

The logo for CATES, featuring the word "CATES" in white capital letters on a dark blue rounded rectangular background. The letter "C" is stylized with a teal-colored dot.

**CENTRO COLABORADOR DO SUS  
AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS  
& EXCELÊNCIA EM SAÚDE**

**SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS  
SE 24/2017**

# **Ocrelizumabe para o tratamento da esclerose múltipla**

**Belo Horizonte  
Agosto - 2017**

Faculdade de Farmácia - UFMG  
Dep. de Farmácia Social  
[www.cates.org.br](http://www.cates.org.br)

UNIVERSIDADE FEDERAL  
DE MINAS GERAIS



2017. CCATES.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial. A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da área técnica.

Informações:

CENTRO COLABORADOR DO SUS: AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS E  
EXCELÊNCIA EM SAÚDE - CCATES

Faculdade de Farmácia UFMG

Av. Presidente Antônio Carlos 6627 Campus Pampulha

CEP: 31270-901, Belo Horizonte - MG

Tel.: (31) 3409-6394

Home Page: <http://www.ccates.org.br>

Elaboração:

Jéssica Barreto Ribeiro dos  
Santos

Mestre em Medicamentos e  
Assistência

Farmacêutica/UFMG

CCATES/UFMG

## TÍTULO

Ocrelizumabe para o tratamento da esclerose múltipla.

### **Resumo Executivo**

**Tecnologia:** Ocrevus<sup>®</sup> (Ocrelizumabe).

**Indicação na bula:** Tratamento de pacientes com esclerose múltipla primariamente progressiva ou recorrente.

**Pergunta:** Ocrelizumabe é eficaz e seguro para o tratamento da esclerose múltipla?

**Evidências:** Foram incluídos dois estudos (três ensaios clínicos randomizados) que avaliaram o ocrelizumabe para o tratamento da esclerose múltipla primariamente progressiva e recorrente. Pacientes com esclerose múltipla primariamente progressiva apresentaram taxas mais baixas para os desfechos de progressão clínica e ressonância magnética com ocrelizumabe quando comparado com o placebo. Os eventos adversos mais comuns foram os relacionadas à infusão, infecções do trato respiratório superior e infecções por herpes oral. Não houve diferenças clinicamente significativas entre os grupos nas taxas de eventos adversos graves e infecções graves. Entre os pacientes com esclerose múltipla recorrente, o ocrelizumabe foi associado a taxas mais baixas para os desfechos de atividade e progressão da doença do que a interferona beta-1a. Os eventos adversos mais frequentes foram reação relacionada à infusão, nasofaringite, infecção do trato respiratório superior, dor de cabeça e infecção do trato urinário em pacientes tratados com ocrelizumabe e doença tipo influenza, eritema no local da injeção, dor de cabeça, infecção do trato urinário e infecção do trato respiratório superior em pacientes tratados com interferona beta-1a.

**Conclusões:** Ocrelizumabe não possui registro na ANVISA e na EMA. Pacientes com esclerose múltipla primariamente progressiva e recorrente apresentaram maior eficácia com ocrelizumabe quando comparado com o placebo ou com a

interferona beta-1a, respectivamente. Estudos que avaliem a segurança e a eficácia do ocrelizumabe à longo prazo são necessários.

## CONTEXTO

A Esclerose múltipla (EM) é uma doença autoimune que acomete o sistema nervoso central (SNC), mais especificamente a substância branca, caracterizada por uma reação inflamatória na qual são danificadas as bainhas de mielina que envolvem os axônios dos neurônios cerebrais e medulares, levando à sua desmielinização <sup>(1)</sup>.

### **1-População acometida:**

Pacientes com esclerose múltipla.

### **2-Prevalência/Incidência:**

A prevalência da EM varia de acordo com a região geográfica, de 2 a 150 casos em cada 100.000 indivíduos, nos países tropicais e nos países nórdicos, respectivamente <sup>(2)</sup>. No Brasil, sua taxa de prevalência é de aproximadamente 15 casos por cada 100.000 habitantes <sup>(3,4)</sup>. A doença manifesta-se geralmente em jovens adultos e é mais frequente em mulheres em uma razão de cerca de 3:1 <sup>(1)</sup>.

### **3-Curso da doença:**

Há quatro formas de evolução clínica: remitente-recorrente, primariamente progressiva, primariamente progressiva com surto e secundariamente progressiva. A EM remitente-recorrente caracteriza-se por exacerbações seguidas por um grau variável de melhora do déficit neurológico, podendo ser completa ou evoluir com uma disfunção sintomática residual. Não há progressão dos déficits entre os surtos e ocorre em 85% dos pacientes com EM. Na EM primariamente progressiva há a progressão desde o início da doença, com velocidade variável, ocorrendo períodos de estabilização e discretas melhoras, embora nunca ocorram surtos bem definidos. A EM primariamente progressiva afeta 10% dos pacientes. A EM secundariamente progressiva segue um curso de EM remitente-recorrente. Ao longo do tempo, as recaídas e remissões tornam-se menos evidentes e a doença começa a piorar de forma constante. Cerca de 50% das pessoas com EM remitente-recorrente irá desenvolver a EM secundariamente progressiva dentro

de 10 anos de diagnóstico. A EM primariamente progressiva com surto é o curso mais raro de EM, afeta cerca de 5% dos pacientes. As pessoas com esta forma de EM experimentam de forma constante o agravamento da doença desde o início, mas também experimentam ataques claros de sintomas, com ou sem recuperação <sup>(5)</sup>.

O quadro clínico se manifesta, na maior parte das vezes, por surtos ou ataques agudos. Os sintomas mais comuns são neurite óptica, paresia ou parestesia de membros, disfunções da coordenação e equilíbrio, mielites, disfunções esfinterianas e disfunções cognitivo-comportamentais, de forma isolada ou em combinação <sup>(6)</sup>.

O prognóstico de uma pessoa com EM depende do subtipo da doença, de características individuais como o sexo, idade e sintomas iniciais, e do grau de incapacidade que afeta essa pessoa <sup>(7)</sup>. A doença progride e regride ao longo de várias décadas, correspondendo a uma expectativa média de vida de 30 anos a partir do seu aparecimento <sup>(1)</sup>.

## DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA

**1-Nome da tecnologia:** Ocrevus<sup>®</sup>

**2-Princípio ativo:** Ocrelizumabe

**3-Registro na ANVISA:**

Sim       Não

**4-Registro em outras agências internacionais:**

a) FDA

Sim       Não

Indicação: é utilizado para o tratamento de pacientes com esclerose múltipla primariamente progressiva ou recorrente <sup>(8)</sup>.

b) EMA

Sim       Não

## OPÇÕES DE TRATAMENTO

### 1-Principais tecnologias disponíveis no mercado:

De acordo com a Associação Britânica de Neurologistas, os pacientes elegíveis para começar o tratamento com medicamentos modificadores da doença serão normalmente aqueles que têm no máximo EDSS<sup>1</sup> 6,5. Não há nenhum tratamento licenciado para uso durante a gravidez <sup>(9)</sup>.

Como mencionado acima, atualmente são licenciados os tratamentos modificadores do curso da doença que se dividem geralmente em duas classes<sup>(9)</sup>:

- drogas de eficácia moderada ('categoria 1')
  - $\beta$ -interferona (incluindo  $\beta$ -interferona "peguilado")
  - Acetato de glatiramer
  - Teriflunomida
  - Dimetil fumarato
  - Fingolimode
- drogas de alta eficácia ("categoria 2")
  - Alentuzumabe
  - Natalizumabe

### 2-Genérico (preenchimento apenas para medicamentos):

Sim

Não

---

<sup>1</sup> A Escala Expandida do Estado de Incapacidade de Kurtzke (EDSS) é um método de qualificar as incapacidades ocorridas durante a evolução da esclerose múltipla ao longo do tempo.

**3-Preço do tratamento (preenchimento apenas para medicamentos):**

O ocrelizumabe ainda não possui registro na ANVISA, portanto não há um preço para o medicamento no Brasil. Ocrevus<sup>®</sup> foi registrado no FDA em março de 2017 e o fabricante do produto afirmou que cobraria um preço de US\$ 65.000 por ano, sendo 25% menor do que o Rebif (interferona beta 1-a), medicamento já disponibilizado para o tratamento da EM<sup>(10)</sup>.

**4-Preço do tratamento (preenchimento apenas para materiais/procedimentos):** Não se aplica**5-Principal objetivo do tratamento:**

Marque as opções que julgar necessário

- Cura da doença
- Redução de surtos
- Estabilização do paciente
- Manutenção do tratamento de uma condição crônica
- Outros:

## BUSCA DE EVIDÊNCIAS

**Data da busca (1): 06/08/2017**

**Pergunta estruturada/base pesquisada (1):**

Ocrelizumabe é eficaz e seguro para o tratamento da esclerose múltipla?

Base pesquisada: PUBMED

**Data da busca (2): 06/08/2017**

**Pergunta estruturada/base pesquisada (2):**

Ocrelizumabe é eficaz e seguro para o tratamento da esclerose múltipla?

Base pesquisada: Cochrane

## RESULTADOS COMPILADOS

Foram incluídos dois estudos que avaliaram o ocrelizumabe para o tratamento da EM primariamente progressiva e recorrente.

Montalban et al. (2017) realizaram um ensaio clínico randomizado de fase 3 em pacientes com EM primariamente progressiva. 732 pacientes foram incluídos, sendo que 488 receberam ocrelizumabe (600 mg) e 244 placebo por via intravenosa a cada 24 semanas durante pelo menos 120 semanas e até ocorrer um número pré-especificado de eventos de progressão de incapacidade. O ponto final primário foi a porcentagem de pacientes com progressão de incapacidade confirmada em 12 semanas em uma análise de tempo para evento. A porcentagem de pacientes com progressão de incapacidade confirmada em 12 semanas foi de 32,9% com ocrelizumabe versus 39,3% com placebo (hazard ratio, 0,76; intervalo de confiança de 95% [IC], 0,59 a 0,98; P = 0,03). A porcentagem de pacientes com progressão de incapacidade confirmada em 24 semanas foi de 29,6% com ocrelizumabe versus 35,7% com placebo (hazard

ratio, 0,75; IC 95%, 0,58 a 0,98;  $P = 0,04$ ). Na semana 120, o desempenho na caminhada cronometrada de 25 pés piorou em 38,9% com ocrelizumabe versus 55,1% com placebo ( $P = 0,04$ ); o volume total de lesões cerebrais na ressonância magnética ponderada em T2 diminuiu 3,4% com ocrelizumabe 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 do *Physical Component Summary score of the 36-Item Short-Form Health Survey*. As reações relacionadas à infusão, infecções do trato respiratório superior e infecções por herpes oral foram mais frequentes com ocrelizumabe do que com placebo. Ocorreram neoplasias em 2,3% dos pacientes que receberam ocrelizumabe e em 0,8% dos pacientes que receberam placebo. Não houve diferenças clinicamente significativas entre os grupos nas taxas de eventos adversos graves e infecções graves. Entre os pacientes com EM primariamente progressiva, o ocrelizumabe foi associado a taxas mais baixas de progressão clínica e ressonância magnética do que o placebo. É necessária uma observação por um maior tempo para determinar a segurança e a eficácia a longo prazo do ocrelizumabe. O estudo foi financiado por F. Hoffmann-La Roche (11).

Hauser et al. (2017) realizaram dois ensaios clínicos randomizados de fase 3 com 821 e 835 pacientes com EM recorrente para receber ocrelizumabe intravenoso em uma dose de 600 mg a cada 24 semanas ou interferona beta-1a subcutânea a uma dose de 44 µg três vezes por semana durante 96 semanas. O ponto final primário foi a taxa de recaída anual. A taxa de recaída anual foi menor para o grupo do ocrelizumabe do que para o grupo da interferona beta-1a no ensaio clínico 1 (0,16 versus 0,29; taxa 46% menor com ocrelizumabe;  $P < 0,001$ ) e no ensaio clínico 2 (0,16 versus 0,29; taxa 47% menor com ocrelizumabe;  $P < 0,001$ ). Em análises agrupadas pré-especificadas, a porcentagem de pacientes com progressão de incapacidade confirmada em 12 semanas foi significativamente menor com ocrelizumabe do que com interferona beta-1a (9,1% versus 13,6%; hazard ratio, 0,60; IC 95%, 0,45 a 0,81;  $P < 0,001$ ), assim como a porcentagem de pacientes com progressão de incapacidade confirmada em 24 semanas (6,9% versus 10,5%; hazard ratio, 0,60; IC 95%, 0,43 a 0,84;  $P =$

0,003). O número médio de lesões com gadolínio por varredura de ressonância magnética ponderada em T1 foi de 0,02 com ocrelizumabe versus 0,29 com interferona beta-1a no ensaio clínico 1 (número de lesões 94% menor com ocrelizumabe,  $P < 0,001$ ) e 0,02 versus 0,42 no ensaio clínico 2 (número de lesões 95% menor com ocrelizumabe,  $P < 0,001$ ). A mudança no escore composto funcional da esclerose múltipla (uma medida composta da velocidade de caminhada, movimentos dos membros superiores e cognição; para este escore, valores negativos indicam piora e valores positivos indicam melhora) favoreceram significativamente ocrelizumabe sobre a interferona beta-1a no ensaio clínico 2 (0,28 versus 0,17,  $P = 0,004$ ), mas não no ensaio clínico 1 (0,21 versus 0,17,  $P = 0,33$ ). Os eventos adversos mais frequentes foram reação relacionada à infusão, nasofaringite, infecção do trato respiratório superior, dor de cabeça e infecção do trato urinário em pacientes tratados com ocrelizumabe e doença tipo influenza, eritema no local da injeção, dor de cabeça, infecção do trato urinário e infecção do trato respiratório superior em pacientes tratados com interferona beta-1a. As reações relacionadas à infusão ocorreram em 34,3% dos pacientes tratados com ocrelizumabe e 9,7 % dos pacientes tratados com interferona beta-1a. Infecções graves ocorreram em 1,3% dos pacientes tratados com ocrelizumabe e em 2,9% dos tratados com interferona beta-1a. Neoplasias ocorreram em 0,5% dos pacientes tratados com ocrelizumabe e em 0,2% dos tratados com interferona beta-1a. Entre os pacientes com EM recorrente, o ocrelizumabe foi associado a taxas mais baixas de atividade e progressão da doença do que a interferona beta-1a ao longo de um período de 96 semanas. Estudos maiores e mais longos de segurança do ocrelizumabe são necessários. O estudo foi financiado por F. Hoffmann-La Roche <sup>(12)</sup>.

## ALTERNATIVAS DISPONÍVEIS NO SUS

De acordo com o Protocolo Clínico de Diretrizes Terapêuticas para a EM, as alternativas disponíveis para o tratamento são <sup>(6)</sup>:

- Glatirâmer: frasco-ampola ou seringa preenchida de 20 mg.
- $\beta$ -interferonas (1a ou 1b): seringa preenchida de  $\beta$ -interferona 1a - 6.000.000 UI (22 mcg), frasco-ampola ou seringa preenchida de  $\beta$ -interferona 1a - 6.000.000 UI (30 mcg), seringa preenchida de  $\beta$ -interferona 1a - 12.000.000 UI (44 mcg), frasco-ampola de  $\beta$ -interferona 1b - 9.600.000 UI (300 mcg).
- Azatioprina: comprimidos de 50 mg.
- Metilprednisolona: frasco-ampola de 500 mg.
- Natalizumabe: frasco-ampola de 300 mg.
- Fingolimode: cápsulas de 0,5 mg.

Glatirâmer e  $\beta$ -interferonas são igualmente eficazes e são considerados os medicamentos de primeira escolha. A escolha muitas vezes é definida pela via de administração, por intervalo ou por perfil de efeitos adversos. A azatioprina deve ser utilizada em casos de pouca adesão às formas parenterais (intramuscular, subcutânea ou endovenosa), sendo uma opção menos eficaz e utilizada em monoterapia. Recomenda-se que o natalizumabe seja iniciado em casos de falha terapêutica tanto a  $\beta$ -interferonas quanto ao glatirâmer. O fingolimode poderá ser utilizado em pacientes com EM-RR que tenham apresentado surtos incapacitantes na vigência de uso de  $\beta$ -interferonas ou glatirâmer e que tenham contraindicação ao uso de natalizumabe. A metilprednisolona é recomendada para o tratamento de surto de EM, podendo ser utilizada por 3 a 5 dias, devendo-se suspender nesse período, o uso de outros medicamentos <sup>(6)</sup>.

Em março de 2017, a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (CONITEC) recomendou a incorporação do fingolimode para o tratamento da EM remitente-recorrente após falha terapêutica com betainterferona ou glatirâmer, conforme revisão e atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde, considerando critérios de atividade da doença <sup>(13)</sup>. Também,

em abril de 2017, a CONITEC recomendou a incorporação da teriflunomida para pacientes com EM, condicionado à atualização do PCDT e negociação de preço com o fabricante <sup>(14)</sup>.

## **RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS OU ORGANIZAÇÕES INTERNACIONAIS**

### CADTH

O CADTH está avaliando o ocrelizumabe para o tratamento da EM com previsão de recomendação do Comitê e relatório de revisão enviado ao solicitante no período de 30 de outubro de 2017 a 01 de novembro de 2017 <sup>(15)</sup>.

### NICE

O NICE está avaliando o ocrelizumabe para o tratamento da EM primariamente progressiva e recorrente com previsão de publicação em 25 de julho de 2018 <sup>(16-17)</sup>.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Ocrelizumabe não possui registro na ANVISA e no FDA. Foram incluídos dois estudos que avaliaram o ocrelizumabe para o tratamento da EM primariamente progressiva e recorrente. Pacientes com EM primariamente progressiva apresentaram taxas mais baixas para os desfechos de progressão clínica e ressonância magnética com ocrelizumabe quando comparado com o placebo. Os eventos adversos mais comuns foram os relacionadas à infusão, infecções do trato respiratório superior e infecções por herpes oral. Não houve diferenças clinicamente significativas entre os grupos ocrelizumabe e placebo para as taxas de eventos adversos graves e infecções graves. Entre os pacientes com EM recorrente, o ocrelizumabe foi associado a taxas mais baixas para os desfechos de atividade e progressão da doença do que a interferona beta-1a. Os eventos adversos mais frequentes foram reação relacionada à infusão, nasofaringite, infecção do trato respiratório superior, dor de cabeça e infecção do trato urinário em pacientes tratados com ocrelizumabe e doença tipo influenza, eritema no local da injeção, dor de cabeça, infecção do trato urinário e infecção do trato respiratório superior em pacientes tratados com interferona beta-1a. Estudos que avaliem a segurança e a eficácia do ocrelizumabe à longo prazo são necessários.

## REFERÊNCIAS

1. Compston A, Coles A. (outubro 2008). Multiple sclerosis. *Lancet* 372 (9648): 1502-17. DOI:10.1016/S0140-6736(08)61620-7.
2. Rosati G. The prevalence of multiple sclerosis in the world: an update. *Neurol Sci* (2001) 22:117-139
3. Callegaro D, Goldbaum M, Morais L, Tilbery CP, Moreira MA, Gabbai AA, et al. The prevalence of multiple sclerosis in the city of São Paulo, Brazil, 1997. *Acta Neurol Scand.* 2001;104(4):208-13.
4. Fragoso YD, Peres M. Prevalence of multiple sclerosis in the city of Santos. *Rev Bras Epidemiol.* 2007:479-82.
5. Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, Weinshenker BG. Multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2000;343(13):938-52.
6. BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 391, de 5 de maio de 2015. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Esclerose Múltipla. Disponível em: <  
<http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2015/maio/06/PCDT-Esclerose-Multipla-06-05-2015.pdf> >. Acesso em: 06 ago 2017.
7. Weinshenker BG. (1994). Natural history of multiple sclerosis. *Ann. Neurol.* 36 (Suppl): S6-11. DOI:10.1002/ana.410360704.
8. Food and Drug Administration. FDA drugs approved drug products. Ocrevus® (ocrelizumab). Approval. Label approved on 28/03/2017. Disponível em: <  
[https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2017/761053lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/761053lbl.pdf) >. Acesso em: 06 ago 2017.

9. Scolding N, Barnes D, Cader S, Chataway J, Chaudhuri A, Coles A, Giovannoni G, Miller D, Rashid W, Schmierer K, Shehu A, Silber E, Young C, Zajicek J. Association of British Neurologists: revised (2015) guidelines for prescribing disease-modifying treatments in multiple sclerosis. *Pract Neurol*. 2015 Aug;15(4):273-9. doi: 10.1136/practneurol-2015-001139.
10. Associação Brasileira de Esclerose Múltipla. FDA Aprova primeira droga para tratar a esclerose múltipla grave. Disponível em: <[abem.org.br/fda-aprova/](http://abem.org.br/fda-aprova/)>. Acesso em: 06 ago 2017.
11. Montalban X, Hauser SL, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Comi G, de Seze J, Giovannoni G, Hartung HP, Hemmer B, Lublin F, Rammohan KW, Selmaj K, Traboulsee A, Sauter A, Masterman D, Fontoura P, Belachew S, Garren H, Mairon N, Chin P, Wolinsky JS; ORATORIO Clinical Investigators. Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2017 Jan 19;376(3):209-220. doi: 10.1056/NEJMoa1606468.
12. Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, Giovannoni G, Hartung HP, Hemmer B, Lublin F, Montalban X, Rammohan KW, Selmaj K, Traboulsee A, Wolinsky JS, Arnold DL, Klingelschmitt G, Masterman D, Fontoura P, Belachew S, Chin P, Mairon N, Garren H, Kappos L; OPERA I and OPERA II Clinical Investigators. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2017 Jan 19;376(3):221-234. doi: 10.1056/NEJMoa1601277.
13. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias. Fingolimode no tratamento da esclerose múltipla remitente recorrente após falha terapêutica com betainterferona ou glatirâmer. Março/2017. Disponível em: <[conitec.gov.br/images/Relatorios/2017/Relatorio\\_Fingolimode\\_EscleroseMúltipla\\_final.pdf](http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2017/Relatorio_Fingolimode_EscleroseMúltipla_final.pdf)>. Acesso em: 06 ago 2017.
14. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias. Teriflunomida para primeira linha de tratamento da esclerose múltipla remitente

recorrente. Abril/2017. Disponível em:  
<[conitec.gov.br/images/Relatorios/Relatorio\\_Teriflunomida\\_EMRR\\_final.pdf](http://conitec.gov.br/images/Relatorios/Relatorio_Teriflunomida_EMRR_final.pdf)  
> Acesso em: 06 ago 2017.

15. CADTH Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Common Drug Review. Reports. Ocrelizumabe. Disponível em: <  
<https://www.cadth.ca/ocrelizumab>>. Acesso em: 06 ago 2017.

16. NICE National Institute for Health and Care Excellence. Ocrelizumab for treating relapsing multiple sclerosis. Expected publication date: 25 July 2018. Disponível em: <  
<https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10152> > Acesso em: 06 ago 2017.

17. NICE National Institute for Health and Care Excellence. Ocrelizumab for treating primary progressive multiple sclerosis. Expected publication date: 25 July 2018. Disponível em: <  
<https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10153> > Acesso em: 06 ago 2017.