

**NATALIZUMABE NO TRATAMENTO DE PACIENTES COM
ESCLEROSE MÚLTIPLA REMITENTE-RECORRENTE APÓS
PRIMEIRA FALHA**

**Preparado para Comissão Nacional de Incorporação de
Tecnologias no SUS**

Novembro de 2019

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da
Biogen Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda.

RESUMO EXECUTIVO

Título/pergunta: Natalizumabe é eficaz, seguro e custo-efetivo no tratamento da esclerose múltipla remitente-recorrente (EMRR) após primeira falha de tratamento quando comparado ao fingolimode?

Breve justificativa para a recomendação: A EMRR é uma doença inflamatória crônica, de origem autoimune, que ataca o sistema nervoso central. Por ser progressivamente incapacitante e acometer principalmente jovens adultos, a EM afeta aspectos físicos, psicossociais e econômicos não só do paciente, como também de sua família e da sociedade. Natalizumabe é um anticorpo monoclonal, que segundo a diretriz para o tratamento da EM da Associação Brasileira de Neurologia (ABN) pode ser utilizado em qualquer etapa da terapia. Adicionalmente, a literatura aponta que quanto antes for o início do tratamento com terapias modificadoras da doença em estágios precoces da EMRR, melhor pode ser o prognóstico, além de diminuir a ocorrência de danos cerebrais. Assim, a antecipação de natalizumabe ao esquema terapêutico disponível no Sistema Único de Saúde (SUS) configura uma nova alternativa aos pacientes com EMRR após primeira falha terapêutica.

População-alvo: Pacientes com EMRR após primeira falha de tratamento.

Tecnologia: Natalizumabe.

Comparadores: Fingolimode.

Processo de busca e análise de evidências científicas: Uma revisão sistemática foi conduzida até novembro de 2018 nas bases *The Cochrane Library*, MEDLINE via Pubmed, LILACS e CRD. Buscas complementares foram conduzidas em listas de referências dos artigos identificados e artigos de revisão relevantes. Também foi realizada busca adicional pela literatura nacional e cinza. Na construção de estratégias de buscas, descritores, palavras-chave e termos MeSH foram utilizados para cada base de dado especificamente. Não foram utilizados limites de idioma ou temporais.

Resumo dos resultados dos estudos selecionados: Foram incluídos 13 estudos, dos quais 3 eram metanálises em rede e 10 estudos de mundo real. De uma forma geral, natalizumabe mostrou-se superior ao fingolimode para os desfechos relacionados à ocorrência de surto e redução da incapacidade na maioria dos estudos observacionais. Nas metanálises, a superioridade estatística do natalizumabe frente ao fingolimode foi observada para os desfechos de ocorrência de surtos em 24 meses, taxa anualizada de surtos e progressão a incapacidade em 12 e 24 semanas, os demais desfechos analisados não demonstraram significância estatística. Dentre os estudos que relataram dados de segurança o natalizumabe mostrou-se tolerável.

Síntese de informações econômicas: A análise de custo-efetividade apresentou uma RCEI de aproximadamente R\$ 29 mil, ou 0,89 PIB per capita, por QALY ganho. Já a análise de impacto orçamentário demonstrou que a incorporação do medicamento traria um impacto incremental ao orçamento de aproximadamente sete milhões de reais, acumulados em 5 anos.

SUMÁRIO

LISTA DE SIGLAS E ABREVIações	7
LISTA DE TABELAS	10
LISTA DE FIGURAS	13
1 CONTEXTO	15
1.1 Objetivo do parecer	15
1.2 Motivação para a elaboração do parecer técnico-científico	15
2 DESCRIÇÃO DA DOENÇA RELACIONADA À UTILIZAÇÃO DA TECNOLOGIA	17
2.1 Visão geral da doença	17
2.2 Epidemiologia.....	17
2.3 Formas da doença e manifestações clínicas	18
2.4 Qualidade de vida.....	20
2.5 Impacto econômico.....	23
2.6 Diagnóstico.....	25
Instrumentos para avaliação de incapacidade específicos para esclerose múltipla.....	26
2.7 Tratamentos atualmente utilizados para a EM no SUS.....	29
2.8 Necessidades médicas não atendidas.....	32
3 DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA PROPOSTA	32
3.1 Posologia e modo de administração	33
3.2 Mecanismo de ação	33
3.3 Preço proposto para incorporação	35
4 DESCRIÇÃO DAS TECNOLOGIAS ALTERNATIVAS	35
Fingolimode.....	35
5 EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS	38

5.1	Questão do Estudo	38
5.2	Estratégia de busca	38
5.2.1	Fontes de dados	38
5.2.2	Vocabulário controlado.....	39
5.3	Critérios de seleção e exclusão dos artigos.....	42
5.4	Critérios de qualidade	42
5.4.1	Avaliação crítica.....	42
5.4.2	Qualidade da evidência.....	43
5.5	Resultados da busca realizada (eficácia e segurança).....	44
5.5.1	Seleção dos artigos.....	44
5.5.2	Descrição dos estudos selecionados	45
5.5.3	Análise da qualidade da evidência	70
5.5.4	Resumo das principais características, relevância e limitações dos estudos incluídos. 71	
5.6	Outras evidências	80
6	ANÁLISE ECONÔMICA	83
6.1	Objetivo	83
6.2	População-alvo.....	83
6.3	Horizonte da análise e características demográficas da coorte.....	83
6.4	Perspectiva	83
6.5	Comparadores.....	83
6.6	Taxa de desconto	83
6.7	Desfechos considerados.....	84

6.8	Modelo econômico	84
6.9	Dados de eficácia.....	85
6.10	Valores de utilidade.....	91
7	Dados de Custo.....	92
7.1	Custo de tratamento	92
7.2	Custo de monitoramento	92
7.3	Custo por estado de EDSS	92
7.4	Custo de manejo dos surtos relacionados a EM	93
8	Resultados	93
9	Análise de sensibilidade	94
9.1.1	Análise de sensibilidade probabilística	94
10	ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	95
10.1	Tamanho da população.....	95
10.2	<i>Market share</i>	96
10.2.1	Cenário base.....	96
10.2.2	Cenário com natalizumabe como alternativa após primeira falha	98
10.3	Dados de Custo.....	100
10.4	Resultados	100
10.4.1	Análise de sensibilidade	101
11	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	102
12	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	104
	ANEXO 1. BASES DE DADOS PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS.....	Error!
	Bookmark not defined.	
	ANEXO 2. FICHAS DE AVALIAÇÃO CRÍTICA DOS ESTUDOS ANALISADOS	Error!
	Bookmark not defined.	

**ANEXO 3. NÍVEIS DE EVIDÊNCIA CIENTÍFICA SEGUNDO A CLASSIFICAÇÃO DE OXFORD
CENTER FOR EVIDENCE-BASED MEDICINE.....Error! Bookmark not defined.**

ANEXO 4. ESTUDOS EXCLUÍDOSError! Bookmark not defined.

CONFIDENCIAL

6

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da
Biogen Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIações

AAN	<i>American Academy of Neurology</i>
ABN	Associação Brasileira de Neurologia
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AV	Acuidade visual
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias
CRD	<i>Centre for Reviews and Dissemination</i>
CS-1	Segmento de ligação-1
DEAs	Descontinuação por eventos adversos
DP	Desvio padrão
EAN	<i>European Academy of Neurology</i>
ECG	Eléctrocardiograma
ECR	Ensaio clínico randomizado
ECTRIMS	<i>European Committee of Treatment and Research in Multiple Sclerosis</i>
EDSS	Escala Expandida de Estado de Incapacidade
EM	Esclerose múltipla
EMA	<i>European medicines agency</i>
EMPP	Esclerose múltipla primariamente progressiva
EMRR	Esclerose múltipla remitente-recorrente
EMSP	Esclerose múltipla secundariamente progressiva
EQ-5D	<i>Euroqol 5 Dimensions Questionnaire</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
Fng	Fingolimode
GLA	Glatirâmer
HR	<i>Hazard ratio</i>
IC	Intervalo de confiança
ICr	Intervalo de credibilidade

CONFIDENCIAL

7

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Biogen Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda.

IFN- β	Betainterferona
IgG4k	Anticorpo monoclonal recombinante humanizado anti-integrina α 4
JCV	Vírus John Cunningham
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
LEMP	Leucoencefalopatia multifocal progressiva
Mad CAM-1	Molécula-1 de adesão às células de adressina da mucosa
MCS	Componente mental
MS	Ministério da Saúde
MSIF	Federação Internacional de Esclerose Múltipla
MSQLI	<i>Multiple Sclerosis Quality of Life Inventory</i>
MSQOL54	<i>Multiple Sclerosis Quality of Life-54</i>
NA	Não se aplica
ND	Não disponível
NEDA-3	“Ausência de evidência de atividade da doença”
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NS	Não significativo
Ntz	Natalizumabe
OR	<i>Odds ratio</i>
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PCDT	Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
PCS	Componente físico
QVRS	Qualidade de vida relacionada à saúde
RM	Ressonância magnética
RR	Risco relativo
RS	Revisão sistemática
RT	Razão de taxas
S1P	Esfingosina 1-fosfato
SF	Sistemas funcionais

SF-12	<i>Medical outcome study short form-12 itens</i>
SF-36	<i>Medical outcome study short form-36 itens</i>
SIGN	<i>Scottish intercollegiate guidelines network</i>
SIP	<i>Sickness impact profile</i>
SNC	Sistema nervoso central
SUCRA	<i>Surface under the cumulative ranking</i>
SUS	Sistema Único de Saúde
TAS	Taxa anualizada de surto
TMD	Terapias modificadoras da doença
VCAM-1	Molécula-1 de adesão às células vasculares

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Critérios de McDonald para diagnóstico da EM, revisados e adaptados. Ministério da Saúde, 2018. (1)	25
Tabela 2. Escala de EDSS- sistemas funcionais para a escala EDSS. Ministério da Saúde, 2018. (1)	26
Tabela 3. Interpretação dos sistemas funcionais e escala de EDSS. Ministério da Saúde, 2018. (1)	28
Tabela 4. Terapias incorporados pelo SUS para o tratamento da EM. Ministério da Saúde, 2018. (1,35)	30
Tabela 5. Características do fingolimode. (1,47).....	37
Tabela 6. Questão estruturada no formato PICO.	38
Tabela 7. Termos utilizados nas estratégias de busca.	40
Tabela 8. Estratégias de busca.	41
Tabela 9. Publicações incluídas na revisão da literatura após avaliação do texto completo.	45
Tabela 10. Resultados da metanálise em rede de acordo com desfecho. Adaptado de Lucchetta, 2018. (49)	47
Tabela 11. Resultados da metanálise em rede de acordo com desfecho. Adaptado de Tramacere, 2015. (50)	48
Tabela 12. Desfechos clínicos e de imagem (análise não ajustada). Barbin, 2016. (56).....	52
Tabela 13. Resultados ajustados por confundidores para os desfechos clínicos e de imagem. Barbin, 2016. (56).....	53
Tabela 14. Modelos ajustados e <i>hazard ratio</i> para sobrevida livre de surtos e livre de eventos inflamatórios. Carruthers, 2014. (53).....	62
Tabela 15. Razões para descontinuação do tratamento. Carruthers, 2014. (53)	63
Tabela 16. Variáveis de eficácia. Gajofatto, 2014. (54).....	64

Tabela 17. Classificação da qualidade da evidência.....	70
Tabela 18. Estudos incluídos para análise (metanálises em rede).....	71
Tabela 19. Estudos incluídos para análise (estudos de mundo real).	73
Tabela 20. Estudos incluídos para análise (estudos de mundo real-continuação).	77
Tabela 21. Incidência de infecções oportunistas e LEMP em pacientes em tratamento com natalizumabe. Adaptado de Kappos, 2018	82
Tabela 22. Características demográficas da população modelada. (65).....	86
Tabela 23. Matriz de transição entre estados de EDSS – EMRR.	86
Tabela 24. Matriz de transição entre estados de EDSS – EMSP.....	87
Tabela 25. Probabilidade de transição para EMSP por EDSS.	88
Tabela 26. Efeitos do tratamento aplicados aos dados da história natural da doença.	88
Tabela 27. Taxa de surtos anualizada por EDSS (pacientes sem tratamento).	89
Tabela 28. Efeitos do tratamento – Taxa de surtos.	90
Tabela 29. Taxas de descontinuação anual.....	90
Tabela 30. Multiplicadores de mortalidade para EMRR por estado de EDSS. (77).....	91
Tabela 31. Utilidades – sem ocorrência de surtos.....	91
Tabela 32. Utilidades – com ocorrência de surtos.....	91
Tabela 33. Custo do medicamento.	92
Tabela 34. Custo de monitoramento.	92
Tabela 35. Custo por EDSS.	93
Tabela 36. Resultados de custo-efetividade – cenário base.	93
Tabela 37. Participação de mercado por medicamento por linha de tratamento	96
Tabela 38. Preço e posologia por medicamento.....	100

Tabela 39. Análise de sensibilidade univariada para impacto orçamentário da antecipação de natalizuambe..... 101

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Prevalência da EM por 100.000 indivíduos. MSIF, 2013. (20).....	18
Figura 2. Curso clínico da esclerose múltipla. (27).....	19
Figura 3. Sintomas comuns de EM. MSIF, 2013. (20).....	20
Figura 4. Utilidade por nível de incapacidade da EM. Silva, 2016. (29).....	21
Figura 5. Efeito da incapacidade na utilidade ¹ . Kobelt, 2018. (12).....	22
Figura 6. Severidade da fadiga e das dificuldades cognitivas por escore de EDSS. Kobelt, 2019 (12).....	22
Figura 7. Proporção de pacientes em idade ativa e empregados/autônomos.....	23
Figura 8. Média dos custos totais anuais por nível de EDSS (reais 2016; R\$). Kobelt, 2018. (12).....	24
Figura 9. Mecanismo de ação de natalizumabe. Selewski, 2010. (46).....	35
Figura 10. Fluxograma para elaboração da qualidade de evidência. Ministério da Saúde, 2014. (48).....	44
Figura 11. Fluxograma de seleção de estudos de eficácia e segurança.....	44
Figura 12. Regressão logística multivariada ajustada para atividade clínica e radiológica da doença nos anos 1 (A) e 2 (B). Barbin, 2016. (56).....	53
Figura 13. Estimativas de sobrevida Kaplan-Meier para o tempo até primeiro surto nas populações em tratamento e em intenção de tratar. Baroncini, 2016. (57).....	55
Figura 14. Taxa anualizada de surto por população de análise. Baroncini, 2016. (57).....	55
Figura 15. Estimativas de sobrevida Kaplan-Meier para o tempo até piora da incapacidade nas populações em tratamento e em intenção de tratar. Baroncini, 2016. (57).....	56
Figura 16. Ausência de evidência de atividade da doença segundo tratamento. Prosperini, 2016. (59).....	60

Figura 17. (A) Proporção de paciente livres de sustos clínicos; (B) taxa anualizada de surtos; (C) taxa de sustos em seis meses dentre pacientes tratados com natalizumabe ou fingolimode ¹ . Kalincik, 2014. (55)	67
Figura 18. Média do escore EDSS e taxa de surtos em três meses. Braune, 2013. (52)	69
Figura 19. Número acumulado de pacientes por período de exposição a natalizumabe ao longo do tempo. Giovannoni, 2018 (68)	82
Figura 20. Incidência de LEMP por período de exposição de natalizumabe. Giovannoni, 2018 (68).	82
Figura 21. Estrutura do modelo de Markov.	85
Figura 22. Resultado da análise de sensibilidade probabilística: probabilidade de natalizumabe ser custo-efetivo a diferentes limiares de disposição a pagar	95
Figura 23. Projeção de número de pacientes a serem tratados ano a ano	96
Figura 24. Número projetado de pacientes por medicamento – cenário base	98
Figura 25. Número projetado de pacientes por medicamento – cenário com antecipação de natalizumabe.....	99
Figura 26. Custos por cenário, em milhões de reais	101

1 CONTEXTO

1.1 Objetivo do parecer

Este parecer tem como objetivo avaliar a eficácia, segurança e custo-efetividade de natalizumabe no tratamento de pacientes com esclerose múltipla remitente - recorrente (EMRR) para prevenir surtos e retardar a progressão da incapacidade após primeira falha de tratamento.

1.2 Motivação para a elaboração do parecer técnico-científico

A esclerose múltipla (EM) é uma doença inflamatória crônica, de origem autoimune, que acomete o sistema nervoso central (SNC), causando a desmielinização e inflamação do tecido nervoso. Afeta, comumente, adultos em idade ativa, na faixa de 18 a 55 anos de idade. (1) Estima-se que há cerca de 2,3 milhões de pessoas vivendo com EM no mundo. (2) No Brasil, sua prevalência pode variar de 1,36 a 27,7 casos por 100.000 habitantes, a depender da região. (3)

Dentre as formas de evolução clínica da EM, a EMRR é a mais comum, sendo definida por surtos da doença, com recuperação completa ou sequelas e déficits residuais após a recuperação. (4,5)

Por ser progressivamente incapacitante e acometer principalmente jovens adultos, a EM afeta aspectos físicos, psicossociais e econômicos não só do paciente, como também de sua família e da sociedade. (6,7) Pacientes com EM apresentam pior qualidade de vida que aqueles com diversas outras doenças crônicas. (8) Adicionalmente, estes pacientes têm dificuldade de manutenção do emprego e com frequência aposentam-se precocemente, levando a um aumento do impacto econômico no sistema previdenciário. (9–12)

Apesar de não ter cura, o tratamento farmacológico da EM, baseado em terapias modificadoras da doença (TMDs), visa reduzir a frequência e a intensidade dos surtos incapacitantes e retardar a progressão da incapacidade, por meio da redução ou estabilização das lesões do SNC. (1)

De acordo com o Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica (PCDT) da EM de 2018, estão disponíveis no Sistema Único de Saúde (SUS), para o tratamento da EMRR, o acetato de glatirâmer (GLA), interferon beta (IFN- β) 1^a (tanto para administração intramuscular quanto subcutânea), IFN- β 1b, teriflunomida, natalizumabe, fingolimode e fumarato de dimetila, além de azatioprina e metilprednisolona em casos específicos. (1)

Segundo o PCDT, como segunda linha de tratamento são disponibilizados os mesmos medicamentos da primeira linha (GLA, IFN- β ou teriflunomida), além de fumarato de dimetila e fingolimode. (1) Para terceira linha recomenda-se o uso de fingolimode (quando não usado em segunda linha), seguido por natalizumabe. (1)

Natalizumabe é um anticorpo monoclonal com eficácia comprovada, e que segundo o Consenso Brasileiro para tratamento da EM de 2018 (13), consta como uma das opções de tratamento para pacientes com doença altamente ativa ou com prognóstico ruim, não sendo seu uso restrito a nenhuma linha terapêutica dentro dessa população. Recomendações da *American Academy of Neurology* (AAN) destacam também a avaliação do risco-benefício e perfil de cada paciente, sendo o natalizumabe recomendado para pacientes com EM altamente ativa. (14) Adicionalmente, as diretrizes do *European Committee of Treatment and Research in Multiple Sclerosis* (ECTRIMS)/ *European Academy of Neurology* (EAN) destacam também que a escolha entre os diferentes tratamentos disponíveis, incluindo natalizumabe, deve considerar as características dos pacientes e comorbidades, gravidade/atividade da doença, perfil de segurança e acesso ao tratamento. (15)

A escolha da TMD é complexa e requer uma discussão altamente individualizada, a fim de considerar os potenciais riscos e benefícios de cada opção dentro do contexto do curso da doença de cada paciente. (16) Nesse cenário, sugere-se a ampliação das opções terapêuticas atualmente disponíveis como segunda linha no âmbito do SUS, com o objetivo de oferecer alternativas de alta eficácia para atender às necessidades de pacientes com diversos perfis e atividades da doença e para diferentes etapas da doença.

Sendo assim, a antecipação de natalizumabe ao rol de terapias disponíveis no SUS configura uma nova alternativa aos pacientes com EM após primeira falha terapêutica.

2 DESCRIÇÃO DA DOENÇA RELACIONADA À UTILIZAÇÃO DA TECNOLOGIA

2.1 Visão geral da doença

A EM é uma doença inflamatória crônica, de origem autoimune, que acomete o SNC, especificamente as regiões com substância branca, rica em mielina axonal, causando a desmielinização e inflamação do tecido nervoso. Afeta, comumente, adultos em idade ativa, na faixa de 18 a 55 anos de idade. (1,17)

A etiologia da EM não é bem compreendida, mas evidências sugerem que sua ocorrência esteja relacionada tanto a fatores genéticos como ambientais. Fatores sociais, nutrição, exposição à luz solar, exercício, estresse e condições de higiene e cuidados pessoais podem precipitar a doença e modular a taxa de progressão. (5) Outros fatores ambientais possivelmente relacionados são infecção prévia pelo vírus Epstein-Barr, deficiência de vitamina D, mononucleose e tabagismo. (5,18,19)

Os pacientes com EM podem apresentar perda parcial ou completa das funções motoras, controladas pelo SNC, e o curso desta doença pode seguir várias formas clínicas, com sinais e sintomas diversos. (1,17)

O conhecimento da EM como doença inflamatória, de fundo autoimune e neurodegenerativa tem importantes implicações terapêuticas. A proteção e reparação do SNC podem ser tão importantes quanto o controle da inflamação no tratamento desta doença. Atualmente, muitos medicamentos vêm sendo utilizados para aliviar os sintomas e modificar o curso da doença, uma vez que não há cura descrita para a EM. (17)

2.2 Epidemiologia

A EM apresenta uma grande variação de prevalência e incidência no mundo (Figura 1). Para 2013, estimou-se que cerca de 2,3 milhões de pessoas viviam com EM no mundo. (2,20) A prevalência média mundial desta doença cresceu de 30 para 33 a cada 100.000 habitantes entre 2008 e 2013. (5,20) É uma doença mais frequente em mulheres que homens, sendo a relação média estimada de 2,45 mulheres para cada homem, e a idade média para o surgimento dos sintomas é por volta dos 30 anos de idade. (18,21)

De acordo com o relatório de 2013 da Federação Internacional de Esclerose Múltipla (*Multiple Sclerosis International Federation-MSIF*) para a Organização Mundial de Saúde, a maior incidência da doença ocorre em países da Europa e América do Norte. Já a América do Sul é considerada região de baixa prevalência (cerca de 5 casos por 100.000 habitantes). (5,22)

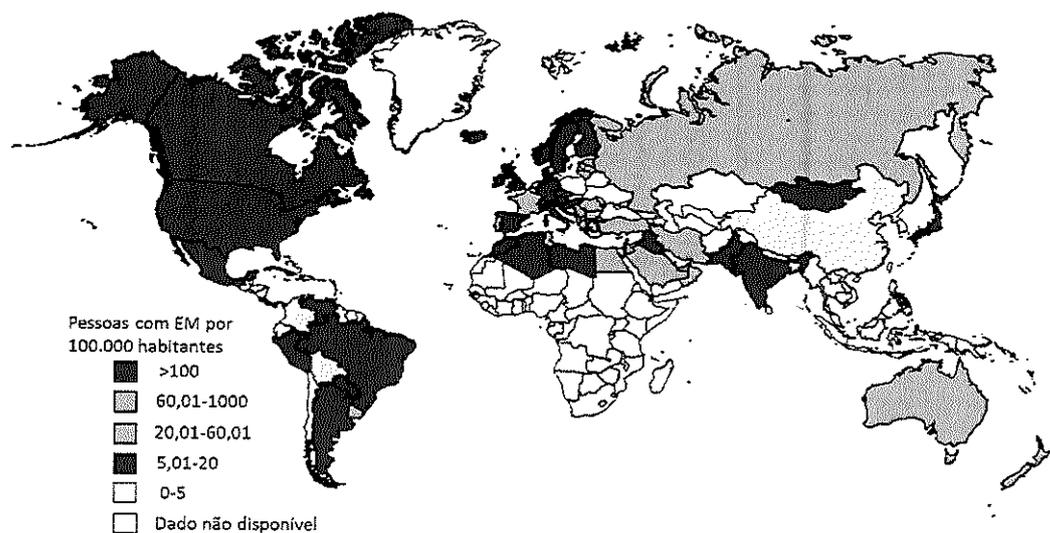


Figura 1. Prevalência da EM por 100.000 indivíduos. MSIF, 2013. (20)

No Brasil, a prevalência é estimada em 15 casos por 100.000 habitantes (23), variando de 1,36 casos por 100.000 habitantes em Recife, Pernambuco a 27,2 casos por 100.000 habitantes em Santa Maria, Rio Grande do Sul. (3)

2.3 Formas da doença e manifestações clínicas

A EM é uma doença neurológica incurável que geralmente causa incapacidade crônica. (24) Pode apresentar variações na sua evolução clínica, sendo subdividida de acordo com a ocorrência de surtos e progressão:

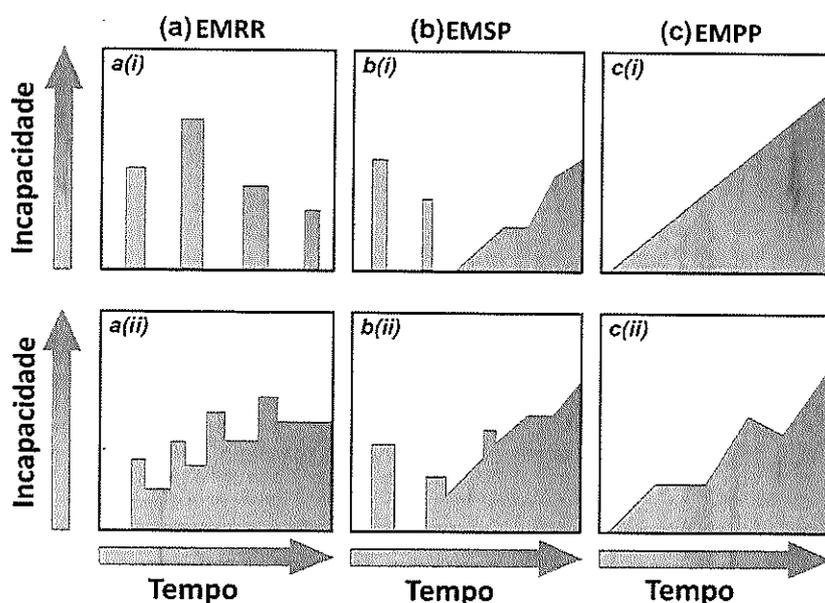
- Remitente-recorrente (EMRR);
- Primariamente progressiva (EMPP);
- Secundariamente progressiva (EMSP). (25)

A forma remitente-recorrente é a mais comum, e é definida pelos surtos da doença, com recuperação completa ou sequelas e déficits residuais após a recuperação. O período entre os surtos é caracterizado pela ausência de progressão da doença. (4,5) Estima-se que 85% dos

pacientes apresentem EMRR no diagnóstico, e que 80% destes pacientes desenvolverão EMSP. (26)

Conforme demonstrado na Figura 2, a EMRR é caracterizada por ataques agudos bem definidos com recuperação total a(i) ou parcial a(ii). EMSP começa com um curso remitente-recorrente, seguido de progressão b(i), que pode incluir eventuais surtos e remissões menores b(ii). EMPP é caracterizada pela doença mostrando a progressão da incapacidade desde o início, sem platôs ou remissões c(i), ou com platôs ocasionais e pequenas melhorias temporárias c(ii).

É importante ressaltar que a diferenciação das formas clínicas da EM é importante para a conduta clínica e para a definição de prognóstico e de opções terapêuticas e diferenciação da gravidade dos casos. (5)



EMRR: esclerose múltipla remitente-recorrente; EMSP: esclerose múltipla secundária progressiva; EMPP: esclerose múltipla primária progressiva.

Figura 2. Curso clínico da esclerose múltipla. (27)

Na EM, o tipo e a gravidade dos sintomas variam dependendo da região do SNC afetada e do grau de comprometimento. De acordo com a pesquisa realizada pela Federação Internacional para a MSIF, os sintomas mais comuns são: problemas sensoriais (40%) e motores (39%), enquanto os menos comuns incluem dor (15%) e problemas cognitivos (10%) (Figura 3). (20)

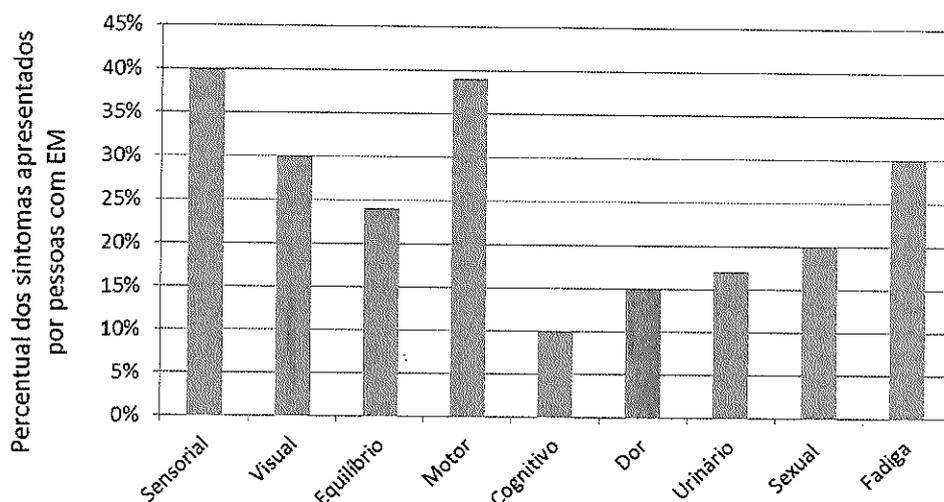


Figura 3. Sintomas comuns de EM. MSIF, 2013. (20)

Nas formas mais comuns da EM, os repetidos episódios de inflamação são conhecidos como recorrências, recaídas, surtos, ataques ou exacerbações, e a doença pode apresentar várias formas de acordo com critérios clínicos caracterizados pela ocorrência desses surtos e progressão. (5) Surtos são o surgimento, recorrência ou piora dos sintomas relacionados à disfunção neurológica, com episódios de 24 horas ou mais, na ausência de febre, variações ambientais e quadros infecciosos (incluindo dados de história de caráter subjetivo ou de anamnese). Após o surto, o quadro clínico tende a estabilizar, havendo recuperação parcial ou total das funções afetadas. (5)

2.4 Qualidade de vida

A EM é uma doença inflamatória crônica e progressivamente incapacitante que acomete, principalmente, jovens adultos. De forma geral, afeta aspectos físicos, psicossociais e econômicos não só do paciente, como também de sua família e da sociedade. (6,7)

As manifestações clínicas da EM são responsáveis por significativa queda da qualidade de vida já nos estágios iniciais da doença, reduzindo tanto a capacidade do indivíduo de realizar suas tarefas diárias, quanto sua satisfação com a vida. (6,28)

Pacientes com EM apresentam valores significativamente piores para saúde mental, estado geral de saúde, vitalidade e limitação por aspectos sociais, quando comparados a indivíduos saudáveis. (6) Menores escores de qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) também são observados na comparação com pacientes com outras doenças crônicas. Enquanto pacientes

com doença cardíaca isquêmica crônica apresentaram média do valor de utilidade de 0,64, refluxo gastroesofágico 0,67, doença de Crohn 0,69, diabetes *mellitus* não insulino dependente 0,76 e colite ulcerativa 0,79; os pacientes com EM tiveram média de utilidade de 0,56. (8)

A avaliação da qualidade de vida de pacientes com EM é de extrema relevância, pois parâmetros físicos são mais comumente avaliados clinicamente, podendo levar o paciente a um tratamento que não contribua tanto em aspectos mentais e emocionais. Para EM podem ser utilizados tanto instrumentos genéricos, como os questionários *Sickness Impact Profile* (SIP), *Medical Outcome Study Short Form-36* (SF-36) e *EuroQol 5 Dimensions Questionnaire* (EQ-5D), quanto questionários específicos, como o *Multiple Sclerosis Quality of Life-54* (MSQOL54) e o *Multiple Sclerosis Quality of Life Inventory* (MSQLI), ambos derivados do SF-36. (28)

Em estudo conduzido no Brasil, a maior parte dos pacientes com EM possuía pelo menos uma limitação em todos os domínios do instrumento EQ-5D (mobilidade, autocuidado, atividades diárias, dor/desconforto e ansiedade/depressão). Os resultados deste estudo também indicaram que os escores de utilidade diminuíram conforme o aumento da incapacidade (Figura 4). (29)

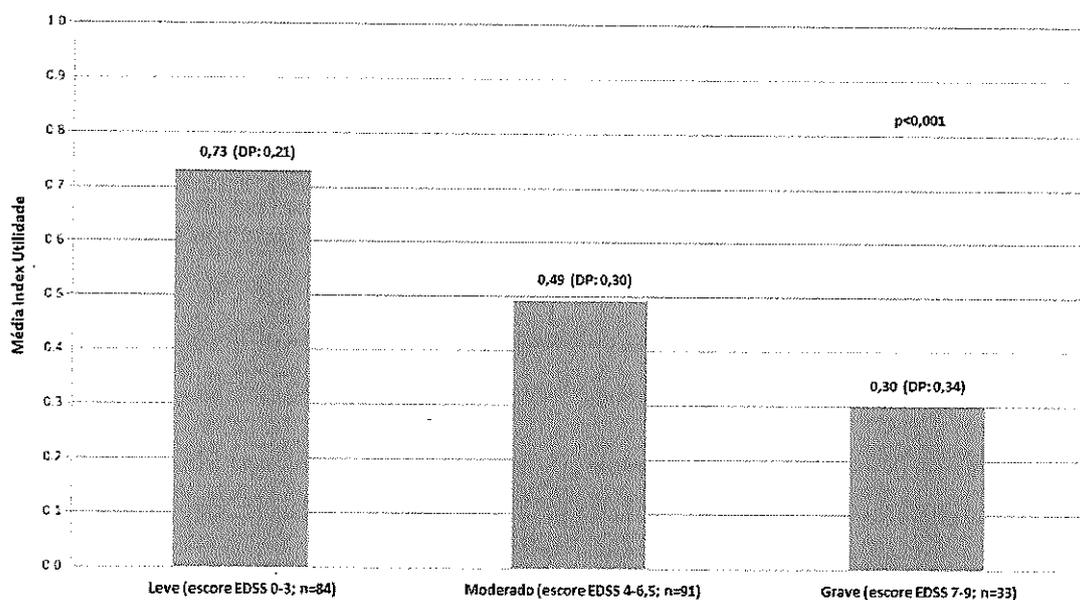
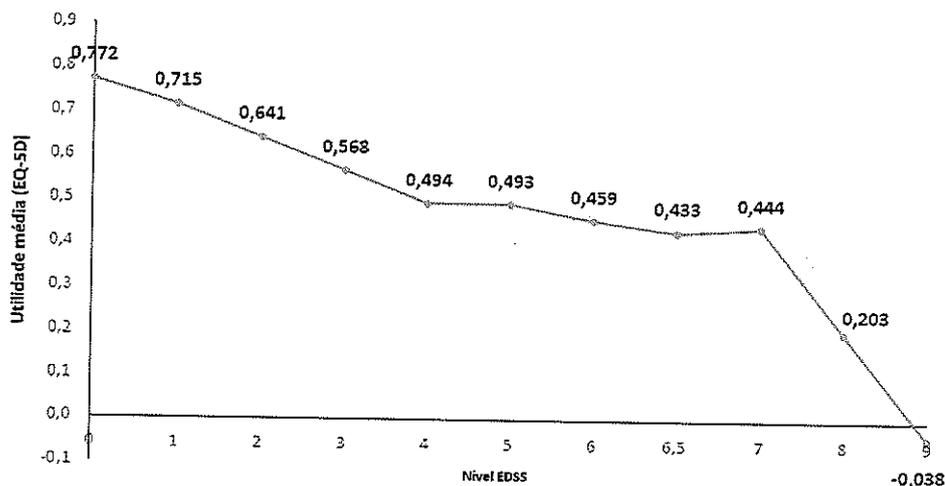


Figura 4. Utilidade por nível de incapacidade da EM. Silva, 2016. (29)

Dados semelhantes foram observados em outro estudo brasileiro desenvolvido por Kobelt *et al.*, 2019. (12) De acordo com os resultados, o escore de utilidade do instrumento EQ-5D variou de 0,77 para pacientes com pontuação 0 na Escala Expandida de Estado de Incapacidade (EDSS,

do inglês *Expanded Disability Status Scale*) 0 a valores negativos para pacientes com EDSS 9. O score médio de utilidade dos pacientes com EM foi de 0,58 pontos (Figura 5).



EQ-5D: *EuroQol 5 Dimensions Questionnaire*

¹ A utilidade é calculada através do EQ-5D e expressada pela preferência dos pacientes em uma escala de estados de saúde entre 1=saúde plena e 0= morte (com valores negativos representando estados de saúde que são considerados piores que a morte). Os cálculos utilizaram os valores da população brasileira para os estados de saúde.

Figura 5. Efeito da incapacidade na utilidade¹. Kobelt, 2018. (12)

Além disso, quando avaliadas por meio da escala análoga visual (VAS) em que 0 é a pontuação referente a “sem problemas” e 10 representa “problemas severos”, a fadiga e as dificuldades cognitivas aumentam com a progressão da doença, principalmente entre os EDSS 4 e 6,5 (30) (Figura 6).

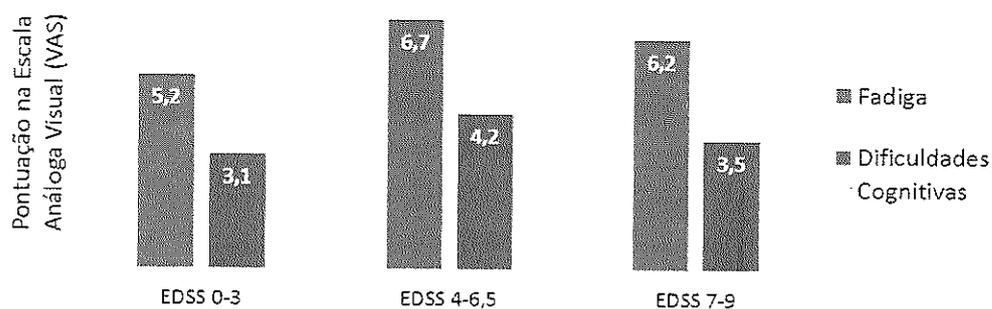


Figura 6. Severidade da fadiga e das dificuldades cognitivas por score de EDSS. Kobelt, 2019 (12)

CONFIDENCIAL

22

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Biogen Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda.

Dados da literatura sugerem ainda um impacto da EM na produtividade e carreira (9). No Brasil, Silva *et al.*, 2016 (29), relataram que 34% (n=210) dos pacientes avaliados estavam empregados, sendo que licenças devido à doença foram necessárias para 37% desses pacientes, com uma média anual de duração de 141,7 dias. Com relação à aposentadoria, 37% dos pacientes da amostra se aposentaram mais cedo devido à EM, depois de uma média de 3,9 anos do diagnóstico. Entre esses pacientes, a média de idade da aposentadoria foi de 39 anos.

Adicionalmente, dados do estudo de Kobelt *et al.*, 2018 (12) indicaram que, apesar da maioria dos pacientes com EM incluídos no estudo (95%) possuir em faixa etária economicamente ativa, 51,1% não estava trabalhando, a maioria deles por causa da EM (68,7%). De fato, a participação destes pacientes na força de trabalho reduziu de 68% no EDSS 0 a 0% no EDSS 9 (12) (Figura 7)

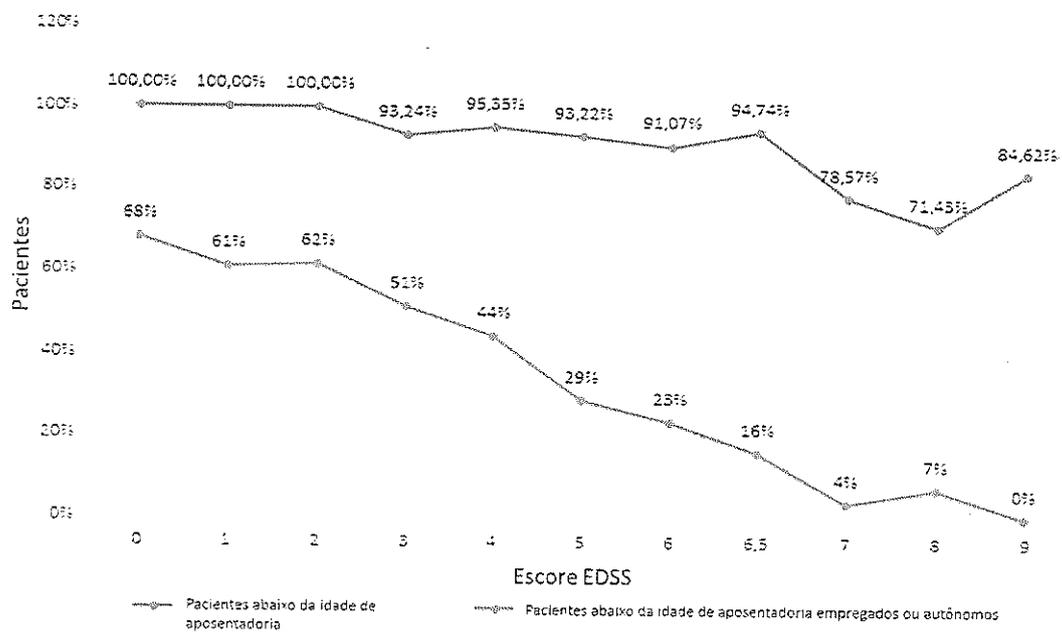


Figura 7. Proporção de pacientes em idade ativa e empregados/autônomos.

2.5 Impacto econômico

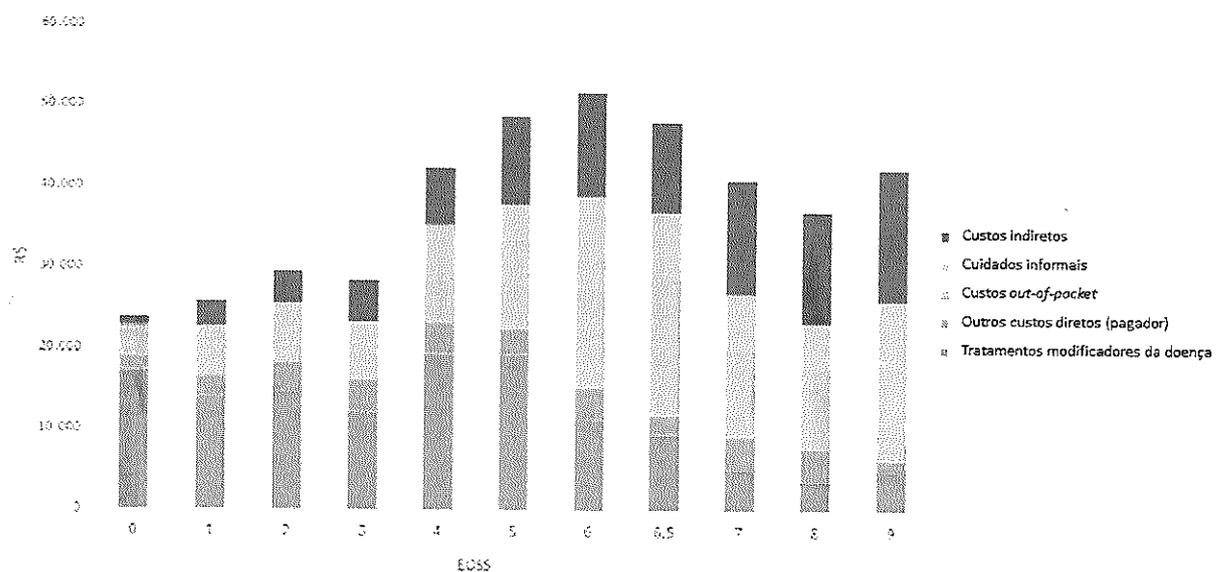
A EM possui um alto impacto socioeconômico. Os custos associados a essa doença incluem os custos diretos, indiretos e intangíveis. Os diretos estão relacionados a consultas médicas, medicamentos, reabilitação, cuidados hospitalares ou comunitários. Os custos indiretos são representados pela perda ou diminuição de produtividade durante os surtos, a incapacidade temporária e depois definitiva, além de pensões por incapacidade ou invalidez. Já os custos

intangíveis não são facilmente mensuráveis, e estão associados ao estresse, à dor e à ansiedade, traduzindo-se numa redução da qualidade e esperança de vida dos indivíduos. (31)

Nos Estados Unidos estima-se que os custos totais anuais com esta doença somam mais de \$10 bilhões por ano e na Europa o gasto total aproximado é de €14,6 bilhões. (32,33)

No Brasil, para o SUS, os custos médicos diretos para EM entre 2000 e 2015 foram estimados em USD 2,3 bilhões, com gasto anual médio por paciente de USD 13.544,40 (DP=4.607,05). (34) Considerando a perspectiva da sociedade, observou-se um custo médio anual por paciente com EM no Brasil de BRL 33.872, do qual os custos diretos representaram 81%. (12) Já nas perspectivas da família e do sistema de saúde, a média dos custos diretos totais foi de USD 19.012,32 (DP= 10.465,96) por paciente. (29)

Fatores como progressão da incapacidade, surtos, sintomas e morbidades também estão relacionados ao impacto econômico da EM. Na Figura 8 observa-se a média de custo total de acordo com as categorias da EDSS. (12) Adicionalmente, observou-se que a média do custo para pacientes com surto (três meses) foi de R\$ 7.283 (excluindo custos com TMD) *versus* R\$ 2.546 para pacientes sem surtos, com aumento de todas as categorias de custos avaliadas. (12)



EDSS: *Expanded Disability Status Scale*; Custos totais são apresentados como custos para a sociedade por incapacidade (EDSS). Para os custos diretos totais, uma distinção foi feita entre custos do pagador (sistema de saúde) e custos dos pacientes e família (custos *out-of-pocket* e cuidados informais).

Figura 8. Média dos custos totais anuais por nível de EDSS (reais 2016; R\$). Kobelt, 2018. (12)

2.6 Diagnóstico

De acordo com o PCDT vigente para EM, os critérios para diagnóstico são predominantemente clínicos. Por meio de anamnese, é realizada a caracterização dos episódios de surto de acordo com os critérios de McDonald (Tabela 1) e, através de exames neurológicos, são observadas as áreas lesadas, com sinais de desmielinização do SNC. Para que haja o diagnóstico de EM, deve ser observado, pelo menos, um surto associado ao aumento ou surgimento de lesão identificada por ressonância magnética. (1)

Tabela 1. Critérios de McDonald para diagnóstico da EM, revisados e adaptados. Ministério da Saúde, 2018. (1)

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

Exames laboratoriais são requeridos para a realização do diagnóstico diferencial. Devem ser realizados exames, como: VDRL, dosagem sérica de B12 e anti-HIV (visto que a infecção por esse

vírus é capaz de gerar uma encefalopatia que pode ser semelhante em imagens de RM a lesões causadas por EM). Em caso de dúvida diagnóstica, a exemplo de resultado VDRL positivo no sangue, é exigido o exame do líquido e em situações de dúvida em relação ao envolvimento do nervo óptico, é necessária a realização do Potencial Evocado Visual. (1)

Instrumentos para avaliação de incapacidade específicos para esclerose múltipla

Ainda de acordo com o PCDT, a classificação da EM é estabelecida por meio do EDSS, após a confirmação do diagnóstico (Tabela 2 e Tabela 3). Essa classificação tem como objetivo estabelecer o estágio ou nível de comprometimento causado pela doença, considerando o grau de incapacidade do paciente de acordo com anamnese, exame físico geral e exame neurológico, incluindo as funções piramidal, cerebelar, do tronco cerebral, sensorial, vesical, intestinal, visual, mental e ainda outras disfunções que o paciente pode apresentar no curso da doença. Após avaliação, o paciente é classificado em uma escala de 0 (exame neurológico normal) a 10 (morte decorrente da EM). (17)

Tabela 2. Escala de EDSS- sistemas funcionais para a escala EDSS. Ministério da Saúde, 2018.
(1)

FUNÇÕES PIRAMIDAIAS	
Normal	0
Sinais anormais sem incapacidade	1
Incapacidade mínima	2
Discreta ou moderada paraparesia ou hemiparesia; monoparesia grave	3
Paraparesia ou hemiparesia acentuada; quadriparesia moderada; ou monoplegia	4
Paraplegia, hemiplegia ou acentuada quadriparesia	5
Quadriplegia	6
Desconhecido	(*)
FUNÇÕES CEREBELARES	
Normal	0
Sinais anormais sem incapacidade	1
Ataxia discreta em qualquer membro	2
Ataxia moderada de tronco ou de membros	3
Incapaz de realizar movimentos coordenados devido à ataxia.	4
Desconhecido	(*)
FUNÇÕES DO TRONCO CEREBRAL	
Normal	0
Somente sinais anormais	1

Nistagmo moderado ou outra incapacidade leve	2
Nistagmo grave, acentuada paresia extraocular ou incapacidade moderada de outros cranianos	3
Disartria acentuada ou outra incapacidade acentuada	4
Incapacidade de deglutir ou falar	5
Desconhecido	(*)
FUNÇÕES SENSITIVAS	
Normal	0
Diminuição de sensibilidade ou estereognosia em 1-2 membros	1
Diminuição discreta de tato ou dor, ou da sensibilidade posicional e/ou diminuição moderada da vibratória ou estereognosia em 1-2 membros; ou diminuição somente da vibratória em 3-4 membros.	2
Diminuição moderada de tato ou dor, ou posicional, e/ou perda da vibratória em 1-2 membros; ou diminuição discreta de tato ou dor e/ou diminuição moderada de toda propriocepção em 3-4 membros.	3
Diminuição acentuada de tato ou dor, ou perda da propriocepção em 1-2 membros; ou diminuição moderada de tato ou dor e/ou diminuição acentuada da propriocepção em mais de 2 membros.	4
Perda da sensibilidade de 2 membros; ou moderada diminuição de tato ou dor e/ou perda da propriocepção na maior parte do corpo abaixo da cabeça	5
Anestesia da cabeça para baixo	6
Desconhecido	(*)
FUNÇÕES VESICAIS	
Normal	0
Síntomas urinários sem incontinência	1
Incontinência < ou igual uma vez por semana	2
Incontinência > ou igual uma vez por semana	3
Incontinência diária ou mais que 1 vez por dia	4
Caracterização contínua	5
Grau 5 para bexiga e grau 5 para disfunção retal	6
Desconhecido	(*)
FUNÇÕES INTESTINAIS	
Normal	0
Obstipação menos que diária sem incontinência	1
Obstipação diária sem incontinência	2
Incontinência < uma vez semana	3
Incontinência > uma vez semana mas não diária	4
Sem controle de esfíncter retal	5
Grau 5 para bexiga e grau 5 para disfunção retal	6

Desconhecido	(*)
FUNÇÕES VISUAIS	
Normal	0
Escotoma com acuidade visual (AV) igual ou melhor que 20/30	1
Pior olho com escotoma e AV de 20/30 a 20/59	2
Pior olho com grande escotoma, ou diminuição moderada dos campos, mas com AV de 20/60 a 20/99	3
Pior olho com diminuição acentuada dos campos a AV de 20/100 a 20/200; ou grau 3 com AV do melhor olho igual ou menor que 20/60	4
Pior olho com AV menor que 20/200; ou grau 4 com AV do melhor olho igual ou menor que 20/60	5
Grau 5 com AV do melhor olho igual ou menor que 20/60	6
Desconhecido	(*)
FUNÇÕES MENTAIS	
Normal	0
Alteração apenas do humor	1
Diminuição discreta da mentação	2
Diminuição normal da mentação	3
Diminuição acentuada da mentação (moderada síndrome cerebelar crônica)	4
Demência ou grave síndrome cerebral crônica	5
Desconhecido	(*)
OUTRAS FUNÇÕES	
Nenhuma	0
Qualquer outro achado devido à EM	1
Desconhecido	(*)

A soma das pontuações é expressa como (*), quando a informação é desconhecida e, portanto, não soma valor.

Tabela 3. Interpretação dos sistemas funcionais e escala de EDSS. Ministério da Saúde, 2018.

(1)

Exame neurológico normal (todos SF grau 0; Grau 1 SF mental é aceitável)	0
Nenhuma incapacidade, sinais mínimos em 1 SF. (por ex.: sinal de Babinski ou diminuição da sensibilidade vibratória).	1
Nenhuma incapacidade, sinais mínimos em mais de 1 SF.	1,5
Incapacidade mínima em 1 SF (1 SF grau 2, outros 0 ou 1)	2,0
Incapacidade mínima em 2 SF (2 SF grau 2, outros 0 ou 1)	2,5
Incapacidade moderada em 1 SF (1 SF grau 3, outros 0 ou 1), ou incapacidade discreta em 3 ou 4 SF (3 ou 4 SF grau 2, outros 0 ou 1).	3,0
Pode caminhar a distância que quiser. Incapacidade moderada em 1 SF (grau 3) e 1 ou 2 SF grau 2; ou 2 SF grau 3; ou 5 SF grau 2 (outros 0 ou 1).	3,5

Pode caminhar sem ajuda ou descanso até 500m. Autossuficiente. (1 SF grau 4 (outros 0 ou 1), ou vários graus 3 ou menores)	4,0
Pode caminhar sem ajuda ou descanso até 300m. Hábil para trabalhar todo o dia, podendo apresentar alguma limitação ou requerer mínima assistência. (1 SF grau 4 - outros 0 ou 1 - ou combinação de graus menores que excedam limites de estágios anteriores)	4,5
Pode caminhar sem ajuda ou descanso até 200m. Apresenta incapacidade que compromete as atividades diárias. (1 SF grau 5 - outros 0 ou 1 - ou combinação de graus menores que excedam especificações para o grau 4).	5,0
Pode caminhar sem ajuda ou descanso até 100m. Incapacidade grave suficiente para impedir a realização das atividades diárias. (1 SF grau 5 - outros 0 ou 1 - ou combinação de graus menores que excedam especificações para o grau 4)	5,5
Auxílio intermitente ou unilateral constante (bengalas, muletas) para caminhar cerca de 100m com ou sem descanso. (combinações de SF com mais de 2 com grau 3)	6,0
Auxílio bilateral constante para caminhar 20m sem descanso. (combinações de SF com mais de 2 com grau 3).	6,5
Incapacidade para caminhar mais de 5m, mesmo com auxílio; uso de cadeira de rodas; capaz de entrar e sair da cadeira sem ajuda. (combinações com mais de 1 SF grau 4; mais raramente, SF piramidal grau 5 isolado).	7,0
Não consegue dar mais do que alguns poucos passos, essencialmente restrito à cadeira de rodas; pode precisar de ajuda para entrar e sair da cadeira; não consegue permanecer na cadeira de rodas comum o dia inteiro (somente na motorizada). Combinações com mais de 1 SF grau 4.	7,5
Essencialmente confinado à cadeira de rodas ou à cama. Consegue se locomover com a cadeira de rodas, porém não consegue ficar fora da cama por muito tempo. Consegue realizar algumas funções de sua higiene e mantém o uso dos braços. (combinações, geralmente grau 4 em várias funções).	8,0
Permanece na cama a maior parte do dia; consegue realizar algumas funções	8,5
Acamado e incapacitado; consegue se comunicar e comer. Não realiza higiene própria (combinações, geralmente grau 4 em várias funções).	9,0
Totalmente incapacitado; não consegue se comunicar efetivamente ou comer/engolir. (combinações, geralmente grau 4 em várias funções).	9,5
Morte devido envolvimento tronco ou falência respiratória; ou morte consequente longo tempo acamado no leito com pneumonia, sepse, uremia ou falência respiratória.	10

SF: Sistemas funcionais.

2.7 Tratamentos atualmente utilizados para a EM no SUS

A Tabela 4 mostra as opções terapêuticas incorporadas pelo SUS, conforme o PCDT vigente para o tratamento da EM. Estes tratamentos são voltados especificamente para pacientes com EMRR ou EMSP. (1)

Vale destacar que além dos medicamentos indicados abaixo, o acetato de glatirâmer na apresentação de 40 mg, três vezes por semana, foi recentemente incorporado SUS. Como sua

incorporação ocorreu em 28 de dezembro de 2018, uma nova versão do PCDT ainda não está disponível. (35)

Tabela 4. Terapias incorporados pelo SUS para o tratamento da EM. Ministério da Saúde, 2018.
(1,35)

Fármaco	Posologia	Via de administração	Linha de tratamento
Acetato de glatirâmer 20mg	1 vez ao dia	subcutânea	Primeira ou segunda linha
Acetato de glatirâmer 40mg	3 vezes por semana	subcutânea	Primeira ou segunda linha
Azatioprina: 2 mg/kg/dia	1 vez ao dia	oral	Primeira linha ¹
Fingolimode: 0,5 mg	1 vez ao dia	Oral	Segunda ou terceira linha ²
Fumarato de dimetila 120 mg ³	2 vezes ao dia	Oral	Segunda linha
IFN-β 1a: 22 mcg	3 vezes por semana	subcutânea	Primeira ou segunda linha
IFN-β 1a: 44 mcg	3 vezes por semana	subcutânea	Primeira ou segunda linha
IFN-β 1a: 30 mcg	1 vez por semana	intramuscular	Primeira ou segunda linha
IFN-β 1b: 300 mcg	48 em 48 horas	subcutânea	Primeira ou segunda linha
Metilprednisolona: 1 g/dia	3-5 dias	intravenosa	Tratamento do surto
Natalizumabe: 300 mg	1 vez ao mês	intravenosa	Terceira ⁴ ou quarta linha
Teriflunomida 14 mg/dia	1 vez ao dia	Oral	Primeira ou segunda linha

IFN- β: beta interferonas; ¹ Só deve ser usado em casos de pouca adesão às formas parenterais, já que é considerada uma opção com menor eficácia; ² utilizado como terceira linha caso não tenha sido utilizado na segunda linha; ³ após 7 dias a dose deve ser aumentada para 240mg, duas vezes ao dia. ⁴ É utilizado como terceira linha nos casos de contraindicação ao fingolimode após falha terapêutica ao tratamento preconizado.

São recomendados para o tratamento de primeira linha o GLA, IFN-β 1a ou 1b ou teriflunomida, que são igualmente eficazes no controle das recidivas, sendo a escolha definida pela via de administração, intervalo ou perfil de segurança. Fumarato de dimetila foi recomendado pela

CONITEC também como primeira linha de tratamento, no entanto, esta recomendação ainda não é refletida na versão mais recente do PCDT. A azatioprina deve ser utilizada em casos de pouca adesão às formas parenterais (intramuscular, subcutânea ou endovenosa), sendo uma opção menos eficaz. (1)

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 (também já recomendado para uso em primeira linha pela CONITEC). Já em caso de falha terapêutica ou resposta subótima 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. Posteriormente, recomenda-se a utilização de natalizumabe, para os casos de falha terapêutica ou contraindicação ao fingolimode. (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)

Destaca-se que a escolha da TMD é complexa e requer uma discussão altamente individualizada, a fim de considerar os potenciais riscos e benefícios de cada opção dentro do contexto do curso da doença de cada paciente. (16)

Além disso, dados da literatura demonstram que o início precoce do tratamento da EM foi associado a melhores desfechos clínicos. Pacientes que iniciaram o tratamento tardiamente apresentaram maior risco de alcançar um EDSS 4, com aumento de 7,4% a cada ano de atraso após o início da doença. (36) Ademais, sabe-se que um maior número de surtos nos primeiros anos da doença e o curto intervalo entre o primeiro e o segundo surtos são capazes de reduzir o tempo para a progressão da incapacidade e para que a doença assumira a sua forma progressiva(37).

Adicionalmente, sabe-se que os danos cerebrais causados pela EM começam junto com o início da doença. Exames de imagem mostram que a perda de volume cerebral ocorre já nos estágios iniciais da doença, e que esta perda pode ocorrer em taxa semelhante à de pacientes em estágios mais avançados. (38) Por isso, uso de TMDs adequados no início da EM pode melhorar o prognóstico e diminuir a ocorrência de danos cerebrais. O adiamento do tratamento com

TMDs juntamente com a baixa adesão à terapia levam a um prognóstico ruim. Algumas diretrizes internacionais já reconhecem o benefício do tratamento precoce da EM com TMDs. (39)

2.8 Necessidades médicas não atendidas

Conforme exposto, atualmente no SUS são estipulados para o tratamento de segunda linha da EMRR os mesmos medicamentos da primeira linha, além de fingolimode e fumarato de dimetila. (1)

Fumarato de dimetila é recomendado em casos de intolerância, reações adversas ou falta de adesão a qualquer medicamento de primeira linha, além de casos de falha terapêutica ou resposta sub-ótima a qualquer um dos medicamentos de primeira linha de tratamento. Enquanto fingolimode é recomendado apenas para os pacientes com falha terapêutica ou resposta sub-ótima. (1)

Natalizumabe é atualmente recomendado como quarta linha para pacientes com falha terapêutica ao tratamento de terceira linha (fingolimode) ou contraindicação ao fingolimode. (1) Apesar deste posicionamento no PCDT vigente, outras diretrizes nacionais (o Consenso Brasileiro para Tratamento da EM) e internacionais (AAN eECTRIMS/EAN) não fazem restrição do seu uso para nenhuma linha específica, devendo a escolha por esse medicamento estar relacionada a avaliação do risco-benefício e perfil de cada paciente. (13–15)

Por fim, reforça-se a ideia da utilização de tratamentos efetivos o mais cedo possível. Em estudo observacional, após sete anos de uso de natalizumabe, observou-se que pacientes com menor incapacidade apresentaram melhores desfechos, indicando que o uso deste agente precocemente no curso da doença é associado a melhores resultados no longo prazo. (40)

Nesse contexto, está sendo proposta a antecipação do uso de natalizumabe, sendo então uma nova opção terapêutica para pacientes que tiveram primeira falha terapêutica, com o objetivo de oferecer alternativas a pacientes com diversos perfis e em diferentes etapas da doença.

3 DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA PROPOSTA

Natalizumabe é um anticorpo monoclonal recombinante humanizado anti-integrina $\alpha 4$ (IgG4k). É indicado para como monoterapia para EMRR, com o objetivo de prevenir surtos e retardar a progressão da incapacidade nos seguintes pacientes: (41)

- Pacientes que não responderam a um ciclo completo e adequado com outros medicamentos. Os pacientes devem ter tido pelo menos uma recidiva no ano anterior durante o tratamento e ter pelo menos 9 lesões T2 hiperintensas na ressonância magnética nuclear craniana ou pelo menos uma lesão realçada por gadolínio; ou
- Pacientes com EMRR grave em rápida evolução, definida por dois ou mais surtos incapacitantes no espaço de um ano e com uma ou mais lesões realçadas por gadolínio em uma imagem do cérebro obtida por ressonância magnética nuclear ou um aumento significativo das lesões em T2 comparativamente com uma ressonância magnética nuclear anterior recente.

O uso de natalizumabe foi aprovado internacionalmente pelo *Food and Drug Administration* (FDA) e pela *European Medicines Agency* (EMA) em 2004 e 2006, respectivamente. (42,43) No Brasil, o registro do natalizumabe foi concedido pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) em agosto de 2008. (44)

Seu uso é contraindicado em pacientes com história de hipersensibilidade ao natalizumabe, ou a qualquer componente da fórmula e para pacientes com leucoencefalopatia multifocal progressiva (LEMP), causada pelo vírus John Cunningham (JC) e que acomete tipicamente pacientes imunocomprometidos. Também é contraindicado o uso por pacientes com maior risco de infecções oportunistas e em pacientes com câncer (exceto casos de carcinoma de células basais cutâneas). (41)

3.1 Posologia e modo de administração

Natalizumabe deve ser administrado por via intravenosa em dose de 300 mg a cada quatro semanas. Pacientes que atendam a três critérios considerados fatores de risco para o desenvolvimento de LEMP (presença de anti-corpos anti-JCV, duração de tratamento maior que dois anos e uso de imunossupressores antes do tratamento com natalizumabe) devem discutir com seus médicos sobre a continuação da terapia com base na relação de riscos e benefícios da terapia. (45)

3.2 Mecanismo de ação

O natalizumabe é um inibidor seletivo da molécula de adesão, que atua através da ligação à sub-unidade $\alpha 4$ das integrinas $\alpha 4\beta 1$ e $\alpha 4\beta 7$. Estas sub-unidades são expressas na superfície de todos os leucócitos (exceto neutrófilos). Esta ligação inibe a adesão dos leucócitos mediada por $\alpha 4$ aos

seus contra-receptores. Dentre os receptores da família $\alpha 4$ de integrinas, estão a molécula-1 de adesão às células vasculares (VCAM-1) e a molécula-1 de adesão às células de adressina da mucosa (Mad CAM-1). (41)

Quando estas interações moleculares são perturbadas, a transmigração dos leucócitos mononucleares através do endotélio para o tecido parenquimal inflamado não ocorre. *In vitro*, os anticorpos anti-integrina $\alpha 4$ também bloqueiam a adesão de células mediadas por $\alpha 4$ aos ligantes, como a osteopontina e um domínio alternativamente inserido de fibronectina, segmento de ligação-1 (CS-1). *In vivo*, natalizumabe pode também agir pela inibição da interação dos leucócitos que expressam $\alpha 4$ com seus respectivos ligantes na matriz extra-celular e nas células parenquimais, suprimindo a atividade inflamatória presente no local da doença e inibindo o recrutamento de células imunes ativadas para os tecidos inflamados. (41)

O mecanismo específico do natalizumabe na EM ainda não foi totalmente definido. Entretanto, acredita-se que nesta doença, as lesões ocorram quando as células inflamatórias ativadas, incluindo os linfócitos T, atravessam a barreira hemato-encefálica. Esta migração através da barreira hemato-encefálica envolve a interação entre moléculas de adesão nas células inflamatórias e seus contra-receptores presentes nas células endoteliais da parede do vaso. (41)

A interação entre $\alpha 4\beta 1$ e os seus alvos é um componente importante da inflamação patológica no cérebro, e a perturbação destas interações leva à redução da inflamação. Em condições normais, a VCAM-1 não é expressa no parênquima cerebral. Porém, em presença de citocinas pró-inflamatórias há o aumento da expressão da VCAM-1 nas células endoteliais e, possivelmente, em células da glia próximas dos locais da inflamação. No quadro inflamatório do SNC na EM, a interação do $\alpha 4\beta 1$ com a VCAM-1, CS-1 e a osteopontina é responsável pela mediação da adesão e a transmigração de leucócitos para o parênquima cerebral podendo perpetuar a cascata inflamatória no tecido do SNC. Assim, ao bloquear as interações moleculares de $\alpha 4\beta 1$ com os respectivos alvos ocorre a redução da atividade inflamatória presente no cérebro na EM e inibição da progressão do recrutamento de células imunes para os tecidos inflamados, reduzindo, assim, a formação ou o aumento das lesões resultantes da EM. (41)

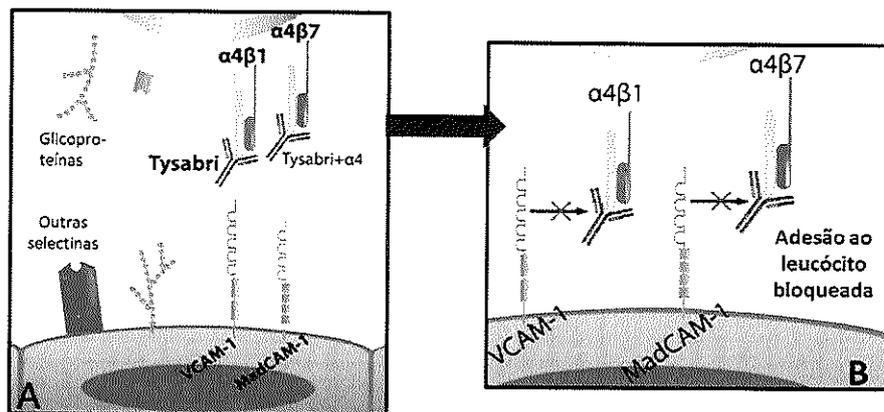


Figura 9. Mecanismo de ação de natalizumabe. Selewski, 2010. (46)

VCAM-1: molécula-1 de adesão às células vasculares; Mad CAM-1: molécula-1 de adesão às células de adressina da mucosa.

3.3 Preço proposto para incorporação

O preço fábrica (PF) 0% de ICMS aprovado para Tysabri®(natalizumabe) é de R\$ 4.439,38 por frasco-ampola contendo 300 mg. Recentemente, o preço do medicamento para fornecimento ao SUS foi reduzido de R\$ 1.945,80 para R\$ 1.880,68 por frasco-ampola. Para esta proposta de antecipação, o preço ofertado é de R\$ 1.862,00, o que representa uma redução de 58% frente ao seu PF 0%.

4 DESCRIÇÃO DAS TECNOLOGIAS ALTERNATIVAS

Visto que o uso de fumarato de dimetila como primeira linha de tratamento da EMRR foi recentemente recomendado pela CONITEC, assume-se o fingolimode como único comparador para natalizumabe após primeira falha terapêutica.

Fingolimode

Fingolimode é um análogo da esfingosina endógena que modula os receptores esfingosina 1 fosfato (S1P). (47) Atualmente, o fingolimode é reembolsado pelo SUS sendo indicado como segunda linha de tratamento para EM em pacientes com falha terapêutica ou resposta subótima a qualquer medicamento de primeira linha, e em terceira linha após falha terapêutica da segunda linha, caso já não tenha sido utilizado. (1) As principais características do medicamento estão descritas na Tabela 5.

De acordo com o PCDT, a monitorização do tratamento com fingolimode inclui contagem de leucócitos antes do início do tratamento e após dois meses de finalizado, e perfil hepático antes do início do tratamento. Devido ao risco de edema macular, caso pacientes relatem distúrbios visuais a qualquer momento durante a terapia, uma avaliação de fundo dos olhos, incluindo a mácula, deve ser realizada. (1) Pacientes com diabete melito ou com histórico de uveíte devem ser submetidos a uma avaliação oftálmica antes do início do tratamento, além de avaliações de acompanhamento enquanto estiverem em uso de fingolimode. Recomenda-se também a realização de eletrocardiograma de repouso antes e após seis horas do término da administração do medicamento. (1)

A primeira dose de fingolimode deve ser feita com supervisão médica, garantindo a aferição da pressão arterial de hora em hora, durante 6 horas. Caso haja necessidade de administração de outros medicamentos durante o período de observação, o paciente deverá ser monitorado durante a noite, em um centro médico. O mesmo procedimento deve ser feito caso haja a descontinuação do tratamento por mais de duas semanas seguida de sua reintrodução. (1)

Para pacientes com infecção ativa grave, deve-se adiar o tratamento até a resolução. Considerando o risco de LEMP, pacientes com sintomas clínicos ou resultados de imagem de ressonância magnética sugestivos da doença devem ter o tratamento suspenso até que o diagnóstico tenha sido totalmente excluído. Casos de hepatotoxicidade, sintomas sugestivos de encefalopatia e carcinoma basocelular também devem ter o tratamento suspenso. (1)

Tabela 5. Características do fingolimode. (1,47)

Fármaco	Dose	Via	Intervalo	Contraindicações
Fingolimode	0,5 mg	Oral	1 vez ao dia	<ul style="list-style-type: none"> • Hipersensibilidade conhecida ao fingolimode ou a qualquer um dos excipientes; • Ocorrência recente (últimos 06 meses) de infarto do miocárdio, derrame, angina instável, ataque isquêmico transitório, insuficiência cardíaca descompensada necessitando hospitalização, insuficiência cardíaca classe III/IV; • Histórico ou presença de bloqueio atrioventricular de 2º grau com Mobitz tipo II ou 3º grau do bloqueio atrioventricular, doença do nó sinusal (exceto o paciente que faz uso de marca-passo); • Hipertensão arterial não controlada, apneia do sono grave não tratada; • Uso de drogas antiarrítmicas classe Ia ou classe III; • Intervalo de QT maior ou igual a 500 ms; • Insuficiência hepática grave (Child-Pugh classe C).

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Biogen Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda.

5 EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

5.1 Questão do Estudo

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

Tabela 6. Questão estruturada no formato PICO.

P - População	Pacientes com esclerose múltipla remitente-recorrente após primeira falha de tratamento.
I - Intervenção	Natalizumabe em monoterapia.
C - Comparação	Fingolimode.
O - Desfechos	Avaliação clínica: eficácia, segurança ou qualidade de vida relacionada à saúde.
Desenho de Estudo	Metanálises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais.

Pergunta: Natalizumabe é eficaz e seguro no tratamento da EMRR após primeira falha de tratamento quando comparado ao fingolimode?

5.2 Estratégia de busca

5.2.1 Fontes de dados

Buscaram-se estudos que avaliaram a eficácia e segurança de natalizumabe no tratamento de pacientes com EMRR após primeira falha de tratamento. As buscas eletrônicas foram realizadas até novembro de 2018 nas bases de dados: *The Cochrane Library*, MEDLINE via Pubmed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) (Anexo 1).

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

5.2.2 Vocabulário controlado

Na construção de estratégias de buscas, descritores, palavras-chave e termos MeSH foram utilizados para cada base de dado especificamente (Tabela 7). Não foram utilizados limites de idioma ou temporais.

As estratégias de buscas encontram-se descritas na Tabela 8.

Tabela 7. Termos utilizados nas estratégias de busca.

Base	Linha da Patologia	Linha da Intervenção	Filtro para ECR + RS	Filtro para estudos observacionais
PUBMED	("Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting"[Mesh] OR "Multiple Sclerosis, Relapsing Remitting" OR "Remitting-Relapsing Multiple Sclerosis" OR "Relapsing Multiple Sclerosis" OR "Remitting Multiple Sclerosis" OR "Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis" OR "Relapsing Multiple Sclerosis" OR "Relapsing Remitting Multiple Sclerosis" OR "Acute Relapsing Multiple Sclerosis")	("Natalizumab"[Mesh] OR "Tysabri" OR "Antegren")	(([search*] [tiab] OR [review] [pt] OR [meta-analysis] [pt] OR [meta-analysis] [tiab] OR [meta-analysis] [Mesh]) OR (randomized controlled trial [pt] OR (controlled clinical trial [pt]) OR ("Randomized Controlled Trials as Topic" [Mesh]) OR ("random allocation" [Mesh]) OR ("double-blind method" [Mesh]) OR ("single-blind method" [Mesh]) OR (clinical trial [pt]) OR ("clinical trials as Topic" [Mesh]) OR ("Controlled Clinical Trials as Topic" [Mesh]) OR ("clinical trial" [tw]) OR (singl* [tw] OR doubl* [tw] OR trebl* [tw] OR tripl* [tw]) AND (mask* [tw] OR blind* [tw]) OR (([placebos" [Mesh]) OR placebo* [tw] OR random* [tw] OR "research design" [mh:noexp] OR ("comparative study" [pt]) OR ("evaluation studies as topic" [Mesh]) OR "evaluation studies" [pt] OR ("Drug Evaluation" [Mesh]) OR ("follow-up studies" [Mesh]) OR ("prospective studies" [Mesh]) OR ("multicenter study" [pt]) OR control* [tw] OR prospectiv* [tw] OR volunteer* [tw]) NOT (("animals" [Mesh]) NOT ("humans" [Mesh])))	(clinical study/ exp OR 'case control' study/ exp OR 'case control study' OR 'family study' /exp OR 'longitudinal study' /exp OR 'retrospective study' /exp OR 'prospective study' /exp OR 'randomized controlled trials' /exp OR '6 not 7' OR 'cohort analysis' /exp OR 'cohort adj (study or studies)' .mp.' OR '(case control adj (study or studies)) .tw.' OR '(follow up adj (study or studies)) .tw.' OR '(observational adj (study or studies)) .tw.' OR '(epidemiologic\$ adj (study or studies)) .tw.' OR '(cross sectional adj (study or studies)) .tw.' OR 'or/1-5,8-15') AND [embase]/im NOT [medline]/im
LILACS	("Multiple Sclerosis" OR "Esclerosis Múltiple" OR "Esclerose Múltipla")	("natalizumab")	-	-
CRD	(Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis)	(natalizumab)	-	-
BIBLIOTECA COCHRANE	(Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis)	(natalizumab)	-	-

CRD: Centre for Reviews and Dissemination; LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde; RS: Revisão sistemática; ECR: Ensaio clínico randomizado.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagando de outras formas sem o consentimento expresso da Biogen Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda.

Tabela 8. Estratégias de busca.

PUBMED

▪ **BUSCA SENSIBILIZADA – ECR + RS**

((("Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting"[Mesh] OR "Multiple Sclerosis, Relapsing Remitting" OR "Remitting-Relapsing Multiple Sclerosis" OR "Multiple Sclerosis, Remitting-Relapsing" OR "Remitting Relapsing Multiple Sclerosis" OR "Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis" OR "Relapsing Remitting Multiple Sclerosis" OR "Multiple Sclerosis, Acute Relapsing" OR "Acute Relapsing Multiple Sclerosis")) AND ("Natalizumab"[Mesh] OR "Tysabri" OR "Antegren")) AND (((search*[tiab] OR review[pt] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[tiab] OR meta-analysis[Mesh]) OR (randomized controlled trial[pt]) OR (controlled clinical trial[pt]) OR ("Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("random allocation"[Mesh]) OR ("double-blind method"[Mesh]) OR ("single-blind method"[Mesh]) OR (clinical trial[pt]) OR ("clinical trials as topic"[Mesh]) OR ("Controlled Clinical Trials as Topic"[Mesh]) OR ("clinical trial"[tw]) OR ((singl*[tw] OR doubi*[tw] OR trebl*[tw] OR tripl*[tw]) AND (mask*[tw] OR blind*[tw])) OR ((“placebos”[Mesh]) OR placebo*[tw] OR random*[tw] OR (“research design”[mh:noexp]) OR (“comparative study”[pt]) OR (“evaluation studies as topic”[Mesh]) OR “evaluation studies”[pt] OR (“Drug Evaluation”[Mesh]) OR (“follow-up studies”[Mesh]) OR (“prospective studies”[Mesh]) OR (“multicenter study” [pt]) OR control*[tw] OR prospectiv*[tw] OR volunteer*[tw]) NOT (“animals”[Mesh]) NOT (“humans”[Mesh])))

Resultados: 352 títulos.

▪ **BUSCA SENSIBILIZADA – ESTUDOS OBSERVACIONAIS**

((("Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting"[Mesh] OR "Multiple Sclerosis, Relapsing Remitting" OR "Remitting-Relapsing Multiple Sclerosis" OR "Multiple Sclerosis, Remitting-Relapsing" OR "Remitting Relapsing Multiple Sclerosis" OR "Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis" OR "Relapsing Remitting Multiple Sclerosis" OR "Multiple Sclerosis, Acute Relapsing" OR "Acute Relapsing Multiple Sclerosis")) AND ("Natalizumab"[Mesh] OR "Tysabri" OR "Antegren")) AND ((“Observational Study” [Publication Type] OR “Epidemiologic studies” OR “Exp case control studies” OR “Exp case control studies” OR “Exp cohort studies” OR “Case control.tw.” OR “(cohort adj (study or studies))[tw]” OR “Cohort analy\$[tw]” OR “(Follow up adj (study or studies))[tw]” OR “(observational adj (study or studies))[tw]” OR “Longitudinal[tw]” OR “Retrospective[tw]” OR “Cross sectional[tw]” OR “Cross-sectional studies” OR “Or/1-12”))

Resultados: 178 títulos.

LILACS

▪ **BUSCA SIMPLES**

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

Resultado: 17 títulos.

CRD

▪ **BUSCA SIMPLES**

(Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis) AND (natalizumab)

Resultados: 14 títulos.

COCHRANE

▪ **BUSCA SIMPLES**

(Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis) AND (natalizumab)

Resultados: 19 títulos (revisão completa).

CRD: *Centre for Reviews and Dissemination*; LILACS: *Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde*;
RS: Revisão sistemática; ECR: Ensaio clínico randomizado.

5.3 Critérios de seleção e exclusão dos artigos

Foram incluídos estudos na íntegra que atenderam às seguintes características:

- Metanálises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais;
- Envolvendo pacientes com EMRR em uso de natalizumabe em monoterapia após primeira falha de tratamento;
- Comparação direta ou indireta com fingolimode, para desfechos de eficácia e segurança.

Os seguintes critérios de exclusão foram estabelecidos: registros de ensaios controlados em andamento, revisões narrativas, relatos ou séries de casos, estudos que incluíssem outras intervenções, estudos de biologia molecular ou ensaios pré-clínicos (com modelos animais), estudos fase I e fase II, estudos de farmacocinética e farmacodinâmica e estudos sem grupo comparador ou em comparação com placebo.

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 (48), os estudos incluídos na revisão foram analisados de acordo com cada questionário recomendado por tipo de estudo, permitindo a avaliação sistemática da “força” da evidência, principalmente na identificação de potenciais vieses e seus impactos na conclusão do estudo. As fichas de avaliação crítica encontram-se no Anexo 2 deste documento.

5.4.2 Qualidade da evidência

Ainda segundo as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde (48), sugere-se a ponderação de outros aspectos que podem aumentar ou diminuir a qualidade da evidência sobre o efeito de uma intervenção para um desfecho.

O processo de graduação da qualidade da evidência segue o fluxograma descrito abaixo:

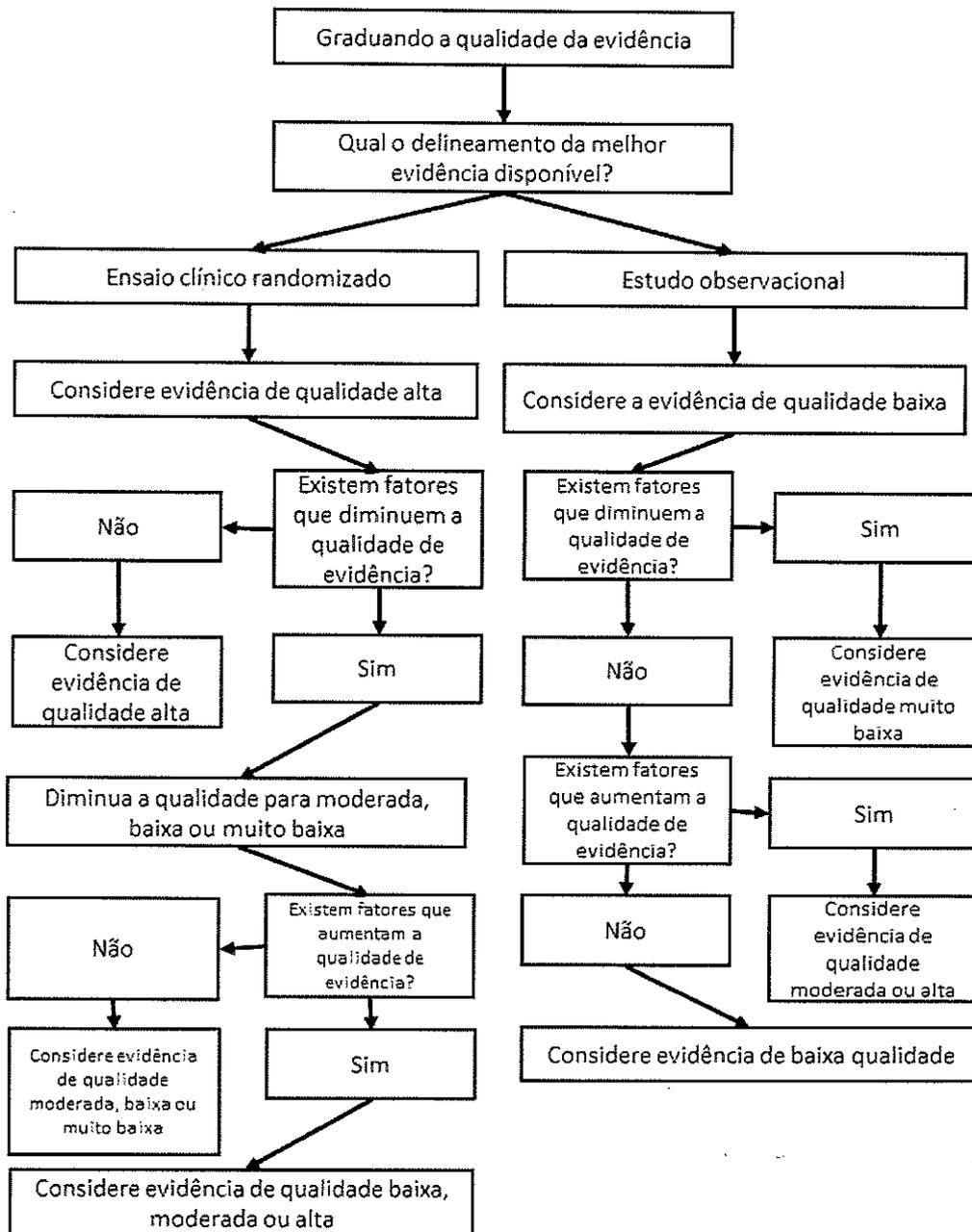


Figura 10. Fluxograma para elaboração da qualidade de evidência. Ministério da Saúde, 2014.
(48)

5.5 Resultados da busca realizada (eficácia e segurança)

5.5.1 Seleção dos artigos

Após a realização da estratégia de busca sem comparador nas bases de dados 584 citações (incluindo duplicatas) foram localizadas. Aplicados os critérios de elegibilidade, dois revisores selecionaram 23 citações para leitura na íntegra. Destas, 13 citações foram selecionadas e incluídas nesta revisão (Figura 11; Tabela 9).

Os resultados encontram-se descritos ao longo do texto. O resumo do estudo está apresentado nas Tabela 18, Tabela 19 e Tabela 20 com suas respectivas classificações para o nível de evidência e grau de recomendação segundo a *Oxford Centre for Evidence Based Medicine* (Anexo 3).

Os estudos avaliados na íntegra e excluídos, assim como seus motivos para exclusão são apresentados no Anexo 4.

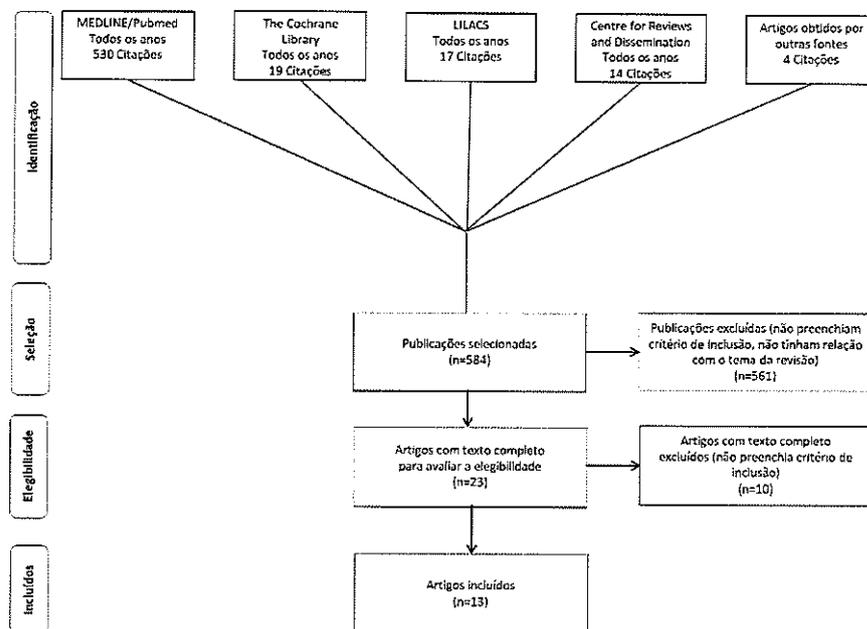


Figura 11. Fluxograma de seleção de estudos de eficácia e segurança.

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

Tabela 9. Publicações incluídas na revisão da literatura após avaliação do texto completo.

Autor	Publicação	Ano	Referência
1. Lucchetta <i>et al.</i>	<i>CNS Drugs</i>	2018	(49)
2. Tramacere <i>et al.</i>	<i>The Cochrane database of systematic reviews</i>	2015	(50)
3. Del Santo <i>et al.</i>	<i>European Journal of Clinical Pharmacology</i>	2016	(51)
4. Braune <i>et al.</i>	<i>Journal of Neurology</i>	2013	(52)
5. Carruthers <i>et al.</i>	<i>Multiple Sclerosis Journal</i>	2014	(53)
6. Gajofatto <i>et al.</i>	<i>European Neurology</i>	2014	(54)
7. Kalincik <i>et al.</i>	<i>Annals of Neurology</i>	2014	(55)
8. Barbin <i>et al.</i>	<i>Neurology</i>	2016	(56)
9. Baroncini <i>et al.</i>	<i>Multiple Sclerosis Journal</i>	2016	(57)
10. Koch-Henriksen <i>et al.</i>	<i>Multiple Sclerosis Journal</i>	2016	(58)
11. Prosperini <i>et al.</i>	<i>Journal of Neurology</i>	2016	(59)
12. Lanzillo <i>et al.</i>	<i>Acta Neurologica Scandinavica</i>	2017	(60)
13. Guger <i>et al.</i>	<i>Acta Neurologica Scandinavica</i>	2018	(61)

5.5.2 Descrição dos estudos selecionados

METANÁLISE EM REDE

Lucchetta, 2018 (49)

Lucchetta *et al.*, 2018 (49), conduziram uma revisão sistemática e metanálise em rede com o objetivo de sintetizar as evidências disponíveis sobre os desfechos clínicos de TMDs no tratamento de pacientes adultos com EMRR. Para isso, foram conduzidas buscas nas bases de dados PubMed e Scopus até maio de 2017. Não foram utilizados limites temporais ou de idioma. Foram ainda consultadas a base de dados *Clinical Trials* e as listas de referência das revisões e dos estudos incluídos.

Foram incluídos estudos randomizados (\geq fase II e análises *post hoc*), que fizessem avaliação de eficácia, segurança e qualidade de vida do tratamento com TMDs em monoterapia (em comparação direta ou em comparação ao placebo), em pacientes adultos com diagnóstico de EMRR. Estudos com seguimento menor a 12 semanas ou que avaliaram outras apresentações da EM foram excluídos.

Os desfechos avaliados foram: 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 (DEAs) e variação na qualidade de vida mensurada pelo *Short Form-36 items or 12 items* (SF-36 ou SF-12).

Ao todo, foram incluídas 49 publicações, que representaram 40 ECRs incluídos na revisão sistemática e 37 incluídos na metanálise, sendo três para fingolimode (FREEDOMS (62) e FREEDOMS II (63) [fingolimode vs. placebo] e TRANSFORMS (64) [fingolimode vs. IFN- β 1a]) e dois para natalizumabe (AFFIRM (65) e Saida *et al.*, 2017 (66) [natalizumabe vs. placebo]). Os estudos incluídos foram publicados entre 1995 e 2017.

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

Na metanálise em rede, a comparação indireta mostrou que o natalizumabe foi significativamente mais eficaz que o fingolimode para os desfechos taxa anualizada de surtos, progressão da incapacidade confirmada em 12 semanas e em 24 semanas. Entretanto, para o desfecho DEAs, o fingolimode não teve diferença significativa em comparação a natalizumabe. A Tabela 10 apresenta estes resultados.

Os desfechos de melhora da progressão da incapacidade confirmada em 12 e 24 semanas e variação na qualidade de vida não foram avaliados na metanálise em rede.

Tabela 10. Resultados da metanálise em rede de acordo com desfecho. Adaptado de Lucchetta, 2018. (49)

Natalizumabe versus	ARR HR (ICr 95%)	DAEs em 96 semanas RR (ICr 95%)	DPC-12 HR (ICr 95%)	DPC-24 HR (ICr 95%)
Fingolimode	0,67 (0,55-0,81)	1,10 (0,35-3,20)	0,73 (0,52-1,00)	0,68 (0,49- 0,94)

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. Os resultados estatisticamente significativos estão sinalizados em negrito.

Em sua conclusão, os autores listam o natalizumabe como uma das três TMDs (juntamente com alemtuzumabe e ocrelizumabe) com maior eficácia, segundo evidências classificadas como de alta qualidade. Os dados de comparação com fingolimode para desfechos de eficácia corroboram com a eficácia superior do natalizumabe frente a este comparador.

Tramacere, 2015 (50)

Tramacere *et al.*, 2015 (50), desenvolveram uma metanálise em rede para comparar o benefício e aceitabilidade de IFN- β 1b e 1a, GLA, natalizumabe, mitoxantrona, fingolimode, teriflunomida, fumarato de dimetila, alemtuzumabe, betapeginterferona 1a, daclizumabe, laquinimode, azatioprina e imunoglobulinas para o tratamento de pacientes com EMRR.

Para isto, uma revisão sistemática foi conduzida no *Cochrane Multiple Sclerosis and Rare Diseases of the CNS Group Trials Register*. Este registro contém diversas bases de dados, inclusive PUBMED/MEDLINE, EMBASE e *Clinical Trials*. Foram selecionados ECR que avaliaram um ou mais dos fármacos citados acima como monoterapia em comparação ao placebo ou outro agente ativo em pacientes adultos com EMRR. ECR com período de seguimento igual ou inferior a seis meses e estudos não-randomizados foram excluídos.

Os desfechos avaliados foram: proporção de pacientes que apresentaram surtos em 12 meses e 24 meses, proporção de pacientes com piora da incapacidade em 24 meses e DEAs em 12 e 24 meses.

Foram incluídos 39 estudos, sendo dois para fingolimode (FREEDOMS (62) e FREEDOMS II (63) [fingolimode vs. placebo]) e um para natalizumabe (AFFIRM (65) [natalizumabe vs. placebo]). O

estudo de natalizumabe foi considerado com baixo risco de viés, enquanto os estudos de fingolimode apresentaram alto risco.

O natalizumabe apresentou resultado pelo menos numericamente superior para todos os desfechos analisados em comparação ao fingolimode, com diferença estatisticamente significativa para o desfecho de surtos em 24 meses (Tabela 11).

Tabela 11. Resultados da metanálise em rede de acordo com desfecho. Adaptado de Tramacere, 2015. (50)

Natalizumabe versus	Surtos em 12 meses RR (IC 95%)	Surtos em 24 meses RR (IC 95%)	DAEs em 12 meses RR (IC 95%)	DAEs em 24 meses RR (IC 95%)	Piora da incapacidade em 24 meses RR (IC 95%)
Fingolimode	0,89 (0,66-1,21)	0,77 (0,36-0,95)	-	0,91 (0,52-1,59)	0,75 (0,54-1,04)

RR: risco relativo; IC: intervalo de confiança; DAEs: descontinuação por eventos adversos. Os resultados estatisticamente significativos estão sinalizados em negrito.

Adicionalmente, na análise *surface under the cumulative ranking* (SUCRA) indicou que natalizumabe foi o terceiro melhor medicamento na avaliação global para surtos em 12 meses (risco relativo [RR] vs. placebo: 0,56; intervalo de confiança [IC] 95%: 0,43 a 0,73; SUCRA: 85%; evidência de alta qualidade), seguido pelo fingolimode (RR vs. placebo: 0,63; IC 95%: 0,53 a 0,74; SUCRA: 80%; evidência de baixa qualidade). A heterogeneidade τ^2 para essa análise em geral foi de 0,01, considerada baixa. O mesmo padrão foi observado para surtos em 24 meses, com natalizumabe na terceira posição (RR vs. placebo: 0,56; IC 95%: 0,47 a 0,66; SUCRA: 88%; evidência de alta qualidade), seguido por fingolimode (RR vs. placebo: 0,72; IC 95%: 0,64 a 0,81; SUCRA: 71%; evidência de qualidade moderada). Novamente a heterogeneidade foi considerada baixa ($\tau^2 = 0,0036$). Para a piora da incapacidade em 24 meses, natalizumabe mais uma vez ficou em terceiro lugar (RR vs. placebo: 0,64; IC 95%: 0,49 a 0,85; SUCRA: 74%; evidência de qualidade moderada). A heterogeneidade foi considerada baixa ($\tau^2 = 0,0081$).

Com relação à aceitabilidade ao longo de 12 meses e 24 meses, em comparação com placebo, fingolimode apresentou uma proporção significativamente maior de pacientes que apresentaram DEAs (RR vs. placebo de 8,26 [IC 95%: 3,25 a 20,97] e RR vs. placebo de 1,69 [IC 95%: 1,32 a 2,17], respectivamente). Em 24 meses, natalizumabe apresentou RR vs. placebo de 1,53 (IC 95%: 0,93 a 2,53). A heterogeneidade para essa análise foi considerada baixa ($\tau^2 < 0,0001$).

Em sua conclusão, os autores listam o natalizumabe como uma das TMDs com maior eficácia na avaliação dos surtos e piora da incapacidade. Comparado ao fingolimode, natalizumabe apresentou resultado significativamente superior na avaliação dos surtos em 24 meses, sem diferença estatística na avaliação de segurança.

Del Santo, 2012 (51)

Del Santo *et al.*, 2012 (51), conduziram uma metanálise em rede com o objetivo de comparar a eficácia dos diferentes tratamentos aprovados para EMRR.

Foi conduzida uma busca na literatura com o objetivo de identificar ensaios clínicos randomizados que avaliaram a eficácia dos seguintes tratamentos: IFN- β , GLA, natalizumabe e fingolimode. O desfecho avaliado foi a proporção de pacientes livres de surtos em um ano.

Foram identificados nove ECRs, entretanto, para fins deste relatório apenas a comparação indireta entre natalizumabe e fingolimode será descrita. Para estas terapias, foram incluídos os seguintes estudos: AFFIRM (65) (natalizumabe vs. placebo), TRANSFORMS (64) (fingolimode vs. IFN- β 1a) e FREEDOMS (62) (fingolimode vs. placebo).

A comparação indireta entre natalizumabe e fingolimode demonstrou superioridade numérica de natalizumabe, sem diferença significativa, para o risco de estar livre de surtos em 12 meses, com *hazard ratio* (HR) de 0,93 (IC 95%: 0,82-1,07).

Os autores sinalizam por conta das limitações de comparações indiretas, seus resultados não são conclusivos.

ESTUDOS DE MUNDO REAL

Guger, 2017 (61)

Guger *et al.* (2017) (61) conduziram um estudo retrospectivo como objetivo de comparar a eficácia do natalizumabe e do fingolimode em pacientes com EMRR registrados em uma base de dados de tratamento austríaco. Foram incluídos pacientes com EMRR que iniciaram tratamento com natalizumabe ou fingolimode a partir de 2011 e se mantiveram em terapia por pelo menos 24 meses.

Foram incluídos 246 pacientes em tratamento com natalizumabe e 332 pacientes em tratamento com fingolimode. A média de surtos em 24 meses, segundo modelo linear generalizado foi de 0,37 (DP=0,62) e 0,24 (DP=0,49) para natalizumabe e fingolimode, respectivamente (p=0,005). Isto levou a uma taxa anualizada de surto de 0,19 (DP=0,45) para os pacientes tratados com natalizumabe e de 0,12 (DP=0,28) em 24 meses de terapia.

A taxa anualizada de surto nos primeiros 12 meses foi significativamente menor para o natalizumabe que para o fingolimode (fingolimode: 0,19 vs. natalizumabe: 0,09). Este resultado sinaliza a superioridade do natalizumabe sobre fingolimode já no primeiro ano de terapia.

Em dois anos, 20,7% dos pacientes tratados com natalizumabe e 23,2% dos pacientes tratados com fingolimode vivenciaram surto (HR: 1,369 [IC95%: 0,935-2,005]; p=0,106). Entretanto a diferença entre os grupos não foi significativa.

A média de melhora no escore EDSS nos grupos fingolimode e natalizumabe foi de 0,095 (DP=0,93) e de 0,296 (DP=0,87), respectivamente. Assim, o efeito médio do tratamento foi de -0,2 (IC95%: -0,41-0,01; p=0,059), favorecendo o natalizumabe.

Os autores concluíram que o natalizumabe apresentou significativa redução na média de surtos frente ao fingolimode de acordo com os métodos estatísticos apresentados.

Barbin, 2016 (56)

Barbin *et al.*, 2016 (56), conduziram um estudo retrospectivo para comparar os desfechos clínicos e de imagem das terapias com natalizumabe e fingolimode em pacientes com EMRR de 27 centros de EM na França.

Os dados foram retrospectivamente coletados de uma base de dados do observatório de EM francês. Foram incluídos pacientes com EMRR de idade entre 18-64 anos, com EDSS entre 0-5,5, que iniciaram tratamento com natalizumabe ou fingolimode entre 01 de janeiro de 2011 e 01 de janeiro de 2013, com exames de ressonância disponíveis e avaliação do escore EDSS um ano antes do início do tratamento. Pacientes com segunda linha de tratamento prévia não foram incluídos.

Assim, participaram do estudo 303 pacientes tratados com fingolimode e 326 pacientes tratados com natalizumabe. A proporção de pacientes virgens de tratamento foi de 10,1% e 13,2% nos

grupos natalizumabe e fingolimode, respectivamente, o que demonstra proximidade da amostra à população objeto desta revisão.

As análises dos desfechos clínicos e de imagem foram conduzidas para diferentes tamanhos amostrais já que havia dados faltantes. As comparações para os desfechos nos anos um e dois estão descritas na Tabela 12. O uso de fingolimode mostrou maior proporção de surtos, de pacientes com pelo menos uma lesão intensificada por gadolínio e de pacientes com nova lesão T2 em comparação com o uso de natalizumabe nos anos um e dois.

Tabela 12. Desfechos clínicos e de imagem (análise não ajustada). Barbin, 2016. (56)

Desfechos	Ano 1		Ano 2	
	Fingolimode	Natalizumabe	Fingolimode	Natalizumabe
Clinicos				
Nº de pacientes considerados na análise de surto	303	326	303	326
Pelo menos um surto – N (%)	82 (27,1)	69 (21,2)	115 (38,0)	101 (31)
				0,0775
Nº de pacientes considerados na análise de EDSS	258	272	220	244
Progressão da incapacidade - N (%)	65 (25,2)	68 (25,0)	65 (29,6)	75 (30,7)
				0,8396
Ressonância				
Nº de pacientes considerados na análise de ressonância	143	208	114	177
Lesões intensificadas por gadolínio – N (%)	30 (21,0)	7 (8,2)	22 (19,3)	16 (9,0)
				0,0130
Pelo menos uma nova lesão em T2 - N (%)	25 (17,5)	17 (8,2)	29 (25,4)	27 (15,3)
				0,0341

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Biogen Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda.

Com o objetivo de considerar os vieses devido as diferenças entre os dois grupos no início do tratamento foi realizada uma análise de regressão logística multivariada (Figura 12), além de terem sido computadas as proporções de eventos ajustadas pelos confundidores usando um escore de propensão em anos um e dois (Tabela 13).

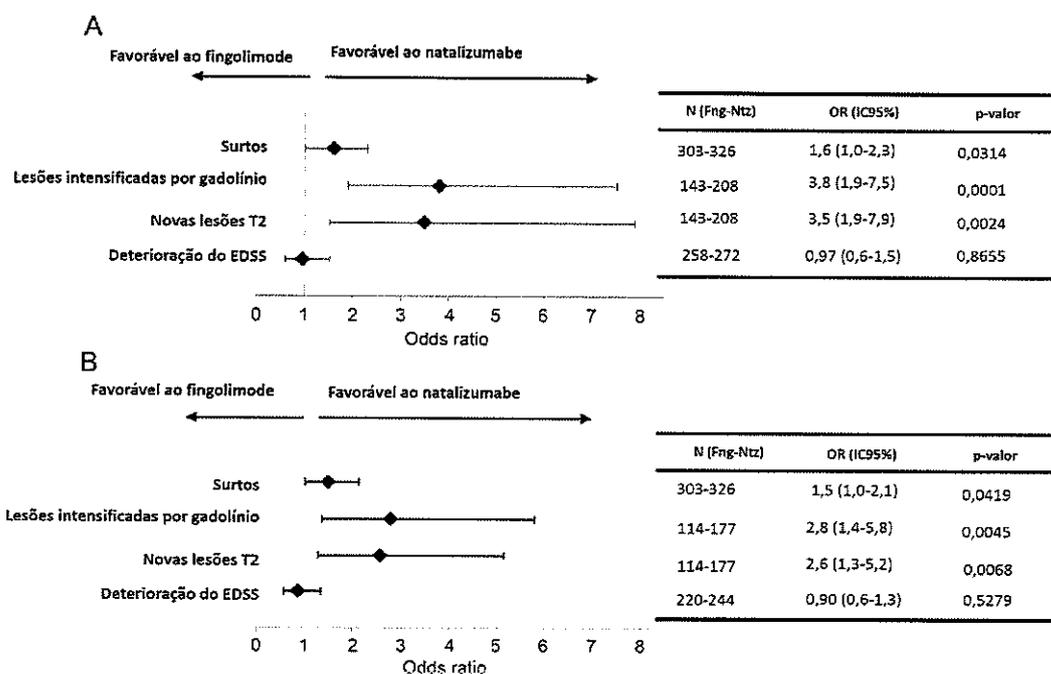


Figura 12. Regressão logística multivariada ajustada para atividade clínica e radiológica da doença nos anos 1 (A) e 2 (B). Barbin, 2016. (56)

Fng: fingolimode; Ntz: natalizumabe; IC: intervalo de confiança; OR: odds ratio.

Tabela 13. Resultados ajustados por confundidores para os desfechos clínicos e de imagem. Barbin, 2016. (56)

Desfechos	Ano 1 (%)			Ano 2 (%)		
	Fingolimode	Natalizumabe	Valor de p	Fingolimode	Natalizumabe	Valor de p
Clínicos						
Pelo menos um surto	30,4	21,1	0,0092	41,7	30,9	0,0059

Progressão da incapacidade	25,0	26,2	0,7635	27,8	32,0	0,3435
Ressonância						
Lesões intensificadas pelo gadolínio	29,8	9,3	<0,0001	22,1	9,1	0,0025
Pelo menos uma nova lesão T2	29,6	10,6	<0,0001	34,1	16,9	0,0010

Os autores concluíram que natalizumabe é mais efetivo na prevenção de surtos, de novas lesões em T2 e de lesões realçadas por gadolínio.

Baroncini, 2016 (57)

Baroncini *et al.*, 2016 (57), conduziram um estudo retrospectivo com o objetivo de comparar o efeito de natalizumabe e fingolimode na redução da atividade da doença em pacientes com EMRR. Para isto, todos os pacientes que iniciaram tratamento com estes medicamentos após falha a primeira linha entre junho de 2011 e fevereiro de 2014 em dois centros italianos foram incluídos. Os critérios de exclusão foram: idade <18 anos, tratamento com imunossuppressores no ano anterior, curso progressivo da EM e tratamento prévio com natalizumabe ou fingolimode.

Foram incluídos 266 pacientes (126 tratados com natalizumabe e 140 tratados com fingolimode). Ao todo, 5% da amostra total foi perdida no seguimento.

A proporção de pacientes livres de surto foi significativamente maior para pacientes tratados com natalizumabe que para os tratados com fingolimode, para as análises da população com intenção de tratar (HR: 0,55 [IC 95%: 0,31-0,97]; p=0,040), e da população em tratamento (HR: 0,35 [IC 95%: 0,18-0,70]; p=0,003 - Figura 13).

Na análise ajustada por intenção de tratamento, um maior escore EDSS na linha de base foi o único preditor de surto (HR: 1,69 [amplitude: 1,28-2,22]; p<0,001). A taxa anualizada de surto foi significativamente menor para o natalizumabe que para o fingolimode (Figura 14).

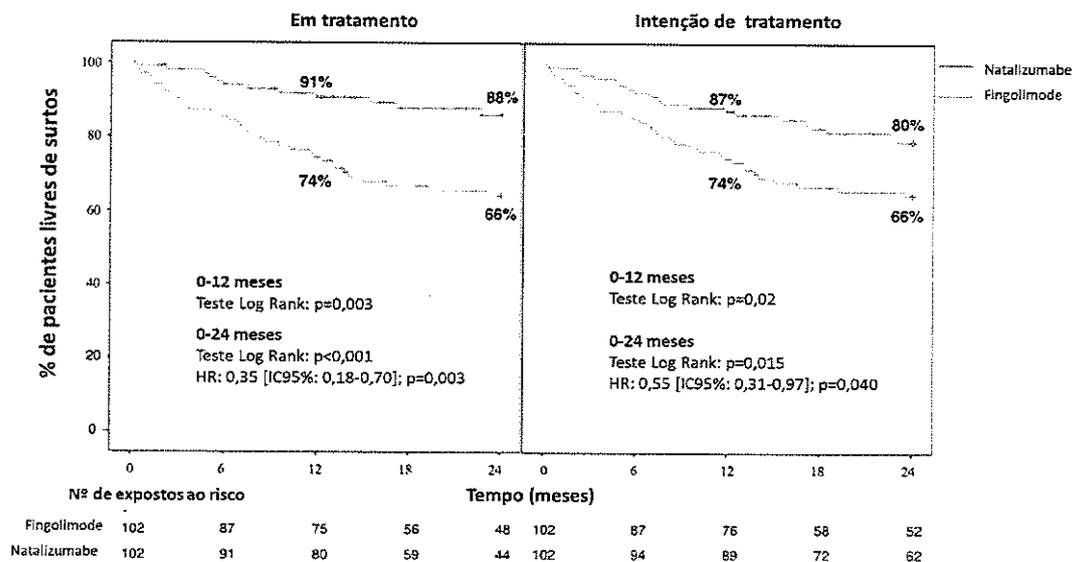


Figura 13. Estimativas de sobrevida Kaplan-Meier para o tempo até primeiro surto nas populações em tratamento e em intenção de tratar. Baroncini, 2016. (57)

HR: hazard ratio; IC: intervalo de confiança.

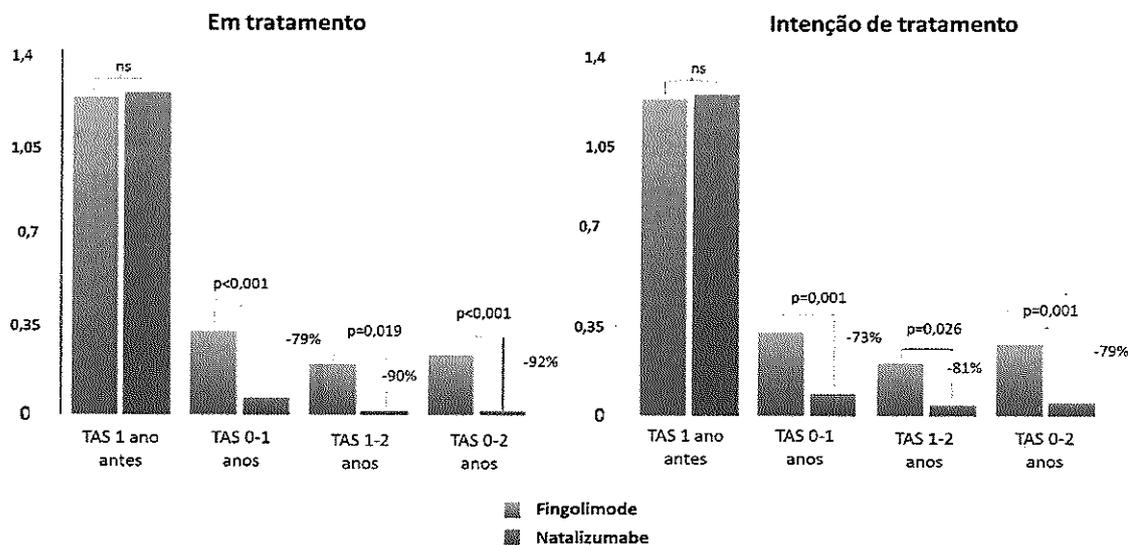


Figura 14. Taxa anualizada de surto por população de análise. Baroncini, 2016. (57)

NS: não significativo; TAS: taxa anualizada de surto.

O tempo até piora da incapacidade foi similar para ambos os tratamentos nas análises por intenção de tratamento, conforme apresentado na Figura 15 (HR: 1,61 [IC95%: 0,72-3,60]; p=0,246) e em tratamento (HR: 0,91 [IC95%: 0,26-3,33]; p=0,881). A análise ajustada por intenção de tratar mostrou que pacientes com maior escore EDSS na linha de base (HR: 3,54 [amplitude: 2,36-5,29]; p<0,001) possuíam maior probabilidade de sofrer piora da incapacidade. Já pacientes com um menor aumento na pontuação do escore EDSS no último ano (HR: 0,27 [amplitude: 0,14-0,49]; p<0,001), e menor duração do tratamento com agentes de primeira linha (HR: 0,91 [amplitude: 0,84-0,99]; p<0,037) possuíam menor probabilidade de piora da incapacidade.

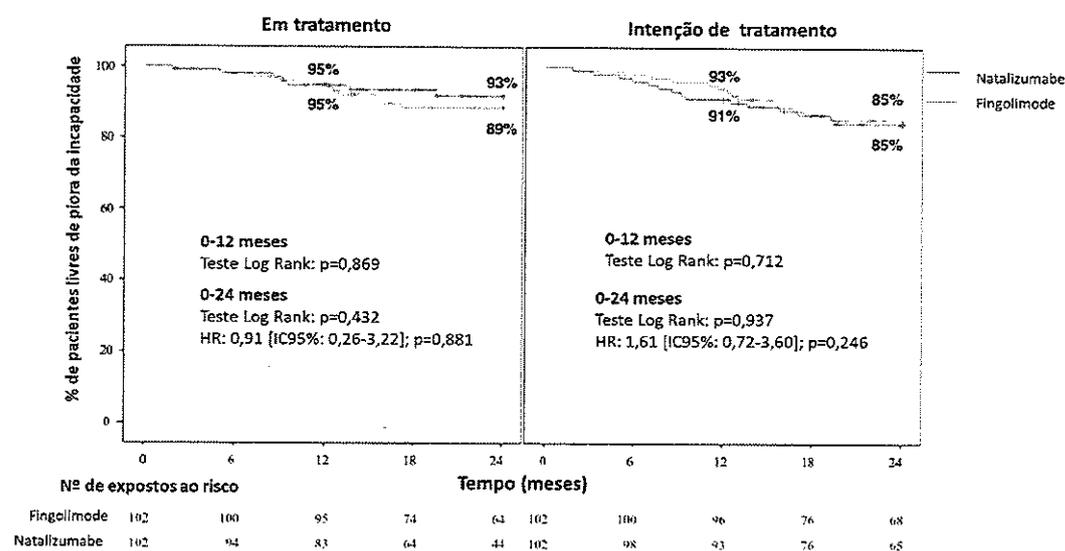


Figura 15. Estimativas de sobrevida Kaplan-Meier para o tempo até piora da incapacidade nas populações em tratamento e em intenção de tratar. Baroncini, 2016. (57)

HR: hazard ratio; IC: intervalo de confiança.

O tratamento com natalizumabe mostrou maior redução da incapacidade que o tratamento com fingolimode nas análises por intenção de tratamento (HR: 2,82 [IC95%: 1,01-7,86]; p=0,047) e em tratamento (HR: 2,88 [IC95%: 1,04-7,95]; p=0,041).

Na população em tratamento, o número de pacientes com atividade cerebral na ressonância magnética foi menor em natalizumabe que em fingolimode nos anos um (6% vs. 31%; p<0,001) e dois (0% vs. 10%; p=0,026). Os resultados foram similares para a população em intenção de

tratamento, entretanto não houve significância estatística no segundo ano (6% vs. 11%; $p < 0,317$).

Os pacientes tratados com natalizumabe também tiveram maior probabilidade de estarem sem evidência de atividade da doença (sem surtos, sem atividade cerebral na ressonância e sem piora da incapacidade) que aqueles tratados com fingolimode nas análises por intenção de tratamento (HR: 0,43 [IC 95%: 0,27-0,68]; $p < 0,001$) e em tratamento (HR: 0,35 [IC 95%: 0,21-0,58]; $p < 0,001$).

Os autores concluíram a favor da superioridade do natalizumabe frente ao fingolimode no tratamento de pacientes com EMRR que não responderam à primeira linha terapêutica.

Koch-Henriksen, 2016 (58)

Koch-Henriksen *et al.*, 2016 (58), conduziram um estudo retrospectivo com o objetivo de comparar a eficácia clínica de natalizumabe *versus* fingolimode como segunda linha de tratamento para EMRR em pacientes dinamarqueses. Para isto, os dados dos pacientes foram coletados em um registro de tratamento de abrangência nacional.

Foram incluídos pacientes que iniciaram o tratamento com natalizumabe ou fingolimode entre janeiro de 2011 e outubro de 2015. O desfecho primário foi a taxa anualizada de surto. Outros desfechos foram taxa de surto tratada com esteroide, tempo até primeiro surto e proporção de pacientes com melhora ou piora do escore EDSS durante o tratamento. Os braços de tratamento foram comparados após pareamento por escore de propensão. A proporção de pacientes virgens de tratamento foi de 5,8% em cada grupo de tratamento.

Foram incluídos 928 pacientes: 464 no grupo natalizumabe e 464 no grupo fingolimode. Os pacientes tratados com natalizumabe apresentaram um total de 247 surtos, em um total de 835,5 pessoas-ano de tratamento. Já para o fingolimode, foram reportados 256 surtos, em 835,0 pessoas-ano de tratamento. Assim, as taxas anualizadas de surto para natalizumabe caíram de 1,06 antes do tratamento para 0,296 durante o tratamento (IC 95%: 0,26-0,34; $p < 0,001$); enquanto que as taxas anualizadas de surto para fingolimode foram de 1,05 antes do tratamento para 0,307 durante o tratamento (IC 95%: 0,27-0,35; $p < 0,001$). A razão da taxa de surto entre os grupos de tratamento foi similar (0,93 [IC 95%: 0,74-1,17]; $p = 0,53$).

A razão da taxa de surto tratada com esteroide entre natalizumabe/fingolimode foi de 1,15, sem significância estatística ($p=0,43$).

O tempo até o primeiro surto foi de 2,55 e 2,56 anos para natalizumabe e fingolimode, respectivamente. Após dois anos de tratamento a probabilidade de se manter livre de surto foi de 0,61 para o grupo natalizumabe e de 0,63 para o grupo fingolimode ($p=0,76$).

Dentre os pacientes tratados com natalizumabe, 40,1% (N=186) melhoraram o escore EDSS, 31,0% (N=144) mantiveram o mesmo escore e 28,9% (N=134) pioraram o escore EDSS em comparação com o início da observação. Já para o fingolimode estes valores foram de 39,9% (N=185), 32,5% (N=152) e 27,6% (N=128), respectivamente ($p=0,86$).

Os autores concluem que não há diferença na eficácia entre natalizumabe e fingolimode para o tratamento em segunda linha de EMRR. Entretanto sinalizam que a ausência de dados radiológicos no estudo pode ter atuado como potencial fator de confundimento.

Lanzillo, 2016 (60)

Lanzillo *et al.*, 2016, realizaram um estudo retrospectivo em pacientes com EMRR com o objetivo de explorar os desfechos clínicos de natalizumabe e fingolimode em um centro italiano. Foram considerados elegíveis ao estudo pacientes com diagnóstico definitivo de EMRR e tratados pelos últimos 24 meses consecutivos com fingolimode ou natalizumabe. Pacientes previamente tratados com outros medicamentos aprovados para segunda linha foram excluídos do estudo.

Foram incluídos 179 pacientes, 101 tratados com natalizumabe e 78 tratados com fingolimode. Durante o estudo, 24,3% e 22,6% dos pacientes tratados com natalizumabe e fingolimode vivenciaram pelo menos um surto ($p=0,812$). As proporções de pacientes virgens de tratamento foram de 44,4% e 21,1% nos grupos natalizumabe e fingolimode, respectivamente.

A redução na taxa anualizada de surto pré e pós tratamento foi observada em 88,9% dos pacientes tratados com natalizumabe em 88,7% dos pacientes tratados com fingolimode, com redução significativa nos dois grupos ($p<0,002$). A taxa anualizada de surto em 24 meses de seguimento foi de 0,22 (DP=0,47) no grupo natalizumabe e de 0,22 (DP=0,54) no grupo fingolimode ($p=0,80$).

Mudança na taxa anualizada de surto após 24 meses foi significativamente diferente nos grupos terapêuticos, favorecendo o natalizumabe (natalizumabe: -1,67 [DP=0,31]; fingolimode: -0,48 [DP=0,08]; $p < 0,002$).

O modelo de regressão de Cox para tempo até primeiro surto foi aplicado e ajustado pelo escore de propensão, mostrando um risco similar de surto em ambos os grupos (HR: 0,94 [IC 95%: 0,45-1,9]; $p = 0,88$). A análise utilizando o escore de propensão como co-variável, e o tratamento como fator fixo na regressão logística binária demonstrou que a ocorrência de surto não estaria relacionada ao tratamento (OR: 1,09 [IC95%: 0,49-2,46]; $p = 0,83$).

Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas na variação do escore EDSS pré e pós tratamento para o natalizumabe (pré-tratamento: 3,3 [DP=1]; pós-tratamento: 3,4 [DP=1]; $p = 0,425$). Já no grupo fingolimode houve piora estatisticamente significativa (pré-tratamento: 3,54 [DP=1,09]; pós-tratamento: 3,89 [DP=1,21]; $p = 0,001$). Houve aumento no escore EDSS em 17,6% e 31,0% dos pacientes tratados com natalizumabe e fingolimode, respectivamente. A redução deste escore foi observada em 12,0% dos pacientes tratados com natalizumabe e em 1,4% dos pacientes tratados com fingolimode.

A variação do escore EDSS após 24 meses de tratamento foi significativamente diferente para os dois grupos, favorecendo o natalizumabe (natalizumabe: -0,06 [DP=0,76]; fingolimode: +0,36 [DP= 0,62]; $p < 0,004$) e apresentou relação com idade do início do tratamento ($p = 0,015$), escore EDSS na linha de base ($p = 0,000$) e taxa anualizada de surto pré-tratamento ($p = 0,003$). Por outro lado, quando o escore de propensão foi utilizado como co-variável no modelo linear geral, a variação do escore EDSS entre os grupos não foi estatisticamente significativa (natalizumabe: 0,13 [IC 95%: -0,006-0,262]; fingolimode: 0,24 [IC 95%: 0,074-0,413]; $p = 0,321$).

Os autores concluíram a favor da similaridade em termos de taxa anualizada de surtos alcançada, ocorrência de surtos e tempo até o primeiro surto para o natalizumabe e o fingolimode. Entretanto para os desfechos progressão a incapacidade após 24 meses de tratamento e mudança na taxa anualizada de surto após 24 meses, o natalizumabe mostrou-se superior ao fingolimode.

Prosperini, 2016 (59)

Prosperini *et al.*, 2016 (59), conduziram um estudo retrospectivo com o objetivo de explorar a efetividade de fingolimode, natalizumabe e TMD injetáveis de primeira linha em grupos de pacientes com EMRR não respondedores à primeira linha de tratamento e de pacientes virgens de tratamento com EMRR altamente ativa. Para fins deste relatório, apenas os pacientes não respondedores à primeira linha e tratados com natalizumabe e fingolimode serão considerados.

Foram incluídos pacientes com EMRR que frequentavam oito centros terciários de EM na Itália. Foram considerados não respondedores pacientes que apresentaram ≥ 2 ou mais surtos, ou um surto associado a escore EDSS ≥ 2 no último ano, durante tratamento com IFN- β ou GLA, e que passaram a ser tratados com natalizumabe ou fingolimode, de acordo com os critérios regulatórios da Itália. Pacientes tratados com imunossupressores foram considerados inelegíveis.

Foram incluídos 202 pacientes não respondedores que passaram a ser tratados com fingolimode e 215 que passaram a ser tratados com natalizumabe. As características iniciais dos grupos eram diferentes. Estas diferenças não persistiram após processo de pareamento, que determinou 110 participantes por grupo de tratamento.

A análise mostrou que uma maior proporção pacientes tratados com natalizumabe apresentou “ausência de evidência da doença” (NEDA-3)¹ que os do grupo fingolimode (Figura 16).

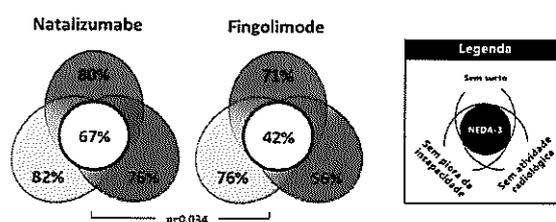


Figura 16. Ausência de evidência de atividade da doença segundo tratamento. Prosperini, 2016. (59)

NEDA: ausência de evidência da doença.

¹ NEDA-3 é uma medida combinada definida pela ausência de surtos clínicos, piora da incapacidade e atividade radiológica.

O risco de surtos dentre os pacientes tratados com natalizumabe foi 42% menor que dentre os tratados com fingolimode (HR: 0,58 [IC 95%: 0,31–1,08; p=0,087]). Não foram observadas diferenças entre os grupos para o risco de piora da incapacidade (HR: 0,94 [IC 95%: 0,51–1,74]; p=0,84), assim como a proporção de pacientes que apresentaram redução a incapacidade (p=0,565). Já o risco de apresentar atividade radiológica foi significativamente menor no grupo natalizumabe que no grupo fingolimode (HR: 0,48 [IC 95%: 0,28–0,81]; p=0,006).

Os autores concluíram a favor da superioridade do natalizumabe frente ao fingolimode em termos de efetividade em pacientes com EMRR não respondedores à primeira linha de tratamento.

Carruthers, 2014 (53)

Carruthers *et al.*, 2014 (53), conduziram um estudo retrospectivo com o objetivo de investigar os desfechos do tratamento com natalizumabe em comparação ao fingolimode para uma coorte de pacientes cujo tratamento foi eleito com auxílio de sorologia para o vírus John Cunningham (JCV).

Os dados foram coletados em base de dados entre janeiro de 2011 e dezembro de 2012. Todos os prontuários de pacientes que iniciaram fingolimode ou natalizumabe neste período foram revisados. Foram excluídos pacientes previamente expostos a mais de três doses de natalizumabe, pacientes que apresentavam outras formas clínicas de EM que não EMRR, pacientes que tiveram o tratamento decidido de acordo com questões do seguro saúde, e pacientes sem seguimento após início do tratamento. O principal desfecho clínico foi a ocorrência de um novo surto em mais de 30 dias após início do tratamento.

Foram incluídos 69 pacientes tratados com natalizumabe e 36 tratados com fingolimode. A média de seguimento foi de 1,5 ano para ambos os grupos. Do total de pacientes, apenas 19,4% no grupo fingolimode e 13% no grupo natalizumabe não haviam sido previamente tratados, o que aproxima a amostra deste estudo à população da análise.

Os pacientes tratados com natalizumabe apresentaram um maior tempo até o surto, porém a diferença entre os grupos não foi estatisticamente significativa na análise não ajustada. Com a inclusão de diferentes grupos de potenciais fatores de confundimento no modelo passou-se a observar uma diferença significativa entre os grupos de tratamento (Tabela 14).

Adicionalmente, pacientes tratados com natalizumabe apresentaram menor risco de surtos em cada modelo.

O tempo até o evento inflamatório seguinte (surto ou nova lesão intensificada por gadolínio) em mais de 30 dias após início do tratamento foi significativamente maior para o natalizumabe que para o fingolimode para todas as análises mostradas na Tabela 14.

Tabela 14. Modelos ajustados e *hazard ratio* para sobrevida livre de surtos e livre de eventos inflamatórios. Carruthers, 2014. (53)

Modelo	Tempo até o surto seguinte	Tempo até o surto seguinte ou evento em ressonância
	(HR; IC 95%; p)	(HR; IC 95%; p)
Modelo Cox não ajustado	2,20 (0,87-5,55) p= 0,095	2,31 (1,03-5,17) p= 0,041
Modelo Cox ajustado (idade, duração da doença, gênero)	2,76 (1,06-7,20) p= 0,038	2,93 (1,28-6,68) p= 0,011
Modelo de Cox com ponderação pelo inverso da probabilidade (idade, duração da doença, gênero)	2,61 (1,06-6,41) p=0,037	2,58 (1,16-5,71) p= 0,020
Modelo Cox ajustado (idade, duração da doença, gênero, presença de lesões intensificadas por gadolínio no último ano)	2,85 (1,04-7,82) p= 0,042	3,17 (1,30-7,77) p= 0,011
Modelo de Cox com ponderação pelo inverso da probabilidade (idade, duração da doença, gênero, presença de lesões intensificadas por gadolínio no último ano)	2,60 (1,06-6,40) p= 0,037	2,62 (1,19-5,78) p= 0,017
Modelo Cox ajustado (idade, duração da doença, gênero, presença de lesões intensificadas por gadolínio no último ano, tratamento prévio com interferona, tratamento prévio com glatirâmer)	3,17 (1,11-9,08) p= 0,031	3,00 (1,19-7,54) p= 0,020
Modelo de Cox com ponderação pelo inverso da probabilidade (idade, duração da doença, gênero, presença de lesões intensificadas por gadolínio no último ano, tratamento prévio com	2,61 (1,04-6,57) p= 0,041	2,38 (1,05-5,40) p= 0,037

interferona, tratamento prévio com glatirâmer)

HR: *hazard ratio*; IC: intervalo de confiança.

A terapia foi descontinuada por 36,2% e 22,2% dos pacientes tratados com natalizumabe e fingolimode, respectivamente. As principais razões estão descritas na Tabela 15. Ao todo, 11,6% dos pacientes tratados com natalizumabe apresentaram conversão sorológica do JCV. Não houve relatos de LEMP.

Tabela 15. Razões para descontinuação do tratamento. Carruthers, 2014. (53)

	Natalizumabe (%)	Fingolimode (%)
Nº total de descontinuações	25 (36,2)	8 (22,2)
EAs	6 (8,7)	6 (16,7)
Reação a infusão	3 (4,3)	0
Dor de cabeça	2 (2,9)	0
Herpes zoster	1 (1,4)	0
Enzimas hepáticas elevadas	0	1 (2,8)
Palpitações	0	2 (5,6)
Dispneia	0	1 (2,8)
Rash	0	1 (2,8)
Aumento da pressão arterial	0	1 (2,8)
Atividade da doença	1 (1,4)	1 (2,8)
Gravidez	1 (1,4)	1 (2,8)
Soroconversão do JCV	6 (8,7)	NA
Anticorpos neutralizadores de natalizumabe	6 (8,7)	NA
Conveniência pessoal/logística	4 (5,8)	0
Seguro saúde	1 (1,4)	0

JCV: vírus John Cunningham; NA: não se aplica.

Concluindo, é possível observar a superioridade do natalizumabe frente ao fingolimode para desfechos de eficácia, ao aplicarmos modelos que mitiguem o risco de viés gerado por fatores confundidores.

Gajofatto, 2014 (54)

Gajofatto *et al.*, 2014 (54), conduziram um estudo retrospectivo com o objetivo de comparar as variáveis de linha de base e de resposta ao tratamento entre pacientes com EMRR tratados com natalizumabe e fingolimode em um hospital universitário na Itália.

Foram incluídos pacientes com diagnóstico de EM segundo critério McDonald's de 2005, e doença com curso remitente-recorrente. Outros critérios de inclusão foram: falha a primeira linha (por evento adverso ou ineficácia) ou pacientes virgens de tratamento com atividade da doença não adequada para medicamentos de primeira linha. Os prontuários dos pacientes elegíveis segundo estes critérios foram revisados entre outubro de 2007 e outubro de 2012.

Foram incluídos 57 pacientes tratados com natalizumabe e 37 tratados com fingolimode.

A distribuição e análise univariada das variáveis de eficácia do tratamento com natalizumabe e fingolimode estão dispostas na Tabela 16. Dentre os pacientes tratados com natalizumabe e com fingolimode, 17,5% e 33,3% tiveram pelo menos um surto durante o tratamento, respectivamente. A proporção de pacientes livres de surtos em um ano após início do tratamento foi de 86,5% para o grupo natalizumabe e 71,4% para o grupo fingolimode ($p=0,13$).

Tabela 16. Variáveis de eficácia. Gajofatto, 2014. (54)

	Natalizumabe (N=57)	Fingolimode (N=30)	p
Duração do tratamento (meses) - média (IC 95%)	26 (23–30)	22 (19–25)	0,22
Surto no primeiro ano de tratamento (N) - média (IC 95%)	0,1 (0,04–0,2) (N=52)	0,3 (0,1–0,5) (N=28)	0,09
Surto por ano durante o tratamento - média (IC 95%)	0,1 (0,04–0,2)	0,3 (0,1–0,5)	0,09
Escore EDSS durante as visitas – mediana (amplitude)			
6 meses	3 (1–7,5) (N=54)	2 (0–6) (N=28)	0,003

12 meses	2,5 (1-7) (N=51)	2 (0-6) (N=28)	0,03
18 meses	2 (1-6) (N=44)	2 (0-6) (N=28)	0,16
Lesões intensificadas por gadolínio no seguimento segundo ressonância -N (%)			
Presente	2 (3,5%)	1	0,95
Ausente	43 (75,4%)	20 (66,6%)	
NA	12 (21,1%)	9 (33,3%)	
Novas lesões em T2 em ressonância -N (%)			
Sim	8 (14%)	4 (13,3%)	0,93
Não	34 (59,7%)	16 (53,4%)	
NA	15 (26,3%)	10 (33,3%)	

NA: não se aplica; IC: intervalo de confiança.

A análise de sobrevida mostrou que pacientes tratados com fingolimode tem tendência a menor tempo até o primeiro surto em comparação com os tratados com natalizumabe ($p=0,08$). Já o modelo de regressão de Cox mostrou redução de 77% no risco de surto para os tratados com natalizumabe frente aos tratados com fingolimode após ajuste para a duração da doença, escore EDSS no início do tratamento, número de surtos no ano anterior ao início do tratamento (HR: 0,33 [IC 95%: 0,11-1,03]; $p=0,056$).

Não houve diferenças significativas entre o tempo até progressão da incapacidade para ambos os tratamentos. Foi observada uma melhora importante no escore EDSS em 7% dos pacientes de cada grupo. A presença de novas lesões em T2 e/ou lesões intensificadas por gadolínio nas ressonâncias de monitoramento foi similar entre os grupos: 21% para o natalizumabe (N=9/42) e 20% para o fingolimode (N=4/20).

Os eventos adversos ocorreram em 28,1% (n=16) e 93,3% (n=28) dos pacientes tratados com natalizumabe e fingolimode, respectivamente. Esta diferença se deu principalmente pela linfopenia que ocorreu em 23 pacientes do grupo fingolimode e em nenhum dos pacientes do natalizumabe.

Os autores concluíram que os pacientes tratados com natalizumabe tiveram menor risco de surtos em 20 meses de tratamento em comparação com os tratados com fingolimode.

Kalincik, 2014 (55)

Kalincik *et al.*, 2014 (55), conduziram um estudo retrospectivo com o objetivo de comparar os desfechos da mudança de tratamento para natalizumabe ou fingolimode em pacientes com EMRR que vivenciaram atividade da doença durante terapia com TMD injetáveis. Para isso, foram incluídos pacientes do registro australiano MBase, com EMRR, que mudaram de IFN- β ou GLA para natalizumabe ou fingolimode (intervalo entre os tratamentos <3 meses) após apresentarem surto e/ou progressão da incapacidade documentados nos seis meses anteriores. Os pacientes deveriam também ter sido tratados com natalizumabe ou fingolimode por pelo menos três meses. Foram excluídos pacientes que participaram de ECRs ou que receberam teriflunomida, dimetil fumarato, fingolimode, cladribina, mitoxantrona, natalizumabe, rituximabe, ou alentuzumabe antes do início do estudo.

Foram incluídos 792 pacientes (560 tratados com natalizumabe e 232 tratados com fingolimode). Comparado ao fingolimode, o grupo tratado com natalizumabe apresentou maior proporção de pacientes livres de surto (HR: 1,5 [IC 95%: 1,1-2,2]; p=0,02) e menor risco cumulativo de surtos (HR: 0,6 [IC 95%: 0,4-0,8]; p=0,002). A taxa anualizada de surtos foi reduzida nos dois grupos, entretanto o grupo natalizumabe apresentou uma redução significativamente maior (variando de 1,5 a 0,2) que o grupo fingolimode (variando de 1,3 a 0,4; p=0,002). Destaca-se que a diferença na taxa anualizada de surtos se manteve por dois anos após a troca (Figura 17).

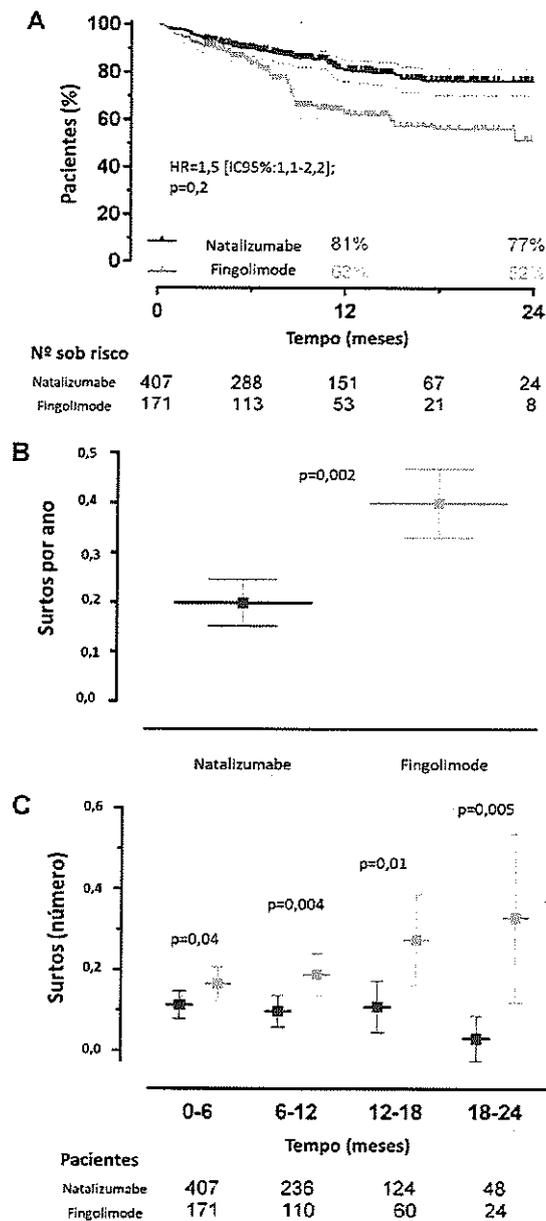


Figura 17. (A) Proporção de paciente livres de sustos clínicos; (B) taxa anualizada de surtos; (C) taxa de sustos em seis meses dentre pacientes tratados com natalizumabe ou fingolimode¹. Kalincik, 2014. (55)

¹As curvas tracejadas e as barras de erro indicam o intervalo de confiança 95%; HR: *hazard ratio*; IC: intervalo de confiança.

Não foram observadas diferenças na proporção de pacientes livres de progressão da incapacidade sustentada (natalizumabe: 89%; fingolimode: 87% em 24 meses; p=0,3), assim

como nos escores EDSS avaliados a cada seis meses (IC95%: 3,0-3,5; $p>0,1$). A área sob a curva de tempo-incapacidade anualizada foi significativamente menor para os pacientes tratados com natalizumabe que para os tratados com fingolimode (-0,12 *versus* 0,04; $p<0,001$), o que sugere redução da incapacidade ao longo do tratamento com natalizumabe. Este achado foi corroborado pela alta proporção de pacientes que apresentaram regressão sustentada da incapacidade após mudança para natalizumabe (20%) em comparação com fingolimode (11% em 24 meses; HR: 2,8 [IC95%: 1,7-4,6]; $p<0,001$).

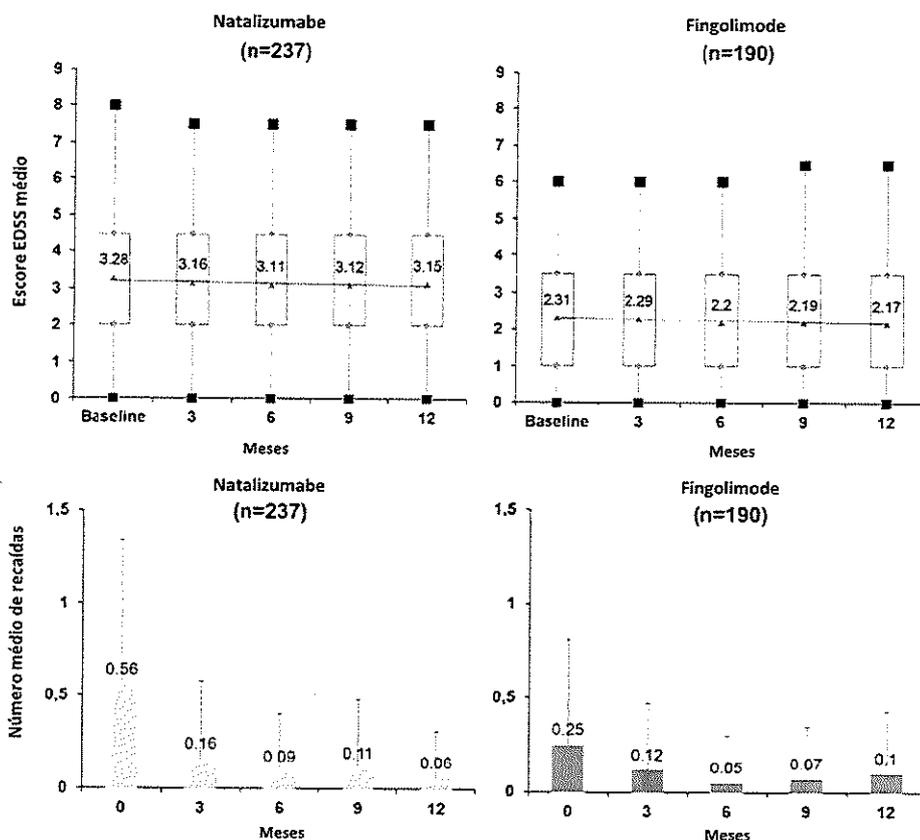
Os autores concluíram que o natalizumabe foi superior ao fingolimode para os desfechos redução de surtos e incapacidade em pacientes anteriormente tratados com IFN- β ou GLA.

Braune, 2013 (52)

Braune *et al.*, 2013 (52), conduziram um estudo observacional com o objetivo de comparar a eficácia clínica do fingolimode com o natalizumabe em segunda linha de tratamento. Os dados foram coletados em uma coorte de pacientes alemães com EMRR que começaram o tratamento com fingolimode ou natalizumabe entre 1 de fevereiro 2009 e 31 de janeiro de 2011.

Os desfechos primários foram progressão da incapacidade, medida pela piora do escore EDSS, e taxa de surtos durante 12 meses de tratamento com natalizumabe ou fingolimode. Foram incluídos 237 pacientes tratados com natalizumabe e 190 pacientes tratados com fingolimode.

A média dos escores EDSS em ambos os grupos de tratamento apresentou uma tendência a melhora, porém sem diferença estatística na variação ao longo do tempo dentro de cada grupo e na comparação entre eles (Figura 18). A média da taxa de surtos reduziu em ambos os grupos em três meses de terapia, permanecendo baixa ao longo de todo o período de observação (Figura 18).



EDSS: Escala Expandida de Estado de Incapacidade.

Figura 18. Média do escore EDSS e taxa de surtos em três meses. Braune, 2013. (52)

Adicionalmente, ambos os grupos apresentaram uma proporção parecida de pacientes com melhora ou EDSS não alterado (fingolimode: 80,53%; natalizumabe: 79,32%) e deteriorado (fingolimode: 19,47%; natalizumabe: 20,68%). Apesar do grupo fingolimode apresentar maior proporção de pacientes livres de atividade clínica da doença (71,5%), a diferença em relação ao grupo natalizumabe (62,03%) não foi significativa.

No período de 12 meses, os dois grupos de tratamento apresentaram resultados similares para a proporção de pacientes livres de surtos (natalizumabe: 71,73%; fingolimode: 75,79%; $p=0,35$), livres de progressão (natalizumabe: 82,70%; fingolimode: 87,37%; $p=0,18$) ou livres de progressão e surtos (natalizumabe: 62,03%; fingolimode: 71,05%; $p=0,05$).

Os autores concluíram que a eficácia do fingolimode e do natalizumabe para o tratamento de EMRR em segunda linha foi similar durante os 12 primeiros meses de tratamento.

5.5.3 Análise da qualidade da evidência

A classificação da qualidade da evidência é feita por desfecho, conforme detalhado na Tabela 17.

Tabela 17. Classificação da qualidade da evidência.

Desfecho	Classificação
Taxa anualizada de surtos	() Alta (X) Moderada () Baixa () Muito baixa
Proporção de pacientes livres de surtos	() Alta (X) Moderada () Baixa () Muito baixa
Proporção de pacientes que apresentaram surtos	() Alta (X) Moderada () Baixa () Muito baixa
Média de surtos	() Alta (X) Moderada () Baixa () Muito baixa
Tempo até o primeiro surto ou surto seguinte	() Alta (X) Moderada () Baixa () Muito baixa
Progressão da incapacidade confirmada em 12 ou 24 semanas	() Alta (X) Moderada () Baixa () Muito baixa
Progressão da incapacidade em 12 ou 24 meses	() Alta (X) Moderada () Baixa () Muito baixa
Score EDSS	() Alta (X) Moderada () Baixa () Muito baixa
Proporção de pacientes livres de progressão	() Alta (X) Moderada () Baixa () Muito baixa
Regressão sustentada da incapacidade	() Alta (X) Moderada () Baixa () Muito baixa
Tempo até progressão da incapacidade	() Alta (X) Moderada () Baixa () Muito baixa
Atividade da doença clínica	() Alta (X) Moderada () Baixa () Muito baixa
NEDA	() Alta (X) Moderada () Baixa () Muito baixa
Descontinuação por eventos adversos	() Alta (X) Moderada () Baixa () Muito baixa
Descontinuação	() Alta (X) Moderada () Baixa () Muito baixa
Segurança	() Alta (X) Moderada () Baixa () Muito baixa
Desfechos de ressonância magnética	() Alta (X) Moderada () Baixa () Muito baixa
Tempo até evento em ressonância magnética	() Alta (X) Moderada () Baixa () Muito baixa

EDSS: Escala Expandida de Estado de Incapacidade; NEDA: ausência de evidência de atividade da doença.

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

Tabela 18. Estudos incluídos para análise (metanálises em rede).

Autor, data	Lucchetta, 2018 (49)	Tramacere, 2015 (50)	Del Santo, 2012 (51)
Pais onde estudo foi realizado	-	-	-
Desenho	Metanálise em rede.	Metanálise em rede	Metanálise em rede.
População	Pacientes adultos com EMRR.	Pacientes adultos com EMRR.	Pacientes adultos com EMRR.
Intervenção e comparadores	Fumarato de dimetila 240 mg, duas vezes ao dia; fingolimode 0,5 mg/dia; acetato de glatirâmer 20 mg/dia; betainterferona 1a 30 µg por semana; betainterferona 1a 44 µg, três vezes por semana; betainterferona 1a 250 µg em dias alternados; natalizumabe 300 mg/mês; ocrelizumabe 600 mg a cada seis meses e placebo. ¹	Betainterferona 1b e 1a, acetato de glatirâmer, natalizumabe, mitoxantrona, fingolimode, teriflunomida, fumarato de dimetila, alemtuzumabe, betapeginterferona 1a, daclizumabe, laquinimode, azatioprina e imunoglobulinas. ¹	Betainterferona, glatirâmer, natalizumabe e fingolimode ¹
Defeitos principais	Taxa anualizada de surtos, progressão da incapacidade confirmada em 12 semanas, progressão da incapacidade confirmada em 24 semanas e descontinuação por eventos adversos.	Proporção de pacientes que apresentaram surtos em 12 e 24 meses, proporção de pacientes com piora da incapacidade em 24 meses e descontinuação do tratamento por evento adverso em 12 meses e 24 meses.	Proporção de pacientes livres de surtos em um ano.

Taxa anualizada de surtos:

- Natalizumabe vs. fingolimode HR: 0,67 (IC 95%: 0,55-0,81)
- Progressão da incapacidade confirmada em 12 semanas:
- Natalizumabe vs. fingolimode RR: 0,73 (IC 95%: 0,52-1,00)

Surtos em 12 meses

- Natalizumabe vs. fingolimode RR: 0,89 (IC 95%: 0,66-1,21)

Surtos em 24 meses

Risco de surto de estar livre de surto foi estatisticamente similar entre os tratados com fingolimode que dentre os

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Biogen Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda.

Autor, data	Lucchetta, 2018 (49)	Tramacere, 2015 (50)	Del Santo, 2012 (51)
	<u>Progressão da incapacidade confirmada em 24 semanas</u>		
	• Natalizumabe vs. fingolimode RR: 0,68 (IC 95%: 0,49-0,94)	• Natalizumabe vs. fingolimode RR: 0,77 (IC 95%: 0,36-0,95)	tratados com natalizumabe (HR: 0,93 [IC95%:0,82-1,07])
	<u>DEAs em 96 semanas</u>	<u>Plora da incapacidade em 24 meses</u>	
	• Natalizumabe vs. fingolimode RR: 1,10 (IC 95%: 0,35-3,20)	• Natalizumabe vs. fingolimode RR: 0,75 (IC 95%: 0,54-1,04)	
		<u>Descontinuação do tratamento por evento adverso em 24 meses</u>	
		• Natalizumabe vs. fingolimode RR: 0,91 (0,52-1,59)	
Limitações	Apresenta diferenças nos períodos de avaliação dos desfechos; desfechos de qualidade de vida ausentes, descritos de forma precária ou mensurados de forma heterogênea.	Não é um estudo de comparação direta. Não foram reportados dados de DEAs em 12 meses para a comparação natalizumabe vs. fingolimode.	Não apresentar outros desfechos clínicos relevantes para a EMRR.
Nível de evidência/Grau de recomendação	1A/A	1A/A	1A/A

DEAs: descontinuação por evento adverso; ECR: ensaio clínico randomizado; IC: intervalo de confiança; ICr: intervalo de credibilidade; ND: não disponível; RR: risco relativo; HR: hazard ratio; EDSS: Escala Expandida de Estado de Incapacidade. ¹ Apenas os dados da comparação natalizumabe e fingolimode serão considerados.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Biogen Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda.

Tabela 19. Estudos incluídos para análise (estudos de mundo real).

Autor, data	Guger, 2017 (61)	Barbin, 2016 (56)	Baronchii, 2016 (57)	Koch-Henriksen, 2016 (58)	Lanzillo, 2016 (60)
País onde estudo foi realizado	Austria	França	Itália	Dinamarca	Itália
Desenho	Estudo observacional retrospectivo	Estudo observacional retrospectivo	Estudo observacional retrospectivo	Estudo observacional retrospectivo	Estudo observacional retrospectivo
População	Pacientes com EMRR que iniciaram tratamento com natalizumabe ou fingolimode a partir de 2011 e se mantiveram em terapia por pelo menos 24 meses	Pacientes com EMRR de idade entre 0-5,5, que iniciaram tratamento com natalizumabe ou fingolimode entre 01 de janeiro de 2011 e 01 de janeiro de 2013, com exames de ressonância disponíveis e avaliação do escore EDSS um ano antes do início do tratamento	Pacientes com EMRR, com idade <18 anos, tratamento com imunossupressores no ano anterior, curso progressivo da EM e tratamento prévio com natalizumabe ou fingolimode	Pacientes com EMRR que iniciaram o tratamento com natalizumabe ou fingolimode entre janeiro de 2011 e outubro de 2015	Pacientes com diagnóstico definitivo de EMRR e tratados pelos últimos 24 meses consecutivos com fingolimode ou natalizumabe
Intervenção e comparadores	Natalizumabe (N=246) Fingolimode (N=332)	Natalizumabe (N=326) Fingolimode (N=303)	Natalizumabe (N=126) Fingolimode (N=140)	Natalizumabe (N=464) Fingolimode (N=464)	Natalizumabe (N=101) Fingolimode (N=78)
Desfechos principais	Taxa anualizada de surto, proporção de pacientes com surto e melhora no escore EDSS	Proporção de pacientes com surto, progressão da incapacidade, proporção de lesões intensificadas por gadolínio e de pacientes com nova lesão T2 e tempo	Segurança, proporção de pacientes livres de surto, taxa anualizada de surto, tempo até piora da incapacidade, redução da incapacidade, proporção de pacientes com	Taxa anualizada de surto, taxa de surto tratada com esteroide, tempo até primeiro surto e proporção de pacientes com melhora ou	Taxa anualizada de surto, variação do escore EDSS, aumento do escore EDSS e redução do escore EDSS

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Biogen Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda.

Autor, data Guger, 2017 (61) Barbin, 2016 (56) Baroncini, 2016 (57) Koch-Henriksen, 2016 (58) Lanzillo, 2016 (60)

mediano entre início do tratamento e primeiro surto	atividade cerebral na ressonância magnética	piora do escore EDSS durante o tratamento
<ul style="list-style-type: none"> • Taxa anualizada de surto em 24 meses de terapia: natalizumabe-0,09 (DP=0,28); fingolimode- 0,19 (DP=0,45); • Proporção de pacientes com surto: natalizumabe- 20,7%; fingolimode- 23,2%; • Média de melhora no escore EDSS: natalizumabe-0,296 (DP=0,87); fingolimode- 0,095 (DP=0,93). 	<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes tratados com fingolimode tiveram maior proporção de surtos, de pacientes com pelo menos uma lesão intensificada por gadolínio e de pacientes com nova lesão T2 em comparação com os pacientes tratados com natalizumabe nos anos um e dois; • Um número significativamente maior de pacientes tratados com fingolimode (1º ano: 30,4%; 2º ano: 41,7%) teriam pelo menos um surto no 1º e 2º anos de terapia em comparação com os pacientes tratados com natalizumabe (1º ano: 21,1% [p=0,0092]; 2º ano: 30,9% [p=0,0059]); • Significativamente mais pacientes do grupo fingolimode que do grupo natalizumabe apresentariam lesões intensificadas por gadolínio (ano 1: p<0,0001; ano 	<ul style="list-style-type: none"> • Descontinuação do tratamento significativamente maior no grupo natalizumabe (33%) que no fingolimode (11%; p<0,001); • Tempo mediano até descontinuação: natalizumabe- 13,9 meses (DP:7,2); fingolimode- 17,4 meses (DP:4,3); • A proporção de pacientes livres de surto foi significativamente maior para pacientes tratados com natalizumabe que para os tratados com fingolimode, para as análises da população com intenção de tratar (HR: 0,55 [IC95%: 0,31-0,97]; p=0,040), e da população em tratamento (HR: 0,35 [IC95%: 0,18-0,70]; p=0,003); • A média da taxa anualizada de surto foi significativamente menor para o natalizumabe que para o fingolimode;
	<ul style="list-style-type: none"> • Taxas anualizadas de surto para natalizumabe caíram de 1,06 antes do tratamento para 0,296 durante o tratamento (IC95%: 0,26-0,34; p<0,001), para o fingolimode estas taxas foram de 1,05 antes do tratamento para 0,307 durante o tratamento (IC95%:0,27-0,35; p<0,001), respectivamente. • A razão da taxa de surto entre os grupos de tratamento foi similar (0,93 [IC95%:0,74-1,17]; p=0,53); • Tempo até primeiro surto: natalizumabe- 2,55 anos; fingolimode-2,56 anos; • Probabilidade de se manter livre de surto em dois anos: natalizumabe- 0,61; fingolimode- 0,63 (p=0,76); 	<ul style="list-style-type: none"> • A redução na taxa anualizada de surto pré e pós tratamento foi observada em 88,9% dos pacientes tratados com natalizumabe em 88,7% dos pacientes tratados com fingolimode, com redução significativa nos dois grupos (p<0,002); • A taxa anualizada de surto em 24 meses de seguimento foi de 0,22 (DP=0,47) no grupo natalizumabe e de 0,22 (DP=0,54) no grupo fingolimode (p=0,80); • Aumento no escore EDSS: natalizumabe: 17,6%; fingolimode: 31,0%; • Redução no escore EDSS: natalizumabe: 12,0%; fingolimode: 1,4%; • A variação do escore EDSS após 24 meses de tratamento favoreceu o uso de natalizumabe (natalizumabe: -

Resultados

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Biogen Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda.

Autor, data	Guger, 2017 (61)	Barbin, 2016 (56)	Baroncini, 2016 (57)	Koch-Henriksen, 2016 (58)	Lanzillo, 2016 (60)
		<p>2: p=0,0025) ou nova lesão T2 (ano 1: p<0,0001; ano 2: p=0,0010);</p> <p>• O tempo mediano entre início do tratamento e primeiro surto foi comparável entre os grupos de tratamento (fingolimode: 138,5 dias [quartis: 59,5-233]; natalizumabe: 135 dias [quartis: 83-239]).</p>	<p>• O tempo até piora da incapacidade foi similar para ambos os tratamentos nas análises por intenção de tratamento (HR: 1,61 [IC 95%: 0,72-3,60]; p=0,246) e em tratamento (HR: 0,91 [IC95%: 0,26-3,33]; p=0,881);</p> <p>• O uso de natalizumabe mostrou maior propensão a melhorar da incapacidade que o tratamento com fingolimode nas análises por intenção de tratamento (HR: 2,82 [IC95%: 1,01-7,86]; p=0,047) e em tratamento (HR: 2,88 [IC95%: 1,04-7,95]; p=0,041);</p> <p>• O número de pacientes com atividade cerebral na ressonância magnética foi menor no natalizumabe que no fingolimode nos anos um (6% vs. 31%; p<0,001) e dois (0% vs. 10%; p=0,026).</p>	<p>40,1%, 31,0% e 28,9%; 0,06 [DP=0,76]; fingolimode: 39,9%, 32,5% e +0,36 [DP= 0,62]; p<0,004), respectivamente (p=0,86).</p>	
Limitações	Dados de ressonância não informados durante o período observacional.	Dados não informados, principalmente os de ressonância magnética que	Ausência de um protocolo específico para realização de ressonância magnética do	Ausência de dados de ressonância magnética, principalmente durante o tratamento.	Ausência de dados de ressonância magnética.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Biogen Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda.

Autor, data	Guger, 2017 (61)	Barbin, 2016 (56)	Baroncini, 2016 (57)	Koch-Henriksen, 2016 (58)	Lanzillo, 2016 (60)
Nível de evidência/Grau de recomendação	2B/B	2B/B	2B/B	2B/B	2B/B

não são sistematicamente registrados. cérebro e falta de uma central para leitura destes exames.

EGR: ensaio clínico randomizado; IC: Intervalo de confiança; ND: não disponível; HR: hazard ratio; EDSS: Escala Expandida de Estado de Incapacidade.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Biogen Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda.

Tabela 20. Estudos incluídos para análise (estudos de mundo real-continuação).

Autor, data	Prosperini, 2016 (59)	Carruthers, 2014 (53)	Gajofatto, 2014 (54)	Kalinick, 2014 (55)	Braune, 2013 (52)
Pais onde estudo foi realizado	Itália	Estados Unidos	Itália	Austrália	Alemanha
Desenho	Estudo observacional retrospectivo	Estudo observacional retrospectivo	Estudo observacional retrospectivo	Estudo observacional retrospectivo	Estudo observacional
População	Pacientes com EMRR não respondedores à primeira linha de tratamento	Pacientes com EMRR em tratamento com fingolimode ou natalizumabe	Pacientes com EMRR, com falha a primeira linha ou atividade da doença não adequada para primeira linha em pacientes virgens de tratamento	Pacientes com EMRR, que mudaram de IFN- β ou GLA para natalizumabe ou fingolimode após apresentarem recada e/ou progressão da incapacidade documentados nos seis meses anteriores	Pacientes com EMRR que iniciaram o tratamento com fingolimode ou natalizumabe entre 1 de fevereiro 2009 e 31 de janeiro de 2011
Intervenção e comparadores	Natalizumabe (N=110) Fingolimode (N=110)	Natalizumabe (N=69) Fingolimode (N=36)	Natalizumabe (N=57) Fingolimode (N=37)	Natalizumabe (N=560) Fingolimode (N=232)	Natalizumabe (N=237) Fingolimode (N=190)
Desfechos principais	NEEDA-3; risco de surto, piora da incapacidade, atividade radiológica e redução a incapacidade em 24 meses	Ocorrência de um novo surto em mais de 30 dias após início do tratamento e segurança	Surtos no primeiro ano de tratamento, proporção de pacientes livres de surto, risco de surto, presença de novas lesões em T2 e/ou lesões intensificadas nas ressonâncias, melhora no escore EDSS	Proporção de pacientes livres de surto, taxa anualizada de surtos, proporção de pacientes livres de progressão da incapacidade sustentada em seis meses, escore EDSS	Progressão, medida pela piora do escore EDSS, e taxa de surtos durante 12 meses de tratamento com natalizumabe ou fingolimode

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Biogen Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda.

Autor, data	Prosperini, 2016 (59)	Carruthers, 2014 (53)	Gajofatto, 2014 (54)	Kalinick, 2014 (55)	Braune, 2013 (52)
	<ul style="list-style-type: none"> • Uma maior proporção de pacientes tratados com naltalzumabe apresentou "ausência de evidência da doença" (NEDA-3) que os do grupo fingolimode - naltalzumabe: 67%; fingolimode: 42%; p=0,034; • O risco de surto foi menor dentre os pacientes tratados com naltalzumabe em comparação com fingolimode (HR:0,58 [IC95%: 0,31-1,08; p=0,087]); • Não foram reportadas diferenças estatisticamente significativas para risco de incapacidade (HR: 0,94 [IC95%: 0,51-1,74]; p=0,84) e redução da incapacidade (p=0,565); • O risco de apresentar atividade em ressonância magnética foi significativamente menor no grupo naltalzumabe que no grupo fingolimode (HR: 0,48 [IC95%: 0,28-0,81]; p=0,006). 	<ul style="list-style-type: none"> • Tempo até surto seguinte foi superior para o naltalzumabe comparado ao fingolimode (HR:2,20 [IC95%: 0,87-5,55] p= 0,095); • Tempo até surto seguinte ou evento em ressonância foi superior para o naltalzumabe comparado ao fingolimode (HR: 2,31 [IC95%: 1,03-5,17]; p= 0,041). • Descontinuação: naltalzumabe: 36,2%; fingolimode: 22,2%; • 11,6% dos pacientes tratados com naltalzumabe apresentaram conversão sorológica do JCV 	<ul style="list-style-type: none"> • Proporção de pacientes com pelo menos um surto durante o tratamento: naltalzumabe-17,5%; fingolimode-33,3%; • Proporção de pacientes livres de surto naltalzumabe-86,5%; fingolimode-71,4%; • Risco de surto foi 77% menor para os tratados com naltalzumabe que para os tratados com fingolimode (HR: 0,33 [IC95%: 0,11-1,03]; p=0,056); • Presença de novas lesões T2 e/ou lesões intensificadas nas ressonâncias de seguimento foi similar entre os grupos: naltalzumabe-21%; fingolimode-20%; • Melhor hora importante no escore EDSS em 7% dos pacientes de cada grupo; • Interrupção de tratamento: naltalzumabe- 52,6%; fingolimode- 26,7%; 	<ul style="list-style-type: none"> • Naltalzumabe apresentou maior proporção de pacientes livres de surto (HR: 1,5 [IC 95%: 1,1-2,2]; p=0,02) e menor risco cumulativo de surtos (HR: 0,6 [IC 95%: 0,4-0,8]; p=0,002) que os tratados com fingolimode; • O grupo naltalzumabe apresentou uma redução significativamente maior (variando de 1,5 a 0,2) que o grupo fingolimode (variando de 1,3 a 0,4; p=0,002) na taxa anualizada de surto; • A proporção de pacientes livres de progressão da incapacidade sustentada foi similar entre os grupos (naltalzumabe: 89%; fingolimode: 87% em 24 meses; p=0,3); • Os escores EDSS também foram similares entre os grupos (IC95%: 3,0 -3,5; p>0,1); • A área sob a curva de tempo-incapacidade 	<ul style="list-style-type: none"> • Foi observada melhora na média dos escore EDSS sem ambos os grupos entre o <i>baseline</i> e o mês 12, entretanto sem diferença estatisticamente significativa; • Em 12 meses, a taxa de surtos foi reduzida nos dois grupos (naltalzumabe: 0,06; fingolimode: 0,1); • Proporção de pacientes com EDSS melhorado ou não alterado- fingolimode: 80,53%; naltalzumabe: 79,32%; • Proporção de pacientes livres de surtos - naltalzumabe: 71,73%; fingolimode: 75,79%; p=0,35; • Proporção de pacientes livres de progressão - naltalzumabe: 82,70%; fingolimode: 87,37%; p=0,18; • Proporção de pacientes livres de surto ou progressão - naltalzumabe: 62,03%; fingolimode: 71,05%; p=0,05.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Biogen Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda.

Autor, data	Prosperini, 2016 (59)	Carruthers, 2014 (53)	Gajofatto, 2014 (54)	Kalinicki, 2014 (55)	Braune, 2013 (52)
Limitações	Tamanho amostral reduzido e vieses que não foram identificados e considerados na análise de sensibilidade.	Os resultados não são aplicáveis à eficácia relativa geral do natalizumabe e do fingolimode. O estudo também não incluiu desfechos que avaliaram novas lesões T2 ou progressão da incapacidade pelo EDSS.	Ausência de protocolos padronizados para realização de ressonâncias magnéticas durante o tratamento.	Duração do seguimento, uma vez que <10% dos pacientes foram seguidos por >2 anos após a troca de tratamento.	Não apresenta dados de ressonância magnética.
Nível de evidência/Grau de recomendação	2B/B	2B/B	2B/B	2B/B	2B/B

ECR: ensaio clínico randomizado; JC: intervalo de confiança; ND: não disponível; HR: hazard ratio; EDSS: Escala Expandida de Estado de Incapacidade; IFN- β : betainterferona; GLA: acetato de glatirâmer.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Biogen Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda.

5.6 Outras evidências

Foram descritas separadamente nessa seção evidências científicas provenientes de mídias não recomendadas pelas Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde. (48) Tais estudos são considerados como fonte de informação adicional.

Butzkueven, 2018 (67)

Butzkueven *et al.* (2018) (67) publicaram em congresso os dados do ECR REVEAL, com o objetivo de examinar a eficácia do natalizumabe com comparação direta com o fingolimode. Neste ECR aberto, os pacientes foram randomizados para receberem natalizumabe intravenoso 300 mg a cada 4 semanas ou fingolimode 0,5 mg por via oral diariamente.

Foram incluídos 54 pacientes tratados com natalizumabe e 54 com fingolimode. O seguimento mediano foi de 40,1 semanas (amplitude: 7,1-64,7) para o natalizumabe e de 36,7 (amplitude: 7,0-64,1). Pacientes tratados com natalizumabe tiveram menor média de lesões em T1 intensificadas por gadolínio que aqueles tratados com fingolimode na semana 4 e essa diferença tornou-se significativa na semana 12. Em 24 semanas, os pacientes do grupo natalizumabe acumularam novas lesões em T1 intensificadas por gadolínio em uma taxa significativamente menor (0,022 novas lesões por semana) que os pacientes do grupo fingolimode (0,089 novas lesões por semana; p-valor=0,004).

Pacientes tratados com fingolimode apresentaram maior risco que os tratados com natalizumabe de desenvolver novas lesões em T1 intensificadas por gadolínio (HR fingolimode *versus* natalizumabe: 1,678 [IC 95%: 0,865-3,255]; p-valor=0,126), com probabilidade cumulativa de desenvolvimento de ≥ 1 lesão de 40,7% e 58,0%, respectivamente. O grupo fingolimode também apresentou maior risco de desenvolver ≥ 2 novas lesões (HR: 4,053 [IC 95%: 1,474-11,144]; p-valor=0,007).

Os pacientes tratados com fingolimode também tiveram maior risco de apresentar surto que aqueles tratados com natalizumabe (HR: 12,184 [IC 95%: 1,552-95,634]; p-valor=0,017). A taxa anualizada de surtos foi 83% menor para o grupo natalizumabe que para o fingolimode (p-valor=0,023).

Os eventos adversos foram consistentes com os perfis de segurança do natalizumabe e fingolimode.

Os autores concluíram que o natalizumabe apresentou maior eficácia sobre o fingolimode.

Segurança de natalizumabe

No atual PCDT de EM, faz-se uma menção a critérios de segurança que devem ser avaliados pelo médico e discutidos com o paciente no momento da escolha de tratamento com natalizumabe, que também constam na bula do medicamento (45):

“Devido ao aumento do risco de desenvolver LEMP, os benefícios e riscos do tratamento com natalizumabe devem ser considerados individualmente pelo médico especialista e pelo paciente: Pacientes que tenham todos os três fatores de risco para desenvolver LEMP (resultado positivo para anticorpo anti-JCV, mais de 2 anos de tratamento com natalizumabe e terapia anterior com imunossupressor) apresentam um risco significativamente maior de desenvolver LEMP. Para pacientes que tenham todos os três fatores de risco, o tratamento com natalizumabe deve ser continuado somente se os benefícios superarem os riscos.”

Importante mencionar que de acordo com o próprio PCDT, o resultado positivo para o anticorpo anti-JCV não é motivo para a não utilização de natalizumabe.

Vale ressaltar que, desde 2016 estão disponíveis diretrizes sobre a estratificação de risco do vírus JCV e sobre o uso do teste sorológico para determinar os índices do vírus circulante (68). Com as estratégias de mitigação de risco que vêm sendo aplicadas na prática clínica, a incidência de LEMP têm se mantido estável e até diminuído, ainda que o número de pacientes utilizando natalizumabe aumente a cada ano, por longos períodos como mostram a Figura 19 e a Figura 20.

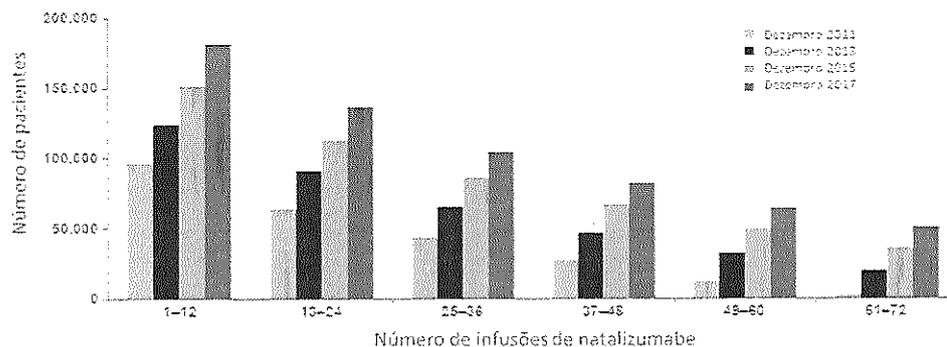


Figura 19. Número acumulado de pacientes por período de exposição a natalizumabe ao longo do tempo. Giovannoni, 2018 (68).

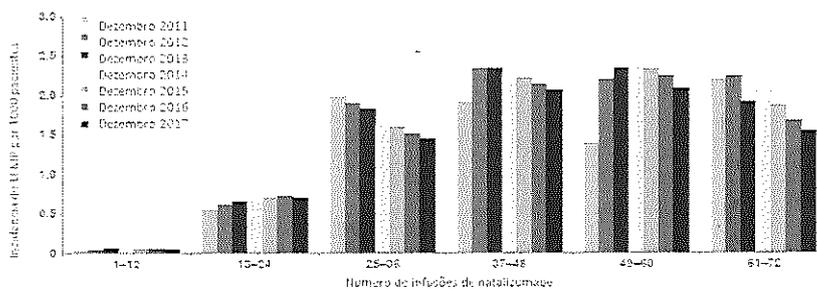


Figura 20. Incidência de LEMP por período de exposição de natalizumabe. Giovannoni, 2018 (68).

Além disso, há um programa observacional com dados de dez anos de acompanhamento dos pacientes em tratamento com natalizumabe (Tysabri Observational Program – TOP), que revela dados de manutenção da eficácia e da segurança do produto mesmo em pacientes que utilizam o medicamento por longos períodos (Tabela 21. Incidência de infecções oportunistas e LEMP em pacientes em tratamento com natalizumabe. Adaptado de Kappos, 2018 Tabela 21)(40).

Tabela 21. Incidência de infecções oportunistas e LEMP em pacientes em tratamento com natalizumabe. Adaptado de Kappos, 2018

Tipo de EAS	Exposição total (26.060 pacientes-ano; N=6.148)		Primeiros 3 anos em tratamento (15.773 pacientes-ano; N=6.148)		Mais de 3 anos em tratamento (10.245 pacientes-ano; N=3719)	
	Pacientes com evento, n (%)	Taxa de incidência (95% IC), eventos por paciente-ano	Pacientes com evento, n (%)	Taxa de incidência (95% IC), eventos por paciente-ano	Pacientes com evento, n (%)	Taxa de incidência (95% IC), eventos por paciente-ano
Infecções oportunistas	71 (1,2%)	0,003 (0,002-0,003)	28 (0,5%)	0,002 (0,001-0,003)	44 (1,2%)	0,004 (0,003 – 0,006)

LEMP confirmada	52 (0,8%)	0,003 (0,002-0,003)	17 (0,3%)	0,002 (0,001-0,003)	35 (0,9%)	0,003 (0,002-0,005)
------------------------	-----------	---------------------	-----------	---------------------	-----------	---------------------

Estes dados reforçam a segurança de natalizumabe em longo prazo e a recomendação da CONITEC de que o risco seja avaliado pelo profissional e discutido com o paciente, mesmo em casos de confirmação de presença do vírus JC.

6 ANÁLISE ECONÔMICA

6.1 Objetivo

Realizar uma análise de custo-efetividade de natalizumabe no tratamento da EMRR após primeira falha de tratamento.

6.2 População-alvo

Pacientes adultos com EMRR após a primeira falha terapêutica.

6.3 Horizonte da análise e características demográficas da coorte

O horizonte de tempo considerado na análise foi tempo de vida, sendo considerado um tempo de acompanhamento de até 50 anos, com pacientes em idade inicial média inicial de 36 anos, sendo 70% do sexo feminino. (65)

6.4 Perspectiva

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

6.5 Comparadores

Fingolimode.

6.6 Taxa de desconto

Uma taxa de desconto anual de 5% para custos e desfechos foi aplicada, de acordo com as recomendações das Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde, publicado pelo Ministério da Saúde. (69)

6.7 Desfechos considerados

O desfecho de saúde considerado foi anos de vida ajustados à qualidade (QALYs).

Os desfechos econômicos contemplados foram custos médicos diretos, considerando os custos com recursos médicos utilizados diretamente no tratamento do paciente, incluindo custos com medicamentos, monitoramento, manejo de EAs e surtos relacionados a EM.

6.8 Modelo econômico

Um modelo de Markov foi desenvolvido em Microsoft Excel®, com o objetivo de simular a evolução da doença. Os dois principais desfechos relacionados a EMRR são a progressão da doença e a incidência de surtos relacionados a ela, sendo a redução destes desfechos o principal objetivo dos estudos em EM. Desta forma, este modelo busca representar os seguintes eventos:

- Incidência de surtos;
- Progressão da incapacidade;
- Evolução da EMRR para EMSP;
- Mortalidade;
- Incidência de EAs;
- Descontinuação do tratamento.

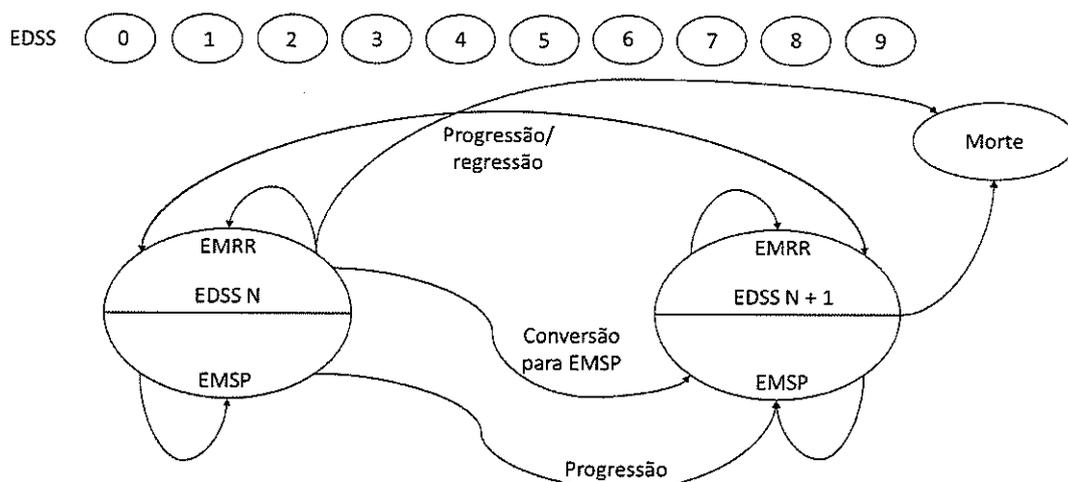
Os estados definidos para a matriz de transição foram definidos com base no escore de EDSS (EDSS 0-9), tanto para EMRR, quanto para EMSP, sendo todos os parâmetros que definem o modelo relacionados a esta escala.

Os pacientes iniciam o modelo distribuídos por EDSS de acordo com a distribuição de linha de base, conjugada, encontrada no estudo AFFIRM. A cada ciclo do modelo, definido como anual, os pacientes podem permanecer no estado em que se encontram, regredir ou progredir seu EDSS em EMRR, descontinuar o tratamento, evoluir para EMSP, permanecer em EMRR ou EMSP ou vir a óbito. Para pacientes que progridem para EMSP, assume-se que não há possibilidade de melhora no EDSS, apenas manutenção ou progressão da incapacidade. A probabilidade de transição basal (para pacientes não tratados) foi definida de acordo com a história natural da doença e o efeito do tratamento, aplicado à linha de base, que permite a redução dos desfechos relacionados a EM. Pacientes que atingem escore de EDSS ≥ 7 , evoluem para EMSP e aqueles que apresentam intolerância ao tratamento passam para um estado de

não tratamento e continuam a evoluir pelos estados de EDSS de acordo com a história natural da doença. Assume-se que o tratamento não influencia diretamente a mortalidade dos pacientes, porém, seu efeito quanto a progressão da doença pode proporcionar um aumento na sobrevida, uma vez que a mortalidade é diretamente relacionada ao estado de EDSS.

Custos e valores de utilidade próprios são aplicados diretamente aos estados de EDSS nos quais o modelo se baseia. Desta forma, a pacientes em cada estado de EDSS serão atribuídos custos e valores de qualidade de vida adequados ao grau de comprometimento decorrente da doença em que se encontram.

A Figura 21 apresenta uma representação esquemática do modelo econômico de natalizumabe em comparação com fingolimode.



EMRR: Esclerose múltipla remitente-recorrente; EMSP: Esclerose múltipla secundariamente progressiva; EDSS: *Expanded disability status scale*.

Figura 21. Estrutura do modelo de Markov.

6.9 Dados de eficácia

Características da população

Os dados demográficos da população modelada (idade média, distribuição de homens e mulheres e escore EDSS) foram definidas de acordo com os da população ITT do estudo AFFIRM e estão apresentadas na Tabela 22.

Tabela 22. Características demográficas da população modelada. (65)

Parâmetros (em linha de base)	Valor
Idade (anos)	36
% Homens (em EM-RR)	30%
EDSS	
0-0,5	5,7%
1-1,5	29,8%
2-2,5	32,7%
3-3,5	20,0%
4-4,5	8,9%
5-5,5	2,2%
6-6,5	0,6%
7-7,5	0,0%
8-8,5	0,0%
9-9,5	0,0%

História natural da doença

Transição entre estados de EDSS – EMRR

Para a parametrização das transições entre estados EDSS, em pacientes com EMRR, dados do estudo AFFIRM foram combinados com dados do *London Ontario Dataset*, banco de dados que reúne informações de pacientes com EM mantido pelo *London Health Sciences Centre-University Campus*, na cidade de London, Canadá. O banco de dados, criado em 1972, acompanha pacientes da região de Ontario, em visitas com intervalo de até 1 ano, presenciais ou por telefone. (70) O tempo mínimo de acompanhamento no banco de dados é de 16 anos. A opção pela utilização desta metodologia na modelagem econômica tem o objetivo de utilizar a melhor evidência disponível para a população de interesse nesta submissão.

A Tabela 23 apresenta a matriz de transição entre estados de EDSS para pacientes com EMRR.

Tabela 23. Matriz de transição entre estados de EDSS – EMRR.

EDSS*	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
0	27%	26%	36%	8%	3%	0%	0%	0%	0%	0%
1	14%	20%	45%	14%	6%	1%	0%	0%	0%	0%
2	6%	13%	49%	19%	10%	2%	1%	0%	0%	0%
3	2%	7%	35%	24%	21%	6%	4%	1%	0%	0%
4	1%	3%	19%	22%	31%	12%	10%	2%	0%	0%
5	0%	1%	9%	14%	27%	17%	24%	6%	1%	0%
6	0%	0%	3%	7%	18%	19%	40%	12%	1%	0%
7	0%	0%	1%	4%	12%	16%	39%	13%	13%	2%
8	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	100%	0%
9	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	100%

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

Transição entre estados de EDSS – EMSP

A Tabela 24 apresenta a matriz de transição entre estados de EDSS para pacientes com EM-SP. Estes dados foram derivados do *London Ontario Dataset*. (70)

Tabela 24. Matriz de transição entre estados de EDSS – EMSP.

EDSS*	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
0	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
1	0%	77%	15%	8%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
2	0%	0%	64%	27%	6%	2%	1%	0%	0%	0%
3	0%	0%	0%	63%	25%	8%	3%	0%	1%	0%
4	0%	0%	0%	0%	49%	35%	14%	1%	2%	0%
5	0%	0%	0%	0%	0%	63%	32%	2%	3%	0%
6	0%	0%	0%	0%	0%	0%	76%	19%	4%	0%
7	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	80%	19%	1%

8	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	93%	7%
9	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	100%

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

Probabilidade de transição para EMSP por estado de EDSS

As probabilidades anuais de progressão de EMRR para EMSP foram obtidas do *London Ontario Dataset* e estão apresentadas na Tabela 25. (70)

Tabela 25. Probabilidade de transição para EMSP por EDSS.

EDSS	Probabilidade
0	0%
1	0%
2	3%
3	12%
4	21%
5	30%
6	24%
7	25%
8	15%
9	100%

Efeito do tratamento

Os dados que representam o efeito relativo do tratamento, em relação a placebo, foram obtidos a partir da metanálise de rede publicada por Fogarty e col. (71). Os HR de natalizumabe e de fingolimode, em relação a placebo, foram aplicados aos dados da história natural da doença apresentados previamente.

A Tabela 26 apresenta os valores de HR utilizados para cálculo das probabilidades de transições entre estados presentes no modelo econômico.

Tabela 26. Efeitos do tratamento aplicados aos dados da história natural da doença.

Parâmetro	Natalizumabe	Fingolimode
HR para progressão de incapacidade versus placebo	0,46	0,69

Surtos relacionados a EM

Assim como em outras avaliações econômicas para EMRR, submetidas à CONITEC, a taxa anualizada de surtos por EDSS foi estimada a partir de dados do *UK MS Survey* combinado a dados de Patzold e colaboradores (1982). (72) A estes dados foram combinados dados extraídos da análise do registro MSBase, em pacientes que migrariam da terapia de plataforma para natalizumabe e fingolimode.

Os dados utilizados no modelo econômico podem ser vistos na Tabela 27.

Tabela 27. Taxa de surtos anualizada por EDSS (pacientes sem tratamento).

EDSS	Probabilidade de surto - EMRR	Probabilidade de surto - EMSP
0	71%	0%
1	73%	0%
2	68%	47%
3	72%	88%
4	71%	55%
5	59%	52%
6	49%	45%
7	51%	34%
8	51%	34%
9	51%	34%

Efeito do tratamento

Assim como para a história natural da doença, os efeitos relativos do tratamento, em relação a placebo, foram obtidos da metanálise conduzida por Fogarty e col. (71). Os HR de natalizumabe e fingolimode, em relação a placebo, foram aplicados multiplicativamente aos dados da história natural da doença apresentados previamente.

A Tabela 28 apresenta os valores de HR utilizados para o cálculo da redução do número de surtos por paciente.

Tabela 28. Efeitos do tratamento – Taxa de surtos.

Parâmetro	Natalizumabe	Fingolimode
HR de taxa anualizada de surtos versus placebo	0,31	0,47

Descontinuação do tratamento

Definiu-se que o paciente descontinuará o tratamento com a morte, com a progressão para EMSP ou progressão a EDSS maior ou igual a 7.

Além da descontinuação por progressão da doença, o modelo incorpora ainda a descontinuação por intolerância ao tratamento, falta de eficácia ou outros motivos que podem ter levado o paciente a interrupção da medicação. A Tabela 29 apresenta os dados de descontinuação empregados na avaliação econômica.

Tabela 29. Taxas de descontinuação anual.

Medicamento	Probabilidade anual de descontinuação	Fonte
Natalizumabe – ano 1	10,1%	Esudo TOP (73)
Natalizumabe – anos 2 a 3	11,2%	Esudo TOP (73)
Natalizumabe – a partir do ano 4	9,5%	Esudo TOP (73)
Fingolimode – anos 1 a 3	12,3%	Estudo PANGAEA (74)
Fingolimode – a partir do ano 4	8,1%	Estudo PANGAEA (74)

Mortalidade

A mortalidade foi definida de acordo com a idade do paciente, baseada na média ponderada entre homens e mulheres, e a probabilidade de morte anual, extraída da Tábua de Mortalidade Brasileira, publicada pelo IBGE, em 2016. (75) Além disso, foi utilizado um multiplicador à probabilidade de morte da população geral, de acordo com o estado de EDSS em que se encontra o paciente. Desta forma, a redução da progressão indiretamente afeta a sobrevivência dos

pacientes, uma vez que, assume-se, que não há relação direta entre o tratamento e a mortalidade.

O multiplicador utilizado por estado de EDSS, baseia-se em análise de Pokorski (1997).

A Tabela 30 apresenta os multiplicadores utilizados por estado de EDSS.

Tabela 30. Multiplicadores de mortalidade para EMRR por estado de EDSS. (76)

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

EMRR: Esclerose múltipla remitente-recorrente.

6.10 Valores de utilidade

Os dados de utilidade, por estado de EDSS, utilizados para o cálculo do desfecho QALY foram extraídos de um estudo local, que avaliou entre outras coisas, a qualidade de vida dos pacientes com EM através da aplicação do instrumento EQ-5D (12). Para EMSP, assumiu-se uma utilidade 0,045 ponto menor do que as estimadas para EMRR, com base em estudos desenvolvidos internamente pela Biogen no Reino Unido (dados não publicados). Para as variações de EDSS para pacientes com ou sem surto, utilizou-se a diferença média de EDSS entre pacientes com e sem surto com EDSS menor que 6 e entre pacientes com EDSS maior ou igual a 6, de acordo com dados obtidos pelo estudo brasileiro de Kobelt e col. (dados não publicados).

A Tabela 31 apresenta os valores de utilidade utilizados no modelo econômico.

Tabela 31. Utilidades – sem ocorrência de surtos.

Parâmetro	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
EMRR	0,77	0,72	0,64	0,57	0,49	0,49	0,45	0,44	0,20	-0,04
EMSP	0,77	0,72	0,64	0,57	0,49	0,49	0,45	0,44	0,20	-0,04

Tabela 32. Utilidades – com ocorrência de surtos.

Parâmetro	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
EMRR	0,68	0,63	0,55	0,48	0,40	0,40	0,44	0,44	0,20	-0,05
EMSP	0,64	0,58	0,51	0,43	0,36	0,36	0,39	0,39	0,15	-0,09

7 Dados de Custo

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

- Custo de aquisição de medicamentos;
- Custo de monitoramento dos pacientes tratados;
- Custo de acompanhamento por estado de EDSS;
- Custo de manejo dos surtos relacionados a EM.

7.1 Custo de tratamento

Os custos anuais de tratamento foram definidos de acordo com as posologias recomendadas no PCDT atualmente vigente de EM (Tabela 33). (1)

O preço de fingolimode foi obtido em busca no Diário Oficial da União (DOU) – edição de oito de fevereiro de 2019.

Tabela 33. Custo do medicamento.

Medicamento	Apresentação	Custo unitário	Doses por ano	Custo anual
Natalizumabe	300 mg – 1 frasco-ampola	R\$ 1.862,00	12	R\$ 22.344,00
Fingolimode	0,5 mg – 1 cápsula	R\$ 54,00	365	R\$ 19.710,00

7.2 Custo de monitoramento

A Tabela 34 apresenta os custos de monitoramento utilizados para todas as intervenções avaliadas na análise.

Tabela 34. Custo de monitoramento.

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

7.3 Custo por estado de EDSS

Um custo de manejo da doença, relacionado ao escore EDSS do paciente, foi incorporado ao modelo. Este custo é independente do paciente estar ou não em tratamento. Estes custos foram

definidos de acordo com dados de um estudo local que avaliou a carga da EM (12). Foram considerados apenas custos médicos diretos

Os custos anuais por EDSS estão apresentados na Tabela 35.

Tabela 35. Custo por EDSS.

EDSS	Custo anual
0	R\$ 2.160
1	R\$ 3.843
2	R\$ 5.906
3	R\$ 8.636
4	R\$ 10.808
5	R\$ 7.831
6	R\$ 11.927
7	R\$ 11.964
8	R\$ 20.917
9	R\$ 19.347

7.4 Custo de manejo dos surtos relacionados a EM

O custo de tratamento dos surtos de EM foram definidos com base no estudo local de custo da doença realizado por Kobelt e colegas (12). O estudo mostra custos totais de manejo de surtos e, para manter a perspectiva do SUS, foram extraídos apenas os custos médicos diretos, que são responsáveis por um valor médio de R\$ 2.246,00.

8 Resultados

Os resultados de custo-efetividade do tratamento com natalizumabe em relação ao fingolimode podem ser vistos na Tabela 36.

Tabela 36. Resultados de custo-efetividade – cenário base.

	Natalizumabe	Fingolimode	Incremental
Custo total	R\$269.924,81	R\$259.676,21	R\$10.248,60
QALY	6,37	6,02	0,35
RCEI (R\$ / QALYs ganhos)			R\$ 29.144,39

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

Natalizumabe apresentou maior custo quando comparado ao fingolimode, porém, com ganhos em efetividade, apresentando uma RCEI de aproximadamente R\$ 29 mil, ou 0,89 PIB per capita (77) por QALY ganho.

9 Análise de sensibilidade

9.1.1 Análise de sensibilidade probabilística

A análise de sensibilidade probabilística considera a avaliação da variação de diversos parâmetros por vez. As distribuições de todos os parâmetros foram selecionadas de acordo com as recomendações de Briggs *et al.*, para incorporação de incertezas nos parâmetros estimados no modelo de custo-efetividade. (78) Foram realizadas quinhentas simulações.

A análise de sensibilidade demonstra que, ao se assumir um limiar de disposição a pagar de um PIB per capita por QALY, natalizumabe tem 66,5% de probabilidade de ser custo-efetivo. Natalizumabe pode ser considerado custo-efetivo (ou seja, tem probabilidade maior do que 50% de ser custo-efetivo) caso assumamos limiares acima de R\$ 27.500, ou 0,84 PIB per capita. Com limiares de 2 e 3 PIBs per capita, as probabilidades de o medicamento ser custo-efetivo são de 94,0% e 97,3%, respectivamente.

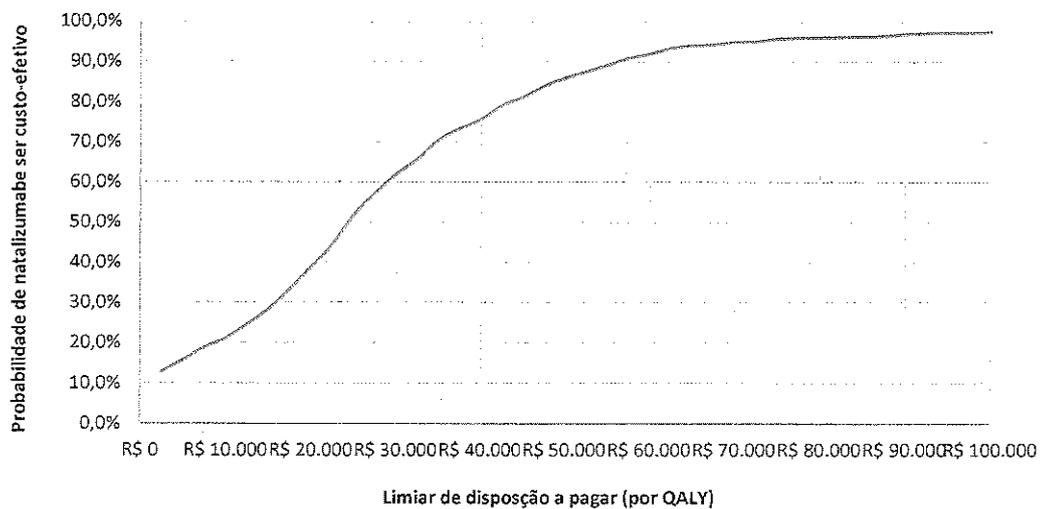


Figura 22. Resultado da análise de sensibilidade probabilística: probabilidade de natalizumabe ser custo-efetivo a diferentes limiares de disposição a pagar

10 ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

10.1 Tamanho da população

Para a projeção do número total de pacientes, toma-se como base o número de pacientes que receberam medicamentos para EMRR distribuídos pelo SUS em 2018 (18.363) e a taxa anual de crescimento observada no período de janeiro de 2017 a dezembro de 2018 (4,6%), ambos obtidos por meio da análise na base de dados de medicamentos do Sistema de Informações Ambulatoriais do Departamento de Informática do SUS (SIA-DataSUS). A distribuição de pacientes por linha de tratamento foi obtida por meio da mesma fonte e aplicada aos anos subsequentes, assumindo-se que não haveria variações previsíveis e significativas (Figura 23).

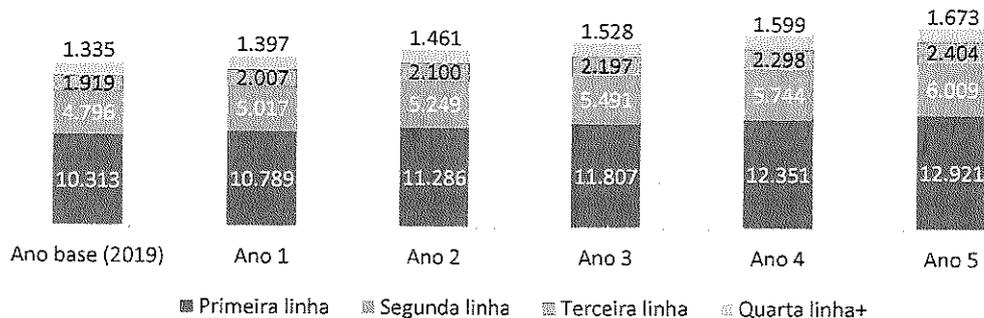


Figura 23. Projeção de número de pacientes a serem tratados ano a ano

10.2 Market share

10.2.1 Cenário base

Participações de mercado dos medicamentos por linha de tratamento foram obtidas na mesma base de dados (SIA-DataSUS). No entanto, sabe-se que recentes alterações no PCDT não permitem a projeção, sem alterações, das participações para os anos futuros, são elas: incorporação de fumarato de dimetila como opção de segunda linha de tratamento, incorporação de teriflunomida como opção de primeira linha de tratamento, obrigatoriedade de utilização de fingolimode anterior ao uso de natalizumabe em casos em que não se tenha contra-indicação ao primeiro e a recente recomendação de fumarato de dimetila como primeira linha. As participações de mercado de cada medicamento por linha de tratamento são apresentadas a seguir.

Tabela 37. Participação de mercado por medicamento por linha de tratamento

	Ano base (2019)	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Primeira linha						
Betainterferona 1a intramuscular	19%	18%	16%	14%	13%	13%
Teriflunomida	2%	6%	9%	13%	13%	13%
Betainterferona 1a subcutânea	31%	25%	22%	20%	18%	18%
Betainterferona 1b	8%	8%	7%	6%	6%	6%
Acetato de glatirâmer	24%	21%	19%	17%	16%	16%
Fumarato de dimetila	3%	11%	15%	20%	25%	25%
Fingolimode	7%	6%	5%	5%	4%	4%
Natalizumabe	6%	6%	6%	5%	5%	5%
Segunda linha						
Betainterferona 1a intramuscular	5%	6%	5%	5%	5%	5%
Teriflunomida	5%	6%	7%	10%	10%	10%
Betainterferona 1a subcutânea	6%	7%	7%	6%	8%	8%
Betainterferona 1b	1%	1%	1%	1%	1%	1%

Acetato de glatirâmer	17%	17%	17%	16%	18%	18%
Fumarato de dimetila	15%	16%	18%	22%	22%	22%
Fingolimode	33%	30%	28%	25%	25%	25%
Natalizumabe	18%	17%	17%	15%	10%	10%

Terceira linha

Betainterferona 1a intramuscular	6%	3%	3%	3%	3%	3%
Teriflunomida	3%	6%	6%	6%	6%	6%
Betainterferona 1a subcutânea	4%	4%	4%	4%	4%	4%
Betainterferona 1b	1%	1%	1%	1%	1%	1%
Acetato de glatirâmer	6%	5%	5%	3%	3%	3%
Fumarato de dimetila	10%	11%	11%	11%	11%	11%
Fingolimode	41%	35%	35%	36%	36%	36%
Natalizumabe	29%	35%	36%	36%	36%	36%

Quarta+ linhas

Betainterferona 1a intramuscular	5%	5%	5%	4%	4%	4%
Teriflunomida	2%	3%	3%	3%	3%	3%
Betainterferona 1a subcutânea	4%	3%	3%	3%	3%	3%
Betainterferona 1b	1%	1%	1%	1%	1%	1%
Acetato de glatirâmer	4%	4%	4%	4%	4%	4%
Fumarato de dimetila	10%	9%	9%	9%	9%	9%
Fingolimode	47%	40%	40%	40%	40%	40%
Natalizumabe	27%	35%	36%	36%	36%	36%

Seguindo estas distribuições, o número projetado de pacientes por medicamento está apresentado na Figura 24.

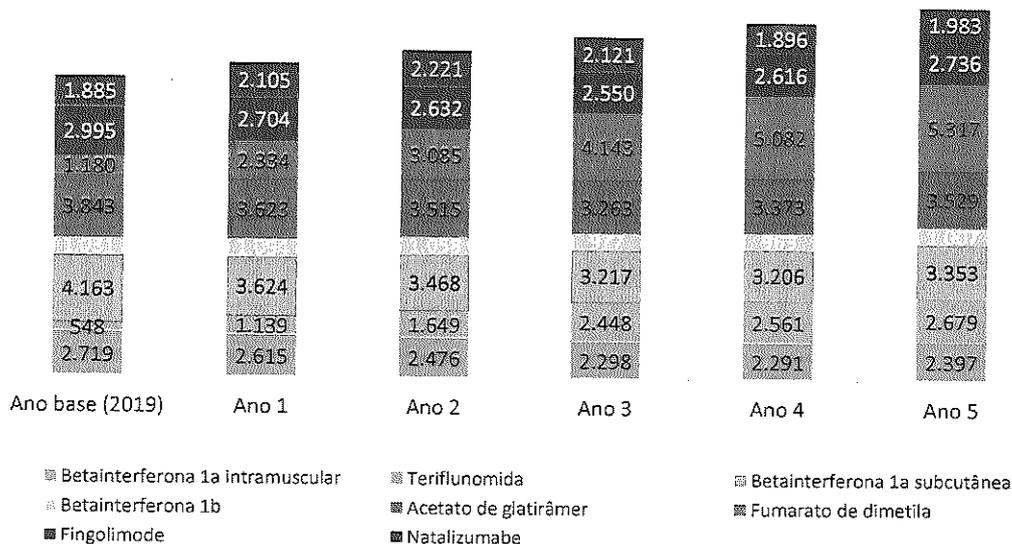


Figura 24. Número projetado de pacientes por medicamento – cenário base

10.2.2 Cenário com natalizumabe como alternativa após primeira falha

Com a antecipação de natalizumabe para primeira falha terapêutica, assume-se ocorra aumento da participação deste medicamento, com redução da participação de fingolimode. Fumarato de dimetila, por ter sido recomendado para tratamento de primeira linha, segue tendo crescimento de participação, no entanto, atingindo um pico menor do que no cenário base, conforme tabela abaixo.

Para evitar o risco de subestimar o impacto da antecipação de natalizumabe, não se assume nenhuma perda de participação deste medicamento em terceira linha quando antecipado à segunda linha.

	Ano base (2019)	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Primeira linha						
Betainterferona 1a intramuscular	19%	20%	19%	17%	15%	15%
Teriflunomida	2%	5%	9%	13%	13%	13%
Betainterferona 1a subcutânea	31%	27%	23%	21%	19%	19%
Betainterferona 1b	8%	6%	6%	5%	5%	5%
Acetato de glatirâmer	24%	20%	18%	16%	15%	15%
Fumarato de dimetila	3%	10%	15%	20%	25%	25%
Fingolimode	7%	6%	5%	4%	4%	4%
Natalizumabe	6%	5%	5%	4%	4%	4%
Segunda linha						
Betainterferona 1a intramuscular	5%	4%	2%	2%	2%	2%

Teriflunomida	5%	5%	4%	4%	4%	4%
Betainterferona 1a subcutânea	6%	6%	5%	3%	3%	3%
Betainterferona 1b	1%	1%	1%	1%	1%	1%
Acetato de glatirâmer	17%	16%	14%	12%	12%	12%
Fumarato de dimetila	15%	16%	17%	17%	17%	17%
Fingolimode	33%	31%	29%	26%	26%	26%
Natalizumabe	18%	22%	28%	35%	35%	35%

Terceira linha

Betainterferona 1a intramuscular	6%	3%	4%	2%	2%	2%
Teriflunomida	3%	6%	4%	5%	5%	5%
Betainterferona 1a subcutânea	4%	2%	2%	1%	1%	1%
Betainterferona 1b	1%	1%	1%	0%	0%	0%
Acetato de glatirâmer	6%	3%	4%	2%	2%	2%
Fumarato de dimetila	10%	11%	13%	13%	13%	13%
Fingolimode	41%	40%	38%	37%	37%	37%
Natalizumabe	29%	33%	35%	39%	39%	39%

Quarta+ linhas

Betainterferona 1a intramuscular	5%	5%	5%	4%	4%	4%
Teriflunomida	2%	3%	3%	3%	3%	3%
Betainterferona 1a subcutânea	4%	3%	3%	3%	3%	3%
Betainterferona 1b	1%	1%	1%	1%	1%	1%
Acetato de glatirâmer	4%	4%	4%	4%	4%	4%
Fumarato de dimetila	10%	10%	11%	12%	12%	12%
Fingolimode	47%	40%	40%	40%	40%	40%
Natalizumabe	27%	33%	33%	33%	33%	33%

Seguindo estas distribuições, o número projetado de pacientes por medicamento está apresentado na Figura 25.

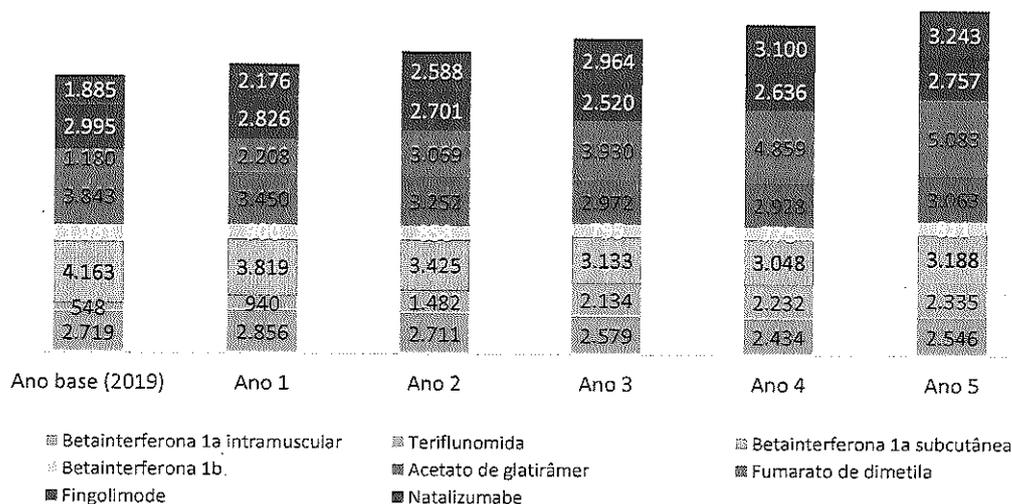


Figura 25. Número projetado de pacientes por medicamento – cenário com antecipação de natalizumabe

10.3 Dados de Custo

Os custos de tratamento foram calculados com base na posologia dos medicamentos (para cálculo do consumo anual) e no preço de aquisição.

Todas as informações de preço foram obtidas por meio de busca do contrato vigente para cada medicamento, com exceção do natalizumabe, cujo preço, no cenário com antecipação é o proposto neste documento (no cenário sem antecipação, assume-se o preço atualmente praticado para vendas ao Ministério da Saúde).

Para o consumo anual de medicamentos por paciente, foram utilizadas duas fontes, sendo a principal delas o PCDT de esclerose múltipla do Ministério da Saúde (1). A segunda fonte foi o Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP), utilizada para validar a quantidade máxima mensal de medicamentos dispensados pelo SUS. Importante mencionar que se assumem 52 semanas ao ano visto que o SIGTAP considera uma quantidade máxima de cinco semanas por mês. No caso de natalizumabe, em que a posologia recomendada no PCDT difere daquela descrita em bula, utilizou-se a do PCDT (Tabela 38).

Tabela 38. Preço e posologia por medicamento

MEDICAMENTO	PREÇO POR UNIDADE(R\$)	DOSES POR PACIENTE POR ANO	FONTE
BETAINTERFERONA 1A INTRAMUSCULAR	335,83	52	DOU 25/2/2019
BETAINTERFERONA 1A SUBCUTÂNEA	143,00	156	DOU 14/9/2018
ACETATO DE GLATIRÂMÉR 40 MG	120,23	156	DOU 5/8/2019
BETAINTERFERONA 1B	98,93	182	22/4/2019
TERIFLUNOMIDA	60,00	365	DOU 26/9/2018
ACETATO DE GLATIRÂMÉR 20 MG	49,32	365	DOU 5/8/2019
FUMARATO DE DIMETILA 240 MG	24,06	730	DOU 6/11/2018
FINGOLIMODE	54,00	365	DOU 8/2/2019
NATALIZUMABE – CENÁRIO BASE	1.880,68	12	DOU 10/6/2019
NATALIZUMABE – CENÁRIO COM ANTECIPAÇÃO	1.862,00	12	Preço proposto

10.4 Resultados

No cenário base, as despesas com os medicamentos do PCDT de esclerose múltipla variam de R\$ 378.670.567 no primeiro ano a R\$ 455.322.474 no quinto ano da análise. No cenário

alternativo, em que natalizumabe está posicionado após falha à primeira terapia, os custos são R\$ 1.282.614 inferiores e R\$ 3.744.425 superiores no primeiro e quinto anos, respectivamente (Figura 26).

O impacto total calculado em cinco anos é de R\$ 7.601.622,48.

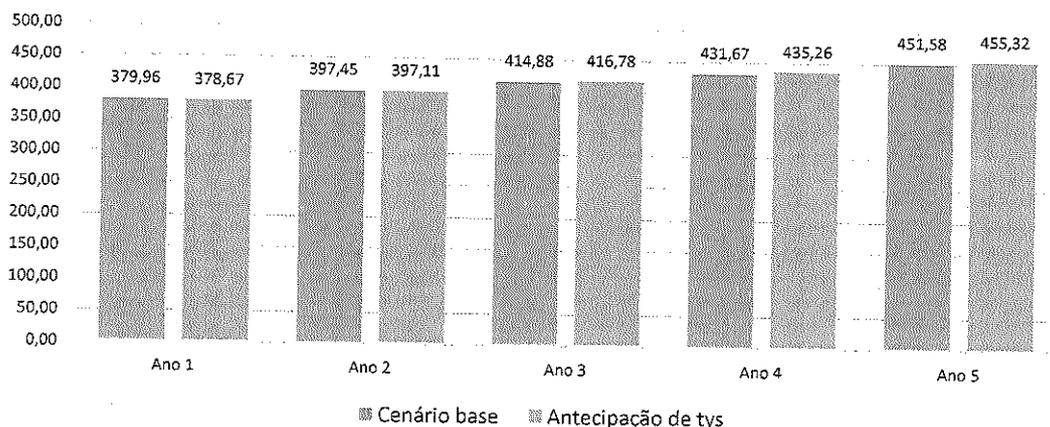


Figura 26. Custos por cenário, em milhões de reais

10.4.1 Análise de sensibilidade

Análise de sensibilidade univariada foi adotada para os parâmetros incertos com maior poder de impactar o resultado da análise de impacto orçamentário, de acordo com (Tabela 39).

Tabela 39. Análise de sensibilidade univariada para impacto orçamentário da antecipação de natalizumabe

Parâmetro	Valor base	Valor mínimo	Valor máximo	Resultado – valor mínimo*	Resultado – valor máximo*
Número de pacientes	18.363	-20%	20%	6,2	9,2
Crescimento populacional	4,60%	-20%	20%	7,4	8,0
Proporção de pacientes em segunda linha	26%	15%	40%	1,5	15,4
Adesão (MPR) – natalizumabe	100%	80%	100%	-10,5	7,6
Adesão (MPR) – fingolimode	100%	80%	100%	6,2	7,6
Adesão (MPR) – fumarato de dimetila	100%	80%	100%	10,0	7,6
Adesão (MPR) – betainterferonas	100%	80%	100%	10,9	7,6
Adesão (MPR) – glatirâmer	100%	80%	100%	13,8	7,6
Participação de natalizumabe em segunda linha no pico	35%	28%	50%	3,6	16,4

*milhões de reais

MPR: *medication possession ratio* – premissa no caso base é de que pacientes retirarão medicamentos conforme previsto no PCDT. Na análise de sensibilidade, assume-se que podem ser retiradas até apenas 80% das unidades previstas.

Nesta simulação, nenhuma variação de parâmetro é capaz de elevar o impacto orçamentário a níveis acima de R\$ 16,4 milhões em 5 anos, valor atingido somente se a participação de natalizumabe em segunda linha de tratamento chegar ao altíssimo valor de 50%, nunca atingido, mesmo quando medicamento era indicado na mesma linha de tratamento que fingolimode.

11 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os estudos apresentados possuem robustez metodológica e apresentam resultados, na maioria das vezes, consistentes, que permitem concluir com segurança que natalizumabe é mais efetivo do que fingolimode. A superioridade foi comprovada tanto por meio de metanálises de rede, que compararam os dois medicamentos de forma indireta, utilizando dados de estudos clínicos randomizados, quanto por meio de estudos de mundo real, realizados em diversos países e centros. Chama à atenção estudo multinacional, envolvendo 792 pacientes com EMRR que mostrou a superioridade de natalizumabe em praticamente todos os desfechos de efetividade (55).

A redução da frequência de surtos e da progressão da incapacidade, demonstrados em pacientes em uso de natalizumabe, são capazes de aumentar a qualidade de vida dos pacientes, além de reduzir custos de manejo da doença (29,80). A antecipação de natalizumabe para segunda linha permitirá que pacientes, muitas vezes com rápida evolução da doença, tenham acesso mais rápido a uma terapia efetiva, capaz não apenas de reduzir a progressão da incapacidade, mas também, em alguns casos, de promover a sua regressão, o que não é observado com tanta frequência em pacientes em uso de fingolimode. Sabe-se que o tratamento precoce com medicamentos eficazes modificadores da EM é fundamental para o manejo da doença (36).

De acordo com Zimmermann e col. (81), o impacto orçamentário calculado de natalizumabe (consideravelmente inferior a dez milhões de reais) pode ser considerado baixo. Segundo análise de sensibilidade realizada, este impacto apenas extrapola o limiar de dez milhões de reais em situações extremas e com baixa probabilidade de ocorrerem.

No que diz respeito à razão de custo-efetividade de natalizumabe, pode-se concluir que o medicamento, em comparação a fingolimode, é custo-efetivo caso se considerem limiares de

disposição a pagar a partir de valores inferiores a um PIB per capita por QALY ganho. Como qualquer análise de custo-efetividade, existem limitações nesta análise, no entanto, foi realizada análise de sensibilidade probabilística para lidar com as incertezas do resultado. Esta análise demonstrou que, assumindo-se limiar de disposição a pagar de um PIB per capita, natalizumabe tem 64% de probabilidade de ser custo-efetivo.

CONFIDENCIAL

103

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Biogen Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda.

12 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Esclerose Múltipla. 2018.
2. Thompson AJ, Baranzini SE, Geurts J, Hemmer B, Ciccarelli O. Multiple sclerosis. *Lancet*. 2018 Apr;391(10130):1622–36.
3. da Gama Pereira ABCN, Sampaio Lacativa MC, da Costa Pereira FFC, Papais Alvarenga RM. Prevalence of multiple sclerosis in Brazil: A systematic review. *Mult Scler Relat Disord*. 2015 Nov;4(6):572–9.
4. Thompson AJ, Polman CH, Miller DH, McDonald WI, Brochet B, Filippi M, et al. Primary progressive multiple sclerosis. *Brain*. 1997;120:1085–96.
5. Academia Brasileira de Neurologia. Recomendações - Esclerose múltipla. São Paulo: Omnifarma; 2012. 112 p.
6. Grytten N, Aarseth JH, Espeset K, Berg Johnsen G, Wehus R, Lund C, et al. Health-related quality of life and disease-modifying treatment behaviour in relapsing-remitting multiple sclerosis—a multicentre cohort study. *Acta Neurol Scand Suppl*. 2012;126(195):51–7.
7. Fisk JD, Brown MG, Sketris IS, Metz LM, Murray TJ, Stadnyk KJ. A comparison of health utility measures for the evaluation of multiple sclerosis treatments. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76(1):58–63.
8. Kobelt G, Kasteng F. Access to innovative treatments in multiple sclerosis in Europe. 2009.
9. Kordovski VM, Frndak SE, Fisher CS, Rodgers J, Weinstock-Guttman B, Benedict RHB. Identifying employed multiple sclerosis patients at-risk for job loss: When do negative work events pose a threat? *Mult Scler Relat Disord*. 2015;4(5):409–13.
10. van der Hiele K, van Gorp DAM, Heerings MAP, van Lieshout I, Jongen PJ, Reneman MF, et al. The MS@Work study: a 3-year prospective observational study on factors involved with work participation in patients with relapsing-remitting Multiple Sclerosis. *BMC Neurol*. 2015;15(1):134.
11. Santos TR, Silva Júnior WR da, França ISX de, Cavalcanti AL, Fernandes M das GM. Perfil socioeconômico-demográfico do beneficiário do Instituto Nacional do Seguro Social aposentado por invalidez e suas causas, no Estado da Paraíba, no quinquênio 2007-2011. Vol. 29, *Revista Brasileira de Estudos de População*. scielo; 2012. p. 349–59.
12. Kobelt G, Teich V, Cavalcanti M, Canzonieri AM. Burden and cost of multiple sclerosis in Brazil. *PLoS One*. 2019;14(1):e0208837.
13. Marques VD, Passos GR Dos, Mendes MF, Callegaro D, Lana-Peixoto MA, Comini-Frota ER, et al. Brazilian Consensus for the Treatment of Multiple Sclerosis: Brazilian Academy of Neurology and Brazilian Committee on Treatment and Research in Multiple Sclerosis.

- Arq Neuropsiquiatr. 2018 Aug;76(8):539–54.
14. 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.
 15. 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. *Mult Scler*. 2018 Feb;24(2):96–120.
 16. Brandstadter R, Katz Sand I. The use of natalizumab for multiple sclerosis. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2017;13:1691–702.
 17. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria nº 391, de 5 de maio de 2015. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Esclerose Múltipla. 2015 p. 1–27.
 18. Leray E, Moreau T, Fromont A, Edan G. Epidemiology of multiple sclerosis. *Rev Neurol (Paris)*. 2016;172(1):3–13.
 19. Ghasemi N, Razavi S, Nikzad E. Multiple sclerosis: Pathogenesis, symptoms, diagnoses and cell-based therapy. *Cell J*. 2017;19(1):1–10.
 20. Multiple Sclerosis International Federation. Atlas of MS 2013: mapping multiple sclerosis around the world. MSIF; 2013. 28 p.
 21. World Health Organization (WHO), Multiple Sclerosis International Federation. Atlas multiple sclerosis resources in the world 2008. Geneva: WHO; 2008. 56 p.
 22. Multiple Sclerosis International Federation. Atlas of MS 2013 - Mapping multiple sclerosis around the world. 2013. p. 1–28.
 23. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria Nº 10, de 02 de abril de 2018. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Esclerose Múltipla. 2018.
 24. Bhattacharya A, Mishra R, Tiwari P. Multiple sclerosis: an overview. *Asian Pac J Trop Biomed*. 2012;2(Suppl. 3):S1954-62.
 25. Lublin FD, Reingold SC, Cohen J a, Cutter GR, Thompson AJ, Wolinsky JS, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis : The 2013 revisions Defining the clinical course of multiple sclerosis The 2013 revisions. *Neurology*. 2014;83:278–86.
 26. Multiple Sclerosis International Federation. Atlas da EM 2013: Mapeamento da Esclerose Múltipla no mundo. Summers Editorial & Design; 2013. 28 p.
 27. Biogen Idec Inc. Biogen BG-12 for the treatment of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. 2012. p. 1–308.
 28. Rudick RA, Miller DM. Health-related quality of life in multiple sclerosis: current evidence,

- measurement and effects of disease severity and treatment. *CNS Drugs*. 2008;22(10):827–39.
29. 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* [Internet]. 2016;16(1):102. Available from: <http://bmchealthservres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12913-016-1352-3>
 30. Kobelt G, Teich V, Berner S, Canzoneri AM, Cavalcanti M GE. The effect of MS disability and symptoms on patients in Brazil. In: *LACTRIMS Congress*. Asunción; 2018.
 31. Machado A, Valente F, Reis M, Saraiva P, Silva R, Martins R, et al. Esclerose múltipla Implicações Sócio-Económicas. *Acta Med Port*. 2010;23(4):631–40.
 32. Gustavsson A, Svensson M, Jacobi F, Allgulander C, Alonso J, Beghi E, et al. Cost of disorders of the brain in Europe 2010. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2011;21(10):718–79.
 33. Mathis AS. Managed care aspects of managing multiple sclerosis. *Am J Manag Care*. 2013;19(2):S28-34.
 34. Diniz IM, Guerra AA, de Lemos LLP, Souza KM, Godman B, Bennie M, et al. The long-term costs for treating multiple sclerosis in a 16-year retrospective cohort study in Brazil. *PLoS One*. 2018;13(6):1–14.
 35. Ministério da Saúde (Brasil). Secretária da Ciência-Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Relatório de recomendação -Acetato de Glatirâmer 40mg no tratamento da esclerose múltipla remitente recorrente. 2018. p. 44.
 36. Kavaliunas A, Manouchehrinia A, Stawiarz L, Ramanujam R, Agholme J, Hedstrom AK, et al. Importance of early treatment initiation in the clinical course of multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2017 Aug;23(9):1233–40.
 37. Scalfari A, Neuhaus A, Degenhardt A, Rice GP, Muraro PA, Daumer M, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study 10: relapses and long-term disability. *Brain* [Internet]. 2010/06/09. 2010 Jul;133(Pt 7):1914–29. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20534650>
 38. Cerqueira JJ, Compston DAS, Geraldes R, Rosa MM, Schmierer K, Thompson A, et al. Time matters in multiple sclerosis: can early treatment and long-term follow-up ensure everyone benefits from the latest advances in multiple sclerosis? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018 Aug;89(8):844–50.
 39. Noyes K, Weinstock-Guttman B. Impact of diagnosis and early treatment on the course of multiple sclerosis. *Am J Manag Care*. 2013 Nov;19(17 Suppl):s321-31.
 40. Kappos L, Butzkueven H, Spelman T, Trojano M, Wiendl H, Chen Y, et al. Long-term real-world effectiveness of natalizumab: treatment outcomes from the Tysabri® observational program (TOP) stratified by baseline disability. In: *32nd Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis*. Londres; 2016. p. P1228.

41. Biogen Idec Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda. Tysabri (natalizumab) [Bula]. 2017.
42. US Food and Drug administration (FDA). Drug Approval Package - Tysabri (natalizumab). 2004.
43. European Medicines Agency (EMA). Tysabri. 2018.
44. Ministério da Saúde (Brasil). Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Consultas Anvisa - Tysabri. 2008.
45. ANVISA. TYSABRI® (natalizumabe) - Bula aprovada pela ANVISA. 2018;
46. Selewski DT, Shah G V., Segal BM, Rajdev PA, Mukherji SK. Natalizumab (Tysabri). *Am J Neuroradiol.* 2010;31(9):1588–90.
47. Gilenya - Fingolimode [Bula]. Novartis Biociências SA. 2018.
48. Ministério da Saúde (Brasil). Secretária de Ciência- Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científico. 4th ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. 80 p.
49. Lucchetta RC, Tonin FS, Borba HHL, Leonart LP, Ferreira VL, Bonetti AF, et al. Disease-Modifying Therapies for Relapsing–Remitting Multiple Sclerosis: A Network Meta-Analysis. *CNS Drugs.* 2018;[Epub ahead of print].
50. Tramacere I, Del Giovane C, Salanti G, D’Amico R, Filippini G. Immunomodulators and immunosuppressants for multiple sclerosis: a network meta-analysis. *Cochrane database Syst Rev.* 2015;(9):CD011381.
51. Santo F Del, Maratea D, Fadda V, Trippoli S, Messori A. Treatments for relapsing-remitting multiple sclerosis: summarising current information by network meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol.* 2012;68(4):441–8.
52. Braune S, Lang M, Bergmann A. Second line use of Fingolimod is as effective as Natalizumab in a German out-patient RRMS-cohort. *J Neurol.* 2013 Dec;260(12):2981–5.
53. Carruthers RL, Rotstein DL, Healy BC, Chitnis T, Weiner HL, Buckle GJ. An observational comparison of natalizumab vs. fingolimod using JCV serology to determine therapy. *Mult Scler.* 2014;20(10):1381–90.
54. Gajofatto A, Bianchi MR, Deotto L, Benedetti MD. Are natalizumab and fingolimod analogous second-line options for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis? A clinical practice observational study. *Eur Neurol.* 2014;72:173–80.
55. Kalincik T, Horakova D, Spelman T, Jokubaitis V, Trojano M, Lugaesi A, et al. Switch to natalizumab versus fingolimod in active relapsing-remitting multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2014;77(3):425–35.
56. Barbin L, Rousseau C, Jousset N, Casey R, Debouverie M, Vukusic S, et al. Comparative efficacy of fingolimod vs natalizumab. *Neurology.* 2016 Feb;86(8):771–8.

57. Baroncini D, Ghezzi A, Annovazzi PO, Colombo B, Martinelli V, Minonzio G, et al. Natalizumab versus fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis non-responding to first-line injectable therapies. *Mult Scler*. 2016 Sep;22(10):1315–26.
58. Koch-Henriksen N, Magyari M, Sellebjerg F, Soelberg Sørensen P. A comparison of multiple sclerosis clinical disease activity between patients treated with natalizumab and fingolimod. *Mult Scler*. 2016;23(2):234–41.
59. Prosperini L, Saccà F, Cordioli C, Cortese A, Buttari F, Pontecorvo S, et al. Real-world effectiveness of natalizumab and fingolimod compared with self-injectable drugs in non-responders and in treatment-naïve patients with multiple sclerosis. *J Neurol*. 2016 Feb;264(2):284–94.
60. Lanzillo R, Carotenuto A, Moccia M, Saccà F, Russo CV., Massarelli M, et al. A longitudinal real-life comparison study of natalizumab and fingolimod. *Acta Neurol Scand*. 2017;136(3):217–22.
61. Guger M, Enzinger C, Leutmezer F, Kraus J, Kalcher S, Kvas E, et al. Real-life clinical use of natalizumab and fingolimod in Austria. *Acta Neurol Scand*. 2018;137(2):181–7.
62. Kappos L, Radue E-W, O'Connor P, Polman C, Hohlfeld R, Calabresi P, et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Eng J Med*. 2010 Feb;362(5):387–401.
63. Calabresi PA, Radue E-W, Goodin D, Jeffery D, Rammohan KW, Reder AT, et al. Safety and efficacy of fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (FREEDOMS II): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol*. 2014;13(6):545–56.
64. Cohen JA, Khatri B, Barkhof F, Comi G, Hartung H, Montalban X, et al. Long-term (up to 4 . 5 years) treatment with fingolimod in multiple sclerosis : results from the extension of the randomised TRANSFORMS study. 2016;468–75.
65. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Miller DH, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2006 Mar;354(9):899–910.
66. Saida T, Kira J, Kishida S, Yamamura T, Sudo Y, Ogiwara K, et al. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of natalizumab in Japanese multiple sclerosis patients: A double-blind, randomized controlled trial and open-label pharmacokinetic study. *Mult Scler Relat Disord*. 2017 Jan;11:25–31.
67. Butzkueven H, Jeffery D, Arnold DL, Filippi M, Geurts JG, Dong Q, et al. 086 The rapid efficacy of natalizumab vs fingolimod in patients with active relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS): results from reveal, a randomised, head-to-head study. *J Neurol Neurosurg & Psychiatry*. 2018 Jun;89(6):A35 LP-A35.
68. Giovannoni G, Kappos L, Berger J, Cutter G, Fox R, Wiendl H, Chang I, Kasliwal R, Lee L, Licata S HP-R. Incidence of Natalizumab-Associated Progressive Multifocal

- Leukoencephalopathy and Its Relationship with the Pattern of Natalizumab Exposure over Time. In: ECTRIMS Congress. Berlim; 2018.
69. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Ciência- Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Diretrizes Metodológicas - Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. 132 p.
 70. Weinschenker B, Bass B, Rice G, Noseworthy J, Carriere W, Baskerville J, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 2. Predictive value of the early clinical course. *Brain*. 1989;112(6):1419–28.
 71. Fogarty E, Schmitz S, Tubridy N, Walsh C, Barry M. Comparative efficacy of disease-modifying therapies for patients with relapsing remitting multiple sclerosis: Systematic review and network meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord*. 2016 Sep;9:23–30.
 72. Patzold U, Pocklington PR. Course of multiple sclerosis. First results of a prospective study carried out of 102 MS patients from 1976-1980. *Acta Neurol Scand*. 1982;65(4):248–66.
 73. Trojano M, Butzkueven H, Kappos L, Spelman T, Wiendl H, Chen Y, et al. Real-World Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (RRMS) Patients in the Tysabri® Observational Program (TOP) Who Discontinued Natalizumab: Why They Stopped, Which Therapies They Switched To, and How Their Disease Activity Changed (P2.399). *Neurology*. 2017 Apr;88(16 Supplement).
 74. Ziemssen T, Albrecht H, Haas J, Klotz L, Lang M, Lassek C, et al. Safety of fingolimod in RRMS patients treated for up to 5 years in real world: interim results from the non-interventional PANGAEA study. *ECTRIMS Online Libr*. 2018;
 75. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Tábua completa de mortalidade para o Brasil – 2016: Breve análise da evolução da mortalidade no Brasil. Rio de Janeiro: IBGE; 2017. 23 p.
 76. Pokorski R. Long-term survival experience of patients with multiple sclerosis. *J Insur Med*. 1997;29(2):101–6.
 77. Villas Bôas B, Saraiva A. PIB per capita cresce 0,3% em 2018, para R\$ 32.747 [Internet]. *Valor Econômico*. 2019 [cited 2019 Nov 19]. Available from: <https://valor.globo.com/brasil/noticia/2019/02/28/pib-per-capita-cresce-03-em-2018-para-r-32-747.ghtml>
 78. Briggs A, Claxton K, Sculpher M. *Decision Modelling for Health Economic Evaluation*. New York: Oxford University Press; 2006. 237 p.
 79. CONITEC. Acetato de Glatirâmer 40mg no tratamento da esclerose múltipla remitente recorrente. 2019;33.
 80. Kobelt G, Teich V, Berner S, Canzoneri AM, Cavalcanti M, Gonçalves EM. Burden of Multiple Sclerosis in Brazil. In: ECTRIMS Congress. Berlim; 2018.
 81. Zimmermann I, Freire de Oliveira E, Teixeira Vidal Á, Cristina Canuto Santos V, Petramale

C. A qualidade das evidências e as recomendações sobre a incorporação de medicamentos no sistema único de saúde: uma análise retrospectiva. Vol. 6, Revista Eletronica Gestão & Saúde. 2015. 3043 p.

ANEXO 1. BASES DE DADOS PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

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

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

ANEXO 2. FICHAS DE AVALIAÇÃO CRÍTICA DOS ESTUDOS ANALISADOS

Os estudos incluídos na revisão foram analisados com base em parâmetros de qualidade conforme descrito nas tabelas abaixo, de acordo com as recomendações das Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde. (48)

Formulário de avaliação de qualidade de revisões sistemáticas.

Parâmetros	Luchetta, 2018 (49)	Tramacere, 2015 (50)	Del Santo, 2012 (51)
1. Um projeto foi definido <i>a priori</i>?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável
2. Foi possível replicar a seleção e a extração de dados do estudo?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável
3. Foi realizada uma pesquisa abrangente na literatura?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável
4. O <i>status</i> de publicação (por exemplo, literatura cinzenta) foi usado como um dos critérios de inclusão?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável
5. Foi apresentada uma lista de estudos (incluídos e excluídos)?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável
6. Foram apresentadas as características dos estudos incluídos?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável

Parâmetros	Luchetta, 2018 (49)	Tramacere, 2015 (50)	Del Santo, 2012 (51)
7. A qualidade dos estudos incluídos foi avaliada e documentada?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim	<input checked="" type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Sim
	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Não	<input checked="" type="checkbox"/> Não
	<input type="checkbox"/> Sem resposta	<input type="checkbox"/> Sem resposta	<input type="checkbox"/> Sem resposta
	<input type="checkbox"/> Não aplicável	<input type="checkbox"/> Não aplicável	<input type="checkbox"/> Não aplicável
8. A qualidade dos estudos incluídos foi utilizada adequadamente na formulação das conclusões?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim	<input checked="" type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Sim
	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Não	<input checked="" type="checkbox"/> Não
	<input type="checkbox"/> Sem resposta	<input type="checkbox"/> Sem resposta	<input type="checkbox"/> Sem resposta
	<input type="checkbox"/> Não aplicável	<input type="checkbox"/> Não aplicável	<input type="checkbox"/> Não aplicável
9. Os métodos utilizados para combinar os resultados de estudos foram apropriados?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim	<input checked="" type="checkbox"/> Sim	<input checked="" type="checkbox"/> Sim
	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Não
	<input type="checkbox"/> Sem resposta	<input type="checkbox"/> Sem resposta	<input type="checkbox"/> Sem resposta
	<input type="checkbox"/> Não aplicável	<input type="checkbox"/> Não aplicável	<input type="checkbox"/> Não aplicável
10. A possibilidade de vieses de publicação foi avaliada?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim	<input checked="" type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Sim
	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Não	<input checked="" type="checkbox"/> Não
	<input type="checkbox"/> Sem resposta	<input type="checkbox"/> Sem resposta	<input type="checkbox"/> Sem resposta
	<input type="checkbox"/> Não aplicável	<input type="checkbox"/> Não aplicável	<input type="checkbox"/> Não aplicável
11. Foram declarados os conflitos de interesses?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim	<input checked="" type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Sim
	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Não	<input checked="" type="checkbox"/> Não
	<input type="checkbox"/> Sem resposta	<input type="checkbox"/> Sem resposta	<input type="checkbox"/> Sem resposta
	<input type="checkbox"/> Não aplicável	<input type="checkbox"/> Não aplicável	<input type="checkbox"/> Não aplicável

Fonte: (SHEA et al., 2007. Adaptado AMSTAR). (76)

Formulário de avaliação de qualidade de estudos de coorte

Parâmetros	Braune, 2013 (52)	Carruthers, 2014 (53)	Gajofatto, 2014 (54)	Barbin, 2016 (56)	Baroncini, 2016 (57)
The study addresses an appropriate and clearly focused question.	Yes (x) Can't say ()	No () Can't say ()	Yes (x) Can't say ()	No () Can't say ()	Yes (x) Can't say ()
The two groups being studied are selected from source populations that are comparable in all respects other than the factor under investigation.	Yes () Can't say ()	No () Does not apply (x)	Yes () Can't say ()	No () Does not apply (x)	Yes () Can't say ()
The study indicates how many of the people asked to take part did so, in each of the groups being studied.	Yes () Does not apply (x)	No () Does not apply (x)	Yes () Does not apply (x)	No () Does not apply (x)	Yes () Does not apply (x)
The likelihood that some eligible subjects might have the outcome at the time of enrolment is assessed and taken into account in the analysis.	Yes () Can't say ()	No (x) Does not apply ()	Yes () Can't say ()	No (x) Does not apply ()	Yes () Can't say ()
What percentage of individuals or clusters recruited into each arm of the study dropped out before the study was completed.	Não informado		Não informado		Natalizumabe:52,6% Fingolimode: 73,3%
Comparison is made between full participants and those lost to follow up, by exposure status.	Yes () Can't say ()	No () Does not apply (x)	Yes () Can't say ()	No () Does not apply (x)	Yes (x) Can't say ()
					Natalizumabe:25,5% Fingolimode: 30,3%

The outcomes are clearly defined. Yes (x) No () Yes (x) No () Yes () No (x) Yes () No (x) Yes (x) No ()
 Can't say () Can't say () Can't say () Can't say () Can't say () Can't say () Can't say () Can't say ()

The assessment of outcome is made blind to exposure status. If the study is retrospective this may not be applicable. Yes () No ()
 Can't say () Does not apply (x) Can't say () Does not apply (x) Can't say () Does not apply (x) Can't say () Does not apply (x)

Where blinding was not possible, there is some recognition that knowledge of exposure status could have influenced the assessment of outcome. Yes () No ()
 Can't say (x) Can't say (x)

The method of assessment of exposure is reliable. Yes (x) No ()
 Can't say () Can't say () Can't say () Can't say () Can't say () Can't say () Can't say () Can't say ()

Evidence from other sources is used to demonstrate that the method of outcome assessment is valid and reliable. Yes () No (x)
 Can't say () Does not apply () Can't say () Does not apply () Can't say () Does not apply () Can't say () Does not apply ()

Exposure level or prognostic factor is assessed more than once. Yes (x) No ()
 Can't say () Does not apply () Can't say () Does not apply () Can't say () Does not apply () Can't say () Does not apply ()

The main potential confounders are identified and taken into account in the design and analysis. Yes () No () Yes (x) No () Yes () No () Yes () No () Yes () No ()
 Can't say (x) Can't say () Can't say ()

Have confidence intervals been provided?	Yes (X)	No ()						
How well was the study done to minimise the risk of bias or confounding?	High quality (++) () Acceptable (+) (X)		High quality (++) () Acceptable (+) (X)		High quality (++) () Acceptable (+) (X)		High quality (++) () Acceptable (+) (X)	
Taking into account clinical considerations, your evaluation of the methodology used, and the statistical power of the study, do you think there is clear evidence of an association between exposure and outcome?	Unacceptable – reject ()							

Are the results of this study directly applicable to the patient group targeted in this guideline?	Yes (X)	No ()						
--	---------	--------	---------	--------	---------	--------	---------	--------

Notes. Summarise the authors conclusions. Add any comments on your own assessment of the study, and the extent to which it answers your question and mention any areas of uncertainty raised above.

<p>Os autores concluíram que a eficácia do fingolimode e do natalizumabe para o tratamento de EMRR em segunda linha foi similar durante os 12 primeiros meses de tratamento.</p>	<p>Os autores concluíram a favor da utilização do status sorológico do JCV é útil para definição do tratamento para EMRR.</p>	<p>Os pacientes tratados com natalizumabe tiveram menor risco de surto em 20 meses de tratamento em comparação com os tratados com fingolimode</p>	<p>Os autores concluíram a favor da superioridade do natalizumabe frente ao fingolimode para pacientes com EMRR que não responderam à primeira linha terapêutica.</p>
--	---	--	---

Fonte: SIGN – < <http://www.sign.ac.uk/methodology/checklists.html> > (77)

477

Formulário de avaliação de qualidade de estudos de coorte (continuação)

Parâmetros	Koch-Henriksen, 2016 (58)	Lanzillo, 2016 (60)	Prosperini, 2016 (59)	Guger, 2017 (61)	Kalincik, 2014 (55)
The study addresses an appropriate and clearly focused question.	Yes (x) Can't say ()	No () Can't say ()	Yes (x) Can't say ()	No () Can't say ()	Yes (x) Can't say ()
The two groups being studied are selected from source populations that are comparable in all respects other than the factor under investigation.	Yes () Can't say ()	No () Does not apply (x)	Yes () Can't say ()	No () Does not apply (x)	Yes () Can't say ()
The study indicates how many of the people asked to take part did so, in each of the groups being studied.	Yes () Can't say ()	No () Does not apply (x)	Yes () Can't say ()	No () Does not apply (x)	Yes () Can't say ()
The likelihood that some eligible subjects might have the outcome at the time of enrollment is assessed and taken into account in the analysis.	Yes () Can't say ()	No (x) Does not apply ()	Yes () Can't say ()	No (x) Does not apply ()	Yes () Can't say ()
What percentage of individuals or clusters recruited into each arm of the study dropped out before the study was completed.	Não informado	Não informado	Não informado	Não informado	Não informado
Comparison is made between full participants	Yes () Can't say ()	No ()	Yes () Can't say ()	No () Can't say ()	Yes () Can't say ()
					Yes () Can't say ()
					No () Does not apply (x)

	and those lost to follow up, by exposure status.		Does not apply (x)							
The outcomes are clearly defined.	Yes (x)	No ()	Yes (x)	No ()	Yes (x)	No ()	Yes (x)	No ()	Yes (x)	No ()
	Can't say ()		Can't say ()		Can't say ()		Can't say ()		Can't say ()	
The assessment of outcome is made blind to exposure status. If the study is retrospective this may not be applicable.	Yes ()	No ()	Yes ()	No ()	Yes ()	No ()	Yes ()	No ()	Yes ()	No ()
	Can't say ()	Does not apply (x)	Can't say ()	Does not apply (x)	Can't say ()	Does not apply (x)	Can't say ()	Does not apply (x)	Can't say ()	Does not apply (x)
Where blinding was not possible, there is some recognition that knowledge of exposure status could have influenced the assessment of outcome.	Yes ()	No ()	Yes ()	No ()	Yes ()	No ()	Yes ()	No ()	Yes ()	No ()
	Can't say (x)		Can't say (x)		Can't say (x)		Can't say (x)		Can't say (x)	
The method of assessment of exposure is reliable.	Yes (x)	No ()	Yes (x)	No ()	Yes (x)	No ()	Yes (x)	No ()	Yes (x)	No ()
	Can't say ()		Can't say ()		Can't say ()		Can't say ()		Can't say ()	
Evidence from other sources is used to demonstrate that the method of outcome assessment is valid and reliable.	Yes ()	No (x)	Yes ()	No (x)	Yes ()	No (x)	Yes ()	No (x)	Yes ()	No (x)
	Can't say ()	Does not apply ()	Can't say ()	Does not apply ()	Can't say ()	Does not apply ()	Can't say ()	Does not apply ()	Can't say ()	Does not apply ()
Exposure level or prognostic factor is assessed more than once.	Yes (x)	No ()	Yes (x)	No ()	Yes (x)	No ()	Yes (x)	No ()	Yes (x)	No ()
	Can't say ()	Does not apply ()	Can't say ()	Does not apply ()	Can't say ()	Does not apply ()	Can't say ()	Does not apply ()	Can't say ()	Does not apply ()
The main potential confounders are identified and taken into account in the design and analysis.	Yes (x)	No ()	Yes ()	No (x)	Yes (x)	No ()	Yes (x)	No ()	Yes (x)	No (x)
	Can't say ()		Can't say ()		Can't say ()		Can't say ()		Can't say ()	

Have confidence intervals been provided?	Yes (X)	No ()	Yes (X)	No ()	Yes (X)	No ()	Yes (X)	No ()
How well was the study done to minimise the risk of bias or confounding?	High quality (++) () Acceptable (+) (X) Unacceptable – reject ()	High quality (++) () Acceptable (+) (X) Unacceptable – reject ()	High quality (+++) () Acceptable (+) (X) Unacceptable – reject ()	High quality (++) () Acceptable (+) (X) Unacceptable – reject ()	High quality (+++) () Acceptable (+) (X) Unacceptable – reject ()	High quality (++) () Acceptable (+) (X) Unacceptable – reject ()	High quality (+++) () Acceptable (+) (X) Unacceptable – reject ()	High quality (+++) () Acceptable (+) (X) Unacceptable – reject ()

Taking into account clinical considerations, your evaluation of the methodology used, and the statistical power of the study, do you think there is clear evidence of an association between exposure and outcome?	Yes (X)	No ()						
--	---------	-------	---------	-------	---------	-------	---------	-------

Are the results of this study directly applicable to the patient group targeted in this guideline?	Yes (X)	No ()	Yes(X)	No ()	Yes(X)	No ()	Yes(X)	No ()
Notes. Summarise the authors conclusions. Add any comments on your own assessment of the study, and the extent to which it answers your question and mention any areas of uncertainty raised above.	Os autores concluíram que não há diferença na eficácia entre natalizumabe e fingolimode para o tratamento em segunda linha de EMRR, mas sinalizam que a ausência de dados radiológicos no estudo pode ter atuado como potencial fator de confundimento.	Os autores concluíram que foi observada uma taxa anualizada de surto e progressão do EDSS comparável entre natalizumabe e fingolimode.	Os autores concluíram a favor da efetividade do natalizumabe frente ao fingolimode em pacientes com EMRR não respondedores à primeira linha de tratamento.	Os autores concluíram que o natalizumabe apresentou significante redução na média de surtos frente ao fingolimode de acordo com os métodos estatísticos apresentados.	Os autores concluíram que apesar do natalizumabe e fingolimode mostraram-se capazes de reduzir a atividade dos surtos em pacientes anteriormente tratados com betainterferona ou glatirâmer. Entretanto, os resultados sugerem que a mudança para o natalizumabe mostrou maior efetividade que a troca para o fingolimode em relação à redução de surtos e de incapacidade.			

Fonte: SIGN – < <http://www.sign.ac.uk/methodology/checklists.html> > (77)

ANEXO 3. NÍVEIS DE EVIDÊNCIA CIENTÍFICA SEGUNDO A CLASSIFICAÇÃO DE OXFORD CENTER FOR EVIDENCE-BASED MEDICINE

Grau de recomendação	Nível de Evidência	Estudos de Tratamento
A	1A	Revisão sistemática de ensaios clínicos controlados randomizados
	1B	Ensaio clínico controlado randomizado com intervalo de confiança estreito
	1C	Resultados terapêuticos do tipo "tudo ou nada"
B	2A	Revisão sistemática de estudos de coorte
	2B	Estudo de coorte (incluindo ensaio clínico randomizado de menor qualidade)
	2C	Observação de resultados terapêuticos (<i>outcomes research</i>); Estudo ecológico
	3A	Revisão sistemática de estudos de caso-controle
	3B	Estudo de caso-controle
C	4	Relato de caso (incluindo coorte ou caso-controle de menor qualidade)
D	5	Opinião desprovida de avaliação crítica ou baseada em matérias básicas (estudo fisiológico ou estudo com animais)

ANEXO 4. ESTUDOS EXCLUÍDOS

Durante leitura do título ou resumo, todos os estudos que não se enquadravam nos critérios de elegibilidade foram excluídos.

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

Autor	Ano	Referência	Motivo da exclusão
1 Butzkueven <i>et al.</i>	2018	(67)	Mídia não recomendada (pôster) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde. (75)
2 Calabresi <i>et al.</i>	2007	(78)	Comparador não está de acordo com a pergunta PICO.
3 Cree <i>et al.</i>	2011	(79)	Intervenção não está de acordo com a pergunta PICO.
4 Fernandez <i>et al.</i>	2017	(80)	Revisão narrativa.
5 Filippini <i>et al.</i>	2013	(81)	População não está de acordo com a pergunta PICO.
6 Hadjigeorgiou <i>et al.</i>	2013	(82)	População não está de acordo com a pergunta PICO.
7 Hutchinson <i>et al.</i>	2014	(83)	Comparador não está de acordo com a pergunta PICO.
8 Outteryck <i>et al.</i>	2010	(84)	População não está de acordo com a pergunta PICO.
9 Planche <i>et al.</i>	2017	(85)	Estudo não-randomizado e comparador não está de acordo com a pergunta PICO.
10 Zintzaras <i>et al.</i>	2012	(86)	População não está de acordo com a pergunta PICO.