



NOTA TÉCNICA Nº 463 COMPLEMENTAR NT Nº 305

Solicitante: Juíza Dra. Nadia Maria Frota Pereira da
15a Vara da Fazenda Pública da Comarca de
Fortaleza

Número do processo: 0145176-04.2019.8.06.0001

Data: 20/09/2019

Medicamento	x
Material	
Procedimento	
Cobertura	

SUMÁRIO

TÓPICO	Pág
1. Tema -----	02
2. Considerações teóricas-----	2-4
3. Eficácia do medicamento-----	04
4. Evidências científicas-----	4-6
5. Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS-----	07
6. Sobre a liberação na ANVISA-----	07
7. Sobre a incorporação pela CONITEC-----	08
8. Do fornecimento da medicação pelo SUS-----	08
9. Sobre a presença de diretriz clínica do Ministério da Saúde ou órgão público	9-10
10. Custo da medicação-----	10-11
11. Conclusões-----	11
12. Respostas aos questionamentos da Magistrada	12-14
13. Referências-----	14-16



NOTA TÉCNICA

1) Tema

Trata-se do paciente E.M. Nascimento, DN:25/09/1979, brasileiro, viúvo, servidor público, residente na cidade de Caucaia-CE com diagnóstico de Esclerose Múltipla (CID 10: G35) forma PRIMÁRIA PROGRESSIVA em acompanhamento no Ambulatório de Doença Desmielinizante de Neurologia do HGF desde Outubro de 2018. Inicialmente utilizado interferon beta 1a 44mcg(Rebif®) até dezembro de 2019 “porém não houve melhora ou sequer estabilização do quadro clínico neurológico”, segundo relatório médico, “com piora gradativa da marcha, alteração da sensibilidade e piora no exame RNM”, sendo solicitado o tratamento com o medicamento ocrelizumabe (Ocrevus®), 600mg a cada 06 meses.

2) Considerações teóricas

A esclerose múltipla (EM) envolve um processo mediado pelo sistema imune no qual uma resposta anormal imunológica é direcionada contra a mielina do sistema nervoso central (SNC) composto pelo cérebro, medula espinhal e nervos ópticos. A esclerose múltipla (EM) é uma doença auto-imune crônica, caracterizada por inflamação do SNC que leva à degeneração neuro-axonal progressiva.

Embora não haja como prever com certeza como a doença de um indivíduo irá progredir, quatro cursos básicos de doença de EM (também chamados de tipos ou fenótipos) foram definidos pelo *Comitê Consultivo Internacional de Ensaio Clínico de EM* em 2013: síndrome clinicamente isolada, recidiva remitente, progressiva secundária e progressiva primária.



No tipo do paciente em questão, **Esclerose múltipla primária progressiva (EMPP)** o paciente não apresenta surtos, mas desenvolve sintomas e sequelas progressivamente por conta da doença.

Aproximadamente 15 por cento das pessoas com EM são diagnosticadas com EMPP. A EMPP é caracterizada por piora da função neurológica (acúmulo de incapacidade) desde o início dos sintomas, sem recidivas ou remissões precoces. A forma EMPP pode ainda ser caracterizada como ativa (com uma recaída ocasional e / ou evidência de nova atividade de ressonância magnética durante um período de tempo especificado) ou não ativa, bem como com progressão (evidência de acúmulo de deficiência ao longo do tempo, com ou sem recidiva ou nova atividade de ressonância magnética) ou sem progressão.

Em revisão no NEJM(2018) por **Daniel S. Reich et al** mais de uma dúzia de medicamentos modificadores da doença estão disponíveis para reduzir a frequência de episódios transitórios de deficiência neurológica e limitar o acúmulo de lesões focais na substância branca na ressonância magnética (RNM). Nenhum medicamento previne ou reverte totalmente a deterioração neurológica progressiva, caracterizada mais comumente por deambulação prejudicada, perda do controle da bexiga e processamento cognitivo lento, a questão de saber se os medicamentos modificadores da doença podem atrasar a progressão clínica permanece controversa. Não existe cura atualmente para a EM.

Uma compreensão na evolução da imunopatogênese da esclerose múltipla sugere que a depleção das células B pode ser útil para o tratamento. O ocrelizumabe, um anticorpo monoclonal que depleta seletivamente as células B que expressam CD20, tem sido utilizado na forma progressiva primária da doença.

O ocrelizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado de segunda geração, que atua na depleção de células B CD-20+ periféricas, enquanto preserva a capacidade de reconstituição de células B e da imunidade humoral pré-existente. O medicamento é



comercializado no Brasil sob a apresentação de solução para diluição para infusão endovenosa (caixa com 1 frasco-ampola de 10ml (300mg/10ml) com o nome comercial de Ocrevus®.

3) Eficácia do medicamento

Ocrelizumabe(Ocrevus®) é indicado em bula aprovada pela ANVISA para o tratamento de pacientes com formas recorrentes de esclerose múltipla (EMR) e de **pacientes com esclerose múltipla primária progressiva (EMPP)**.

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

Ocrelizumabe foi aprovado para o tratamento da esclerose múltipla primária progressiva (EMPP) pelo FDA (*Food and Drug Administration*) dos EUA em março de 2017 e pela Agência Europeia de Medicamentos, em janeiro de 2018.

4) Evidências científicas

Em estudo de fase 3, **X. Montalban *et al*** designaram aleatoriamente 732 pacientes com esclerose múltipla progressiva primária em uma proporção de 2: 1 para receber ocrelizumabe intravenoso (600 mg) ou placebo a cada 24 semanas por pelo menos 120 semanas e até onde um número pré-especificado de eventos de progressão de deficiência confirmados ocorreu. O desfecho primário foi a porcentagem de pacientes com progressão da deficiência confirmada em 12 semanas em uma análise de tempo até o evento. A porcentagem de pacientes com progressão da deficiência confirmada



em 12 semanas foi de 32,9% com ocrelizumabe versus 39,3% com placebo (razão de risco, 0,76; intervalo de confiança de 95% [IC], 0,59 a 0,98; $P = 0,03$). A porcentagem de pacientes com progressão da deficiência confirmada em 24 semanas foi de 29,6% com ocrelizumabe versus 35,7% com placebo (razão de risco, 0,75; IC de 95%, 0,58 a 0,98; $P = 0,04$). Na semana 120, o desempenho na caminhada cronometrada de 25 pés piorou 38,9% com ocrelizumabe versus 55,1% com placebo ($P = 0,04$); o volume total de lesões cerebrais na ressonância magnética ponderada em T2 (MRI) diminuiu 3,4% com ocrelizumab e aumentou 7,4% com placebo ($P < 0,001$); e a porcentagem de perda de volume cerebral foi de 0,90% com ocrelizumabe versus 1,09% com placebo ($P = 0,02$). Não houve diferença significativa na mudança na pontuação do Resumo do Componente Físico da Pesquisa de Saúde do Formulário Curto de 36 itens. Reações relacionadas à infusão, infecções do trato respiratório superior e infecções por herpes oral foram mais frequentes com ocrelizumabe do que com placebo. Neoplasias ocorreram em 2,3% dos pacientes que receberam ocrelizumabe e em 0,8% dos pacientes que receberam placebo; não houve diferença clinicamente significativa entre os grupos nas taxas de eventos adversos graves e infecções graves.

Os autores do estudo ORATORIO acima concluíram que entre os pacientes com esclerose múltipla progressiva primária, o ocrelizumabe foi associado a taxas mais baixas de progressão clínica e de ressonância magnética do que o placebo. Ressaltam ainda que observação prolongada é necessária para determinar a segurança e eficácia em longo prazo do ocrelizumabe.

Fox et al.(2018) examinaram os efeitos do ocrelizumabe na progressão confirmada e na melhora confirmada do comprometimento das extremidades superiores em pacientes do estudo ORATORIO por meio do Teste de 9 Pinos no buraco (9HPT). O 9HPT foi aplicado na linha de base e a cada 12 semanas até o fim do estudo. Foi medido o tempo gasto para completar o teste com a melhor mão, pior mão e média de ambas as mãos. A análise foi estratificada por região (EUA vs resto do mundo) e idade (≤ 45 , >45)



anos) para avaliar o tempo para a progressão confirmada no comprometimento das extremidades superiores em limiares crescentes de progressão (20%, 25%, 30% e >35%), confirmados após 12 e 24 semanas, bem como melhora confirmada de 15% e 20%. Os autores concluíram que o tratamento com ocrelizumabe reduziu significativamente o risco de progressão da incapacidade dos membros superiores em comparação com placebo no desfecho pré especificado (progressão da incapacidade \geq 20%) e na análise post hoc (progressões \geq 25%, 30% e \geq 35%).

Wolinsky et al. (2018) realizaram uma análise post hoc sobre o efeito do ocrelizumabe na proporção de pacientes sem evidência de progressão (NEP) no estudo ORATORIO da linha de base à semana 120. Pacientes com NEP foram definidos como aqueles sem progressão da incapacidade confirmada em 12 semanas, sem progressão \geq 20% confirmada na semana 12 no Teste de Caminhada Cronometrada de 25 pés e no Teste de 9 Pinos no Buraco. Pacientes sem evidência de progressão e atividade da doença (NEPAD) eram aqueles com NEP, sem atividade cerebral na Ressonância Magnética e sem recidivas definidas pelo protocolo. Os pacientes tratados com ocrelizumabe obtiveram melhores resultados, ou seja, maior proporção de pacientes sem progressão física (NEP: 42,7% versus 29,1%; RR 1,47; IC 95% 1,17-1,84; $p < 0,001$) e sem progressão física e cerebral (NEPAD: 29,9% versus 9,4%; RR 3,15; IC 95% 2,07-4,79; $p < 0,001$), comparado ao grupo placebo.



5) Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS

O SUS disponibiliza os seguintes fármacos para o tratamento da EM (Não EMPP ou EMPP com surto) segundo protocolo do Ministério da Saúde:

- Glatirâmer: frasco-ampola ou seringa preenchida de 20mg ou 40mg.
- Betainterferonas (1a ou 1b): seringa preenchida de betainterferona 1a (6.000.000 UI (22mcg)), frasco-ampola ou seringa preenchida de betainterferona 1a (6.000.000UI (30mcg)), seringa preenchida de betainterferona 1a (12.000.000UI (44 mcg)), frasco-ampola de beta interferon 1b (9.600.000UI (300mcg)).
- Teriflunomida: comprimidos de 14mg.
- Azatioprina: comprimidos de 50mg.
- Metilprednisolona: frasco-ampola de 500mg.
- Fumarato de dimetila: comprimidos de 120mg e 240mg.
- Fingolimode: cápsulas de 0,5mg.
- Natalizumabe: frasco-ampola de 300mg

6) Sobre a liberação pela ANVISA

Ocrelizumabe tem indicação aprovada pela ANVISA para o tratamento de pacientes com formas recorrentes de esclerose múltipla (EMR) e de pacientes com esclerose múltipla primariamente progressiva (EMPP).

O medicamento ocrelizumabe (OCREVUS®) tem registro ANVISA número 1010006660013.



7) Sobre a incorporação pela CONITEC

Em relatório de recomendação da CONITEC (2019) sobre o uso do Ocrelizumabe para tratamento da esclerose múltipla primariamente consta:

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

Os membros da CONITEC presentes na 76ª reunião ordinária, no dia 04 de abril de 2019, deliberaram, por unanimidade, por recomendar a **não** incorporação no SUS do ocrelizumabe para EM-PP, podendo a empresa apresentar novas evidências estratificando os resultados por subgrupos, em uma nova solicitação de incorporação. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 435/2019.

A PORTARIA Nº 21, DE 18 DE ABRIL DE 2019 torna pública a decisão de **não** incorporar o ocrelizumabe no tratamento da esclerose múltipla primária progressiva (EMPP), no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

8) Do fornecimento da medicação pelo SUS

Atualmente a EMPP não possui tratamento medicamentoso específico definido no SUS. O medicamento ocrelizumabe não é disponível no SUS.



9) **Sobre a presença de diretriz clínica do Ministério da Saúde ou de órgão público**

O PCDT (Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas) de Esclerose Múltipla do Ministério da Saúde (Fev/2019) recomenda como tratamento:

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

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

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

QUARTA LINHA (natalizumabe). Em casos de falha terapêutica ao tratamento da terceira linha ou contra-indicação ao fingolimode após falha terapêutica ao tratamento preconizado indica-se o natalizumabe.

Verifica-se ainda que serão excluídos deste Protocolo os pacientes que apresentarem: EMPP ou EMPP com surto.



O Consenso Brasileiro para o Tratamento da EM criado por especialistas do Comitê Brasileiro de Tratamento e Pesquisa em EM e do Departamento Científico de Neuroimunologia da Academia Brasileira de Neurologia, atualizado em 2018 e, baseado em evidências e práticas atualizadas, e em consonância com a recomendação da Academia Americana de Neurologia (AAN) recomenda que o principal objetivo no tratamento da EMPP é retardar a progressão das incapacidades. Embora tenha atribuído um benefício modesto, o painel de especialistas recomenda que o ocrelizumabe deve ser o tratamento de escolha para esclerose múltipla primária progressiva (EMPP), analisando caso a caso após considerar os benefícios esperados, assim como os potenciais riscos.

As diretrizes europeias [*the European Committee of Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS) e the European Academy of Neurology (EAN)*] consideram também o tratamento com ocrelizumabe para pacientes com EM primária progressiva.

10) Custo do medicamento (Ocrevus®)

Medicamento	Tabela de preços da medicação (preço por)				
	PF	PMC ICM S 0%	PMG	Custo médio estimado do tratamento c/ 2 meses	Custo global médio estimado do tratamento
OCREVUS (ROCHE) 30 MG/ML SOL DIL INFUS IV CT FA VD TRANS X 10 ML (*)	R\$24.569,98	R\$	R\$30.788,91	R\$ 49.000 a 61.000	R\$ 295.200 a 369.000
PF: Preço de fábrica PMC: preço máximo ao consumidor PMG: preço máximo ao governo					



(*) Medicamentos em embalagens hospitalares e de uso restrito a hospitais e clínicas não podem ser comercializados pelo Preço Máximo ao Consumidor. Resolução no. 03 de 4/5/2009.

11) Conclusões

O medicamento ocrelizumabe é comercializado no Brasil com o nome OCREVUS® pelos Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A., não possui genérico, nem se encontra disponível em nenhuma lista do serviço público. Embora aprovado pela ANVISA (registro ANVISA número 1010006660013) com indicação de primeira escolha na Esclerose Múltipla Primária Progressiva não é disponibilizado pelo SUS. Não há contrapartida do município nem da União para a compra deste medicamento e o Estado não possui recursos orçados para tal aquisição. Tem custo bastante elevado (R\$24.240,87 a unidade; custo total: R\$ 295.200 a 369.000). O sistema público através do PCDT Esclerose Múltipla disponibiliza os seguintes fármacos para a EM: Glatirâmer, Betainterferonas (1a ou 1b), Teriflunomida, Azatioprina, Metilprednisolona, Fumarato de dimetila, Fingolimode e Natalizumabe. **Verifica-se, porém, que os pacientes que apresentam EMPP ou EMPP com surto não são contemplados no PCDT do MS (diferentemente das formas EMRR e EMSP), sendo inclusive considerados como critério de exclusão.**

O Consenso Brasileiro para o Tratamento da EM em consonância com a recomendação da Academia Americana de Neurologia recomenda que o ocrelizumabe deve ser o tratamento de escolha para esclerose múltipla primária progressiva (EMPP), analisando caso a caso após considerar os benefícios esperados, assim como os potenciais riscos.



As diretrizes europeias [*the European Committee of Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS) e the European Academy of Neurology (EAN)*] consideram o tratamento com ocrelizumabe para pacientes com EM primária progressiva.

12. Em resposta aos questionamentos da magistrada:

a) Há evidências científicas de eficácia do fármaco apontado para o caso em exame?

Sim, vide item 04 com estudo (ECR) fase III em X. Montalban *et al* for the ORATORIO Clinical Investigators. Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 2017;376:209-20. DOI: 10.1056/NEJMoa1606468.

O medicamento fora desenvolvido para o tipo de doença da parte autora ou trata-se de utilização a título de Off Label?

Ocrelizumabe (Ocrevus®) é indicado em bula aprovada pela ANVISA para o tratamento de pacientes com esclerose múltipla primária progressiva (EMPP) como o caso em questão.

Há possibilidade de contraindicação para algum tipo de paciente?

Ocrevus® é contraindicado para pacientes com:

- Infecção por HBV ativa.
- Histórico de reação à infusão de risco à vida ao Ocrevus®.
- Hipersensibilidade conhecida a ocrelizumabe ou qualquer de seus excipientes.

Há contraindicação para a parte autora?

Não há relato na solicitação médica sobre contraindicação ao tratamento especificamente para o paciente em questão.



b) O SUS fornece algum tratamento para a moléstia que acomete a parte autora? Se sim, quais?

A EMPP é responsável por 10 a 15% de todos os casos da doença, e caracteriza-se por piora progressiva a partir do diagnóstico, com pouca ou nenhuma incidência de surtos. **Não há medicamentos padronizados para o tratamento da EMPP no SUS.**

O sistema público disponibiliza os fármacos para EM (porém não EMPP):

Glatirâmer: frasco-ampola ou seringa preenchida de 20mg ou 40mg.

Betainterferonas (1a ou 1b) : seringa preenchida de betainterferona 1a 6.000.000 UI(22mcg), frasco-ampola ou seringa preenchida de betainterferona 1a (6.000.000UI(30mcg)),seringa preenchida de betainterferona 1a (12.000.000UI(44 mcg)) ,frasco-ampola de beta interferona 1b (9.600.000UI(300mcg)).

Teriflunomida: comprimidos de14mg.

Azatioprina: comprimidos de 50mg.

Metilprednisolona: frasco-ampola de 500mg.

Fumarato de dimetila: comprimidos de120mg e 240mg.

Fingolimode: cápsulas de 0,5mg.

Natalizumabe: frasco-ampola de 300mg

c) Já foram todos utilizados pela parte autora?

Não. O tratamento descrito no PCDT acima é preconizado apenas para as formas EM-RR e EM-SP e não para a forma do paciente em questão(EMPP).

Há possibilidade de substituição do medicamento pleiteado por outro fármaco que seja fornecido pelo SUS que produza os mesmos efeitos do fármaco prescrito?

Não



- d) Havendo tratamento oficial alternativo disponibilizado, esse possui a mesma eficácia daquele realizado a partir do uso do fármaco cuja disponibilização foi requerida nos autos?**

Não existem ensaios clínicos comparativos entre os outros medicamentos listados no PCDT e ocrelizumabe no tratamento de pacientes com EMPP.

- e) Considerando as respostas aos itens anteriores, pode-se dizer, a partir do quadro apresentado pela parte autora, que o fármaco prescrito e requerido judicialmente é imprescindível ao tratamento da enfermidade que lhe acomete e à preservação ou restauração de sua saúde e qualidade de vida?**

Sim.

O paciente de 41 anos apresenta Esclerose múltipla primária progressiva (EMPP) doença autoimune crônica que não tem cura. O medicamento ocrelizumabe embora não disponível pelo SUS é aprovado pela ANVISA, sendo a única terapia modificadora da doença (DMT) que altera a progressão da doença em indivíduos com esclerose múltipla primária progressiva (EMPP) que são ambulatoriais conforme ECR.

Ocrelizumabe fornece uma opção de tratamento segundo recomendações de Diretrizes Nacionais e Internacionais em pacientes com EM particularmente os com esclerose múltipla primária progressiva (EMPP) que possam se beneficiar desta terapêutica, como o caso em questão.

13. Referências

NT 305 NAT JUS/CE



NT 307 NAT JUS/CE

NT 253 NAT JUS/CE

Daniel S. Reich, M.D., Ph.D., Claudia F. Lucchinetti, M.D., and Peter A. Calabresi, M.D. Multiple Sclerosis. Review. *N Engl J Med* 2018; 378:169-80.

Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, et al. Ocrelizumab versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2017; 376(3): 221–234.

X. Montalban, S.L. Hauser, L. Kappos, D.L. Arnold, A. Bar-Or, G. Comi, J. de Seze, G. Giovannoni, H.-P. Hartung, B. Hemmer, F. Lublin, K.W. Rammohan, K. Selmaj, A. Traboulsee, A. Sauter, D. Masterman, P. Fontoura, S. Belachew, H. Garren, N. Mairon, P. Chin, and J.S. Wolinsky, for the ORATORIO Clinical Investigators. Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 2017;376: 209-20. DOI: 10.1056/NEJMoa1606468.

Relatório de Recomendação. Ocrelizumabe para tratamento da esclerose múltipla primariamente. CONITEC. Brasília. Abril/2019.

Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Esclerose Múltipla. CONITEC. Fevereiro/2019.

Rachael McCool, Katy Wilson, Mick Arber, Kelly Fleetwood, Sydney Toupin, Howard Thom, Iain Bennett, Susan Edwards. Systematic review and network meta-analysis comparing ocrelizumab with other treatments for relapsing multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 29 (2019) 55–61.



Xavier Montalban et al.ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal* 2018, Vol. 24(2) 96–120.

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

“Practice guideline recommendations: Disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis,” *Neurology*® online. April 23, 2018.

Ocrevus® (ocrelizumabe). Bula.ANVISA

OCREVUS™ (ocrelizumab).Bula.fda www.fda.gov/medwatch.

MS. National MS Society.<http://www.nationalmssociety.org/What-is-MS/Types-of-MS>.

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

Fox, Edward J., Clyde Markowitz, Angela Applebee, Xavier Montalban, Jerry S. Wolinsky, Shibeshih Belachew, Damian Fiore, Jinglan Pei, Bruno Musch, and Gavin Giovannoni.



2018. Ocrelizumab Reduces Progression of Upper Extremity Impairment in Patients with Primary Progressive Multiple Sclerosis: Findings from the Phase III Randomized ORATORIO Trial. *Multiple Sclerosis* 24 (14): 1862–70.