

DOCUMENTO PRINCIPAL

Solicitação de Incorporação de Tecnologia em Saúde no Sistema Único de Saúde (SUS) de **KESIMPTA® (ofatumumabe)** para o tratamento da esclerose múltipla recorrente –

Primeira linha de terapia modificadora do curso da doença.

Autores

Gisele Lemes Veiga Araujo - gisele.araujo@novartis.com

Caio de Marchi Huerta - caio.huerta@novartis.com

Revisores

Nilceia Lopes da Silva - nilceia.lopes@novartis.com

Fábio Armentano - fabio.armentano@novartis.com

São Paulo

Outubro de 2021

CONTEÚDO

1	DESCRIÇÃO DA DOENÇA RELACIONADA À UTILIZAÇÃO DA TECNOLOGIA	10
1.1	Visão Geral da doença	10
1.2	Epidemiologia	12
1.3	Ônus humanístico e econômico da doença	13
1.4	Fisiopatologia	14
1.5	Fatores de Risco	18
1.6	Sintomatologia	18
1.7	Diagnóstico	21
1.8	Classificação da doença	22
1.9	Tratamento	25
1.9.1	Tratamento farmacológico	26
1.9.1.1	Terapias modificadoras do curso da doença (TMDs)	26
1.10	Diretrizes clínicas para o tratamento de pacientes com EM	33
1.10.1	Consenso Brasileiro para o Tratamento da Esclerose Múltipla	33
1.10.2	Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT)	35
1.10.3	O Uso de Terapias de Alta Eficácia precoce no tratamento da Esclerose Múltipla	37
1.11	Necessidades médicas não atendidas	38
2	DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA PROPOSTA	40
2.1	Características gerais do medicamento	40
2.2	Resumo do perfil de segurança conforme a bula do medicamento	41
2.2.1	Reações relacionadas à injeção	41
2.2.2	Infecções	41
2.2.3	Leucoencefalopatia multifocal progressiva	42
2.2.4	Reativação do vírus da hepatite B	42
2.2.5	Vacinação	43
2.3	Tempo de tratamento	43
2.4	Necessidade de outras tecnologias de diagnóstico ou terapêuticas	43
2.5	Preço do medicamento	43
2.6	Indicação proposta	44
3	DESCRIÇÃO DAS TECNOLOGIAS ALTERNATIVAS	45
3.1	Medicamentos atuais disponíveis no SUS como primeira linha de tratamento	45
4	EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS DE EFICÁCIA E SEGURANÇA	46
4.1	Identificação e seleção dos estudos relevantes	46
4.1.1	Revisão sistemática da literatura	46
4.1.2	Questão do Estudo	46
4.1.3	População	46
4.1.4	Intervenção	46
4.1.5	Comparadores e Desfechos	47
4.1.6	Tipos de estudo	47
4.1.7	Critérios de elegibilidade para os estudos	47
4.1.8	Estratégias de busca	48
4.2	Critérios de qualidade	49
4.3	Resultados da revisão sistemática da literatura	49
4.3.1	Seleção dos artigos	49
4.3.2	Caracterização dos estudos selecionados	50
4.3.3	Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos	52
4.3.4	Avaliação da qualidade geral da evidência	63
4.4	Descrição dos resultados dos estudos incluídos	67

4.4.1	Hauser <i>et al.</i> , 2020 – ASCLEPIOS I e II	67
4.4.1.1	Taxa anualizada de surtos ajustada	69
4.4.1.2	Progressão da incapacidade confirmada em 3 meses (CDP-3) e em 6 meses (CDP-6) e melhora da incapacidade em 6 meses (CDI-6)	70
4.4.1.3	Lesões em T1 realçadas por gadolínio	72
4.4.1.4	Surgimento de novas lesões em T2, aumento inequívoco de lesões antigas em T2 e perda do volume cerebral em 12 meses	73
4.4.1.5	Concentração da cadeia leve do neurofilamento sérico (NFL)	73
4.4.1.6	Eventos adversos	73
4.4.2	Samjoo <i>et al.</i> , 2020 – Meta-análise em rede	74
4.4.2.1	Taxa anualizada de surtos	75
4.4.2.2	Progressão da incapacidade confirmada em 3 meses - CDP-3	77
4.4.2.3	Progressão da incapacidade confirmada em 6 meses - CDP-6	79
4.5	Evidências científicas complementares	81
4.6	Considerações finais	86
5	RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS	88
6	AVALIAÇÃO ECONÔMICA	89
6.1	Objetivo	89
6.2	Perspectiva	89
6.3	População	89
6.4	Comparadores	90
6.5	Desfecho	90
6.6	Regime posológico	90
6.7	Estrutura do modelo	91
6.8	Horizonte temporal	93
6.9	Taxa de desconto	93
6.10	Parâmetros demográficos	93
6.11	Parâmetros de eficácia	94
6.12	Transição entre estados (níveis de EDSS)	96
6.13	Probabilidade de descontinuação	97
6.14	Mortalidade	98
6.15	Utilidade	98
6.16	Quantificação e custeio dos recursos	99
6.16.1	Custos com medicamentos	99
6.16.2	Recursos médicos (administração de medicamentos e monitoramento)	100
6.16.3	Custos de eventos adversos	103
6.16.4	Custo da doença por nível de EDSS e por gravidade de surto	104
6.17	Análise de sensibilidade	105
6.18	Resultado do caso base	113
6.18.1	Resultados da análise de sensibilidade	113
6.19	Conclusão	121
7	ESTIMATIVA DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	122
7.1	Objetivo	122
7.2	Perspectiva e horizonte temporal	122
7.3	População-alvo	122
7.4	Estrutura do modelo	122
7.5	População de entrada no modelo	123
7.5.1	Distribuição dos pacientes <i>naïve</i> entre as TMDs de primeira linha	125
7.5.2	Distribuição dos pacientes <i>experienced</i> entre as TMDs de primeira linha	126
7.5.3	Migração dos pacientes em tratamento com TMDs de primeira linha para ofatumumabe (switch)	126

7.6	Probabilidade de descontinuação de tratamento	127
7.7	Número total de pacientes estimados	128
7.8	Custos dos tratamentos	129
7.9	Análise de sensibilidade	129
7.10	Resultados do caso base	131
7.10.1	Análises de sensibilidade	131
7.11	Conclusão	133
8	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	134

KESIMPTA® (ofatumumabe) está sendo proposto para a seguinte indicação:

Para o tratamento das **formas recorrentes da Esclerose Múltipla – primeira linha de terapia modificadora do curso da doença**

RESUMO EXECUTIVO

A esclerose múltipla (EM) é uma doença autoimune inflamatória crônica que acomete o sistema nervoso central (SNC), predominantemente na substância branca, causando desmielinização e inflamação do tecido nervoso. Afeta, usualmente, adultos na faixa de 18-55 anos de idade, sendo responsável por uma grande carga física, econômica e psicossocial para os pacientes e seus familiares. No Brasil, a taxa de prevalência é de aproximadamente 15 casos por cada 100.000 habitantes.

Fenotipicamente, a EM é uma doença bastante heterogênea no que diz respeito à gravidade, sintomatologia, evolução e resposta aos tratamentos. Nas formas mais comuns da EM, há surtos recorrentes de déficits neurológicos, causados por lesões inflamatórias no SNC, cuja sintomatologia e gravidade dos sintomas variam dependendo do local afetado e do grau de comprometimento.

A classificação mais utilizada baseia-se no curso clínico da doença e poder ser dividida em quatro formas clínicas: Síndrome Clinicamente Isolada (CIS), Esclerose Múltipla Remitente-Recorrente (EMRR), Esclerose Múltipla Secundariamente Progressiva (EMSP) e Esclerose Múltipla Primariamente Progressiva (EMPP). Chamamos de Esclerose Múltipla Recorrente (EMR) o agrupamento das formas clínicas CIS, EMRR e EMSP ativa (com presença de recorrências ou sinais radiológicos de atividade de doença), ou seja, as formas que são caracterizadas pela ocorrência de surtos inflamatórios.

Quando comparados à população geral, os pacientes com EM apresentam qualidade de vida significativamente menor e, além disso, é notável uma piora nesse parâmetro à medida que a doença progride e o valor da Escala Expandida do Estado de Incapacidade (*Expanded Disability Status Scale*, EDSS) aumenta.

Não existe cura para a EM, entretanto muitos medicamentos vêm sendo utilizados para modificar o curso da doença. A noção da EM como doença inflamatória e também neurodegenerativa tem importantes implicações terapêuticas. No entanto, é importante notar que grande parte dos tratamentos atuais visam, especialmente, o controle da inflamação responsável pela ocorrência de surtos agudos. É sabido, porém, que apesar de as terapias modificadoras do curso da doença (TMDs) atuais estarem relacionados a melhor

prognóstico e desfechos mais favoráveis, ainda há a necessidade de terapias que se mostrem eficazes na promoção de proteção e reparação do sistema nervoso.

As TMDs na EM podem ser amplamente divididas de acordo com a eficácia com a qual previnem as recidivas da EM. As TMDs atualmente licenciadas com a maior eficácia estão associadas a perfis de segurança mais complexos, requisitos de monitoramento e, por vezes, a necessidade de internação em hospital ou unidade de dia. Esses fatores tendem a levar os médicos ou as diretrizes de tratamento a recomendar que sejam reservadas para uso em indivíduos com as formas mais agressivas ou resistentes de EM. Naqueles com EM moderada, os médicos costumam adotar uma abordagem de escalonamento em que uma terapia, considerada a mais segura, é selecionada, evoluindo posteriormente para terapias mais eficazes, com perfis de segurança mais complexos, em caso de continuidade da atividade da doença. No entanto, à luz do conhecimento atual, é possível que o atraso inevitável imposto pelas estratégias de escalonamento possa resultar em uma oportunidade terapêutica perdida.

Embora o PCDT compreenda uma variedade considerável de TMD, existe uma necessidade não atendida de um tratamento que possa ser usado como primeira linha em todos os pacientes com EMR, mesmo aqueles com baixa e moderada atividade da doença, e que combine o controle efetivo da doença, alta eficácia, um perfil de segurança favorável e uma via de administração livre do ônus da administração intravenosa no hospital.

Em maio de 2021, o ofatumumabe, um novo anticorpo monoclonal anti-CD20, foi aprovado pela ANVISA para o tratamento de EMR. Ele atua na indução da depleção das células B humanas. Quando uma resposta anormal é ativada pelo sistema imunológico do corpo, como ocorre na esclerose múltipla, as células B atacam as bainhas ao redor dos neurônios do cérebro e da medula espinhal, causando inflamação e danos. Ao visar e remover as células B, ofatumumabe ajuda a reduzir sua atividade, diminuindo assim a chance de ocorrer uma recidiva, aliviando os sintomas e retardando a progressão da doença.

A Novartis apresenta nesse documento as evidências clínicas e econômicas que suportam a inclusão de ofatumumabe no SUS, para pacientes adultos com EMR em primeira linha de tratamento que foram conduzidas considerando o preço ofertado de R\$ 2.310,00 (incluindo impostos) por caneta preenchida de Kesimpta®.

Para tanto, neste documento, uma revisão sistemática da literatura foi conduzida com o objetivo de buscar por evidências científicas que respondessem se o uso de ofatumumabe é eficaz e seguro no tratamento de pacientes com EMR, quando comparado às TMDs de primeira linha registrados pela ANVISA e incorporados ao SUS. Na busca realizada, foram selecionadas duas publicações, uma com os estudos clínicos randomizados pivotais de fase III, ASCLEPIOS I e II, e uma meta-análise em rede. Os estudos ASCLEPIOS I e II foram estudos *head-to-head* no qual comparam o ofatumumabe com teriflunomida para o tratamento de EM, onde demonstraram superioridade de eficácia do ofatumumabe. Desfechos como a taxa anualizada de surto, progressão da incapacidade após 3 e 6 meses favoreceram o ofatumumabe versus teriflunomida. Na ausência de estudos comparando ofatumumabe com os demais TMDs, uma meta-análise em rede foi conduzida para avaliar indiretamente a eficácia do ofatumumabe em comparação aos demais TMDs.

Diante da eficácia clínica de ofatumumabe versus os tratamentos de primeira linha, optou-se pela realização de uma análise de custo-efetividade com o objetivo de determinar os custos gerados com o uso de ofatumumabe, em comparação ao uso de TMDs de primeira linha, no tratamento de pacientes adultos com EMR. De acordo com as premissas adotadas no modelo, estimou-se que o tratamento com ofatumumabe é mais efetivo que os tratamentos de primeira linha do PCDT de EM.

Adotando-se um limiar de custo-efetividade, estabelecido arbitrariamente no valor de 3 PIB per capita, ofatumumabe demonstrou ser custo-efetivo quando comparado com betainterferona 1a (22 mcg, 44 mcg), betainterferona 1b (300 mcg) e acetato de glatirâmer; sendo que o melhor resultado foi apresentado ao comparar ofatumumabe com betainterferona 1a 44 mcg, uma vez que apresentou a menor RCEI, de R\$ 61.450,37 por QALY ganho, sugerindo que ofatumumabe com seu perfil de eficácia e segurança possui potencial para o tratamento de pacientes adultos com EMR em primeira linha.

Por fim, a análise de impacto orçamentário estimou o investimento necessário para a incorporação de ofatumumabe no tratamento de EMR em primeira linha no SUS. A estimativa de pacientes elegíveis foi realizada pela análise dos pacientes de EM atendidos pelo SUS, via DATASUS. A análise comparou um cenário sem ofatumumabe, onde os pacientes foram distribuídos conforme penetração das TMDs no SUS, com um cenário com ofatumumabe e

demais TMDs de primeira linha. Os resultados da estimativa de impacto orçamentário mostraram que a incorporação de ofatumumabe necessita de um investimento do SUS de aproximadamente R\$ 12,9 milhões no primeiro ano de incorporação.

1 DESCRIÇÃO DA DOENÇA RELACIONADA À UTILIZAÇÃO DA TECNOLOGIA

1.1 Visão Geral da doença

A esclerose múltipla (EM) é uma doença autoimune inflamatória crônica que acomete o sistema nervoso central (SNC), predominantemente na substância branca, causando desmielinização e inflamação do tecido nervoso (Compston & Coles, 2008; Brasil, 2021a).

Afeta, usualmente, adultos na faixa de 18-55 anos de idade, sendo responsável por uma grande carga física, econômica e psicossocial para os pacientes e seus familiares. No Brasil, a taxa de prevalência é de aproximadamente 15 casos por cada 100.000 habitantes (Callegaro *et al.*, 2001; Fragoso & Brooks, 2007).

Para melhor compreensão de seu curso, é importante estar familiarizado com a nomenclatura padrão utilizada para descrever os principais fenômenos clínicos (Gross & Watson, 2017):

- **Surto ou recorrência:** definido como um episódio agudo ou subagudo em que ocorre o surgimento de novas disfunções do sistema nervoso central, ou a piora daquelas já existentes, na ausência de febre ou infecção. Geralmente, os surtos incluem sinais ou sintomas neurológicos que persistem por pelo menos 24 horas.
- **Progressão:** definida como a piora gradual e progressiva da incapacidade ou disfunção neurológica, que ocorre independente da ocorrência de surtos ou na ausência destes.
- **Atividade:** definida pela presença de surtos clínicos e/ou atividade radiológica em ressonância magnética em um período mínimo anual (lesões realçadas por contraste em T1; surgimento de lesões novas ou aumento inequívoco de lesões antigas em T2)

Os sintomas mais comuns relacionados a um surto são: perda aguda de visão (neurite óptica), redução de força ou sensibilidade de membros (paresia ou parestesia de membros), disfunções da coordenação e equilíbrio, disfunções da medula espinhal (mielites), disfunções esfinterianas e disfunções cognitivo-comportamentais, de forma isolada ou em combinação (Brasil, 2021a).

Fenotipicamente, a EM é uma doença bastante heterogênea no que diz respeito à gravidade, sintomatologia, evolução e resposta aos tratamentos. Nas formas mais comuns da EM, há surtos recorrentes de déficits neurológicos, causados por lesões inflamatórias no SNC, cuja sintomatologia e gravidade dos sintomas variam dependendo do local afetado e do grau de comprometimento (Machado *et al.*, 2012; Peterson & Fujinami, 2007).

A classificação mais utilizada baseia-se no curso clínico da doença e poder ser dividida em quatro formas clínicas: **Síndrome Clinicamente Isolada** (*clinically isolated syndrome*, - CIS), **Esclerose Múltipla Remitente-Recorrente** (EMRR), **Esclerose Múltipla Secundariamente Progressiva** (EMSP) e **Esclerose Múltipla Primariamente Progressiva** (EMPP) (NHS, 2019).

A EMRR é a apresentação clínica mais frequente da doença, representando 85% dos casos no Brasil (Finkelstejn *et al.*, 2009). A forma EMSP é uma evolução natural da forma remitente -recorrente em 50% dos casos após 10 anos do diagnóstico (em casos sem tratamento – história natural) (Brasil, 2021a). As formas EMPP perfazem 10%-15% de todos os casos (MSIF, 2013; Vasconcelos *et al.* 2016).

Evidências fisiopatológicas sugerem, porém, que a EM é uma doença progressiva desde o começo e que os processos inflamatórios patológicos, mais marcantes no início, persistem ao longo de todo o trajeto da doença. A ausência ou redução dos surtos com o passar dos anos reflete mais a exaustão de mecanismos compensatórios do SNC do que uma efetiva mudança nos processos patológicos, sinalizando que os diversos fenótipos na verdade remetem a um mesmo continuum de doença (Jacques & Lublin, 2015).

Desta forma, a esclerose múltipla também pode ser subdividida em **recorrente** ou **progressiva**, de acordo com a história médica e o status atual de doença. Assim, agrupam-se:

- na classificação **“Esclerose Múltipla Recorrente”** (EMR) as formas clínicas CIS, EMRR e EMSP ativa (com presença de recorrências ou sinais radiológicos de atividade de doença), ou seja, as formas que são caracterizadas pela ocorrência de surtos inflamatórios;
- na classificação **“Esclerose Múltipla Progressiva”** as formas EMSP não ativa e EMPP, ou seja, cuja característica clínica mais marcante é a progressão (Marques *et al.*, 2018).

1.2 Epidemiologia

A prevalência estimada de EM é variada em todo o mundo, sendo mais elevada em regiões de maior latitude, como América do Norte e Norte da Europa (MSIF, 2013; Wallin *et al.*, 2019). Regiões próximas ao equador, como o norte da África, o Oriente Médio e a América Latina, têm as estimativas de prevalência mais baixas (MSIF, 2013; Wallin *et al.*, 2019).

No Brasil a prevalência é de aproximadamente 15 casos por 100.000 habitantes na região sudeste e possui uma incidência maior em mulheres, com uma relação de 2,9:1 (Callegaro *et al.*, 2001; Finkelstejn *et al.*, 2009; Fragoso & Peres, 2007).

Os dados de prevalência da EM no Brasil estão descritos na Tabela 1 e não englobam uma avaliação com cobertura para todo território nacional, apenas dados epidemiológicos regionais.

Uma revisão sistemática, publicada em 2015, que incluiu 19 estudos epidemiológicos nacionais, cujas taxas de prevalência variaram entre 1,36/100.000 e 27,2/100.000 habitantes a depender da região estudada, resultou em uma média brasileira da doença de 8,69/100.000 habitantes (da Gama Pereira *et al.*, 2015).

Tabela 1. Dados de Prevalência da Esclerose Múltipla no Brasil.

Estudo (Primeiro autor, ano)	Ano do levantamento dos dados	Local	Prevalência (por 100.000 habitantes)
Callegaro, 1992	1990	São Paulo, SP	4,27
Callegaro, 2001	1997	São Paulo, SP	15
Lana-Peixoto, 2012	2001	Belo Horizonte, MG	18,1
Rocha, 2002	2001	Botucatu, SP	17
Fragoso, 2007	2005	Santos, SP	15,54

Fonte: da Gama Pereira *et al.*, 2015.

Apesar da prevalência relativamente baixa, a EM apresenta um importante impacto socioeconômico para os pacientes e suas famílias, para os sistemas de saúde e para a sociedade, principalmente devido a sua natureza incapacitante e comorbidades (Miltenburguer & Kobelt, 2002; Lacroix *et al.*, 2014).

1.3 Ônus humanístico e econômico da doença

Quando comparados à população geral, os pacientes com EM apresentam qualidade de vida significativamente menor e, além disso, é notável uma piora nesse parâmetro à medida que a doença progride e o valor da Escala Expandida do Estado de Incapacidade (*Expanded Disability Status Scale*, EDSS) aumenta (Kobelt *et al.*, 2006). Dentre os sintomas com impactos negativos na qualidade de vida dos pacientes com EM estão a fadiga e as dificuldades cognitivas, assim como a marcha e o equilíbrio, que são relatados por pacientes com EMRR como os sintomas que têm os maiores impactos nos resultados de qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) (Barin *et al.*, 2018; Kobelt *et al.*, 2006).

A depressão representa uma comorbidade importante na EM, como demonstrou um estudo de pacientes com EM no Canadá, que identificou os sintomas depressivos como o segundo maior contribuinte após o estado de deficiência para a QVRS reduzida, com aproximadamente 60% dos pacientes com EM vivenciando episódios depressivos ao longo do curso da doença e taxas de suicídio 7,5 vezes maiores do que em pacientes controles de mesma idade (Berrigan *et al.*, 2016; Hauser & Oksenberg, 2006). Além disso, a família e os amigos de pacientes com EM, muitas vezes em posições de cuidadores não oficiais, também experimentam uma redução da qualidade de vida (QV) devido a altos níveis de estresse e ansiedade (Corry & While, 2009).

A incapacidade progressiva significativa associada à EM também impõe aos pacientes uma grande carga humanística bastante árdua (Kister *et al.*, 2013). Quinze anos após o diagnóstico, 70% dos pacientes com EM se veem limitados ou incapazes de realizar as principais atividades da vida diária e passam a depender de uma cadeira de rodas para se locomoverem, com idade média de 63 anos (Confavreux & Vukusic, 2006; Hauser & Oksenberg, 2006).

No Brasil, o impacto econômico e humanístico da EM foi avaliado por Silva e colaboradores (2016). Neste estudo observacional transversal e multicêntrico, foram coletados dados de pacientes com EM, no período de 2009 a 2012, sobre suas experiências com os tratamentos, custos e desfechos em saúde (qualidade de vida através do questionário - EQ-5D e fadiga - MFIS-BR) por meio de uma entrevista estruturada. Dos 210 pacientes que participaram do referido estudo: 70,7% eram mulheres; idade média (desvio padrão) de 40,7

(11,5) anos; 79% apresentavam a forma remitente-recorrente, enquanto os 21% restantes apresentavam a forma secundária progressiva; 40,4% apresentavam a forma leve da doença (EDSS 0-3), 43,7% apresentavam EM moderada (EDSS 4-6,5) e 15,9% apresentavam a forma mais grave da doença (EDSS \geq 7) (Silva *et al.*, 2016).

A maioria dos pacientes mostrou alguma limitação em quase todos os domínios avaliados pelo EQ-5D (mobilidade, autocuidado, atividades usuais, dor/desconforto e ansiedade/depressão), exceto no domínio autocuidado. Foi também possível, através da análise de qualidade de vida relacionada à saúde, expressa como medidas de utilidade, observar que a piora no nível de incapacidade levou a menores escores de utilidade, representando uma avaliação pior dos pacientes com relação aos seus próprios estados de saúde (Silva *et al.*, 2016).

Aproximadamente 51% dos pacientes relataram algum grau de impacto na fadiga e atividades diárias. Entre os 210 pacientes, 26% relataram ter sido hospitalizados nos 12 meses anteriores, com uma média de duração de hospitalização de 9 dias; 23% utilizaram serviços de emergência. Além disso, a quase totalidade necessitou de pelo menos uma consulta médica e exames complementares como ressonância magnética (RM). Os achados indicaram um custo direto total médio de aproximadamente 19 mil dólares por paciente por ano (1USD = 2,0255 BRL). Os resultados também mostraram um alto impacto da EM sobre a produtividade. Do total da amostra, 34% (70 pacientes) estavam empregados e destes, 37% necessitaram de licença médica com uma média anual de duração e 141,7 dias (desvio padrão: 198,7) e 37% tiveram aposentadoria precoce, com idade média de 39 anos e depois de uma média de 3,9 anos do diagnóstico. Também foi possível observar que a taxa de empregabilidade caiu com o aumento da gravidade (31% (EDSS 0-3; n=84); 19% (EDSS 4-6,5, n=91) e 0% (EDSS 7-9, n=33) (Silva *et al.*, 2016).

1.4 Fisiopatologia

A EM é uma doença caracterizada pela desregulação crônica do sistema imunológico. Dados histopatológicos e radiográficos demonstram padrões característicos de formação de lesões inflamatórias focais no cérebro e medula espinhal, sobre um pano de fundo de acelerada atrofia cerebral, que resultam déficits clínicos e incapacidade (Miller, 2017).

Apesar de haver uma grande heterogeneidade clínica, aspectos comuns na distribuição anatômica das lesões, patologia e sintomatologia sugerem que as variadas apresentações, na verdade, representam uma única doença que compartilha dos mesmos mecanismos fisiopatológicos. Mesmo que alguns fatores genéticos e ambientais de risco tenham sido identificados, a etiologia definitiva da doença permanece obscura. O que se sabe é que a patogênese é complexa e provavelmente multifatorial, modulada por uma diversa gama de fatores genéticos, epigenéticos e ambientais (Miller, 2017).

O pensamento atual aponta o envolvimento de dois processos patogênicos primários e a inter-relação entre esses dois processos ainda não está bem elucidada (Miller, 2017):

- Processo **inflamatório desmielinizante**, subjacente aos fenótipos (CIS, EMRR) iniciais mais comuns, de formação de lesões focais no SNC, com padrão recorrente e que se auto resolvem total ou parcialmente.
- Processo **neurodegenerativo**, com padrão inflamatório mais perseverante e latente contínuo e que leva a um acúmulo de incapacidade neurológica, conforme documentado nas fases progressivas da doença.

O primeiro processo (inflamatório desmielinizante), envolvido nos episódios de surto que ocorrem nas formas recorrentes da esclerose múltipla, é caracterizado por inflamação periférica, alterações da barreira hematoencefálica e novas ondas de entrada de linfócitos dentro do sistema nervoso central (SNC). Os mecanismos fisiopatológicos primários subjacentes às recorrências são o dano oxidativo, disfunção mitocondrial, inflamação e ativação da micróglia (Lassmann *et al.*, 2012).

À medida que a EMRR faz a transição para formas progressivas, passa a prevalecer o segundo processo (neurodegenerativo), no qual a inflamação torna-se compartimentalizada, formam-se agregados inflamatórios nas meninges e lesões pré-existentes expandem-se lentamente. Outras mudanças patológicas incluem desmielinização cortical, injúria difusa de substância branca e atrofia cerebral (Lassmann, 2021).

Apesar de evidências consideráveis que sugerem fortemente um envolvimento de células B na fisiopatologia da doença, como a infiltração destas em lesões cerebrais e o achado de bandas oligoclonais detectáveis (OCBs) no líquido cefalorraquiano (LCR) de aproximadamente 90% dos pacientes com EM, o seu papel na EM foi subestimado e compreendido de forma incompleta por décadas. Recentemente, uma visão atualizada sobre

o papel das células B na imunopatogênese da EM surgiu após o sucesso de estudos que testaram terapias de depleção de células B com anticorpos monoclonais anti-CD20 como uma abordagem terapêutica. Estes mostraram-se capazes de suprimir a atividade da doença inflamatória e limitar o surgimento de novas recorrências. Curiosamente, esses estudos clínicos revelaram que, embora as células T diminuam após o tratamento com anticorpos monoclonais anti-CD20, anticorpos séricos, no líquido e células plasmáticas de vida longa permanecem inalterados, sugerindo envolvimento de células B na patogênese da EM por meio de mecanismos independentes de anticorpos, como apresentação de antígenos para células T e/ou secreção de pró-inflamatórios e citocinas anti-inflamatórias (Gharibi *et al.*, 2020).

As células B são os precursores das células plasmáticas, que - após a ativação - proliferam e se diferenciam em plasmoblastos secretores de imunoglobulina e plasmócitos. Está bem estabelecido que as respostas aberrantes das células B no SNC são proeminentes na EM. A imunoglobulina G sintetizada intratecalmente (IgG) na forma de bandas oligoclonais de IgG no líquido cefalorraquidiano (LCR) é uma marca registrada da doença e está incluída nos mais recentes critérios de diagnóstico de McDonald para EM. Estudos histopatológicos demonstraram deposição de imunoglobulinas e fatores do complemento em restos de mielina em lesões ativas de EM e produtos de ativação do complemento estão presentes no LCR de pacientes com EM (Sellebjerg *et al.*, 2020).

Embora esses dados apoiem um papel patogênico para autoanticorpos em um subgrupo de pacientes com EM, acredita-se que as células B desempenhem papéis mais importantes do que servir como precursores de células plasmáticas secretoras de autoanticorpos. De fato, no modelo animal de encefalomielite autoimune experimental (EAE), o papel patogênico da célula B não depende da capacidade de secretar autoanticorpos. Assim, as células B são células apresentadoras de antígenos altamente potentes, especialmente para antígenos proteicos para os quais expressam receptores de imunoglobulina de superfície específicos. O papel das células B na estimulação de respostas de células T patogênicas na EM foi recentemente destacado em estudos que sugerem que as células B de memória de pacientes com EM estimulam células T autorreativas com propriedades de *homing* do cérebro. Essas células T parecem ter como alvo um novo autoantígeno co-expresso nas células B e no SNC. Esta resposta de células T foi reduzida após a depleção de células B *in vivo* com o anticorpo anti-CD20 rituximabe (Sellebjerg *et al.*, 2020).

Além de servir como células apresentadoras de antígeno, as células B que secretam citocinas pró-inflamatórias, como a interleucina (IL) -6, contribuem para a patogênese da EAE. As células B de pacientes com EM mostram expressão aumentada do fator de transcrição fator nuclear κ B (NF κ B) após ativação via molécula de CD40. NF κ B é um fator de transcrição chave na indução de respostas pró-inflamatórias, e as células B de pacientes com EM produzem níveis aumentados de muitas citocinas pró-inflamatórias. IL-15, fator estimulador de colônia de granulócitos-monócitos, linfotóxina- α e fator de necrose tumoral- α produzidos por células B foram encontrados para contribuir para a ativação de células T auxiliares pró-inflamatórias tipo 1 (Th1) e (Th17), células T CD8 citotóxicas, e células mieloides. Esses achados apoiam a noção de que a terapia com anticorpos depletórios de células B pode ter como alvo as respostas de citocinas de células B pró-inflamatórias envolvidas na indução de respostas imunes patogênicas sistêmicas na EM (Sellebjerg *et al.*, 2020).

Além do envolvimento no desenvolvimento de respostas imunes sistêmicas, acredita-se que as células B também tenham efeitos patogênicos no SNC. As células B infiltram o parênquima cerebral na EM, característica proeminente em alguns pacientes com EM. O aumento da ativação de células B foi, de fato, observado mesmo em estudos de células do LCR de pacientes com síndromes clinicamente isoladas, ou seja, uma primeira manifestação clínica de EM. Estudos histopatológicos forneceram evidências de lesões corticais desmielinizantes importantes na EM. Grandes lesões corticais subpiais estão associadas a infiltrados inflamatórios nas meninges e estão associadas a um curso de doença mais grave. As células B e as células plasmáticas estão presentes nos infiltrados meníngeos e podem se organizar em estruturas semelhantes a folículos linfoides em pacientes com EMSP, frequentemente associadas a um curso de doença mais grave. Consequentemente, a depleção terapêutica de células B no SNC também pode ser vantajosa em MS (Sellebjerg *et al.*, 2020). Em resumo, as evidências atuais apontam para o envolvimento das células B em diversos marcos patológicos da esclerose múltipla, tais como (Krumbholz *et al.*, 2012):

- Existência de expansão clonal de células B, a produção de imunoglobulinas oligoclonais no cérebro e líquido de pacientes com EM (bandas oligoclonais).
- Células B estão intimamente envolvidas na formação de estruturas foliculares terciárias nas meninges, responsáveis pela perpetuação e compartimentalização de células imunes dentro do SNC.

- Presença de células plasmáticas nas placas (lesões) subagudas e crônicas da EM.
- Detecção de IgGs específicas contra glicoproteína da mielina do oligodendrócito (MOG) e contra a proteína básica de mielina (MBP) no cérebro de pacientes com EM, denotando produção de autoanticorpos (que é mediada por células B).

1.5 Fatores de Risco

A etiologia exata da EM permanece desconhecida, mas a suscetibilidade genética desempenha um papel significativo: mais de 200 genes foram identificados como associados à EM e uma maior concordância de sua ocorrência é observada entre gêmeos univitelinos do que entre irmãos não idênticos (MS Society, n.d.). Fatores ambientais também contribuem para o risco de doença. Existe uma forte associação positiva entre a prevalência da EM e a distância da linha do Equador (latitude crescente) (Simpson *et al.*, 2019). Fatores como obesidade e tabagismo, são conhecidos como fatores de risco para a EM e algumas infecções, principalmente o vírus Epstein Barr, têm sido associadas ao desencadeamento do seu aparecimento em alguns casos (MS Society, n.d.). Outros fatores de riscos genéticos e ambientais da EM estão listados no Quadro 1.

Quadro 1. Fatores de risco genéticos e ambientais da EM.

Fatores genéticos	Fatores ambientais	Fatores de risco modificáveis	Infecções
Composição genética	Latitude	Tabagismo	Vírus <i>Epstein Barr</i>
Histórico familiar	Vitamina D e raios ultravioleta	Obesidade	Sarampo
Etnia ou raça		Gravidez	Herpes Vírus
Sexo		Estresse e trauma	
		Dieta	

Fonte: Ascherio *et al.*, 2001; Belbasis *et al.*, 2015; Nourbakhsh & Mowry, 2019; Ramagopalan *et al.*, 2010.

1.6 Sintomatologia

A EM é uma doença do SNC caracterizada por lesões desmielinizantes em regiões que incluem os nervos ópticos, tronco cerebral, cerebelo, periventricular e medula espinhal. A histopatologia também mostra amplo envolvimento da substância cinzenta cerebral, embora isso não seja bem avaliado na ressonância magnética convencional. As características clínicas de um surto de esclerose múltipla dependem das áreas do cérebro ou da medula espinhal

envolvidas. Por se tratar de uma condição inflamatória, o início dos sintomas de um surto na EMRR geralmente é gradual e pode evoluir ao longo de dias. Um surto clínico deve durar pelo menos 24 horas na ausência de febre ou infecção. Na EM progressiva primária, espera-se que os sintomas tenham um início gradual e insidioso ao longo de pelo menos 12 meses no momento do diagnóstico (Ford, 2020).

Os sintomas da EM variam entre os indivíduos, dependendo dos sistemas funcionais afetados, e geralmente incluem fraqueza ou espasticidade muscular, inflamação dos nervos, fadiga crônica, marcha ou perda de equilíbrio estável, dificuldade para caminhar, alterações ou perdas sensoriais, incluindo dormência ou formigamento, visão dupla, incontinência urinária e comprometimento cognitivo, incluindo problemas de pensamento, aprendizado e planejamento (O’Loughlin *et al.*, 2017; Wallin *et al.*, 2019; MS Trust, 2019; NHS, 2018).

Uma primeira apresentação comum de EMRR é com neurite óptica unilateral caracterizada por perda visual monocular de início gradual, dor ao mover o olho e visão de cores alterada. A perda visual raramente progride além de 2 semanas desde o início. A recuperação visual geralmente leva mais de 2 semanas e pode não retornar aos valores basais. No exame físico, a acuidade visual está tipicamente reduzida, pode haver um defeito pupilar aferente relativo, um escotoma central ou visão de cores prejudicada. Na fundoscopia, o disco óptico pode parecer normal (neurite retrobulbar) ou inchado agudamente, e pode ficar pálido e atrófico com o tempo após o surto (Ford, 2020).

Uma lesão inflamatória na medula espinhal causa uma mielite que geralmente é parcial e se apresenta com sintomas sensoriais e motores de início gradual nos membros. A evolução dura horas ou dias. A gravidade da mielite pode variar de uma síndrome sensorial leve a um ataque incapacitante grave que causa tetraparesia. Uma lesão na medula cervical pode causar o fenômeno de Lhermitte com uma sensação semelhante a um choque elétrico no pescoço e nas costas ao flexionar o pescoço. Isso pode ser uma pista útil para o diagnóstico. Lesões da medula torácica podem causar uma sensação semelhante a uma faixa apertada ao redor do tronco ou abdômen, muitas vezes descrita como o 'abraço MS'. Em casos graves, isso foi mal interpretado como sendo devido a um evento cardíaco. No exame físico, os sinais podem incluir sinais sensoriais de toque fino reduzido, sensação de vibração e sensação de posição articular. Pode haver um nível sensorial. Os sinais motores são típicos de uma lesão

do neurônio motor superior com aumento do tônus ou espasticidade, fraqueza piramidal e hiperreflexia com respostas plantares extensoras. A mielite pode ser parcial causando uma síndrome da hemicorda ou Brown-Séquard parcial (Ford, 2020).

As síndromes do tronco encefálico podem se manifestar com diplopia, oscilopsia, perda sensorial facial, vertigem e disartria. Os achados típicos incluem paralisia isolada do sexto nervo, nistagmo evocado pelo olhar ou oftalmoplegia internuclear. A oftalmoplegia internuclear bilateral é patognomônica da EM (Ford, 2020).

Em alguns pacientes com EM, os sintomas se desenvolvem e pioram constantemente ao longo do tempo, enquanto para outros podem ser transitórios. Os sintomas da EM pioram durante os recorrentes surtos e melhoram ou desaparecem durante o período de remissão (NHS, 2018).

Esses sintomas causam sofrimento e incapacidade notável em muitos pacientes (Compston *et al.*, 2006; Hauser & Oksenberg, 2006). Além disso, pacientes com EM apresentam menor QV do que a população em geral, e isso diminui com o agravamento da incapacidade (Kobelt *et al.*, 2017; Tinelli *et al.*, 2018). Estudos que coletaram relatos de pacientes apresentaram que a marcha e equilíbrio são os sintomas que apresentam maior impacto na QV, além desses sintomas a fadiga e as dificuldades cognitivas também têm impactos negativos significativos (Barin *et al.*; 2018, Kobelt *et al.*, 2006).

A depressão representa uma comorbidade importante na EM, um estudo de pacientes com EM no Canadá identificou sintomas depressivos como o segundo maior contribuinte após o status de incapacidade para reduzir a qualidade de vida relacionada a saúde, com aproximadamente 60% dos pacientes com EM experimentando depressão durante o decorrer da doença e um índice de suicídio 7,5 vezes maior comparado com os controles do suicídio pareados por idade (Berrigan *et al.*, 2016; Hauser & Oksenberg, 2006). Além disso, a família e os amigos de pacientes com EM, como cuidadores oficiais ou não, também experimentam uma qualidade de vida reduzida devido aos altos níveis de estresse e ansiedade (Corry & While, 2009).

Uma das questões centrais com respeito ao desfecho na EM é o mecanismo de acúmulo de incapacidade irreversível, que pode ser o resultado da recuperação clínica incompleta após um surto, bem como resultado da neurodegeneração contínua característica

das fases progressivas. Como dito, a recuperação incompleta do episódio inicial, um curto intervalo entre os dois primeiros episódios e um alto número de recidivas durante os primeiros anos da doença estão associados a um rápido acúmulo de incapacidade irreversível. Estudos de ressonância magnética do cérebro de casos de EM, com início recente ou dos primeiros episódios neurológicos sugestivos de EM, mostram consistentemente a desestruturação do tecido com perda axonal nas lesões agudas. Estudos patológicos recentes do tecido cerebral da EM forneceram explicações convincentes do efeito causal das recaídas no acúmulo de incapacidade irreversível. A inflamação focal pode de fato levar à destruição do tecido focal com desmielinização, glicose astrocítica e, mais importante, transsecção axonal (Confavreux & While, 2006). Tais evidências corroboram os achados de um estudo observacional que concluiu que a terapia de alta eficácia iniciada dentro de 2 anos do início da doença está associada a menos incapacidade após 6–10 anos do que quando iniciada mais tarde no curso da doença (He *et al.*, 2020).

1.7 Diagnóstico

Não há nenhum exame definitivo para EM. O diagnóstico é feito a partir da avaliação médica considerando-se os critérios de McDonald revisados em 2017, nos quais é necessário a demonstração da disseminação da doença em tempo e espaço, o que significa que o paciente apresentou eventos neurológicos em várias oportunidades e em vários pontos do sistema nervoso central (SNC) (Miller, 2017).

Disseminação em tempo refere-se à presença de lesões em localizações anatômicas distintas, identificadas por múltiplos eventos clínicos envolvendo diferentes áreas do SNC ou por múltiplas lesões hiperintensas em T2 na ressonância magnética ou ambos. Disseminação em tempo remete ao desenvolvimento de novas lesões ou surgimento de surtos distintos ao longo do tempo (Thompson *et al.*, 2018).

A obtenção de imagens de ressonância magnética é recomendada, porém não obrigatória para todos os pacientes com suspeita de EM, tendo em vista possíveis limitações de disponibilidade, custo e contraindicações. A presença de bandas oligoclonais no líquido pode ser considerada para a demonstração da disseminação em tempo em pacientes

impossibilitados de realizar exame de ressonância magnética (Thompson *et al.*, 2018; Brasil, 2021a).

Após o diagnóstico da doença, diferentes ferramentas estão disponíveis para medir a incapacidade em pessoas com EM, sendo a Escala de Status de Incapacidade Expandida de Kurtzke (EDSS) considerada o padrão ouro. Essa escala é pontuada a partir de exame neurológico do paciente realizado no consultório médico, podendo variar entre 0 e 10 (Baldassari & Fox, 2018; Brasil, 2021a). Uma incapacidade discreta está associada com escores de EDSS menores que 3, enquanto escores de EDSS de 6, 7, 8 descrevem pacientes que precisam de muletas para caminhar, cadeiras de rodas ou que são acamados, respectivamente (Kurtzke, 1983).

1.8 Classificação da doença

A observação de que a evolução da doença segue determinados padrões clínicos levou à definição de terminologias para descrever os cursos clínicos da doença, de acordo com a ocorrência de surtos (formas recorrentes) e progressão (formas progressivas) (Brasil, 2021a). Atualmente, a esclerose múltipla pode ser classificada em (Lublin *et al.* 2014; Costello *et al.*, 2019; Brasil, 2021a):

- **Síndrome Clinicamente Isolada (*Clinically Isolated Syndrome - CIS*):** consiste na primeira manifestação clínica da EM, em que o paciente apresenta características de desmielinização inflamatória sugestiva de esclerose múltipla, mas ainda sem preencher todos os critérios diagnósticos já descritos anteriormente.
- **Esclerose Múltipla Remitente Recorrente (EMRR):** é o subtipo de doença mais comum e consiste em surtos (recorrências), caracterizados por episódios de piora aguda do funcionamento neurológico (novos sintomas ou piora dos sintomas existentes), com recuperação total ou parcial e sem progressão aparente da doença. Os surtos têm curso normalmente autolimitado e são separados por períodos de remissão de duração variável. As décadas iniciais após o diagnóstico de EM são os momentos em que a doença tende a ser mais ativa. Mais tarde na vida, a inflamação diminui, embora as recaídas ainda possam ocorrer por volta dos 60 ou 70 anos. A

evidência da atividade da doença, seja na forma de uma nova recidiva ou de novas lesões na ressonância magnética, frequentemente leva a uma discussão sobre a mudança de tratamentos.

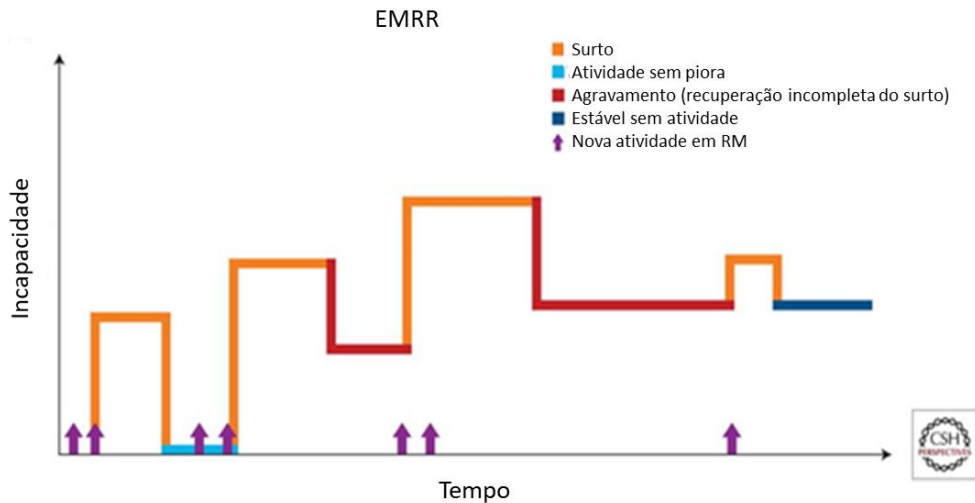


Figura 1. Esclerose Múltipla Remitente-Recorrente.

EMRR: esclerose múltipla remitente-recorrente; RM: ressonância magnética.

Adaptado de: Klineova & Lublin, 2018.

- **Esclerose Múltipla Secundária Progressiva (EMSP):** caracterizada pelo declínio gradual de funções neurológicas na ausência ou independentemente da ocorrência de surtos. A EMSP ocorre após alguns anos de início da fase após um curso inicial de remitência-recorrência, no qual a doença se torna mais progressiva, com ou sem recidivas. A história natural da EM nos mostra que a maioria dos pacientes com EMRR evolui para EMSP (média de 19 anos de doença). O diagnóstico é feito de forma retrospectiva, normalmente anos após os sinais de progressão eclodirem.

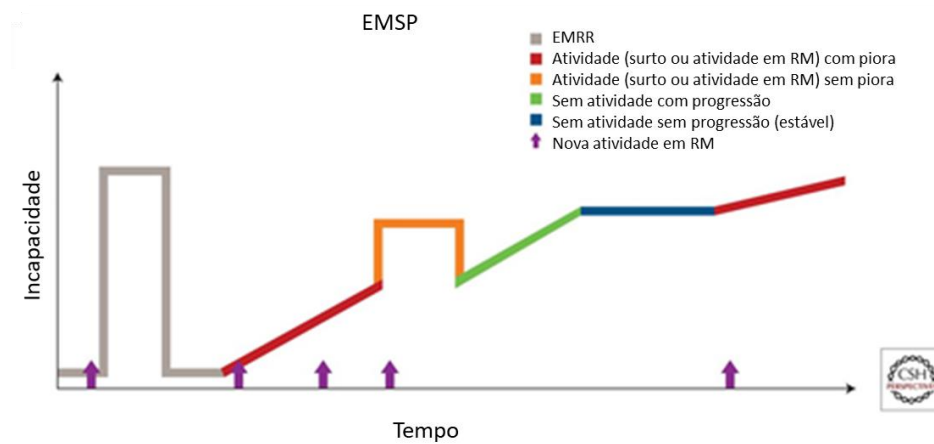


Figura 2. Esclerose Múltipla Esclerose Múltipla Secundária Progressiva.

EMRR: esclerose múltipla remitente-recorrente; EMSP: esclerose múltipla secundária progressiva; RM: ressonância magnética.

Adaptado de: Klineova & Lublin, 2018.

- **Esclerose Múltipla Primária Progressiva (EMPP):** aproximadamente 10-15% dos pacientes iniciam a Esclerose Múltipla com um quadro primordialmente progressivo.

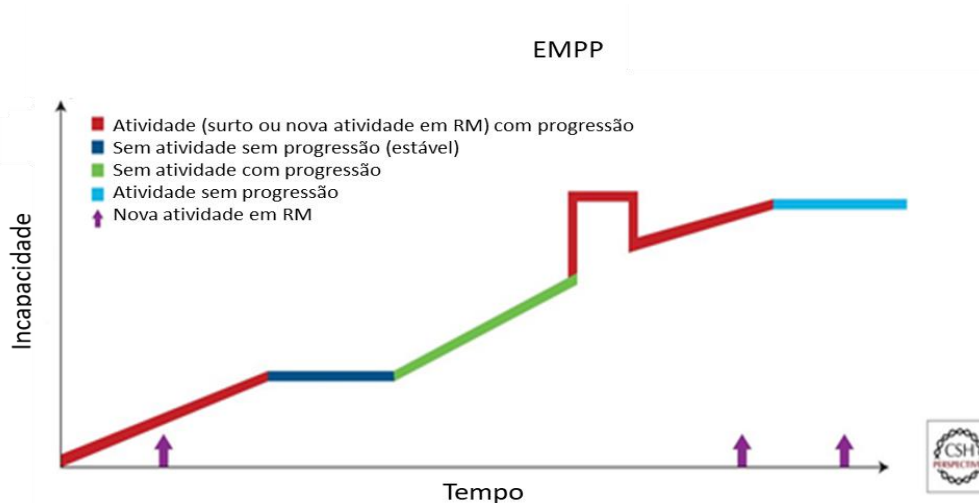


Figura 3. Esclerose Múltipla Primária Progressiva.

EMPP: esclerose múltipla primária progressiva; RM: ressonância magnética.

Adaptado de: Klineova & Lublin, 2018.

Esses fenótipos podem ainda ser estratificados de acordo com o prognóstico e atividade da doença. A atividade, na esclerose múltipla, pode ser determinada pela instauração de episódios clínicos ou detecção de achados ao exame de ressonância magnética que indiquem

lesões captantes de gadolínio ou lesões novas ou em T2. A atividade da doença reflete a existência de um processo neurodegenerativo ou inflamatório ativo, o qual pode afetar o prognóstico, bem como a terapia a ser implementada.

As formas recorrentes da esclerose múltipla (EMR), ou seja, a EMRR e a EMSP ativa (com presença de surtos ou sinais radiológicos de atividade da doença) podem ser estratificadas em alta, moderada e baixa atividade. A esclerose múltipla de atividade baixa ou moderada é considerada quando existem indícios de atividade da doença, contudo sem se enquadrar nos critérios para classificação como altamente ativa (Marques *et al.*, 2018). Caracteriza-se como esclerose múltipla altamente ativa quando o paciente apresenta: 1) dois ou mais surtos e pelo menos uma lesão captante de gadolínio ou aumento de pelo menos duas lesões em T2 no ano anterior em pacientes não tratados e 2) atividade da doença no ano anterior durante a utilização adequada de pelo menos um medicamento modificador do curso da doença (MMCD), na ausência de toxicidade (intolerância, hipersensibilidade ou outro evento adverso) ou não adesão ao tratamento, apresentando pelo menos um surto no último ano durante o tratamento, e evidência de pelo menos nove lesões hiperintensas em T2 ou pelo menos uma lesão captante de gadolínio.

1.9 Tratamento

Não existe cura para a EM, entretanto muitos medicamentos vêm sendo utilizados para modificar o curso da doença (Brasil, 2021a). A noção da EM como doença inflamatória e também neurodegenerativa tem importantes implicações terapêuticas. No entanto, é importante notar que grande parte dos tratamentos atuais visam, especialmente, o controle da inflamação responsável pela ocorrência de surtos agudos. É sabido, porém, que apesar de as terapias modificadoras do curso da doença (TMDs) atuais estarem relacionados a melhor prognóstico e desfechos mais favoráveis, ainda há a necessidade de terapias que se mostrem eficazes na promoção de proteção e reparação do sistema nervoso (Confavreux & Vukusic, 2006).

1.9.1 Tratamento farmacológico

Os principais objetivos de tratamento dos pacientes com as formas recorrentes da esclerose múltipla (EMR) são a redução das taxas anualizadas de surtos (ARR), redução do aparecimento de novas lesões ou do aumento das lesões obtidas por imagens de ressonância magnética (RM), e conseqüentemente, a redução do acúmulo da incapacidade (Marques *et al.*, 2018).

Existem vários fatores que influenciam os resultados do tratamento na EM, incluindo a natureza heterogênea da doença, fatores prognósticos operantes no início da doença e a resposta diferencial às terapias entre os pacientes. Nos fenótipos recorrentes da EM, o conceito de Nenhuma Evidência de Atividade da Doença (*No Evidence of Disease Activity*, NEDA) foi proposto, remetendo-se à estabilização clínica mais ampla, baseado na ausência de surtos clínicos, ausência de progressão da doença medida pela escala expandida do estado de incapacidade (EDSS) e ausência de nova atividade da doença (novas lesões T2 / lesão intensificada) na ressonância magnética (MRI) durante um período de observação (Pandit, 2019).

1.9.1.1 Terapias modificadoras do curso da doença (TMDs)

Dados os diferentes perfis de eficácia e risco das TMDs disponíveis atualmente, a escolha do tratamento deve ser cuidadosamente considerada e baseada em uma avaliação individual de risco e benefício para o paciente, onde a eficácia do medicamento deve ser apropriada para a gravidade do fenótipo e, assim, justificar ou compensar os riscos (Marques *et al.*, 2018).

Atualmente, o uso de medicações progressivamente eficazes deve ser balanceado com o risco de ocorrência de eventos adversos graves e potencialmente fatais. Adicionalmente, os médicos também precisam considerar questões como conveniência (incluindo via e frequência de administração) e necessidade de monitorização de segurança, que afetam a qualidade de vida e os custos de tratamento (Ontaneda *et al.*, 2019).

Reações à injeção são comuns a todos os anticorpos monoclonais atualmente disponíveis, ocorrendo mais frequentemente durante as primeiras infusões. Da mesma forma,

infecções oportunistas e potencialmente graves, tais como infecções herpéticas, meningite e tuberculose também foram relatadas em diversas TMD, coincidindo com maiores níveis de linfopenia. Tendo em vista os perfis de segurança das terapias atuais, programas de monitoramento e de estratificação de risco foram estabelecidos, especialmente visando a redução da incidência de um evento adverso potencialmente fatal: a leucoencefalopatia multifocal progressiva (LEMP) (Ontaneda *et al.*, 2019).

As TMDs na EM podem ser amplamente divididas de acordo com a eficácia com a qual previnem as recidivas da EM. As TMDs atualmente licenciadas com a maior eficácia estão associadas a perfis de segurança mais complexos, requisitos de monitoramento e a necessidade de internação em hospital ou unidade de dia. Esses fatores tendem a levar os médicos ou as diretrizes de tratamento a recomendar que sejam reservadas para uso em indivíduos com as formas mais agressivas ou resistentes de EM. Naqueles com EM moderadamente ativa, os médicos costumam adotar uma abordagem de escalonamento em que uma terapia, considerada a mais segura, é selecionada, evoluindo posteriormente para terapias mais eficazes, com perfis de segurança mais complexos, em caso de continuidade da atividade da doença. No entanto, à luz do conhecimento atual, é possível que o atraso inevitável imposto pelas estratégias de escalonamento possa resultar em uma oportunidade terapêutica perdida (Harding *et al.*, 2019).

O Quadro 2 apresenta as TMDs indicadas para o tratamento da esclerose múltipla que são aprovadas pela ANVISA, exceto ofatumumabe (KESIMPTA®) que será descrito posteriormente (item 2).

Quadro 2. Terapias modificadoras do curso da doença (TMDs) aprovadas pela ANVISA.

TDM	Mecanismo de ação	Indicação aprovada	Via de administração	Posologia	Eventos adversos	Contraindicação
Acetato de glatirâmer	O acetato de glatirâmer é considerado um agente imunomodulador que altera as respostas autoimunes específicas da esclerose múltipla.	Indicado para reduzir a frequência de recidivas nos pacientes com esclerose múltipla remitente-recorrente (EMRR).	Subcutânea	20 mg, 1 vez ao dia ou 40 mg, 3 vezes por semana	Reações graves de hipersensibilidade (tais como broncoespasmo, anafilaxia ou urticária) podem ocorrer raramente. Reações no local da injeção ocorre mais frequentemente. Reações comuns: infecção, gripe, ansiedade, depressão, vasodilatação, dispneia, náusea, rash, artralgia, dorsalgia, astenia dor torácica, algia.	Pacientes com hipersensibilidade conhecida para acetato de glatirâmer ou manitol.
Alentuzumabe	Liga-se ao CD52, um antígeno da superfície celular presente em níveis altos em linfócitos T e B e em níveis menores em “células matadoras” (killer cells) naturais, monócitos e macrófagos. Atua através da citólise celular dependente de anticorpo e lise mediada por complemento, depois da ligação à superfície celular de linfócitos T e B seu efeito terapêutico na esclerose múltipla é desconhecido, mas pode envolver a	Indicado como tratamento único modificador de doença em adultos com EMRR altamente ativa, para os seguintes grupos de paciente: <ul style="list-style-type: none"> • Pacientes com doença altamente ativa, apesar de um ciclo de tratamento completo e adequado com pelo menos uma TMD; ou • Pacientes com EMRR grave em rápida evolução, definida por 2 ou mais recidivas incapacitantes em um ano, e com 1 ou mais lesões contrastadas com gadolínio na imagem por ressonância magnética (IRM) cerebral ou um aumento significativo na carga de lesão em T2 em comparação com uma IRM anterior recente. 	Intravenosa	12 mg, 1 vez por dia por 5 dias consecutivos (1º ciclo de tratamento) e 12 mg, uma vez por dia por 3 dias consecutivos após 12 meses do ciclo anterior (2º ciclo de tratamento). Demais ciclos são conforme a necessidade, repete-se o racional do segundo ciclo	Mais comuns: linfopenia, leucopenia, hipertireoidismo, náusea, febre, fadiga, calafrios, infecção do trato urinário e respiratório superior, cefaleia, erupção cutânea, urticária, prurido, erupção cutânea generalizada, ruborização. Também pode ocorrer reações associadas à infusão e leucoencefalopatia multifocal progressiva.	Pacientes com hipersensibilidade ao alentuzumabe ou a qualquer ingrediente da formulação ou componente do recipiente; infectados com o HIV; ter hipertensão não controlada, história de dissecação arterial das artérias cervicocefálicas, de acidente vascular cerebral, de angina de peito ou infarto do miocárdio, pacientes com coagulopatia conhecida, em terapia antiplaquetária ou anticoagulante.

	<p>imunomodulação através da depleção e repopulação de linfócitos. As pesquisas sugerem que os efeitos imunomoduladores potenciais na EM podem incluir alterações no número, proporções e propriedades de alguns subgrupos de linfócitos pós-tratamento.</p>					
Betainterferona 1a	<p>Seus efeitos na EM não são completamente compreendidos; exerce seus efeitos biológicos por ligação a receptores específicos na superfície das células humanas. Induz a produção de marcadores de resposta biológica e inibi a liberação de citocinas pró-inflamatórias.</p>	<p>Esclerose múltipla recidivante-remittente (uso adulto e pediátrico acima de 12 anos). Indicado para o tratamento da esclerose múltipla caracterizada pela presença de surtos, e demonstrou eficácia na redução do número e gravidade destes, assim como na estabilização da progressão da doença.</p>	Subcutânea	<p>44 mcg, 3 vezes por semana. Nos pacientes que não podem tolerar a dose mais elevada, recomenda-se 22 mcg, 3 vezes por semana</p>	<p>Disfunção hepática, microangiopatia trombótica, hematológico (sangue anormal contagem de células), reações no local de injeção, depressão e ideação suicida, crises convulsivas, doença cardíaca, necrose no local de injeção, distúrbios da tireoide, insuficiência renal ou hepática grave e mielosupressão grave.</p>	<p>Pacientes com hipersensibilidade conhecida à betainterferona natural ou recombinante, ou a qualquer outro excipiente da formulação; depressão grave e/ou ideação suicida.</p>
Betainterferona 1a	<p>Seus efeitos em EM não são completamente compreendidos; exerce seus efeitos biológicos por ligação a receptores específicos na superfície de células humanas, induzindo a expressão de numerosos marcadores e produtos de gene.</p>	<p>Indicado para o tratamento ambulatorial de pacientes com EMRR, caracterizada por no mínimo duas crises recorrentes de disfunção neurológica (surtos) nos últimos 3 anos, sem evidência de progressão contínua entre os surtos. Retarda a progressão da incapacidade e reduz a frequência dos surtos.</p>	Intramuscular	<p>30 mcg, 1 vez por semana</p>	<p>Lesão hepática, microangiopatia trombótica, hematológico (sangue anormal contagem de células), reações no local de injeção, depressão, insônia, anorexia, vômito, diarreia, náusea, rinorreia, cefaleia, cardiopatia, entre outras.</p>	<p>Pacientes com hipersensibilidade conhecida à betainterferona natural ou recombinante, albumina humana ou qualquer outro componente da fórmula. Pacientes gestantes ou durante amamentação; com depressão severa e/ou ideação suicida e menores de 12 anos.</p>
Betainterferona 1b	<p>Seus efeitos na EM não são completamente compreendidos; exerce</p>	<p>Indicado para EMRR: Redução da frequência e gravidade das exacerbações clínicas em pacientes</p>	Subcutânea	<p>300 mcg, em dias alternados</p>	<p>Lesão hepática, Microangiopatia trombótica, anemia hemolítica, reações no</p>	<p>Pacientes com hipersensibilidade conhecida à betainterferona</p>

	seus efeitos biológicos por ligação a receptores específicos na superfície de células humanas, e induzindo a expressão de numerosos produtos genéticos de IFN induzida.	ambulatoriais (p. ex., pacientes que podem andar por seus próprios meios) portadores de Esclerose Múltipla por surtos de exacerbação-remissão, caracterizada pela ocorrência de, pelo menos, dois episódios de disfunção neurológica durante o período precedente de 2 anos, seguidos de recuperação completa ou incompleta; esclerose múltipla secundária progressiva (EMSP): redução da frequência e gravidade de exacerbações clínicas e diminuição da progressão da doença; pacientes com um único evento clínico sugestivo de esclerose múltipla (síndrome clinicamente isolada) para retardar a progressão à esclerose múltipla definida.			local da lesão, linfadenopatia, hipertensão, dispneia, aumento de aspartato aminotransferase, depressão ou ideação suicida, entre outras.	natural ou recombinante ou a qualquer excipiente do produto.
Cladribina	Inibe a proliferação de linfócitos.	Indicado para o tratamento de pacientes adultos com esclerose múltipla recorrente altamente ativa, conforme definido por características clínicas ou de imagem.	Oral	3,5 mg/kg peso corporal (dose cumulativa) em 2 anos, administrada como 1 ciclo de tratamento de 1,75 mg/kg por ano	Linfopenia, infecções (herpes zoster, tuberculose ou tuberculose latente reativação, leucoencefalopatia multifocal progressiva), malignidades, teratogênica, ansiedade, insônia, cefaleia, taquicardia, náusea, vômitos artralgia, mialgia, prurido, entres outros.	Pacientes que são hipersensíveis a cladribina ou aos demais componentes do medicamento.
Fingolimode	Seus efeitos na EM não são totalmente conhecidos; seu metabólito ativo liga-se a receptores em linfócitos, bloqueando a capacidade dos linfócitos de regressar	Indicado como uma TMD para o tratamento de pacientes adultos e pediátricos acima de 10 anos de idade com EMRR para reduzir a frequência de reincidências e retardar a progressão da incapacidade.	Oral	0,5 mg, 1 vez ao dia	Infecções virais (ex. influenza, herpes zoster), neoplasias benignas, malignas e não especificadas, linfopenia, leucopenia, trombocitopenia, cefaleia, tontura, hipertensão, tosse, dispneia, depressão, entres outros.	Pacientes que são hipersensíveis a fingolimode ou a qualquer um dos excipientes, ocorrência recente de infarto do miocárdio, derrame, angina instável, ataque isquêmico transitório, insuficiência cardíaca, insuficiência hepática grave.

	dos linfonodos, reduz o número de linfócitos no sangue periférico, e reduz migração de linfócitos para o sistema nervoso central.					
Fumarato de dimetila	Não totalmente compreendido; ativa a via Nrf2, que está envolvida na resposta celular ao estresse oxidativo.	Indicado no tratamento de pacientes adultos com EMRR.	Oral	120 mg, 2 vezes ao dia por 7 dias e 240 mg, 2 vezes ao dia	Leucoencefalopatia multifocal progressiva, gastroenterite, herpes zoster, linfopenia, leucopenia, diarreia, náusea, dor abdominal, vômito, entre outros.	Pacientes que são hipersensíveis a esta droga ou qualquer componente da fórmula. Pacientes com Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva (LMP) suspeita ou confirmada.
Natalizumabe	Liga-se à subunidade alfa-4 de integrina humana; blocos interação de alfa-4 beta-1 integrina com VCAM-1; e bloqueia a interação de integrina alfa-4 beta-7 com MadCAM-1.	Indicado como terapia única no tratamento da EMRR, para prevenir e retardar a progressão da incapacidade nos seguintes grupos de pacientes: <ul style="list-style-type: none"> • Pacientes que não responderam a um ciclo completo e adequado com outros medicamentos. Os pacientes devem ter apresentado pelo menos 1 recidiva no ano anterior durante o tratamento e ter pelo menos 9 lesões T2 hiperintensas na Ressonância Magnética Nuclear (RMN) craniana ou pelo menos 1 lesão realçada por gadolínio. ou • Pacientes com EMRR grave em rápida evolução, definida por 2 ou mais recidivas incapacitantes no espaço de um ano e com 1 ou mais lesões realçadas por gadolínio em uma imagem do cérebro obtida por Ressonância Magnética Nuclear (RMN) ou um aumento significativo das lesões em T2 comparativamente com uma RMN anterior recente. 	Intravenosa	300 mg, 1 vez a cada 4 semanas	Leucoencefalopatia multifocal progressiva, lesão hepática, neoplasia, anemia e anemia hemolítica, entre outras.	Pacientes que tem ou teve leucoencefalopatia multifocal progressiva, pacientes com hipersensibilidade a esta droga ou a qualquer ingrediente da formulação; imunocomprometido, incluindo aqueles imunocomprometido devido a imunossupressor ou terapias antineoplásicas, ou imunodeficiências, pacientes com câncer, exceto no caso de pacientes com carcinoma das células basais cutâneas.

Ocrelizumabe	Redução do CD20.	Indicado para o tratamento de pacientes com formas recorrentes de esclerose múltipla (EMR) e de pacientes com esclerose múltipla primária progressiva (EMPP).	Intravenosa	300 mg nas semanas 0 e 2; e 600 mg a cada 6 meses	Reações à infusão, infecções (herpes, trato respiratório superior e inferior), reativação dos vírus da hepatite B, depressão, dor nas costas, dor nas extremidades, leucoencefalopatia multifocal progressiva.	Pacientes com infecção por hepatite B ativa. Reação à infusão de risco à vida ao medicamento, hipersensibilidade conhecida ao ocrelizumabe ou qualquer de seus excipientes.
Teriflunomida	Não totalmente compreendido; pode reduzir o número de linfócitos ativos disponíveis para migração ao sistema nervoso central.	Indicado no tratamento de pacientes com as formas recorrentes da esclerose múltipla para reduzir a frequência das exacerbações clínicas e para retardar o acúmulo de incapacidade física.	Oral	14 mg, 1 vez ao dia	Infecções por influenza, sinusite, neutropenia, cefaleia, hipertensão, diarreia, náusea, polineuropatia, hepatotoxicidade, entre outros.	Pacientes que são hipersensíveis a este medicamento, a teriflunomida ou a qualquer um dos componentes da formulação; insuficiência hepática grave; mulheres grávidas ou mulheres com potencial de engravidar e que não estejam utilizando métodos contraceptivos confiáveis durante o tratamento.

Fonte: CADTH, 2021; Brasil, n.d.

EM: esclerose múltipla; EMRR: esclerose múltipla remitente-recorrente; TMD: terapia modificadora do curso da doença.

De acordo com as bulas dos seguintes medicamentos: acetato de glatirâmer (COPAXONE®, Teva); alentuzumabe (LEMTRADA®, Sanofi Medley); Betainterferona 1a (REBIF®, Merck S/A); betainterferona 1a (AVONEX®, Biogen); Betainterferona 1b (Betaferon®, Bayer); cladribina (MAVENCLAD®, Merck S/A); fingolimode (GILENYA®, Novartis); fumarato de dimetila (TECFIDERA®, Biogen); natalizumabe (TYSABRI®, Biogen); ocrelizumabe (OCREVUS®, Roche); teriflunomida (AUBAGIO®, Sanofi Medley).

1.10 Diretrizes clínicas para o tratamento de pacientes com EM

As diretrizes de tratamento variam de país para país, mas os fatores críticos para determinar o gerenciamento da doença incluem características e comorbidades do paciente, perfil de eficácia e segurança dos tratamentos disponíveis, gravidade e atividade da doença e adesão e preferências de cada paciente (Montalban *et al.*, 2018; Gajofatto & Benedetti, 2015).

1.10.1 Consenso Brasileiro para o Tratamento da Esclerose Múltipla

O racional para a construção do Consenso Brasileiro para o tratamento da EM pela Academia Brasileira de Neurologia (ABN) e pelo Comitê Brasileiro para o Tratamento e Pesquisa em Esclerose Múltipla (BCTRIMS) foi baseada nos aprendizados obtidos ao longo dos anos em estudos observacionais, ensaios clínicos randomizados, conceitos fisiopatológicos e, mais recentemente, registros de vida real. Neste contexto, como ocorre em outros algoritmos de tratamento de diversos países, alguns conceitos importantes foram levados em consideração para basear as recomendações (Marques *et al.*, 2018):

- Tratamento precoce e efetivo;
- A existência de janelas terapêutica de oportunidade;
- Otimização precoce do tratamento durante a janela terapêutica;
- A existência de fenótipos clínicos e radiológicos diferentes;
- Decisões terapêuticas baseadas em diferentes níveis de atividade inflamatória e/ou fenótipos clínicos específicos sempre que possível, favorecendo a melhor relação risco/benefício possível.

Considerando-se especificamente as formas recorrentes da esclerose múltipla (EMR), que inclui todos os pacientes portadores em EMRR e EMSP ativa, os principais objetivos do tratamento são a redução da taxa anualizada de surtos (TAS), do surgimento de lesões novas ou crescentes na ressonância magnética e, conseqüentemente, do acúmulo de incapacidade (Marques *et al.*, 2018).

Segundo os autores do consenso, teoricamente, seria aceitável começar o tratamento com interferons, glatirâmer, fumarato de dimetila ou teriflunomida naqueles pacientes em que não há preocupações específicas quanto à atividade de doença. Ressaltam, porém, que

tais medicações, apesar de apresentarem um perfil de segurança favorável e serem teoricamente mais facilmente disponíveis no sistema público de saúde brasileiro, apresentam uma “moderada” eficácia, que gira em torno de 30 a 50% de redução na TAS (Marques *et al.*, 2018).

Em pacientes com alta atividade de doença ou com fatores de prognóstico ruim, medicações com maior potência (redução maior que 50% na TAS, em comparação a placebo) devem ser consideradas. Apesar destas medicações (alemtuzumabe, cladribina, fingolimode, natalizumabe, ocrelizumabe) serem frequentemente associadas a maiores preocupações de segurança, seu uso é frequentemente justificado pela necessidade de um controle mais agressivo de doença antes que um acúmulo de incapacidade irreversível ocorra (Marques *et al.*, 2018).

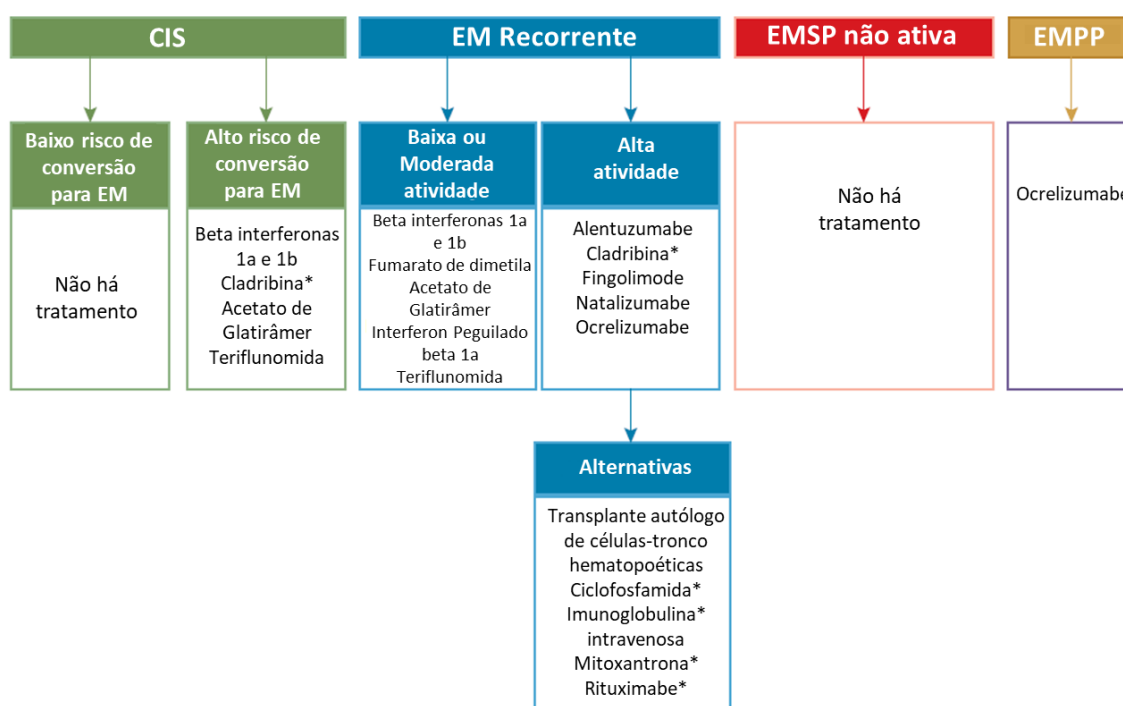


Figura 4. Consenso Brasileiro para o Tratamento da Esclerose Múltipla.

CIS: síndrome clinicamente isolada; TMD: terapia modificadora da doença; EM: esclerose múltipla; EMPP: esclerose múltipla progressiva primária; EMSP: esclerose múltipla progressiva secundária.

*TMDs atualmente não aprovados para esclerose múltipla pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).

TMDs incluídos no Consenso Brasileiro para o Tratamento da EM. A classificação da EM que orienta a escolha do TMD neste fluxograma é baseada na avaliação combinada do fenótipo da EM, nível de atividade da doença e fatores de pior prognóstico (se houver).

Por fim, o *guideline* versa sobre a necessidade de uma abordagem mais individualizada e flexível, de acordo com as características únicas de cada paciente.

1.10.2 Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT)

O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de esclerose múltipla no SUS foi atualizado recentemente, conforme a Portaria Conjunta nº 3, de 5 de fevereiro de 2021 (Brasil, 2021a).

Conforme o PCDT vigente, estão incluídos os pacientes que apresentarem diagnóstico de EM pelos critérios de McDonald revisados e adaptados, nas formas remitente recorrente (EMRR) ou secundariamente progressiva (EMSP); com evidência de lesões desmielinizantes comprovadas por neuroimagem e diagnóstico diferencial com exclusão de outras causas.

O tratamento da EM pode ser complexo, envolvendo ação coordenada de múltiplos profissionais da saúde, e o uso de estratégias farmacológicas e não farmacológicas. O objetivo do tratamento farmacológico é a melhora clínica, o aumento da capacidade funcional, a redução de comorbidades e a atenuação de sintomas.

Segundo o PCDT, a estratégia terapêutica adotada no tratamento de esclerose múltipla segue o racional de linhas de tratamento. Como primeira linha de tratamento há as betainterferonas, glatirâmer, teriflunomida e fumarato de dimetila, e em casos de intolerância, reações adversas, falha terapêutica ou falta de adesão a qualquer medicamento da primeira linha, permite-se a troca por outra classe de medicamento ainda de primeira linha. Como segunda linha de tratamento, em casos de falha terapêutica, reações adversas ou resposta subótima a qualquer medicamento de primeira linha de tratamento, permite-se a troca por fingolimode. Como terceira linha de tratamento, em casos de falha terapêutica após tratamento preconizado na segunda linha de tratamento ou contra-indicação ao fingolimode indica-se o natalizumabe (Brasil, 2021a).

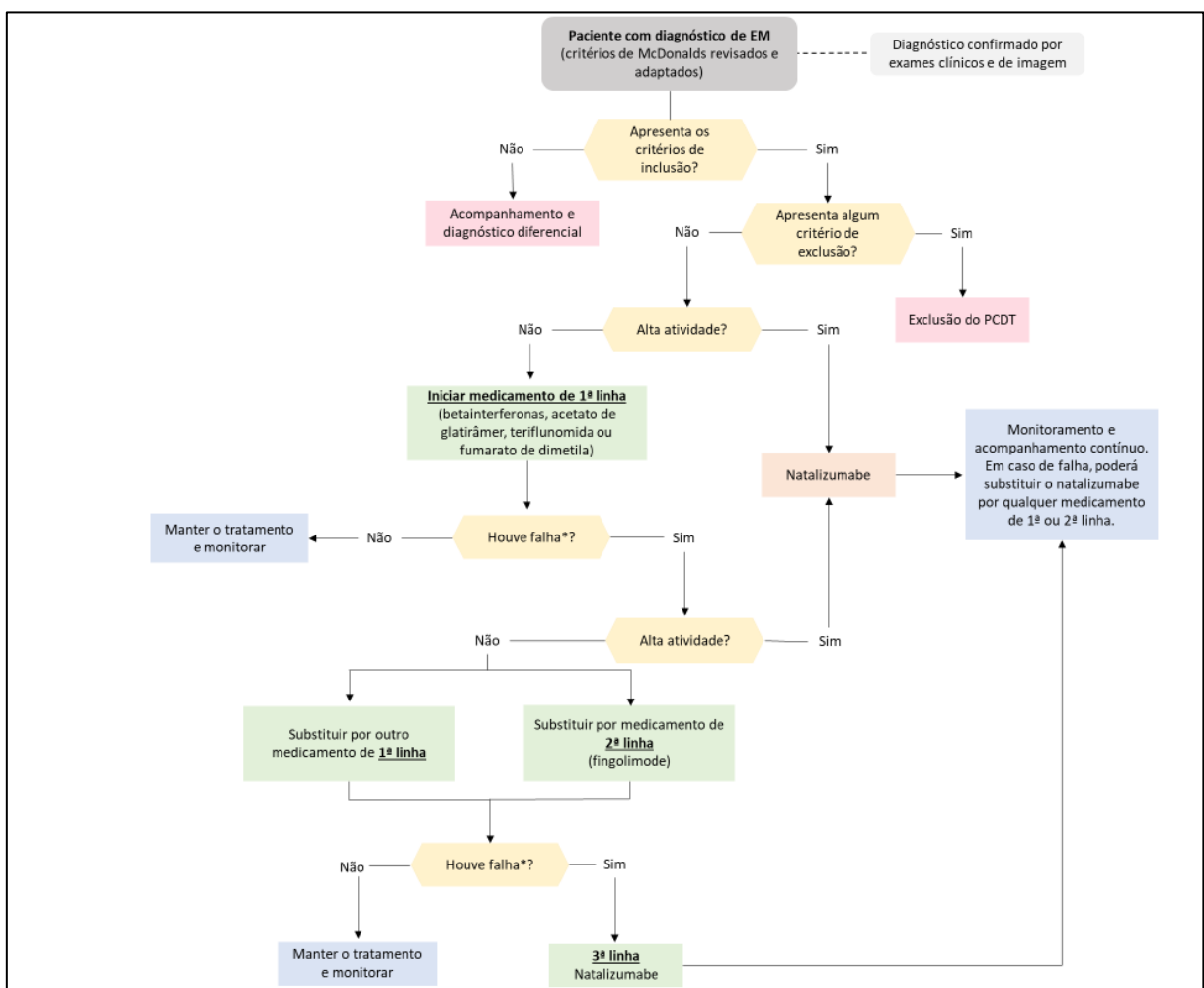
Por alta atividade compreende-se a doença que comprovadamente apresente os seguintes critérios:

- a. **Para virgens de tratamento (*näive*):** incidência de dois ou mais surtos incapacitantes com resolução incompleta e evidência de pelo menos uma nova

lesão captante de gadolínio ou aumento significativo da carga da lesão em T2 no ano anterior

- b. **Para pacientes falhados a outras terapias modificadoras de doença:** atividade da doença nos últimos 12 meses, durante a utilização adequada de pelo menos um medicamento modificador do curso da doença, na ausência de intolerância ou não adesão, apresentando pelo menos um surto no último ano durante o tratamento e indícios de pelo menos nove lesões hiperintensas em T2 ou pelo menos uma nova lesão captante de gadolínio.

De acordo com o PCDT o tratamento de pacientes com EM no SUS deve seguir o fluxo de abaixo (Figura 5).



*A FALHA poderá ser definida como:

- 1) Falha terapêutica (definida como a incidência de pelo menos um surto e evidência de no mínimo 4 novas lesões em T2 no período de 12 meses).
- 2) Intolerância ao medicamento
- 3) Reações adversas não controláveis
- 4) Falta de adesão ao tratamento

Será considerada alta atividade de doença (com comprovação por exames clínicos e de imagem):

- a. Para virgens de tratamento: incidência de dois ou mais surtos incapacitantes com resolução incompleta e evidência de pelo menos uma nova lesão captante no gadolínio ou aumento significativo da carga da lesão em T2 no ano anterior;
- b. Para pacientes falhados a outro(s) MMCD: atividade da doença nos últimos 12 meses, durante a utilização adequada de pelo menos um Medicamento Modificador do Curso da Doença (MMCD), na ausência de intolerância ou não adesão, apresentando pelo menos um surto no último ano durante o tratamento e indícios de pelo menos nove lesões hiperintensas em T2 ou pelo menos uma nova lesão captante de gadolínio.

Figura 5. Fluxograma de tratamento para esclerose múltipla.

1.10.3 O Uso de Terapias de Alta Eficácia precoce no tratamento da Esclerose Múltipla

Dois paradigmas de tratamento diferentes são usados com mais frequência na esclerose múltipla (EM):

- **Escalonamento:** na qual a segurança é teoricamente priorizada e o tratamento inicial é feito com medicações de moderada eficácia, reservando as terapias de alta eficácia para o momento em que o paciente apresente resposta insatisfatória a estas drogas
- **Alta Eficácia Precoce (HETA):** abordagem na qual a prioridade é eficácia no controle da doença e as medicações de alta eficácia são utilizadas desde o início do tratamento

Os defensores do tratamento de alta eficácia precoce (HETA) afirmam a que atual capacidade clínica de prever o prognóstico a longo prazo é limitada no momento do diagnóstico, da mesma forma que é reduzida a possibilidade de um neurologista determinar prospectivamente se um dano contínuo ao sistema nervoso está ocorrendo. Desta forma, um estudo observacional que acompanhou pacientes por um período variável de 6 a 10 anos demonstrou que o tratamento precoce com estas medicações resulta em melhor prognóstico e menos incapacidade a longo prazo, quando comparado ao tratamento de escalonamento e utilização mais tardia de terapias de alta eficácia (He, 2020).

O PCDT recentemente possibilitou a utilização de terapia de alta eficácia como primeira linha de tratamento a depender do nível de atividade de doença, o que certamente configura-se um grande avanço em direção à disponibilização do melhor tratamento possível para cada paciente. Protocolos internacionais, porém, defendem que os critérios a serem utilizados no momento da decisão terapêutica sejam mais amplos e englobem, não só o nível

de atividade de doença, como também outros fatores inerentes a cada indivíduo, que podem prever um prognóstico desfavorável tais como (Rotstein & Montalban, 2019):

- **Características demográficas:** idade mais avançada, sexo masculino, descendência não europeia, baixos níveis de vitamina D, tabagismo, condições comórbidas;
- **Características clínicas:** altas taxas de surto, pequeno intervalo entre primeiro e segundo surto, acometimento inicial de tronco cerebral, cerebelo e medula, recuperação ruim após primeiro surto, EDSS alto ao diagnóstico e déficit cognitivo precoce;
- **Características radiológicas:** alto número de lesões e volume lesional em T2, presença de lesões realçada por gadolínio, lesões infratentoriais e em medula espinhal, atrofia cortical.
- **Presença de biomarcadores:** presença de bandas oligoclonais no líquido, altos níveis de neurofilamento no líquido, afilamento do nervo retiniano em tomografia de coerência óptica.

Da mesma forma, sugerem ampliar a escolha das TMD baseando-se não só em segurança e eficácia, mas também: manejo e monitoramento, via de administração, custo, comodidade, frequência de dosagem, etc (Rotstein & Montalban, 2019).

1.11 Necessidades médicas não atendidas

Embora o PCDT compreenda uma variedade considerável de TMDs, existe uma necessidade não atendida de um tratamento que possa ser usado como primeira linha em todos os pacientes com EMR, mesmo aqueles com baixa e moderada atividade da doença, e que combine o controle efetivo da doença, alta eficácia, um perfil de segurança favorável e uma via de administração livre do ônus da administração intravenosa no hospital. As TMDs de eficácia moderada atualmente disponíveis, frequentemente usadas em primeira linha, são incapazes de reduzir adequadamente a piora da doença. Por outro lado, muitas das TMDs de maior eficácia atualmente disponíveis estão associados a EAs raras, mas graves, restringindo seu uso com base na atividade da doença ou na falha do tratamento.

O ofatumumabe é uma terapia de última geração para o tratamento de EMR cujo mecanismo de ação direciona-se à ligação seletiva a CD20 na superfície celular dos linfócitos B, iniciando sua destruição imune visando reduzir os processos inflamatórios subjacentes aos

sintomas da EM. Além disso, o ofatumumabe oferece aos pacientes com EMR um perfil de benefício/risco positivo em todo o espectro da EMR, por apresentar maior eficácia em relação às atuais terapias de eficácia moderada de primeira linha, mas com um perfil de segurança semelhante a estas.

No que diz respeito à forma de administração, o ofatumumabe, por apresentar-se na forma de caneta pré-preenchida para administração subcutânea, reduz os desafios para o sistema de saúde e para os pacientes quanto comparado às terapias intravenosas, como por exemplo o ocrelizumabe, cuja posologia requer a administração por via intravenosa duas vezes ao ano, com duração variável de, no mínimo, 3,5 horas e podendo chegar a 6 horas. A administração pela via subcutânea de ofatumumabe por canetas pré-preenchidas permite a autoadministração em casa pelos pacientes, o que potencialmente, pode significar uma redução da carga associada à via de administração parenteral tanto para o paciente quanto para o sistema de saúde. A autoadministração removeria as limitações ao tratamento impostas por restrições de capacidade local e abordaria questões de acesso do paciente, incluindo aquelas causadas por incapacidade ou tempo de viagem para centros de infusão distantes. Como terapia autoadministrada, o ofatumumabe seria a primeira terapia de células B acessível para todos os pacientes, inclusive aqueles para os quais as terapias de infusão são inadequadas.

Pela primeira vez uma TMD, o ofatumumabe, oferece a todos os pacientes com EMR uma opção de tratamento que combina alta eficácia, perfil de segurança favorável e uma via de administração livre do ônus da administração intravenosa. Seu uso pode mudar o paradigma do tratamento na ampla população de EMR para o tratamento precoce de alta eficácia.

2 DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA PROPOSTA

2.1 Características gerais do medicamento

Ofatumumabe (KESIMPTA®) é um anticorpo monoclonal anti-CD20 que atua na indução da depleção das células B humanas. Quando uma resposta anormal é ativada pelo sistema imunológico do corpo, como ocorre na esclerose múltipla, as células B atacam as bainhas ao redor dos neurônios do cérebro e da medula espinhal, causando inflamação e danos. Ao visar e remover as células B, ofatumumabe (KESIMPTA®) ajuda a reduzir sua atividade, diminuindo assim a chance de ocorrer uma recidiva, aliviando os sintomas e retardando a progressão da doença (Bula do medicamento KESIMPTA®).

Ofatumumabe (KESIMPTA®) está aprovado pela ANVISA-MS desde 17 de maio de 2021 sob o número de registro 1.00.068.1176 (Resolução-RE nº 1.941 de 13 de maio de 2021) (Anexo 1). Está indicado para o tratamento de pacientes adultos com formas recorrentes de esclerose múltipla.

As principais características do medicamento estão descritas no Quadro 3. A sua bula completa se encontra no Anexo 2 deste documento.

Quadro 3. Características do ofatumumabe.

Tipo	Medicamento
Nome do princípio ativo	ofatumumabe
Nome comercial	KESIMPTA®
Composição	Solução injetável de 20 mg de ofatumumabe (solução a 0,4 mL de 50 mg/mL). Excipientes: arginina, acetato de sódio tri-hidratado, cloreto de sódio, polissorbato 80, edetato dissódico di-hidratado, ácido clorídrico e água para injetáveis
Forma da Administração	Subcutânea
Posologia	20 mg nas semanas 0, 1 e 2, durante o primeiro mês de tratamento, seguido de uma dose de 20 mg por mês a partir da semana 4
Apresentações disponíveis	Kesimpta® 20 mg/0,4 mL - Solução injetável. Embalagens contendo 1 caneta preenchida

Fonte: Bula do medicamento (Anexo 2).

2.2 Resumo do perfil de segurança conforme a bula do medicamento

2.2.1 Reações relacionadas à injeção

Os sintomas de reações no local da injeção (locais) observadas em estudos clínicos incluíram eritema, inchaço, coceira e dor.

As reações sistêmicas relacionadas à injeção observadas em estudos clínicos ocorreram predominantemente com a primeira injeção. Os sintomas observados incluem febre, cefaleia, mialgia, calafrios e fadiga, e foram predominantemente (99,7%) não graves e de intensidade leve a moderada. Não houve reações à injeção com risco à vida nos estudos clínicos em EMR. Desta forma, os pacientes devem ser informados de que as reações relacionadas à injeção geralmente ocorrem em até 24 horas, predominantemente após a primeira injeção e podem ser controladas com tratamento sintomático, caso ocorram.

Foram observados apenas benefícios limitados da pré-medicação com esteroides, anti-histamínicos ou paracetamol nos estudos clínicos em EMR. Os pacientes tratados com ofatumumabe que receberam pré-medicação com metilprednisolona (ou um esteroide equivalente) apresentaram menos sintomas como febre, mialgia, calafrios e náusea. Entretanto, o uso de pré-medicação com esteroides aumentou a ocorrência de rubor, desconforto torácico, hipertensão, taquicardia e dor abdominal, mesmo na ausência do tratamento com ofatumumabe (ou seja, em pacientes que receberam injeções de placebo). Portanto, o uso de pré-medicação não é necessário.

É recomendável que a primeira injeção subcutânea de ofatumumabe (Kesimpta®) seja aplicada sob a orientação de um profissional de saúde.

2.2.2 Infecções

Com base no seu modo de ação, ofatumumabe tem o potencial de aumentar o risco de infecções.

Nos estudos clínicos em EMR, a proporção de pacientes com infecções foi semelhante nos grupos de tratamento com ofatumumabe e teriflunomida. Nos estudos clínicos pivotais de Fase 3, 51,6% dos pacientes tratados com ofatumumabe apresentaram pelo menos uma infecção em comparação com 52,7% dos pacientes tratados com teriflunomida.

A porcentagem de pacientes que relataram uma infecção grave foi de 2,5% com ofatumumabe e 1,8% com teriflunomida. A porcentagem de pacientes que relataram infecção associada ao herpes vírus foi de 4,9% no grupo ofatumumabe e 4,2% no grupo da teriflunomida. Todas as infecções associadas ao herpes vírus foram leves (grau 1 CTCAE) ou moderadas (grau 2), resolvidas enquanto os pacientes continuavam a terapia e não levaram à descontinuação do tratamento.

2.2.3 Leucoencefalopatia multifocal progressiva

Não foram relatados casos de leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP) com ofatumumabe nos estudos clínicos em EMR. No entanto, como infecção pelo vírus John Cunningham (JC) resultando em LMP foi observada em pacientes tratados com anticorpos anti-CD20 e outras terapias para esclerose múltipla, os médicos devem ficar atentos a quaisquer sintomas clínicos ou achados de ressonância magnética (RM) que possam sugerir LMP. Caso haja suspeita de LMP, o tratamento com ofatumumabe deve ser suspenso até que LMP tenha sido excluída.

2.2.4 Reativação do vírus da hepatite B

Não foram identificados casos de reativação do vírus da hepatite B (HBV) nos estudos clínicos de ofatumumabe em EMR. Entretanto, a reativação da hepatite B ocorreu em pacientes tratados com anticorpos anti-CD20 e, em alguns casos, resultou em hepatite fulminante, insuficiência hepática e morte.

Pacientes com hepatite B ativa não devem ser tratados com ofatumumabe. Testes para HBV devem ser realizados em todos os pacientes antes do início do tratamento com ofatumumabe. No mínimo, os testes devem incluir antígeno de superfície da hepatite B (HBsAg) e anticorpo anti-core da hepatite B (HBcAb). Eles podem ser complementados com outros marcadores apropriados de acordo com as diretrizes locais. Os pacientes com sorologia positiva para hepatite B (HBsAg ou HBcAb) devem consultar especialistas em doenças hepáticas antes do início do tratamento e devem ser monitorados e tratados de acordo com os padrões médicos locais para evitar a reativação da hepatite B.

2.2.5 Vacinação

Todas as imunizações devem ser administradas de acordo com as diretrizes de imunização pelo menos 4 semanas antes do início do tratamento com ofatumumabe no caso de vacinas vivas ou vacinas vivas atenuadas e, sempre que possível, pelo menos 2 semanas antes do início do tratamento com ofatumumabe, no caso de vacinas inativadas.

Ofatumumabe (Kesimpta®) pode interferir na eficácia de vacinas inativadas. A segurança da imunização com vacinas vivas ou vacinas vivas atenuadas não foi estudada após a terapia com ofatumumabe. Sendo assim, a vacinação com vacinas vivas ou vacinas atenuadas não é recomendada durante o tratamento e após a descontinuação do mesmo, até a repleção de células B.

2.3 Tempo de tratamento

O tempo de tratamento não é pré-determinado, devendo ser mantido enquanto houver benefício clínico.

2.4 Necessidade de outras tecnologias de diagnóstico ou terapêuticas

Não há necessidade de tecnologias adicionais.

2.5 Preço do medicamento

KESIMPTA® (ofatumumabe) 20 mg/ 0,4 mL solução injetável está disponível em embalagens contendo uma caneta preenchida, com Preço Fábrica ICMS 18% de R\$ 9.941,84 (Lista CMED atualizada em 04/09/2021 – Anexo 3) e onerado 12% de PIS/COFINS, por tratar-se de produto classificado em Lista Negativa.

O preço ofertado ao Ministério da Saúde para a incorporação de ofatumumabe na indicação proposta é de R\$ 2.310,00 por caneta, solução injetável, com 20 mg/ 0,4 mL, incluindo impostos.

2.6 Indicação proposta

Indicado para o tratamento de primeira linha em pacientes adultos com formas recorrentes de esclerose múltipla (EMR).

3 DESCRIÇÃO DAS TECNOLOGIAS ALTERNATIVAS

3.1 Medicamentos atuais disponíveis no SUS como primeira linha de tratamento

Como descrito anteriormente (item 1.10.2), no âmbito do SUS, a esclerose múltipla é tratada segundo o PCDT em linhas de tratamento distintas, e as TMDs utilizadas como primeira linha são: betainterferonas 1a e 1b, acetato de glatirâmer, fumarato de dimetila e teriflunomida (Quadro 4).

Quadro 4. TMDs disponíveis no SUS como primeira linha de tratamento da EMR.

Tratamento	Via de administração	Posologia recomendada	Apresentações	Preço de venda ao Ministério da Saúde*
Acetato de glatirâmer	SC	20 mg uma vez ao dia ou 40mg 3 vezes por semana	frasco-ampola ou seringa preenchida de 20 mg ou 40 mg	R\$ 120,23 / frasco 40 mg
Betainterferonas (1a ou 1b)	SC e IM	Betainterferona 1a (22 mcg), 3 vezes/semana	Seringa preenchida de betainterferona 1a (22 mcg), via SC	R\$ 164,60
		Betainterferona 1a (44 mcg), 3 vezes/semana	Seringa preenchida de betainterferona 1a (44 mcg), via SC	R\$ 185,57
		Betainterferona 1a (30 mcg), 1 vez/semana.	Frasco ampola ou seringa preenchida de betainterferona 1a (30 mcg), via IM	R\$ 329,11
		Betainterferona 1b (300 mcg), em dias alternados	Frasco ampola de betainterferona 1b (300 mcg), via SC	R\$ 98,93
Teriflunomida	VO	14 mg/dia, uma vez ao dia.	Comprimidos 14 mg/dia	R\$ 7,49 / cp 14 mg
Fumarato de dimetila	VO	120 mg, por via oral, duas vezes por dia. Após 7 dias, a dose deve ser aumentada para 240 mg, duas vezes ao dia	Comprimidos de 120 mg e 240 mg	R\$ 9,48 / cp 240 mg

SC: subcutânea; IM: intramuscular; VO: via oral; IV: intravenosa.

*Acetato de glatirâmer: Processo MS: nº 25000.127929/2020-68 (17/09/2020); Betainterferona 1a (22 e 44 mcg): Processo MS: nº 25386001268202145 (20/08/2021); Betainterferona 1a (30 mcg): Processo MS: nº 25000.091001/2020-38 (20/07/2020); Betainterferona 1b: Processo MS: nº 25000.211288/2019-95 (17/08/2021); Teriflunomida: Processo MS: nº 25000.086549/2020-66 (09/12/2020); Fumarato de dimetila: Processo MS: nº 25000.126259/2020-62 (18/08/2021).

4 EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS DE EFICÁCIA E SEGURANÇA

4.1 Identificação e seleção dos estudos relevantes

4.1.1 Revisão sistemática da literatura

A revisão sistemática da literatura foi conduzida a fim de responder à seguinte questão de pesquisa: *Ofatumumabe é eficaz e seguro para o tratamento da esclerose múltipla recorrente, quando comparado aos demais TMDs disponíveis no SUS como primeira linha de tratamento?*

4.1.2 Questão do Estudo

Para orientar a busca por evidências científicas, a questão de estudo foi estruturada no formato PICO (Schardt *et al.*, 2007), de acordo com o Tabela 2.

Tabela 2. Questão estruturada no formato PICO.

P - População	Pacientes adultos com esclerose múltipla recorrente
I - Intervenção	Ofatumumabe
C - Comparação	TMDs disponíveis no SUS como primeira linha de tratamento para as formas recorrentes da esclerose múltipla (interferonas, acetato de glatirâmer, teriflunomida, fumarato de dimetila)
O - Desfechos	Não especificado, todos os desfechos disponíveis de eficácia e/ou segurança
Desenho de Estudo	Meta-análise, Revisão Sistemática, Ensaio Clínico Randomizado

TMDs: terapias modificadoras da doença.

4.1.3 População

Pacientes adultos com diagnóstico de esclerose múltipla recorrente.

4.1.4 Intervenção

Ofatumumabe, injeção subcutânea.

4.1.5 Comparadores e Desfechos

Com o objetivo de tornar a busca mais sensível e menos específica, optou-se por não incluir os comparadores na estratégia de busca. A seleção dos estudos considerando-se os comparadores de interesse (TMDs disponíveis no SUS como primeira linha de tratamento para as formas recorrentes da esclerose múltipla) foi realizada após a leitura das publicações encontradas. Não houve restrição para desfechos; todos os desfechos encontrados foram considerados.

4.1.6 Tipos de estudo

Para responder à pergunta de pesquisa proposta foram considerados delineamentos classificados como maior nível de evidência científica, sendo incluídas revisões sistemáticas e meta-análises de ensaios clínicos randomizados (ECRs) e/ou ensaios clínicos randomizados individuais que avaliaram o uso de ofatumumabe no tratamento de pacientes com EMR. Propôs-se a exclusão de estudos publicados como resumos nos anais de eventos científicos, pois tais tipos de publicação não possuem informações suficientes para avaliação dos requisitos para análise de qualidade, conforme descritos pelas Diretrizes Metodológicas: Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos (Brasil, 2021b). Revisões narrativas, estudos de caso, séries de casos e estudos observacionais não foram incluídos, não tendo sido considerados elegíveis para obtenção de dados de eficácia ou segurança.

4.1.7 Critérios de elegibilidade para os estudos

Critérios de inclusão

- Avaliação de eficácia e/ou segurança do ofatumumabe no tratamento da esclerose múltipla recorrente por meio de meta-análise, revisão sistemática ou ensaio clínico randomizado;
- Pacientes adultos (≥ 18 anos) com diagnóstico de esclerose múltipla recorrente;
- Publicações que avaliem a eficácia e segurança do ofatumumabe;
- Publicações que contenham informação suficiente para avaliação dos critérios de qualidade propostos na metodologia.

Critérios de exclusão

- Revisões narrativas, estudos de caso, séries de casos e estudos observacionais;
- Estudos publicados como resumos nos anais de eventos científicos.

4.1.8 Estratégias de busca

Fontes de dados

Buscas eletrônicas foram realizadas até 26 de março de 2021. Foram utilizadas as seguintes bases eletrônicas: MEDLINE (*United States National Library of Medicine*), EMBASE (Elsevier), Biblioteca Cochrane, LILACS (Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde/BVS - Biblioteca Virtual em Saúde). Também foram conduzidas buscas complementares em *websites* de agências de avaliação de tecnologias em saúde e instituições correlatas e suas bases de dados. Adicionalmente, foram realizadas buscas complementares no Google.

Vocabulário controlado

Na construção de estratégias de buscas, descritores, palavras-chave e termos MeSH foram utilizados para cada base de dado especificamente (Quadro 5). A revisão sistemática foi desenvolvida em etapas: inicialmente, foram buscadas e selecionadas apenas revisões sistemáticas e meta-análises e, na ausência de publicações que atendessem a esses critérios, a etapa seguinte incluiu a busca por outros formatos de estudos. Não foram utilizados limites de idioma ou temporais.

Quadro 5. Estratégias de busca.

MEDLINE via Pubmed	
<i>Linha da patologia</i>	("ofatumumab"[Supplementary Concept] OR "ofatumumab"[All Fields]) AND ("multiple sclerosis"[MeSH Terms] OR ("multiple"[All Fields] AND "sclerosis"[All Fields]) OR "multiple sclerosis"[All Fields])
<i>Linha da intervenção</i>	("ofatumumab"[Supplementary Concept] OR "ofatumumab"[All Fields]) AND
EMBASE	
<i>Estratégia de busca</i>	ofatumumab AND 'multiple sclerosis'
COCHRANE	
<i>Estratégia de busca</i>	ofatumumab AND multiple sclerosis
LILACS	
<i>Linha da Patologia</i>	multiple sclerosis
<i>Linha de Intervenção</i>	ofatumumab

4.2 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.

De acordo com as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde, 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 (Brasil, 2021b).

4.3 Resultados da revisão sistemática da literatura

4.3.1 Seleção dos artigos

Após busca nas bases de dados foram localizados 489 artigos (MEDLINE: 69; EMBASE: 385; COCHRANE: 35; LILACS: 0), sendo 407 não duplicados. Aplicados os critérios de

elegibilidade, foram selecionados 5 artigos para leitura do texto completo, e 2 artigos incluídos na presente revisão (Schardt *et al.*, 2007), conforme demonstrado na Figura 6.

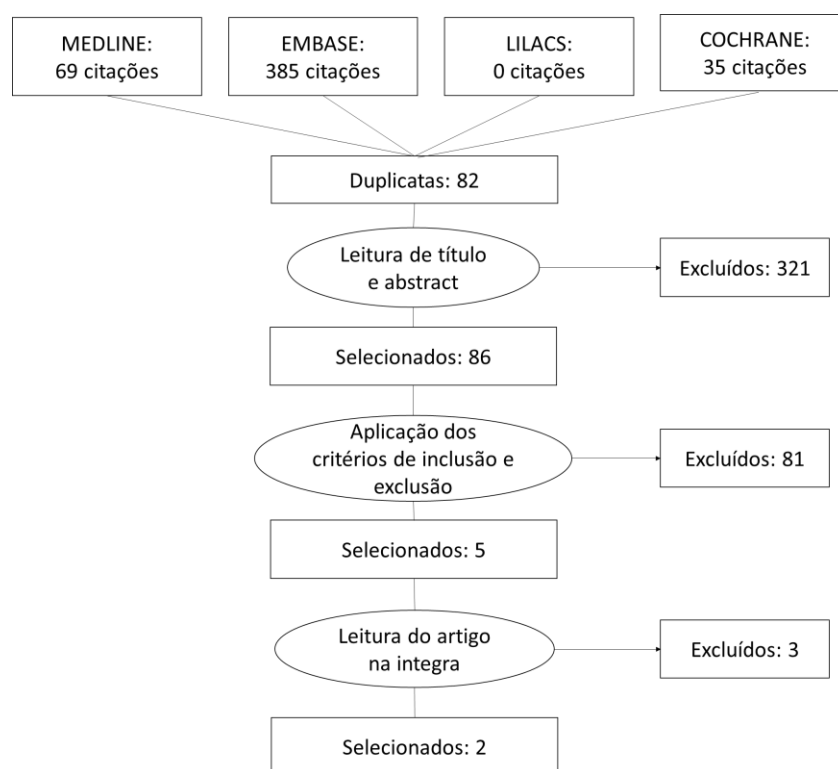


Figura 6. Fluxograma de seleção de artigos.

4.3.2 Caracterização dos estudos selecionados

Foram selecionados dois estudos para inclusão nesta revisão, conforme resumidos na Tabela 3.

Tabela 3. Estudos incluídos na revisão sistemática.

Autor, ano	Tipo/desenho	População	Intervenção	Comparador	Desfechos principais
Hauser <i>et al.</i> , 2020 (ASCLEPIOS I e II)	ECR, duplo-cego, multicêntrico, de fase III	Pacientes com EMR	Ofatumumabe	Teriflunomida	Taxa anualizada de surto; Progressão da incapacidade confirmada em 3 e 6 meses; Melhora da incapacidade confirmada em 6 meses; Aumento de lesões por RM; Taxa anual de lesões novas ou crescentes na RM; Mudança no volume do cérebro; Eventos adversos

Autor, ano	Tipo/desenho	População	Intervenção	Comparador	Desfechos principais
Samjoo <i>et al.</i> , 2020	Meta-análise em rede	Pacientes com EMR	Ofatumumabe	TMDs	Taxa anualizada de surto; Progressão da incapacidade confirmada em 3 e 6 meses

ECR: estudo clínico randomizado; EMR: esclerose múltipla recorrente; RM: ressonância magnética; TMD: terapias modificadoras da doença.

Os estudos ASCLEPIOS I e II (Hauser *et al.*, 2020) constituem a base da evidência clínica disponível para ofatumumabe. Esses estudos clínicos randomizados envolveram 1.882 pacientes que foram randomizados (1:1) para ofatumumabe ou para teriflunomida. O Quadro 6 mostra as principais características desses estudos, que também foram incluídos na meta-análise selecionada após a busca da literatura (Samjoo *et al.*, 2020).

Quadro 6. Principais características dos estudos clínicos ASCLEPIOS I e II.

Estudo	ASCLEPIOS I	ASCLEPIOS II
Desenho do estudo	Estudo fase III multicêntrico, randomizado, duplo-cego, duplo simulado, de grupos paralelos, controlado por comparador ativo (n=927)	Estudo fase III multicêntrico, randomizado, duplo-cego, duplo simulado, de grupos paralelos, controlado por comparador ativo (n=955)
População	Pacientes adultos com diagnóstico de EM, de acordo com os critérios de McDonald Revisados 2010. Pacientes tinham que ter EMRR ou EMSP ativa com EDSS 0-5.5 e documentação de pelo menos: <ul style="list-style-type: none"> • Um surto durante o ano anterior • Dois surtos durante dois anos anteriores a triagem • Uma ressonância magnética com realce de Gd positiva com um ano de randomização 	
Intervenção	Ofatumumabe 20 mg administrado por via subcutânea nos dias 1, 7 e 14, semana 4 (mês 1 do estudo) e, posteriormente, a cada 4 semanas, com cápsulas de placebo simulando a teriflunomida administradas por via oral uma vez ao dia.	
Comparador	Teriflunomida 14 mg administrada por via oral uma vez ao dia, com injeções subcutâneas de placebo simulando o ofatumumabe nos dias 1, 7 e 14, semana 4 (mês 1 do estudo) e, posteriormente, a cada 4 semanas.	
Desfechos pré-especificados	Desfecho principal: taxa anualizada de surto ajustada Desfechos secundários relacionados a incapacidade determinados pelo EDSS: CDP-3, CDP-6, CDI-6 Desfechos secundários evidenciados por imagem de ressonância magnética: <ul style="list-style-type: none"> • número de lesões em T1 evidenciadas por gadolínio • número de lesões em T2 novas ou aumentadas por ano (taxa anualizada de lesões em T2) • taxa de perda de volume cerebral 	

	<p>Outro desfecho secundário-chave: concentração sérica NfL</p> <p>Outros desfechos secundários não-chave e desfechos exploratórios:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tempo para o primeiro surto • Time to CDW-6 of at least 20% in T25FW • NEDA-4 • MSIS-29 • WPAI:MS <p>Qualidade de vida relacionada saúde: EQ-5D-5L</p> <p>Desfechos de segurança: eventos adversos transitórios, eventos adversos graves, eventos adversos que levaram a descontinuação do estudo</p>
--	--

CDI-6: 6-meses de melhoria da incapacidade confirmada; CDP-3/-6: 3-meses/6-meses agravamento da incapacidade confirmada; EDSS: Escala expandida do status da incapacidade; EQ-5D-5L: Qualidade de vida Européia-5 Dimensões-5 Níveis; EM: esclerose múltipla; EMRR: esclerose múltipla recorrente remittente; EMSP: esclerose múltipla secundariamente progressiva; Gd: gadôlinio; MSIS-29: Escala de impacto da esclerose múltipla; NEDA-4: nenhuma evidência de atividade da doença; NfL: cadeia leve de neurofilamento; T25FW: teste de caminhada cronometrada de 25 pés; WPAI:MS: questionário de produtividade no trabalho e comprometimento de impacto para esclerose múltipla.

Fonte: Hauser *et al.*, 2020.

4.3.3 Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos

O risco de viés dos estudos foi avaliado com a utilização da ferramenta *Cochrane Rob 2* (Sterne *et al.*, 2019) e da *Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews - AMSTAR 2* (; Shea *et al.*, 20107), respectivamente, para os estudos ASCLEPIOS I e II (Hauser *et al.*, 2020) e para a meta-análise de Samjoo e colaboradores (2020), recomendação das Diretrizes Metodológicas: Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos (Brasil, 2021b). Os resultados dessas avaliações estão apresentados no Quadro 7.

Os estudos ASCLEPIOS I e II podem ser considerados com baixo risco de viés. Ressalta-se que essa conclusão está em concordância com àquela decorrente da avaliação realizada pelo *Evidence Review Group* (ERG) no processo de avaliação do ofatumumabe no tratamento da EMR pelo *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE). O grupo concluiu que os estudos ASCLEPIOS I e II são de boa qualidade metodológica com baixo risco de viés (NICE, 2021).

Quadro 7. Avaliação do risco de viés dos estudos ASCLEPIOS I e II utilizando-se a ferramenta Cochrane Rob 2.

Domínios / Perguntas ⁽¹⁾	Julgamento do risco de viés ⁽²⁾	Comentários
<p>Domínio 1: Risco de viés no processo de randomização</p> <p>1.1 A sequência de alocação dos participantes foi aleatória?</p> <p>1.2 Foi mantido o sigilo de alocação dos participantes até eles serem recrutados e alocados para as intervenções</p> <p>1.3 As diferenças na linha de base entre os grupos de intervenção sugeriram um problema com o processo de randomização?</p>	<p>BAIXO RISCO</p>	<p>1.1 – SIM. Os pacientes elegíveis foram randomizados para receber injeções de 20 mg de ofatumumabe SC uma vez a cada 4 semanas (após a <i>loading dose</i> inicial) ou teriflunomida 14 mg por via oral uma vez ao dia.</p> <p>A randomização foi estratificada por região geográfica (Europa Ocidental, Europa Oriental, América do Norte e Austrália, Ásia-Pacífico, América Latina, Outros) e por subtipo de EM (EMRR, EMSP) para garantir um equilíbrio entre as covariáveis com potencial impacto no desfecho primário. Os locais de estudo só poderiam participar de um dos 2 estudos para garantir a independência de cada estudo.</p> <p>1.2 - SIM. Todos os indivíduos elegíveis foram randomizados via Tecnologia de Resposta Interativa (IRT) por NIRT, usando um cronograma de randomização de bloco (tamanho do bloco = 4) por região.</p> <p>Uma lista de randomização de pacientes foi produzida pelo IRT usando um sistema validado que automatizou a atribuição aleatória de números dos pacientes a números de randomização, que foram então vinculados aos diferentes braços de tratamento e aos números de medicamentos.</p> <p>Uma lista separada de medicamentos foi produzida pela Novartis Drug Supply Management, usando um sistema validado que automatizou a atribuição aleatória de números de medicamentos a embalagens contendo cada um dos medicamentos em estudo.</p>

		<p>1.3 - NÃO. Não houve diferenças nos critérios de inclusão entre os protocolos dos estudos ASCLEPIOS e as características basais do paciente</p> <p>Os grupos foram semelhantes em relação à duração da EM desde o diagnóstico e primeiro sintoma, recidivas recentes, EDSS e medidas relacionadas às lesões T1 e T2.</p> <p>De modo geral, as características basais foram bem balanceadas entres os braços dos estudos e foram similares entre os estudos ASCLEPIOS I e II.</p>
<p>Domínio 2: Risco de viés devido a desvios das intervenções pretendidas</p> <p>2.1 Os participantes tinham conhecimento das intervenções às quais foram submetidos durante o estudo?</p> <p>2.2 Os cuidadores ou as pessoas que estavam realizando as intervenções tinham conhecimento das intervenções fornecidas aos participantes durante o estudo?</p> <p>2.3 Se as perguntas 2.1 e 2.2 foram respondidas como S / PS / NI: os desvios da intervenção pretendida surgiram devido ao contexto do estudo?</p>	<p>BAIXO RISCO</p>	<p>2.1 e 2.2 – NÃO. Um desenho duplo simulado (<i>double-dummy</i>) foi usado porque a identidade do medicamento em estudo não pode ser disfarçada, tendo em vista que os medicamentos utilizam formulações diferentes.</p> <p>Pacientes, equipe do investigador, pessoas que realizam as avaliações e analistas de dados permaneceram cegos para a identidade do tratamento desde o momento da randomização até o bloqueio do banco de dados, usando os seguintes métodos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dados de randomização mantidos estritamente confidenciais até o momento da revelação, e não acessíveis a qualquer pessoa envolvida nos estudos, com

<p>2.4 Se a pergunta 2.3 foi respondida como S / PS: é provável que os desvios afetaram o desfecho?</p> <p>2.5 Se a pergunta 2.4 foi respondida como S / PS: os desvios da intervenção pretendida foram balanceados entre os grupos?</p> <p>2.6 Foi utilizada uma análise apropriada para estimar o efeito da intervenção alocada?</p> <p>2.7 Se a pergunta 2.6 foi respondida como N / PN / NI: existiu potencial para impacto substancial (no resultado) da falha de análise dos participantes no grupo em que foram randomizados?</p>		<p>as seguintes exceções: Membros do Comitê de Monitoramento de Dados (DMC), Estatísticos Independentes e Programadores Independentes.</p> <ul style="list-style-type: none"> • A identidade dos tratamentos foi ocultada pelo uso de tratamentos experimentais que são todos idênticos na embalagem, rotulagem, esquema de administração, aparência, sabor e odor. <p>Os códigos de randomização associados às amostras de farmacocinética (PK) foram divulgados aos bioanalistas que tiveram que manter os resultados de PK e anticorpos induzidos por droga (ADA) confidenciais até o fechamento da base de dados.</p> <p>As seguintes medidas foram tomadas para proteger o cegamento do Avaliador Independente do EDSS (Avaliador):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Acesso proibido aos dados dos pacientes dos estudos • Fichários separados de planilhas e materiais de formulário de reporte de caso (CRF) para o Investigador e o Avaliador • Cruzamento proibido de Investigador e Avaliador • Uso de roupas adequadas pelos pacientes para cobrir potenciais locais de injeção durante os exames neurológicos • Interações limitadas entre avaliador e paciente: permitindo apenas o mínimo necessário para realizar a classificação do EDSS. • Além disso, os parâmetros laboratoriais potencialmente reveladores (por exemplo, contagens de células B, resultados dos níveis plasmáticos de teriflunomida) não puderam ser comunicados ao investigador ou a outra equipe do estudo.
--	--	--

		<ul style="list-style-type: none"> • A revelação ocorreu apenas no caso de emergências do paciente e na conclusão do estudo principal. <p>2.6 - SIM. Uma distribuição binomial negativa de recaídas (surto) foi assumida para a análise primária; esta é uma suposição comum na EM. A demonstração de uma redução relativa em 40% ($\lambda_{ofa} / \lambda_{ter} = 0,6$) da Taxa Anualizada de Surto (ARR) em pacientes tratados com ofatumumabe ($\lambda_{ofa} = 0,168$) em comparação com aqueles tratados com teriflunomida ($\lambda_{ter} = 0,28$) com um poder de 90% em <i>one-sided alpha-level</i> de 0,025 em um estudo com 1,5 anos de acompanhamento e sob a suposição de um parâmetro de dispersão $K = 0,82$ requereu um tamanho de amostra de 322 participantes por grupo de tratamento (644 participantes no estudo).</p> <p>Permitindo 20% de desistências não informativas igualmente distribuídas entre os grupos de tratamento, um tamanho de amostra total de 805 pacientes randomizados foi necessário para que o estudo demonstrasse a superioridade do ofatumumabe com base na ARR. Um tamanho de amostra de 900 pacientes por estudo (orientado pelo endpoint 3mCDW), sob as mesmas premissas de antes, forneceria aproximadamente 95% de poder para a demonstração da superioridade do ofatumumabe sobre a teriflunomida em um nível alfa unilateral de 0,000625 (= 0,0252) usando os dados combinados de 2 estudos de desenho idêntico. A fórmula proposta por Keene <i>et al.</i> (2007) foi utilizada para o cálculo do tamanho da amostra para o desfecho primário.</p>
--	--	---

<p>Domínio 3: Risco de viés devido a dados faltantes do desfecho</p> <p>3.1 Os dados para esse desfecho estão disponíveis para todos ou quase todos os participantes randomizados?</p> <p>3.2 Se a pergunta 3.1 foi respondida como N / PN / NI: existe evidência de que o resultado não foi enviesado pelos dados faltantes do desfecho?</p> <p>3.3 Se a pergunta 3.2 foi respondida como N / PN: a perda de dados do desfecho poderia depender de seu valor verdadeiro?</p> <p>3.4 Se a pergunta 3.3 foi respondida como S / PS / NI: é provável que a perda de dados do desfecho dependa do seu valor verdadeiro?</p>	<p>BAIXO RISCO</p>	<p>3.1 – SIM. As análises de eficácia foram realizadas usando o conjunto de análise completo (<i>full-analysis set</i> - FAS), que incluiu todos os pacientes randomizados de acordo com o tratamento atribuído. O conjunto por protocolo foi usado na análise de suporte. É importante notar que os modelos estatísticos usados para os desfechos primários e secundários principais incluíram covariáveis. Alguns pacientes tinham valores de covariável ausentes e, portanto, foram excluídos das análises primárias (21 e 17 pacientes foram excluídos no estudo 2301 e 2302, respectivamente).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Posteriormente os autores também realizaram análises complementares em que as covariáveis com valores ausentes foram excluídas do modelo e, portanto, todos os pacientes foram incluídos. Essas análises tiveram resultados semelhantes aos correspondentes às análises primárias.
<p>Domínio 4: Risco de viés na mensuração do desfecho</p> <p>4.1 O método de mensuração do desfecho foi inapropriado?</p> <p>4.2 A mensuração do desfecho pode ter diferido entre os grupos de intervenção?</p> <p>4.3 Se as perguntas 4.1 e 4.2 foram respondidas como N / PN / NI: os avaliadores do desfecho estavam cientes da intervenção recebida pelos participantes do estudo?</p> <p>4.4 Se a pergunta 4.3 foi respondida como S / PS / NI: a avaliação do desfecho pode ter sido</p>		<p>4.1 e 4.2 – NÃO.</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Taxa Anualizada de surtos (ARR)</u>: um paciente poderia relatar sintomas indicativos de uma recaída (surto) em uma visita agendada ou em qualquer outro momento. Os pacientes foram instruídos a entrar em contato imediatamente com o investigador se desenvolvessem sintomas neurológicos novos ou recorrentes ou agravamento. Em cada entrevista por telefone, o paciente também foi questionado se algum desses sintomas ocorreu. Se um paciente relatasse novos sintomas neurológicos ou piora de sintomas anteriores, uma visita não programada deveria ser agendada o mais rápido possível, de preferência dentro de 7 dias. Durante esta visita, o investigador primeiro avaliava se a nova / piora

<p>influenciada pelo conhecimento da intervenção recebida?</p> <p>4.5 Se a pergunta 4.4 foi respondida como S / PS / NI: é provável que a avaliação do desfecho foi influenciada pelo conhecimento da intervenção recebida?</p>		<p>anormalidade neurológica era consistente com a definição de recidiva de EM. Nesse caso, o exame neurológico padrão (para a pontuação EDSS) era realizado pelo Avaliador Independente de EDSS. Se houvesse alguma dúvida na opinião do Investigador, o padrão deveria ser sempre encaminhar o caso ao Avaliador Independente do EDSS para realizar uma classificação EDSS. Este deveria realizar a classificação EDSS no mesmo dia da visita do paciente ao investigador, sempre que possível. Avaliações EDSS posteriores ainda puderam ser utilizadas para a confirmação de recidivas de EM, mas deveriam ser evitadas para reduzir o risco de alterações no estado do paciente entre a avaliação inicial pelo investigador e a classificação EDSS pelo avaliador EDSS independente.</p> <ul style="list-style-type: none">• <u>EDSS</u>: Os Avaliadores Independentes do EDSS foram todos médicos ou outros profissionais de saúde qualificados a realizar o exame neurológico e que foram treinados e certificados como avaliadores do EDSS. Os avaliadores não estavam envolvidos de forma alguma com o cuidado do paciente, bem como não tinham acesso a qualquer dado do paciente dos estudos. Para garantir a consistência na pontuação do EDSS entre os avaliadores, o avaliador independente do EDSS teve que participar do treinamento padronizado e da sessão de certificação na pontuação do EDSS (a menos que já estivesse certificado no nível exigido - nível mais alto - nos últimos 12 meses) antes da inscrição dos pacientes em seu local e precisou obter a recertificação anualmente. O avaliador EDSS independente teve que permanecer o mesmo durante todo o estudo, sempre que possível. A comunicação de novos achados neurológicos no exame neurológico,
---	--	---

		<p>incluindo o escore EDSS, ao investigador não foi permitida após a randomização. As funções do investigador e do avaliador EDSS independente, incluindo seus substitutos, não foram intercambiáveis. O avaliador EDSS independente teve que permanecer cego para eventos adversos, medicamentos concomitantes, dados laboratoriais e quaisquer outros dados que tivessem o potencial de revelar a atribuição do tratamento. O paciente e seu cuidador foram instruídos a tomar cuidado para não discutir aspectos do tratamento do paciente ou potenciais EAs, incluindo reações no local da injeção, com o avaliador independente do EDSS. Durante o exame, o paciente teve que usar roupas adequadas que cubram os locais de injeção.</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Novas lesões Gd+, lesões novas ou amentadas em T2, perda de volume cerebral, obtidos por ressonância magnética:</u> Os exames foram conduzidos por técnicos em ressonância magnética familiarizados com os procedimentos e protocolos específicos para os estudos e foram obrigados a conduzir exames fictícios utilizando os parâmetros definidos pelo protocolo. Após a realização do exame fictício e sua aprovação, os parâmetros e configurações definidos para o protocolo dos estudos não puderam mais ser alterados. Os neurorradiologistas foram responsáveis por revisar cada exame realizado pelos pacientes. Uma central independente foi responsável pela interpretação dos resultados das imagens, sempre cegos para qualquer informação sobre o tratamento.
Domínio 5: Risco de viés na seleção de resultado reportado	BAIXO RISCO	5.1 – SIM. Os dados que produziram os resultados dos estudos (taxa anualizada de surto, progressão da

<p>5.1 Os dados que produziram o resultado foram analisados de acordo com o plano de análise pré-especificado, o qual foi finalizado antes de os dados não cegos dos desfechos estarem disponíveis para análise?</p> <p>O resultado numérico avaliado provavelmente foi selecionado, baseado no resultado de ...</p> <p>5.2 ...múltiplas mensurações elegíveis (exemplos: escalas, definições, pontos de seguimento) do desfecho dentro do domínio desfecho?</p> <p>5.3 ...múltiplas análises elegíveis do dado?</p>		<p>incapacidade confirmada em 3 e 6 meses, melhora da incapacidade em 6 meses, aumento de lesões por RM, taxa anual de lesões novas ou crescentes na RM e mudança no volume do cérebro) foram analisados de acordo com o pré-especificado no protocolo dos estudos.</p> <p>5.2 – NÃO. O protocolo dos estudos fornece informações detalhadas sobre definições, escalas e pontos de seguimento dos desfechos.</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Ocorrência de surtos</u>: o protocolo fornece em detalhes informações sobre definição e diagnóstico de um surto. • <u>Progressão da incapacidade</u>: o protocolo definiu que a progressão da incapacidade seria avaliada pela escala EDSS em visitas pré-determinadas e em casos de suspeitas de surtos. • <u>Imagem por ressonância magnética</u>: todos os centros participantes receberam um manual de ressonância magnética descrevendo detalhes técnicos de implementação, requisitos de qualidade da imagem e procedimentos administrativos. Todos os centros foram solicitados a programar os aparelhos de ressonância e submeter uma leitura teste (<i>dummy scan</i>) ao centro responsável pela análise das imagens. <p>5.3 – NÃO. As análises de eficácia foram realizadas de acordo com a intenção de tratar. O desfecho primário e os principais desfechos secundários usaram métodos de análise que tratam de dados ausentes. A população de segurança incluiu todos os pacientes que receberam medicamentos dos estudos.</p>
---	--	--

RISCO DE VIÉS GERAL	
Critérios --- Julgamento do risco de viés	<i>RISCO DE VIÉS GERAL DOS ESTUDOS ASCLEPIOS I E II</i>
<ul style="list-style-type: none"> • O estudo é julgado como baixo risco de viés para todos os domínios para esse resultado ----Baixo risco de viés • O estudo é julgado como “algumas preocupações” para ao menos um domínio para esse resultado, mas não é julgado como alto risco para nenhum domínio --Algumas preocupações • O estudo é julgado como alto risco de viés para pelo menos um domínio para esse resultado ---Alto risco • O estudo é julgado como «algumas preocupações» para múltiplos domínios em uma maneira que substancialmente diminui a confiança no resultado ---Alto risco 	<p><i>RISCO DE VIÉS GERAL NO ASCLEPIOS I e II</i></p> <p><i>BAIXO RISCO</i></p>

Notas: (1) Opções de resposta: Sim (S) / Parcialmente Sim (PS) / Parcialmente Não (PN) / Não (N) / Nenhuma Informação (NI); (2) Baixo risco / Alto risco / Algumas preocupações.

A avaliação da qualidade metodológica da meta-análise em rede, de Samjoo e colaboradores (2020), foi realizada pela ferramenta *Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews - AMSTAR 2* (Tabela 4). Os resultados apontam para uma alta qualidade, indicando que as falhas apresentadas na meta-análise não são críticas e que a publicação fornece um resumo preciso dos resultados dos estudos incluídos na revisão.

Tabela 4. Avaliação da qualidade metodológica da meta-análise de Samjoo e colaboradores (2020).

Checklist metodológico para revisões sistemáticas e/ou meta-análises		Identificação do estudo
Seção I – Validade interna		Samjoo et al. 2020
1.1	A pergunta da pesquisa e os critérios de inclusão para a revisão incluíram os componentes do PICO?	S
1.2	O relatório da revisão continha uma declaração explícita de que os métodos de revisão foram estabelecidos antes da realização da revisão e o relatório justificou quaisquer desvios significativos do protocolo?	S
1.3	Os autores explicaram sua seleção dos projetos de estudo para inclusão na revisão?	S
1.4	Os autores usaram uma estratégia abrangente de pesquisa da literatura?	S
1.5	Ao menos duas pessoas realizaram a seleção dos estudos?	S
1.6	Ao menos duas pessoas realizaram a extração de dados?	S
1.7	Os autores forneceram uma lista de estudos excluídos e justificaram as exclusões?	S
1.8	Os autores descreveram os estudos incluídos em detalhes adequados?	S
1.9	Os autores usaram uma técnica satisfatória para avaliar o risco de viés (RoB) em estudos individuais que foram incluídos na revisão?	S
1.10	Os autores relataram as fontes de financiamento para os estudos incluídos na revisão?	N
1.11	Se a meta-análise foi realizada, os autores usaram métodos apropriados para combinação estatística de resultados?	S
1.12	Se uma meta-análise foi realizada, os autores avaliaram o impacto potencial do RoB nos estudos individuais sobre os resultados da meta-análise ou outra síntese de evidência?	S
1.13	Os autores levaram em consideração o RoB nos estudos individuais ao interpretar / discutir os resultados da revisão?	S
1.14	Os autores da revisão forneceram uma explicação satisfatória e discussão de qualquer heterogeneidade observada nos resultados da revisão?	S
1.15	Se eles realizaram uma síntese quantitativa, os autores realizaram uma investigação adequada do viés de publicação (pequeno viés do estudo) e discutiram seu provável impacto nos resultados da revisão?	S
1.16	Os autores relataram quaisquer fontes potenciais de conflito de interesses, incluindo qualquer financiamento que receberam para a realização da revisão?	S

Fonte: https://amstar.ca/Amstar_Checklist.php [Shea et al, 2017]

Padrão de respostas: Sim (S); Não (N); Parcialmente sim.

Avaliação global da qualidade: ALTA QUALIDADE.

Alta qualidade: Nenhum ou um ponto fraco não crítico. A revisão sistemática fornece uma visão precisa e abrangente dos resultados dos estudos disponíveis que abordam a questão de interesse.

Moderada: Mais de um ponto fraco não crítico. A a revisão sistemática tem mais de um fraqueza, mas sem falhas críticas. Pode fornecer um resumo preciso dos resultados dos estudos disponíveis que foram incluídos na revisão.

Baixa: Uma falha crítica, com ou sem pontos fracos não críticos. A revisão tem um ponto crítico falho e pode não fornecer um resumo preciso e abrangente dos estudos que abordam a questão de interesse.

Criticamente baixa: Mais de uma falha crítica, com ou sem pontos fracos não críticos. A revisão tem mais de uma falha crítica e não deve ser confiada para fornecer uma informação precisa e resumo abrangente dos estudos disponíveis.

4.3.4 Avaliação da qualidade geral da evidência

A avaliação geral da qualidade das evidências científicas foi realizada por desfecho utilizando o sistema de classificação GRADE (Graus de Recomendação, Avaliação, Desenvolvimento e Avaliação do Grupo de Trabalho). Como a presente revisão sistemática identificou estudos de evidência direta (estudos clínicos randomizados) e indireta (metanálise em rede) com múltiplos comparadores, foi utilizada a abordagem de apresentação da avaliação GRADE proposta pelo GRADE *Working Group* (Puhan *et al.*, 2014), conforme apresentado nos Quadros 8 a 10.

Quadro 8. Avaliação da qualidade da evidência (GRADE). Desfecho primário: Taxa anualizada de surto.

Comparação do desfecho primário: Taxa anualizada de surto	Evidência direta		Meta-análise em rede	
	Rate ratio (IC 95%)	Qualidade da evidência	Rate ratio (IC 95%)	Qualidade da evidência ^{†‡}
Ofatumumabe vs teriflunomida 7 mg	-	-	0,37 (0,28 a 0,50)	⊕⊕⊕⊕ Alta
Ofatumumabe vs betainterferona 1a IM	-	-	0,38 (0,27 a 0,53)	⊕⊕⊕⊕ Alta
Ofatumumabe vs betainterferona 1a SC 44 mcg	-	-	0,43 (0,30 a 0,66)	⊕⊕⊕⊕ Alta

Ofatumumabe vs betainterferona 1b SC	-	-	0,44 (0,31 a 0,63)	⊕⊕⊕⊕ Alta
Ofatumumabe vs teriflunomida 14 mg	ASC I: 0,49 (0,37 a 0,65) ASC II: 0,42 (0,31 a 0,56)	⊕⊕⊕⊕ Alta	0,45 (0,35 a 0,56)	⊕⊕⊕⊕ Alta
Ofatumumabe vs glatirâmer	-	-	0,48 (0,35 a 0,68)	⊕⊕⊕⊕ Alta
Ofatumumabe vs betainterferona 1a SC 22 mcg	-	-	0,48 (0,35 a 0,68)	⊕⊕⊕⊕ Alta
Ofatumumabe vs fumarato de dimetila	-	-	0,59 (0,41 a 0,86)	⊕⊕⊕⊕ Alta

ASC: estudos ASCLEPIOS I e II; IC: intervalo de confiança; SC: via subcutânea; IM: via intramuscular.

† Segundo Samjoo *et al.* (2020), entre os 34 estudos incluídos na NMA, o risco geral de viés foi geralmente baixo.

‡ Segundo Samjoo *et al.* (2020) existem diferenças entre os ECRs incluídos na NMA. Foi observado heterogeneidade em algumas características basais do paciente e resultados do braço placebo na avaliação, mas essas diferenças não impediram a NMA.

Adaptado de Puhan *et al.* (2014).

Quadro 9. Avaliação da qualidade da evidência (GRADE). Desfecho secundário: Progressão da incapacidade confirmada em 3 meses.

Comparação do desfecho secundário: Progressão da incapacidade confirmada em 3 meses	Evidência direta		Meta-análise em rede	
	Hazard ratio (ICr 95%)	Qualidade da evidência	Hazard ratio (ICr 95%)	Qualidade da evidência ^{†‡}
Ofatumumabe vs teriflunomida 7 mg	-	-	0,53 (0,36 a 0,79)	⊕⊕⊕⊕ Alta
Ofatumumabe vs betainterferona 1a IM	-	-	0,57 (0,35 a 0,93)	⊕⊕⊕⊕ Alta
Ofatumumabe vs betainterferona 1b SC	-	-	0,58 (0,34 a 0,97)	⊕⊕⊕○ Média*
Ofatumumabe vs glatirâmer	-	-	0,59 (0,36 a 0,94)	⊕⊕⊕⊕ Alta
Ofatumumabe vs betainterferona 1a SC 22 mcg	-	-	0,65 (0,38 a 1,11)	⊕⊕⊕○ Média*
Ofatumumabe vs teriflunomida 14 mg	ASC I e II: 0,66 (0,50 a 0,86)	⊕⊕⊕⊕ Alta	0,66 (0,49 a 0,88)	⊕⊕⊕⊕ Alta
Ofatumumabe vs fumarato de dimetila	-	-	0,68 (0,41 a 1,12)	⊕⊕⊕○ Média*
Ofatumumabe vs betainterferona 1a SC 44 mcg	-	-	0,70 (0,41 a 1,16)	⊕⊕⊕○ Média*

ASC: estudos ASCLEPIOS I e II; ICr: intervalo de credibilidade.

*Nota rebaixada por imprecisão: O intervalo de credibilidade de 95% engloba tanto o efeito nulo (ou a proximidade do efeito nulo) como a diferença mínima importante.

† Segundo Samjoo *et al.* (2020), entre os 34 estudos incluídos na NMA, o risco geral de viés foi geralmente baixo.

‡ Segundo Samjoo *et al.* (2020) existem diferenças entre os ECRs incluídos na NMA. Foi observado heterogeneidade em algumas características basais do paciente e resultados do braço placebo na avaliação, mas essas diferenças não impediram a NMA.

Adaptado de Puhan *et al.* (2014).

Quadro 10. Avaliação da qualidade da evidência (GRADE). Desfecho secundário: Progressão da incapacidade confirmada em 6 meses.

Comparação do desfecho secundário: Progressão da incapacidade confirmada em 3 meses	Evidência direta		Meta-análise em rede	
	Hazard ratio (ICr 95%)	Qualidade da evidência	Hazard ratio (ICr 95%)	Qualidade da evidência ^{†‡}
Ofatumumabe vs teriflunomida 7 mg	-	-	0,61 (0,37 a 0,98)	⊕⊕⊕○ Média*
Ofatumumabe vs teriflunomida 14 mg	ASC I e II: 0,66 (0,50 a 0,86)	⊕⊕⊕⊕ Alta	0,68 (0,48 a 0,96)	⊕⊕⊕⊕ Alta [¶]
Ofatumumabe vs betainterferona 1a SC 44 mcg	-	-	0,68 (0,35 a 1,35)	⊕⊕⊕○ Média*
Ofatumumabe vs glatirâmer	-	-	0,69 (0,39 a 1,25)	⊕⊕⊕○ Média*
Ofatumumabe vs betainterferona 1a IM	-	-	0,76 (0,42 a 1,32)	⊕⊕⊕○ Média*
Ofatumumabe vs fumarato de dimetila	-	-	0,80 (0,44 a 1,42)	⊕⊕⊕○ Média*

ASC: estudos ASCLEPIOS I e II; ICr: intervalo de credibilidade.

*Nota rebaixada por imprecisão: O intervalo de credibilidade de 95% engloba tanto o efeito nulo (ou a proximidade do efeito nulo) como a diferença mínima importante.

† Segundo Samjoo *et al.* (2020), entre os 34 estudos incluídos na NMA, o risco geral de viés foi geralmente baixo.

‡ Segundo Samjoo *et al.* (2020) existem diferenças entre os ECRs incluídos na NMA. Foi observado heterogeneidade em algumas características basais do paciente e resultados do braço placebo na avaliação, mas essas diferenças não impediram a NMA.

¶ O GRADE *Working Group* (Puhan *et al.* 2014) sugere que, na disponibilidade de evidências diretas e indiretas, seja utilizada a maior nota de qualidade da evidência disponível para classificar a qualidade de evidência de uma metanálise em rede. Desta forma, foi mantida a nota alta de qualidade apresentada pela evidência direta dos estudos ASCLEPIOS I e II.

Adaptado de Puhan *et al.* (2014).

4.4 Descrição dos resultados dos estudos incluídos

Os resultados detalhados dos estudos incluídos estão descritos abaixo.

4.4.1 Hauser *et al.*, 2020 – ASCLEPIOS I e II

Os estudos ASCLEPIOS I e II, conduzidos entre 2016 e 2019, foram estudos multicêntricos, randomizados, de grupos paralelos, duplo-cegos, duplo simulados e controlados por comparador ativo que teve por objetivo avaliar a eficácia e segurança de ofatumumabe em pacientes com EMR.

Os pacientes com EMR foram randomizados 1: 1 para receber 20 mg de ofatumumabe subcutâneo (SC) com um comprimido de placebo diário administrado por via oral, ou 14 mg de teriflunomida oral com injeções subcutâneas de placebo, administradas de acordo com o regime de tratamento com ofatumumabe. O ofatumumabe foi administrado nos dias 1, 7 e 14, seguido de uma dose a cada 4 semanas, começando na semana 4, por até 30 meses.

O desfecho primário foi a taxa anualizada de surto. Os desfechos secundários incluíram piora da incapacidade confirmada em 3 meses, piora da incapacidade confirmada em 6 meses, melhora da incapacidade confirmada em 6 meses, o número lesões realçadas com gadolínio por imagem ponderada em T1 de ressonância magnética, a taxa anualizada de novas ou crescentes lesões em imagem ponderada em T2 de ressonância magnética, níveis de cadeia leve do neurofilamento sérico no mês 3, e mudança no volume cerebral. Uma meta-análise pré-especificada foi usada para combinar os desfechos secundários (piora da incapacidade confirmada em 3 meses, 6 meses e melhora da incapacidade confirmada em 6 meses) de ambos os estudos.

No total, 927 pacientes foram alocados no ASCLEPIOS I e designados para receber ofatumumabe (465 pacientes) e teriflunomida (462 pacientes) e 955 pacientes foram alocados no ASCLEPIOS II e designados para receber ofatumumabe (481 pacientes) e teriflunomida (474 pacientes), com um tempo médio de estudo de 1,6 anos. As características demográficas e da doença dos pacientes, no baseline, foram semelhantes nos dois estudos e nos grupos de tratamento (Tabela 5). A média (desvio padrão) de idade dos pacientes variou de 37,8 (9,0) a 38,9 (8,8) anos, sendo a maioria mulheres (66,3% a 68,6%) e brancas (88,0% a 89,2%). No

início dos estudos, a média (SD) do número de surtos nos 12 meses anteriores à triagem variou de 1,2 (0,6) a 1,3 (0,7). A maioria dos pacientes tinha EMRR no início dos estudos (93,9% a 94,9%) e o restante tinha EMSP (5,1% a 6,1%). Os pacientes tiveram uma pontuação EDSS média (SD) de 2,9 (1,3) a 3,0 (1,4), indicando deficiência moderada. Entre 56,1% e 63,4% dos pacientes estavam livres de lesões T1 realçadas por gadolínio.

No ASCLEPIOS I, 89,5% dos pacientes no grupo ofatumumabe e 81,4% pacientes no grupo da teriflunomida completaram o tratamento e no ASCLEPIOS II, as percentagens correspondentes foram 82,5% e 82,1%, respectivamente.

Tabela 5. Características basais dos pacientes incluídos nos estudos ASCLEPIOS I e II.*

Características	ASCLEPIOS I		ASCLEPIOS II	
	Ofatumumabe (n=465)	Teriflunomida (n=462)	Ofatumumabe (n=481)	Teriflunomida (n=474)
Idade (anos) [†]	38,9±8,8	37,8±9,0	38,0±9,3	38,2±9,5
Sexo feminino n°(%)	318 (68,4)	317 (68,6)	319 (66,3)	319 (67,3)
Tipo EM n°(%)				
EMRR	438 (94,2)	434 (93,9)	452 (94,0)	450 (94,9)
EMSP	27 (5,8)	28 (6,1)	29 (6,0)	24 (5,1)
Tempo início sintomas (anos)	8,36±6,84	8,18±7,21	8,20±7,40	8,19±7,38
Tempo diagnóstico (anos)	5,77±6,05	5,64±6,20	5,59±6,38	5,48,2±6,0
Sem terapia prévia n°(%)	191 (41,1)	182 (39,4)	195 (40,5)	181 (38,2)
Com terapia prévia n°(%)‡				
Qualquer betainterferona	189 (40,6)	193 (41,8)	197 (41,0)	193 (40,7)
Acetato de glatirâmer	124 (26,7)	106 (22,9)	118 (24,5)	149 (31,4)
Fumarato de dimetila	36 (7,7)	37 (8,0)	36 (7,5)	44 (9,3)
Teriflunomida	8 (1,7)	6 (1,3)	13 (2,7)	9 (1,9)
Daclizumabe	5 (1,1)	12 (2,6)	8 (1,7)	7 (1,5)
Fingolimode	10 (2,2)	15 (3,2)	13 (2,7)	10 (2,1)
Natalizumabe	31 (6,7)	36 (7,8)	26 (5,4)	20 (4,2)
Qualquer terapia cel. B§	2 (0,4)	3 (0,6)	0	0
Laquinimode	5 (1,1)	4 (0,9)	2 (0,4)	7 (1,5)
Outra terapia modificadora doença¶	52 (11,2)	65 (14,1)	68 (14,1)	81 (17,1)
Nº surto 12 meses anteriores	1,2±0,6	1,3±0,7	1,3±0,7	1,3±0,7
Nº surto >12-24 meses anteriores	0,9±0,9	0,9±1,2	0,7±0,9	0,8±1,0
Escore EDSS	2,97±1,36	2,94±1,36	2,90±1,34	2,86±1,37
Nº lesões realçadas gadolínio em T1- cm ³	1,7±4,9	1,2±2,6	1,6±4,1	1,5±4,1
Ausência lesões realçadas gadolínio em T1- n°(%)	291 (62,6)	293 (63,4)	270 (56,1)	291 (61,4)
Volume lesões em T2 por RM - cm ³	13,2±13,3	13,1±14,6	14,3±14,2	12,0±13,0

Conc. cadeia neurofilamento leve pg/ml	13,3±13,2	11,7±9,3	14,7±18,2	13,4±14,0
Vol. cerebral normalizado - cm³	1439±81	1442±79	1441±77	1446±77

EM: esclerose múltipla; EMRR: esclerose múltipla recorrente remitente; EMSP: esclerose múltipla secundariamente progressiva; RM: ressonância magnética.

* Os valores ± são médias ± DP. Dados sobre o tempo desde o início dos sintomas estavam faltando para 1 paciente no grupo da teriflunomida no estudo ASCLEPIOS II. Dados sobre o número de surtos nos últimos mais de 12 a 24 meses estavam faltando para 1 paciente em cada grupo do estudo ASCLEPIOS II. Os dados da pontuação da Escala Expandida do Estado de Incapacidade (EDSS) estavam ausentes para 1 paciente no grupo da teriflunomida em cada estudo. Dados sobre o número de lesões que aumentam o gadolínio por imagem de ressonância magnética ponderada em T1 (MRI) estavam faltando para 11 pacientes no grupo ofatumumabe e 10 no grupo da teriflunomida no estudo ASCLEPIOS I e 12 no grupo ofatumumabe e 4 no grupo da teriflunomida no estudo ASCLEPIOS II. Dados sobre o volume de lesões na ressonância magnética ponderada em T2 estavam ausentes em 4 pacientes no grupo ofatumumabe e para 5 no grupo da teriflunomida no estudo ASCLEPIOS I e para 8 no grupo do ofatumumabe e 1 no grupo da teriflunomida no ensaio ASCLEPIOS II. Dados sobre a concentração da cadeia leve do neurofilamento estavam faltando para 18 pacientes no ofatumumabe e para 41 no grupo da teriflunomida no ensaio ASCLEPIOS I e para 35 no grupo do ofatumumabe e 42 no grupo da teriflunomida grupo no estudo ASCLEPIOS II. Dados sobre o volume cerebral normalizado estavam faltando para 5 pacientes no grupo ofatumumabe e para 8 em o grupo da teriflunomida no ensaio ASCLEPIOS I e para 12 no grupo do ofatumumabe e 1 no grupo da teriflunomida no ASCLEPIOS II.

† A idade no início do estudo foi calculada a partir da data da primeira administração do medicamento em estudo e o ano de nascimento (nenhuma data de nascimento exata foi capturada por razões de privacidade de dados). A elegibilidade para entrada no estudo foi avaliada na visita de triagem.

‡ Um paciente pode ser contado em várias categorias.

§ No estudo ASCLEPIOS I, o rituximabe foi recebido por 1 paciente no grupo da teriflunomida e o ocrelizumabe foi recebido por 2 pacientes no grupo ofatumumabe e por 2 no grupo da teriflunomida.

¶ Esta categoria inclui todos os medicamentos que foram registrados pelo investigador como uma terapia modificadora da doença, mas não foram incluídos nos medicamentos listados.

|| As pontuações na Escala Expandida de Status de Incapacidade (EDSS) variam de 0 a 10,0, com pontuações mais altas indicando pior deficiência. A pontuação na linha de base foi definida como a pontuação na última avaliação antes da administração da primeira dose do medicamento em estudo. A elegibilidade foi avaliada na visita de triagem.

Os estudos ASCLEPIOS I e II atingiram seus objetivos primários e quase todos os secundários relacionados a eficácia, demonstrando redução estatística e clinicamente significativa da taxa anualizada de surto e no aumento do tempo para a piora da progressão da incapacidade confirmada em 3 meses (CDP-3) em comparação com a teriflunomida.

4.4.1.1 Taxa anualizada de surtos ajustada

A taxa anualizada de surtos ajustada foi significativamente menor com ofatumumabe do que com teriflunomida em cada um dos estudos. As taxas de surtos anualizadas nos grupos do ofatumumabe e teriflunomida foram 0,11 e 0,22, respectivamente, em ASCLEPIOS I [IC de 95%: -0,16 a -0,06; P <0,001] e 0,10 e 0,25 em ASCLEPIOS II [IC de 95%: -0,20 a -0,09; P <0,001]. Os resultados estão detalhados na Tabela 6.

Tabela 6. Taxa anualizada de surtos ajustada nos estudos ASCLEPIOS I e II.

	ASCLEPIOS I		ASCLEPIOS II	
	20 mg OMB (N=454)	14 mg TER (N=452)	20 mg OMB (N=469)	14 mg TER (N=469)
Surtos confirmados	90	177	95	198
Exposição, pacientes- anos	769	741	768	750
ARR ajustado (IC 95%)	0,11 (0,09, 0,14)	0,22 (0,18, 0,26)	0,10 (0,08, 0,13)	0,25 (0,21, 0,30)
Taxa vs TER	-50,5%	NA	-58,5%	NA
Taxa ARR vs TER (IC 95%)	0,50 (0,37, 0,65)	NA	0,42 (0,31, 0,56)	NA
p-value vs TER	<0,001	NA	<0,001	NA

ARR: taxa anualizada de surtos; IC: intervalo de confiança; EDSS: escala de status de incapacidade estendida; FAS: conjunto de análise completo; Gd: gadolínio; NA: não aplicável; OMB: ofatumumabe; TER: teriflunomida.

Recaídas confirmadas são aquelas acompanhadas por uma mudança clinicamente relevante no EDSS. Resultados de comparação de tratamento obtidos a partir do ajuste de um modelo de regressão binomial negativo com log-link para o número de recaídas, ajustado para tratamento e região como fatores, número de recidivas no ano anterior, EDSS basal, número basal de lesões intensificadoras de Gd e a idade do paciente no início como covariáveis. O log natural do tempo nos estudos foi usado como compensação para anular a taxa de recaída.

4.4.1.2 Progressão da incapacidade confirmada em 3 meses (CDP-3) e em 6 meses (CDP-6) e melhora da incapacidade em 6 meses (CDI-6)

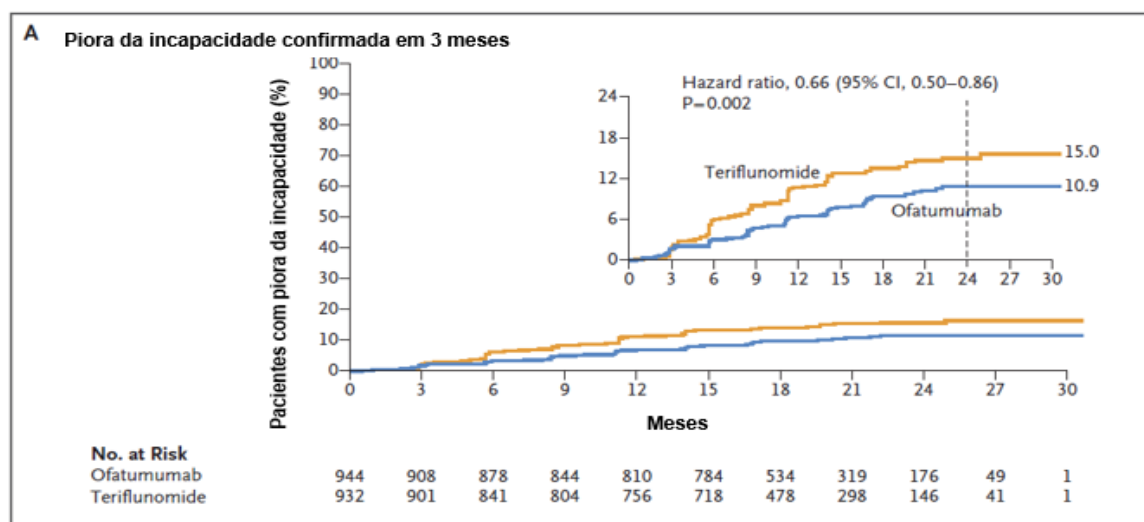
O tratamento com ofatumumabe reduziu significativamente o risco de progressão da incapacidade confirmada em 3 meses (CDP-3) e em 6 meses (CDP-6) quando comparado com teriflunomida nas análises combinadas dos estudos ASCLEPIOS I e II. Em ambos os estudos, 9,3% e 7,5% dos pacientes com ofatumumabe atingiram o CDP-3 e CDP-6, respectivamente, quando comparados com 13,4% e 10,6% no grupo com teriflunomida, demonstrando uma redução de risco estatisticamente significativa de 34% para CDP-3 (Hazard ratio [HR] 0.66 [95% IC: 0.50, 0.86], p=0.002) e de 32.5% para CDP-6 (HR: 0.68 [95% CI: 0.50, 0.92], p=0.012), Tabela 7.

Tabela 7. Piora da incapacidade confirmada em 3 meses (CDP-3) e em 6 meses (CDP-6).

	CDP-3		CDP-6	
	20 mg OMB (N=944)	14 mg TER (N=931)	20 mg OMB (N=944)	14 mg TER (N=931)
Número de eventos CDP-3, n (%)	88 (9,3)	125 (13,4)	71 (7,5)	99 (10,6)
HR vs TER (IC 95%)	0,66 (0,50, 0,86)	NA	0,68 (0,50, 0,92)	NA
Risco vs TER	-34,4%	NA	-32,5%	NA
p-value	0,002	NA	0,012	NA

CDP-3: piora da incapacidade confirmada em 3 meses; CDP-6: piora da incapacidade confirmada em 6 meses; IC: intervalo de confiança; HR: razão de risco (*hazard ratio*); NA: não aplicável; OMB: ofatumumabe; TER: teriflunomida.

Além de reduzir o risco de CDP-3 e CDP-6, o tratamento com ofatumumabe retardou o tempo para o primeiro CDP-3 e CDP-6, conforme mostrado nas Figuras 7A e 7B. Adicionalmente, as porcentagens de pacientes com melhora da incapacidade confirmada em 6 meses (CDI-6) de ambos os ensaios foram de 11,0% com ofatumumabe e 8,1% com teriflunomida (razão de risco, 1,35; IC de 95%, 0,95 a 1,92; P = 0,09) (Figura 7C).



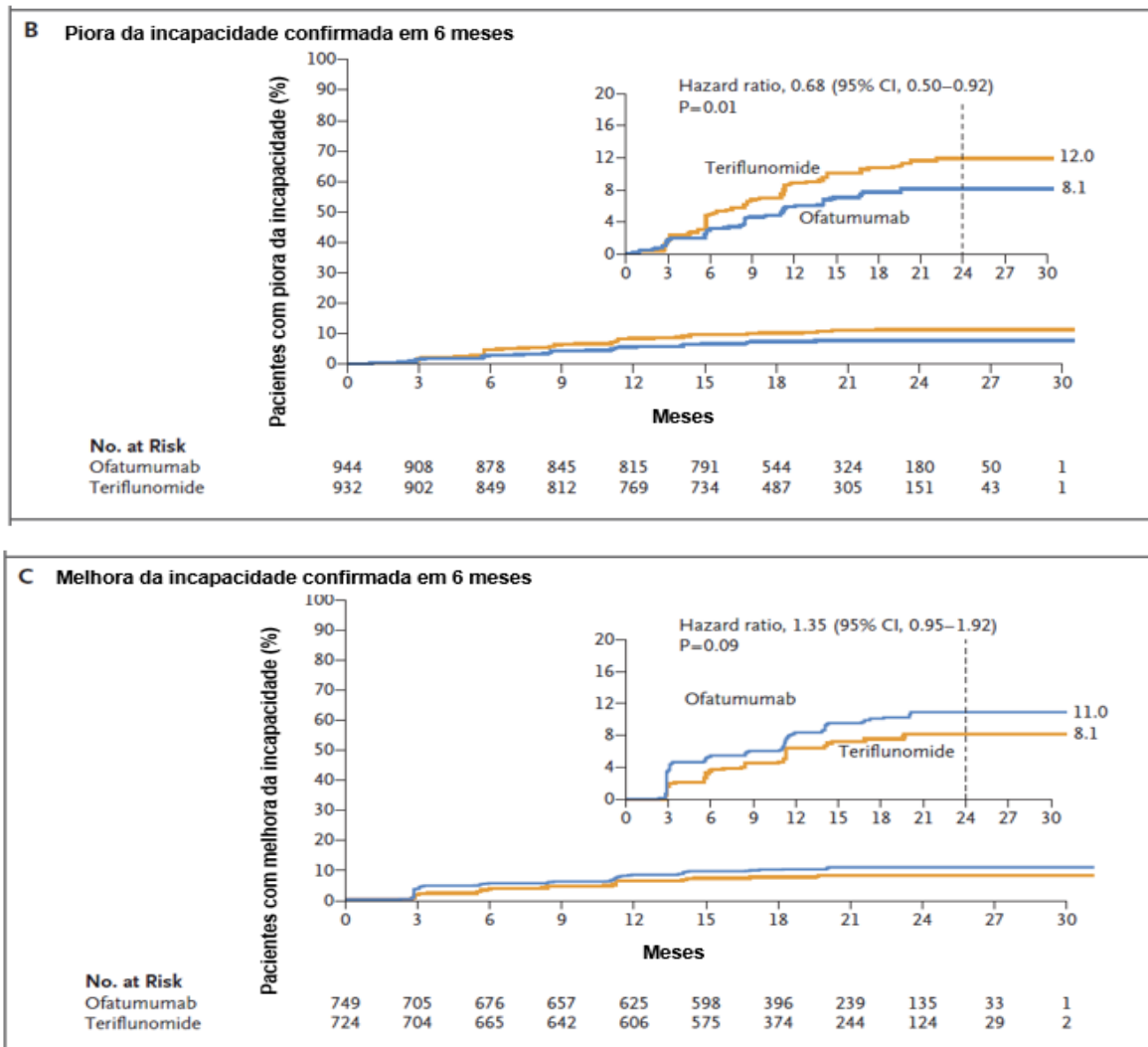


Figura 7. A: Piora da incapacidade confirmada em 3 meses; B: Piora da incapacidade confirmada em 6 meses; C: Melhora da incapacidade confirmada em 6 meses.

4.4.1.3 Lesões em T1 realçadas por gadolínio

Em ASCLEPIOS I, o número médio do aumento de lesões em T1 realçadas por gadolínio na ressonância magnética foi de 0,01 com ofatumumabe e 0,45 com teriflunomida (número 97% menor de lesões com ofatumumabe, $p < 0,001$) e no ASCLEPIOS II, os números correspondentes foram 0,03 e 0,51, respectivamente (94% menor com ofatumumabe, $p < 0,001$).

4.4.1.4 Surgimento de novas lesões em T2, aumento inequívoco de lesões antigas em T2 e perda do volume cerebral em 12 meses

O surgimento de novas ou aumento inequívoco de lesões antigas em T2 por ano na ressonância magnética, no estudo ASCLEPIOS I foi de 0,72 com ofatumumabe e 4,00 com teriflunomida (número 82% menor de lesões com ofatumumabe, $p < 0,001$); valores correspondentes em ASCLEPIOS II foram 0,64 e 4,15, respectivamente (85% menor com ofatumumabe, $p < 0,001$). Já a taxa anual de perda do volume cerebral não diferiu significativamente entre o grupo do ofatumumabe e o grupo da teriflunomida (-0,28% com ofatumumabe e -0,35% com teriflunomida em ASCLEPIOS I e -0,29% com ofatumumabe e -0,35% com teriflunomida em ASCLEPIOS II).

4.4.1.5 Concentração da cadeia leve do neurofilamento sérico (NfL)

NfL foi identificado como um biomarcador para indicar resposta ao tratamento e prever a piora da incapacidade em pacientes com EM. Os níveis de NfL no soro sanguíneo mostraram se correlacionar positivamente com atividade da doença e perda de volume cerebral em pacientes com EM (Kuhle *et al.*, 2019).

O tratamento com ofatumumabe reduziu significativamente a concentração média geométrica ajustada de NfL no soro em comparação com tratamento com teriflunomida em ambos os ensaios ASCLEPIOS nos meses 3, 12 e 24.

Em ASCLEPIOS I, a concentração da cadeia leve do neurofilamento sérico foi menor no grupo do ofatumumabe do que no grupo da teriflunomida em 7% no mês 3 ($p = 0,01$), 27% no mês 12, e 23% no mês 24. Diferenças correspondentes em ASCLEPIOS II foram 11% ($p < 0,001$), 26%, e 24%.

4.4.1.6 Eventos adversos

Os eventos adversos até 100 dias após a última administração do medicamento, os eventos adversos graves até a última visita do último paciente, os eventos adversos que levaram à descontinuação do tratamento, e as mortes estão resumidos na Tabela 8. As reações relacionadas à injeção ocorreram em 20,2% no grupo ofatumumabe e em 15,0% no

grupo de teriflunomida (injeções de placebo). Já as infecções graves ocorreram em 2,5% e 1,8% dos pacientes nos respectivos grupos.

Tabela 8. Número de pacientes (porcentagem)* de eventos adversos (EA).

Variável	ASCLEPIOS I		ASCLEPIOS II	
	Ofatumumabe (n=465)	Teriflunomida (n=462)	Ofatumumabe (n=481)	Teriflunomida (n=474)
Qualquer EA	382 (82,2)	380 (82,3)	409 (85,0)	408 (86,1)
EA que leva a descontinuação	27 (5,8)	24 (5,2)	27 (5,6)	25 (5,3)
Infecção	229 (49,2)	238 (51,5)	259 (53,8)	255 (53,8)
Reação sistêmica da injeção [†]	75 (16,1)	76 (16,5)	116 (24,1)	64 (13,5)
EA grave	48 (10,3)	38 (8,2)	38 (7,9)	36 (7,6)
Infecção grave [‡]	12 (2,6)	7 (1,5)	12 (2,5)	10 (2,1)
Reação grave relacionada injeção	2 (0,4)	0	0	0
Neoplasia [§]	3 (0,6)	3 (0,6)	2 (0,4)	1 (0,2)
Morte	0	0	0	1 (0,2) ¶

EA: evento adverso.

* É mostrado o número de pacientes com pelo menos um evento e a porcentagem de todos os pacientes em cada grupo. Os surtos da esclerose múltipla relatados como eventos adversos foram excluídos.

[†] Apenas as reações ou sintomas que ocorreram dentro de 24 horas após a injeção são incluídos (ou seja, o tempo para o início da reação,

≤24 horas).

[‡] Infecções e infecções graves que foram relatadas no grupo ofatumumabe foram apendicite (8 pacientes), gastroenterite (3 pacientes), infecção do trato urinário (3 pacientes), influenza (2 pacientes) e cistite, infecção do trato urinário, infecção renal, infecção do trato respiratório inferior, sepse neutropênica, osteomielite, pneumonia, infecção do trato respiratório superior, urosepse e infecção viral do trato respiratório (1 paciente). Infecções e infecções graves que foram relatadas no grupo da teriflunomida foram apendicite (2 pacientes), infecção do trato urinário (2pacientes) e abscesso das glândulas sudoríparas, infecção por *Campylobacter*, cistite, pneumonia por influenza, osteomielite, paroníquia, peritonite, pneumonia, abscesso pós-operatório, salpingo-oforite, sepse, encefalite viral transmitida por carrapatos e infecção viral (1 paciente).

[§] Neoplasias que foram relatadas em pacientes que receberam ofatumumabe foram um caso de melanoma maligno in situ (tempo para o início, 39 dias), um caso de carcinoma de mama invasivo (tempo de início, 149 dias), um caso de linfoma recorrente não Hodgkin (tempo de início, 31 dias) e dois casos de carcinoma basocelular (tempo de início, 120 e 258 dias). As neoplasias relatadas em pacientes que receberam teriflunomida foram um caso de fibrossarcoma (tempo de início, 652 dias), um caso de carcinoma do colo do útero (tempo de início, 341 dias) e dois casos de carcinoma basocelular (tempo de início, 8 e 401 dias). Nenhum dos eventos malignos foi considerado pelo investigador como relacionado ao tratamento do estudo, e nenhum grupo de neoplasias foi identificado.

¶ A causa da morte foi dissecação aórtica.

4.4.2 Samjoo *et al.*, 2020 – Meta-análise em rede

Uma revisão sistemática com meta-análise em rede foi conduzida por Samjoo e colaboradores (2020), com o objetivo de comparar a eficácia de ofatumumabe com outras terapias modificadoras da doença (TMDs) para esclerose múltipla remitente (EMR).

Os principais resultados de eficácia selecionados para a NMA foram a taxa anualizada de surto e piora da progressão da incapacidade confirmada em 3 e 6 meses, pois estes são os resultados clínicos mais relatados nos estudos de EMR.

Foram selecionados 34 ensaios clínicos randomizados (ECR) que atenderam à elegibilidade dos critérios para inclusão nas comparações indiretas, uma vez que tinham uma duração de pelo menos 48 semanas, envolveram pacientes adultos com EMR, avaliaram intervenções clinicamente relevantes e relataram os desfechos de interesse. Dos 34 ECR, quatro foram excluídos das análises de caso base, mas explorados nas análises de sensibilidade.

O risco geral de viés, dos 34 estudos incluídos na NMA foi considerado baixo. Havia algum risco de viés relacionado à ocultação adequada da alocação do tratamento e ao mascaramento dos cuidadores, participantes e avaliadores dos resultados. Por outro lado, o risco de viés foi baixo em termos de randomização, fatores prognósticos, retiradas e descontinuações e mensuração dos resultados.

4.4.2.1 Taxa anualizada de surtos

O diagrama de rede para o desfecho taxa anualizada de surto está apresentado na Figura 8. A rede consistia em 17 tratamentos (incluindo placebo) informado por 30 ECR.

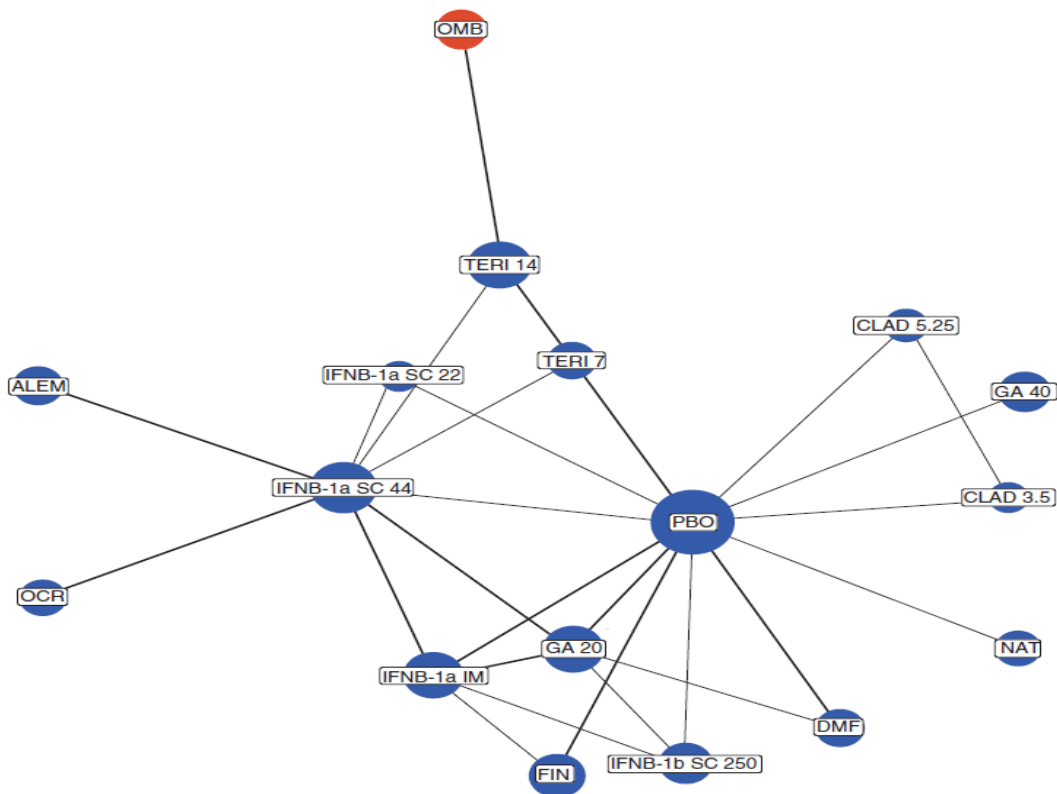


Figura 8. Diagrama em rede para taxa anualizada de surto.

ALEM: alemtuzumabe; CLAD: cladribina; DMF: fumarato de dimetila; FIN: fingolimode; GA: acetato de glatirâmer; IFNB: betainterferona; IM: intramuscular; NAT: natalizumabe; OCR: ocrelizumabe; OMB: ofatumumabe; PBO: placebo; SC: subcutâneo; TERI: teriflunomida.

A Figura 9 apresenta os resultados da taxa anualizada de surtos. Ofatumumabe foi estatisticamente superior aos medicamentos disponíveis no SUS como primeira linha de tratamento: fumarato de dimetila, acetato de glatirâmer, betainterferona 1a, betainterferona beta 1b e teriflunomida.

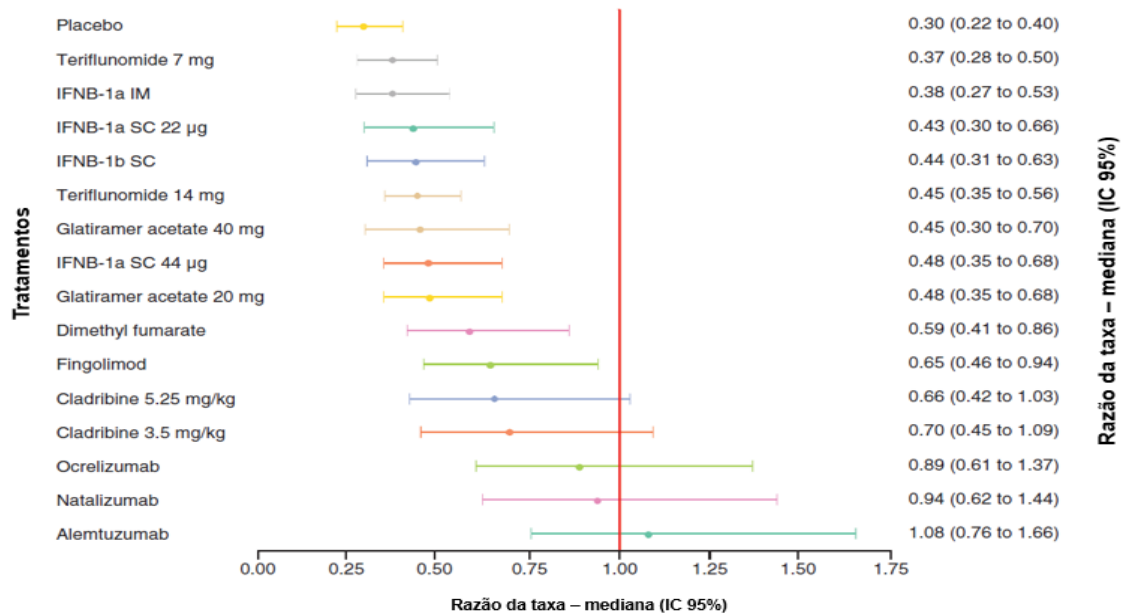


Figura 9. Resultados da taxa anualizada de surto (ofatumumabe vs. comparadores).

IFNB: betainterferona; IM: intramuscular; SC: subcutâneo.

4.4.2.2 Progressão da incapacidade confirmada em 3 meses - CDP-3

O diagrama de rede para o desfecho de tempo para a progressão da incapacidade confirmada em 3 meses é apresentado na Figura 10. A rede consistia de 16 tratamentos (incluindo placebo) informado por 20 ECR e uma meta-análise.

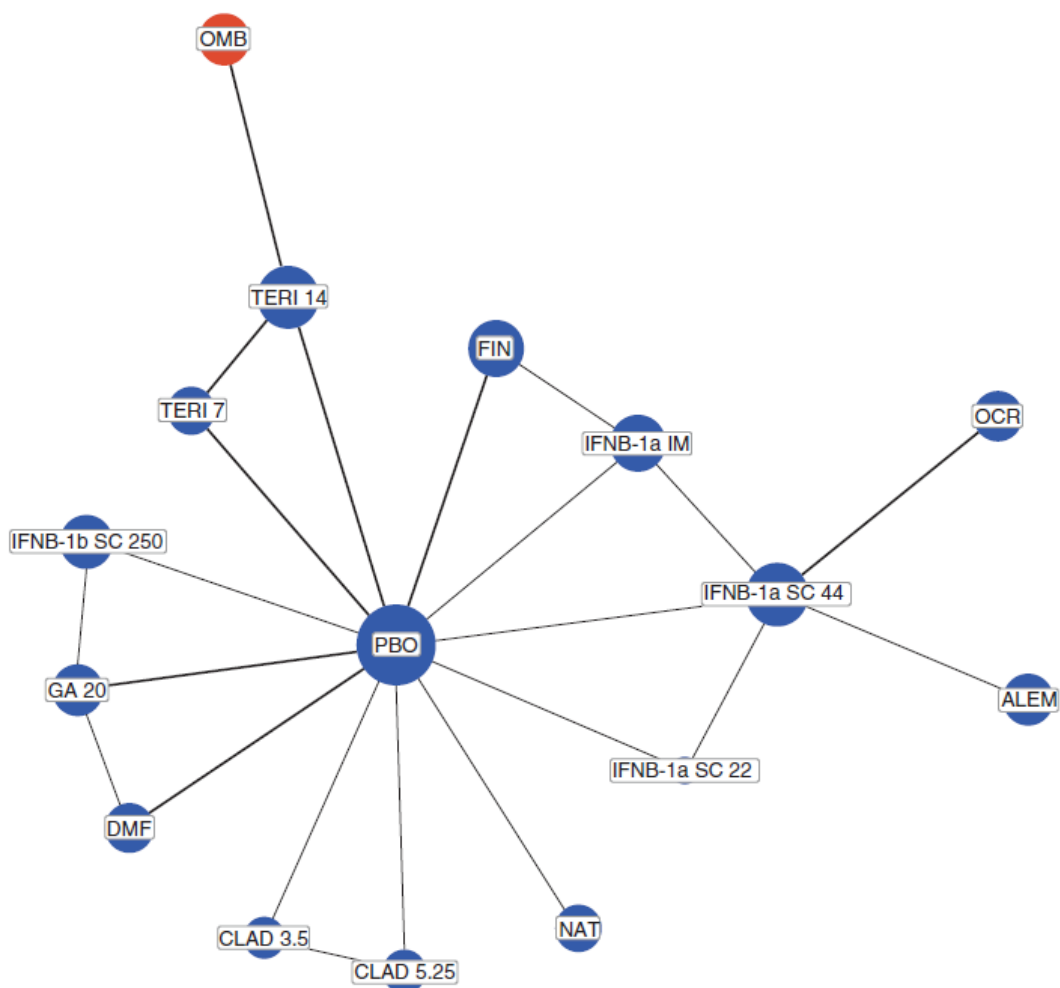


Figura 10. Diagrama em rede para tempo até a progressão da incapacidade confirmada em 3 meses.

ALEM: alemtuzumabe; CLAD: cladribina; DMF: fumarato de dimetila; FIN: fingolimode; GA: acetato de glatirâmer; IFNB: betainterferona; IM: intramuscular; NAT: natalizumabe; OCR: ocrelizumabe; OMB: ofatumumabe; PBO: placebo; SC: subcutâneo; TERI: teriflunomida.

Para o tempo até a progressão da incapacidade confirmada em 3 meses utilizando os critérios predefinidos (Figura 11), ofatumumabe foi estatisticamente superior a fingolimode, acetato de glatirâmer, betainterferona 1a, betainterferona 1b, placebo e teriflunomida. Ofatumumabe foi numericamente, mas não estatisticamente superior, a cladribina, fumarato de dimetila, betainterferona 1a e natalizumabe.

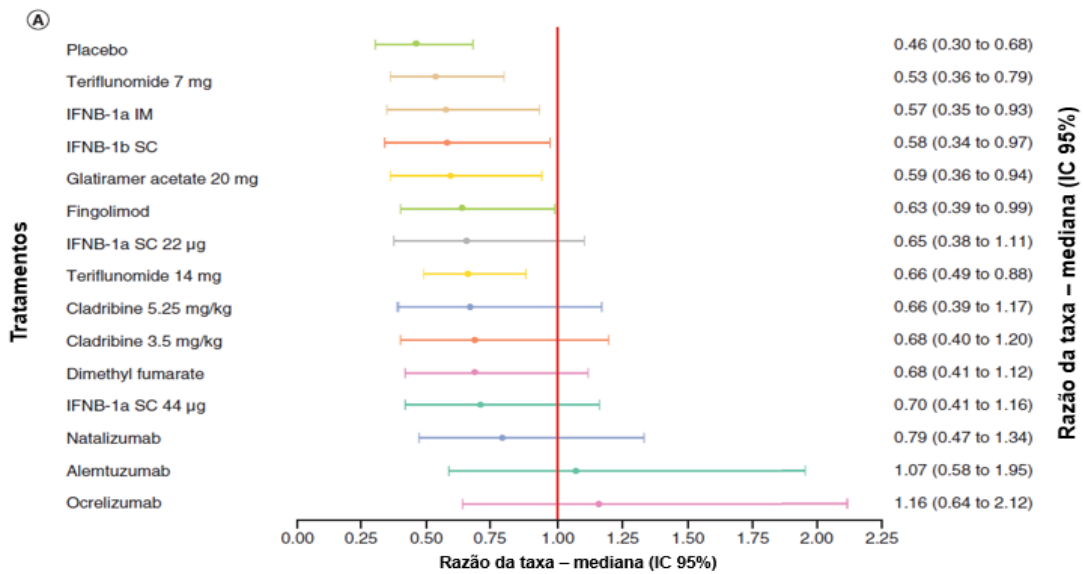


Figura 11. Tempo até a progressão da incapacidade confirmada em 3 meses (ofatumumabe vs. comparadores).

IFNB: betainterferona; IM: intramuscular; SC: subcutâneo.

4.4.2.3 Progressão da incapacidade confirmada em 6 meses - CDP-6

O diagrama de rede para o desfecho de tempo para a progressão da incapacidade confirmada em 6 meses é apresentado na Figura 12. A rede consistia de 14 tratamentos (incluindo placebo) informado por 20 ECRs.

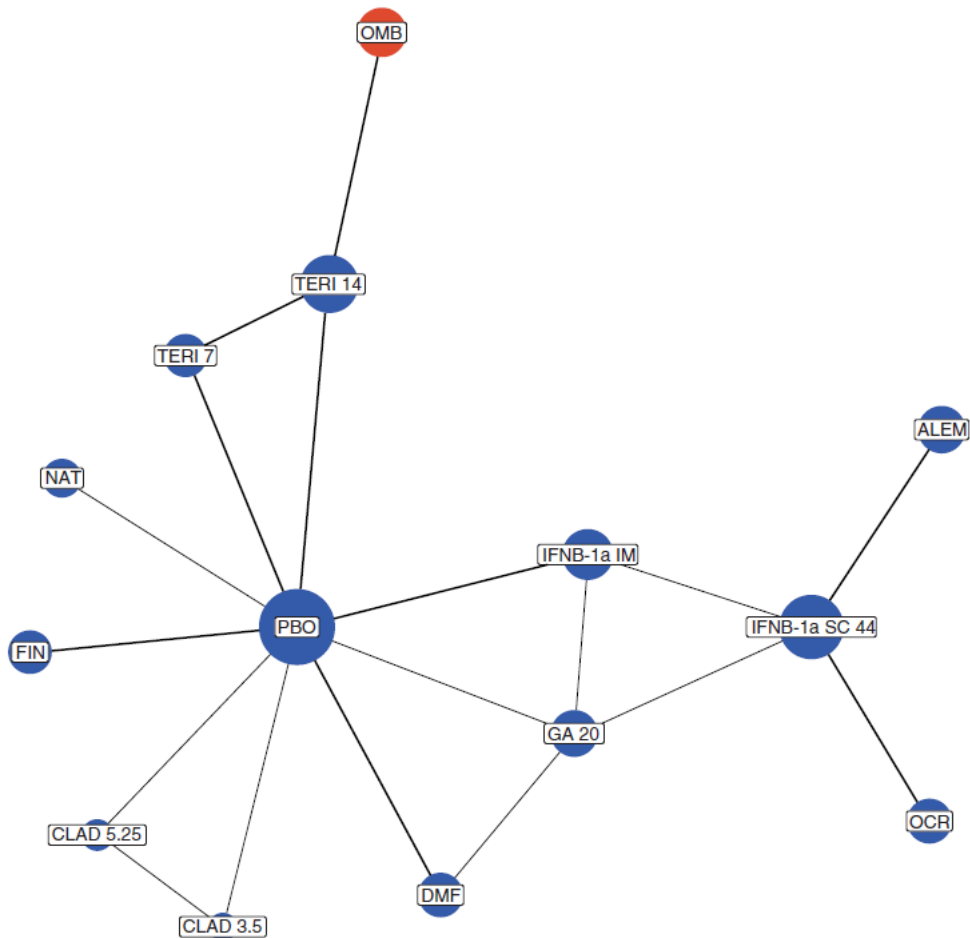


Figura 12. Diagrama em rede para tempo até a progressão da incapacidade confirmada em 6 meses.

ALEM: alemtuzumabe; CLAD: cladribina; DMF: fumarato de dimetila; FIN: fingolimode; GA: acetato de glatirâmer; IFNB: betainterferona; IM: intramuscular; NAT: natalizumabe; OCR: ocrelizumabe; OMB: ofatumumabe; PBO: placebo; SC: subcutâneo; TERI: teriflunomida.

Para o tempo até a progressão da incapacidade confirmada em 6 meses utilizando os critérios predefinidos (Figura 13), ofatumumabe foi estatisticamente superior ao placebo e teriflunomida. Ofatumumabe foi numericamente, mas não estatisticamente superior, a cladribina, fumarato de dimetila, fingolimode, acetato de glatirâmer e betainterferona 1a. Ofatumumabe numericamente (não estatisticamente) superior ao natalizumabe.

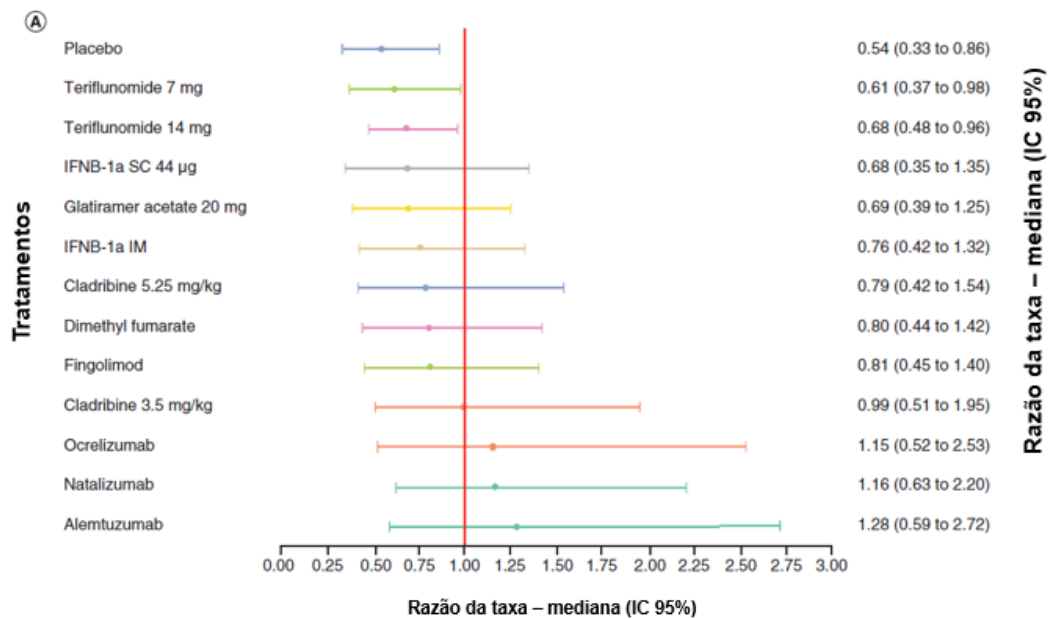


Figura 13. Tempo até a progressão da incapacidade confirmada em 6 meses (ofatumumabe vs. comparadores).

IFNB: betainterferona; IM: intramuscular; SC: subcutâneo.

4.5 Evidências científicas complementares

Uma análise post hoc dos ensaios de Fase III ASCLEPIOS I e II (n = 1882) avaliou as chances de pacientes alcançarem NEDA-3 com ofatumumabe versus teriflunomida no primeiro (mês 0-12) e no segundo ano (mês 12-24) de tratamento. Como já explanado anteriormente, NEDA-3 é uma medida composta abrangente comumente usada para avaliar os resultados do tratamento em pacientes com EMR e é definida como a ausência de três medidas de atividade da doença: recaídas; progressão da doença, medida como piora da incapacidade confirmada em 6 meses (CDW); e atividade radiológica. Os resultados dos estudos mostraram que, em comparação com a teriflunomida, uma proporção maior de pacientes tratados com ofatumumabe atingiu NEDA-3 no ano 1 (47,0% vs 24,5%; P <0,001) e no ano 2 (87,8% vs 48,2%; P <. 001) (Hauser *et al.*, 2020b).

Um pôster apresentado em congresso avaliou o perfil risco-benefício de ofatumumabe em pacientes *näive* com esclerose múltipla recorrente precoce dos ensaios de Fase III ASCLEPIOS I e II. A análise de subgrupo compreendeu 32,7% (615/1882) dos pacientes da população do ASCLEPIOS I e II e incluiu dados de pacientes recém-diagnosticados (dentro de 3 anos antes da triagem), *näive* (sem uso prévio de TMD) que receberam ofatumumabe 20 mg

(dias 1, 7 e 14) a cada 4 semanas a partir da semana 4 ou teriflunomida 14 mg oral uma vez ao dia, como terapia de primeira linha por até 30 meses (Hauser *et al.*, 2020c).

Foram avaliados os desfechos de eficácia: taxa anualizada de surto (número de surtos de esclerose múltipla confirmadas em um ano), piora da incapacidade confirmada em 3 meses (3mCDW) e 6 meses (6mCDW), lesões realçadas com gadolínio por imagem ponderada em T1, novas ou crescentes lesões em imagem ponderada em T2, nenhuma evidência de atividade da doença (NEDA-3), bem como os desfechos de segurança (eventos adversos graves) (Hauser *et al.*, 2020c).

Os resultados mostraram que ofatumumabe reduziu significativamente a taxa anualizada de surtos (ARR) em 50,3% em comparação com a teriflunomida (Figura 14) (Hauser *et al.*, 2020c).

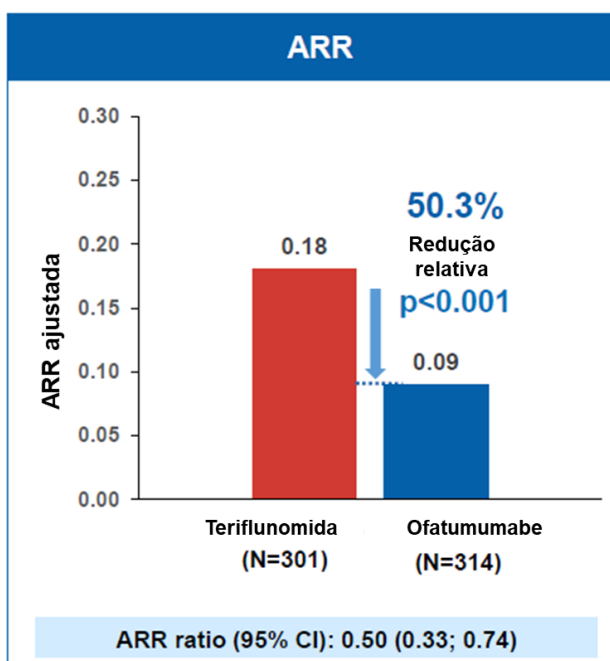


Figura 14. Taxa anualizada de surto - ARR (ofatumumabe vs. teriflunomida).

ARR: taxa anualizada de surto; IC: intervalo de confiança.

Além disso, ofatumumabe apresentou uma redução do risco de 38% e 46% nos desfechos relacionados à piora da incapacidade confirmada em 3 meses e 6 meses, respectivamente, em comparação com a teriflunomida (Figura 15) (Hauser *et al.*, 2020c).

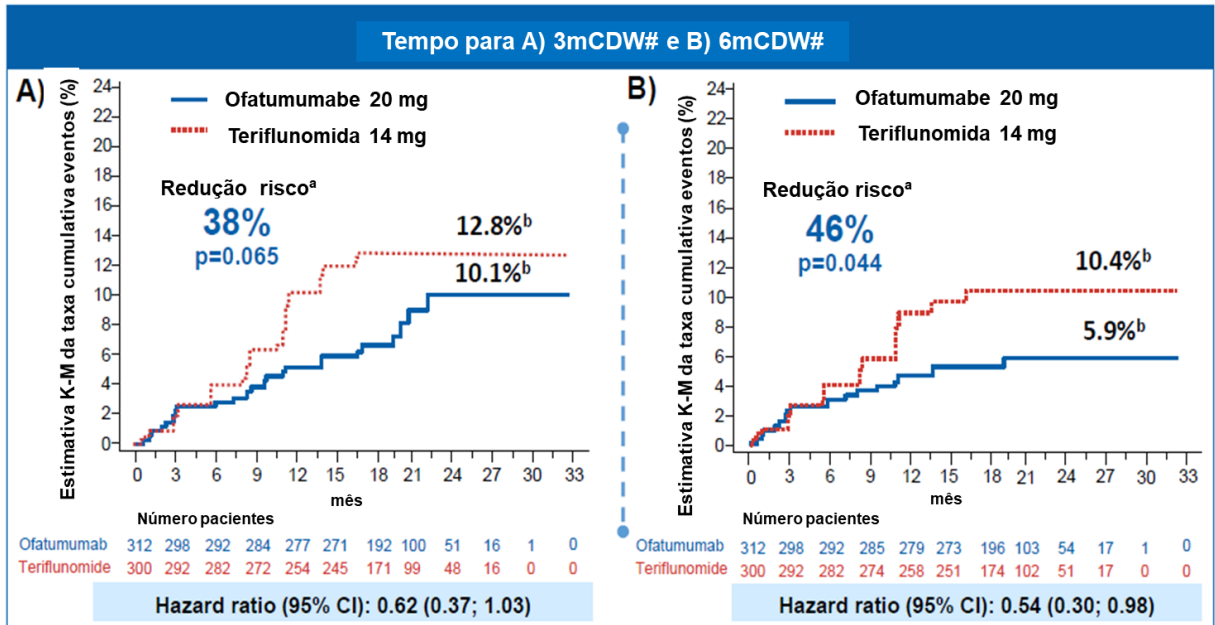


Figura 15. Tempo para A) 3mCDW e B) 6mCDW (ofatumumabe vs. teriflunomida).

a: modelo de Cox regressão; b: Proporção de pacientes com piora da incapacidade confirmada (CDW) aos 3 e 6 meses; # Um agravamento da incapacidade confirmada em 3 meses foi definido como um aumento da linha de base em EDSS mantido por pelo menos 3 meses. #Analogamente, um agravamento da incapacidade confirmado em 6 meses foi definido como um aumento da linha de base em EDSS sustentado por pelo menos 6 meses. IC, intervalo de confiança; EDSS, Escala Expandida de Status de Incapacidade; K-M, Kaplan-meier.

O ofatumumabe também reduziu significativamente as lesões realçadas com gadolínio por imagem ponderada em T1 em 95,4%; as lesões em imagem ponderada em T2 por ano em 82,0% e as lesões em imagem ponderada em T2 no Ano 2 em 97,1%, respectivamente, em comparação com teriflunomida (Figura 16) (Hauser *et al.*, 2020c).

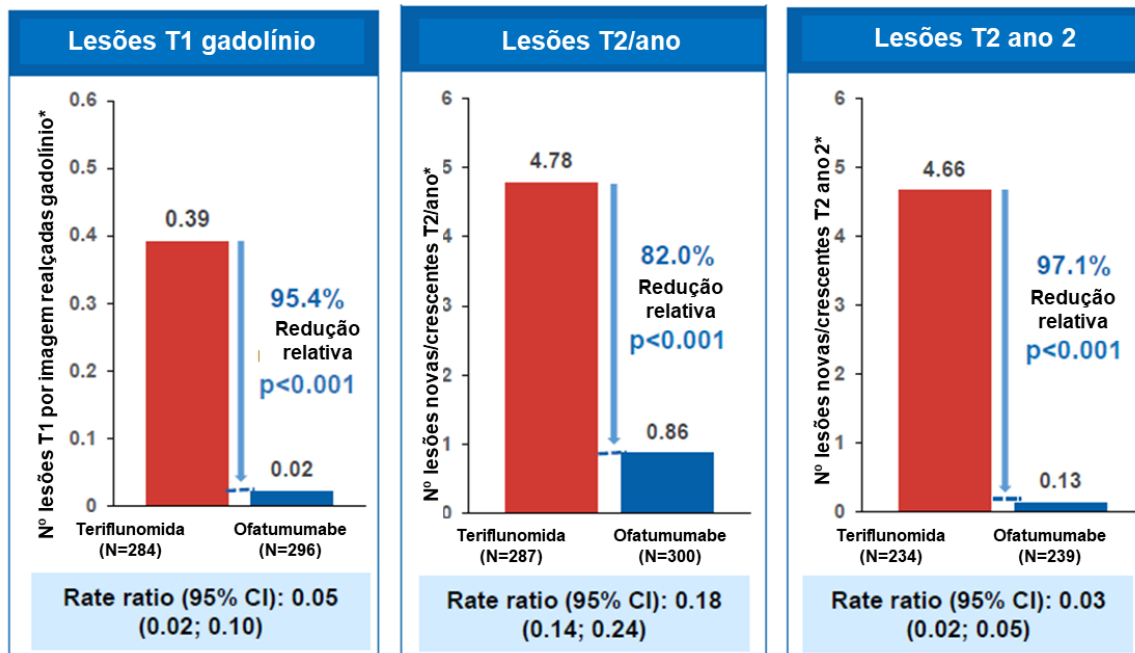


Figura 16. Número de lesões realçadas com gadolínio por imagem ponderada em T1; Número de lesões em imagem ponderada em T2 por ano; Número de lesões em imagem ponderada em T2 no Ano 2 (ofatumumabe vs. teriflunomida).

a: modelo de regressão binomial negativa do número cumulativo de lesões gadolínio e número de lesões T2 novas ou crescentes; IC: intervalo de confiança; N: número total de pacientes incluídos na análise.

A chance de alcançar NEDA-3 (nenhuma evidência da atividade da doença) com ofatumumabe *versus* teriflunomida foi 3 vezes maior no primeiro ano e 14 vezes maior no segundo ano de tratamento (Figura 17) (Hauser *et al.*, 2020c).

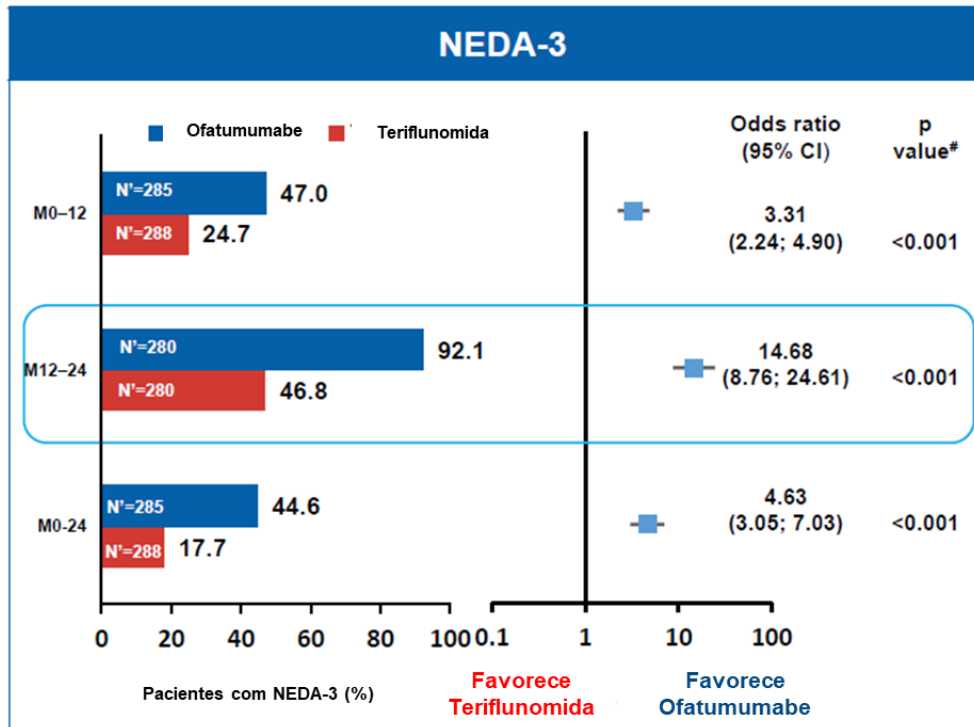


Figura 17. NEDA-3 – Nenhuma evidência de atividade da doença de ofatumumabe vs. teriflunomida.

#Indica significância estatística (bilateral) ao nível de 0,05.

IC: intervalo de confiança; M: mês; N': número total de pacientes no grupo de tratamento com resposta variável definida; NEDA-3: nenhuma evidência de atividade da doença.

Em relação ao perfil de segurança, a incidência de eventos adversos foi similar entre os grupos de tratamento; e pacientes com eventos adversos graves foram mais baixos no grupo sem tratamento prévio do que nos estudos da população em geral. Nenhuma infecção oportunista e reativação da hepatite B foi relatada e nenhum desequilíbrio nas infecções ou neoplasias foi observado. Ainda, a adesão ao ofatumumabe em pacientes sem tratamento prévio foi alta (98,8%) e consistente com a população total do ASCLEPIOS I e II (98,3%) (Hauser *et al.*, 2020c).

Em termos de administração do ofatumumabe, após a 4ª injeção, mais de 70% dos pacientes foram capazes de se autoinjetaram o medicamento em casa, torando-se assim, o primeiro TMD injetável de alta eficácia que pode ser auto-administrado em casa, conforme demonstrado nos ensaios de Fase 3 ASCLEPIOS (Hauser *et al.*, 2020c).

Em resumo, a análise mostrou a eficácia superior de ofatumumabe em relação à teriflunomida em pacientes recém-diagnosticados e sem tratamento prévio, apresentando

baixas taxas de surtos absolutas, baixa atividade de lesão ponderada por ressonância magnética e tempo prolongado para piora da incapacidade (consistente com a população geral dos estudos ASCLEPIOS I e II), proporcionando um aumento significativo nas chances dos pacientes alcançarem nenhuma evidência da atividade da doença (NEDA-3), tanto no primeiro quanto segundo ano de tratamento, *versus* teriflunomida, além de um perfil de segurança consistente com a população geral dos estudos ASCLEPIOS I e II, sem sinais de segurança inesperados (Hauser *et al.*, 2020c).

4.6 Considerações finais

Nos dois estudos (ASCLEPIOS I e ASCLEPIOS II), tanto o ofatumumabe quanto a teriflunomida foram associados com baixa taxa de surto. No entanto, a taxa de surto foi significativamente menor com ofatumumabe do que com teriflunomida em ambos os estudos. Importante salientar os seguintes pontos:

- Mais de 80% dos pacientes completaram os estudos ASCLEPIOS I e II;
- Ofatumumabe atingiu o desfecho primário com > 50% de redução relativa da taxa anualizada de surtos (ARR) em comparação à teriflunomida ($P < 0,001$);
- Ofatumumabe também mostrou significativas reduções na progressão da incapacidade confirmada em 3 meses (CDP-3), (34,4%, $p = 0,02$) e, em seis meses (CDP-6), (32,5%, $p = 0,012$);
- Ofatumumabe demonstrou tendência favorável para melhora da incapacidade em 6 meses (CDI-6), (35,2%, $p = 0,094$);
- Ofatumumabe também demonstrou significativas reduções nos desfechos por avaliados por imagem (MRI). Mais de 94% de redução relativa no número de lesões Gd + T1 ($p < 0,001$), e mais de 82% de redução relativa no número de lesões T2 novas / aumentadas ($p < 0,001$) versus teriflunomida.
- O ofatumumabe também mostrou uma redução significativa e consistente nos níveis séricos da cadeia leve do neurofilamento (NfL) desde a primeira avaliação no mês 3.
- Nos estudos ASCLEPIOS I e II, o ofatumumabe demonstrou um perfil de segurança favorável sem sinais de segurança inesperados, nenhum desequilíbrio nos eventos adversos [83,6% vs. 84,2%], eventos adversos graves [EAG; 9,1% vs. 7,9%], as taxas de infecção (incluindo infecção grave) ou malignidade em comparação com a teriflunomida.

- Nos estudos, reações sistêmicas relacionadas à injeção foram relatadas em 20,6% dos pacientes em uso de ofatumumabe e em 15,3% dos pacientes em uso de teriflunomida. 99% de todas as reações à injeção sistêmica relatadas foram leves a moderadas (Grau 1-2) e limitadas à primeira injeção. No grupo de ofatumumabe, apenas um paciente (0,1%) com reação à injeção não grave interrompeu o estudo devido a uma reação à injeção.
- No geral, ofatumumabe 20 mg / mês / s.c. demonstrou alta eficácia e um perfil de segurança favorável em relação à teriflunomida em pacientes com forma recorrente de EM.

Os resultados da NMA demonstraram que ofatumumabe mais eficaz entre as TMDs em termos de redução de taxa anualizada de surto em pacientes com EMR.

5 RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS

O Quadro 11 resume as recomendações para ofatumumabe no tratamento de esclerose múltipla recorrente das principais agências de ATS no mundo.

Quadro 11. Recomendações de órgãos de ATS com relação à incorporação de ofatumumabe no tratamento da EMR.

ATS; País	RECOMENDAÇÃO
<p>NICE; Reino Unido https://www.nice.org.uk/guidance/T/A699 (NICE, 2021)</p>	<p>Recomendado em abril de 2021 como uma opção para o tratamento da esclerose múltipla recorrente-remittente em adultos com doença ativa definida por características clínicas ou de imagem.</p> <p>Os tratamentos do NHS para a esclerose múltipla recorrente-remittente incluem alemtuzumabe, betainterferonas, cladribina, fumarato de dimetila, fingolimode, acetato de glatirâmer, natalizumabe, ocrelizumabe e teriflunomida.</p> <p>Evidências de ensaios clínicos mostram que, em pessoas com esclerose múltipla recorrente-remittente, o ofatumumabe reduz o número de recidivas e retarda a progressão da doença quando comparado com a teriflunomida. Não há evidências que comparem diretamente o ofatumumabe com os outros tratamentos listados. Mas comparações indiretas sugerem que o ofatumumabe reduz o número de recidivas e retarda a progressão da deficiência em comparação com betainterferonas, cladribina, fumarato de dimetila, fingolimode, acetato de glatirâmer e teriflunomida. Eles também sugerem que o ofatumumabe é tão eficaz quanto alemtuzumabe, natalizumabe e ocrelizumabe.</p>
<p>CADTH; Canadá https://www.cadth.ca/ofatumumab (CADTH, 2021)</p>	<p>Recomendado em fevereiro de 2021 para pacientes com esclerose múltipla remittente recorrente com doença ativa (recorrência de crises ou exames de imagem com característica de atividade inflamatória), de acordo com os seguintes critérios:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Score EDSS menor que 6,0; • Evidência de atividade das doenças, definida por pelo menos um dos parâmetros abaixo: <ul style="list-style-type: none"> ○ Um surto durante o ano anterior. ○ Dois surtos durante dois anos anteriores. ○ Uma RM positiva para aumento de gadolínio durante o ano anterior ao início do tratamento com ofatumumabe.
<p>SMC; Escócia https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/ofatumumab-kesimpta-full-smc2357/ (SMC, 2021)</p>	<p>O ofatumumabe foi recomendado, em julho de 2021, para pacientes adultos com esclerose múltipla recorrente-remittente (EMRR) com doença ativa definida por características clínicas ou de imagem.</p>
<p>PBAC; Austrália https://www.pbs.gov.au/medicines/tas/document/481.html (PBAC, 2021)</p>	<p>O Comitê Consultivo de Benefícios Farmacêuticos (PBAC) divulgou, em abril de 2021, a recomendação de ofatumumabe (Kesimpta) para pacientes com esclerose múltipla recorrente-remittente.</p>

6 AVALIAÇÃO ECONÔMICA

6.1 Objetivo

O objetivo é avaliar a relação de custo-efetividade entre ofatumumabe (Kesimpta®) em comparação a outras terapias modificadoras do curso de doença (TMDs) utilizados como primeira linha no tratamento de pacientes com formas recorrentes da esclerose múltipla.

6.2 Perspectiva

A perspectiva adotada para a avaliação econômica foi a do Sistema Único de Saúde (SUS).

6.3 População

Os critérios adotados para determinação da população elegível ao tratamento com ofatumumabe, de acordo com sua indicação, são:

- Pacientes com diagnóstico de esclerose múltipla remitente-recorrente (EMRR) ou secundariamente progressiva (EMSP), em linha com a população avaliada nos estudos de fase 3 de ofatumumabe (ASCLEPIOS I e ASCLEPIOS II);
- Pelo menos um surto durante o último ano ou dois surtos durante os dois últimos anos ou exame de ressonância magnética com contraste (gadólíneo) positivo no ano anterior, em linha com a população avaliada nos estudos de fase 3 de ofatumumabe (ASCLEPIOS I e ASCLEPIOS II);
- Pontuação de EDSS entre 0 e 5,5, em linha com a população avaliada nos estudos de fase 3 de ofatumumabe (ASCLEPIOS I e ASCLEPIOS II).

6.4 Comparadores

Segundo recomendações do Ministério da Saúde para o tratamento de esclerose múltipla, pacientes devem seguir as linhas de tratamento preconizadas no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) (Brasil, 2021a).

O tratamento de primeira linha deve incluir: betainterferona 1a e 1b, fumarato de dimetila, acetato de glatirâmer ou teriflunomida. Em caso de necessidade de descontinuação do tratamento, permite-se a troca por qualquer outra opção de primeira linha. Em caso de descontinuação do tratamento de primeira linha, recomenda-se a utilização de fingolimode, como segunda linha de tratamento. Por fim, em necessidade de descontinuação do tratamento de segunda linha ou contraindicação ao tratamento com fingolimode, o PCDT preconiza a utilização de natalizumabe, e de alemtuzumabe na falha de natalizumabe.

Outros tratamentos não incorporados ao SUS, porém aprovados pela Anvisa para a mesma indicação são cladribina e ocrelizumabe. No entanto, adota-se neste modelo de custo-efetividade, sob a perspectiva do sistema público, somente os tratamentos de primeira linha preconizados no PCDT.

6.5 Desfecho

O desfecho avaliado pelo modelo são os anos de vida ajustados por qualidade (*quality-adjusted life years, QALY*).

6.6 Regime posológico

O regime posológico adotado para cada um dos medicamentos, comparados nesta análise, para o tratamento de pacientes com esclerose múltipla recorrente, está apresentado na Tabela 9.

Tabela 9. Regime posológico dos medicamentos para esclerose múltipla recorrente.

Tratamento biológico	Posologia
Betainterferona 1a ¹	- 22 mcg, por via subcutânea, 3 vezes por semana; - 44 mcg, por via subcutânea, 3 vezes por semana; - 30 mcg, por via intramuscular, 1 vez por semana
Betainterferona 1b ¹	- 300 mcg, por via subcutânea, em dias alternados;
Glatirâmer ¹	- 20 mg uma vez ao dia ou 40 mg três vezes por semana, ambos por via subcutânea
Teriflunomida ¹	- 14 mg/dia, por via oral, 1 vez ao dia.
Fumarato de dimetila	- 120 mg, 2 vezes ao dia, por via oral, por 7 dias e 240 mg, por via oral, 2 vezes ao dia.
Ofatumumabe ¹	- 20 mg nas semanas 0, 1 e 2, durante o primeiro mês de tratamento, seguido de uma dose de 20 mg por mês a partir da semana 4

Fonte: Brasil, n.d.

¹Posologia conforme a bula dos medicamentos Acetato de glatirâmer; Betainterferona 1a (22 e 44 mcg); Betainterferona 1a (30 mcg); Betainterferona 1b; Teriflunomida; Fumarato de dimetila e Ofatumumabe.

6.7 Estrutura do modelo

Esta análise de custo-efetividade se baseia em um modelo de Markov de transição entre linhas de tratamento e níveis de EDSS da doença, que visa refletir a jornada de um paciente com EMRR ou EMSP. A Figura 18 ilustra o modelo adotado.

O modelo considera que, após a descontinuação de tratamento de primeira linha, os pacientes migram para a melhor terapia de suporte. O paciente em melhor terapia de suporte não apresentará custos de tratamento e os parâmetros de eficácia serão baseados nos resultados do grupo placebo da meta-análise de Samjoo *et al.* (2020).

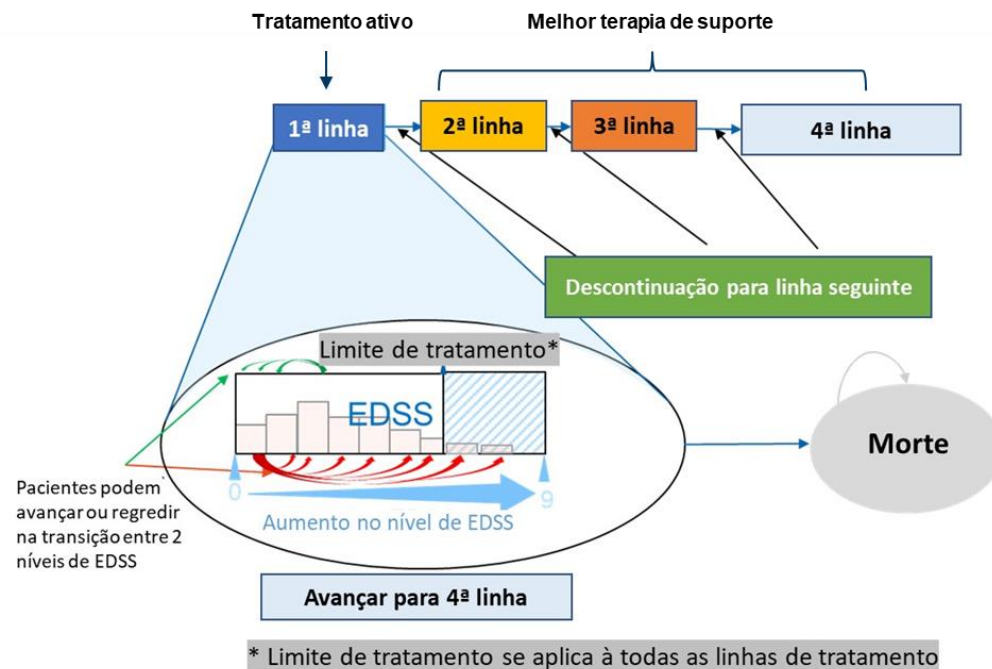


Figura 18. Estrutura do modelo.

Os pacientes entram no modelo recebendo o tratamento de primeira linha. A cada ciclo, pacientes podem:

- Transacionar entre níveis de EDSS;
- Descontinuar o tratamento por atingir o limite de EDSS ($\geq 7,0$) (segundo recomendações da Associação Britânica de Neurologistas (Scolding *et al.*, 2015), TMDs são recomendados para pacientes deambulantes, caracterizado por EDSS < 6,5);
- Descontinuar tratamento por intolerância, eventos adversos ou falha terapêutica, caracterizada por progressão/piora clínica.

Sendo assim, a cada ciclo anual, pacientes progridem dentre os diferentes níveis de doença. Ao longo dos ciclos, são calculados os custos associados aos tratamentos, assim como a qualidade de vida relacionada à saúde, relacionada aos dados de utilidade, dependentes no nível de EDSS. Com a determinação dos custos e dos anos de vida ajustados à qualidade (*quality-adjusted life years, QALY*), é possível determinar a relação de custo-efetividade entre a tecnologia e seus comparadores, dada pela razão de custo-efetividade incremental (RCEI).

6.8 Horizonte temporal

No intuito de representar toda a jornada do paciente com esclerose múltipla, de modo a abranger o período completo de vida dos pacientes (*lifetime*) e seguindo as recomendações descritas nas diretrizes metodológicas para avaliação econômica (Brasil, 2014), adotou-se um horizonte temporal de 65 anos.

6.9 Taxa de desconto

Adotou-se uma taxa de desconto para custos e benefícios de 5% ao ano no caso base, de acordo com as Diretrizes Metodológicas de Avaliações Econômicas do Ministério da Saúde (Brasil, 2014).

6.10 Parâmetros demográficos

A distribuição inicial dos pacientes entre os níveis de EDSS segue o perfil da população de pacientes com EMR avaliada nos estudos ASCLEPIOS I e II, exibido na Tabela 10, com 1.881 pacientes no total.

Tabela 10. Proporção inicial de pacientes por nível de EDSS.

EDSS	Proporção de pacientes
0	2,34%
1	19,14%
2	28,07%
3	22,12%
4	17,60%
5	9,84%
6	0,90%
7	0,00%
8	0,00%
9	0,00%

EDSS: escala de status de incapacidade estendida.

Alguns outros parâmetros também foram definidos para a população a ser considerada no modelo com base nos estudos ASCLEPIOS I e II, como mostra a tabela a seguir. Foi considerado que, ao atingir o estágio de EDSS 7, o paciente já necessitaria de cadeira de rodas. Estudos brasileiros demonstraram parâmetros populacionais semelhantes à população dos estudos ASCLEPIOS (Silva *et al.*, 2016; Kobelt *et al.*, 2019).

Tabela 11. Parâmetros da coorte utilizada no modelo.

	Parâmetros	Desvio padrão
Porcentagem de pacientes do sexo masculino	32,38%	0,011
Idade da coorte	38,2	0,005
Anos desde diagnóstico	5,6	0,003

6.11 Parâmetros de eficácia

Os parâmetros de eficácia utilizados foram baseados na meta-análise em rede (*network meta-analysis, NMA*) feita pela Novartis em 2020 utilizando uma perspectiva Bayesiana (Samjoo *et al.* 2020). A progressão confirmada de incapacidade aos 6 meses (CDP-6) durante 24 meses foi utilizada como resultado para definir a progressão da incapacidade. A Tabela 12 apresenta o *hazard ratio* e o desvio padrão (calculado com um intervalo de confiança de 95%). A Tabela 13 apresenta a taxa anualizada de surto e seu respectivo desvio padrão para todos os comparadores utilizados no modelo em relação à melhor terapia de suporte.

Tabela 12. Tempo de progressão da doença.

Tratamentos	Hazard Ratio vs Placebo	Desvio padrão
Ofatumumabe	0,43	0,27
Teriflunomida	0,80	0,18
Acetato de glatirâmer	0,78	0,18
Fumarato de dimetila	0,68	0,18
Betainterferona 1a (30 mcg)	0,71	0,16
Betainterferona 1a (22 mcg)	0,71	0,20
Betainterferona 1a (44 mcg)	0,77	0,25
Betainterferona 1b (300 mcg)	0,79	0,17

Tabela 13. Taxa anualizada de surto em relação ao placebo.

Tratamentos	Taxa de surto vs placebo	Desvio padrão
Ofatumumabe	0,30	0,15
Teriflunomida	0,66	0,09
Acetato de glatirâmer	0,65	0,15
Fumarato de dimetila	0,50	0,11
Betainterferona 1a (30 mcg)	0,79	0,08
Betainterferona 1a (22 mcg)	0,69	0,13
Betainterferona 1a (44 mcg)	0,62	0,08
Betainterferona 1b (300 mcg)	0,68	0,10

Além disso, também foi definido a probabilidade anual de eventos adversos graves e não graves, sendo que a probabilidade desses eventos foi assumida como constante para todo o período de tratamento realizado pelo paciente com um respectivo medicamento. A Tabela 14 detalha essas probabilidades para cada comparador utilizado no modelo.

Tabela 14. Probabilidade anual dos eventos adversos graves e não graves.

Tratamentos	Eventos adversos não graves	Eventos adversos graves	Fonte
Ofatumumabe	51,62%	3,75%	ASCLEPIOS I e II
Teriflunomida	52,78%	9,00%	Vermersch <i>et al.</i> 2014
Acetato de glatirâmer	47,57%	9,69%	Fox <i>et al.</i> 2012
Fumarato de dimetila	56,40%	10,25%	Gold <i>et al.</i> 2012
Betainterferona 1a (30 mcg)	52,12%	4,26%	Vollmer <i>et al.</i> 2014
Betainterferona 1a (22 mcg)	55,59%	8,13%	Cohen <i>et al.</i> 2012
Betainterferona 1a (44 mcg)	55,59%	8,13%	Cohen <i>et al.</i> 2012
Betainterferona 1b (300 mcg)	96,58%	5,67%	NLM, 2006

6.12 Transição entre estados (níveis de EDSS)

Para determinar as transições entre os níveis de EDSS é feita uma multiplicação entre os dados de distribuição de pacientes da coorte entre os níveis de EDSS (detalhado no item 6.10) e a matriz de história natural da doença, que é baseada no estudo de Palace e colaboradores (2014). A Tabela 15 mostra as probabilidades de transição por estado de EDSS utilizadas no modelo.

Tabela 15. Matriz de probabilidades de transição por estado de EDSS.

EDSS (de/para)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
0	0,6954	0,2029	0,0725	0,0217	0,0042	0,0014	0,0018	0,0001	0,0000	0,0000	0,0000
1	0,0583	0,6950	0,1578	0,0609	0,0164	0,0046	0,0064	0,0005	0,0001	0,0000	0,0000
2	0,0159	0,1213	0,6079	0,1680	0,0446	0,0185	0,0216	0,0017	0,0005	0,0000	0,0000
3	0,0059	0,0496	0,1201	0,5442	0,0911	0,0585	0,1165	0,0103	0,0036	0,0003	0,0000
4	0,0017	0,0221	0,0666	0,1152	0,4894	0,1039	0,1681	0,0258	0,0067	0,0006	0,0000
5	0,0005	0,0053	0,0294	0,0587	0,0874	0,4870	0,2731	0,0388	0,0188	0,0010	0,0000
6	0,0001	0,0013	0,0044	0,0250	0,0307	0,0408	0,7407	0,1090	0,0438	0,0042	0,0000
7	0,0000	0,0002	0,0005	0,0025	0,0073	0,0039	0,1168	0,6927	0,1606	0,0156	0,0000
8	0,0000	0,0000	0,0000	0,0003	0,0006	0,0005	0,0188	0,0557	0,9034	0,0207	0,0000
9	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0018	0,0057	0,1741	0,8183	0,0000
10	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	1,0000

EDSS: escala de status de incapacidade estendida.

Além disso, a taxa de surto da doença foi considerada como sendo independente do nível de EDSS e o modelo assume uma taxa de surto de base no início do modelo que diminui à medida que o tempo passa. Esta suposição é derivada do estudo de Tremlett e colaboradores (2008), que identificaram que pacientes com maior duração da doença estão associados à diminuição das taxas de surto aproximadamente 17% a cada cinco anos. A taxa de surto na linha de base foi selecionada usando a média de anos desde o início da EM para os pacientes nos ensaios ASCLEPIOS na linha de base. Nos estudos ASCLEPIOS, a média de anos desde o início foi de 5,28 anos (ou seja, >5-10 anos) e, portanto, a taxa anualizada de surto foi de 0,215 e 0,265 para homens e mulheres, respectivamente. Com base na redução

de 17% nas taxas de surtos por 5 anos, a redução relativa anualizada das taxas de surtos foi calculada como sendo de 3,7%.

A gravidade do surto foi baseada nos dados do pôster apresentado à ECTRIMS (*European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis*) em Barcelona (Davidson, 2015). Esses dados estão apresentados na tabela a seguir.

Tabela 16. Gravidade dos surtos.

Gravidade de surto	Porcentagem
Surtos que não requerem tratamento com esteroides (Leve)	81,43%
Surtos que requerem tratamento com esteroides sem hospitalização (Moderada)	14,37%
Surtos que requerem hospitalização	4,20%

6.13 Probabilidade de descontinuação

Para calcular a probabilidade de descontinuação para cada tratamento utilizando as estimativas de efeito relativo da meta-análise em rede elaborada pela Novartis (Samjoo *et al.*, 2020), foi utilizado como braço de referência a probabilidade de descontinuação anual para todas as causas dos braços ofatumumabe dos ensaios ASCLEPIOS. As probabilidades de descontinuação e seu respectivo desvio padrão para cada comparador estão descritas na tabela a seguir.

Tabela 17. Probabilidade de descontinuação de tratamento.

Tratamentos	Probabilidade de descontinuação	Desvio padrão
Ofatumumabe	10,64%	0,76%
Teriflunomida	13,93%	1,68%
Acetato de glatirâmer	11,63%	3,07%
Fumarato de dimetila	12,54%	2,45%
Betainterferona 1a (30 mcg)	14,11%	2,54%
Betainterferona 1a (22 mcg)	19,80%	3,62%
Betainterferona 1a (44 mcg)	18,50%	2,41%
Betainterferona 1b (300 mcg)	10,54%	2,79%

6.14 Mortalidade

As taxas de mortalidade para todas as causas para a população em geral foram derivadas das taxas de mortalidade por idade e sexo com base nos dados de 2019 do IBGE extrapolado para as idades acima de 80 anos (Brasil, 2020). Foi assumido que os pacientes vivem no máximo 100 anos.

As taxas de mortalidade geral foram ajustadas para a população com EM usando os índices de risco de mortalidade relatados por Jick e colaboradores (2014). A taxa de mortalidade relativa devido à EM foi de 1,7 para todos os níveis de EDSS.

6.15 Utilidade

Os dados de utilidade para cada estado de EDSS foram definidos com base no estudo de Orme e colaboradores (2007), como mostra a Tabela 18. Decréscimos de utilidade nos diferentes tipos de tratamentos não foram considerados no modelo, de forma que foram considerados nulos para todos os comparadores. Já o decréscimo de utilidade para as diferentes gravidades de surtos (leve, moderada e grave) foi definido com base no estudo de Orme e colaboradores (2007), como mostra a Tabela 19. Com base nesse mesmo estudo, também foi determinado a utilidade dos anos desde o diagnóstico (0,002) e utilidade do sexo masculino (0,02), com desvio padrão de 0,0004 e 0,0034 respectivamente.

Tabela 18. Utilidade para cada nível de EDSS.

EDSS	Utilidade	Desvio padrão
0	0,870	0,04
1	0,799	0,05
2	0,705	0,05
3	0,574	0,05
4	0,610	0,05
5	0,518	0,05
6	0,460	0,05
7	0,297	0,05
8	-0,049	0,05
9	-0,195	0,07
10	0,000	0,00

EDSS: escala de status de incapacidade estendida.

Tabela 19. Decréscimo de utilidade para cada tipo de gravidade do surto.

Gravidade do surto	Decréscimo de utilidade	Desvio padrão
Leve	0,0178	0,0018
Moderada	0,0178	0,0018
Grave	0,0178	0,0018

6.16 Quantificação e custeio dos recursos

6.16.1 Custos com medicamentos

Os custos de aquisição das TMDs foram definidos com base no preço do medicamento que consta no último contrato firmado com o Ministério da Saúde, conforme Tabela 20. Utilizando o número de doses por ano recomendado pelo PCDT e o custo unitário de cada medicamento, foi calculado o custo anual de aquisição do medicamento para cada comparador utilizado no modelo para o primeiro ano e para os anos subsequentes, como mostra a Tabela 21. O custo da melhor terapia de suporte foi considerado nulo no modelo.

Tabela 20. Custo de aquisição dos medicamentos.

Tratamentos	Dose no primeiro ano	Dose nos anos subsequentes	Custo unitário	Fonte
Ofatumumabe	14,00	12,00	R\$ 2.310,00	Preço ofertado ao Ministério da Saúde (item 2.5)
Teriflunomida	365,00	365,00	R\$ 7,49	Processo MS: nº 25000.086549/2020-66 (09/12/2020)
Acetato de glatirâmer	156,00	156,00	R\$ 120,23	Processo MS: nº 25000.127929/2020-68 (17/09/2020)
Fumarato de dimetila (240 mg)*	723,00	730,00	R\$ 9,48	Processo MS: nº 25000.126259/2020-62 (18/08/2021)
Betainterferona 1a (30 mcg)	52,00	52,00	R\$ 329,11	Processo MS: nº 25000.091001/2020-38 (20/07/2020)
Betainterferona 1a (22 mcg)	156,00	156,00	R\$ 164,60	Processo MS: nº 25386001268202145 (20/08/2021)
Betainterferona 1a (44 mcg)	156,00	156,00	R\$ 185,57	Processo MS: nº 25386001268202145 (20/08/2021)
Betainterferona 1b (300 mcg)	182,50	182,50	R\$ 98,93	Processo MS: nº 25000.211288/2019-95 (17/08/2021)

*Considerando 7 dias com dose de 120 mg, duas vezes ao dia, mais 358 dias com dose de 240 mg, duas vezes ao dia.

Tabela 21. Custo anual de tratamento.

Tratamentos	Custo no primeiro ano	Custo nos anos subsequentes
Ofatumumabe	R\$ 32.340,00	R\$ 27.720,00
Teriflunomida	R\$ 2.733,85	R\$ 2.733,85
Acetato de glatirâmer	R\$ 18.755,88	R\$ 18.755,88
Fumarato de dimetila	R\$ 6.854,04	R\$ 6.920,40
Betainterferona 1a (30 mcg)	R\$ 17.113,72	R\$ 17.113,72
Betainterferona 1a (22 mcg)	R\$ 25.677,60	R\$ 25.677,60
Betainterferona 1a (44 mcg)	R\$ 28.948,92	R\$ 28.948,92
Betainterferona 1b (300 mcg)	R\$ 18.054,73	R\$ 18.054,73

6.16.2 Recursos médicos (administração de medicamentos e monitoramento)

Os custos de administração dos medicamentos e os custos de monitoramento foram definidos com base no PCDT de esclerose múltipla e nas indicações das bulas de cada

medicamento, também utilizando como parâmetro de comparação a frequência reportada na avaliação TA533 do NICE (2018). Os custos de administração de todos os medicamentos foram considerados como sendo equivalentes ao custo de uma sessão com uma enfermeira para ensinar ao paciente a autoadministração dos medicamentos. O custo anual de administração dos medicamentos está descrito na Tabela 22 para o primeiro ano.

Tabela 22. Custo anual de administração para o primeiro ano de tratamento.

Tratamentos	Uso de recursos	Custo unitário	Custo anual
Ofatumumabe	1	R\$ 6,30	R\$ 6,30
Teriflunomida	1	R\$ 6,30	R\$ 6,30
Acetato de glatirâmer	1	R\$ 6,30	R\$ 6,30
Fumarato de dimetila	1	R\$ 6,30	R\$ 6,30
Betainterferona 1a (30 mcg)	1	R\$ 6,30	R\$ 6,30
Betainterferona 1a (22 mcg)	1	R\$ 6,30	R\$ 6,30
Betainterferona 1a (44 mcg)	1	R\$ 6,30	R\$ 6,30
Betainterferona 1b (300 mcg)	1	R\$ 6,30	R\$ 6,30

As Tabelas 23 e 24 a seguir detalham os exames de monitoramento de cada medicamento para o primeiro ano e para os anos subsequentes, respectivamente. Os custos dos procedimentos foram extraídos do SIGTAP (Brasil, 2021d).

Tabela 23. Custos de monitoramento para o primeiro ano de tratamento.

Tratamentos	Uso de recursos	Custo unitário	Custo anual	Procedimento SIGTAP
Ofatumumabe	1	R\$ 10,00	R\$ 10,00	Procedimento: 03.01.01.007-2 – Consulta médica em atenção especializada
	1	R\$ 6,30	R\$ 6,30	Procedimento: 03.01.01.004-8 – consulta de profissionais de nível superior na atenção especializada
	2	R\$ 4,11	R\$ 8,22	Procedimento: 02.02.02.038-0 – hemograma completo
	1	R\$ -	R\$ -	Procedimento: 02.14.01.010-4 – teste rápido para detecção de infecção pelo HBV
	1	R\$ 17,16	R\$ 17,16	Procedimento: 02.02.03.093-8 – pesquisa de anticorpos IGM contra vírus da varicela herpes zoster
Teriflunomida	1	R\$ 10,00	R\$ 10,00	Procedimento: 03.01.01.007-2 – Consulta médica em atenção especializada
	1	R\$ 6,30	R\$ 6,30	Procedimento: 03.01.01.004-8 – consulta de profissionais de nível superior na atenção especializada
	3	R\$ 4,11	R\$ 12,33	Procedimento: 02.02.02.038-0 – hemograma completo
	16	R\$ 2,01	R\$ 32,16	Procedimento: 02.02.01.020-1 – dosagem de bilirrubina total e frações
Acetato de glatirâmer	1	R\$ 10,00	R\$ 10,00	Procedimento: 03.01.01.007-2 – Consulta médica em atenção especializada
	1	R\$ 6,30	R\$ 6,30	Procedimento: 03.01.01.004-8 – consulta de profissionais de nível superior na atenção especializada

Fumarato de dimetila	1	R\$ 10,00	R\$ 10,00	Procedimento: 03.01.01.007-2 – Consulta médica em atenção especializada
	1	R\$ 6,30	R\$ 6,30	Procedimento: 03.01.01.004-8 – consulta de profissionais de nível superior na atenção especializada
	1	R\$ 268,75	R\$ 268,75	Procedimento: 02.02.02.038-0 – hemograma completo; 02.07.01.006-4 - RESSONANCIA MAGNETICA DE CRANIO
	5	R\$ 4,11	R\$ 20,55	Procedimento: 02.02.02.038-0 – hemograma completo
	4	R\$ 2,01	R\$ 8,04	Procedimento: 02.02.01.020-1 – dosagem de bilirrubina total e frações
	4	R\$ 3,70	R\$ 14,80	Procedimento: 02.02.05.001-7 – análise de caracteres físicos, elementos e sedimento da urina
Betainterferona 1a (30 mcg) e Betainterferona 1b (300 mcg)	1	R\$ 10,00	R\$ 10,00	Procedimento: 03.01.01.007-2 – Consulta médica em atenção especializada
	1	R\$ 6,30	R\$ 6,30	Procedimento: 03.01.01.004-8 – consulta de profissionais de nível superior na atenção especializada
	4	R\$ 4,11	R\$ 16,44	Procedimento: 02.02.02.038-0 – hemograma completo
	4	R\$ 2,01	R\$ 8,04	Procedimento: 02.02.01.020-1 – dosagem de bilirrubina total e frações
	4	R\$ 3,70	R\$ 14,80	Procedimento: 02.02.05.001-7 – análise de caracteres físicos, elementos e sedimento da urina
Betainterferona 1a (22 mcg) e betainterferona 1a (44 mcg)	1	R\$ 10,00	R\$ 10,00	Procedimento: 03.01.01.007-2 – Consulta médica em atenção especializada
	1	R\$ 6,30	R\$ 6,30	Procedimento: 03.01.01.004-8 – consulta de profissionais de nível superior na atenção especializada
	4	R\$ 4,11	R\$ 16,44	Procedimento: 02.02.02.038-0 – hemograma completo
	4	R\$ 2,01	R\$ 8,04	Procedimento: 02.02.01.020-1 – dosagem de bilirrubina total e frações
	4	R\$ 3,70	R\$ 14,80	Procedimento: 02.02.05.001-7 – análise de caracteres físicos, elementos e sedimento da urina
	1	R\$ 24,20	R\$ 24,20	Procedimento: 02.05.02.012-7 – Ultrassonografia de tireoide

Fonte: Brasil, 2021d.

Tabela 24. Custos de monitoramento para anos subsequentes de tratamento.

Tratamentos	Uso de recursos	Custo unitário	Custo anual	Procedimento SIGTAP
Ofatumumabe	1	R\$ 10,00	R\$ 10,00	Procedimento: 03.01.01.007-2 – Consulta médica em atenção especializada
	1	R\$ 6,30	R\$ 6,30	Procedimento: 03.01.01.004-8 – consulta de profissionais de nível superior na atenção especializada
	2	R\$ 4,11	R\$ 8,22	Procedimento: 02.02.02.038-0 – hemograma completo
Teriflunomida	1	R\$ 10,00	R\$ 10,00	Procedimento: 03.01.01.007-2 – Consulta médica em atenção especializada
	1	R\$ 6,30	R\$ 6,30	Procedimento: 03.01.01.004-8 – consulta de profissionais de nível superior na atenção especializada
	2	R\$ 4,11	R\$ 8,22	Procedimento: 02.02.02.038-0 – hemograma completo
	7	R\$ 2,01	R\$ 14,07	Procedimento: 02.02.01.020-1 – dosagem de bilirrubina total e frações
Acetato de glatirâmer	1	R\$ 10,00	R\$ 10,00	Procedimento: 03.01.01.007-2 – Consulta médica em atenção especializada
	1	R\$ 6,30	R\$ 6,30	Procedimento: 03.01.01.004-8 – consulta de profissionais de nível superior na atenção especializada
Fumarato de dimetila	1	R\$ 10,00	R\$ 10,00	Procedimento: 03.01.01.007-2 – Consulta médica em atenção especializada
	1	R\$ 6,30	R\$ 6,30	Procedimento: 03.01.01.004-8 – consulta de profissionais de nível superior na atenção especializada
	2	R\$ 4,11	R\$ 8,22	Procedimento: 02.02.02.038-0 – hemograma completo

	2	R\$ 2,01	R\$ 4,02	Procedimento: 02.02.01.020-1 – dosagem de bilirrubina total e frações
	2	R\$ 3,70	R\$ 7,40	Procedimento: 02.02.05.001-7 – análise de caracteres físicos, elementos e sedimento da urina
Betainterferona	1	R\$ 10,00	R\$ 10,00	Procedimento: 03.01.01.007-2 – Consulta médica em atenção especializada
1a (30 mcg) e	1	R\$ 6,30	R\$ 6,30	Procedimento: 03.01.01.004-8 – consulta de profissionais de nível superior na atenção especializada
betainterferona	2	R\$ 4,11	R\$ 8,22	Procedimento: 02.02.02.038-0 – hemograma completo
1b (300 mcg)	2	R\$ 2,01	R\$ 4,02	Procedimento: 02.02.01.020-1 – dosagem de bilirrubina total e frações
	2	R\$ 3,70	R\$ 7,40	Procedimento: 02.02.05.001-7 – análise de caracteres físicos, elementos e sedimento da urina
Betainterferona	1	R\$ 10,00	R\$ 10,00	Procedimento: 03.01.01.007-2 – Consulta médica em atenção especializada
1a (22 mcg) e	1	R\$ 6,30	R\$ 6,30	Procedimento: 03.01.01.004-8 – consulta de profissionais de nível superior na atenção especializada
betainterferona	2	R\$ 4,11	R\$ 8,22	Procedimento: 02.02.02.038-0 – hemograma completo
1a (44 mcg)	2	R\$ 2,01	R\$ 4,02	Procedimento: 02.02.01.020-1 – dosagem de bilirrubina total e frações
	2	R\$ 3,70	R\$ 7,40	Procedimento: 02.02.05.001-7 – análise de caracteres físicos, elementos e sedimento da urina

Fonte: Brasil, 2021d.

Após o cálculo dos custos de administração e de monitoramento, foi definido o custo total anual para cada comparador, como mostra a Tabela 25.

Tabela 25. Custo de administração e monitoramento anual para cada comparador.

Tratamentos	Primeiro ano	Anos subsequentes
Ofatumumabe	R\$ 47,98	R\$ 24,52
Teriflunomida	R\$ 67,09	R\$ 38,59
Acetato de glatirâmer	R\$ 22,60	R\$ 16,30
Fumarato de dimetila	R\$ 334,74	R\$ 35,94
Betainterferona 1a (30 mcg)	R\$ 61,88	R\$ 35,94
Betainterferona 1a (22 mcg)	R\$ 86,08	R\$ 35,94
Betainterferona 1a (44 mcg)	R\$ 86,08	R\$ 35,94
Betainterferona 1b (300 mcg)	R\$ 61,88	R\$ 35,94

6.16.3 Custos de eventos adversos

Para determinar o custo dos eventos adversos para cada medicamento, foram multiplicadas as probabilidades de eventos adversos graves e não graves (como detalhado na seção 6.11) de cada medicamento pelo respectivo custo de eventos adversos graves e não graves. O custo de um evento adverso não grave foi considerado como o custo de uma consulta médica de R\$ 10,00 (Procedimento: 03.01.01.007-2 – Consulta médica em atenção

especializada) (Brasil, 2021d). Os eventos adversos graves foram determinados como o custo de um tratamento de esclerose de R\$ 174,84 (Procedimento: 03.03.04.022-0 - Tratamento de esclerose generalizada progressiva) (Brasil, 2021d).

6.16.4 Custo da doença por nível de EDSS e por gravidade de surto

Os custos médicos diretos da doença por nível de EDSS foram obtidos do estudo de Kobelt e colaboradores (2019), cujos valores foram corrigidos pela inflação para 2020 por meio da calculadora elaborada pelo Banco Central do Brasil (Brasil, 2021c). Como este estudo foi feito na perspectiva do SUS (Sistema Único de Saúde), os dados de custos diretos do pagador para cada nível de EDSS (excluindo os custos com medicamentos modificadores de curso da doença) foram considerados como os custos médicos diretos. Esses dados foram extraídos do gráfico presente no estudo de Kobelt e colaboradores (2019) por meio do software “Plot Digitizer[®]” e foi utilizada uma variação de 20% para definir o desvio padrão, como mostra a Tabela 26.

Tabela 26. Custos médicos diretos por nível de EDSS.

EDSS	Custo	Desvio padrão
0	R\$ 2.473,31	R\$ 494,66
1	R\$ 3.215,29	R\$ 643,06
2	R\$ 4.946,61	R\$ 989,32
3	R\$ 5.688,60	R\$ 1.137,72
4	R\$ 5.193,94	R\$ 1.038,79
5	R\$ 4.204,62	R\$ 840,92
6	R\$ 4.946,61	R\$ 989,32
7	R\$ 5.193,94	R\$ 1.038,79
8	R\$ 4.946,61	R\$ 989,32
9	R\$ 1.978,64	R\$ 395,73
10	R\$ 0,00	R\$ 0,00

EDSS: escala de status de incapacidade estendida.

Também com base no estudo de Kobelt e colaboradores (2019), foram definidos os custos por nível de gravidade do surto. Para determinar o custo de cada nível de surto, o custo de um estado sem surto (R\$ 382,22) foi subtraído do custo de surto para cada gravidade. O

custo de um surto leve foi considerado equivalente ao custo com testes e consultas; para o surto moderado foram considerados custos com medicamentos (excluindo as TMDs), testes e consultas e para o surto grave foram considerados custos de hospitalização, com medicamentos (excluindo as TMDs), testes e consultas. A tabela a seguir mostra os custos corrigidos pela inflação de cada nível de surto, com um desvio padrão equivalente a 20%.

Tabela 27. Custo por gravidade de surto.

Surto	Custos médicos diretos	Desvio padrão
Leve	R\$ 229,35	R\$ 45,87
Moderado	R\$ 2.025,86	R\$ 405,17
Grave	R\$ 2.866,79	R\$ 573,36

6.17 Análise de sensibilidade

As incertezas sobre os resultados foram testadas através das análises de sensibilidade univariada e probabilística.

Para avaliar o impacto da incerteza em todos os parâmetros, foi realizada uma análise de sensibilidade probabilística que variou todos os parâmetros alvo de incerteza do modelo em 1000 simulações aleatórias de Monte Carlo. Sempre que possível, o erro padrão relativo foi calculado a partir dos dados do ensaio ou publicações relevantes e, quando não foi possível, foram feitas suposições. Distribuições log-normais foram usadas para variáveis não negativas, como eficácia relativa do medicamento. A incerteza em torno das variáveis de probabilidade com dois resultados é representada usando distribuições Beta e onde vários estados resultantes são possíveis, distribuições de Dirichlet são empregadas. Detalhes completos da distribuição usada para cada parâmetro podem ser encontrados na planilha do modelo econômico.

Na análise de sensibilidade univariada vários cenários foram conduzidos variando os parâmetros de entrada para as estimativas superior e inferior de seus intervalos de confiança, conforme o Quadro 12. Os resultados são apresentados em termos de ICER.

Quadro 12. Parâmetros da análise de sensibilidade univariada.

Parâmetro	Caso Base	Limite Inferior da distribuição	Limite Superior da distribuição
Porcentagem de homens na coorte	0,32	0,30,	0,35
Idade da coorte	38,23	38,22	38,24
Anos de diagnóstico	5,62	5,62	5,63
Eficácia na progressão Ofatumumabe	0,43	0,12	1,13
Eficácia na progressão Teriflunomida	0,80	0,51	1,20
Eficácia na progressão Acetato de Glatirâmer	0,78	0,48	1,20
Eficácia na progressão Fumarato de dimetila	0,68	0,40	1,09
Eficácia na progressão Betainterferona 1a (30 mcg)	0,71	0,44	1,08
Eficácia na progressão Betainterferona 1a (22 mcg)	0,71		
Eficácia na progressão Betainterferona 1a (44mcg)	0,77	0,39	1,37
Eficácia na progressão Betainterferona 1b (300 mcg)	0,79	0,51	1,18
Eficácia no surto Ofatumumabe	0,30	0,10	0,68
Eficácia no surto Teriflunomida	0,66	0,49	0,86
Eficácia no surto Acetato de Glatirâmer	0,65	0,40	1,00
Eficácia no surto Fumarato de dimetila	0,50	0,32	0,75
Eficácia no surto Betainterferona 1a (30 mcg)	0,79	0,65	0,95

Eficácia no surto Betainterferona 1a (22 mcg)	0,69	0,46	0,99
Eficácia no surto Betainterferona 1a (44mcg)	0,62	0,47	0,80
Eficácia no surto Betainterferona 1b (300 mcg)	0,68	0,50	0,91
Probabilidade de descontinuação independente do tempo Ofatumumabe	0,11	0,920	0,122
Probabilidade de descontinuação independente do tempo Teriflunomida	0,14	0,11	0,17
Probabilidade de descontinuação independente do tempo Acetato de Glatirâmer	0,12	0,06	0,18
Probabilidade de descontinuação independente do tempo Fumarato de dimetila	0,13	0,08	0,18
Probabilidade de descontinuação independente do tempo Betainterferona 1a (30 mcg)	0,14	0,10	0,19
Probabilidade de descontinuação independente do tempo Betainterferona 1a (22 mcg)	0,20	0,13	0,27
Probabilidade de descontinuação independente do tempo Betainterferona 1a (44mcg)	0,19	0,14	0,23
Probabilidade de descontinuação independente do tempo Betainterferona 1b (300 mcg)	0,11	0,06	0,17
Risco relativo de mortalidade devido a EM 0	1,70	1,38	2,07
Risco relativo de mortalidade devido a EM 1	1,70	1,38	2,07
Risco relativo de mortalidade devido a EM 2	1,70	1,38	2,07

Risco relativo de mortalidade devido a EM 3	1,70	1,38	2,07
Risco relativo de mortalidade devido a EM 4	1,70	1,38	2,07
Risco relativo de mortalidade devido a EM 5	1,70	1,38	2,07
Risco relativo de mortalidade devido a EM 6	1,70	1,38	2,07
Risco relativo de mortalidade devido a EM 7	1,70	1,38	2,07
Risco relativo de mortalidade devido a EM 8	1,70	1,38	2,07
Risco relativo de mortalidade devido a EM 9	1,70	1,38	2,07
Taxa de recaída independente de EDDS % de Redução em 5 anos	0,17	0,12	0,22
Probabilidade de eventos adversos no ano 1 Ofatumumabe	0,52	0,41	0,62
Probabilidade de eventos adversos no ano 1 Ofatumumabe	0,04	0,03	0,05
Probabilidade de eventos adversos no ano 1 Teriflunomida	0,53	0,42	0,63
Probabilidade de eventos adversos no ano 1 Teriflunomida	0,09	0,07	0,11
Probabilidade de eventos adversos no ano 1 Acetato de Glatirâmer	0,48	0,38	0,57
Probabilidade de eventos adversos no ano 1 Acetato de Glatirâmer	0,10	0,08	0,12
Probabilidade de eventos adversos no ano 1 Fumarato de dimetila	0,56	0,45	0,67
Probabilidade de eventos adversos no ano 1 Fumarato de dimetila	0,10	0,08	0,12

Probabilidade de eventos adversos no ano 1 Betainterferona 1a (30 mcg)	0,52	0,42	0,62
Probabilidade de eventos adversos no ano 1 Betainterferona 1a (30 mcg)	0,04	0,03	0,05
Probabilidade de eventos adversos no ano 1 Betainterferona 1a (22 mcg)	0,56	0,45	0,66
Probabilidade de eventos adversos no ano 1 Betainterferona 1a (22 mcg)	0,08	0,07	0,10
Probabilidade de eventos adversos no ano 1 Betainterferona 1a (44 mcg)	0,56	0,45	0,66
Probabilidade de eventos adversos no ano 1 Betainterferona 1a (44 mcg)	0,08	0,07	0,10
Probabilidade de eventos adversos no ano 1 Betainterferona 1b (300 mcg)	0,97	0,65	1,00
Probabilidade de eventos adversos no ano 1 Betainterferona 1b (300 mcg)	0,06	0,05	0,07
Probabilidade de eventos adversos no ano 2 Ofatumumabe	0,52	0,52	0,52
Probabilidade de eventos adversos no ano 2 Ofatumumabe	0,04	0,00	0,14
Probabilidade de eventos adversos no ano 2 Teriflunomida	0,53	0,53	0,53
Probabilidade de eventos adversos no ano 2 Teriflunomida	0,09	0,00	0,33
Probabilidade de eventos adversos no ano 2 Acetato de Glatirâmer	0,48	0,00	1,00

Probabilidade de eventos adversos no ano 2 Acetato de Glatirâmer	0,10	0,00	0,36
Probabilidade de eventos adversos no ano 2 Fumarato de dimetila	0,56	0,56	0,56
Probabilidade de eventos adversos no ano 2 Fumarato de dimetila	0,10	0,00	0,38
Probabilidade de eventos adversos no ano 2 Betainterferona 1a (30 mcg)	0,52	0,52	0,52
Probabilidade de eventos adversos no ano 2 Betainterferona 1a (30 mcg)	0,04	0,00	0,16
Probabilidade de eventos adversos no ano 2 Betainterferona 1a (22 mcg)	0,56	0,56	0,56
Probabilidade de eventos adversos no ano 2 Betainterferona 1a (22 mcg)	0,08	0,00	0,30
Probabilidade de eventos adversos no ano 2 Betainterferona 1a (44 mcg)	0,56	0,56	0,56
Probabilidade de eventos adversos no ano 2 Betainterferona 1a (44 mcg)	0,08	0,00	0,30
Probabilidade de eventos adversos no ano 2 Betainterferona 1b (300 mcg)	0,97	0,97	0,97
Probabilidade de eventos adversos no ano 2 Betainterferona 1b (300 mcg)	0,06	0,00	0,21
Custo EDSS 0	2.473,31	1.600,59	3.532,88
Custo EDSS 1	3.215,29	2.080,77	4.592,74

Custo EDSS 2	4.946,61	3.201,18	7.065,76
Custo EDSS 3	5.688,60	3.681,36	8.125,62
Custo EDSS 4	5.193,94	3.361,24	7.419,04
Custo EDSS 5	4.204,62	2.721,01	6.005,89
Custo EDSS 6	4.946,61	3.201,18	7.065,75
Custo EDSS 7	5.193,94	3.361,24	7.419,04
Custo EDSS 8	4.946,61	3.201,18	7.065,75
Custo EDSS 9	1.978,64	1.280,47	2.826,30
Custo do surto leve	229,35	148,42	327,60
Custo surto moderado	2.025,86	1.311,03	2.893,75
Custo surto grave	2.866,79	1.855,24	4.094,93
Custo evento adverso não grave	10,00	6,47	14,28
Custo evento adverso grave	174,84	113,15	249,74
Utility associada a EM 0	0,87	0,94	0,76
Utility associada a EM 1	0,80	0,88	0,69
Utility associada a EM 2	0,71	0,79	0,60
Utility associada a EM 3	0,57	0,67	0,46
Utility associada a EM 4	0,61	0,70	0,51

Utility associada a EM 5	0,52	0,60	0,42
Utility associada a EM 6	0,46	0,55	0,36
Utility associada a EM 7	0,30	0,39	0,20
Utility associada a EM 8	-0,05	0,05	0,15
Utility associada a EM 9	-0,20	-0,06	-0,35
Disutility surto leve	0,02	0,01	0,02
Disutility surto moderado	0,02	0,01	0,02
Disutility surto grave	0,02	0,01	0,02
Disutility evento adverso não grave	0,00	0,00	0,01
Disutility evento adverso grave	0,04	0,04	0,05

6.18 Resultado do caso base

A partir dos parâmetros mostrados anteriormente, são apresentados, na Tabela 28, os resultados de custo incremental, QALY incremental e Custo/QALY de ofatumumabe versus os respectivos comparadores (betainterferonas 1a e 1b, acetato de glatirâmer, fumarato de dimetila e teriflunomida). O ofatumumabe apresentou-se como uma alternativa mais efetiva e mais custosa versus todos os comparadores. As melhores razões de custo-efetividade (inferiores a R\$85.000/QALY) foram observadas versus as betainterferonas 1a (22 mcg e 44 mcg), betainterferona 1b e acetato de glatirâmer.

Tabela 28. Resultados de custo-utilidade do caso base.

Tratamentos	Custo incremental	QALY incremental	Custo/QALY
Betainterferona 1a (44 mcg)	R\$ 56.937,56	0,93	R\$ 61.450,37
Betainterferona 1b (300 mcg)	R\$ 66.426,90	0,83	R\$ 79.916,55
Betainterferona 1a (22 mcg)	R\$ 73.104,56	0,87	R\$ 84.330,10
Acetato de glatirâmer	R\$ 68.342,35	0,83	R\$ 82.277,26
Betainterferona 1a (30 mcg)	R\$ 85.746,50	0,75	R\$ 114.140,15
Fumarato de dimetila	R\$ 129.007,90	0,66	R\$ 194.938,29
Teriflunomida	R\$ 150.534,87	0,91	R\$ 165.768,25

6.18.1 Resultados da análise de sensibilidade

Os resultados dos parâmetros mais influentes identificados pela análise de sensibilidade univariada para todos os comparadores são apresentados nas figuras a seguir. Com base nesses resultados, observa-se que os parâmetros mais influentes são as progressões de eficácia do ofatumumabe e dos outros comparadores, uma vez que variação desses parâmetros tem um maior impacto no resultado de RCEI. Depois desses parâmetros, o mais influente ao longo das análises é a taxa de desconto utilizada no modelo e a probabilidade de descontinuação independente do tempo. As Figuras 19 a 25 apresentam as análises de sensibilidade univariada para cada comparador da análise.

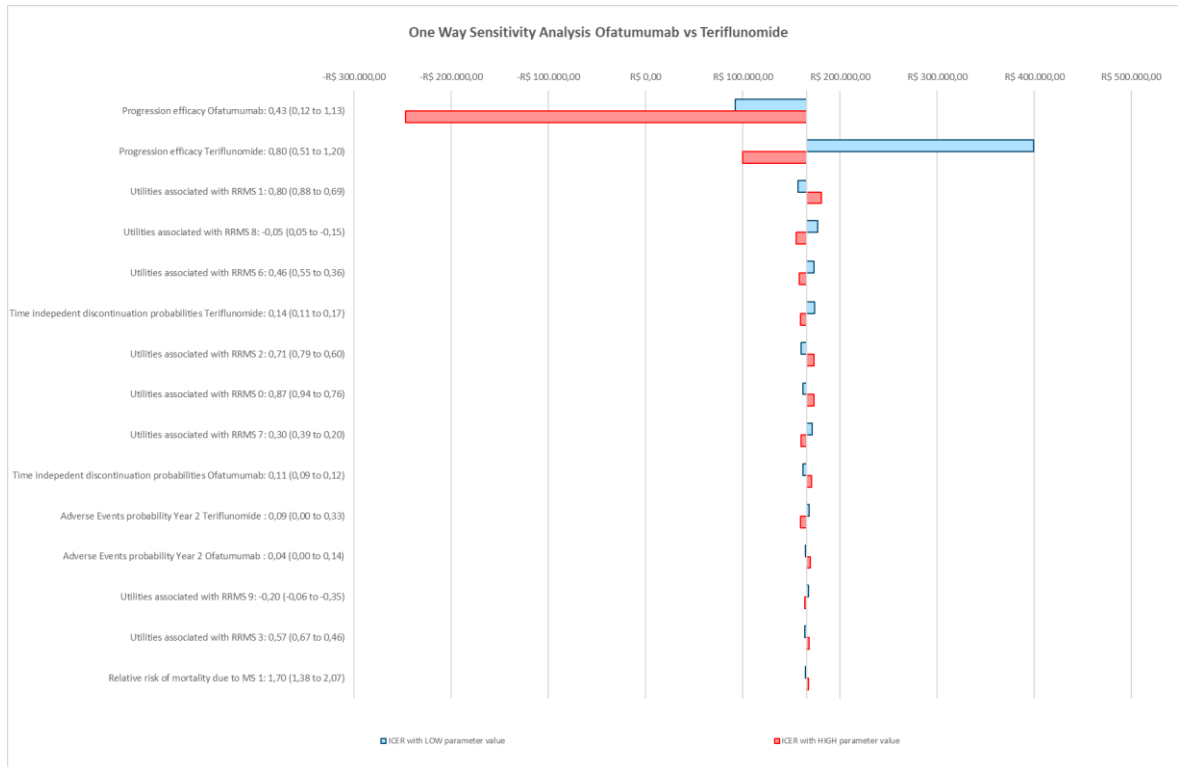


Figura 19. Resultados da análise univariada determinística para teriflunomida.

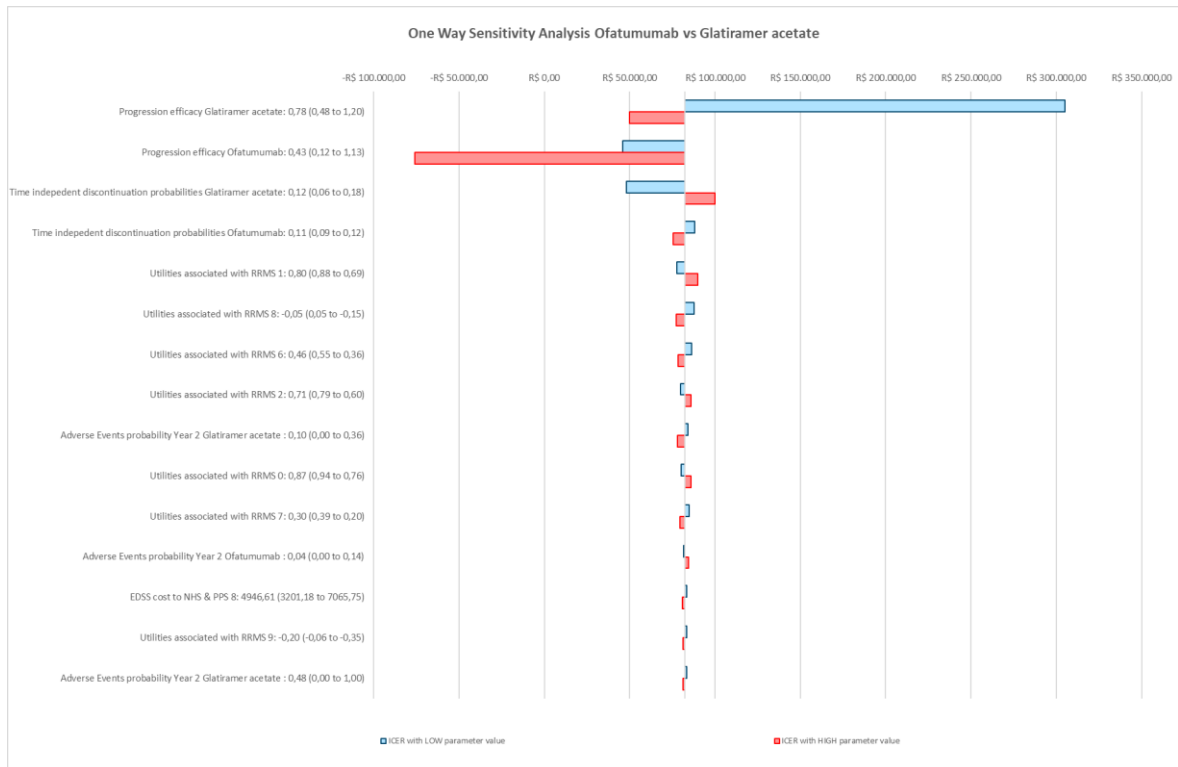


Figura 20. Resultados da análise univariada determinística para acetato de glatirâmer.

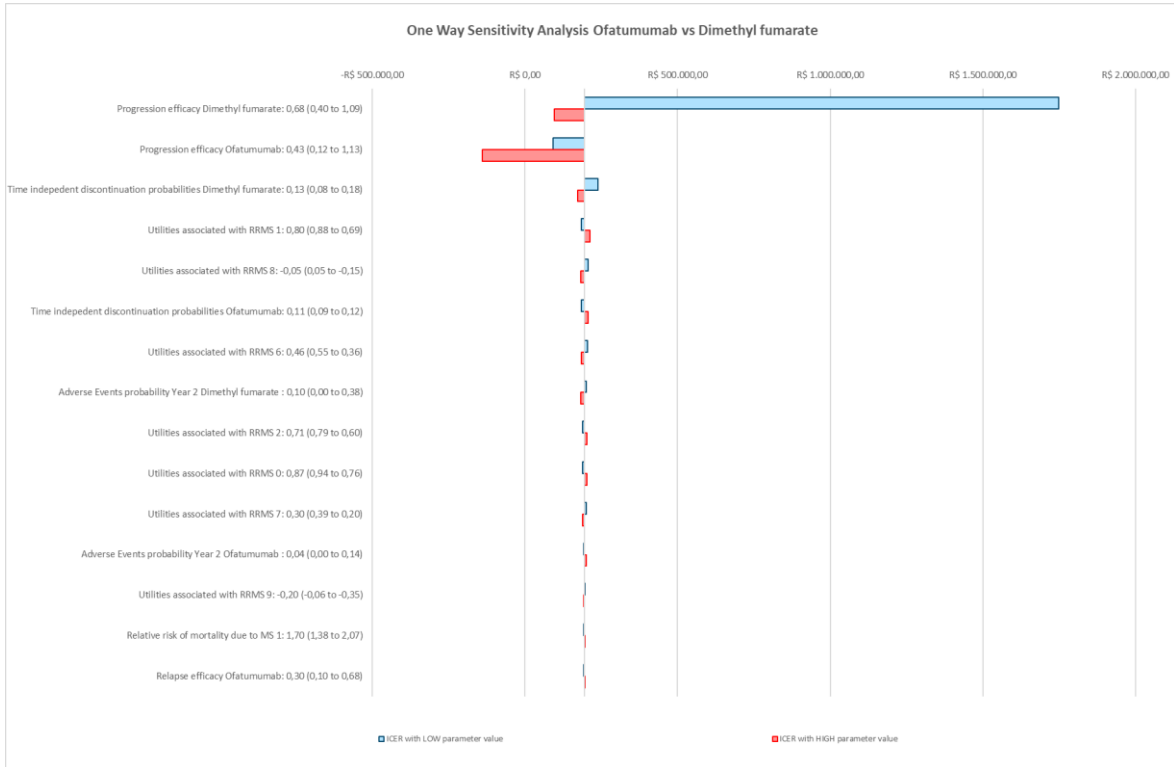


Figura 21. Resultados da análise univariada determinística para fumarato de dimetila.

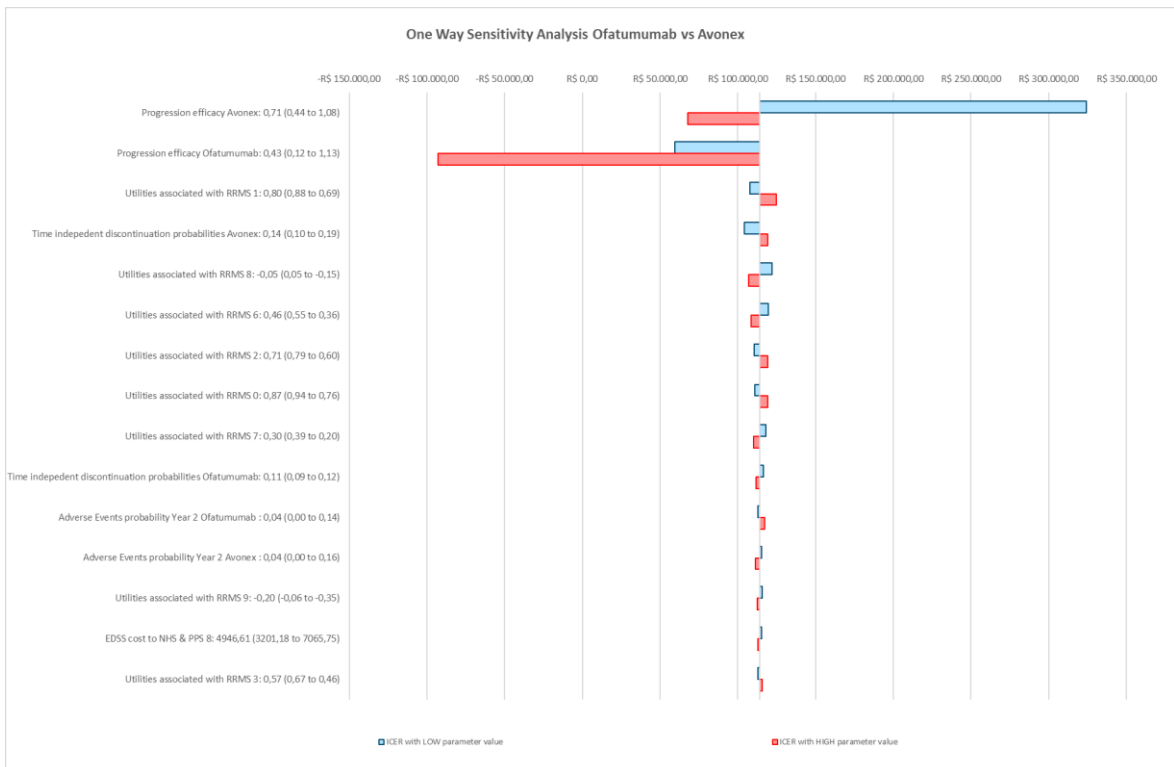


Figura 22. Resultados da análise univariada determinística para betainterferona 1a (30 mcg).

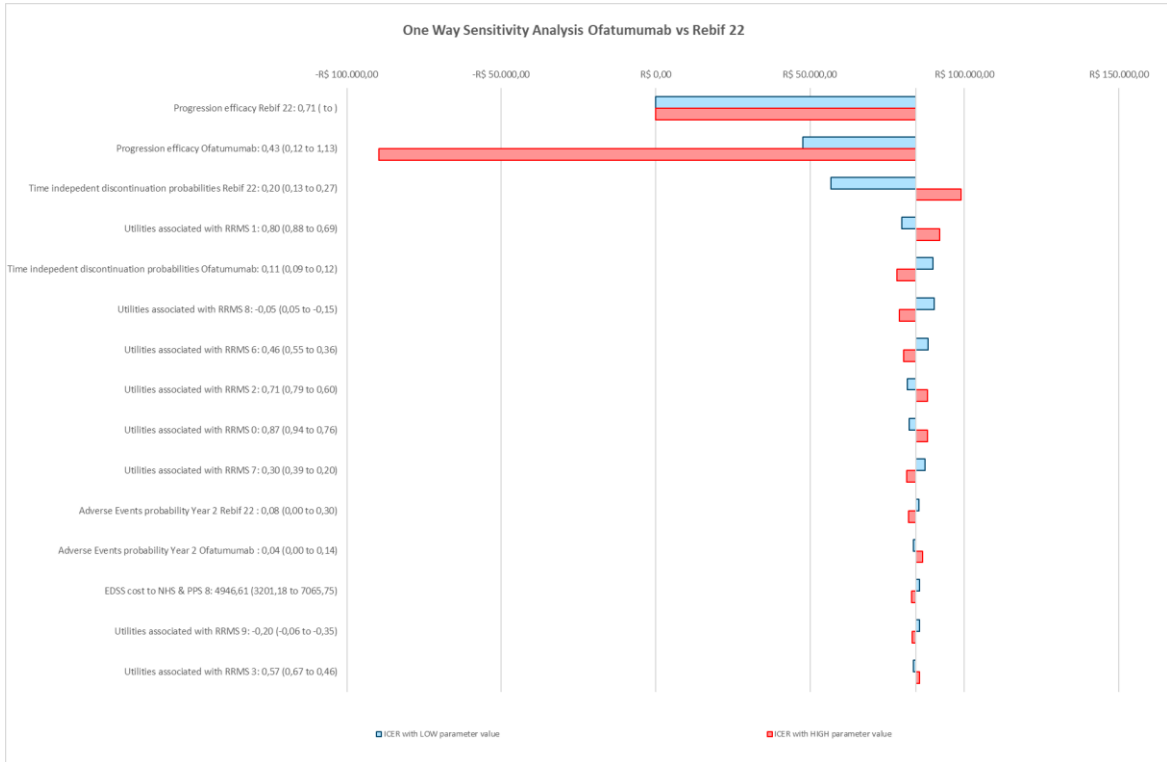


Figura 23. Resultados da análise univariada determinística para betainterferona 1a (22 mcg).

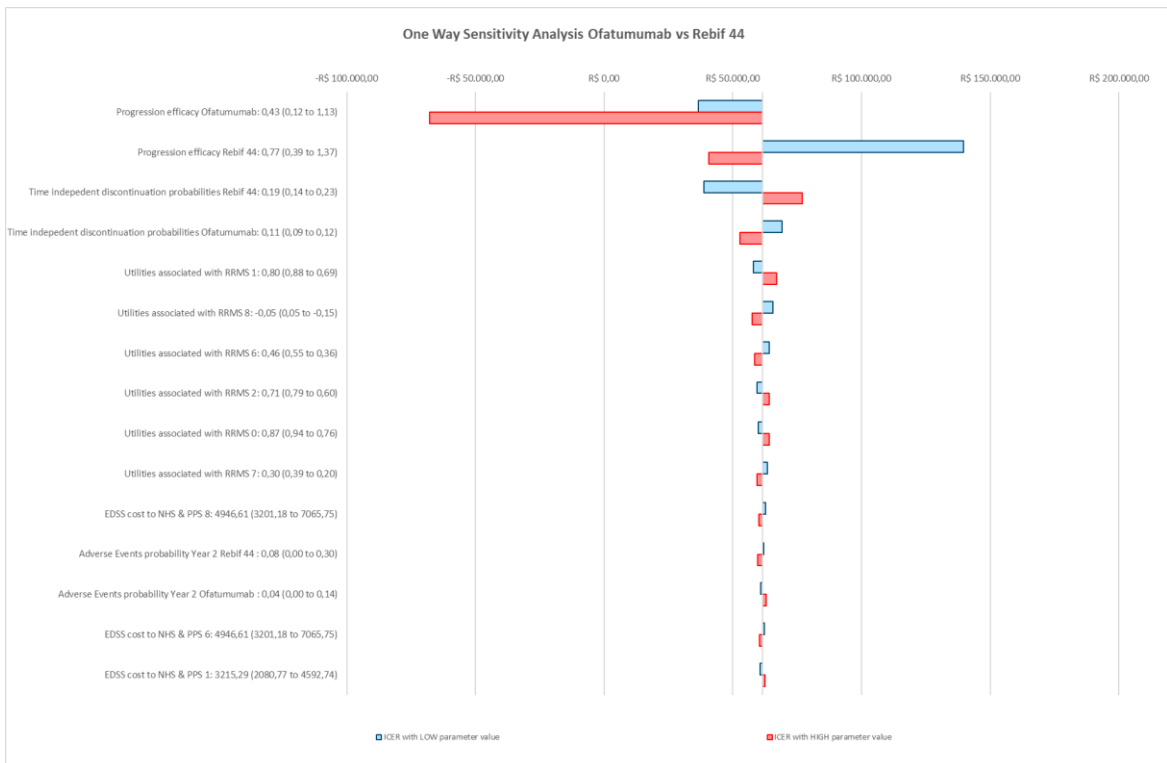


Figura 24. Resultados da análise univariada determinística para betainterferona 1a (44 mcg).

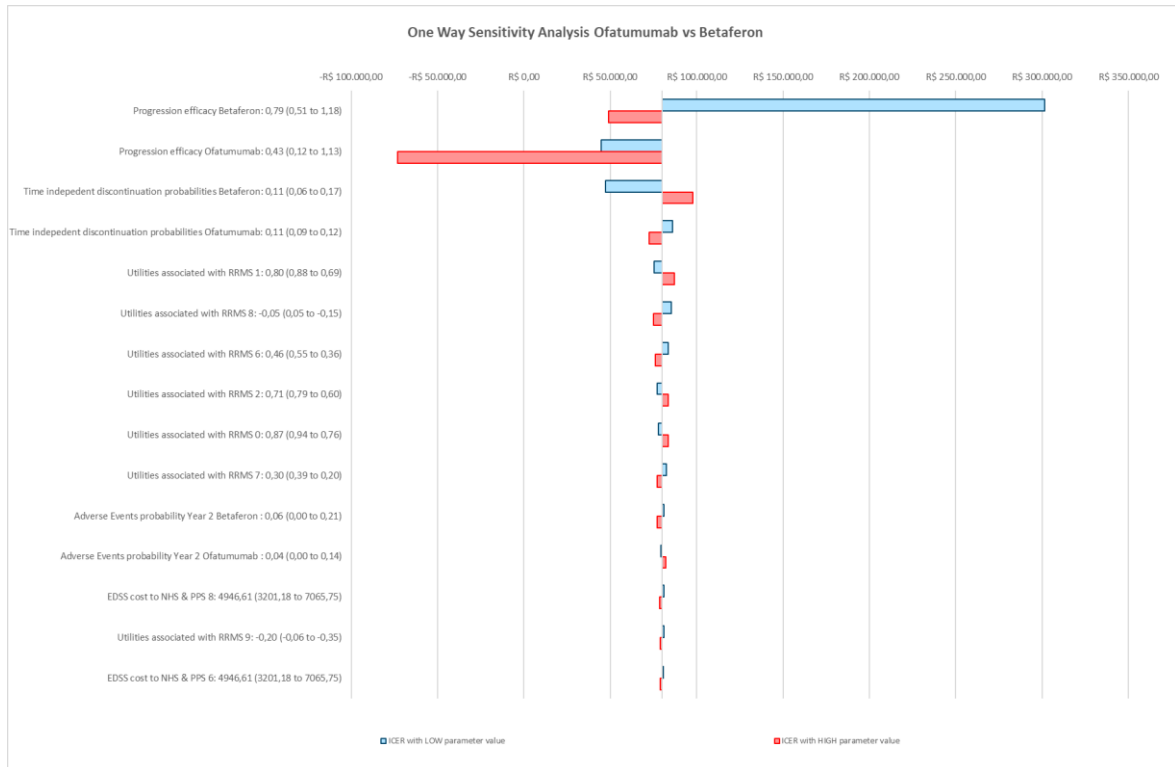


Figura 25. Resultados da análise univariada determinística para betainterferona 1b (300 mcg).

Os resultados da análise de sensibilidade probabilística para todos os comparadores em relação à ofatumumabe são apresentados nas figuras a seguir. Com base nesses resultados, observa-se que o ofatumumabe é custo-efetivo quando comparado aos demais medicamentos de primeira linha, acetato de glatirâmer, betainterferona 1a 22 mcg e 44 mcg, e betainterferona 1b 300 mcg, considerando-se um limiar de custo-efetividade de R\$ 105.516 /QALY, estabelecido arbitrariamente com base no valor de 3 PIB per capita (Brasil, 2021e).

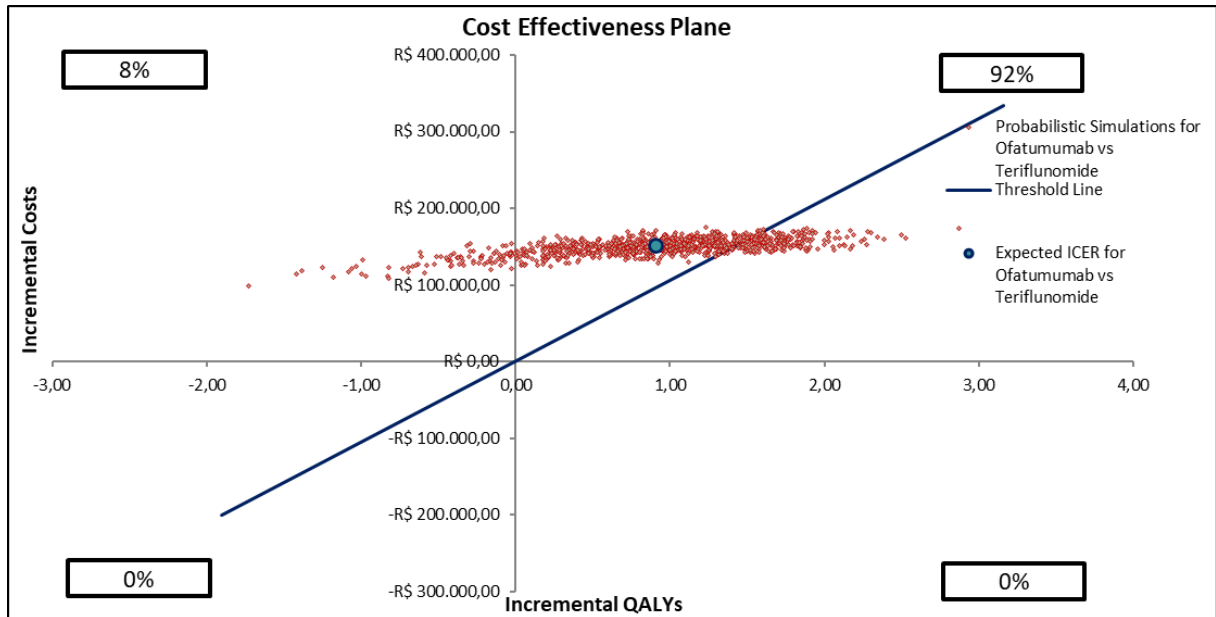


Figura 26. Plano de custo-efetividade para ofatumumabe em relação à teriflunomida.

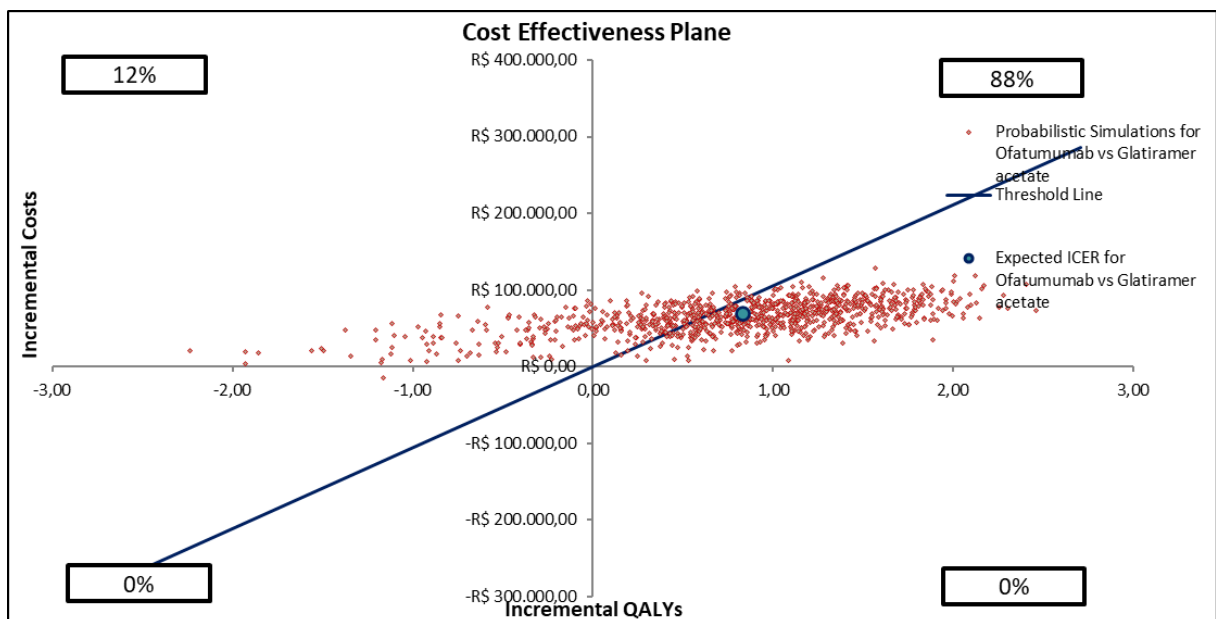


Figura 27. Plano de custo-efetividade para ofatumumabe em relação ao acetato de glatirâmer.

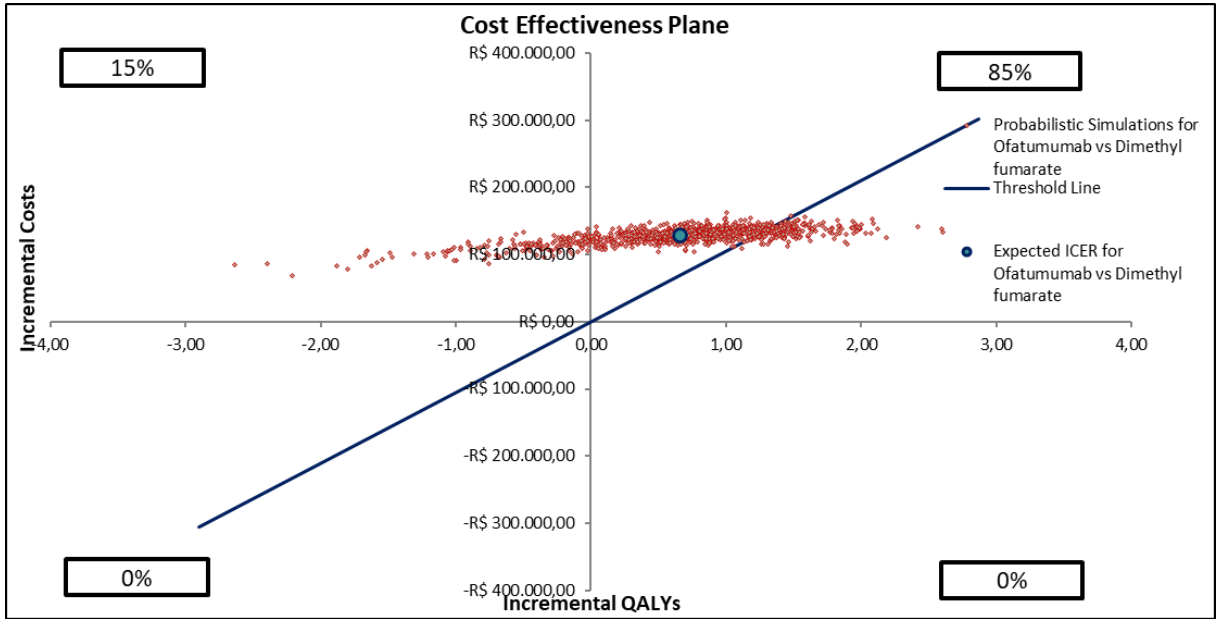


Figura 28. Plano de custo-efetividade para ofatumumabe em relação ao fumarato de dimetila.

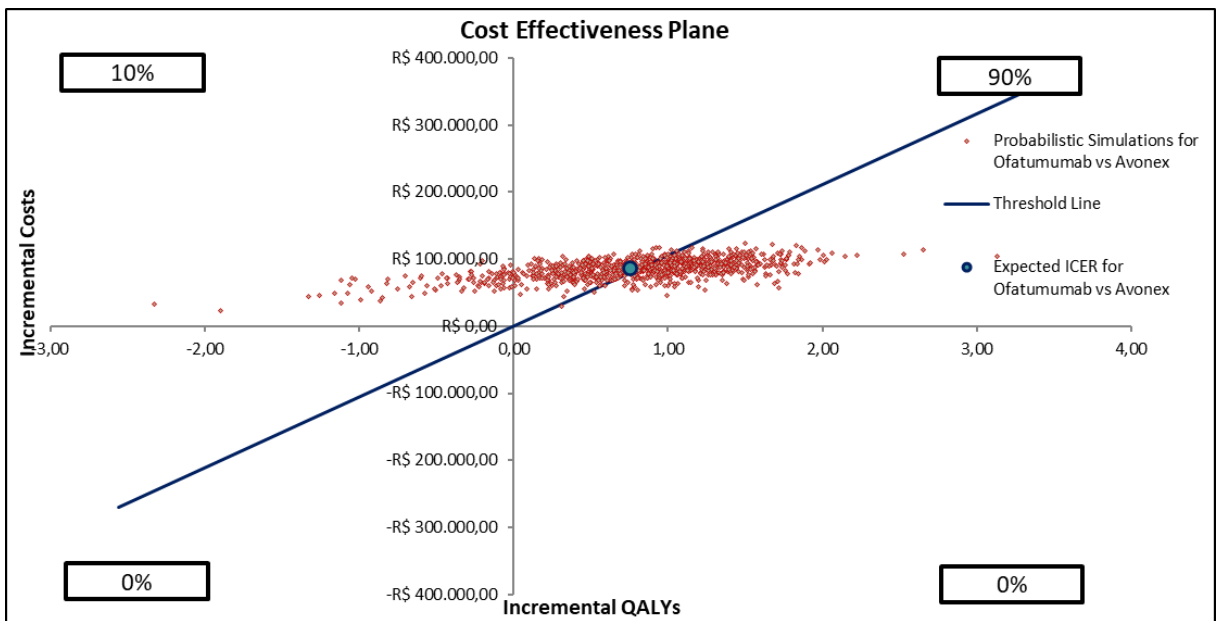


Figura 29. Plano de custo-efetividade para ofatumumabe em relação à betainterferona 1a (30 mcg).

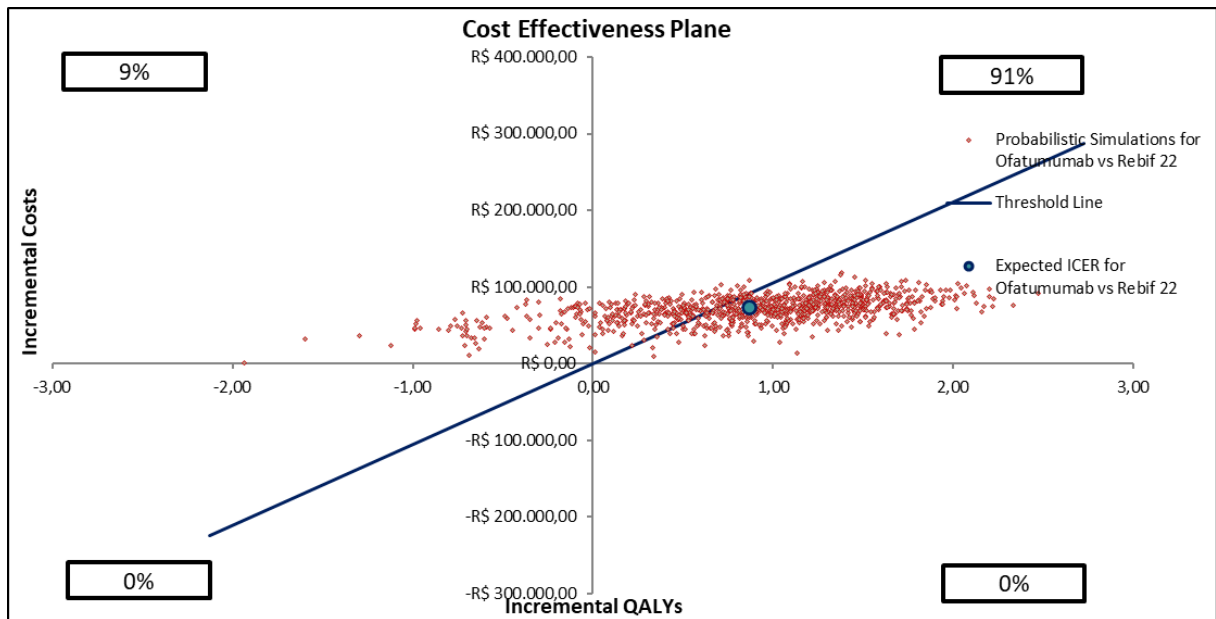


Figura 30. Plano de custo-efetividade para ofatumumabe em relação à betainterferona 1a (22mcg).

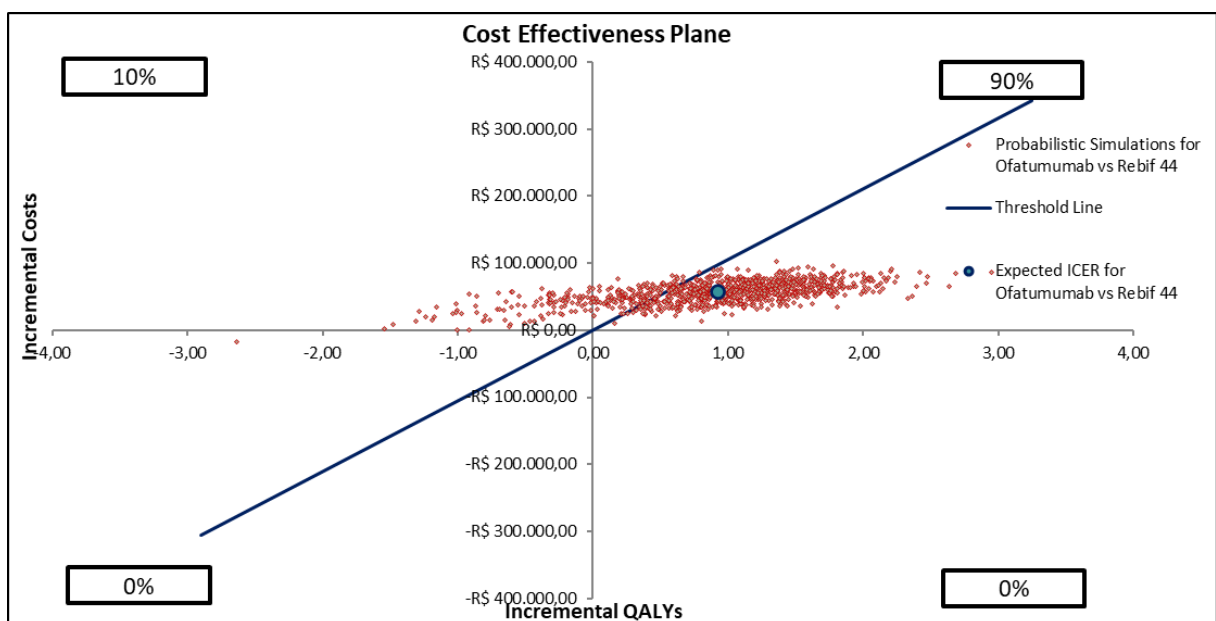


Figura 31. Plano de custo-efetividade para ofatumumabe em relação à betainterferona 1a (44mcg).

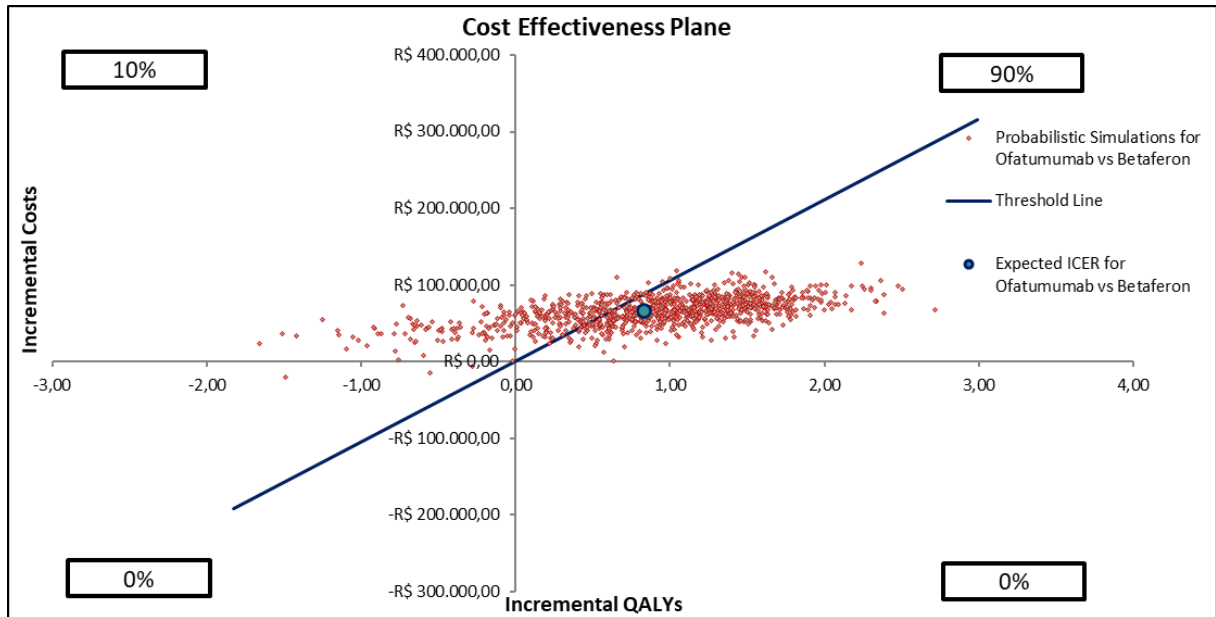


Figura 32. Plano de custo-efetividade para ofatumumabe em relação à betainterferona 1b (300 mcg).

6.19 Conclusão

Por meio desta avaliação econômica foi possível verificar que o ofatumumabe é mais efetivo que os tratamentos de primeira linha do PCDT de EM.

Adotando-se um limiar de custo-efetividade, estabelecido arbitrariamente no valor de 3 PIB per capita (ou seja, R\$ 105.516 / QALY ganho, ofatumumabe demonstrou ser custo-efetivo quando comparado com betainterferona 1a (22 mcg, 44 mcg), betainterferona 1b (300 mcg) e acetato de glatirâmer; sendo que o melhor resultado foi apresentado ao comparar ofatumumabe com betainterferona 1a 44 mcg, uma vez que apresentou a menor RCEI, de R\$ 61.450,37 por QALY ganho. As análises de sensibilidade confirmaram a robustez do modelo adotado.

7 ESTIMATIVA DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

7.1 Objetivo

Estimar o impacto orçamentário da incorporação do ofatumumabe (Kesimpta®) como terapia modificadora do curso da doença no tratamento de primeira linha para pacientes com esclerose múltipla recorrente.

7.2 Perspectiva e horizonte temporal

Adotou-se a perspectiva do Sistema Único de Saúde e um horizonte temporal de cinco anos.

7.3 População-alvo

A população-alvo para ofatumumabe compreende todos os pacientes com esclerose múltipla recorrente que são elegíveis ao tratamento com TMDs de primeira linha, ou seja,

- Pacientes *náive* (sem tratamento prévio com TMDs de primeira linha): pacientes que são elegíveis a iniciar o tratamento com TMDs, de acordo com os critérios do PCDT;
- Pacientes *experienced* (com uso prévio de TMDs de primeira linha): pacientes que já iniciaram o tratamento com TMD de primeira linha.

7.4 Estrutura do modelo

A população utilizada no modelo é composta por pacientes *náive* e por pacientes *experienced*. No cenário com ofatumumabe, a cada ano, uma proporção de pacientes *náive* iniciará o tratamento com ofatumumabe (como a primeira escolha entre as TMDs de primeira linha). Além disso, uma parcela dos pacientes que já estão em uso de uma TMD de primeira linha (*experienced*) poderá migrar para ofatumumabe. Assumiu-se que os pacientes que descontinuam o tratamento não recebem mais nenhum tipo de tratamento e, por isso, não possuem custos adicionais. A Figura 33 apresenta a estrutura utilizada no modelo.

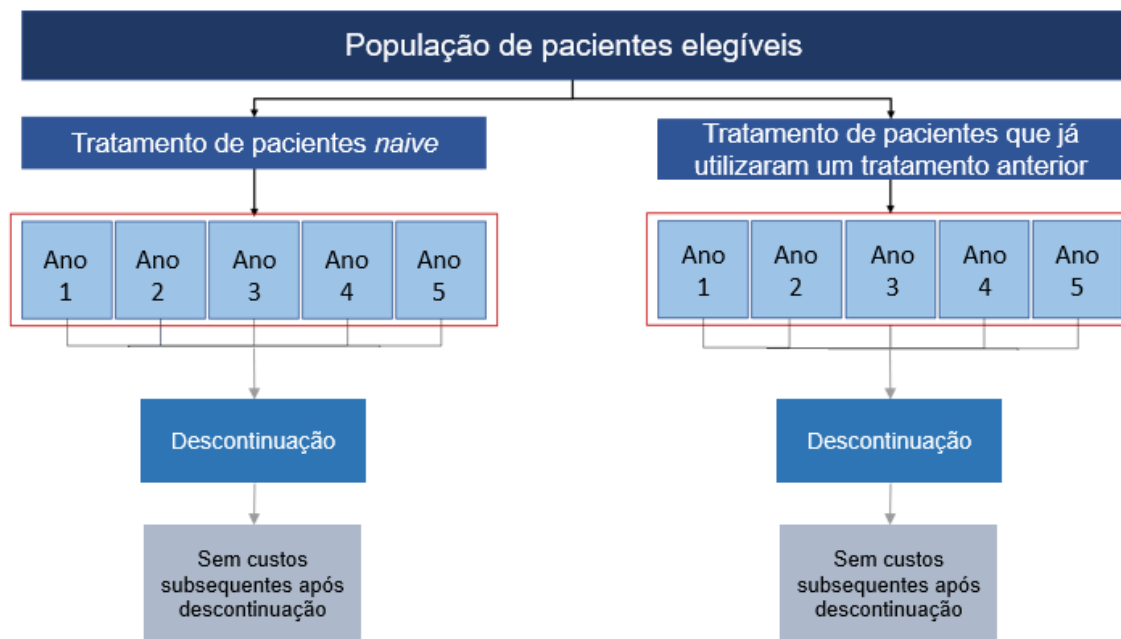


Figura 33. Estrutura do modelo.

Ao final de cinco anos, comparou-se os custos incorridos em um cenário com ofatumumabe versus cenário sem ofatumumabe.

7.5 População de entrada no modelo

Para a estimativa da população com esclerose múltipla recorrente nos próximos 5 anos, tomou-se como base a série histórica do número de pacientes tratados no SUS com TMDs por mês de atendimento, entre 2017 e 2020, a partir da base do Sistema de Informações Ambulatoriais de Saúde do SUS (SIA/SUS) (Brasil, 2021f). Com base no total de pacientes tratados pelo mês de atendimento, foi obtida uma média mensal do número de pacientes para cada ano, conforme mostra a Tabela 29.

Para a estimativa do número de pacientes com EMR no SUS para o ano base da análise (2021) e demais anos (2022 a 2026), aplicou-se uma taxa de crescimento anual composta (*Compound Annual Growth Rate*, CAGR; fórmula: $\text{valor inicial/valor final}^{1/n \text{ períodos} - 1}$) do número médio de pacientes entre 2017 e 2020, obtendo-se assim um crescimento anual de 8,68%. A Tabela 29 apresenta a projeção de pacientes com esclerose múltipla no SUS para o ano base e os próximos 5 anos.

Para a estimativa de pacientes em primeira linha de tratamento com TMDs, tomou-se como base o ano de 2020 com 17.138 pacientes e descontou-se a média mensal de pacientes que utilizavam agentes não considerados de primeira linha, de acordo com o PCDT, ou seja, fingolimode (3.831 pacientes) e natalizumabe (2.153 pacientes), obtendo-se 11.191 pacientes em primeira linha de tratamento. Para a estimativa dos demais anos, utilizou-se a taxa de crescimento anual composta de 8,68%, conforme Tabela 29.

Tabela 29. Número de pacientes com esclerose múltipla atendidos no SUS.

Ano	Média mensal do número de pacientes com EMR no SUS				Estimativa do número de pacientes com EMR no SUS para os anos base e os próximos 5 anos**					
	2017	2018	2019	2020	Ano base	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Pacientes*	13.505	13.781	14.958	17.138	18.555	20.089	21.750	23.548	25.495	27.603
Pacientes com TMDs de 1ª linha	-	-	-	11.191	12.116	13.650	15.311	17.109	19.056	21.163

*Média mensal de pacientes com esclerose múltipla atendidos no SUS para o tratamento com TMDs, a partir do número de pacientes por mês de atendimento do SIA/SUS. Foram considerados os seguintes tratamentos disponíveis no SUS: acetato de glatirâmer, teriflunomida, betainterferona 1a (30 mcg, 44 mcg e 22 mcg), betainterferona 1b (300 mcg), fingolimode, fumarato de dimetila, natalizumabe e teriflunomida. ** Com base na taxa de crescimento anual composta do período de 2017 a 2020.

Fonte: Brasil, 2021f.

O número de pacientes *nãive* para os próximos anos (Tabela 30) foi estimado com base no crescimento do número de pacientes a cada ano, isto é, a diferença do número de pacientes de cada ano com o respectivo ano anterior.

Tabela 30. Projeção do número de pacientes *nãive* com esclerose múltipla atendidos no SUS.

Ano	Estimativa do número de pacientes <i>nãive</i> com EM no SUS para os anos 1 a 5					
	Ano base	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Pacientes com EM no SUS	18.555	20.089	21.750	23.548	25.495	27.603
Pacientes <i>nãive</i>	-	1.534	1.661	1.798	1.947	2.108

7.5.1 Distribuição dos pacientes *nãive* entre as TMDs de primeira linha

As Tabelas 31 e 32 mostram a distribuição dos pacientes *nãive* entre as TMDs de primeira linha em dois cenários, sem ofatumumabe e com ofatumumabe, respectivamente. Para o primeiro cenário, a distribuição de TMDs observada a partir dos dados do SIA/SUS para o ano de 2020 foi recalculada para englobar apenas as TMDs de primeira linha (Brasil, 2021f). Considerou-se que o percentual de distribuição permanece constante nos cinco anos da análise (Tabela 31). No cenário com ofatumumabe, adotou-se, no caso-base, uma curva de adoção da tecnologia proposta com o seguinte padrão: 10% (Ano 1), 15% (Ano 2), 20% (Ano 3), 25% (Ano 4) e 30% (Ano 5), conforme apresentado na Tabela 32. O racional adotado para a premissa de curva de adoção de ofatumumabe foi que, por ser um medicamento de alta eficácia, o tratamento atingiria, ao final de 5 anos, uma distribuição semelhante ao das TMDs com maior *market share*, isto é, fumarato de dimetila (28%) e acetato de glatirâmer (27%).

Tabela 31. Distribuição dos pacientes *nãive* entre as TMDs de primeira linha. Cenário sem ofatumumabe.

Tratamentos	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Ofatumumabe	0%	0%	0%	0%	0%
Teriflunomida	11%	11%	11%	11%	11%
Fumarato de dimetila	28%	28%	28%	28%	28%
Acetato de glatirâmer	27%	27%	27%	27%	27%
Betainterferona 1a (30 mcg)	11%	11%	11%	11%	11%
Betainterferona 1a (22 mcg)	5%	5%	5%	5%	5%
Betainterferona 1a (44 mcg)	17%	17%	17%	17%	17%
Betainterferona 1b (300 mcg)	2%	2%	2%	2%	2%

Tabela 32. Distribuição dos pacientes *nãive* entre as TMDs de primeira linha. Cenário com ofatumumabe.

Tratamentos	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Ofatumumabe	10%	15%	20%	25%	30%
Teriflunomida	9%	9%	8%	7%	6%
Fumarato de dimetila	27%	25%	24%	23%	22%
Acetato de glatirâmer	24%	23%	22%	21%	20%
Betainterferona 1a (30 mcg)	9%	9%	8%	7%	6%
Betainterferona 1a (22 mcg)	5%	4%	4%	4%	4%
Betainterferona 1a (44 mcg)	15%	14%	13%	12%	11%
Betainterferona 1b (300 mcg)	1%	1%	1%	1%	1%

7.5.2 Distribuição dos pacientes *experienced* entre as TMDs de primeira linha

O número de pacientes *experienced* no Ano 1 da presente análise equivale ao total de pacientes de primeira linha estimados para o ano base (12.116 pacientes). Estes pacientes podem se manter em tratamento com o TMD atual, descontinuar o tratamento ou migrar para ofatumumabe. Os pacientes *experienced* foram distribuídos de acordo com a proporção média de pacientes que utilizavam agentes de primeira linha observada no ano de 2020, a partir da base do SIA/SUS, conforme apresentado na Tabela 33 (Brasil, 2021f).

Tabela 33. Distribuição dos pacientes *experienced* entre as TMDs de primeira linha.

Tratamentos	Distribuição dos pacientes <i>experienced</i> no início do Ano 1
Teriflunomida	6,0%
Fumarato de dimetila	23,0%
Acetato de glatirâmer	24,0%
Betainterferona 1a (30 mcg)	16,0%
Betainterferona 1a (22 mcg)	5,0%
Betainterferona 1a (44 mcg)	20,0%
Betainterferona 1b (300 mcg)	6,0%

Fonte: SIA/SUS – DATASUS. Período analisado: Janeiro a Dezembro de 2020. TMDs de primeira linha, segundo o PCDT de esclerose múltipla, por mês de atendimento (Brasil, 2021f).

Outra premissa adotada é que 50% dos pacientes *experienced* estariam no segundo ano de tratamento com uma TMD de primeira linha, e os outros 50% estariam no terceiro ano ou mais de tratamento com uma TMD de primeira linha.

7.5.3 Migração dos pacientes em tratamento com TMDs de primeira linha para ofatumumabe (switch)

Adicionalmente, adotou-se a premissa de que ao final de cada ano, uma proporção de pacientes *näive* migram para o ofatumumabe independente do tratamento de primeira linha que está sendo utilizado na seguinte proporção: 5% dos pacientes ao final do primeiro ano de tratamento migram para o ofatumumabe, 10% ao final do segundo ano de tratamento e 15% ao final do terceiro ano ou mais de tratamento. A Figura 34 exemplifica a dinâmica de migração para os pacientes *näive* que entraram no modelo no Ano 1 e Ano 2, tomando-se

como exemplo pacientes em tratamento com fumarato de dimetila. Para fins de simplificação da representação, não foi considerada a descontinuação de tratamento.

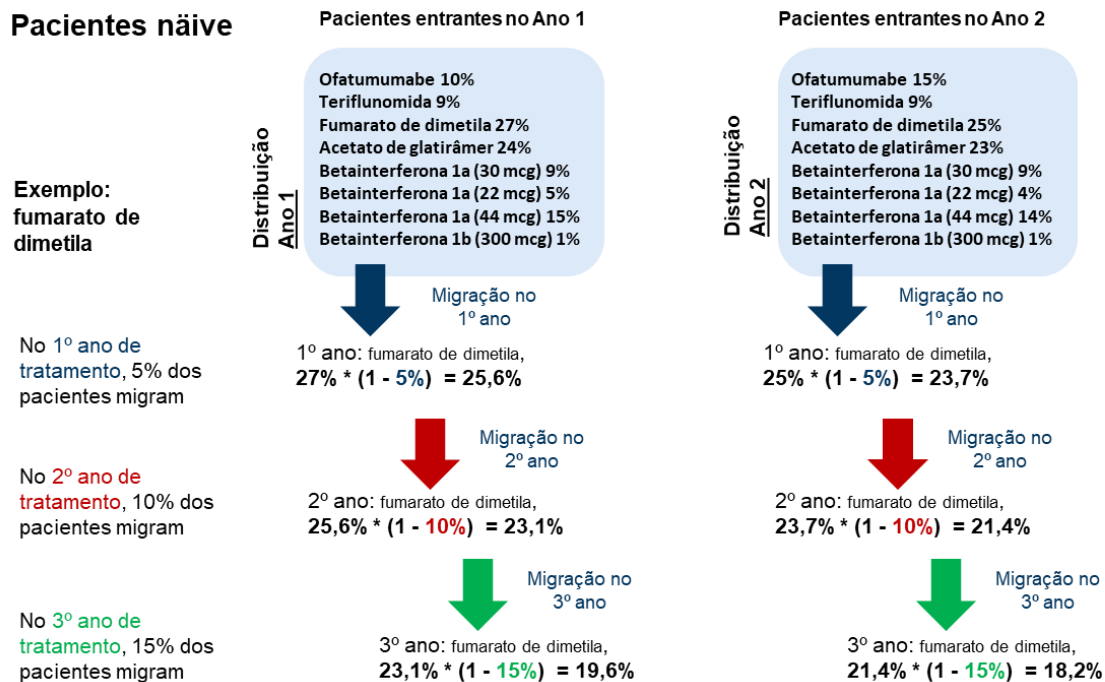


Figura 34. Representação da dinâmica do modelo de migração dos pacientes *nãive* para ofatumumabe em função do ano de tratamento.

Da mesma maneira que os pacientes *nãive*, os pacientes *experienced* migram para ofatumumabe na seguinte proporção: 10% ao final do segundo ano de tratamento e 15% ao final do terceiro ano ou mais de tratamento.

7.6 Probabilidade de descontinuação de tratamento

As probabilidades anuais de descontinuação por todas as causas foram definidas usando os resultados obtidos dos estudos ASCLEPIOS I & II para ofatumumabe e os resultados obtidos da meta-análise em rede realizada pela Novartis em 2020 para os outros comparadores, como mostrado no item 6.13.

7.7 Número total de pacientes estimados

Utilizando as informações e as taxas descritas anteriormente, calculou-se o número anual de pacientes em cada tratamento por cenário avaliado (Tabelas 34 e 35). Para fins de cálculo de impacto orçamentário, assumiu-se que os pacientes *nãive* entram no modelo no meio do ano. Seguindo o mesmo racional, considerou-se que os pacientes descontinuem o tratamento com TMDs ou migram de tratamento para ofatumumabe no meio do ano.

Tabela 34. Estimativa do número total de pacientes do cenário sem ofatumumabe.

Número de pacientes por ano de tratamento		Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Teriflunomida	1º ano	152	164	178	193	209
	2º ano	338	131	142	153	166
	3º ano +	338	582	614	650	691
Fumarato de dimetila	1º ano	404	437	473	512	554
	2º ano	1306	353	382	414	448
	3º ano +	1306	2284	2307	2352	2419
Acetato de glatirâmer	1º ano	384	416	451	488	528
	2º ano	1369	340	368	398	431
	3º ano +	1369	2420	2439	2480	2544
Betainterferona 1a (30 mcg)	1º ano	153	166	179	194	210
	2º ano	901	131	142	154	167
	3º ano +	901	1548	1442	1361	1301
Betainterferona 1a (22 mcg)	1º ano	69	74	80	87	94
	2º ano	273	55	60	64	70
	3º ano +	273	438	395	365	344
Betainterferona 1a (44 mcg)	1º ano	235	255	276	298	323
	2º ano	1100	192	208	225	243
	3º ano +	1100	1792	1617	1487	1395
Betainterferona 1b (300 mcg)	1º ano	30	33	36	39	42
	2º ano	344	27	30	32	35
	3º ano +	344	616	575	541	513

Tabela 35. Estimativa do número total de pacientes do cenário com ofatumumabe.

Número de pacientes por ano de tratamento		Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Ofatumumabe	1º ano	825	902	908	957	1045
	2º ano	0	1418	1473	1378	1352
	3º ano +	0	0	1267	2448	3419
Teriflunomida	1º ano	125	136	131	124	115
	2º ano	323	100	108	104	99
	3º ano +	315	474	422	391	365
Fumarato de dimetila	1º ano	379	380	395	410	424
	2º ano	1245	308	308	320	332
	3º ano +	1215	1859	1618	1440	1316
Acetato de glatirâmer	1º ano	339	351	364	376	388
	2º ano	1305	277	288	298	308
	3º ano +	1273	1969	1694	1496	1355
Betainterferona 1a (30 mcg)	1º ano	125	136	131	124	115
	2º ano	859	100	108	104	99
	3º ano +	838	1260	995	808	669
Betainterferona 1a (22 mcg)	1º ano	68	59	63	69	74
	2º ano	261	50	44	47	51
	3º ano +	255	357	279	221	184
Betainterferona 1a (44 mcg)	1º ano	204	206	207	207	206
	2º ano	1050	154	156	157	157
	3º ano +	1025	1462	1124	890	729
Betainterferona 1b (300 mcg)	1º ano	14	15	17	18	19
	2º ano	328	12	13	14	15
	3º ano +	320	501	390	307	244

7.8 Custos dos tratamentos

Os custos de aquisição das terapias modificadoras do curso da doença (TMDs), de administração e monitoramento foram descritos nos itens 6.16.1 e 6.16.2. O custo de eventos adversos não graves e graves utilizados foram R\$10,00 e R\$174,84, respectivamente; conforme item 6.16.3. Em seguida, esses valores foram multiplicados pela taxa de ocorrência de eventos adversos graves e não graves de cada medicamento.

7.9 Análise de sensibilidade

Considerando uma possível variação com relação às taxas de migração de pacientes para ofatumumabe e do *market share* de pacientes *náive* com ofatumumabe, realizou-se análises com objetivo de explorar o impacto destes parâmetros no resultado do modelo.

Também foi avaliado um cenário com desconto de 5% na aquisição das TMDs. O Quadro 13 traz o resumo de todos os parâmetros explorados durante a análise de sensibilidade.

Quadro 13. Variação dos parâmetros na análise de sensibilidade.

Parâmetro(s)	Descrição
Taxa de migração (switch) para ofatumumabe	<p>Caso base:</p> <p>Pacientes <i>náive</i> em primeiro ano de tratamento: 5%; Pacientes <i>náive</i> e pacientes <i>experienced</i> em segundo ano de tratamento: 10%; Pacientes <i>náive</i> e pacientes <i>experienced</i> em terceiro ano ou mais de tratamento: 15%.</p> <p>Análises de sensibilidade:</p> <p>- Cenário de baixa migração:</p> <p>Pacientes <i>náive</i> em primeiro ano de tratamento: 0%; Pacientes <i>náive</i> e pacientes <i>experienced</i> em segundo ano de tratamento: 5%; Pacientes <i>náive</i> e pacientes <i>experienced</i> em terceiro ano ou mais de tratamento: 10%.</p> <p>- Cenário de alta migração:</p> <p>Pacientes <i>náive</i> em primeiro ano de tratamento: 10%; Pacientes <i>náive</i> e pacientes <i>experienced</i> em segundo ano de tratamento: 15%; Pacientes <i>náive</i> e pacientes <i>experienced</i> em terceiro ano ou mais de tratamento: 20%.</p>
<i>Market share</i> de ofatumumabe em pacientes <i>náive</i>	<p>Caso base : 10%/15%/20%/25%/30% (Ano 1 a 5)</p> <p>Análise de sensibilidade: Baixo <i>market share</i>: 5%/10%/15%/20%/25% Alto <i>market share</i>: 15%/20%/25%/30%/35%</p>
Custo de aquisição dos comparadores	<p>Caso base:</p> <p>- Custo de aquisição pelo Ministério da Saúde</p> <p>Análise de sensibilidade:</p> <p>- 5% de desconto na aquisição dos medicamentos</p>

7.10 Resultados do caso base

A população estimada em tratamento com ofatumumabe (cenário com ofatumumabe) no modelo foi de 825 no Ano 1, chegando a 5.816 pacientes no Ano 5, conforme Tabela 36. No Ano 5, o *market share* alcançado de ofatumumabe foi de 21%, quando considerada a população com EM no SUS, e de 27%, quando considerada apenas a população em tratamento de primeira linha (Tabela 36).

Tabela 36. População estimada de pacientes em tratamento com ofatumumabe (cenário com ofatumumabe).

População	Ano base	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
População EMR - SUS	18.555	20.089	21.750	23.548	25.495	27.603
População somente TMDs primeira linha	12.116	13.650	15.311	17.109	19.056	21.163
Total de pacientes com ofatumumabe	0	825	2.320	3.647	4.784	5.816
% de ofatumumabe sob população com EM no SUS	-	4%	11%	15%	19%	21%
% de ofatumumabe sob população em tratamento de primeira linha	-	6%	15%	21%	25%	27%

A incorporação de ofatumumabe no Sistema Único de Saúde (SUS) resultou em um impacto orçamentário incremental variando de R\$ 12.860.483,91, no primeiro ano de incorporação, a R\$ 78.535.833,22 no quinto ano, totalizando R\$ 231.478.994,10 em cinco anos, como mostra a tabela a seguir.

Tabela 37. Impacto orçamentário em 5 anos.

Cenário	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Acumulado
Cenário com ofatumumabe	R\$228.024.402	R\$237.385.977	R\$249.542.538	R\$263.944.757	R\$280.813.448	R\$1.259.711.122
Cenário sem ofatumumabe	R\$215.163.918	R\$207.149.524	R\$202.580.480	R\$201.060.592	R\$202.277.615	R\$1.028.232.128
Incremental	R\$12.860.484	R\$30.236.453	R\$46.962.058	R\$62.884.166	R\$78.535.833	R\$231.478.994

7.10.1 Análises de sensibilidade

Os resultados dos cenários avaliados são resumidos na Tabela 38. Os resultados são apresentados em termos de impacto orçamentários incremental do cenário com ofatumumabe versus cenário sem ofatumumabe, e, quando relevante, o número de pacientes

estimados com ofatumumabe e *market share* sob a população com EM no SUS e sob a população em tratamento de primeira linha.

Tabela 38. Resultados da análise de sensibilidade.

Cenário	Resultados					
	Ano 1 (2022)	Ano 2 (2023)	Ano 3 (2024)	Ano 4 (2025)	Ano 5 (2026)	
	Impacto incremental (R\$)	R\$8.356.875	R\$20.437.127	R\$33.154.925	R\$46.088.638	R\$59.521.238
Taxa de migração (switch) para ofatumumabe Cenário de baixa migração	Número de pacientes com ofatumumabe	536	1.544	2.549	3.478	4.380
	<i>Market share</i> sob pop. com EM no SUS/ em tratamento de primeira linha	3% / 4%	7% / 10%	11% / 15%	14% / 18%	16% / 21%
	Impacto incremental (R\$)	R\$17.364.093	R\$39.643.884	R\$59.642.328	R\$77.692.052	R\$94.704.762
Taxa de migração (switch) para ofatumumabe Cenário de alta migração	Número de pacientes com ofatumumabe	1.115	3.071	4.662	5.936	7.034
	<i>Market share</i> sob pop. com EM no SUS/ em tratamento de primeira linha	6% / 8%	14% / 20%	20% / 27%	23% / 31%	25% / 33%
	Impacto incremental (R\$)	R\$11.765.951	R\$28.518.291	R\$44.566.488	R\$59.756.791	R\$74.614.725
Baixo <i>market share</i> de ofatumumabe na pop. <i>náive</i>	Número de pacientes com ofatumumabe	755	2.184	3.453	4.537	5.520
	<i>Market share</i> sob pop. com EM no SUS/ em tratamento de primeira linha	4% / 6%	10% / 14%	15% / 20%	18% / 24%	20% / 26%
	Impacto incremental (R\$)	R\$14.181.024	R\$32.670.508	R\$50.352.233	R\$67.091.123	R\$83.448.444
Alto <i>market share</i> de ofatumumabe na pop. <i>náive</i>	Número de pacientes com ofatumumabe	896	2.456	3.841	5.030	6.111
	<i>Market share</i> sob pop. com EM no SUS/ em tratamento de primeira linha	4% / 7%	11% / 16%	16% / 22%	20% / 26%	22% / 29%

em tratamento de
primeira linha

Desconto aquisição de medicamentos dos comparadores (5%)	Impacto incremental (R\$)	R\$13.552.039	R\$32.147.023	R\$49.875.779	R\$66.587.096	R\$82.906.238
---	---------------------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------

7.11 Conclusão

Por meio desta análise de impacto orçamentário verificou-se que para a incorporação de ofatumumabe no Sistema Único de Saúde (SUS) serão necessários recursos financeiros incrementais variando de R\$ 12.860.483,91, no primeiro ano de incorporação, a R\$ 78.535.833,22 no quinto ano, totalizando R\$ 231.478.994,10 em cinco anos. Os resultados da análise de sensibilidade confirmaram o resultado do caso base de investimento incremental. O parâmetro avaliado de taxa de migração de ofatumumabe foi o que gerou maior amplitude em relação ao caso base.

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ASCHERIO, A., MUNGER, K. L., LENNETTE, E. T., SPIEGELMAN, D., HERNAN, M. A., OLEK, M. J., HANKINSON, S. E. & HUNTER, D. J. (2001). Epstein-Barr virus antibodies and risk of multiple sclerosis: a prospective study. *JAMA*, 286(24):3083-3088. doi: 10.1001/jama.286.24.3083.

BALDASSARI, L. E. & FOX, R. J. (2018). Therapeutic Advances and Challenges in the Treatment of Progressive Multiple Sclerosis. *Drugs*, 78(15):1549-1566. doi: 10.1007/s40265-018-0984-5.

BARIN, L., SALMEN, A., DISANTO, G., BABAČIĆ, H., CALABRESE, P., CHAN, A., ..., GOBBI, C. (2018). The disease burden of Multiple Sclerosis from the individual and population perspective: Which symptoms matter most? *Multiple sclerosis and related disorders*, 25, 112-121. doi: 10.1016/j.msard.2018.07.013.

BELBASIS, L., BELLOU, V., EVANGELOU, E., IOANNIDIS, J. P., TZOULAKI, I. (2015). Environmental risk factors and multiple sclerosis: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *The Lancet Neurology*, 14(3), 263-273. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70267-4.

BERRIGAN, L. I., FISK, J. D., PATTEN, S. B., TREMLETT, H., WOLFSON, C., WARREN, S., ..., MARRIE, R. A. (2016). Health-related quality of life in multiple sclerosis: Direct and indirect effects of comorbidity. *Neurology*, 86(15):1417-1424. doi: 10.1212/WNL.0000000000002564.

BRASIL. Agência IBGE. (2021e). PIB cai 4,1% em 2020 e fecha o ano em R\$ 7,4 trilhões. Estatísticas Econômicas. Disponível em: <https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/agencia-sala-de-imprensa/2013-agencia-de-noticias/releases/30165-pib-cai-4-1-em-2020-e-fecha-o-ano-em-r-7-4-trilhoes>. Acessado em: 23/09/2021.

BRASIL. Banco Central do Brasil. (2021c). Calculadora do cidadão. Disponível em: <https://www3.bcb.gov.br/CALCIDADA0/publico/corrigirPorIndice.do?method=corrigirPorIndice>. Acessado em: 10/08/2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. (2021a). Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Esclerose Múltipla. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Protocolos/20210416_Portaria_Conjunta_PCDT_Esclerose_Multipla.pdf. Acessado em: 10 de agosto de 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. (2021d). Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP), DATASUS. Disponível em: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>. Acessado em: 02/08/2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. (2021f). Sistema de informações ambulatoriais do SUS – SIA/SUS. Disponível em: <https://datasus.saude.gov.br/aceso-a-informacao/producao-ambulatorial-sia-sus/>. Acessado em: 23/09/2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. (n.d.). Bulário eletrônico. Consultas. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/>. Acessado em: 22/09/2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. (2021b). Diretrizes Metodológicas: Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos. 1ª edição eletrônica com atualizações da 4ª edição impressa. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Artigos_Publicacoes/Diretrizes/Diretrizes_metodologicas_ptc.pdf. Acessado em: 02/06/2021.

BRASIL. Ministério Público da Previdência Social. (2020). Tábua de mortalidade IBGE2019 - Extrapolada para as idades acima de 80 anos. Disponível em: https://www.gov.br/previdencia/pt-br/assuntos/previdencia-no-servico-publico/atuarial/arquivos/2020/tabuas_de_mortalidade_ibge_2019_extrapoladas-mps.xls. Acessado em: 10/02/2021.

CADTH (Canadian Agency For Drugs And Technologies In Health. (2020). CADTH Canadian Drug Expert Committee Recommendation (Final). Ofatumumab (KESIMPTA - Novartis Pharmaceuticals Canada Inc). Indication: Multiple sclerosis, relapsing-remitting. CADTH, 2021. Disponível em: https://cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0657%20Kesimpta%20-%20CDEC%20Final%20Recommendation%20March%201%2C%202021_For%20posting.pdf. Acessado em: 22/09/2021.

- CALLEGARO, D., GOLDBAUM, M., MORAIS, L., TILBERY, C. P., MOREIRA, M. A., GABBAI, A. A. & SCAFF, M. (2001). The prevalence of multiple sclerosis in the city of São Paulo, Brazil, 1997. *Acta Neurol Scand*, 104(4):208-213. doi: 10.1034/j.1600-0404.2001.00372.x.
- COHEN, J. A., COLES, A. J., ARNOLD, D. L., CONFAVREUX, C., FOX, E. J., HARTUNG, H., HAVRDOVA, E., ..., CARE-MS I investigators. (2012). Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet*, 380(9856):1819-1928. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61769-3.
- COMPSTON, A., LASSMANN, H. & MCDONALD, I. (2006). The Story of Multiple Sclerosis. Churchill Livingstone Elsevier Inc. Section 1. McAlpines Multiple Sclerosis, 4, 63-68.
- COMPSTON, A. & COLES, A. (2008). Multiple sclerosis. *Lancet*, 372(9648):1502-1517. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61620-7.
- CONFAVREUX, C., & VUKUSIC, S. (2006). Accumulation of irreversible disability in multiple sclerosis: from epidemiology to treatment. *Clinical neurology and neurosurgery*, 108(3):327-332. doi: 10.1016/j.clineuro.2005.11.018.
- CORRY, M. & WHILE, A. (2009). The needs of carers of people with multiple sclerosis: a literature review. *Scand J Caring Sci*, 23(3):569-88. doi: 10.1111/j.1471-6712.2008.00645.x.
- COSTELLO, K., KALB, R., ANTEL, J., BANWELL, B., BEN-ZACHARIA, A., BOWEN, J., ..., RAPP, R. (2019). The use of disease-modifying therapies in multiple sclerosis: Principles and Current Evidence: A Consensus Paper by the Multiple Sclerosis Coalition. *In: SOCIETY, N. M. S. (ed.) A Consensus Paper by the Multiple Sclerosis Coalition ed. da GAMA PEREIRA, A. B., LACATIVA, M. C., PEREIRA, F. F., ALVARENGA, R. M. (2015). Prevalence of multiple sclerosis in Brazil: A systematic review. Mult Scler Relat Disord*, 4(6):572-579. doi: 10.1016/j.msard.2015.08.004.
- DAVIDSON, D. (2015). A retrospective review to identify real-world hospitalization rates and steroid use due to relapse. Pôster P276 apresentado em: European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis 2015, Barcelona, Espanha, 07-10 out. 2015. Disponível em: <https://onlinelibrary.ectrims-congress.eu/ectrims/2015/31st/115411/deidre.davidson.a.retrospective.review.to.identify.real-world.hospitalization.html>. Acessado em: 10/08/2021.
- FINKELSZTEJN, A., CRISTOVAM, R. A., MORAES, G. S., LOPES, M. G., SILVA, A. V., GARCIA, M. S., ..., SCHNEIDER, S. M. (2009). Clinical features of multiple sclerosis in the south of Brazil: a partial analysis. *Arq. Neuro-Psiquiatr*, 67(4):1071-1075. doi: 10.1590/S0004-282X2009000600021.
- FORD, H. (2020). Clinical presentation and diagnosis of multiple sclerosis. *Clinical medicine (London, England)*, 20(4):380-383. doi: 10.7861/clinmed.2020-0292.
- FOX, R. J., MILLER, D. H., PHILLIPS, J. T., HUTCHINSON, M., HAVRDOVA, E., KITA, M., ..., DAWSON, K. T. (2012). Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 367:1087-1097. doi: 10.1056/NEJMoa1206328.
- FRAGOSO, Y. D. & BROOKS, J. B. (2012). The prevalence of multiple sclerosis in the city of Santos has remained unaltered for five years. *Arq. Neuro-Psiquiatr*, 70(7):562. doi: 10.1590/S0004-282X2012000700025.
- FRAGOSO, Y. D. & PERES, M. (2007). Prevalence of multiple sclerosis in the city of Santos, SP. *Rev Bras Epidemiol*, 10(4):479-482. doi: 10.1590/S1415-790X2007000400005.
- GAJOFATTO, A. & BENEDETTI, M. D. (2015). Treatment strategies for multiple sclerosis: when to start, when to change, when to stop? *World Journal of Clinical Cases*, 3(7):545-555. doi: 10.12998/wjcc.v3.i7.545.
- GHARIBI, T., BABALOO, Z., HOSSEINI, A., MAROFI, F., EBRAHIMI-KALAN, A., JAHANDIDEH, S., BARADARAN, B. (2020). The role of B cells in the immunopathogenesis of multiple sclerosis. *Immunology*, 160(4):325-335. doi: 10.1111/imm.13198.
- GOLD, R., KAPPOS, L., ARNOLD, D. L., BAR-OR, A., GIOVANNONI, G., SELMAJ, K., ..., DAWSON, K. T. (2012). Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 367(12):1098-1107. doi: 10.1056/NEJMoa1114287.

- GROSS, H. J. & WATSON, C. (2017). Characteristics, burden of illness, and physical functioning of patients with relapsing-remitting and secondary progressive multiple sclerosis: a cross-sectional US survey. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 13:1349-1357. doi: 10.2147/NDT.S132079. eCollection 2017.
- HARDING, K., WILLIAMS, O., WILLIS, M., HRASTELJ, J., RIMMER, A., JOSEPH, F., ..., TALLANTYRE, E. (2019). Clinical Outcomes of Escalation vs Early Intensive Disease-Modifying Therapy in Patients With Multiple Sclerosis. *Jama Neurol*, 76(5):536-541. doi: 10.1001/jamaneurol.2018.4905.
- HAUSER, S. L. & OKSENBURG, J. R. (2006). The neurobiology of multiple sclerosis: genes, inflammation, and neurodegeneration. *Neuron*, 52(1), 61-76. doi: 10.1016/j.neuron.2006.09.011.
- HAUSER, S. L., BAR-OR, A., COHEN, J. A., COMI, G., CORREALE, J., COYLE, P. K., ..., KAPPOS, L. (2020a). Ofatumumab versus Teriflunomide in Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*, 383(6):546–557. doi: 10.1056/NEJMoa1917246.
- HAUSER, S. L., BAR-OR, A., COHEN, J. A., COMI, G., CORREALE, J., COYLE, P. K., KAPPOS, L. (2020b). Ofatumumab Versus Teriflunomide in Relapsing Multiple Sclerosis: Analysis of No Evidence of Disease Activity (NEDA-3) from the ASCLEPIOS I and II Trials. *International Journal of MS Care*, 22.
- HAUSER, S. L., GÄRTNER, J., BAR-OR, A., MONTALBAN, X., COHEN, J. A., CROSS, A. H., ..., KAPPOS, L. (2020c). Benefit-risk of Ofatumumab in Treatment-naïve Early Relapsing Multiple Sclerosis Patient. Pôster P0192 apresentado em: European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis 2020, evento virtual, 11-13 set. 2020. Disponível em: <https://www.medcommshydrhosting.com/MSKnowledgecenter/ectrims/presentations/CPO/P0192.pdf>. Acessado em: 23/09/2021.
- HE, A., MERKEL, B., BROWN, J. W. L., RYERSON, L. Z., KISTER, I., MALPAS, C. B., ... & MSBASE STUDY GROUP. (2020). Timing of high-efficacy therapy for multiple sclerosis: a retrospective observational cohort study. *The Lancet Neurology*, 19(4):307-316. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30067-3.
- JACQUES, F. H. & LUBLIN, F. D. (2015). Defining the clinical course of multiple sclerosis: The 2013 revisions. *Neurology*, 84(9):963. doi: 10.1212/01.wnl.0000462309.76486.c5.
- JICK, S. S., LI, L., FALCONE, G. J., VASSILEV, Z. P., WALLANDER, M-A. (2014). Mortality of patients with multiple sclerosis : a cohort study in UK primary care. *J Neurol*, 261(8):1508–17. doi: 10.1007/s00415-014-7370-3.
- KEENE, O. N., JONES, M. R., LANE, P. W., ANDERSON, J. (2007). Analysis of exacerbation rates in asthma and chronic obstructive pulmonary disease: example from the TRISTAN study. *Pharmaceutical Stat*,6(2):89-97. doi: 10.1002/pst.250.
- KISTER, I., CHAMOT, E., SALTER, A. R., CUTTER, G. R., BACON, T. E., HERBERT, J. (2013). Disability in multiple sclerosis: a reference for patients and clinicians. *Neurology*, 80(11):1018-1024. doi: 0.1212/WNL.0b013e3182872855.
- KLINEOVA, S. & LUBLIN, F.D. (2018). Clinical Course of Multiple Sclerosis. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 8(9):a028928. doi: 10.1101/cshperspect.a028928.
- KOBELT, G., BERG, J., LINDGREN, P., FREDRIKSON, S. & JONSSON, B. (2006). Costs and quality of life of patients with multiple sclerosis in Europe. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 77, 918–26. doi: 10.1136/jnnp.2006.090365.
- KOBELT, G., TEICH, V., CAVALCANTI, M., CANZONIERI, A. M. (2019). Burden and cost of multiple sclerosis in Brazil. *PLOS ONE*, 14(1):e0208837. doi: 10.1371/journal.pone.0208837.
- KOBELT, G., THOMPSON, A., BERG, J., GANNEDAH, M., ERIKSSON, J., GROUP, M. S. & EUROPEAN MULTIPLE SCLEROSIS, P. (2017). New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe. *Mult Scler*, 23(8):1123-1136. doi: 10.1177/1352458517694432.
- KRUMBHOLZ, M., DERFUSS, T., HOHLFELD, R., MEINL, E. (2012). B cells and antibodies in multiple sclerosis pathogenesis and therapy. *Nat Rev Neurol*, 8(11):613-623. doi: 10.1038/nrneurol.2012.203.
- KUHLE, J., KROPSHOFER, H., HAERING, D. A., KUNDU, U., MEINERT, R., BARRO, C., ..., KAPPOS, L. (2019). Blood neurofilament light chain as a biomarker of MS disease activity and treatment response. *Neurology*, 92(10):e1007-e1015. doi: 10.1212/WNL.0000000000007032.

- KURTZKE, J. F. (1983). Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*, 33(11):1444-52. doi: 10.1212/wnl.33.11.1444.
- LACROIX, N., BOUCHER, N., VILLENEUVE, P. (2014). Profile of social participation of multiple sclerosis adults in Québec city. Pôster 005 apresentado em: European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis 2014, Boston, Massachusetts, 10-13 set. 2014. Disponível em: <https://onlinelibrary.ectrims-congress.eu/ectrims/2014/ACTRIMS-ECTRIMS2014/63712/nadine.lacroix.profile.of.social.participation.of.multiple.sclerosis.adults.in.html>. Acessado em: 23/09/2021.
- LASSMANN, H. (2021). Neuroinflammation: 2021 update. *Free Neuropathology*, 2:1. doi: 10.17879/freeneuropathology-2021-3166.
- LASSMANN, H., van HORSSSEN, J., Mahad, D. (2012). Progressive multiple sclerosis: pathology and pathogenesis. *Nat Rev Neurol*. 8(11):647-656. doi: 10.1038/nrneurol.2012.168.
- LUBLIN, F. D., REINGOLD, S. C., COHEN, J. A., CUTTER, G. R., SORENSEN, P. S., THOMPSON, A. J., ..., POLMAN, C. H. (2014). Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology*, 83(3), 278-86. doi: 10.1212/WNL.0000000000000560.
- MACHADO, S., MELO, A. S., BARREIRA, A. A., GRZESIUK, A. K., SANTOS, A. L., NETO, A. O., ..., ARRUDA, W. O. (2012). Recomendações: Esclerose Múltipla (1a. ed.). Omnifarma. Disponível: <https://neurologiahu.paginas.ufsc.br/files/2012/08/Manual-de-recomenda%C3%A7%C3%B5es-da-ABN-em-Esclerose-M%C3%BAltipa-2012.pdf>. Acessado em: 21/09/2021.
- MARQUES, V. D., PASSOS, G. R., MENDES, M. F., CALLEGARO, D., LANA-PEIXOTO, M. A., COMINI-FROTA ER, ..., BECKER, J. (2018). Brazilian Consensus for the Treatment of Multiple Sclerosis: Brazilian Academy of Neurology and Brazilian Committee on Treatment and Research in Multiple Sclerosis. *Arq Neuropsiquiatr*, 76(8):539-554. doi: 10.1590/0004-282X20180078.
- MILLER, A. (2017). *Handbook of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis*. Springer. doi: 10.1007/978-3-319-40628-2.
- Miltenburguer, C. & Kobelt, G. (2002). Quality of life and cost of multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg*, 104(3):272-275. doi: 10.1016/s0303-8467(02)00051-3.
- MONTALBAN, X., GOLD, R., THOMPSON, A. J., OTERO-ROMERO, S., AMATO, M. P., CHANDRARATNA, D., ..., ZIPP, F. (2018).ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Mult Scler*, 24(2):96-120. doi: 10.1177/1352458517751049.
- MS SOCIETY. (n.d.). Genetics and MS. Disponível em: <<https://www.mssociety.org.uk/research/explore-our-research/emerging-research-and-treatments/genetics-and-ms>>. Acessado em: 15/07/2021.
- MS TRUST. (2019). Managing Relapses: Recovering from a Relapse. Disponível em: <<https://www.mstrust.org.uk/about-ms/ms-symptoms/managing-relapses#recovering-from-a-relapse>>. Acessado em: 15/07/2021.
- MSIF (Federação Internacional de Esclerose Múltipla). (2013). Atlas da EM 2013: Mapeamento da Esclerose Múltipla no Mundo. Londres: Summers Editorial & Design, p. 28. Disponível em: <<http://www.msif.org/wp-content/uploads/2014/09/Atlas-of-MS.pdf>>. Acessado em: 21/09/2021.
- NHS (National Health Service). (2019). Overview of multiple sclerosis, 2019. Disponível em: <<https://www.nhs.uk/conditions/multiple-sclerosis/>>. Acessado em: 10/08/2021.
- NHS (National Health Service). (2018). Reference Cost Collection: National Schedule of Reference Costs - Year 2017-18 - NHS trust and NHS foundation trusts. Disponível em: <https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2020/08/1_-_NCC_Report_FINAL_002.pdf>. Acessado em: 15/08/2021.
- NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence). (2021). NICE Final appraisal document [TA699]. Ofatumumab for treating relapsing multiple sclerosis. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/TA699>. Acessado em: 18/02/2021.

NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence). (2018). Technology appraisal guidance [TA533]. Ocrelizumab for treating relapsing multiple sclerosis. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta533/documents/committee-papers>. Acessado em: 23/09/2021.

NLM (National Library of Medicine, U.S.). (2006). The AVANTAGE Study - A Randomized, Multicenter, Phase IV, Open-label Prospective Study Comparing Injection Site Reaction and Injection Site Pain in Patients With Relapsing Remitting Multiple Sclerosis (RRMS) or After. Identifier NCT00317941. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00317941>. Acessado em: 23/09/2021.

NOURBAKSH, B. & MOWRY, E. M. (2019). Multiple Sclerosis Risk Factors and Pathogenesis. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*, 25(3):596-610. doi: 10.1212/CON.0000000000000725.

O'LOUGHLIN, E., HOURIHAN, S., CHATAWAY, J., PLAYFORD, E. D., RIAZI, A. (2017). The experience of transitioning from relapsing remitting to secondary progressive multiple sclerosis: views of patients and health professionals. *Disability and Rehabilitation*, 39(18):1821-1828. doi: 10.1080/09638288.2016.1211760.

ONTANEDA, D., TALLANTYRE, E., KALINCIK, T., PLANCHON, S. M., EVANGELOU, N. (2019). Early highly effective versus escalation treatment approaches in relapsing multiple sclerosis. *Lancet Neurol*, 18(10):973-390. doi: 10.1016/S1474-4422(19)30151-6.

ORME, M., KERRIGAN, J., TYAS, D., RUSSELL, N., NIXON, R. (2007). The Effect of Disease , Functional Status , and Relapses on the Utility of People with Multiple Sclerosis in the UK. *Value Health*, 10(1):54-60. doi: 10.1111/j.1524-4733.2006.00144.x.

PALACE, J., BREGENZER, T., TREMLETT, H., OGER, J., ZHU, F., BOGGILD, M., DUDDY, M., DOBSON, C. (2014). UK multiple sclerosis risk-sharing scheme : a new natural history dataset and an improved Markov model. *BMJ Open*, 4(1):e004073. doi: 10.1136/bmjopen-2013-004073.

PANDIT, L. (2019). No evidence of disease activity (NEDA) in multiple sclerosis-Shifting the goal posts. *Annals of Indian Academy of Neurology*, 22(3):261-263. doi: 10.4103/aian.AIAN_159_19.

PBAC (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee). (2021). Public Summary Document, March 2021 PBAC Meeting, ofatumumab, injection 20 mg in 0.4 mL single use pre-filled pen, Kesimpta®, Novartis Pharmaceuticals Australia Pty Ltd. Disponível em: <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2021-03/files/ofatumumab-psd-03-2021.pdf>. Acessado em: 22/09/2021.

PETERSON, L. K. & FUJINAMI, R. S. (2007). Inflammation, demyelination, neurodegeneration and neuroprotection in the pathogenesis of multiple sclerosis. *J Neuroimmunol*, 184(1-2):37-44. doi: 10.1016/j.jneuroim.2006.11.015.

PUHAN, M. A., SCHÜNEMANN, H. J., MURAD, M. H., LI, T., BRIGNARDELLO-PETERSEN, SINGH, J. A., KESSELS, A. G. & GUYATT, G. H. (2014). A GRADE Working Group approach for rating the quality of treatment effect estimates from network meta-analysis. *Bmj*, 349:G5630. doi: 10.1136/bmj.g5630.

RAMAGOPALAN, S. V., DOBSON, R., MEIER, U. C., GIOVANNONI, G. (2010). Multiple sclerosis: risk factors, prodromes, and potential causal pathways. *Lancet Neurol*, 9(7):727-739. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70094-6.

ROTSTEIN, D., MONTALBAN, X. (2019). Reaching an evidence-based prognosis for personalized treatment of multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol* 15(5):287-300. doi: 10.1038/s41582-019-0170-8.

SAMJOO, I. A., WORTHINGTON, E., DRUDGE, C., ZHAO, M., CAMERON, C., HÄRING, D. A., ..., ADLARD, K. (2020). Comparison of ofatumumab and other disease-modifying therapies for relapsing multiple sclerosis: a network meta-analysis. doi: 10.2217/cer-2020-0122.

SCHARDT, C., ADAMS, M. B., OWENS, T., KEITZ, S., & FONTELO, P. (2007). Utilization of the PICO framework to improve searching PubMed for clinical questions. *BMC medical informatics and decision making*, 7:16. doi: 10.1186/1472-6947-7-16.

SCOLDING, N., BARNES, D., CADER, S., CHATAWAY, J., CHAUDHURI, A., COLES, A., ..., ZAJICEK, J. (2015). Association of British Neurologists: revised(2015) guidelines for prescribing disease-modifying treatments in multiple sclerosis. *Pract Neurol*, 15(4):273-279.

SELLEBJERG, F., BLINKENBERG, M., SORENSEN, P. S. (2020). Anti-CD20 Monoclonal Antibodies for Relapsing and Progressive Multiple Sclerosis. *CNS Drugs*, 34(3):269-280. doi: 10.1007/s40263-020-00704-w.

- SHEA, B. J., REEVES, B. C., WELLS, G., THUKU, M., HAMEL, C., MORAN, J., ..., HENRY, D. A. (2017). AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*, 358:j4008. doi: 10.1136/bmj.j4008.
- SILVA, N. L., TAKEMOTO, M. L., DAMASCENO, A., FRAGOSO, Y. D., FINKELSZTEJN, A., BECKER, J., ..., BOULOS, F. C. (2016). *BMC Health Serv Res*, 16:102. doi: 10.1186/s12913-016-1352-3.
- SIMPSON JR, S., WANG, W., OTAHAL, P., BLIZZARD, L., VAN DER MEI, I. A., TAYLOR, B. V. (2019). Latitude continues to be significantly associated with the prevalence of multiple sclerosis: an updated meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 90(11):1193-1200. doi: 10.1136/jnnp-2018-320189.
- SMC (Scottish Medicines Consortium). (2021). Ofatumumab 20mg/0.4 mL solution for injection in pre-filled syringe/pen (Kesimpta®). Disponível em: <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/6108/ofatumumab-kesimpta-final-june-2021-for-website.pdf>. Acessado em 22/09/2020.
- STERNE, J. A., SAVOVIĆ, J., PAGE, M. J., ELBERS, R. G., BLENCOWE, N. S., BOUTRON, I., ..., HIGGINS, J. P. (2019). RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*, 366:l4898. doi: 10.1136/bmj.l4898.
- THOMPSON, A. J., BANWELL, B. L., BARKHOF, F., CARROLL, W. M., COETZEE, T., COMI, G., ..., COHEN, J. A. (2018). Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*, 17(2):162-173. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30470-2.
- TINELLI, M., KANAVOS, P., EFTHYMIADOU, O., VISINTIN, E., GRIMACCIA, F. & MOSSMAN, J. (2018). Using IMPRESS to guide policy change in multiple sclerosis. *Mult Scler*, 24(9):1251-1255. doi: 10.1177/1352458517737388.
- TREMLET, H., ZHAO, Y., JOSEPH, J., DEVONSHIRE, V., UBCMS CLINIC NEUROLOGISTS. (2008). Relapses in multiple sclerosis are age- and time- dependent. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 79(12):1368-1375. doi: 10.1136/jnnp.2008.145805.
- VASCONCELOS, C. C., THULER, L. C., RODRIGUES, B. C., CALMON, A. B., ALVARENGA, R. M. (2016). Multiple sclerosis in Brazil: A systematic review. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 151:24-30. doi: 10.1016/j.clineuro.2016.07.011.
- VERMERSCH, P., CZLONKOWSKA, A., GRIMALDI, L. M., CONFAVREUX, C., COMI, G., KAPPOS, L., ..., TENERE Trial Group. (2014). Teriflunomide versus subcutaneous interferon beta-1a in patients with relapsing multiple sclerosis : a randomised , controlled phase 3 trial. *Mult Scler*, 20(6):705-716. doi: 10.1177/1352458513507821.
- VOLLMER, T. L., SORENSEN, P. S., SELMAJ, K., ZIPP F, HAVRDOVA E, COHEN JA, BRAVO Study Group. (2014). A randomized placebo-controlled phase III trial of oral laquinimod for multiple sclerosis. *J Neurol*, 261(4):773-783. doi: 10.1007/s00415-014-7264-4.
- WALLIN, M. T., CULPEPPER, W. J., CAMPBELL, J. D., NELSON, L. M., LANGER-GOULD, A., MARRIE, R. A., CUTTER, G. R., ..., TREMLET, H. (2019). The prevalence of MS in the United States: a population-based estimate using health claims data. *Neurology*, 92(10):e1029-e1040. doi: 10.1212/WNL.0000000000007035.