final recommendation - Common Drug Review: ocrelizumab (Ocrevus). 2017. p. 1–7.
77. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Ocrelizumab for treating relapsing multiple sclerosis. NICE Guidance TA533. Geneva: NICE; 2018.
78. Scottish Medicines Consortium (SMC). ocrelizumab (Ocrevus®) is accepted for restricted use within NHSScotland. 2018.
79. Husereau D, Drummond M, Petrou S, et al. Consolidated health economic evaluation reporting standards (CHEERS)—Explanation and elaboration: A report of the ISPOR health economic evaluations publication guidelines good reporting practices task force. *Value Health* 2013;16:231–50.
80. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. Brasília; 2014. p. 132.

81. Imprensa Nacional (Brasil). Diário Oficial da União. Diário Oficial da União, nº 38 de 26 de fevereiro de 2018. Brasília; 2018. p. 97.
82. Ministério da Saúde (Brasil). Banco de Preços em Saúde. Disponível em: <<http://bps.saude.gov.br/login.jsf>>
83. Ministério da Saúde (Brasil). Entendendo a incorporação de tecnologias em saúde no SUS. Brasília DF. 2016. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Artigos_Publicacoes/Guia_EnvolvimentoATS_web.pdf>
84. Macmillan EL, Schubert JJ, Vavasour IM, Tam R, Rauscher A, Taylor C, et al. Magnetic resonance spectroscopy evidence for declining gliosis in MS patients treated with ocrelizumab versus interferon beta-1a. *Exp Transl Clin.* 2019;1-9.
85. Barkhof F, Kappos L, Wolinsky JS, Li DKB, Bar-Or A, Hartung H-P, et al. Onset of clinical and MRI efficacy of ocrelizumab in relapsing multiple sclerosis. *Neurology.* 2019;93(19):e1778-86.
86. Mayer L, Kappos L, Racke MK, Rammohan K, Traboulsee A, Hauser SL, et al. Ocrelizumab infusion experience in patients with relapsing and primary progressive multiple sclerosis: Results from the phase 3 randomized OPERA I, OPERA II, and ORATORIO studies. *Mult Scler Relat Disord.* 2019;30:236-43.
87. Turner B, Cree BAC, Kappos L, Montalban X, Papeix C, Wolinsky JS, et al. Ocrelizumab efficacy in subgroups of patients with relapsing multiple sclerosis. *J Neurol.* 2019;266(5):1182-93.
88. Xu X, Chi S, Wang Q, Li C, Xu B, Zhang J, et al. Efficacy and safety of monoclonal antibody therapies for relapsing remitting multiple sclerosis: A network meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord.* 2018;25:322-8.
89. Lucchetta RC, Leonart LP, Becker J, Pontarolo R, Fernandez-Llimós F, Wiens A. Safety outcomes of disease-modifying therapies for relapsing-remitting multiple sclerosis: A network meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord.* 2019;35(March):7-15.
90. Rae-Grant A, Day GS, Marrie RA, Rabinstein A, Cree BAC, Gronseth GS, et al. Comprehensive systematic review summary: Disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis: Report of the Guideline Development, Dissemination, and

Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2018;90(17):789–800.

91. Stahnke AM, Holt KM. Ocrelizumab: A New B-cell Therapy for Relapsing Remitting and Primary Progressive Multiple Sclerosis. *Ann Pharmacother*. 2018;52(5):473–83.
92. Havrdova E, Arnold DL, Bar-Or A, Comi G, Hartung H-P, Kappos L, et al. No evidence of disease activity (NEDA) analysis by epochs in patients with relapsing multiple sclerosis treated with ocrelizumab vs interferon beta-1a. *Mult Scler J - Exp Transl Clin*. 2018;4(1):205521731876064.
93. Weideman AM, Tapia-Maltos MA, Johnson K, Greenwood M, Bielekova B. Meta-analysis of the age-dependent efficacy of multiple sclerosis treatments. *Front Neurol*. 2017;8:1–12.
94. Xie Q, Li X, Sun J, Yuan B, Li Y, Wang L, et al. A meta-analysis to determine the efficacy and tolerability of anti-B-cell monoclonal antibodies in multiple sclerosis. *Exp Ther Med*. 2017;13(6):3061–6.
95. Tramacere I, Del Giovane C, Salanti G, D’Amico R, Filippini G. Immunomodulators and immunosuppressants for relapsing–remitting multiple sclerosis: a network meta-analysis. *Cochrane database Syst Rev*. 2015 Jan;9:CD011381.

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

(Documento em PDF)

ANEXO 2. PREÇO CMED – OCREVUS®

(Documento em PDF).

ANEXO 3. ESTUDOS EXCLUÍDOS

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

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

Tabela 26. Estudos excluídos.

	Autor	Ano	Referência	Motivo da exclusão
1.	MacMillan	2019	(84)	Comparador não está de acordo com a pergunta PICO.
2.	Barkhof	2019	(85)	Comparador não está de acordo com a pergunta PICO.
3.	Mayer	2019	(86)	Comparador não está de acordo com a pergunta PICO.
4.	Turner	2019	(87)	Comparador não está de acordo com a pergunta PICO.
5.	Xu	2019	(88)	População e comparador não estão de acordo com a pergunta PICO.
6.	Lucchetta	2019	(89)	Foram incluídos estudos mais completos.
7.	Rae-Grant	2018	(90)	Estudos de interesse foram descritos separadamente.
8.	Stahnke	2018	(91)	Desenho do estudo não está de acordo com a pergunta PICO.
9.	Havrdová	2018	(92)	Comparador não está de acordo com a pergunta PICO.
10.	Hauser	2017	(50)	Comparador não está de acordo com a pergunta PICO.
11.	Weideman	2017	(93)	População não está de acordo com a pergunta PICO.
12.	Xie	2017	(94)	Intervenção e comparados não estão de acordo com a pergunta PICO.
13.	Tramacere	2015	(95)	Intervenção não está de acordo com a pergunta PICO.

ANEXO 4. POPULAÇÃO ALVO CONSIDERADA PARA ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Tabela 27. Pacientes iniciando ou já em tratamento com natalizumabe (DATASUS).

	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Recém-diagnosticados (naive) (A)	49	65	72	125	149	201	220	226	241
Falha de outras linhas (B)	245	413	295	402	421	539	581	452	412
Total de novos pacientes (C)	294	478	367	527	570	740	801	678	653
C = A + B									
Em tratamento (D)	0	281	655	783	1074	1399	1799	2156	2160
População em tratamento com natalizumabe (E)	294	759	1022	1310	1644	2139	2600	2834	2813
E = C + D									

Tabela 28. Pacientes iniciando ou já em tratamento com natalizumabe (DATASUS).

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Recém-diagnosticados (naive) (A)	285	312	339	366	393
Falha de outras linhas (B)	542	567	592	617	642
Total de novos pacientes (C)	827	879	931	983	1035
C = A + B					
Em tratamento com natalizumabe (D)	2061	2160	2250	2334	2411
Pacientes elegíveis para ocrelizumabe (E)	2888	3039	3181	3317	3446
E = C + D					

ANEXO 5. RESULTADOS DO IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Tabela 29. Impacto orçamentário no Cenário base.

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Total
TMD	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
Outros custos	R\$4.235.523,97	R\$4.457.089,48	R\$4.665.996,99	R\$4.864.275,32	R\$5.053.501,51	R\$23.276.387,28
<i>Custos com pré-medicação</i>	-	-	-	-	-	-
<i>Custos com administração</i>	R\$1.178.286,25	R\$1.239.923,87	R\$1.298.040,13	R\$1.353.199,46	R\$1.405.840,55	R\$6.475.290,26
<i>Custos com monitoramento</i>	R\$1.508.942,83	R\$1.587.877,50	R\$1.662.302,65	R\$1.732.941,05	R\$1.800.354,55	R\$8.292.418,58
<i>Custos com eventos adversos</i>	R\$125.254,33	R\$131.806,54	R\$137.984,42	R\$143.847,97	R\$149.443,83	R\$688.337,08
<i>Custos com surtos relacionados a EM</i>	R\$1.423.040,56	R\$1.497.481,58	R\$1.567.669,79	R\$1.634.286,84	R\$1.697.862,58	R\$7.820.341,36
Cenário base	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

Tabela 30. Impacto orçamentário no Cenário alternativo 1, considerando 100% de market-share para ocrelizumabe.

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Total
TMD	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
Outros custos	R\$2.261.071,94	R\$1.923.192,92	R\$2.010.852,89	R\$2.094.201,87	R\$2.173.863,25	R\$10.463.182,87
<i>Custos com pré-medicação</i>	R\$109.615,28	R\$78.810,96	R\$82.306,11	R\$85.635,38	R\$88.822,07	R\$445.189,80
<i>Custos com administração</i>	R\$294.571,56	R\$211.790,45	R\$221.183,04	R\$230.129,85	R\$238.693,52	R\$1.196.368,42
<i>Custos com monitoramento</i>	R\$379.188,69	R\$77.594,96	R\$79.483,19	R\$81.380,45	R\$83.273,93	R\$700.921,22
<i>Custos com eventos adversos</i>	R\$54.655,85	R\$57.514,97	R\$60.210,74	R\$62.769,35	R\$65.211,16	R\$300.362,07
<i>Custos com surtos relacionados a EM</i>	R\$1.423.040,56	R\$1.497.481,58	R\$1.567.669,79	R\$1.634.286,84	R\$1.697.862,58	R\$7.820.341,36
Cenário alternativo 1	R\$67.436.936,23	R\$70.508.487,52	R\$73.810.797,55	R\$76.945.235,75	R\$79.936.692,83	R\$368.638.149,88
Incremental (vs cenário base)	-R\$1.974.452,03	-R\$2.533.896,57	-R\$2.655.144,10	-R\$2.770.073,45	-R\$2.879.638,26	-R\$12.813.204,41

Tabela 31. Impacto orçamentário no Cenário alternativo 2, considerando adoção gradual do ocrelizumabe.

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Total
TMD – 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\$26.382.088.546,39
TMD - ocrelizumabe	R\$32.385.309,60	R\$36.312.169,44	R\$40.667.824,32	R\$44.526.979,68	R\$47.934.771,84	R\$2.189.924.408,08
Outros custos	R\$3.254.436,25	R\$3.130.379,48	R\$3.179.852,17	R\$3.230.735,66	R\$3.289.715,65	R\$16.085.119,21
<i>Custos com pré-medicação</i>	R\$54.466,86	R\$42.915,58	R\$48.039,64	R\$52.088,28	R\$55.656,15	R\$253.166,52
<i>Custos com administração</i>	R\$739.176,25	R\$698.779,87	R\$691.922,13	R\$688.193,46	R\$688.814,55	R\$3.506.886,26
<i>Custos com monitoramento</i>	R\$947.578,00	R\$798.729,25	R\$778.287,56	R\$760.550,72	R\$749.861,47	R\$4.035.007,00
<i>Custos com eventos adversos</i>	R\$90.174,57	R\$92.473,20	R\$93.933,04	R\$95.616,36	R\$97.520,90	R\$469.718,08
<i>Custos com surtos relacionados a EM</i>	R\$1.423.040,56	R\$1.497.481,58	R\$1.567.669,79	R\$1.634.286,84	R\$1.697.862,58	R\$7.820.341,36
Cenário alternativo 2	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
Incremental (vs cenário base)	-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

ANEXO 6: RESULTADOS DA ANÁLISE DE SENSIBILIDADE

Tabela 32. Análise de sensibilidade do primeiro cenário alternativo, considerando o impacto da incidência de impostos sobre ocrelizumabe.

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Total
TMD	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
Impostos	R\$25.028.561,62	R\$26.337.836,72	R\$27.572.313,14	R\$28.743.979,60	R\$29.862.155,15	R\$137.544.846,23
Outros custos	R\$2.261.071,94	R\$1.923.192,92	R\$2.010.852,89	R\$2.094.201,87	R\$2.173.863,25	R\$10.463.182,87
Cenário alternativo 1	R\$92.465.497,85	R\$96.846.324,25	R\$101.383.110,69	R\$105.689.215,34	R\$109.798.847,99	R\$506.182.996,11
Incremental	R\$23.054.109,59	R\$23.803.940,16	R\$24.917.169,03	R\$25.973.906,15	R\$26.982.516,90	R\$124.731.641,82

Tabela 33. Análise de sensibilidade do segundo cenário alternativo, considerando o impacto da incidência de impostos sobre ocrelizumabe.

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Total
TMD – 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
TMD – ocrelizumabe	R\$32.385.309,60	R\$36.312.169,44	R\$40.667.824,32	R\$44.526.979,68	R\$47.934.771,84	R\$201.827.054,88
Impostos	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
Outros custos	R\$1.123.506,62	R\$3.130.379,48	R\$3.179.852,17	R\$3.230.735,66	R\$3.289.715,65	R\$13.954.189,58
Cenário alternativo 2	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
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

ANEXO 7. MICROCOSTING

Pré-medicação - ocrelizumabe	Apresentação	Quantidade	Custo unitário	Custo Anual (primeiro ano)	Custo anual (anos subsequentes)	Fonte
metilprednisona	500 mg - pó liofilizado + diluente	100 mg	R\$ 17.76	R\$ 10.66	R\$ 7.10	BPS
difenidramina	50mg/1 mL - 1 frasco-ampola	30 mg	R\$ 14.80	R\$ 26.64	R\$ 17.76	BPS
paracetamol	500 mg - 1 comprimido	2.750 mg	R\$ 0.04	R\$ 0.66	R\$ 0.44	BPS
Total				R\$ 37.96	R\$ 25.30	

Custo com administração	Quantidade	Custo unitário	Custo Anual (primeiro ano)	Custo anual (anos subsequentes)	Fonte
ocrelizumabe	3 (primeiro ano)				
	2 (anos subsequentes)	R\$ 34.00	R\$ 102.00	R\$ 68.00	SIGTAP 03.04.02.042-7
natalizumabe	12	R\$ 34.00	R\$ 408.00	R\$ 408.00	SIGTAP 03.04.02.042-8

Custo com monitoramento - ocrelizumabe	Frequência	Quantidade	Custo unitário	Custo Total	Fonte
HBsAg	100%	R\$ 1.00	R\$ 18.55	R\$ 18.55	SIGTAP 02.02.03.097-0
Anti-HBs	100%	1	R\$ 18.55	R\$ 18.55	SIGTAP 02.02.03.063-6
Anti-HBs IgM	100%	1	R\$ 18.55	R\$ 18.55	SIGTAP 02.02.03.089-0
Anti-HBc total	100%	1	R\$ 18.55	R\$ 18.55	SIGTAP 02.02.03.078-4
HbeAg	100%	1	R\$ 18.55	R\$ 18.55	SIGTAP 02.02.03.098-9
Anti-HBe	100%	1	R\$ 18.55	R\$ 18.55	SIGTAP 02.02.03.064-4
Consulta médica	100%	2	R\$ 10.00	R\$ 20.00	SIGTAP 03.01.01.007-2
TOTAL (primeiro ano)				R\$ 131.30	
TOTAL (anos subsequentes)				R\$ 20.00	

Custo com monitoramento - natalizumabe	Frequência	Quantidade	Custo unitário	Custo Total	Fonte
Consulta médica	100%	R\$ 4.00	R\$ 10.00	R\$ 40.00	SIGTAP 03.01.01.007-2
Hemograma completo	100%	12	R\$ 4.11	R\$ 49.32	SIGTAP 02.02.02.038-0
Dosagem de fosfatase alcalina	100%	1	R\$ 2.01	R\$ 2.01	SIGTAP 02.02.01.042-2
Gama GT	100%	1	R\$ 3.51	R\$ 3.51	SIGTAP 02.02.01.046-5
Dosagem de transaminase glutamico-oxalacetica	100%	1	R\$ 2.01	R\$ 2.01	SIGTAP 02.02.01.064-3
Dosagem de transaminase glutamico- piruvica	100%	1	R\$ 2.01	R\$ 2.01	SIGTAP 02.02.01.065-1
Dosagem de bilirrubinas	100%	1	R\$ 2.01	R\$ 2.01	SIGTAP 02.02.01.020-1
anti-JCV	100%	2	R\$ 9.25	R\$ 18.50	SIGTAP 02.02.03.037-7
RMN (anual - todos os pacientes)	100%	1	R\$ 268.75	R\$ 268.75	SIGTAP 02.07.01.006-4
RMN (a cada 6 meses - alto risco LEMP)	50%	1	R\$ 268.75	R\$ 134.38	SIGTAP 02.07.01.006-4
TOTAL (primeiro ano)				R\$ 522.50	

Custo com manejo de eventos adversos	Frequência EA - Ocrelizumabe	Frequência do 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

Reação infusional	Frequência	Quantidade	Custo unitário	Custo Total	Fonte
Consulta médica	100%	R\$ 1.00	R\$ 10.00	R\$ 10.00	SIGTAP 03.01.01.007-2
TOTAL				R\$ 10.00	

Nasofaringite	Frequência	Quantidade	Custo unitário	Custo Total	Fonte
Consulta médica	100%	R\$ 1.00	R\$ 10.00	R\$ 10.00	SIGTAP 03.01.01.007-2
TOTAL				R\$ 10.00	

Infecção do trato respiratório superior	Frequência	Quantidade	Custo unitário	Custo Total	Código
Consulta médica	100%	R\$ 2.00	R\$ 10.00	R\$ 20.00	SIGTAP 03.01.01.007-2
AINE	100%	R\$ 15.00	R\$ 0.04	R\$ 0.63	BPS BR0270992
Amoxicilina	50%	R\$ 14.00	R\$ 0.83	R\$ 5.81	BPS BR0271217
TOTAL				R\$ 26.44	

Infecção do trato urinário	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo Total	Código
Consulta médica	100%	R\$ 2.00	R\$ 10.00	R\$ 20.00	SIGTAP 03.01.01.007-2
Urinocultura	100%	R\$ 1.00	R\$ 5.62	R\$ 5.62	SIGTAP 02.02.08.008-0
Antibiograma	100%	R\$ 1.00	R\$ 4.98	R\$ 4.98	SIGTAP 02.02.08.001-3
Norfloxacino	100%	R\$ 28.00	R\$ 0.17	R\$ 4.76	BPS BR0268851
TOTAL				R\$ 35.36	

CONFIDENCIAL

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

	Frequência	Quantidade	Custo unitário	Custo Total	Código
Cefaleia					
Consulta médica	100%	R\$ 2.00	R\$ 10.00	R\$ 20.00	SIGTAP 03.01.01.007-2
Dipirona + cafeína	100%	R\$ 20.00	R\$ 0.14	R\$ 2.70	BPS BR0269954
Hemograma completo	80%	R\$ 1.00	R\$ 4.11	R\$ 3.29	SIGTAP 02.02.02.038-0
Glicose	80%	R\$ 1.00	R\$ 1.85	R\$ 1.48	SIGTAP 02.02.01.047-3
Ureia	80%	R\$ 1.00	R\$ 1.85	R\$ 1.48	SIGTAP 02.02.01.069-4
Creatinina	80%	R\$ 1.00	R\$ 1.85	R\$ 1.48	SIGTAP 02.02.01.031-7
Sódio	80%	R\$ 1.00	R\$ 1.85	R\$ 1.48	SIGTAP 02.02.01.063-5
Potássio	80%	R\$ 1.00	R\$ 1.85	R\$ 1.48	SIGTAP 02.02.01.060-0
TC crânio	20%	R\$ 1.00	R\$ 97.44	R\$ 19.49	SIGTAP 02.06.01.007-9
TOTAL				R\$ 52.88	

	Frequência	Quantidade	Custo unitário	Custo Total	Código
Depressão					
Consulta médica	100%	R\$ 2.00	R\$ 10.00	R\$ 20.00	SIGTAP 03.01.01.007-2
Fluoxetina	100%	R\$ 60.00	R\$ 0.04	R\$ 2.60	BPS BR0273009
TOTAL				R\$ 22.60	

	Frequência	Quantidade	Custo unitário	Custo Total	Código
Artralgia					
Consulta médica	100%	R\$ 2.00	R\$ 10.00	R\$ 20.00	SIGTAP 03.01.01.007-2
AINE	100%	R\$ 15.00	R\$ 0.04	R\$ 0.63	BPS BR0270992
TOTAL				R\$ 20.63	

	Frequência	Quantidade	Custo unitário	Custo Total	Código
Fadiga					
Consulta médica	100%	R\$ 2.00	R\$ 10.00	R\$ 20.00	SIGTAP 03.01.01.007-2
Hemograma	20%	R\$ 1.00	R\$ 4.11	R\$ 0.82	SIGTAP 02.02.02.038-0
Glicose	20%	R\$ 1.00	R\$ 1.85	R\$ 0.37	SIGTAP 02.02.01.047-3
Ureia	20%	R\$ 1.00	R\$ 1.85	R\$ 0.37	SIGTAP 02.02.01.069-4
VHS	20%	R\$ 1.00	R\$ 2.73	R\$ 0.55	SIGTAP 02.02.02.015-0
Proteína C reativa	20%	R\$ 1.00	R\$ 2.83	R\$ 0.57	SIGTAP 02.02.03.020-2
ECG	20%	R\$ 1.00	R\$ 5.15	R\$ 1.03	SIGTAP 02.11.02.003-6
Ecocardiograma	10%	R\$ 1.00	R\$ 39.94	R\$ 3.99	SIGTAP 02.05.01.003-2
Radiografia tórax	20%	R\$ 1.00	R\$ 9.50	R\$ 1.90	SIGTAP 02.04.03.015-3
TOTAL				R\$ 29.60	

	Frequência	Quantidade	Custo unitário	Custo Total	Código
Custo do manejo dos surtos relacionados a EM					
Tratamento de Surto de Esclerose Múltipla	100%	R\$ 1.00	R\$ 492.75	R\$ 492.75	Valor médio da AIH em 2018 (SIGTAP 03.03.04.028-9)

CONFIDENCIAL

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