

Mavenclad®

(cladribina oral)

Mavenclad® (cladribina oral) no tratamento de
pacientes com esclerose múltipla remitente-
recorrente altamente ativa

Agosto, 2021

Resumo executivo

Resumo Executivo de Pareceres Técnico-Científicos

Título/pergunta: Mavenclad® (cladribina oral) é eficaz, seguro e custo-efetivo para o tratamento de pacientes com esclerose múltipla remitente-recorrente (EMRR) altamente ativa quando comparado ao natalizumabe?

Breve justificativa para a recomendação: A esclerose múltipla é uma doença incapacitante que afeta negativamente a qualidade de vida e produtividade dos pacientes, além de representar um importante impacto econômico para sistemas de saúde, sociedade e pacientes. Dentre as formas dessa doença há a EMRR altamente ativa, que possui uma janela de tratamento ótima muito pequena entre o primeiro evento desmielinizante e a progressão, principalmente por sua característica de rápida progressão. Tal característica torna o tratamento destes pacientes mais desafiador, sendo a adoção de um tratamento precoce uma estratégia já validada por estudos de mundo real. Atualmente, no Sistema Único de Saúde (SUS), os pacientes com EMRR altamente ativa possuem como opções terapêuticas o natalizumabe e o alentuzumabe. Ambos os medicamentos são de administração intravenosa e, ainda que bem tolerados, possuem riscos aumentados de leucoencefalopatia multifocal progressiva (LEMP) e desenvolvimento de outras doenças autoimunes, respectivamente, o que gera custos operacionais infusoriais (mensais, no caso de natalizumabe) e necessidade de um monitoramento próximo dos pacientes, podendo limitar seu uso. Assim, Mavenclad® (cladribina oral) apresenta-se como uma alternativa terapêutica para os pacientes com EMRR altamente ativa no SUS, possuindo ampla experiência clínica com mais de 18 mil pacientes ao redor do mundo, eficácia e segurança comprovadas a longo prazo, sem nenhum caso reportado de LEMP, e com uma posologia facilitada na perspectiva do paciente e do sistema de saúde, uma vez que é um medicamento de administração oral com até 20 dias de tratamento nos dois primeiros anos, e com a menor carga de monitoramento e de custo operacional entre os tratamentos de alta eficácia.

População-alvo: Pacientes com EMRR altamente ativa.

Tecnologia: Mavenclad® (cladribina oral).

Comparadores: Natalizumabe.

Local de utilização da tecnologia: Mavenclad® (cladribina oral) deve ser utilizado em ambiente domiciliar.

Processo de busca e análise de evidências científicas: Revisão sistemática foi conduzida até agosto de 2021 nas bases *The Cochrane Library*, MEDLINE via Pubmed, LILACS e CRD. Buscas complementares foram conduzidas em listas de referências dos artigos identificados e artigos de revisão relevantes. Também foi realizada busca adicional pela literatura nacional e cinzenta. Na construção de estratégias de buscas, descritores, palavras-chave e termos MeSH foram utilizados para cada base de dado especificamente. Não foram utilizados limites de idioma ou temporais.

Resumo dos resultados dos estudos selecionados: Foram incluídas duas revisões sistemáticas com meta-análise. Em uma delas comparou-se de forma indireta a cladribina oral a natalizumabe em pacientes com EMRR ativa. Na população em intenção de tratamento, observou-se que cladribina e natalizumabe foram estatisticamente similares para os desfechos de eficácia avaliados (progressão da incapacidade sustentada em seis meses e em três meses, proporção de pacientes livres de surtos em 24 meses e “Ausência de evidência de atividade da doença” em 24 meses). O estudo realizou uma análise de subgrupo de pacientes com doença altamente ativa, mas os dados numéricos não foram apresentados para a comparação entre cladribina e natalizumabe nesse subgrupo. Sendo assim, apenas os resultados para pacientes com doença ativa (um surto no último ano ou ≥ 2 surtos nos últimos dois anos) foram reportados. A segunda publicação foi uma meta-regressão conduzida a partir da primeira revisão sistemática com meta-análise. Nesse estudo, também foi identificada similaridade estatística entre cladribina e natalizumabe para os desfechos progressão da incapacidade sustentada em seis meses e em três meses e taxa anualizada de surtos. Destaca-se que tais achados foram

específicos para pacientes com EMRR altamente ativa e seus subgrupos, como doença de rápida evolução e com resposta inadequada a medicamentos modificadores do curso da doença.

Qualidade da evidência:

| | |
|--|--|
| Progressão da incapacidade sustentada em seis meses | <input type="checkbox"/> Alta <input checked="" type="checkbox"/> Moderada <input type="checkbox"/> Baixa <input type="checkbox"/> Muito baixa |
| Progressão da incapacidade sustentada em três meses | <input type="checkbox"/> Alta <input checked="" type="checkbox"/> Moderada <input type="checkbox"/> Baixa <input type="checkbox"/> Muito baixa |
| Proporção de pacientes livres de surtos NEDA | <input type="checkbox"/> Alta <input type="checkbox"/> Moderada <input checked="" type="checkbox"/> Baixa <input type="checkbox"/> Muito baixa |
| Taxa anualizada de surtos | <input type="checkbox"/> Alta <input checked="" type="checkbox"/> Moderada <input type="checkbox"/> Baixa <input type="checkbox"/> Muito baixa |
| Segurança | <input type="checkbox"/> Alta <input checked="" type="checkbox"/> Moderada <input type="checkbox"/> Baixa <input type="checkbox"/> Muito baixa |

Síntese de informações econômicas: Uma análise de custo-minimização, que incluiu custos de aquisição de medicamentos, administração, monitoramento e manejo de eventos adversos ao longo de um horizonte temporal de 4 anos, sugere que a incorporação da cladribina oral ao Sistema Único de Saúde trará um custo incremental de aproximadamente R\$ 14 mil por paciente. A análise de sensibilidade univariada demonstrou que o peso médio do paciente, o percentual de mulheres com EMRR altamente ativa e o horizonte temporal são os parâmetros de maior impacto nos resultados da análise, podendo proporcionar um cenário de economia de recursos em horizontes temporais maiores do que 4 anos ou pacientes com menor massa corporal. A análise de impacto orçamentário sugere que a incorporação do medicamento trará um impacto incremental acumulado em 5 anos de aproximadamente R\$ 19 milhões.

Sumário

| | |
|---|----|
| Resumo executivo | 2 |
| Sumário | 4 |
| Lista de siglas e abreviações..... | 8 |
| Lista de tabelas..... | 10 |
| Lista de figuras | 12 |
| 1 CONTEXTO..... | 13 |
| 1.1 Objetivo do parecer | 13 |
| 1.2 Motivação para a elaboração do parecer técnico-científico | 13 |
| 2 DESCRIÇÃO DA DOENÇA RELACIONADA À UTILIZAÇÃO DA TECNOLOGIA..... | 16 |
| 2.1 Visão geral da doença | 16 |
| 2.2 Características clínicas..... | 17 |
| 2.3 Formas de EM..... | 18 |
| 2.4 Epidemiologia..... | 19 |
| 2.5 Impacto da doença..... | 20 |
| 2.6 Diagnóstico..... | 22 |
| 2.7 Tratamento..... | 24 |
| 2.8 Necessidades médicas não atendidas..... | 26 |
| 3 DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA PROPOSTA..... | 29 |
| 3.1 Posologia e modo de administração | 29 |
| 3.2 Mecanismo de ação | 31 |
| 3.3 A tecnologia no contexto da pandemia | 33 |
| 3.4 Preço do medicamento | 34 |
| 3.5 Posicionamento no mercado atual | 34 |

| | | |
|-------|---|----|
| 4 | DESCRIÇÃO DAS TECNOLOGIAS ALTERNATIVAS | 35 |
| 5 | EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS..... | 37 |
| 5.1 | Pergunta do Estudo..... | 37 |
| 5.1.1 | Intervenção | 37 |
| 5.1.2 | População..... | 37 |
| 5.1.3 | Comparação | 38 |
| 5.2 | Estratégia de busca | 38 |
| 5.2.1 | Fontes de dados | 38 |
| 5.2.2 | Vocabulário controlado..... | 39 |
| 5.3 | Critérios de seleção e exclusão dos artigos..... | 45 |
| 5.4 | Critérios de qualidade | 46 |
| 5.4.1 | Avaliação do risco de viés..... | 46 |
| 5.4.2 | Avaliação da qualidade da evidência | 46 |
| 5.5 | Resultados da busca realizada (eficácia e segurança)..... | 47 |
| 5.5.1 | Descrição dos estudos selecionados | 48 |
| 5.5.2 | Análise da qualidade da evidência | 51 |
| 5.5.3 | Resumo das principais características, relevância e limitações do estudo incluído | 51 |
| 5.5.4 | Outras evidências | 53 |
| 5.6 | Resultados da busca realizada (econômica) | 77 |
| 5.6.1 | Descrição dos estudos selecionados | 78 |
| 5.6.2 | Outras evidências | 80 |
| 6 | AValiação EconôMica | 82 |
| 6.6 | Objetivo | 82 |

| | | |
|--------|---|----|
| 6.7 | População-alvo | 82 |
| 6.8 | Horizonte da análise..... | 82 |
| 6.9 | Perspectiva | 82 |
| 6.10 | Comparadores..... | 83 |
| 6.11 | Taxa de desconto | 83 |
| 6.12 | Desfechos considerados..... | 83 |
| 6.13 | Modelo econômico | 83 |
| 6.14 | Parâmetros gerais e eventos adversos | 84 |
| 6.15 | Parâmetros de custo | 85 |
| 6.15.1 | Custo de aquisição de medicamentos..... | 85 |
| 6.15.2 | Custo de monitoramento | 87 |
| 6.15.3 | Custo de manejo de eventos adversos | 87 |
| 6.16 | Resultados | 88 |
| 6.16.1 | Cenário base..... | 88 |
| 6.17 | Análise de sensibilidade | 89 |
| 6.17.1 | Análise de sensibilidade univariada | 89 |
| 7 | IMPACTO ORÇAMENTÁRIO | 92 |
| 7.6 | População elegível..... | 92 |
| 7.7 | Participação de mercado..... | 93 |
| 7.8 | Custos de tratamento..... | 94 |
| 7.9 | Análise de impacto orçamentário | 95 |
| 7.10 | Análise de sensibilidade | 95 |
| 8 | RECOMENDAÇÃO DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE REGULAÇÃO E AGÊNCIAS DE ATS .. | 97 |

| | | |
|----|--|-----|
| 9 | CONSIDERAÇÕES FINAIS..... | 98 |
| 10 | REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS | 101 |
| | ANEXO 1. DIÁRIO OFICIAL DA UNIÃO - PUBLICAÇÃO REGISTRO – MAVENCLAD® | 108 |
| | ANEXO 2. PREÇO - MAVENCLAD® | 109 |
| | ANEXO 3. BASES DE DADOS PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS | 110 |
| | ANEXO 4. FICHAS DE AVALIAÇÃO DOS ESTUDOS ANALISADOS..... | 111 |
| | ANEXO 5. ESTUDOS EXCLUÍDOS..... | 121 |
| | ANEXO 6. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA – GRADE | 122 |
| | ANEXO 7. MICROCOSTING | 123 |
| | ANEXO 8. CLASSIFICAÇÃO DOS TRATAMENTOS DE EM E MECANISMO DE AÇÃO DE MAVENCLAD® (CLADRIBINA ORAL)..... | 124 |

Lista de siglas e abreviações

| | |
|--------------------|--|
| 5'-NTase | 5'-nucleotidase |
| ANVISA | Agência Nacional de Vigilância Sanitária |
| ATS | Avaliação de tecnologia em saúde |
| AV | Acuidade visual |
| Cd-ATP | 2-cloro-desoxiadenosina-trifosfato |
| CMED | Câmara de regulação do mercado de medicamentos |
| CONITEC | Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias |
| COVID-19 | Doença do Coronavírus |
| CRD | <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> |
| DCK | Desoxicitidina cinase |
| DIS | Disseminação no espaço |
| DIT | Disseminação no tempo |
| DP | Desvio padrão |
| EA | Evento adverso |
| ECR | Ensaio clínico randomizado |
| ECTRIMS/EAN | <i>European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis/European Academy of Neurology</i> |
| EDSS | <i>Expanded Disability Status Scale</i> |
| EM | Esclerose múltipla |
| EMA | <i>European Medicines Agency</i> |
| EMPP | Esclerose múltipla primariamente progressiva |
| EMRR | Esclerose múltipla remitente-recorrente |
| EMSP | Esclerose múltipla secundariamente progressiva |
| EQ-5D | <i>EuroQol-5 dimension</i> |
| FDA | <i>Food and Drug Administration</i> |
| GBP | Libra esterlina |
| GRADE | <i>The Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation</i> |
| HR | <i>Hazard ratio</i> |
| IC | Intervalo de confiança |
| ICMS | Imposto sobre a Circulação de Mercadorias e Serviços |
| ICr | Intervalo de credibilidade |
| IgG | Imunoglobulina G |
| ITT | Em intenção de tratamento |
| IV | Intravenoso |
| JCV | vírus John Cunningham |
| LCR | Exame do líquido cefalorraquidiano |
| LILACS | Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde |
| LEMP | Leucoencefalopatia multifocal progressiva |
| MAIC | <i>Matching-adjusted indirect comparison</i> |
| MENACTRIMS | <i>Middle-East North Africa Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis</i> |

| | |
|-------------|--|
| MMCD | Medicamento modificador do curso da doença |
| NEDA | “Ausência de evidência de atividade da doença” |
| NICE | <i>National Institute for Health and Care</i> |
| OR | <i>Odds ratio</i> |
| PCDT | Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas |
| PMVG | Preço Máximo de Venda ao Governo |
| QALY | Anos de vida ajustados pela qualidade |
| QVRS | Qualidade de vida relacionada à saúde |
| RCEI | Razão custo-efetividade incremental |
| RNM | Ressonância Magnética Nuclear |
| SF | Sistemas funcionais |
| SNC | Sistema nervoso central |
| SUS | Sistema Único de Saúde |

Lista de tabelas

| | |
|--|----|
| Tabela 1. Definições nacionais de EMRR altamente ativa. Ministério da Saúde, 2021 e Academia Brasileira de Neurologia, 2018 (13,17)..... | 16 |
| Tabela 2. Critérios de McDonald 2017 (revisado e adaptado). Ministério da Saúde, 2021. (13)22 | |
| Tabela 3. Dose de Mavenclad® (cladribina oral) por semana de tratamento e por peso de paciente em cada ano de tratamento. Merck S/A, 2021. (22)..... | 29 |
| Tabela 4. Comprimidos de Mavenclad® (cladribina oral) de 10 mg por dia da semana. Merck S/A, 2021. (22) | 30 |
| Tabela 5. Características de natalizumabe. (19) | 35 |
| Tabela 6. Pergunta estruturada no formato PICO. | 37 |
| Tabela 7: Definições de EMRR altamente ativa consideradas. Ministério da Saúde, 2021 e Merck S/A, 2021 [Bula] (13,22). | 38 |
| Tabela 8. Termos utilizados nas estratégias de busca. | 40 |
| Tabela 9. Estratégias de busca. | 43 |
| Tabela 10. Estudos incluídos para análise..... | 47 |
| Tabela 11. Resultados da meta-análise na população ITT. Siddiqui, 2018. (63) | 49 |
| Tabela 12. Resultados da meta-regressão em EMRR ativa (pacientes com doença altamente ativa e subgrupos de doença altamente ativa). Berardi, 2019. (64)..... | 50 |
| Tabela 13. Classificação da qualidade das evidências..... | 51 |
| Tabela 14. Estudos completos incluídos para análise..... | 51 |
| Tabela 15. Resultados dos principais desfechos do estudo (96 semanas) – População ITT. (65) | 54 |
| Tabela 16. Taxa anualizada de surtos. Rammohan, 2012. (68)..... | 56 |
| Tabela 17. Desfechos de segurança. Giovannoni, 2019. (70) | 60 |
| Tabela 18. Desfechos de eficácia. Vermersch, 2021. (72)..... | 63 |
| Tabela 19. Resumo dos EAs. Cook, 2019. (73) | 65 |
| Tabela 20. Resumo de infecções e infestações. Cook, 2019. (73) | 68 |
| Tabela 21. EAs graves. Leist, 2020. (74) | 72 |
| Tabela 22. EAs graves emergentes do tratamento de interesse especial. Leist, 2020. (74)..... | 73 |
| Tabela 23. Infecções e infestações de interesse especial. Leist, 2020. (74) | 75 |
| Tabela 24. Estudos econômicos incluídos para análise. | 78 |

| | |
|--|----|
| Tabela 25. Parâmetros gerais..... | 84 |
| Tabela 26. Incidência de eventos adversos. (81) | 85 |
| Tabela 27. Custo de aquisição de medicamentos..... | 85 |
| Tabela 28. Comprimidos de cladribina por peso e semana de tratamento. (22) | 86 |
| Tabela 29. Custo anual de tratamento..... | 86 |
| Tabela 30. Padrão de uso de recursos e custos - Monitoramento. | 87 |
| Tabela 31. Custo do manejo de eventos adversos..... | 88 |
| Tabela 32. Resultados da análise de custo-minimização. | 88 |
| Tabela 33. Parâmetros avaliados em análise de sensibilidade univariada. | 89 |
| Tabela 34. Dados históricos – pacientes tratados com natalizumabe (2016-2020). | 92 |
| Tabela 35. Projeção da população elegível (Ano 1 - 5). | 93 |
| Tabela 36. Participação de mercado – pacientes virgens de tratamento..... | 93 |
| Tabela 37. Participação de mercado – pacientes em tratamento com natalizumabe. | 94 |
| Tabela 38. Participação de mercado global (virgens de tratamento + tratados). | 94 |
| Tabela 39. Impacto orçamentário (em R\$). | 95 |
| Tabela 40. Análise de sensibilidade: Impacto incremental no ano 1 e acumulado em 5 anos (em R\$). | 96 |
| Tabela 41. Avaliação por agências de ATS. (85–89) | 97 |

Lista de figuras

| | |
|--|----|
| Figura 1. Sintomas mais frequentes. <i>Multiple Sclerosis International Federation</i> , 2013. (32) ... | 17 |
| Figura 2. Subtipos e curso clínico da EM. Adaptado de Klienova, 2018 e Biogen Idec Inc., 2020. (2,33) | 18 |
| Figura 3. Proporção de pacientes abaixo da idade de aposentadoria e empregados ou autônomos de acordo com a incapacidade. Kobelt, 2019. (42) | 21 |
| Figura 4. Algoritmo terapêutico da EM. Ministério da Saúde, 2021. (13) | 25 |
| Figura 5: Mecanismo de ação da cladribina. Adaptado de Leist, 2011. (54) | 32 |
| Figura 6. Fluxograma de seleção de estudos de eficácia e segurança. | 47 |
| Figura 7. Desfechos de eficácia por subgrupo. Giovannoni, 2019. (70)..... | 59 |
| Figura 8. Fluxograma de seleção de estudos econômicos. | 77 |
| Figura 9. Diagrama de tornado: Cladribina vs. natalizumabe. | 90 |

1 CONTEXTO

1.1 Objetivo do parecer

Mavenclad® (cladribina oral) está sendo proposto para a seguinte indicação:

| |
|---|
| Esclerose múltipla remitente-recorrente (EMRR) |
|---|

| |
|---|
| Tratamento de pacientes adultos com EMRR altamente ativa. |
|---|

Este parecer tem como objetivo avaliar a eficácia e segurança de Mavenclad® (cladribina oral) no tratamento da EMRR altamente ativa em pacientes adultos.

1.2 Motivação para a elaboração do parecer técnico-científico

A esclerose múltipla (EM) é uma doença que acomete o sistema nervoso central (SNC), apresentando-se através de lesões inflamatórias desmielinizantes. (1,2) Geralmente acomete adultos em idade produtiva e é uma das principais causas de incapacidade nesta população. (2–4)

Estima-se que no Brasil a prevalência de EM varia de 8,6 a 25,7 casos por 100 mil habitantes. (5,6) Dados de 2020 indicam que aproximadamente 2,8 milhões de pessoas vivem com a doença no mundo. (5,7)

Dentre os três fenótipos da Esclerose Múltipla, a EMRR é a mais frequente, sendo caracterizada por um curso clínico mais agressivo, com maior frequência de surtos, ainda que em períodos alternados, e acúmulo mais rápido de incapacidade. Estima-se que cerca de 11% dos pacientes com EMRR possuam doença altamente ativa. (2,8–12)

Segundo o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de EM publicado em 2021, a EMRR altamente ativa é caracterizada pela presença de: (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 [EA]) 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. (13)

No curso natural da EMRR, existe uma janela de oportunidade para que o tratamento ótimo da doença seja realizado. Tal janela se inicia após o primeiro surto/evento desmielinizante e se fecha quando há progressão para EMSP, sendo extremamente estreita em pacientes com EMRR altamente ativa, dada a sua rápida progressão. O pequeno intervalo para que o paciente com EMRR altamente ativa receba o tratamento é de identificação desafiadora. (9) Por isso, a literatura já apresenta uma estratégia terapêutica de abordagem precoce do tratamento da EMRR. (14–16)

Esta estratégia se baseia no fato de que mesmo em estágios mais iniciais da EM, há uma perda de volume cerebral, e que esta taxa de perda é similar ao apresentado em pessoas com doença mais avançada. Tais achados indicam a necessidade de um tratamento precoce, de forma a prevenir ou desacelerar o dano cerebral antes que ocorram danos irreparáveis. (14) De fato, estudos mostram que o tratamento com MMCD em estágios iniciais levam a um atraso da progressão da doença e reduzem a incapacidade após seis a dez anos de início da doença quando comparado ao tratamento mais tardio. (15,16)

Tal tratamento precoce e direcionado é essencial em pacientes com EMRR altamente ativa, dada a velocidade da progressão da doença e seu risco elevado de progressão precoce. (9) Em 2021, o Ministério da Saúde atualizou o PCDT de EM já segmentando por atividade da doença (13), como recomendado por outros *guidelines* mais recentes na época, como o publicado pela Academia Brasileira de Neurologia em 2018. (17)

Atualmente, no Sistema Único de Saúde (SUS), os pacientes com EMRR altamente ativa possuem como opções terapêuticas o natalizumabe e o alentuzumabe, na falha do natalizumabe. Ambos os medicamentos são de administração intravenosa e, ainda que bem tolerados, possuem riscos aumentados de leucoencefalopatia multifocal progressiva (LEMP) e desenvolvimento de doença autoimune, respectivamente, o que geram necessidade de um monitoramento próximo dos pacientes e que podem limitar o uso. (18–21)

Esses medicamentos possuem uma via de administração pouco cômoda aos pacientes, que além de invasiva, demanda uma hora de infusão em ambiente hospitalar, seguida de monitoramento de reações. É sabido que tanto a via de administração quanto os EAs afetam a adesão ao

tratamento, e que em pacientes com EM a adesão é fundamental para evitar a progressão da doença. (19,20)

Além disso, a COVID-19 apresenta-se como mais um importante desafio ao tratamento e monitoramento de pacientes com EM. Sendo assim, é necessário que os pacientes com EMRR altamente ativa disponham de alternativas terapêuticas no SUS com melhor perfil de segurança e administração facilitada e preferencialmente domiciliar, em especial no cenário de pandemia, que possam se adequar às suas preferências de tratamento e limitações clínicas.

Neste contexto, Mavenclad® (cladribina oral) é proposto como uma nova alternativa terapêutica para os pacientes com EMRR altamente ativa. Mavenclad® (cladribina oral) é um medicamento oral com ampla experiência clínica com mais de 18 mil pacientes no todo o mundo, com eficácia e segurança comprovadas a longo prazo e com uma posologia facilitada, nas perspectivas do paciente e do sistema de saúde. (22,26,75)

O objetivo deste dossiê é fornecer dados sobre eficácia e segurança para a incorporação de Mavenclad® (cladribina oral) no âmbito do SUS.

2 DESCRIÇÃO DA DOENÇA RELACIONADA À UTILIZAÇÃO DA TECNOLOGIA

2.1 Visão geral da doença

A EM é uma doença que acomete o SNC, apresentando-se através de lesões desmielinizantes no tronco cerebral, no cerebelo, nos nervos ópticos, substância branca profunda e regiões justacorticais do encéfalo. (1,2) A causa da EM ainda não é clara. Entretanto, sabe-se que há uma participação central do sistema imune na patogênese da doença, com células T e B tornando-se auto reativas ao SNC, levando à inflamação que causa o processo desmielinizante. (2,23)

A EM se apresenta através de três fenótipos, sendo a EMRR o mais frequente, presente em até 85% dos pacientes com a doença. Tal fenótipo é caracterizado por períodos alternados de surto e períodos de relativa estabilidade clínica, livre de novos sintomas. (2,10,11)

A EMRR contempla um subgrupo de pacientes com um curso da doença mais agressivo e marcado por acúmulo de déficit físico e cognitivo rápido, classificada como altamente ativa. (9) Seu curso se caracteriza por surtos frequentes e graves e piora rápida, com altas atividades inflamatórias e neurodegenerativas e que levam a piores prognósticos e desfechos em um intervalo de tempo muito pequeno. (24) No Brasil, estima-se que 11% dos casos de EMRR são de doença altamente ativa. (12)

Apesar de ser uma forma da doença já bem estabelecida, a literatura diverge em relação às definições de doença altamente ativa, inclusive em relação à sua nomenclatura. Ao longo dos anos, a EMRR altamente ativa também foi denominada como agressiva ou maligna. (9,24,25) No Brasil, as definições de EMRR altamente ativa mais comumente adotadas são as publicadas pelo PCDT de EM em 2021 e pelo *guideline* da Academia Brasileira de Neurologia em 2018. (13,17)

Tabela 1. Definições nacionais de EMRR altamente ativa. Ministério da Saúde, 2021 e Academia Brasileira de Neurologia, 2018 (13,17).

| Referência | Definição de EMRR altamente ativa |
|-----------------------------------|--|
| PCDT de Esclerose Múltipla (2021) | (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 MMCD, na ausência de toxicidade (intolerância, hipersensibilidade ou outro EA) 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. (13) |
| Guideline da Academia Brasileira de Neurologia (2018) | (1) pacientes virgens de tratamento que apresentaram dois ou mais surtos incapacitantes com resolução incompleta e pelo menos uma lesão intensificada por gadolínio ou aumento significativo na carga de lesões em T2 no último ano, e (2) avanço na atividade da doença no último ano, sob tratamento adequado com pelo menos um MMCD (em ausência de intolerância ou falta de adesão), apresentando pelo menos um surto no último ano durante tratamento e pelo menos nove lesões hiperintensas em T2 ou pelo menos uma lesão intensificada por gadolínio. (17) |

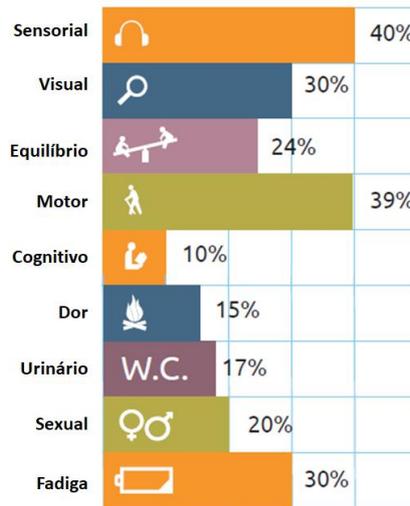
2.2 Características clínicas

A apresentação clínica da EM varia entre os pacientes. Enquanto alguns apresentam períodos de recidiva e remissão, outros apresentam um curso progressivo da doença. (27,28)

A literatura aponta que apesar de não haver sintomas definitivos, e sim característicos da EM, em geral, suspeita-se de sua presença quando um paciente apresenta síndrome clinicamente isolada. (29,30) Tal síndrome refere-se ao primeiro episódio clínico em que o paciente apresenta sinais e sintomas sugestivos de uma doença inflamatória desmielinizante do SNC. A síndrome clinicamente isolada por definição é monofásica (ou seja, isolada no tempo), mas pode ser isolada no espaço (contida em uma única região, como o nervo óptico, tronco cerebral, medula espinal, cerebelo ou hemisfério cerebral) ou multifocal (disseminada no espaço). (31)

Apesar da heterogeneidade clínica da EM, o *Atlas of Multiple Sclerosis* da *Multiple Sclerosis International Federation* publicado em 2013 indicou que os sintomas mais comuns em pacientes com EM foram os do tipo sensorial e motor. Já os menos frequentes foram dor e questões cognitivas (Figura 1). Os autores do Atlas sinalizam que sintomas visuais e motores possuem maior probabilidade de levar o paciente a uma consulta com o neurologista, enquanto sintomas como fadiga são mais difíceis de mensurar e podem estar subestimados. (32)

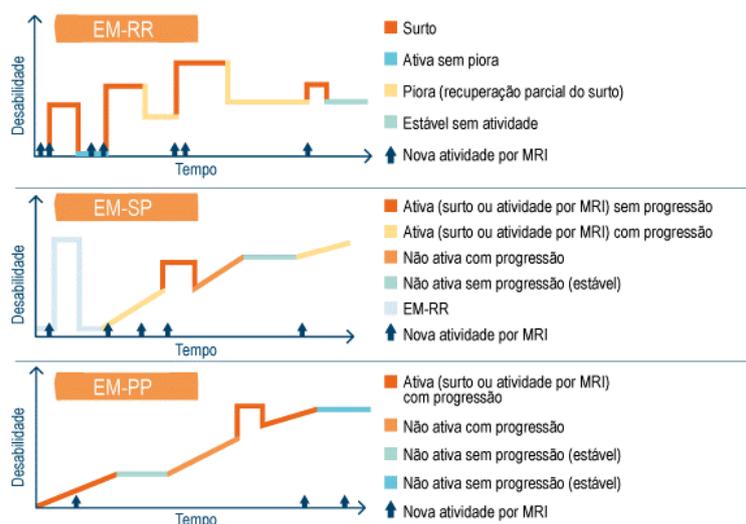
Figura 1. Sintomas mais frequentes. *Multiple Sclerosis International Federation*, 2013. (32)



2.3 Formas de EM

Dada sua heterogeneidade clínica, a EM é dividida em três fenótipos: EMRR, EM primariamente progressiva (EMPP) e EM secundariamente progressiva (EMSP). Esta divisão se dá pelo padrão de surtos, atividade e progressão da doença ao longo do tempo (Figura 2). (2,33,34)

Figura 2. Subtipos e curso clínico da EM. Adaptado de Klienova, 2018 e Biogen Idec Inc., 2020.
(2,33)



EM: esclerose múltipla; EMRR: esclerose múltipla remitente-recorrente; EMSP: esclerose múltipla secundária progressiva; EMPP: esclerose múltipla primária progressiva; MRI: ressonância nuclear magnética.

Dos fenótipos de EM, o EMRR é o mais frequente, presente em cerca de 85% dos pacientes. Este fenótipo caracteriza-se por períodos alternados de surto e períodos de relativa estabilidade clínica, livre de novos sintomas. Os períodos de surto são seguidos de recuperação total ou parcial, com presença de déficits e sequelas. (2,10,11) A frequência de surtos em pacientes com EMRR varia, mas em geral não ultrapassa 1,5 surtos por ano. Durante os surtos, os principais sintomas apresentados são: prejuízo ao equilíbrio, fraqueza, alteração da acuidade visual, alterações sensoriais, visão duplicada e alteração da visão de cores. Tais sintomas em geral duram pelo menos 24 horas na ausência de infecções ou desequilíbrio metabólico. (2) Ainda, estima-se que cerca de 90% dos pacientes com EMRR irão apresentar progressão para EMSP em até 25 anos. (35)

As formas de EM podem ainda ser classificadas de acordo com a atividade (baixa, moderada e alta). Assim, a EMRR pode ser classificada também como altamente ativa. No Brasil, as definições de EMRR altamente ativa mais comumente adotadas são as publicadas pelo PCDT de EM em 2021 e pelo *guideline* da Academia Brasileira de Neurologia em 2018, descritos na Tabela 1. (13,17)

2.4 Epidemiologia

Estima-se que a prevalência mundial de EM no ano de 2020 seja de 35,9 casos por 100 mil habitantes, o que corresponde a cerca de 2,8 milhões de indivíduos vivendo com esta doença no mundo. (5,7) Ainda para o mesmo ano, estima-se 2,1 novos casos a cada 100 mil habitantes. (36)

Em revisão sistemática da literatura, publicada em 2015, Pereira *et al.*, 2015 (6) indicou que a prevalência da EM no Brasil é estimada em 8,69 casos por 100 mil habitantes. Tal prevalência é maior na região sul, com 27,2 por casos 100 mil habitantes, e menor na região nordeste, com 1,36 casos por 100 mil habitantes. (6)

Especificamente para EMRR altamente ativa, não há um consenso nacional. Em uma análise de dados do DATASUS, estimou-se a proporção de 11% de indivíduos com alta atividade. (12) Entretanto, uma análise de base de dados conduzida na Alemanha indicou uma incidência de EMRR altamente ativa de 8,5% dos casos de EMRR em 2016. Este estudo ainda encontrou que a média de idade de pacientes com EMRR altamente ativa foi de 38,4 anos (desvio padrão [DP]: 11,8) e que a maioria dos pacientes eram mulheres (67,8%). (8) Em análise de base de dados do

sistema de seguro de saúde francês, que considerou um seguimento de 2010 a 2017, foram identificados 12.830 pacientes com EMRR altamente ativa. Neste estudo, os pacientes eram principalmente do sexo feminino (razão: 2,8) e com idade média de 39,9 anos (DP: 10,5). (37) Tais achados estão de acordo com o perfil epidemiológico da EM no geral, cuja idade média ao diagnóstico é na faixa dos 30 anos e é mais frequente em mulheres que em homens. (3,4)

2.5 Impacto da doença

A EM impacta negativamente na qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) dos pacientes, tanto pelos seus sintomas variados quando pela imprevisibilidade do seu prognóstico. A redução da qualidade de vida de pacientes com EM tem relação com a incapacidade, com dificuldade de realização de atividades diárias, demanda de ajuda de cuidadores, alterações nas dinâmicas familiares, laborais e sociais. (38,39)

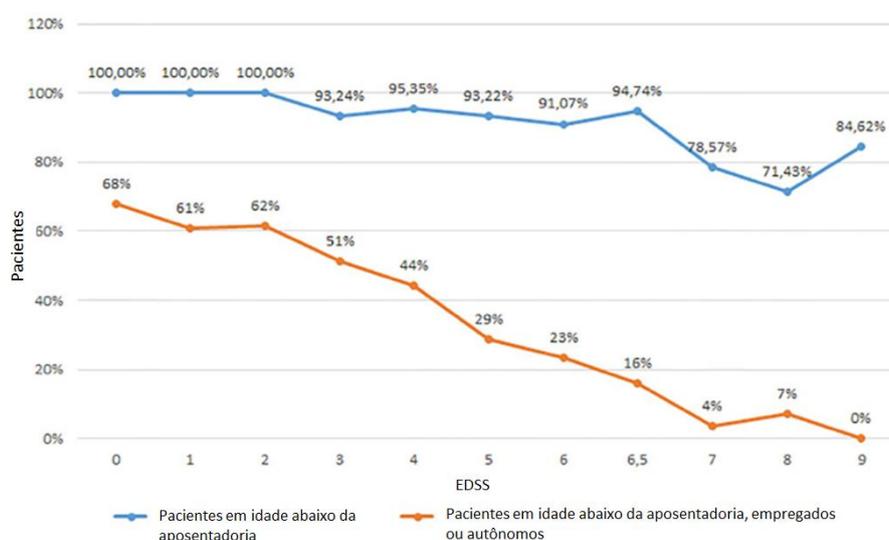
A QVRS é menor em pacientes com EM em comparação com pacientes portadores de outras condições crônicas. (40) Isto é observado através das médias dos escores de utilidade do instrumento *EuroQol-5 dimension* (EQ-5D), que varia de zero (morte) a um (estado de saúde perfeito). (41) Enquanto pacientes com EM tem escore de utilidade médio de 0,56, estes escores médios são de 0,64 para doença cardíaca isquêmica crônica, 0,69 para doença de Crohn, 0,79 para colite ulcerativa e 0,76 para diabetes *mellitus* não insulino dependente. (40) Dados nacionais indicam que o escore de utilidade de EQ-5D médio para EM é de 0,576, e que pacientes que vivenciaram surtos apresentam escore de 0,585 enquanto aqueles sem surto possuem escore médio de 0,675. (42)

Especificamente para pacientes com EMRR altamente ativa (definida no estudo como ≥ 9 lesões em T2 ou ≥ 1 lesão evidenciada por gadolínio em T1) observou-se que a alta atividade da doença mostrou uma associação estatisticamente significativa com a redução do escore EQ-5D (coeficiente: -0,01; p-valor=0,04). Este estudo, publicado com resumo de congresso, avaliou uma coorte de 3.496 pacientes adultos com EMRR na Suécia entre 1996 e 2015, agrupando-os de acordo com a atividade no *baseline*. (43)

É importante destacar que a EM impacta de forma importante na produtividade laboral dos pacientes, principalmente por ser uma condição diagnosticada em idade produtiva. (44) Em estudo conduzido no Brasil, com uma amostra de 694 pacientes, 94,7% estavam em idade produtiva. Destes, 48,9% estavam empregados e eram autônomos; 22,1% estavam em licença

permanente ou recebiam pensão por invalidez; 11,5% estavam em licença em longo prazo (>3 meses e \leq 12 meses); e 22,7% estavam em licença médica nos últimos três meses (média de dias de afastamento: 47,7 dias). Ainda, tal estudo indicou que quanto maior a incapacidade (mensurada pela *Expanded Disability Status Scale* [EDSS]), menor a participação na força de trabalho (Figura 3). (42)

Figura 3. Proporção de pacientes abaixo da idade de aposentadoria e empregados ou autônomos de acordo com a incapacidade. Kobelt, 2019. (42)



EDSS: *Expanded Disability Status Scale*.

Em termos econômicos, também se observa um importante impacto da EM. Um estudo elaborado pelo Centro de Inovação SESI em Higiene Ocupacional (CIS-HO), organização ligada à Federação das Indústrias do Estado do Rio de Janeiro (Firjan), estimou um custo público da EM no Brasil com aposentadorias e afastamentos de R\$ 410.744.992,90 em 2020. (45)

Em estudo brasileiro que considerou a perspectiva do sistema de saúde e do paciente, a média do custo médico direto foi de USD 19.012,32 (DP: 10.465,96) por paciente. Os dados deste estudo foram coletados entre novembro de 2011 e maio de 2012. (46)

Em estudo conduzido no Brasil, que entrevistou pacientes entre abril de 2016 e dezembro de 2017, o custo médio anual total por paciente com EM foi de R\$ 33.872, de acordo com a

perspectiva da sociedade. Destes custos, R\$ 27.355 foram custos diretos, representando 80,8% dos custos totais. Já os custos por perda de produtividade foram em média de R\$ 6.517 por paciente (19,2% dos custos totais), tais custos consideraram licença curta, licenças em longo prazo (até 12 meses), licença permanente/aposentadoria por invalidez. (42)

Apesar da escassez de dados do impacto da EMRR altamente ativa na literatura, sabe-se que esta forma da doença possui um curso mais agressivo, capaz de acumular incapacidade física e cognitiva de forma mais rápida (9), e por isso, espera-se que seu impacto tanto em termos humanísticos quanto em termos econômicos seja maior. Nesse cenário, mostra-se a necessidade ainda maior de uma terapia de alta eficácia que minimize o impacto da doença na vida dos pacientes e nos gastos públicos para o manejo da EM.

2.6 Diagnóstico

Não há um marcador ou um teste específico para o diagnóstico da EM. Desta forma, desenvolveu-se critérios facilitadores do diagnóstico, como os critérios de McDonald, inicialmente descritos em 2001 e periodicamente revisados até sua versão atual, de 2017, que é recomendada pelo PCDT de EM publicado em 2021 (Tabela 2). (13)

De uma forma geral, o paciente é diagnosticado com EM quando há documentação de ≥ 2 episódios sintomáticos, com duração maior que 24 horas e ocorrência de forma distinta, separados por pelo menos um mês. Ainda, exames laboratoriais e de imagem (principalmente ressonância magnética) podem ser utilizados para compor o diagnóstico junto com as manifestações clínicas, tendo importância especial para eliminar doenças com características clínicas similares. (13)

Tabela 2. Critérios de McDonald 2017 (revisado e adaptado). Ministério da Saúde, 2021. (13)

| Nº de surtos ¹ | Nº de lesões com evidência clínica objetiva ² | Critérios adicionais para o diagnóstico de EM |
|---------------------------|--|---|
| 2 ou mais surtos | 2 ou mais lesões | Nenhum ¹ |
| 2 ou mais surtos | 1 lesão + evidência clara de surto anterior envolvendo uma lesão em localização anatômica distinta | Nenhum ¹ |

| | | | |
|------------------|------------------|--|--|
| 2 ou mais surtos | 1 lesão | Disseminação no espaço demonstrada por: <ul style="list-style-type: none"> • Novo surto em localização diferente no SNC <p style="text-align: center;">OU</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ressonância Magnética⁴ | |
| 1 surto | 2 ou mais lesões | Disseminação no tempo demonstrada por: <ul style="list-style-type: none"> • Novo surto <p style="text-align: center;">OU</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ressonância Magnética⁵ <p style="text-align: center;">OU</p> <ul style="list-style-type: none"> • Presença de bandas oligoclonais no líquido⁶ | |
| 1 surto | 1 lesão | Disseminação no espaço demonstrada por: <ul style="list-style-type: none"> • Novo surto em localização diferente no SNC <p style="text-align: center;">OU</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ressonância Magnética⁴ <p style="text-align: center;">E</p> <td>Disseminação no tempo demonstrada por: <ul style="list-style-type: none"> • Novo surto <p style="text-align: center;">OU</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ressonância Magnética⁵ <p style="text-align: center;">OU</p> <ul style="list-style-type: none"> • Presença de bandas oligoclonais no líquido⁶ </td> | Disseminação no tempo demonstrada por: <ul style="list-style-type: none"> • Novo surto <p style="text-align: center;">OU</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ressonância Magnética⁵ <p style="text-align: center;">OU</p> <ul style="list-style-type: none"> • Presença de bandas oligoclonais no líquido⁶ |

EM: esclerose múltipla; SNC: sistema nervoso central; LCR: exame do líquido cefalorraquidiano; IgG: imunoglobulina G, DIT: disseminação no tempo, DIS: disseminação no espaço. ¹Definição de surto constante. ²O diagnóstico baseado em evidência clínica objetiva de duas lesões é o mais seguro. Evidência histórica de um surto prévio, na ausência de achados neurológicos objetivamente documentados, pode incluir eventos históricos com sintomas e evolução característicos de um evento desmielinizante inflamatório prévio. Pelo menos um surto, entretanto, deve ter seu suporte em achados objetivos. Na ausência de evidência objetiva residual, é necessária cautela. ³Nos critérios de McDonald originais (revisão de 2017), não são necessários testes adicionais; entretanto, qualquer diagnóstico de EM pode contar com exame de neuroimagem. ⁴Ressonância magnética para DIS conforme descrito no texto. ⁵Ressonância magnética para DIT conforme descrito no texto. ⁶A presença de bandas oligoclonais no líquido não demonstra DIT, contudo pode substituir a demonstração de DIT.

Os critérios McDonald definem um surto como todo evento reportado pelo paciente ou objetivamente observado que sejam típicos de um evento inflamatório desmielinizante agudo com duração de pelo menos 24 horas, sem presença de infecção ou febre. Este evento deve ser documentado por exame neurológico no mesmo período de sua manifestação clínica. (13)

Após diagnóstico da doença, deve-se utilizar a EDSS para determinar o estado de incapacidade, orientando quanto ao estadiamento da doença e monitoramento do paciente. Tal escala permite a quantificação do comprometimento neuronal em oito sistemas funcionais (cerebelar, piramidal, do tronco cerebral, vesical, sensitivo, mental, visual, intestinal e outras funções agrupadas). Seu escore pode variar de zero (normal) a dez (morte), e a cada aumento de 0,5 ponto há aumento do grau de incapacidade do paciente. (13)

2.7 Tratamento

O objetivo da terapia farmacológica na EM é o aumento da capacidade funcional, melhora clínica e redução dos sintomas. (13)

No curso natural da EMRR, existe uma janela de oportunidade, um intervalo de tempo em que o tratamento para a doença é mais eficaz e capaz de alcançar o seu objetivo. Esta janela se inicia após o primeiro ataque desmielinizante e se fecha quando há progressão para EMSP. Dada a rápida progressão da EMRR altamente ativa, é desafiador identificar tal janela de tratamento. (9)

Por outro lado, sabe-se que mesmo nos estágios iniciais da EMRR, há uma perda de volume cerebral, o que indica a necessidade de um tratamento precoce, de forma a prevenir ou desacelerar o dano cerebral antes que ocorram danos irreparáveis que levem à EMSP. (14) Estudos de mundo real apontam que o tratamento da EMRR com MMCD em estágios iniciais levam a um atraso da progressão da doença e reduzem a incapacidade após seis a dez anos de início da doença quando comparado tratamento mais tardio. (15,16)

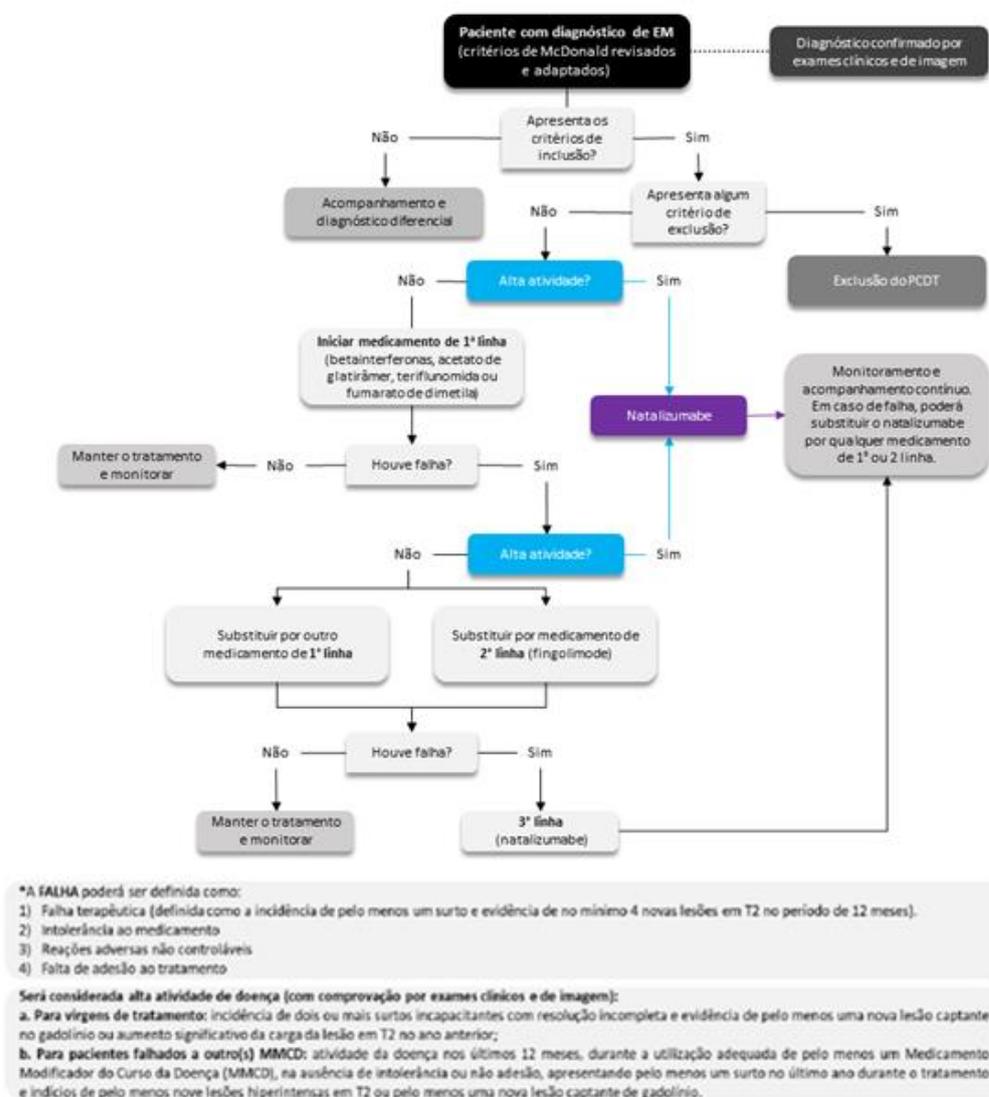
Dada a pequena janela de tratamento ótimo para EMRR altamente ativa, o tratamento precoce e direcionado é essencial para esses pacientes, devido ao curso da doença mais agressivo e seu risco elevado de rápida progressão. (9) Em 2021, o Ministério da Saúde atualizou o PCDT de EM já segmentando por atividade de doença. (13)

Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas

Especificamente para pacientes com EMRR altamente ativa, o PCDT de EM publicado em 2021 recomenda natalizumabe como primeira opção de tratamento. Entretanto, para que seja usado nestes pacientes, é necessária a comprovação por relatório médico e exame de ressonância magnética da alta atividade da doença. Tal comprovação é necessária tanto para pacientes

virgens de tratamento quanto para aqueles em linhas terapêuticas mais avançadas. Após tratamento com natalizumabe e controle da fase ativa da EMRR, o PCDT recomenda que o paciente seja reposicionado em qualquer outra linha subjacente. (13) Além disso, em abril de 2021, a CONITEC publicou no Diário Oficial da União a decisão de incorporação de alentuzumabe para o tratamento de pacientes com EMRR com alta atividade e que falharam ao natalizumabe em primeira linha. (47) Por se tratar de uma decisão mais recente que o PCDT (publicado em fevereiro de 2021), este tratamento não consta no algoritmo terapêutico do tratamento farmacológico da EM no SUS descrito na Figura 4.

Figura 4. Algoritmo terapêutico da EM. Ministério da Saúde, 2021. (13)



MMCD: medicamentos modificadores do curso da doença; EM: esclerose múltipla; PCDT: Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas.

2.8 Necessidades médicas não atendidas

A EM é uma doença incapacitante que afeta negativamente a qualidade de vida, dinâmica e planejamento familiar e produtividade dos pacientes, além de representar um importante impacto econômico para sistemas de saúde, sociedade e pacientes. (38,39,42,46) Apesar da escassez de dados sobre a carga da EMRR altamente ativa, sabe-se que pelo seu curso agressivo, caracterizado por surtos frequentes e graves e piora rápida, com acúmulo de incapacidade física e cognitiva em curto período, é esperado um significativo impacto humanístico e econômico. (9,24)

Como mencionado anteriormente, a EMRR altamente ativa possui uma janela de tratamento ótima muito pequena entre o primeiro evento desmielinizante e a progressão para EMSP, principalmente por sua característica de rápida progressão. (9) Tal característica torna o tratamento destes pacientes mais desafiador, sendo a adoção de um tratamento precoce uma estratégia já validada por estudos de mundo real. (14–16) O PCDT de EM publicado em 2021 já contempla esta abordagem específica para pacientes com EMRR altamente ativa. (13)

Entretanto, no contexto do SUS, o tratamento em primeira linha desses pacientes baseia-se apenas no uso de natalizumabe, que apesar de bem tolerado, possui risco de desenvolvimento de LEMP, o que limita seu uso. (13,18,47,48)

A LEMP é uma infecção oportunista causada pelo vírus JC (vírus John Cunningham ou vírus polioma) que pode ser fatal ou resultar em incapacidade grave. Pacientes que tenham os fatores de risco: presença de anticorpos anti-JCV, mais de 2 anos de tratamento com natalizumabe e terapia anterior com imunossupressor, apresentam um risco significativamente maior de desenvolver LEMP. (12)

Os casos de LEMP estão relacionados a infecção por vírus JC que se reativa durante o tratamento com natalizumabe, por isso é necessário testar a presença de anticorpos anti- JCV antes de iniciar o tratamento com este fármaco, além de considerar os riscos de utilizá-lo em pacientes soropositivos. (19) Estima-se que cerca de metade dos pacientes (51,2%) em uso de natalizumabe no Brasil são soropositivos JCV e estão sob risco de desenvolver LEMP. (49)

Ainda, em relatório de avaliação de tecnologia em saúde (ATS), o *National Institute for Health and Care* (NICE) do Reino Unido apresentou o *feedback* dos pacientes sobre os tratamentos disponíveis para pacientes com EMRR no sistema de saúde, inclusive natalizumabe. Neste documento, os pacientes sinalizaram que as terapias disponíveis eram muito agressivas tanto

na necessidade de administração que necessita de infusões hospitalares, quanto no monitoramento com testes frequentes. Tal documento ainda sinalizou que 95% dos pacientes com EM preferem o uso de terapias orais, dada a facilidade de uso e sua administração não invasiva. (50)

Destaca-se que o medicamento de primeira linha disponível para EMRR altamente ativa, natalizumabe, como um medicamento injetável, necessita de infusão mensal em ambiente hospitalar por uma hora e monitoramento para reações de hipersensibilidade por mais uma hora, levando a uma sobrecarga dos centros de infusão do SUS, o que acarreta, muitas vezes, atrasos no agendamento do tratamento e um consequente prejuízo no controle da inflamação da EM. Além disso, natalizumabe prevê uma alta carga de monitoramento que requer a realização de RNM de encéfalo no mínimo a cada 6 meses, repetição do teste anti-JC e reavaliações clínicas periódicas, visando a identificação precoce dos sinais de LEMP. (19,20,95)

Tanto a via de administração, quanto os EAs são fatores que afetam a adesão de pacientes com EMRR. A adesão ao tratamento nesses pacientes é essencial para que os desfechos clínicos sejam alcançados e que se evite progressão da doença. (20) Além disso, a COVID-19 apresenta-se como mais um importante desafio ao tratamento e monitoramento de pacientes com EM. Por isso, é necessário que haja opções terapêuticas com melhor perfil de segurança e administração facilitada e preferencialmente domiciliar, em especial no cenário de pandemia, para o tratamento de pacientes com EMRR altamente ativa. Assim, além dos benefícios para o paciente, também auxilia o sistema de saúde ao liberar os espaços infusionais públicos, que já trabalham em sobrecarga.

Neste contexto, Mavenclad® (cladribina oral) é proposto como uma alternativa terapêutica para os pacientes com EMRR altamente ativa, com ampla experiência clínica, com mais de 18 mil pacientes no todo o mundo, e eficácia e segurança comprovadas a longo prazo, sem nenhum caso reportado de LEMP. Além disso, possui uma posologia facilitada na perspectiva do paciente e do sistema de saúde, uma vez que é um medicamento de administração oral com no máximo 20 dias de tratamento nos dois primeiros anos, e com a menor carga de monitoramento entre os tratamentos de alta eficácia. (22,26,75)

Mavenclad® (cladribina oral) apresenta uma redução na necessidade de alocação de recursos de aproximadamente R\$ 3 mil por paciente com administração do medicamento e monitorização (dados apresentados na seção 6), além de facilitar questões de logística e a gestão da Assistência Farmacêutica.

Além disso, Mavenclad® (cladribina oral) torna possível o planejamento familiar e a gravidez para as pacientes após seis meses da administração da última dose no segundo ano, com a eficácia do medicamento sustentada ao longo dos anos 3 e 4. (53, 22)

3 DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA PROPOSTA

Mavenclad® (cladribina oral) é um nucleosídeo análogo da desoxiadenosina registrado na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) desde 2019 para o tratamento de pacientes adultos com Esclerose Múltipla Recorrente altamente ativa, conforme definido por características clínicas ou de imagem. (22,51)

No cenário internacional, Mavenclad® (cladribina oral) teve seu registro aprovado pelo *Food and Drug Administration* (FDA) em 2019 para o tratamento de pacientes com EMRR e EM secundariamente progressiva ativa em adultos. (52) Já a *European Medicines Agency* (EMA) aprovou o uso de Mavenclad® (cladribina oral) para o tratamento de formas recorrentes da EM altamente ativa em adultos em 2017. (53)

Mavenclad® (cladribina oral) possui ampla experiência clínica com mais de 18 mil pacientes em todo o mundo, e eficácia e segurança comprovadas a longo prazo. (22,26,75)

3.1 Posologia e modo de administração

A dose cumulativa recomendada de Mavenclad® (cladribina oral) é de 3,5 mg/kg de peso corporal em 2 anos, administrada como 1 ciclo de tratamento de 1,75 mg/kg por ano. Cada ciclo de tratamento consiste em 2 semanas de uso do medicamento, uma no início do primeiro mês e outra no início do segundo mês do respectivo ano de tratamento (Tabela 33). Cada semana de tratamento consiste em 4 ou 5 dias nos quais o paciente recebe 10 mg ou 20 mg (um ou dois comprimidos) como dose única diária, em função do peso corporal. (22)

Para alguns intervalos de peso o número de comprimidos pode variar de uma semana de tratamento para a próxima. O uso de Mavenclad® (cladribina oral) em pacientes com peso inferior a 40 kg não foi investigado. (22)

Após a conclusão dos 2 ciclos de tratamento, não são necessários tratamentos adicionais com cladribina nos anos 3 e 4 (22), podendo se estender para anos subsequentes, conforme demonstrado nos estudos de extensão. (75)

Tabela 3. Dose de Mavenclad® (cladribina oral) por semana de tratamento e por peso de paciente em cada ano de tratamento. Merck S/A, 2021. (22)

| Variação de peso (kg) | Dose em mg (número de comprimidos de 10 mg) por semana de tratamento | |
|-----------------------|--|-------------------------|
| | Tratamento da semana 1 | Tratamento da semana 2 |
| 40 a < 50 | 40 mg (4 comprimidos) | 40 mg (4 comprimidos) |
| 50 a < 60 | 50 mg (5 comprimidos) | 50 mg (5 comprimidos) |
| 60 a < 70 | 60 mg (6 comprimidos) | 60 mg (6 comprimidos) |
| 70 a < 80 | 70 mg (7 comprimidos) | 70 mg (7 comprimidos) |
| 80 a < 90 | 80 mg (8 comprimidos) | 70 mg (7 comprimidos) |
| 90 a < 100 | 90 mg (9 comprimidos) | 80 mg (8 comprimidos) |
| 100 a < 110 | 100 mg (10 comprimidos) | 90 mg (9 comprimidos) |
| 110 e acima | 100 mg (10 comprimidos) | 100 mg (10 comprimidos) |

A Tabela 4 indica como o número total de comprimidos por semana de tratamento é distribuído em cada um dos dias. É recomendado que as doses diárias de Mavenclad® (cladribina oral) em cada semana de tratamento sejam administradas em intervalos de 24 horas aproximadamente no mesmo horário todos os dias. Caso uma dose diária consista em dois comprimidos, ambos os comprimidos devem ser administrados ao mesmo tempo como uma dose única. (22)

Tabela 4. Comprimidos de Mavenclad® (cladribina oral) de 10 mg por dia da semana. Merck S/A, 2021. (22)

| Número total de comprimidos por semana | Dia 1 | Dia 2 | Dia 3 | Dia 4 | Dia 5 |
|--|-------|-------|-------|-------|-------|
| 4 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 |
| 5 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| 6 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| 7 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 |
| 8 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 |
| 9 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 |
| 10 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 |

Todos os pacientes em tratamento com Mavenclad® (cladribina oral) possuem acesso ao Programa de Suporte ao Paciente – ADVEVA, que conta com profissionais de saúde que atendem todo o Brasil, além de uma equipe de enfermeiras com expertise em EM que realizam visitas domiciliares, via web e telefone. As enfermeiras do programa fazem contato para suporte personalizado do paciente e com lembretes da tomada do comprimido durante todo o tratamento.

3.2 Mecanismo de ação

Mavenclad® (cladribina oral) é um nucleosídeo análogo da desoxiadenosina que é ativado por fosforilação intracelular em células específicas a 2-cloro-desoxiadenosina-trifosfato (Cd-ATP). O acúmulo no meio intracelular de cladribina ativada, ou seja, em sua forma fosforilada, leva a apoptose de linfócitos B e T periféricos. A fosforilação de Mavenclad® (cladribina oral) a Cd-ATP é dependente da ação da desoxicitidina cinase (DCK). Outra enzima, a 5'-nucleotidase (5'-NTase), é responsável por contrapor a atividade da DCK, removendo grupos fosfato da molécula e prevenindo o acúmulo de Cd-ATP na maioria das células. A razão intracelular de DCK para 5'-NTase determina o quão sensível um determinado tipo celular é ao acúmulo de Cd-ATP, sendo essa razão baixa para uma grande variedade de tipos celulares. Entretanto, nos linfócitos há uma alta razão intracelular de DCK para 5'-NTase, o que torna este tipo celular sensível ao acúmulo de Cd-ATP. Com o acúmulo desta molécula no ambiente intracelular, ocorre a sua incorporação no DNA da célula, alterando a estrutura de dupla hélice e resultando em falha dos mecanismos de reparo e síntese do DNA. Tudo isto culmina na morte celular por apoptose. (22, 53)

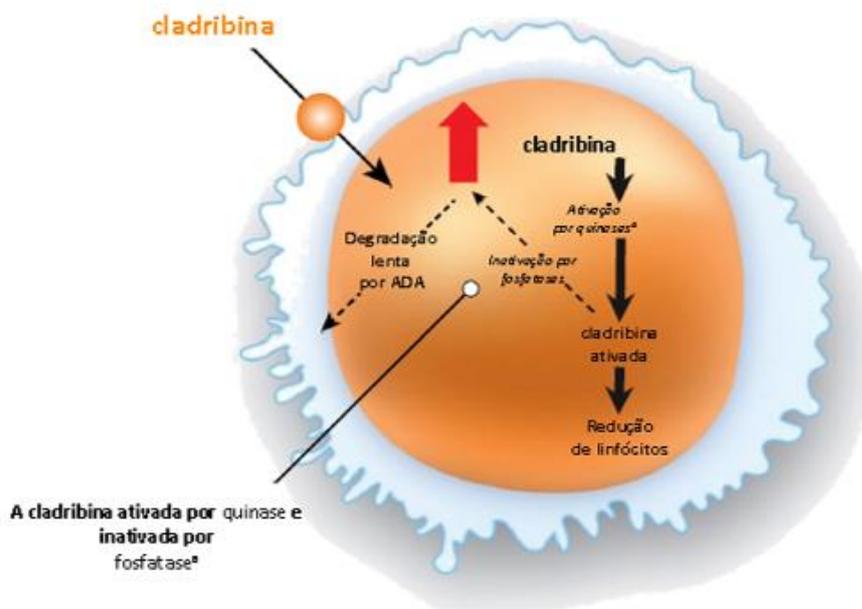
Além do mecanismo de morte celular por apoptose, a depleção de linfócitos após o uso de cladribina ocorre de maneira gradual em comparação com as rápidas reduções observadas após a infusão de anticorpos monoclonais através de mecanismos citolíticos. Consequentemente, o tratamento com cladribina não requer o uso de pré-medicações que se fazem necessárias na administração de alguns anticorpos monoclonais para minimizar a ocorrência da síndrome de lise celular. (55)

O mecanismo pelo qual Mavenclad® (cladribina oral) exerce sua ação terapêutica na EM ainda não está completamente elucidado. Entretanto, sabe-se que a EM envolve uma cadeia complexa de eventos nos quais diversos tipos de células imunes são essenciais, como células T e B auto

reativas. Por isso, acredita-se que Mavenclad® (cladribina oral) ao exercer efeito predominante sobre linfócitos T e B possa ser capaz de interromper a cascata de eventos imunes essenciais para a EM. (22)

Após a administração de Mavenclad® (cladribina oral), observa-se o mecanismo de indução imunológica e reprogramação imune. O mecanismo inovador de Mavenclad® (cladribina oral) atua através de uma redução sustentada de subgrupos de linfócitos B de memória, envolvidos no processo fisiopatológico da doença, o que provavelmente está relacionado a eficácia sustentada da cladribina. Ainda que de forma mais modesta, também se observa uma depleção sustentada de linfócitos TCD4+ de memória, também envolvidos na fisiopatologia da EM. A depleção limitada sobre células do sistema imune inato e o efeito modesto sobre células TCD8+ e plasmócitos resultam em proteção imediata e durável contra infecções. Sendo assim, a eficácia e a segurança de cladribina estão diretamente relacionadas aos subgrupos específicos de linfócitos que são seletivamente afetados pela droga e pela dinâmica de repopulação dessas células. (56) (Anexo 8)

Figura 5: Mecanismo de ação da cladribina. Adaptado de Leist, 2011. (54)



3.3 A tecnologia no contexto da pandemia

A doença do Coronavírus (COVID-19) apresenta-se como um importante desafio ao tratamento e monitoramento de pacientes com EM. De fato, a infecção por COVID-19 é capaz de piorar os sintomas neurológicos de EM preexistentes em até 20% dos pacientes e a terapia com fármacos imunossupressores representa uma preocupação. Pacientes com EM estão sob alto risco de contaminação, uma vez que dada sua doença, há uma necessidade de serviços hospitalares e médicos que não podem ser interrompidos mesmo em um cenário de pandemia, impactando medidas de isolamento social. (57)

A forma mais eficaz e segura de proteção destes pacientes é a vacinação. (58) Entretanto, dado que o mecanismo de ação dos MMCD de alta eficácia induzem imunossupressão associada a depleção de linfócitos, pode haver interferência no processo de produção de anticorpos após a vacinação de pacientes tratados com estes fármacos. (22,58)

Considerando isso, um estudo recente avaliou a imunidade humoral em resposta a vacina Pfizer–BioNTech COVID-19 (BNT162b2) em 125 pacientes com EM, sendo 93 tratados com MMCD de alta eficácia, incluindo Mavenclad® (cladribina oral), e 32 sem tratamento. Um grupo de 47 indivíduos saudáveis foi utilizado como controle. (58)

Os resultados indicaram que 100% dos pacientes com EM vacinados e tratados com Mavenclad® (cladribina oral) foram capazes de formar uma resposta humoral protetora após a vacinação ($p=0,99$), sendo vacinados pelo menos 4,4 meses após a última dose deste medicamento. Os resultados indicaram ainda que os títulos de anticorpos formados entre estes pacientes eram semelhantes aos de indivíduos saudáveis e de pacientes com EM que não estavam em uso de nenhum MMCD, independente da contagem de linfócitos. (58)

No entanto, os pacientes vacinados tratados com fingolimode não conseguiram desenvolver uma resposta humoral protetora pós-vacinação e apenas 3,8% apresentaram uma resposta de anticorpos que, embora atenuado, estava acima do valor limite para uma resposta positiva ($p < 0,0001$). Esse resultado pode estar relacionado à baixa contagem de linfócitos da maioria dos pacientes neste grupo. Para os pacientes tratados com ocrelizumabe, a maioria também falhou em desenvolver uma resposta humoral e apenas 22,7% demonstraram um título de anticorpo protetor ($p < 0,0001$), mesmo estes com a contagem de linfócitos em níveis normais. (58)

Sendo assim, os autores concluíram que o tratamento com Mavenclad® (cladribina oral) não prejudica a resposta humoral da vacinação contra COVID-19. Além disso, recomendam o

adiamento do tratamento com ocrelizumabe naqueles pacientes para serem vacinados e não recomendam a vacinação nos pacientes tratados com fingolimode, uma vez que a resposta humoral protetora não é esperada. (58)

Além disso, para os pacientes em uso de Mavenclad® (cladribina oral), o registro de casos de COVID demonstra que a maioria dos casos nestes pacientes foram leves e não necessitaram de hospitalização. (59)

Com as medidas de isolamento social sendo essenciais, Mavenclad® (cladribina oral) apresenta-se como uma opção de tratamento favorável neste contexto, uma vez que sua administração é oral, podendo ser realizada em domicílio, e que possui a menor carga de monitoramento entre os tratamentos de alta eficácia. (22)

3.4 Preço do medicamento

O preço proposto para incorporação é de R\$ 7.311,59, conforme o Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG 0%) desonerado do Imposto sobre a Circulação de Mercadorias e Serviços (ICMS) (Anexo 2).

3.5 Posicionamento no mercado atual

Mavenclad® (cladribina oral) é recomendado como uma das terapias para o tratamento da EMRR altamente ativa pelo *guideline* do *Middle-East North Africa Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis* (MENACTRIMS), publicado em 2019. (60) Já o *guideline* do *European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis/European Academy of Neurology* (ECTRIMS/EAN), publicado em 2018, recomenda o uso de Mavenclad® (cladribina oral) para EMRR ativa. (61)

No cenário nacional, Mavenclad® (cladribina oral) é recomendado para o tratamento de pacientes com EMRR altamente ativa pelo *guideline* da Academia Brasileira de Neurologia/BCTRIMS, publicado em 2018. (17)

4 DESCRIÇÃO DAS TECNOLOGIAS ALTERNATIVAS

Natalizumabe é o fármaco de primeira escolha para EMRR altamente ativa, segundo o PCDT publicado em 2021. Este fármaco é indicado tanto para pacientes virgens de tratamento quanto para aqueles que possuem linhas de terapia prévias. (13)

Natalizumabe é um anticorpo monoclonal (Imunoglobulina G tipo 4 - IgG4), que atua como antagonista de α 4-beta-1-integrina (antígeno de ativação muito tardio 4, VLA-4), uma molécula de superfície presente em leucócitos, exceto em neutrófilos. Natalizumabe atua bloqueando a transmigração de células da imunidade inata através da barreira hematoencefálica até o espaço subaracnóideo (espaço entre as membranas que recobrem o cérebro) e possivelmente diminuindo o processo inflamatório mediado por leucócitos no SNC por meio da inibição de interações entre o VLA-4 e proteínas de matriz extracelular. (19)

Em sua bula, natalizumabe é indicado para o tratamento de EMRR, para prevenir e retardar a progressão da incapacidade em: (1) 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 hiperintensas em T2 na Ressonância Magnética Nuclear (RMN) craniana ou pelo menos 1 lesão realçada por gadolínio; (2) 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 RMN ou um aumento significativo das lesões em T2 comparativamente com uma RMN anterior recente. (19)

Natalizumabe é o único medicamento aprovado no Brasil que possui a mesma indicação terapêutica que a cladribina oral (Mavenclad®), com as especificações definidas em sua bula (19). A Tabela 5 apresenta as características de natalizumabe.

Tabela 5. Características de natalizumabe. (19)

| Fármaco | Apresentações | Via | Contraindicações |
|--------------|--|-----|--|
| Natalizumabe | <ul style="list-style-type: none">Solução concentrada para infusão | IV | <ul style="list-style-type: none">Pacientes com história de hipersensibilidade ao natalizumabe, ou a qualquer outro componente da fórmula;Pacientes que têm LEMP; |

intravenosa
20mg/mL

- Pacientes que apresentem maior risco de manifestação de infecções oportunistas, incluindo pacientes imunocomprometidos (aqueles que estão atualmente em tratamento com medicamentos imunossupressores ou aqueles imunocomprometidos por terapias anteriores, por exemplo com mitoxantrona ou ciclofosfamida);
- Em combinação com betainterferonas e acetato de glatirâmer;
- Pacientes com câncer, exceto no caso de pacientes com carcinoma das células basais cutâneas.

IV: intravenoso; LEMP: leucoencefalopatia Multifocal Progressiva.

Natalizumabe, como um medicamento injetável, necessita de infusão mensal em ambiente hospitalar, levando a uma sobrecarga dos centros de infusão do SUS, o que acarreta, muitas vezes, atrasos no agendamento do tratamento e um consequente prejuízo no controle da inflamação da EM. Além disso, o medicamento prevê uma alta carga de monitoramento que requer a realização de RNM de encéfalo no mínimo a cada 6 meses, repetição do teste anti-JC e reavaliações clínicas periódicas, visando a identificação precoce dos sinais de LEMP. (19)

Apesar de bem tolerado, natalizumabe possui risco aumentado de desenvolvimento de eventos adversos graves como LEMP, o que limita seu uso. (18) Os casos de LEMP estão relacionados a infecção por JCV durante o tratamento com natalizumabe, por isso é necessário testar a presença de anticorpos anti- JCV antes e durante o tratamento com este fármaco, além de considerar os riscos de utilizá-lo em pacientes soropositivos. (19) Estima-se que cerca de metade dos pacientes (51,2%) em uso de natalizumabe no Brasil são soropositivos JCV e estão sob risco de desenvolver LEMP. (49)

5 EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

5.1 Pergunta do Estudo

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

Tabela 6. Pergunta estruturada no formato PICO.

| | |
|--------------------------|--|
| P - População | Pacientes com EMRR altamente ativa. |
| I - Intervenção | Mavenclad® (cladribina oral). |
| C - Comparação | Natalizumabe. |
| O - Desfechos | Avaliação clínica: eficácia, segurança e qualidade de vida relacionada à saúde. Avaliação econômica: razão de custo-efetividade incremental, razão de custo-utilidade incremental e impacto orçamentário. |
| Desenho de Estudo | Revisões sistemáticas com ou sem meta-análises, ensaios clínicos randomizados e avaliações econômicas |

EMRR: esclerose múltipla remitente-recorrente.

Pergunta: Mavenclad® (cladribina oral) é eficaz, seguro e custo-efetivo para o tratamento de pacientes com EMRR altamente ativa quando comparado ao natalizumabe?

5.1.1 Intervenção

Mavenclad® (cladribina oral).

5.1.2 População

Pacientes com EMRR altamente ativa.

Para fins desta revisão, foram adotadas as definições de doença altamente ativa descrita no PCDT de EM publicado em 2021 e a descrita na bula de Mavenclad® (cladribina oral). (13,22) Já que ambas, apesar de não serem exatamente idênticas, são consideradas válidas pela literatura, além de serem bastante próximas.

Tabela 7: Definições de EMRR altamente ativa consideradas. Ministério da Saúde, 2021 e Merck S/A, 2021 [Bula] (13,22).

| Referência | Definição de EMRR altamente ativa |
|--|--|
| PCDT de Esclerose Múltipla (2021) | (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 MMCD, na ausência de toxicidade (intolerância, hipersensibilidade ou outro EA) 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. (13) |
| Bula de Mavenclad® (cladribina oral) (2021) | (1) pacientes com um surto no ano precedente e, pelo menos, uma lesão em lesão captante de gadolínio em T1 ou 9 ou mais lesões em T2, enquanto em tratamento com outros MMCDs; (2) 2 ou mais surtos no ano precedente, em tratamento com MMCDs ou não. (22) |

5.1.3 Comparação

Natalizumabe é o único medicamento aprovado no Brasil que possui a mesma indicação terapêutica que a cladribina oral (Mavenclad®), com as especificações definidas em sua bula (19), e foi utilizado como comparador pela Secretaria-Executiva da CMED na definição do preço fábrica de comercialização da cladribina oral (Mavenclad®). Além disso, natalizumabe é o fármaco considerado “padrão ouro” indicado para a primeira linha do tratamento de EMRR altamente ativa, segundo o PCDT de EM publicado em 2021. (13)

5.2 Estratégia de busca

5.2.1 Fontes de dados

Buscaram-se revisões sistemáticas com ou sem meta-análises, ensaios clínicos randomizados (ECRs) e avaliações econômicas que avaliaram a eficácia e segurança de Mavenclad® (cladribina oral) no tratamento de pacientes com EMRR altamente ativa. As buscas eletrônicas foram realizadas até 15 de agosto de 2021 nas bases de dados: *The Cochrane Library*, MEDLINE via

Pubmed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), EMBASE e *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) (Anexo 3).

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

5.2.2 Vocabulário controlado

Na construção de estratégias de buscas, descritores, palavras-chave e termos MeSH foram utilizados para cada base de dado especificamente (Tabela 8). Não foram utilizados limites de idioma ou temporais. Não foi inserido comparador na estratégia original, para que esta fosse mais sensível e menos específica. Foi planejado que a seleção dos estudos com o comparador selecionado seria feita após leitura das publicações.

As estratégias de buscas encontram-se descritas na Tabela 9.

Tabela 8. Termos utilizados nas estratégias de busca.

| | Linha da patologia | Linha da intervenção | Filtro econômico |
|---------------|---|---|--|
| PUBMED | ("Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting"[Mesh] OR "Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting" OR "Multiple Sclerosis, Relapsing Remitting" OR "Relapsing-Relapsing Multiple Sclerosis" OR "Multiple Sclerosis, Remitting-Relapsing" OR "Remitting Relapsing Multiple Sclerosis" OR "Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis" OR "Relapsing Remitting Multiple Sclerosis" OR "Multiple Sclerosis, Acute Relapsing" OR "Acute Relapsing Multiple Sclerosis") | ("Cladribine"[Mesh] OR "Cladribine" OR "2-Chlorodeoxyadenosine" OR "2-Chloro-2'-deoxyadenosine" OR "2'-Deoxy-2-chloroadenosine" OR "Leustatin") | ((Economics) OR ("costs and cost analysis") OR (Cost allocation) OR (Cost-benefit analysis) OR (Cost control) OR (Cost savings) OR (Cost of illness) OR (Cost sharing) OR ("deductibles and coinsurance") OR (Medical savings accounts) OR (Health care costs) OR (Direct service costs) OR (Drug costs) OR (Employer health costs) OR (Hospital costs) OR (Health expenditures) OR (Capital expenditures) OR (Value of life) OR (Exp economics, hospital) OR (Exp economics, medical) OR (Economics, nursing) OR (Economics, pharmaceutical) OR (Exp "fees and charges") OR (Exp budgets) OR ((low adj cost).mp.) OR ((high adj cost).mp.) OR ((health?care adj cost*).mp.) OR ((fiscal or funding or financial or finance).tw.) OR ((cost adj estimate*).mp.) OR ((cost adj variable).mp.) OR ((unit adj cost*).mp.) OR ((economic* or pharmacoeconomic* or price* or pricing).tw.)) |
| LILACS | ("Esclerose Múltipla Recidivante-Remitente" OR "Esclerose Múltipla Recidivante Aguda" OR "Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting" OR "Esclerosis Múltiple Recurrente-Remitente") | ("Cladribina" OR "2-Cloro-2'-desoxiadenosina" OR "2-Clorodesoxiadenosina" OR "Cladribine" OR "Mavenclad" OR "Leustatin") | (mh:economia OR economía OR economics OR mh:"Custos e Análise de Custo" OR "Costos y Análisis de Costo" OR "Custos e Análise de Custo" OR "Costs and Cost Analysis" OR mh:"Análise Custo-Benefício" OR "Análise Custo-Benefício" OR "Análisis Costo-Beneficio" OR "Cost-Benefit Analysis" OR "Cost Effectiveness" OR "Cost-Benefit Data" OR "Costo Efectividad" OR "Datos de Costo-Beneficio" OR "Custo-Efetividade" OR "Dados de Custo-Benefício" OR mh:"Controle de Custos" OR "Controle de Custos" OR "Control de Custos" OR "Cost Control" OR "Cost Containment" OR "Contenção de Custos" OR "Contención de Costos" OR mh:"Redução de Custos" OR "Redução de Custos" OR "Ahorro de Costo" OR "Cost Savings" OR mh:"Efeitos Psicossociais da Doença" OR "Costo de Enfermedad" OR "Cost of Illness" OR "Burden of Illness" OR "Burden of Disease" OR "Burden of Diseases" OR "Disease Costs" OR "Ônus da Doença" OR "Carga da Doença" OR "Carga das Doenças" OR "Fardo da Doença" OR "Fardos Relativos à Doença" OR "Custos da Doença" OR "Custo da Doença para o Paciente" OR "Peso da Doença" OR mh:"Custo Compartilhado de Seguro" OR "Custo Compartilhado de Seguro" OR "Seguro de Costos Compartidos" OR "Cost Sharing" OR mh:"Dedutíveis e Cosseguros" OR "Deducibles y Coseguros" OR "Deductibles and Coinsurance" OR Coinsurance OR Cosseguros OR Coseguro OR mh:"Poupança para Cobertura de Despesas Médicas" OR "Ahorros Médicos" OR "Medical Savings Accounts" OR mh:"Custos de Cuidados de Saúde" OR "Costos de la |

Atención en Salud" OR "Health Care Costs" OR "Medical Care Costs" OR "Treatment Costs" OR "Custos de Cuidados Médicos" OR "Custos de Tratamiento" OR "Costos de la Atención Médica" OR "Costos del Tratamiento" OR mh:"Custos Diretos de Serviços" OR "Costos Directos de Servicios" OR "Direct Service Costs" OR mh:"Custos de Medicamentos" OR "Costos en Drogas" OR "Drug Costs" OR "Custos de Medicamentos" OR mh:"Custos de Saúde para o Empregador" OR "Costos de Salud para el Patrón" OR "Employer Health Costs" OR mh:"Custos Hospitalares" OR "Costos de Hospital" OR "Hospital Costs" OR "Custos Hospitalares" OR mh:"Gastos em Saúde" OR "Gastos en Salud" OR "Health Expenditures" OR Gastos OR mh:"Gastos de Capital" OR "Capital Expenditures" OR "Gastos de Capital" OR mh:"valor da vida" OR "Valor de la Vida" OR "Value of Life" OR "Economic Value of Life" OR "Valor Econômico da Vida" OR "Avaliação Econômica da Vida" OR "Evaluación Económica de la Vida" OR "Valor Económico de la Vida" OR "Valoración Económica de la Vida" OR mh:"Economia da Enfermagem" OR "Economía de la Enfermería" OR "Nursing Economics" OR mh:Farmacoeconomia OR Farmacoeconomia OR "Economía Farmacéutica" OR "Pharmaceutical Economics" OR Pharmacoeconomics OR "Economia em Farmácia" OR "Economia da Farmácia" OR "Economia da Farmacologia" OR "Economia Farmacêutica" OR -Farmacoeconomía OR mh:"Honorários e Preços" OR "Honorarios y Precios" OR "Fees and Charges" OR charges OR price\$ OR preço OR preços OR Cobros OR Custos OR Custo OR cargos OR mh:Orçamentos OR Orçamento OR Presupuestos OR Budgets OR "Budgetary Control" OR "Controle Orçamentário" OR "Control Presupuestario")

| | | | |
|----------------------------|--|--|---|
| CRD | (Multiple Sclerosis Relapsing-Remitting) | (Cladribine OR Mavenclad OR Leustatin) | - |
| BIBLIOTECA COCHRANE | <p>#1 MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting] explode all trees</p> <p>#2 "Multiple Sclerosis, Acute Relapsing" OR "Acute Relapsing Multiple Sclerosis" OR "Multiple Sclerosis, Relapsing Remitting" OR "Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis" OR "Multiple Sclerosis, Remitting-Relapsing" OR "Remitting Relapsing Multiple Sclerosis" OR "Relapsing Remitting Multiple Sclerosis" OR "Remitting-Relapsing Multiple Sclerosis"</p> | <p>#4 MeSH descriptor: [Cladribine] explode all trees</p> <p>#5 "2-Chloro-2'-deoxyadenosine" OR "2'-Deoxy-2-chloroadenosine" OR "2-Chlorodeoxyadenosine" OR "Leustatin"</p> <p>#6 #4 OR #5</p> | - |

#3 #1 OR #2

EMABSE

('multiple sclerosis'/exp OR 'ms' OR 'chariot disease' OR 'chronic progressive multiple sclerosis' OR 'disseminated sclerosis' OR 'insular sclerosis' OR 'multiple sclerosis' OR 'multiple sclerosis, chronic progressive' OR 'multiple sclerosis, relapsing-remitting' OR 'primary progressive multiple sclerosis' OR 'relapsing remitting multiple sclerosis' OR 'relapsing-remitting multiple sclerosis' OR 'sclerosis multiplex' OR 'sclerosis, disseminated' OR 'sclerosis, insular' OR 'sclerosis, multiple' OR 'secondary progressive multiple sclerosis')

('cladribine'/exp OR '2 chloro 2` deoxyadenosine' OR '2-chlorodeoxyadenosine' OR 'biodribin' OR 'cladribine' OR 'cladribine novaplus' OR 'deoxyadenosine, 2 chloro' OR 'intocel' OR 'leustat' OR 'leustatin' OR 'leustatine' OR 'litak' OR 'litax' OR 'mavenclad' OR 'movectro' OR 'mylinax' OR 'rwj 26251' OR 'rwj26251')

('cost'/exp OR 'cost' OR 'cost control'/exp OR 'cost control' OR 'cost benefit analysis'/exp OR 'cost benefit analysis' OR 'cost effectiveness analysis'/exp OR 'cost effectiveness analysis' OR 'cost of illness'/exp OR 'cost of illness' OR 'cost utility analysis'/exp OR 'cost utility analysis' OR 'hospital cost'/exp OR 'hospital cost' OR 'health care cost'/exp OR 'health care cost' OR 'hospitalization cost'/exp OR 'hospitalization cost' OR 'nursing cost'/exp OR 'nursing cost' OR 'economics'/exp OR 'economics' OR 'pharmacoeconomics'/exp OR 'pharmacoeconomics' OR 'health economics'/exp OR 'health economics')

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

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso do Merck Group.

Tabela 9. Estratégias de busca.

PUBMED

▪ **BUSCA SIMPLES**

((("Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting"[Mesh] OR "Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting" OR "Multiple Sclerosis, Relapsing Remitting" OR "Remitting-Relapsing Multiple Sclerosis" OR "Multiple Sclerosis, Remitting-Relapsing" OR "Remitting Relapsing Multiple Sclerosis" OR "Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis" OR "Relapsing Remitting Multiple Sclerosis" OR "Multiple Sclerosis, Acute Relapsing" OR "Acute Relapsing Multiple Sclerosis"))) AND (("Cladribine"[Mesh] OR "Cladribine" OR "2-Chlorodeoxyadenosine" OR "2-Chloro-2'-deoxyadenosine" OR "2'-Deoxy-2-chloroadenosine" OR "Leustatin")))

Resultados: 137 títulos.

▪ **BUSCA ECONÔMICA**

((("Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting"[Mesh] OR "Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting" OR "Multiple Sclerosis, Relapsing Remitting" OR "Remitting-Relapsing Multiple Sclerosis" OR "Multiple Sclerosis, Remitting-Relapsing" OR "Remitting Relapsing Multiple Sclerosis" OR "Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis" OR "Relapsing Remitting Multiple Sclerosis" OR "Multiple Sclerosis, Acute Relapsing" OR "Acute Relapsing Multiple Sclerosis"))) AND (("Cladribine"[Mesh] OR "Cladribine" OR "2-Chlorodeoxyadenosine" OR "2-Chloro-2'-deoxyadenosine" OR "2'-Deoxy-2-chloroadenosine" OR "Leustatin")))) AND (((Economics) OR ("costs and cost analysis") OR (Cost allocation) OR (Cost-benefit analysis) OR (Cost control) OR (Cost savings) OR (Cost of illness) OR (Cost sharing) OR ("deductibles and coinsurance") OR (Medical savings accounts) OR (Health care costs) OR (Direct service costs) OR (Drug costs) OR (Employer health costs) OR (Hospital costs) OR (Health expenditures) OR (Capital expenditures) OR (Value of life) OR (Exp economics, hospital) OR (Exp economics, medical) OR (Economics, nursing) OR (Economics, pharmaceutical) OR (Exp "fees and charges") OR (Exp budgets) OR ((low adj cost).mp.) OR ((high adj cost).mp.) OR ((health?care adj cost*).mp.) OR ((fiscal or funding or financial or finance).tw.) OR ((cost adj estimate*).mp.) OR ((cost adj variable).mp.) OR ((unit adj cost*).mp.) OR ((economic* or pharmaco-economic* or price* or pricing).tw.)))

Resultados: 15 títulos.

LILACS

▪ **BUSCA SIMPLES**

(("Esclerose Múltipla Recidivante-Remitente" OR "Esclerose Múltipla Recidivante Aguda" OR "Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting" OR "Esclerosis Múltiple Recurrente-Remitente") AND ("Cladribina" OR "2-Cloro-2'-desoxiadenosina" OR "2-Clorodesoxiadenosina" OR "Cladribine" OR "Mavenclad" OR "Leustatin"))

Resultado: 0 títulos.

▪ **BUSCA ECONÔMICA**

(("Esclerose Múltipla Recidivante-Remitente" OR "Esclerose Múltipla Recidivante Aguda" OR "Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting" OR "Esclerosis Múltiple Recurrente-Remitente") AND ("Cladribina" OR "2-Cloro-2'-desoxiadenosina" OR "2-Clorodesoxiadenosina" OR "Cladribine" OR "Mavenclad" OR "Leustatin")) AND (mh:economia OR economía OR economics OR mh:"Custos e Análise de Custo" OR "Costos y Análisis de Costo" OR "Custos e Análise de Custo" OR "Costs and Cost Analysis" OR mh:"Análise Custo-Benefício" OR "Análise Custo-Benefício" OR "Análisis Costo-Beneficio" OR "Cost-Benefit Analysis" OR "Cost Effectiveness" OR "Cost-Benefit Data" OR "Costo Efectividad" OR "Datos de Costo-Beneficio" OR "Custo-Efetividade" OR "Dados de Custo-Benefício" OR mh:"Controle de Custos" OR "Controle de Custos" OR "Control de Custos" OR "Cost Control" OR "Cost Containment" OR "Contenção de Custos" OR "Contención de Custos" OR mh:"Redução de Custos" OR "Redução de

Custos" OR "Ahorro de Costo" OR "Cost Savings" OR mh:"Efeitos Psicossociais da Doença" OR "Costo de Enfermedad" OR "Cost of Illness" OR "Burden of Illness" OR "Burden of Disease" OR "Burden of Diseases" OR "Disease Costs" OR "Ônus da Doença" OR "Carga da Doença" OR "Carga das Doenças" OR "Fardo da Doença" OR "Fardos Relativos à Doença" OR "Custos da Doença" OR "Custo da Doença para o Paciente" OR "Peso da Doença" OR mh:"Custo Compartilhado de Seguro" OR "Custo Compartilhado de Seguro" OR "Seguro de Costos Compartidos" OR "Cost Sharing" OR mh:"Dedutíveis e Cosseguros" OR "Deducibles y Coseguros" OR "Deductibles and Coinsurance" OR Coinsurance OR Cosseguros OR Coseguro OR mh:"Poupança para Cobertura de Despesas Médicas" OR "Ahorros Médicos" OR "Medical Savings Accounts" OR mh:"Custos de Cuidados de Saúde" OR "Costos de la Atención en Salud" OR "Health Care Costs" OR "Medical Care Costs" OR "Treatment Costs" OR "Custos de Cuidados Médicos" OR "Custos de Tratamento" OR "Costos de la Atención Médica" OR "Costos del Tratamiento" OR mh:"Custos Diretos de Serviços" OR "Costos Directos de Servicios" OR "Direct Service Costs" OR mh:"Custos de Medicamentos" OR "Costos en Drogas" OR "Drug Costs" OR "Custos de Medicamentos" OR mh:"Custos de Saúde para o Empregador" OR "Costos de Salud para el Patrón" OR "Employer Health Costs" OR mh:"Custos Hospitalares" OR "Costos de Hospital" OR "Hospital Costs" OR "Custos Hospitalares" OR mh:"Gastos em Saúde" OR "Gastos en Salud" OR "Health Expenditures" OR Gastos OR mh:"Gastos de Capital" OR "Capital Expenditures" OR "Gastos de Capital" OR mh:"valor da vida" OR "Valor de la Vida" OR "Value of Life" OR "Economic Value of Life" OR "Valor Econômico da Vida" OR "Avaliação Econômica da Vida" OR "Evaluación Económica de la Vida" OR "Valor Económico de la Vida" OR "Valoración Económica de la Vida" OR mh:"Economia da Enfermagem" OR "Economía de la Enfermería" OR "Nursing Economics" OR mh:Farmacoeconomia OR Farmacoeconomia OR "Economía Farmacéutica" OR "Pharmaceutical Economics" OR Pharmacoeconomics OR "Economia em Farmácia" OR "Economia da Farmácia" OR "Economia da Farmacologia" OR "Economia Farmacêutica" OR - Farmacoeconomía OR mh:"Honorários e Preços" OR "Honorarios y Precios" OR "Fees and Charges" OR charges OR price\$ OR preço OR preços OR Cobros OR Custos OR Custo OR cargos OR mh:Orçamentos OR Orçamento OR Presupuestos OR Budgets OR "Budgetary Control" OR "Controle Orçamentário" OR "Control Presupuestario"))

Resultado: 0 títulos.

CRD

- **BUSCA SIMPLES**

(Multiple Sclerosis Relapsing-Remitting) AND (Cladribine OR Mavenclad OR Leustatin)

Resultados: 1 título.

COCHRANE

- **BUSCA SIMPLES**

#1 MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting] explode all trees

#2 "Multiple Sclerosis, Acute Relapsing" OR "Acute Relapsing Multiple Sclerosis" OR "Multiple Sclerosis, Relapsing Remitting" OR "Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis" OR "Multiple Sclerosis, Remitting-Relapsing" OR "Remitting Relapsing Multiple Sclerosis" OR "Relapsing Remitting Multiple Sclerosis" OR "Remitting-Relapsing Multiple Sclerosis"

#3 #1 OR #2

#4 MeSH descriptor: [Cladribine] explode all trees

#5 "2-Chloro-2'-deoxyadenosine" OR "2'-Deoxy-2-chloroadenosine" OR "2-Chlorodeoxyadenosine" OR "Leustatin"

#6 #4 OR #5

#7 #3 AND #6

Resultados: 0 títulos (revisão completa).

EMBASE

▪ BUSCA SIMPLES

('multiple sclerosis'/exp OR 'ms' OR 'chariot disease' OR 'chronic progressive multiple sclerosis' OR 'disseminated sclerosis' OR 'insular sclerosis' OR 'multiple sclerosis' OR 'multiple sclerosis, chronic progressive' OR 'multiple sclerosis, relapsing-remitting' OR 'primary progressive multiple sclerosis' OR 'relapsing remitting multiple sclerosis' OR 'relapsing-remitting multiple sclerosis' OR 'sclerosis multiplex' OR 'sclerosis, disseminated' OR 'sclerosis, insular' OR 'sclerosis, multiple' OR 'secondary progressive multiple sclerosis') AND ('cladribine'/exp OR '2 chloro 2` deoxyadenosine' OR '2 chlorodeoxyadenosine' OR '2-chlorodeoxyadenosine' OR 'biodribin' OR 'cladribine' OR 'cladribine novaplus' OR 'deoxyadenosine, 2 chloro' OR 'intocel' OR 'leustat' OR 'leustatin' OR 'leustatine' OR 'litak' OR 'litax' OR 'mavenclad' OR 'movectro' OR 'mylinax' OR 'rwj 26251' OR 'rwj26251')

Resultados: 1.793 títulos.

▪ BUSCA ECONÔMICA

((('multiple sclerosis'/exp OR 'ms' OR 'chariot disease' OR 'chronic progressive multiple sclerosis' OR 'disseminated sclerosis' OR 'insular sclerosis' OR 'multiple sclerosis' OR 'multiple sclerosis, chronic progressive' OR 'multiple sclerosis, relapsing-remitting' OR 'primary progressive multiple sclerosis' OR 'relapsing remitting multiple sclerosis' OR 'relapsing-remitting multiple sclerosis' OR 'sclerosis multiplex' OR 'sclerosis, disseminated' OR 'sclerosis, insular' OR 'sclerosis, multiple' OR 'secondary progressive multiple sclerosis') AND ('cladribine'/exp OR '2 chloro 2` deoxyadenosine' OR '2 chlorodeoxyadenosine' OR '2-chlorodeoxyadenosine' OR 'biodribin' OR 'cladribine' OR 'cladribine novaplus' OR 'deoxyadenosine, 2 chloro' OR 'intocel' OR 'leustat' OR 'leustatin' OR 'leustatine' OR 'litak' OR 'litax' OR 'mavenclad' OR 'movectro' OR 'mylinax' OR 'rwj 26251' OR 'rwj26251') AND ('randomized controlled trial'/exp OR 'controlled trial, randomized' OR 'randomised controlled study' OR 'randomised controlled trial' OR 'randomized controlled study' OR 'randomized controlled trial' OR 'trial, randomized controlled' OR 'systematic review'/exp OR 'review, systematic' OR 'systematic review' OR 'meta analysis'/exp OR 'analysis, meta' OR 'meta analysis' OR 'meta-analysis' OR 'metaanalysis') AND ('cost'/exp OR 'cost' OR 'cost control'/exp OR 'cost control' OR 'cost benefit analysis'/exp OR 'cost benefit analysis' OR 'cost effectiveness analysis'/exp OR 'cost effectiveness analysis' OR 'cost of illness'/exp OR 'cost of illness' OR 'cost utility analysis'/exp OR 'cost utility analysis' OR 'hospital cost'/exp OR 'hospital cost' OR 'health care cost'/exp OR 'health care cost' OR 'hospitalization cost'/exp OR 'hospitalization cost' OR 'nursing cost'/exp OR 'nursing cost' OR 'economics'/exp OR 'economics' OR 'pharmacoeconomics'/exp OR 'pharmacoeconomics' OR 'health economics'/exp OR 'health economics'))

Resultados: 44 títulos.

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

5.3 Critérios de seleção e exclusão dos artigos

Foram incluídos estudos na íntegra que atenderam às seguintes características:

- Revisões sistemáticas com ou sem meta-análises, ECRs e avaliações econômicas;
- Incluindo pacientes com EMRR altamente ativa em uso de Mavenclad® (cladribina oral);
- Estudos em comparação direta ou indireta com natalizumabe.

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

5.4 Critérios de qualidade

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

5.4.1 Avaliação do risco de viés

De acordo com as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde (62), 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. Para avaliação do risco de viés de revisões sistemáticas utilizou-se o AMSTAR-2.

As fichas de avaliação do risco de viés encontram-se no Anexo 4 deste documento.

5.4.2 Avaliação da qualidade da evidência

Ainda segundo as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde (62), sugere-se a ponderação de outros aspectos que podem aumentar ou diminuir a qualidade da evidência sobre o efeito de uma intervenção para um desfecho. Para tal foi utilizado o sistema *The Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation* (GRADE).

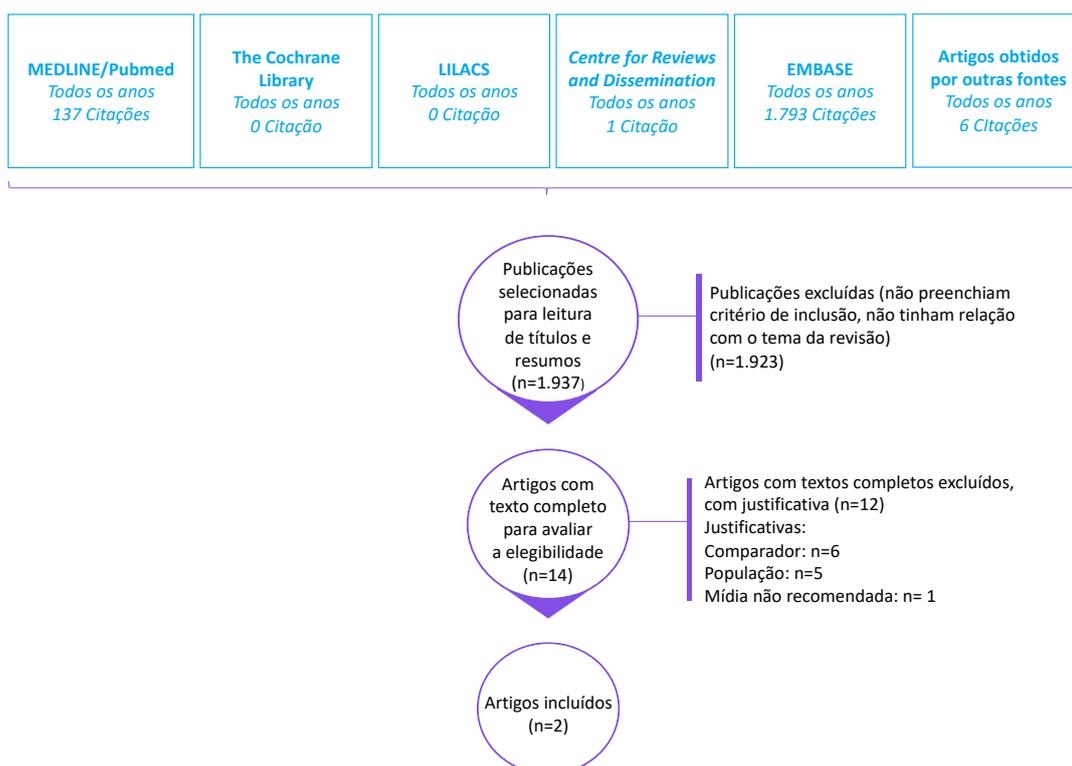
5.5 Resultados da busca realizada (eficácia e segurança)

Após a realização da estratégia de busca nas bases de dados, 1.937 citações (incluindo duplicatas) foram localizadas. Aplicados os critérios de elegibilidade, dois revisores selecionaram 14 citações para leitura na íntegra. Destas, duas citações foram selecionadas e incluídas nesta revisão (Figura 66; Tabela 10).

Os resultados encontram-se descritos ao longo do texto. O resumo do estudo está apresentado na Tabela 14.

Os estudos avaliados na íntegra e excluídos, assim como seus motivos para exclusão, são apresentados no Anexo 5.

Figura 6. Fluxograma de seleção de estudos de eficácia e segurança.



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

Tabela 10. Estudos incluídos para análise.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso do Merck Group.

| Autor | Publicação | Ano | Referência |
|---------------------------|---|------|------------|
| 1. Siddiqui <i>et al.</i> | <i>Current Medical Research and Opinion</i> | 2018 | (63) |
| 2. Berardi <i>et al.</i> | <i>Current Medical Research and Opinion</i> | 2019 | (64) |

5.5.1 Descrição dos estudos selecionados

REVISÃO SISTEMÁTICA COM META-ANÁLISE

Siddiqui, 2018 (63)

Siddiqui *et al.*, 2018 (63), conduziram uma revisão sistemática da literatura com meta-análise Bayesiana em rede com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança de cladribina *versus* MMCD alternativos no tratamento de pacientes com EMRR.

Para isso, foram conduzidas buscas no MEDLINE, Embase, MEDLINE In-Process, e CENTRAL até janeiro de 2017. Resumos de congresso, sites como ClinicalTrials.gov, FDA e EMA também foram buscados. Foram considerados elegíveis ECRs de MMCD aprovados por agências regulatórias dos Estados Unidos e Europa (interferon beta 1b, interferon beta 1a 30 mcg e 44 mcg, alentuzumabe, ocrelizumabe, natalizumabe, dimetil fumarato, glatirâmer, fingolimode e teriflunamida) conduzidos em pacientes adultos com EMRR ou com população com $\geq 80\%$ dos pacientes com EMRR.

Os desfechos avaliados foram progressão da incapacidade sustentada em seis e três meses, proporção de pacientes livres de surtos em 24 meses, “ausência de evidência de atividade da doença” (NEDA) em 24 meses e segurança. As análises foram conduzidas nas populações em intenção de tratar (ITT) e no subgrupo de pacientes com doença altamente ativa. A população ITT foi formada por pacientes com EMRR ativa, que inclui pacientes com doença altamente ativa e é caracterizada por ≥ 1 surto no último ano ou ≥ 2 surtos nos últimos dois anos.

Para a população ITT foram incluídos 44 estudos, e para o subgrupo de pacientes com EMRR altamente ativa foram incluídos onze estudos. O risco de viés dos estudos, foi considerado baixo. Para fins dessa revisão, apenas as comparações entre cladribina (estudo CLARITY (65)) e natalizumabe (estudo AFFIRM (66)) serão descritas.

Para a população ITT, a comparação entre cladribina e natalizumabe levou a resultados estatisticamente similares para os desfechos de progressão da incapacidade sustentada em seis

meses e em três meses, proporção de pacientes livres de surtos em 24 meses e NEDA em 24 meses (Tabela 11). A segurança foi avaliada apenas para a população ITT, e a chance de EAs foi numericamente maior, ainda que não estatisticamente significativa, no grupo cladribina em relação ao grupo natalizumabe (*odds ratio*: 2,70 [intervalo de credibilidade {ICr} 95%: 0,96 a 7,93]), sendo importante ressaltar que o reporte de eventos adversos variou entre os estudos, representando um viés de análise. Em um dos estudos de natalizumabe (AFFIRM) a ocorrência de surtos foi considerada um evento adverso, o que resultou em um maior risco para o grupo placebo em comparação com o tratamento ativo e, conseqüentemente, um perfil de segurança aparentemente superior de natalizumabe versus demais MMCDs na metanálise. Importante destacar ainda que nem todos os eventos adversos são capturados em ensaios clínicos randomizados, como os casos de leucoencefalopatia multifocal progressiva (LEMP) com natalizumabe reportados em monitoramentos pós comercialização.

Tabela 11. Resultados da meta-análise na população ITT. Siddiqui, 2018. (63)

| Cladribina versus | Natalizumabe |
|--|--------------------|
| Progressão da incapacidade sustentada em seis meses – HR (ICr 95%) | 1,21 (0,52 a 2,77) |
| Progressão da incapacidade sustentada em três meses – HR (ICr 95%) | 1,10 (0,58 a 2,07) |
| Proporção de pacientes livres de surtos em 24 meses– OR (ICr 95%) | 0,90 (0,53 a 1,54) |
| NEDA em 24 meses – OR (ICr 95%) | 0,64 (0,35 a 1,12) |
| Taxa anualizada de surtos em 24 meses– Razão de risco (ICr 95%) | 1,22 (0,89 a 1,68) |
| EAs – OR (ICr 95%) | 2,70 (0,96 a 7,93) |

HR: *hazard ratio*; OR: *odds ratio*; ICr: intervalo de credibilidade; ITT: em intenção de tratamento; EA: evento adverso; NEDA: ausência de evidência de atividade da doença.

Destaca-se que para a população com EMRR altamente ativa só foi realizada análise de cladribina frente natalizumabe para o desfecho taxa anualizada de surto em 24 meses. Entretanto, apesar de citarem tal comparação, os autores não apresentaram resultados numéricos para este subgrupo, indicando somente que em um ranking deste desfecho cladribina ficou em segundo lugar, atrás de natalizumabe apenas.

Na análise de sensibilidade não foi observada mudança de direção do efeito entre cladribina e seus comparadores.

Com base nestes achados, conclui-se que cladribina é equivalente a natalizumabe em termos de eficácia no tratamento de pacientes com EMRR ativa.

Berardi, 2019 (64)

Berardi *et al.*, 2019 (64), publicaram uma meta-regressão e uma comparação indireta utilizando dados de revisão sistemática da literatura previamente descrita por Siddiqui *et al.*, 2018. O objetivo desta análise foi estimar a eficácia comparativa de cladribina *versus* MMCD alternativos (fingolimode, natalizumabe, alentuzumabe e ocrelizumabe) no tratamento de pacientes com EMRR ativa.

Nesta publicação, pacientes com doença altamente ativa e seus subgrupos, incluindo seus subgrupos de doença de rápida evolução e com resposta inadequada a MMCD (pacientes que apresentam alta atividade da doença mesmo em uso de MMCD) foram denominados como EMRR ativa. Assim, conduziu-se uma análise de meta-regressão Bayesiana que considerou os desfechos progressão da incapacidade sustentada em seis e em três meses e taxa anualizada de surtos. Uma *matching-adjusted indirect comparison* (MAIC), comparação indireta, foi conduzida com o objetivo de validar os achados da meta-regressão. Entretanto, dados de *baseline* de pacientes com doença altamente ativa dos estudos de fingolimode, ocrelizumabe e natalizumabe não estavam disponíveis, não permitindo a MAIC. Como para fins desta revisão apenas as comparações entre cladribina e natalizumabe serão reportadas, os dados da MAIC não foram descritos, sendo reportados apenas os dados da meta-regressão.

Para o desfecho progressão da incapacidade sustentada em seis meses, cladribina não diferiu significativamente de natalizumabe, apresentando risco de progressão da incapacidade sustentada similar ao comparador (*hazard ratio* [HR]: 1,080 [ICr 95%: 0,530 a 2,215]). Resultado similar também foi observado para o desfecho progressão da incapacidade sustentada em três meses e para taxa anualizada de surtos (Tabela 12).

Tabela 12. Resultados da meta-regressão em EMRR ativa (pacientes com doença altamente ativa e subgrupos de doença altamente ativa). Berardi, 2019. (64)

| Cladribina versus | Progressão da incapacidade sustentada em seis meses – HR (ICr 95%) | Progressão da incapacidade sustentada em três meses – HR (ICr 95%) | Taxa anualizada de surtos – Razão de risco (ICr 95%) |
|---------------------|--|--|--|
| Natalizumabe | 1,080 (0,530 a 2,215) | 0,97 (0,58 a 1,63) | 1,162 (0,886 a 1,527) |

HR: hazard ratio; ICr: intervalo de credibilidade.

Com base em tais achados, conclui-se que cladribina possui uma eficácia relativa comparável a natalizumabe para todos os desfechos avaliados no tratamento de pacientes com EMRR ativa (o que incluiu EMRR altamente ativa e seus subgrupos de rápida evolução e com resposta inadequada a MMCD).

5.5.2 Análise da qualidade da evidência

A classificação da qualidade da evidência foi feita por desfecho conforme apresentado na tabela abaixo. A tabela completa conforme a metodologia GRADE encontra-se no Anexo 6.

Tabela 13. Classificação da qualidade das evidências.

| Desfecho | Classificação |
|---|---|
| Progressão da incapacidade sustentada em seis meses | () Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa |
| Progressão da incapacidade sustentada em três meses | () Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa |
| Proporção de pacientes livres de surtos | () Alta () Moderada (x) Baixa () Muito baixa |
| NEDA | () Alta () Moderada (x) Baixa () Muito baixa |
| Taxa anualizada de surtos | () Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa |
| Segurança | () Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa |

NEDA: ausência de evidência de atividade da doença.

5.5.3 Resumo das principais características, relevância e limitações do estudo incluído

Tabela 14. Estudos completos incluídos para análise.

| Autor, data | Siddiqui, 2018 (63) | Berardi, 2019 (64) |
|-----------------------------------|--|---|
| Desenho | Revisão sistemática com meta-análise | Idem a Siddiqui <i>et al.</i> , 2018. (63) |
| População | Pacientes com EMRR ativa (população ITT) | Pacientes com EMRR ativa (doença altamente ativa e seus subgrupos doença de rápida evolução e com resposta inadequada à MMCD) |
| Intervenção e comparadores | Cladribina oral Natalizumabe | Cladribina oral Natalizumabe |
| Desfechos | Progressão da incapacidade sustentada em seis meses e em três meses, proporção de pacientes livres de surtos, NEDA, taxa anualizada de surtos e segurança. | Progressão da incapacidade sustentada em seis meses e em três meses e taxa anualizada de surtos. |
| Resultados | <p><u>Progressão da incapacidade sustentada em seis meses – HR (ICr 95%)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Cladribina <i>versus</i> natalizumabe: 1,21 (0,52 a 2,77) <p><u>Progressão da incapacidade sustentada em três meses – HR (ICr 95%)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Cladribina <i>versus</i> natalizumabe: 1,10 (0,58 a 2,07) <p><u>Proporção de pacientes livres de surtos em 24 meses– OR (ICr 95%)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Cladribina <i>versus</i> natalizumabe: 0,90 (0,53 a 1,54) <p><u>NEDA em 24 meses – OR (ICr 95%)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Cladribina <i>versus</i> natalizumabe: 0,64 (0,35 a 1,12) <p><u>Taxa anualizada de surtos em 24 meses– Razão de risco (ICr 95%)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Cladribina <i>versus</i> natalizumabe: 1,22 (0,89 a 1,68) <p><u>EAs – OR (ICr 95%)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Cladribina <i>versus</i> natalizumabe: 2,70 (0,96 a 7,93) | <p><u>Progressão da incapacidade sustentada em seis meses – HR (ICr 95%)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Cladribina <i>versus</i> natalizumabe: 1,080 (0,530 a 2,215) <p><u>Progressão da incapacidade sustentada em três meses – HR (ICr 95%)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Cladribina <i>versus</i> natalizumabe: 0,97 (0,58 a 1,63) <p><u>Taxa anualizada de surtos – Razão de risco (ICr 95%)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Cladribina <i>versus</i> natalizumabe: 1,162 (0,886 a 1,527) |
| Limitações | Não foram apresentados dados numéricos para a comparação entre cladribina e natalizumabe em pacientes com doença altamente ativa. | Não foi possível conduzir uma MAIC com o objetivo de validar os achados da meta-regressão entre cladribina e natalizumabe por ausência de dados de <i>baseline</i> para o comparador. |

HR: *hazard ratio*; OR: *odds ratio*; ICr: intervalo de credibilidade; ITT: em intenção de tratamento; MMCD: medicamento modificador do curso da doença; NEDA: ausência de evidência de atividade da doença; EA: evento adverso; EMRR: esclerose múltipla remitente-recorrente; MAIC: *matching-adjusted indirect comparison*.

5.5.4 Outras evidências

Foram descritas separadamente nessa seção, evidências científicas encontradas durante a busca que não apresentavam comparador, população ou desenho de estudo elegíveis, e estudos que foram publicadas em mídia não recomendável pela Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde (62), incluindo publicações como pôster e apresentações em congresso. Tais estudos são considerados apenas como fonte de informação adicional.

ESTUDO CLARITY

O estudo CLARITY (65) é um ECR, duplo cego de fase III e controlado por placebo. Este incluiu pacientes com EMRR de acordo com o diagnóstico pelo critério McDonald, com pelo menos um surto nos últimos 12 meses, com lesões em ressonância consistentes com EM e escore ESDD entre 0 e 5,5. Foram excluídos pacientes que falharam a ≥ 2 MMCD por falta de eficácia ou que receberam tratamento com MMCD nos três meses anteriores ao estudo.

Um total de 1326 pacientes foram randomizados na proporção e 1:1:1 para receberem cladribina por via oral em dose de 3,5 mg/kg ou 5,25 mg/kg por 96 semanas ou placebo, ambos por via oral. A amostra foi composta de 437 pacientes no grupo placebo, 433 no grupo cladribina 3,5 mg/kg e 456 no grupo cladribina 5,25 mg/kg. Para fins desta revisão, apenas a dose de 3,5 mg/kg será considerada, já que é a dose recomendada em bula.

O desfecho primário foi a taxa de surto em 96 semanas. Já os desfechos secundários foram: proporção de pacientes livres de surtos em 96 semanas, proporção de pacientes livres de progressão sustentada do escore EDSS em três meses por 96 semanas de seguimento, número médio de lesões em T1 realçadas por gadolínio em 96 semanas e número médio de lesões ativas em T2 em 96 semanas.

A proporção de pacientes livres de surtos foi de 79,7% para o grupo em tratamento com cladribina 3,5mg/kg *versus* 60,9% para o grupo em tratamento com placebo; e a proporção de

pacientes livres de progressão sustentada do escore EDSS em três meses foi, respectivamente, de 85,7% e 79,4% para cladribina 3,5mg/kg e placebo. Na tabela abaixo é possível observar os resultados dos principais desfechos do estudo.

Tabela 15. Resultados dos principais desfechos do estudo (96 semanas) – População ITT. (65)

| Desfecho | Cladribina 3,5 mg/kg versus Placebo |
|---|---|
| Taxa anualizada de surtos | 0,14 versus 0,33; P<0,001 |
| Proporção de pacientes livres de surtos em 96 semanas | OR (ICr 95%): 2,53 (1,87 a 3,43); P<0,001 |
| Proporção de pacientes livres de progressão do escore EDSS sustentada em três meses | OR (ICr 95%): 1,55 (1,09 a 2,22); P=0,02 |
| Número médio de lesões em T1 realçadas por gadolínio | 0,12 versus 0,91; P<0,001 |
| Número médio de lesões ativas em T2 | 0,38 versus 1,43; P<0,001 |

Os EAs também foram reportados, sendo mais frequentes no grupo com cladribina, com 80,7% da incidência de qualquer EA para o grupo com cladribina versus 73,3% para o grupo com placebo; linfopenia apresentou uma taxa de 21,6% para os pacientes em cladribina versus 1,8% para os pacientes com placebo; e para qualquer EA sério, foi apresentado uma taxa de 8,4% para o grupo com cladribina versus 6,4% para o grupo placebo. (65)

Giovannoni, 2011 (67)

Giovannoni *et al.*, 2011 (67), reportaram uma análise de subgrupo em pacientes com EMRR do estudo CLARITY, um ECR, duplo cego de fase III e controlado por placebo.

Nesta análise *post-hoc* foi avaliado o *status* livre de atividade da doença dos pacientes. “Livre de atividade da doença” foi definido como ausência de atividade clínica ou lesão em ressonância por 96 semanas ou outro período especificado. As análises foram realizadas em 24, 48 e 96 semanas.

Foram incluídos 437 pacientes no grupo placebo e 433 no grupo cladribina 3,5 mg/kg (grupo cladribina). Para fins desta revisão, apenas as análises do subgrupo de pacientes com doença altamente ativa¹ serão descritos.

Em 96 semanas, a proporção de pacientes com doença altamente ativa e considerados livres de atividade da doença foi maior no grupo cladribina (46,5%; n=46/99) que no grupo placebo (10,5%; n=11/105). Nesses pacientes, a chance de permanecer livre de atividade da doença foi 7,42 vezes maior com o uso de cladribina que com o uso de placebo (OR: 7,42 [intervalo de confiança {IC} 95%: 3,54 a 15,53]; p-valor<0,0001).

Assim, conclui-se que o uso de cladribina em pacientes com EMRR altamente ativa é capaz de aumentar significativamente a proporção de pacientes livres de atividade da doença em 96 semanas quando comparado ao placebo.

Rammohan, 2012 (68)

Rammohan *et al.*, 2012 (68), reportaram a eficácia de cladribina em subgrupos de interesse especial do estudo CLARITY: 1) falha anterior a MMCD (incluindo aqueles que descontinuaram o tratamento devido a problemas de tolerabilidade [intolerantes a MMCD] e aqueles que descontinuaram devido a falha terapêutica [não respondedores a MMCD]); 2) EMRR grave de rápida evolução (pacientes com ≥ 2 surtos no ano anterior ao estudo e ≥ 1 lesão em T1 realçada por gadolínio ou ≥ 9 lesões em T2 no *baseline*).

Especificamente para pacientes com falha anterior a MMCD, observou-se uma redução de 41,5% na taxa anualizada de surto com uso de cladribina em comparação ao placebo, sendo a redução para pacientes não respondedores de 29,6%. Para pacientes intolerantes a MMCD, esta redução foi de 46,9% (Tabela 16).

Para pacientes com EMRR grave de rápida evolução (observou-se uma redução significativa de 61,6% na taxa anualizada de surto com uso de cladribina em comparação ao placebo (Tabela 16). Pacientes com doença grave de rápida evolução foram aqueles com alta atividade da doença no *baseline*, definida como ≥ 2 surtos no último ano e também ≥ 1 lesão em T1

¹ Definição de EMRR altamente ativa adotada: presença de ≥ 2 surtos no último ano e também ≥ 1 lesão em T1 evidenciada por gadolínio ou pelo menos nove lesões hiperintensas em T2 em ressonância no *baseline*.

evidenciada por gadolínio ou pelo menos nove lesões hiperintensas em T2 em ressonância no *baseline*.

Tabela 16. Taxa anualizada de surtos. Rammohan, 2012. (68)

| | Placebo | Cladribina |
|----------------------------------|---------|------------|
| N de pacientes | | |
| Com falha prévia a MMCD | 71 | 70 |
| Não respondedores a MMCD prévio | 27 | 25 |
| Intolerantes a MMCD prévio | 44 | 45 |
| EMRR grave de rápida evolução | 122 | 112 |
| Taxa anualizada de surtos | | |
| Com falha prévia a MMCD | 0,41 | 0,24 |
| Não respondedores a MMCD prévio | 0,27 | 0,19 |
| Intolerantes a MMCD prévio | 0,49 | 0,26 |
| EMRR grave de rápida evolução | 0,47 | 0,18 |
| Redução relativa | | |
| Com falha prévia a MMCD | 41,5% | |
| Não respondedores a MMCD prévio | 29,6% | |
| Intolerantes a MMCD prévio | 46,9% | |
| EMRR grave de rápida evolução | 61,6% | |

MMCD: medicamento modificador do curso da doença; EMRR: esclerose múltipla remitente-recorrente.

Giovannoni, 2018 (69)

Giovannoni *et al.*, 2018 (69), publicaram um estudo de extensão do CLARITY que avaliou a eficácia e segurança de cladribina por mais dois anos adicionais, além dos dois anos do estudo CLARITY (CLARITY Extension). Foi realizado um ECR duplo-cego de fase III.

Nesse estudo, foram incluídos 806 pacientes. Aqueles pacientes previamente tratados com placebo passaram a receber cladribina por via oral em dose de 3,5 mg/kg, enquanto os pacientes

com tratamento prévio de cladribina foram novamente randomizados na proporção 2:1 para cladribina em dose de 3,5mg/kg ou placebo. Para fins desta revisão, apenas a dose de 3,5 mg/kg por dois anos no CLARITY seguido por dois anos de placebo neste estudo será considerada, já que é a dose recomendada em bula.

Os pacientes que receberam cladribina por dois anos no CLARITY seguido por dois anos de placebo na extensão apresentaram eficácia sustentada, com uma proporção de pacientes livres de surtos de 75,6% e uma proporção de pacientes livres de progressão do escore EDSS sustentada em três meses de 72,4%. A taxa anualizada de surto para esse grupo foi de HR (ICr 97,5%): 0,15 (0,09 a 0,21). Os resultados de eficácia sustentada dão embasamento ao conceito de indução imunológica com reprogramação imune, mecanismo de ação de cladribina oral.

O tratamento com cladribina apenas nos dois primeiros anos (CLARITY) seguido por dois anos de placebo (extensão) apresentaram um risco menor de linfopenia entre os grupos. Entre os pacientes deste grupo, apenas 5,1% apresentaram linfopenia graus 3 e 4, dentre os quais 100% se recuperaram até o final do estudo.

Giovannoni, 2019 (70)

Giovannoni *et al.*, 2019 (70), publicaram uma análise de subgrupo do estudo CLARITY em pacientes com EMRR altamente ativa.

Para isso foram aplicados de forma retrospectiva dois critérios para subdividir os pacientes em grupos de doença altamente ativa segundo dados do *baseline*. O primeiro, denominado como alta atividade de surto (HRA), incluiu pacientes com ≥ 2 surtos no ano anterior ao estudo, em tratamento com MMCD ou não. Já o segundo, denominado alta atividade de surto mais atividade da doença em tratamento (HRA + DAT), incluiu além dos pacientes com ≥ 2 surtos no ano anterior ao estudo, em tratamento com MMCD ou não, também os pacientes com ≥ 1 surto durante o ano anterior ao estudo, enquanto em terapia ou não, e ≥ 1 lesão evidenciada por gadolínio ou ≥ 9 lesões em T2.

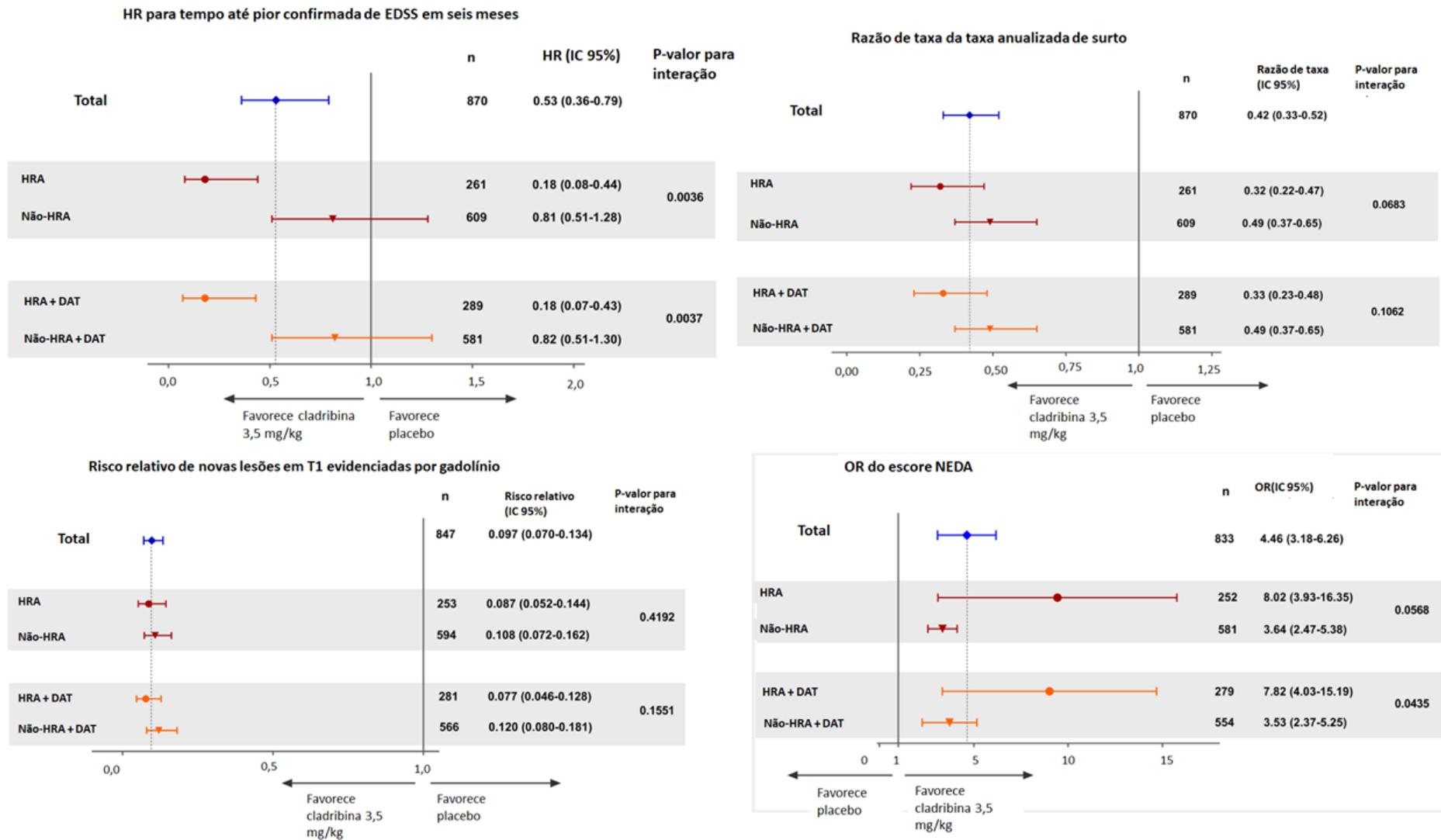
Dos pacientes da população ITT, 131 no grupo placebo e 130 no grupo cladribina atenderam ao critério de alta atividade de surto. No grupo cladribina e no grupo placebo, 140 e 149 pacientes atenderam ao critério de alta atividade de surto mais atividade da doença em tratamento, respectivamente.

O risco de progressão confirmada da EDSS em seis meses foi 82% menor nos pacientes dos dois grupos de alta atividade avaliados quando o uso de cladribina foi comparado ao placebo. Ainda, tais resultados foram significativamente superiores aos dois subgrupos de pacientes que não atenderam aos critérios de alta atividade de doença, indicando uma possível maior eficácia em grupos de maior atividade inflamatória da doença (Figura 7).

Os resultados para os desfechos: taxa anualizada de surto, risco cumulativo de novas lesões em T1 evidenciadas por gadolínio, e escore NEDA também favoreceram os subgrupos de alta atividade. (Figura 77).

Em termos de segurança, não foram observados novos achados para pacientes dos subgrupos de alta atividade frente a população total do estudo CLARITY (Tabela 17).

Figura 7. Desfechos de eficácia por subgrupo. Giovannoni, 2019. (70)



OR: *odds ratio*; HR: *hazard ratio*; IC: intervalo de confiança; EDSS: *Expanded Disability Status Scale*; NEDA: ausência de evidência de atividade da doença. HRA: alta atividade de surto. HRA + DAT: alta atividade de surto mais atividade da doença em tratamento.

Tabela 17. Desfechos de segurança. Giovannoni, 2019. (70)

| | Placebo | | | Cladribina 3,5 mg/kg | | |
|---|------------------|-----------------------|-----------------------|----------------------|-----------------------|-----------------------|
| | Total (n=433) | Subgrupo 1 (n=131) | Subgrupo 2 (n=148) | Total (n=442) | Subgrupo 1 (n=131) | Subgrupo 2 (n=142) |
| Qualquer EA emergente do tratamento – n (%) | 317 (73,2) | 100 (76,3) | 112 (75,7) | 359 (81,2) | 99 (75,6) | 109 (76,8) |
| IC 95% | 68,8 a 77,3 | 68,1 a 83,3 | 67,9 a 82,3 | 77,3 a 84,8 | 67,3 a 82,7 | 68,9 a 83,4 |
| Qualquer EA relacionado ao tratamento – n (%) | 167 (38,6) | 53 (40,5) | 61 (41,2) | 251 (56,8) | 68 (51,9) | 74 (52,1) |
| IC 95% | 34,0 a 43,3 | 32,0 a 49,4 | 33,2 a 49,6 | 52,0 a 61,5 | 43,0 a 60,7 | 43,6 a 60,6 |
| Qualquer EA severo emergente do tratamento – n (%) | 31 (7,2) | 12 (9,2) | 17 (11,5) | 37 (8,4) | 10 (7,6) | 10 (7,0) |
| IC 95% | 4,9 a 10,0 | 4,8 a 5,5 | 6,8 a 17,8 | 6,0 a 11,4 | 3,7 a 13,6 | 3,4 a 12,6 |
| Qualquer EA grave emergente do tratamento – n (%) | 32 (7,4) | 10 (7,6) | 11 (7,4) | 44 (10,0) | 17 (13,0) | 17 (12,0) |
| IC 95% | 5,1 a 10,3 | 3,7 a 13,6 | 3,8 a 12,9 | 7,3 a 13,1 | 7,7 a 20,0 | 7,1 a 18,5 |

EA: evento adverso; IC: intervalo de confiança.

Subgrupo 1: alta atividade de surto. Subgrupo 2: alta atividade de surto mais atividade da doença em tratamento.

Os autores concluíram que a eficácia de cladribina independe do grau de atividade da doença, mas parece apresentar melhores resultados no grupo altamente ativo. Além disso, o perfil de segurança de cladribina em subgrupos de alta atividade da doença não diferiu do reportado na população total.

De Stefano, 2021 (71)

De Stefano *et al.*, 2021 (71), publicaram os dados de uma análise *post-hoc* dos pacientes tratados com cladribina por dois anos no estudo CLARITY com seguimento na extensão sem tratamento adicional (grupo placebo).

O objetivo do estudo foi avaliar a frequência e a gravidade dos surtos em pacientes tratados com cladribina 3,5mg/kg *versus* placebo no CLARITY ao longo de 2 anos e avaliar a durabilidade do efeito em pacientes que não receberam nenhum tratamento adicional por dois anos na extensão.

Os surtos foram avaliados em “qualificados” e “todos os surtos”. “Surtos qualificados” foram definidos como um aumento de dois pontos em uma ou mais pontuação do *Kurtzke Functional Systems* (KFS) ou um aumento de um ponto em duas ou mais pontuações no KFS (excluindo alterações gastrointestinais, bexiga ou cognição) na ausência de febre com duração de pelo menos 24 horas, e precedido de pelo menos 30 dias de estabilidade ou melhora clínica. Os surtos não qualificados foram os surtos relatados pelo médico, mas que não cumpriam as definições de qualificação. Surtos graves foram definidos por exigirem qualquer tratamento com esteroides ou hospitalização.

No ano 2, o risco relativo de surtos qualificados que exigiram tratamento de esteroides (ICr 95%) do grupo de cladribina 3,5mg/kg *versus* placebo foi de 0,41 (0,32 a 0,53; $p < 0,0001$) e para os surtos qualificados que exigiram hospitalização (ICr 95%) do grupo de cladribina 3,5mg/kg *versus* placebo foi de 0,41 (0,29 a 0,57; $p < 0,0001$). Considerando todos os surtos, o risco relativo dos surtos não qualificados que exigiram tratamento com esteroide (ICr 95%) foi de 0,38 (0,31 a 0,46; $p < 0,0001$) e para os que exigiram hospitalização (ICr 95%) foi de 0,37 (0,29 a 0,48; $p < 0,0001$).

No ano 4, 84,7% dos pacientes do grupo em tratamento com cladribina 3,5 mg/kg no CLARITY + placebo na extensão apresentaram zero surtos qualificados e 73,5% ficaram livres de qualquer surto. Além disso, 86,7% e 93,3% ficaram livres de surtos qualificados que exigiram tratamento com esteroides ou hospitalização, respectivamente, e 78,6% e 87,8% ficaram livres de qualquer surto que exigiram esteroides ou hospitalização.

Os autores concluíram que os resultados demonstraram eficácia duradoura de cladribina 3,5mg/kg ao reduzir a frequência e severidade dos surtos em pacientes com EMRR.

Vermersch, 2021 (72)

Vermersch *et al.*, 2021 (72), publicaram os dados de uma análise *post-hoc* dos subgrupos de pacientes do estudo CLARITY com alta atividade da doença², de acordo com o tratamento prévio com MMCD.

Dentre os pacientes virgens de tratamento, 93 foram tratados com placebo e 94 com cladribina. Já dentre os pacientes com uso prévio de MMCD, 56 receberam placebo e 46 receberam cladribina.

Na análise da taxa anualizada de surtos, observou-se que em pacientes virgens de tratamento com MMCD, o risco de surtos foi 74% menor no grupo cladribina que no placebo. De forma similar, no grupo de pacientes tratados, esse risco foi 45% menor no grupo cladribina que no grupo placebo (Tabela 18).

O risco de progressão de EDSS confirmado em três meses também foi significativamente menor para cladribina quando comparado ao placebo nos subgrupos virgens de tratamento e com tratamento prévio com MMCD. Um resultado similar foi observado para o risco de progressão de EDSS confirmado em seis meses (Tabela 18).

Na análise dos desfechos de imagem, observou-se que o risco de novas lesões em T1 foi 89% menor no subgrupo virgem de tratamento e 93% menor no subgrupo com tratamento prévio. Os demais desfechos de imagem apresentaram resultados semelhantes (Tabela 18).

Os autores concluíram que o uso de cladribina levou a benefício consistente ao longo de 96 semanas em pacientes com EMRR altamente ativa previamente expostos e sem exposição previa a MMCDs quando comparado ao placebo, com reduções significativas nas taxas de surto, piora da incapacidade e desfechos de imagem.

² Definição de EMRR altamente ativa adotada: presença de ≥ 2 surtos no último ano em tratamento ou não e ≥ 1 surto durante o ano anterior enquanto em tratamento com MMCD e também ≥ 1 lesão em T1 evidenciada por gadolínio ou pelo menos nove lesões hiperintensas em T2.

Tabela 18. Desfechos de eficácia. Vermersch, 2021. (72)

| | Virgens de tratamento com MMCD | | | Com tratamento prévio com MMCD | | |
|--|--------------------------------|-----------------------|---------------------------------|--------------------------------|-----------------------|---------------------------------|
| Surtos em 96 semanas | Placebo (n=93) | Cladribina (n=94) | Razão de taxa/HR (IC 95%) | Placebo (n=56) | Cladribina (n=46) | Razão de taxa/HR (IC 95%) |
| Número de surtos – média (DP) | 0,80 (1,14) | 0,21 (0,44) | | 0,73 (1,14) | 0,41 (0,88) | |
| Taxa anualizada de surtos (IC 95%) | 0,47 (0,37 a 0,59) | 0,12 (0,08 a 0,19) | 0,26 ¹ (0,16 a 0,42) | 0,44 (0,33 a 0,60) | 0,25 (0,16 a 0,39) | 0,55 ¹ (0,32 a 0,95) |
| Surtos em 96 semanas - % (IC 95%) | 47,20 (36,74 a 57,66) | 21,36 (12,63 a 30,08) | 0,36 ² (0,21 a 0,62) | 45,59 (32,01 a 59,17) | 26,31 (12,89 a 39,74) | 0,50 ² (0,24 a 1,02) |
| Progressão da incapacidade em 96 semanas | Placebo (n=93) | Cladribina (n=94) | HR (IC 95%) | Placebo (n=56) | Cladribina (n=46) | HR (IC 95%) |
| Progressão confirmada em EDSS em três meses - % (IC 95%) | 29,85 (20,17 a 39,54) | 9,84 (3,73 a 15,95) | 0,29 (0,14 a 0,63) | 25,33 (13,32 a 37,33) | 7,21 (0,00 a 15,07) | 0,25 (0,07 a 0,89) |
| Progressão confirmada em EDSS em seis meses - % (IC 95%) | 22,67 (13,88 a 31,46) | 4,37(0,18 a 8,57) | 0,17 (0,06 a 0,51) | 21,49 (10,14 a 32,83) | 4,88 (0,00 a 11,47) | 0,20 (0,04 a 0,91) |
| Desfechos de imagem em 96 semanas | Placebo (n=93) | Cladribina (n=94) | Razão de taxa (IC 95%) | Placebo (n=56) | Cladribina (n=46) | Razão de taxa (IC 95%) |
| Nº de novas lesões em T1 evidenciadas por gadolínio por scan – média (IC 95%) | 1,19 (0,83 a 1,71) | 0,13 (0,08 a 0,21) | 0,11 (0,06 a 0,20) | 1,28 (0,84 a 1,96) | 0,09 (0,04 a 0,19) | 0,07 (0,03 a 0,16) |
| Nº de lesões ativas em T2 por scan – média (IC 95%) | 1,84 (1,36 a 2,50) | 0,40 (0,28 a 0,56) | 0,22 (0,14 a 0,34) | 1,56 (1,02 a 2,39) | 0,38 (0,22 a 0,65) | 0,24 (0,12 a 0,48) |

| | | | | | | |
|--|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| Nº de lesões únicas combinadas por scan – média (IC 95%) | 2,24 (1,65 a 3,06) | 0,44 (0,31 a 0,62) | 0,19 (0,12 a 0,31) | 2,07 (1,46 a 2,93) | 0,46 (0,29 a 0,72) | 0,22 (0,13 a 0,39) |
| Nº de novas lesões hipotensas em T1 por scan – média (IC 95%) | 0,70 (0,52 a 0,95) | 0,15 (0,10 a 0,22) | 0,21 (0,12 a 0,35) | 0,58 (0,36 a 0,92) | 0,07 (0,03 a 0,16) | 0,13 (0,05 a 0,32) |

DP: desvio padrão; MMCD: medicamento modificador do curso da doença; OR: *odds ratio*; HR: *hazard ratio*; IC: intervalo de confiança; EDSS: *Expanded Disability Status Scale*. ¹ Razão de taxa. ² HR.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso do Merck Group.

AVALIAÇÃO DA SEGURANÇA DA CLADRIBINA

Análise combinada - Cook, 2019 (73)

Cook *et al.*, 2019 (73), reportaram os resultados de uma análise integrada dos ECRs de fase III CLARITY, CLARITY Extension³ e ORACLE-MS⁴ e do estudo de mundo real PREMIERE⁵, com o objetivo de caracterizar o perfil de segurança de cladribina em pacientes com EM.

Foram incluídos 923 pacientes no grupo cladribina e 641 no grupo placebo.

A taxa de incidência de EAs emergentes do tratamento foi de 103,29 EAs ajustados por 100 pessoas-ano para cladribina e de 94,26 EAs ajustados por 100 pessoas-ano para placebo. Os EAs emergentes do tratamento com cladribina foram linfopenia (cladribina: 7,94 EAs ajustados por 100 pessoas-ano; placebo: 1,06 EAs ajustados por 100 pessoas-ano) e redução da contagem de linfócitos (cladribina: 0,78 EAs ajustados por 100 pessoas-ano; placebo: 0,10 EAs ajustados por 100 pessoas-ano) (Tabela 19). Tais EAs já eram esperados pelo mecanismo de ação da cladribina.

Apesar da frequência esperada de linfopenia, a maior parte dos pacientes tratados com cladribina nos estudos clínicos apresentou linfopenia leve a moderada, com menos de 1% dos pacientes apresentando linfopenia de grau 4. Nessa análise combinada, a mediana das menores contagens de linfócitos (NADIR) verificadas após primeiro e segundo ciclos de tratamento com cladribina foram 1030 células/mm³ (linfopenia grau 0) e 815 células/mm³ (linfopenia grau 1), respectivamente.

Tabela 19. Resumo dos EAs. Cook, 2019. (73)

| Placebo(N=641) | | | Cladribina (N = 923) | | |
|----------------|------------------|-----------------------------------|----------------------|------------------|-----------------------------------|
| n | Pessoa-ano total | EAs ajustados por 100 pessoas-ano | n | Pessoa-ano total | EAs ajustados por 100 pessoas-ano |

³ ECR duplo-cego, de fase III. É uma extensão do CLARITY que avaliou a eficácia e segurança de cladribina por mais dois anos adicionais, além dos dois anos do estudo CLARITY.

⁴ ECR, duplo-cego de fase III, controlado por placebo, com duração de 96 semanas. Incluiu pacientes em seu primeiro evento clínico desmielinizante.

⁵ É um registro prospectivo, observacional e que avalia a segurança em longo prazo pacientes com EM e que participaram dos estudos de cladribina oral.

| | | | | | | |
|---|-----|--------|-------|-----|--------|--------|
| Pacientes com ≥ 1 EA emergente do tratamento | 515 | 546,3 | 94,26 | 773 | 748,4 | 103,29 |
| Pacientes com ≥ 1 EA emergente do tratamento relacionado ao medicamento do estudo | 291 | 1162,8 | 25,03 | 542 | 1605,5 | 33,76 |
| Pacientes com ≥ 1 EA grave¹ emergente do tratamento | 67 | 1876,3 | 3,57 | 124 | 3096,8 | 4,00 |
| Pacientes com ≥ 1 EA emergente do tratamento que levou a descontinuação | 21 | 1993,7 | 1,05 | 67 | 3229,0 | 2,07 |
| Pacientes com ≥ 1 EA severo emergente do tratamento, reportado por ≥ 2 pacientes | 57 | 1912,5 | 2,98 | 115 | 3111,2 | 3,70 |
| Pacientes com ≥ 1 EA emergente do tratamento que levou ao óbito | 5 | 2024,7 | 0,25 | 9 | 3431,0 | 0,26 |
| EAs emergentes do tratamento mais frequentes ($\geq 1,0$ EAs ajustados por 100 pessoas-ano em qualquer grupo) | | | | | | |
| Doenças do sistema nervoso | 226 | 1429,5 | 15,81 | 327 | 2346,7 | 13,93 |
| Cefaleia | 144 | 1631,9 | 8,82 | 230 | 2641,9 | 8,71 |
| Tontura | 36 | 1944,4 | 1,85 | 47 | 3268,0 | 1,44 |
| Surto da EM ² | 11 | 2014,0 | 0,55 | 21 | 3404,9 | 0,62 |
| Doenças gastrointestinal | 197 | 1454,9 | 13,54 | 278 | 2482,0 | 11,20 |
| Náusea | 62 | 1845,6 | 3,36 | 86 | 3134,4 | 2,74 |
| Diarreia | 44 | 1915,9 | 2,30 | 68 | 3202,0 | 2,12 |
| Dor no abdômen superior | 22 | 1969,2 | 1,12 | 42 | 3283,1 | 1,28 |
| Dor de dente | 22 | 1957,5 | 1,12 | 35 | 3335,8 | 1,05 |
| Dor abdominal | 23 | 1966,2 | 1,17 | 30 | 3346,2 | 0,90 |
| Constipação | 22 | 1968,7 | 1,12 | 24 | 3368,3 | 0,71 |
| Vômito | 24 | 1982,6 | 1,21 | 21 | 3363,7 | 0,62 |
| Doenças do sangue e do sistema linfático | 47 | 1901,6 | 2,47 | 276 | 2543,4 | 10,85 |
| Linfopenia | 21 | 1985,0 | 1,06 | 217 | 2731,8 | 7,94 |
| Leucopenia | 8 | 2008,4 | 0,40 | 43 | 3276,9 | 1,31 |

| | | | | | | |
|--|-----|--------|-------|-----|--------|------|
| Neutropenia | 4 | 2015,0 | 0,20 | 27 | 3362,8 | 0,80 |
| Doenças do tecido músculo esquelético e conectivo | 153 | 1608,0 | 9,51 | 245 | 2654,5 | 9,23 |
| Dor nas costas | 46 | 1890,0 | 2,43 | 102 | 3115,8 | 3,27 |
| Artralgia | 38 | 1938,8 | 1,96 | 63 | 3236,0 | 1,95 |
| Dor na extremidade | 33 | 1965,6 | 1,68 | 50 | 3283,6 | 1,52 |
| Mialgia | 21 | 1966,3 | 1,07 | 28 | 3356,9 | 0,83 |
| Dor musculoesquelética | 16 | 1989,1 | 0,80 | 19 | 3375,9 | 0,56 |
| Doenças gerais e relacionadas ao local de administração | 168 | 1558,5 | 10,78 | 213 | 2717,1 | 7,84 |
| Doença semelhante à influenza | 61 | 1857,4 | 3,28 | 75 | 3167,6 | 2,37 |
| Fadiga | 47 | 1897,2 | 2,48 | 54 | 3252,1 | 1,66 |
| Pirexia | 20 | 1980,8 | 1,01 | 36 | 3341,5 | 1,08 |
| Astenia | 25 | 1941,8 | 1,29 | 33 | 3311,5 | 1,00 |
| Investigações | 83 | 1802,4 | 4,61 | 145 | 2939,6 | 4,93 |
| Redução da contagem de linfócitos | 2 | 2023,1 | 0,10 | 26 | 3337,4 | 0,78 |
| Doenças psiquiátricas | 85 | 1787,8 | 4,75 | 121 | 3009,3 | 4,02 |
| Insônia | 32 | 1938,7 | 1,65 | 46 | 3285,5 | 1,40 |
| Depressão | 23 | 1960,6 | 1,17 | 46 | 3298,1 | 1,39 |
| Ansiedade | 12 | 2002,3 | 0,60 | 37 | 3312,1 | 1,12 |
| Doenças respiratória, torácica e mediastinal | 95 | 1770,8 | 5,36 | 118 | 3065,2 | 3,85 |
| Dor orofaríngea | 35 | 1929,2 | 1,81 | 44 | 3278,8 | 1,34 |
| Tosse | 27 | 1968,3 | 1,37 | 34 | 3336,6 | 1,02 |
| Doenças vasculares | 45 | 1909,6 | 2,36 | 72 | 3231,2 | 2,23 |
| Hipertensão | 25 | 1965,3 | 1,27 | 35 | 3338,5 | 1,05 |
| Doenças do ouvido e do labirinto | 35 | 1930,6 | 1,81 | 53 | 3269,0 | 1,62 |
| Vertigem | 22 | 1966,4 | 1,12 | 35 | 3317,9 | 1,05 |

| | | | | | | |
|--|----|--------|------|-----|--------|------|
| Lesões, envenenamento, e complicações do procedimento | 81 | 1830,4 | 4,43 | 115 | 3090,3 | 3,72 |
| Queda | 13 | 1985,9 | 0,65 | 24 | 3371,1 | 0,71 |

EAs graves¹ emergentes do tratamento mais frequentes ($\geq 0,1$ EAs ajustados por 100 pessoas-ano em qualquer grupo)

| | | | | | | |
|---|---|--------|------|---|--------|------|
| Aumento da creatinofosfoquinase sérica | 4 | 2022,6 | 0,20 | 7 | 3414,4 | 0,21 |
| Pneumonia | 3 | 2019,7 | 0,15 | 6 | 3403,4 | 0,18 |
| Leiomioma uterino | 2 | 2020,9 | 0,10 | 5 | 3409,7 | 0,15 |
| Linfopenia | 0 | 2026,0 | 0 | 4 | 3421,4 | 0,12 |
| Infecção do trato respiratório | 1 | 2024,4 | 0,05 | 4 | 3419,4 | 0,12 |

EA: evento adverso. ¹ EA sério foi aquele definido como morte, que ameaçou a vida, que necessitou de hospitalização, que levou a anomalia congênita ou defeito de nascimento ou outro considerado como medicamento importante. ²O termo “surto de esclerose múltipla” foi reportado no estudo PREMIERE quando o surto não foi um desfecho de eficácia.

Não foram reportados casos de herpes zoster sistêmica, grave e disseminada com uso de cladribina. De um modo geral, não foi observado risco aumentado de infecções oportunistas com cladribina quando comparado ao placebo, exceto para herpes zoster (Tabela 20). Nenhum caso de LEMP foi reportado para os pacientes com cladribina.

Tabela 20. Resumo de infecções e infestações. Cook, 2019. (73)

| | Placebo (N=641) | | | Cladribina (N=923) | | |
|---|-----------------|------------------|-----------------------------------|--------------------|------------------|-----------------------------------|
| | n | Pessoa-ano total | EAs ajustados por 100 pessoas-ano | n | Pessoa-ano total | EAs ajustados por 100 pessoas-ano |
| EAs relacionados ao medicamento mais comumente reportados como infecções e infestações ($\geq 1,0$ EAs ajustados por 100 pessoas-ano em qualquer grupo) | 314 | 1160,8 | 27,05 | 478 | 1917,5 | 24,93 |
| Nasofaringite | 97 | 1764,5 | 5,50 | 158 | 2951,0 | 5,35 |

| | | | | | | |
|---|----|--------|------|-----|--------|------|
| Infeção do trato respiratório superior | 61 | 1869,1 | 3,26 | 109 | 3112,0 | 3,50 |
| Influenza | 51 | 1898,1 | 2,69 | 87 | 3169,5 | 2,74 |
| Bronquite | 22 | 1964,4 | 1,12 | 55 | 3234,1 | 1,70 |
| Infeção do trato urinário | 46 | 1916,8 | 2,40 | 55 | 3249,7 | 1,69 |
| Herpes zoster | 4 | 2019,0 | 0,20 | 28 | 3360,2 | 0,83 |
| Faringite | 31 | 1961,4 | 1,58 | 27 | 3348,0 | 0,81 |
| Rinite | 22 | 1962,3 | 1,12 | 24 | 3354,0 | 0,72 |
| EAs graves relacionados ao medicamento mais comumente reportados como infecções e infestações ($\geq 0,05$ EAs ajustados por 100 pessoas-ano em qualquer grupo) | 10 | 2003,4 | 0,50 | 23 | 3357,6 | 0,69 |
| Apendicite | 2 | 2023,5 | 0,10 | 1 | 3426,8 | 0,03 |
| Hepatite C crônica | 1 | 2019,4 | 0,05 | 0 | 3432,7 | 0 |
| Sinusite crônica | 1 | 2024,1 | 0,05 | 0 | 3432,7 | 0 |
| Erisipela | 1 | 2022,1 | 0,05 | 0 | 3432,7 | 0 |
| Herpes zoster | 0 | 2026,0 | 0 | 2 | 3425,6 | 0,06 |
| Miocardite bacteriana | 1 | 2024,2 | 0,05 | 0 | 3432,7 | 0 |
| Pneumonia | 3 | 2019,7 | 0,15 | 6 | 3403,4 | 0,18 |
| Pielonefrite | 0 | 2026,0 | 0 | 2 | 3423,1 | 0,06 |
| Abcesso uretral | 1 | 2025,9 | 0,05 | 1 | 3430,3 | 0,03 |
| Infeção do trato urinário | 1 | 2024,4 | 0,05 | 4 | 3419,4 | 0,12 |
| Infecções e infestações que levaram à descontinuação ($\geq 0,01$ EAs ajustados por 100 pessoas-ano em qualquer grupo) | 3 | 2020,8 | 0,15 | 4 | 3415,5 | 0,12 |
| Hepatite B | 0 | 2026,0 | 0 | 1 | 3427,9 | 0,03 |
| Herpes zoster | 0 | 2026,0 | 0 | 1 | 3424,8 | 0,03 |
| Pneumonia bacteriana | 0 | 2026,0 | 0 | 1 | 3428,2 | 0,03 |
| Infeção do trato urinário | 0 | 2026,0 | 0 | 1 | 3432,6 | 0,03 |

| | | | | | | |
|---|----|--------|------|----|--------|------|
| Apendicite | 1 | 2025,8 | 0,05 | 0 | 3432,7 | 0 |
| Infecção por Gardnerella | 1 | 2025,8 | 0,05 | 0 | 3432,7 | 0 |
| Varicela | 1 | 2021,0 | 0,05 | 0 | 3432,7 | 0 |
| Infecções severas de interesse especial ($\geq 0,05$ EAs ajustados por 100 pessoas-ano em qualquer grupo) | 17 | 1983,4 | 0,86 | 28 | 3336,2 | 0,84 |
| Pneumonia | 3 | 2109,7 | 0,15 | 6 | 3403,4 | 0,18 |
| Infecção do trato urinário | 2 | 2023,4 | 0,10 | 4 | 3419,4 | 0,12 |
| Herpes zoster | 1 | 2024,4 | 0,05 | 3 | 3424,1 | 0,09 |
| Gastroenterite | 0 | 2026,0 | 0 | 2 | 3423,8 | 0,06 |
| Pielonefrite | 0 | 2026,0 | 0 | 2 | 3423,1 | 0,06 |
| Infecções oportunistas de interesse especial | 23 | 1965,5 | 1,17 | 36 | 3321,9 | 1,08 |
| Candidíase axilar | 1 | 2018,3 | 0,05 | 0 | 3432,7 | 0 |
| Infecção fúngica | 2 | 2023,4 | 0,10 | 8 | 3398,3 | 0,24 |
| Infecção fúngica na pele | 2 | 2018,4 | 0,10 | 3 | 3430,8 | 0,09 |
| Mastite fúngica | 1 | 2025,6 | 0,05 | 0 | 3432,7 | 0 |
| Onicomicose | 3 | 2023,1 | 0,15 | 4 | 3419,0 | 0,12 |
| Candidíase oral | 1 | 2021,6 | 0,05 | 1 | 3431,0 | 0,03 |
| Infecção fúngica oral | 2 | 2013,9 | 0,10 | 1 | 3431,5 | 0,03 |
| Tuberculose pulmonar | 0 | 2026,0 | 0 | 1 | 3429,6 | 0,03 |
| Cândida na pele | 1 | 2025,4 | 0,05 | 0 | 3432,7 | 0 |
| Tonsilite fúngica | 1 | 2022,0 | 0,05 | 0 | 3432,7 | 0 |
| Tuberculose | 0 | 2026,0 | 0 | 1 | 3432,7 | 0,03 |
| Infecção fúngica do trato respiratório superior | 0 | 2026,0 | 0 | 1 | 3431,7 | 0,03 |
| Infecção fúngica do trato urinário | 0 | 2026,0 | 0 | 1 | 3424,1 | 0,03 |
| Candidíase vulvovaginal | 3 | 2013,3 | 0,15 | 7 | 3416,9 | 0,20 |
| Infecção micótica vulvovaginal | 7 | 2016,4 | 0,35 | 9 | 3402,0 | 0,26 |

| | | | | | | |
|---|----|--------|------|----|--------|------|
| Infecções herpéticas de interesse especial | 19 | 1969,9 | 0,96 | 60 | 3262,7 | 1,84 |
| Herpes zoster | 4 | 2019,0 | 0,20 | 28 | 3360,2 | 0,83 |
| Herpes oral | 11 | 1996,9 | 0,55 | 20 | 3381,3 | 0,59 |
| Herpes simplex | 1 | 2018,1 | 0,05 | 5 | 3416,6 | 0,15 |
| Infecção pelo vírus da herpes | 1 | 2020,6 | 0,05 | 4 | 3416,9 | 0,12 |
| Varicela | 2 | 2020,6 | 0,10 | 3 | 3422,6 | 0,09 |
| Herpes zoster disseminada | 1 | 2023,7 | 0,05 | 2 | 3427,5 | 0,06 |
| Herpes genital | 0 | 2026,0 | 0 | 1 | 3429,0 | 0,03 |
| Herpes zoster de interesse especial | 4 | 2017,7 | 0,20 | 29 | 3356,2 | 0,86 |
| Herpes zoster | 4 | 2019,0 | 0,20 | 28 | 3360,2 | 0,83 |
| Herpes zoster disseminada | 1 | 2023,7 | 0,05 | 2 | 3427,5 | 0,06 |

EA: evento adverso.

Mesmo com o tamanho amostral limitado, as taxas de neoplasias com o uso de cladribina não mostraram evidência de aumento frente ao placebo. A frequência de malignidades observada entre os pacientes que fizeram uso de cladribina foi praticamente idêntica a frequência verificada para uma população referência. Além disso, não houve aumento do risco de malignidades ao longo do tempo, com a taxa de malignidades se mantendo constante ao longo de todo período de acompanhamento.

Os autores concluíram que a herpes zoster foi a infecção com o maior risco de incidência com o uso de cladribina, não sendo observado risco aumentado para infecções e infestações no geral. Como esperado, a linfopenia foi o EA emergente do tratamento mais frequente com o uso de cladribina, refletindo o mecanismo de ação do medicamento. Não foi observado aumento das taxas de neoplasia com o uso de cladribina quando comparado ao placebo.

A linfopenia, neste caso, pode ser considerada um preditivo na confirmação do tratamento, uma vez que o mecanismo de ação da cladribina ocorre através de indução imunológica com reprogramação imune, não sendo um fator de risco à segurança de longo prazo.

Análise combinada - Leist, 2020 (74)

Leist *et al.*, 2020 (74), reportaram os resultados finais da análise integrada do perfil de segurança dos estudos CLARITY, CLARITY Extension e ORACLE-MS e do estudo de mundo real PREMIERE, com o objetivo de caracterizar o perfil de segurança de cladribina em pacientes com EM. Tal análise incluiu os dados finais do estudo PREMIERE.

Foram incluídos 923 pacientes no grupo cladribina e 641 no grupo placebo.

Uma proporção maior de pacientes tratados com cladribina apresentou EAs graves (14,4%) quando comparado ao placebo (10,6%). As taxas de incidência de pelo menos um EA grave foram de 3,05 e 3,80 EAs ajustados por 100 pessoas-ano nos grupos placebo e cladribina, respectivamente (Tabela 21). No grupo cladribina, quatro casos de linfopenia foram classificados com EA grave (taxa de incidência de 0,10 EAs ajustados por 100 pessoas-ano) e dois casos de herpes zoster graves (taxa de incidência de 0,05 EAs ajustados por 100 pessoas-ano) foram reportados. Não sendo reportados casos correspondentes no grupo placebo (Tabela 22).

Tabela 21. EAs graves. Leist, 2020. (74)

| | Placebo(N=641) | | | Cladribina (N = 923) | | |
|--|----------------|------------------|-----------------------------------|----------------------|------------------|-----------------------------------|
| | n | Pessoa-ano total | EAs ajustados por 100 pessoas-ano | n | Pessoa-ano total | EAs ajustados por 100 pessoas-ano |
| Pelo menos um EA emergente do tratamento | 68 | 2226,2 | 3,05 | 133 | 3498,1 | 3,80 |
| Doenças cardíacas | 6 | 2410,4 | 0,25 | 7 | 3917,4 | 0,18 |
| Doenças endócrinas | 4 | 2411,2 | 0,17 | 3 | 3929,3 | 0,08 |
| Massas tireoidianas | 3 | 2412,2 | 0,12 | 1 | 3934,5 | 0,03 |
| Doenças do olho | 3 | 2418,2 | 0,12 | 3 | 3927,8 | 0,08 |
| Doenças gastrointestinais | 3 | 2403,0 | 0,12 | 11 | 3895,9 | 0,28 |
| Doenças gerais e relacionadas ao local de administração | 3 | 2413,0 | 0,12 | 6 | 3930,4 | 0,15 |
| Doenças hepatobiliares | 3 | 2413,0 | 0,12 | 6 | 3930,1 | 0,15 |

| | | | | | | |
|---|---|--------|------|----|--------|------|
| Lesões, envenenamento, e complicações do procedimento | 5 | 2397,6 | 0,21 | 17 | 3885,1 | 0,44 |
| Investigações | 6 | 2402,7 | 0,25 | 14 | 3883,7 | 0,36 |
| Aumento da creatinofosfoquinase sérica | 4 | 2418,1 | 0,17 | 7 | 3908,0 | 0,18 |
| Doenças do tecido músculo esquelético e conectivo | 3 | 2415,7 | 0,12 | 6 | 3919,2 | 0,15 |
| Doenças do sistema nervoso | 6 | 2411,7 | 0,25 | 12 | 3896,1 | 0,31 |
| Condições da gravidez, puerpério e perinatal | 7 | 2407,1 | 0,29 | 9 | 3901,8 | 0,23 |
| Aborto espontâneo | 3 | 2416,6 | 0,12 | 2 | 3935,1 | 0,05 |
| Gravidez | 3 | 2413,5 | 0,12 | 1 | 3930,5 | 0,03 |
| Doenças psiquiátricas | 5 | 2411,7 | 0,21 | 4 | 3929,5 | 0,10 |
| Doenças renais e urinárias | 3 | 2414,1 | 0,12 | 3 | 3927,0 | 0,08 |
| Doenças do sistema reprodutor e da mama | 3 | 2411,6 | 0,12 | 8 | 3897,1 | 0,21 |
| Doenças respiratória, torácica e mediastinal | 4 | 2410,3 | 0,17 | 8 | 3903,6 | 0,20 |
| Cirurgias e procedimentos médicos | 3 | 2408,4 | 0,12 | 6 | 3915,6 | 0,15 |

EA: evento adverso.

Tabela 22. EAs graves emergentes do tratamento de interesse especial. Leist, 2020. (74)

| | Placebo(N=641) | | | Cladribina (N = 923) | | |
|--|----------------|------------------|-----------------------------------|----------------------|------------------|-----------------------------------|
| | n | Pessoa-ano total | EAs ajustados por 100 pessoas-ano | n | Pessoa-ano total | EAs ajustados por 100 pessoas-ano |
| Doenças do sangue e do sistema linfático | 0 | 2421,5 | 0 | 10 | 3912,7 | 0,26 |
| Linfopenia | 0 | 2421,5 | 0 | 4 | 3925,4 | 0,10 |
| Infecções e infestações | 10 | 2395,8 | 0,42 | 23 | 3857,2 | 0,60 |
| Abscesso anal | 0 | 2421,5 | 0 | 1 | 3932,5 | 0,03 |

| | | | | | | |
|---|---|--------|------|---|--------|------|
| Apendicite | 2 | 2419,0 | 0,08 | 1 | 3930,8 | 0,03 |
| Abscesso na mama | 0 | 2421,5 | 0 | 1 | 3933,2 | 0,03 |
| Hepatite crônica | 1 | 2414,9 | 0,04 | 0 | 3936,7 | 0 |
| Sinusite crônica | 1 | 2419,6 | 0,04 | 0 | 3936,7 | 0 |
| Diverticulite | 0 | 2421,5 | 0 | 1 | 3936,5 | 0,03 |
| Erisipela | 1 | 2414,5 | 0,04 | 0 | 3936,7 | 0 |
| Gastroenterite | 0 | 2421,5 | 0 | 1 | 3933,2 | 0,03 |
| Herpes zoster | 0 | 2421,5 | 0 | 2 | 3929,7 | 0,05 |
| Infecção | 0 | 2421,5 | 0 | 1 | 3936,6 | 0,03 |
| Influenza | 0 | 2421,5 | 0 | 1 | 3935,2 | 0,03 |
| Miocardite bacteriana | 1 | 2419,7 | 0,04 | 0 | 3936,7 | 0 |
| Peritonite | 0 | 2421,5 | 0 | 1 | 3929,8 | 0,03 |
| Cisto pilonidal | 0 | 2421,5 | 0 | 1 | 3929,0 | 0,03 |
| Pneumonia | 3 | 2415,2 | 0,12 | 6 | 3907,4 | 0,15 |
| Tuberculose pulmonar | 0 | 2421,5 | 0 | 1 | 3933,6 | 0,03 |
| Pielonefrite | 0 | 2421,5 | 0 | 2 | 3927,2 | 0,05 |
| Salpingo-ooforite | 0 | 2421,5 | 0 | 1 | 3934,6 | 0,03 |
| Abscesso subcutâneo | 0 | 2421,5 | 0 | 1 | 3936,4 | 0,03 |
| Tuberculose | 0 | 2421,5 | 0 | 1 | 3936,7 | 0,03 |
| Abscesso uretral | 1 | 2421,4 | 0,04 | 0 | 3936,7 | 0 |
| Infecção do trato urinário | 1 | 2419,9 | 0,04 | 4 | 3923,4 | 0,10 |
| Doenças da pele e do tecido subcutâneo | 1 | 2420,5 | 0,04 | 3 | 3934,5 | 0,08 |
| Rash generalizado | 0 | 2421,5 | 0 | 1 | 3936,6 | 0,03 |

EA: evento adverso.

Não foram observadas diferenças na incidência de infecções entre os grupos, exceto para herpes que foi mais frequente no grupo cladribina (Tabela 23).

Tabela 23. Infecções e infestações de interesse especial. Leist, 2020. (74)

| | Placebo(N=641) | | | Cladribina (N = 923) | | |
|--------------------------------------|----------------|------------------|-----------------------------------|----------------------|------------------|-----------------------------------|
| | n | Pessoa-ano total | EAs ajustados por 100 pessoas-ano | n | Pessoa-ano total | EAs ajustados por 100 pessoas-ano |
| Infecção grave | 19 | 2358,8 | 0,81 | 29 | 3829,1 | 0,76 |
| Apendicite | 2 | 2419,0 | 0,08 | 1 | 3930,8 | 0,03 |
| Gastroenterite | 0 | 2421,5 | 0 | 2 | 3925,3 | 0,05 |
| Herpes zoster | 1 | 2415,6 | 0,04 | 3 | 3928,1 | 0,08 |
| Pneumonia | 4 | 2412,6 | 0,17 | 6 | 3907,4 | 0,15 |
| Pielonefrite | 0 | 2421,5 | 0 | 2 | 3927,2 | 0,05 |
| Sinusite | 0 | 2421,5 | 0 | 2 | 3935,0 | 0,05 |
| Infecção do trato urinário | 2 | 2418,9 | 0,08 | 4 | 3923,4 | 0,10 |
| Infecção oportunista | 4 | 2411,0 | 0,17 | 12 | 3874,8 | 0,31 |
| Infecção fúngica | 2 | 2418,9 | 0,08 | 9 | 3891,0 | 0,23 |
| Infecção herpética | 19 | 2343,1 | 0,81 | 60 | 3737,0 | 1,61 |
| Herpes simplex | 2 | 2412,2 | 0,08 | 5 | 3916,9 | 0,13 |
| Infecção pelo vírus da herpes | 1 | 2416,1 | 0,04 | 4 | 3920,9 | 0,10 |
| Herpes zoster | 4 | 2397,1 | 0,17 | 28 | 3855,8 | 0,73 |
| Herpes oral | 10 | 2387,5 | 0,42 | 20 | 3868,4 | 0,52 |
| Varicela | 2 | 2416,1 | 0,08 | 3 | 3926,7 | 0,08 |

EA: evento adverso.

A incidência de neoplasias foi equilibrada entre os grupos do estudo, com uma taxa de incidência de 0,26 EAs ajustados por 100 pessoas-ano no grupo cladribina e de 0,12 EAs ajustados por 100 pessoas-ano no placebo, sem diferenças significativas.

Os autores concluíram que não foram observadas diferenças significativas no perfil de segurança de cladribina frente a análise interina (73), sem novos achados de segurança maiores. Nenhum caso de LEMP foi relatado.

RESUMO DE CONGRESSO

Estudo CLASSIC – MS - Giovannoni, 2020 (75)

Giovannoni *et al.*, 2020 (75), publicaram no formato de resumo de congresso os dados do estudo CLASSIC-MS, um estudo de fase IV, conduzido em pacientes com EM incluídos nos ECR de fase III CLARITY e CLARITY Extension e pacientes com primeiro evento desmielinizante que participaram do ORACLE-MS, e que receberam pelo menos um curso de tratamento com cladribina ou placebo. O objetivo deste estudo foi apresentar uma análise interina da eficácia em longo prazo e da durabilidade dos efeitos de cladribina em um cenário de mundo real.

O desfecho primário do estudo foi a mobilidade em longo prazo. Os desfechos secundários foram *status* de incapacidade em longo prazo.

Foram incluídos 147 pacientes na análise interina e a mediana de tempo desde a administração da última dose de cladribina no estudo de origem até a visita do CLASSIC-MS foi de 10 anos (amplitude: 8 a 14). A proporção de pacientes sem uso de cadeira de rodas/acamados (ou seja, EDSS<7) nos três meses anteriores à primeira visita do estudo CLASSIC-MS foi de 94,6% (n=139/147). A proporção de pacientes sem necessidade de uso de qualquer dispositivo ambulatorial (ou seja, EDSS<6) desde a última dose do estudo de origem foi de 83,7% (n=123/147).

A proporção de pacientes respondedores em longo prazo segundo a definição A (pacientes que não necessitam de MMCD adicionais por um período ≥ 4 anos após a última dose do estudo de origem) foi de 73,5%. Já a proporção de pacientes respondedores em longo prazo segundo a definição B (pacientes sem evidência de reativação da doença baseado em desfechos clínicos em período de quatro anos após a última dose do estudo de origem) foi de 45,6%.

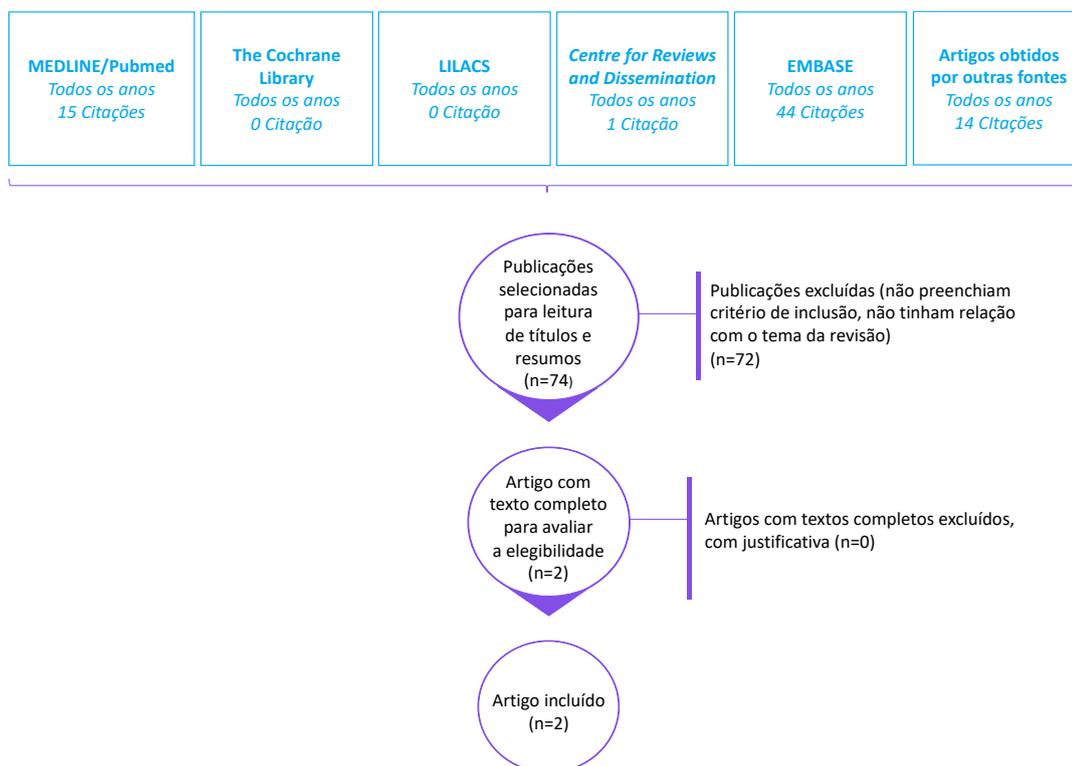
Além disso, após uma mediana de 10 anos desde a administração da última dose de cladribina no estudo de origem, 63,3% dos pacientes ainda não haviam recebido nenhum MMCD subsequente. Destaca-se que 59,1% dos pacientes mantiveram emprego ativo.

Os autores concluíram que tal análise interina do estudo CLASSIC-MS, com mediana de seguimento de 10 anos, indica a eficácia sustentada significativa de cladribina após dois ciclos anuais de tratamento de pacientes com EMRR. Destacam-se as elevadas proporções de pacientes que não necessitaram de tratamento subsequente após tal período, de pacientes sem uso de cadeira de rodas ou acamados e sem uso de dispositivos ambulatoriais, e se mantendo em atividades laborais.

5.6 Resultados da busca realizada (econômica)

Após a realização da busca nas bases de dados, 74 citações (incluindo duplicatas) foram localizadas. Aplicados os critérios de elegibilidade, dois revisores selecionaram duas citações para leitura na íntegra que foram incluídas nesta revisão (Figura 88; Tabela 24).

Figura 8. Fluxograma de seleção de estudos econômicos.



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

Tabela 24. Estudos econômicos incluídos para análise.

| Autor | Publicação | Ano | Referência |
|---------------------------|-------------------------------------|------|------------|
| 1. Hettle <i>et al.</i> | <i>Journal of Medical Economics</i> | 2018 | (76) |
| 2. Espinoza <i>et al.</i> | <i>PharmacoEconomics Open</i> | 2021 | (77) |

5.6.1 Descrição dos estudos selecionados

Hettle, 2018 (76)

Hettle *et al.*, 2018 (76), conduziram uma análise de custo-efetividade de cladribina comprimidos *versus* alentuzumabe e natalizumabe no tratamento de EMRR altamente ativa sob a perspectiva do sistema de saúde do Reino Unido.

Para isso foi conduzido um modelo de Markov que considerou os custos *lifetime* e a eficácia dos medicamentos em pacientes com EMRR altamente ativa. O caso base considerou um horizonte temporal de 50 anos com custos e anos de vida ajustados pela qualidade (QALY) descontados em 3,5% por ano. Para fins desta revisão, apenas a comparação entre cladribina e natalizumabe serão consideradas.

Na análise do caso base, cladribina foi associada a um custo de 92.484 libras esterlinas (GBP), com 21,476 anos de vida e QALY de 9,540. Já natalizumabe foi associado a um custo de 212.696 GBP, 21,479 anos de vida e 7,739 QALYs. Com isto, a cladribina apresentou-se dominante na razão de custo-efetividade incremental (RCEI) *versus* natalizumabe, com um custo incremental estimado de -120.485 GBP.

Na análise de sensibilidade probabilística, cladribina também se mostrou dominante, com probabilidade de ser custo efetiva de 93,0% e 91,6% em limites de 20.000 GBP e 30.000 GBP, respectivamente.

Assim, os autores concluíram que cladribina é uma opção capaz de gerar economia dos custos no tratamento de pacientes com EMRR altamente ativa sob a perspectiva do sistema de saúde do Reino Unido.

Espinoza, 2021 (77)

Espinoza *et al.*, 2021 (77), conduziram uma avaliação econômica de custo-efetividade de cladribina *versus* alentuzumabe, ocrelizumabe e natalizumabe para o tratamento de EMRR altamente ativa, na perspectiva do sistema de saúde público do Chile.

Foi conduzido um modelo de Markov para comparar custos e anos de vida ajustados pela qualidade (QALY) em um horizonte temporal de 45 anos, com uma taxa de desconto de 3% para custos e desfechos. A história natural da doença foi modelada em termos de progressão da incapacidade de acordo com EDSS. Para fins desta revisão, apenas a comparação entre cladribina e natalizumabe serão descritas.

Em comparação com natalizumabe, atualmente reembolsado no sistema de saúde, nenhuma das alternativas foi considerada econômica quando as razões de custo-efetividade incremental (RCEI) foram comparadas com o limiar de referência chileno (1 PIB per capita = US\$ 15.750). No entanto, a cladribina mostrou o melhor perfil de custo-efetividade, sendo a única alternativa cuja RCEI foi menor que três vezes o PIB per capita, frequentemente utilizado em jurisdições como um limiar mais alto.

Comparado com natalizumabe, o tratamento com cladribina é associado a custos incrementais de US\$ 70.989 e 1.875 QALYs, apresentando uma RCEI de US\$ 37.861. Um cenário hipotético de 10% de desconto no preço de cladribina foi considerado, e, apesar de não modificar os resultados substancialmente, mostrou uma diminuição na RCEI de cladribina *versus* natalizumabe para US\$ 29.833/ QALY.

Na análise de sensibilidade determinística, os parâmetros que mostraram maior impacto na custo-efetividade foram as taxas de descontos aplicadas aos custos; a probabilidade de descontinuação de natalizumabe nos primeiros 2 anos ou entre 2 e 10 anos; e o peso da população. No entanto, nenhum parâmetro produziu mudanças significativas para decisões baseadas em custo-efetividade com o limiar de US\$ 15.750. Na análise de sensibilidade probabilística, embora a maioria dos pontos de cladribina esteja acima do limiar de referência de 1 PIB, 70% apresentam-se abaixo do limiar de três vezes o PIB.

Além disso, as estimativas sugerem que a incorporação de cladribina pode gerar custos adicionais para os primeiros 2 anos de terapia, mas produz uma economia considerável para os anos 3 e 4, compensando as despesas iniciais. Cladribina não apenas apresentou vantagens em termos de QALYs ganhos, mas uma vez que a cladribina leva a redução de surtos, evita-se a

perda de QALY em cerca de 70%. Da mesma forma, diminuindo a progressão da doença ao longo dos anos, a cladribina aumenta o QALY em cerca de 10%.

Os autores concluem que a cladribina é a alternativa para o tratamento de pacientes com EMRR altamente ativa que se espera a maior produção de QALYs. No contexto de uma análise conservadora com o limiar de 1 PIB per capita, não pode ser considerada econômica para o sistema de saúde público chileno.

Em comparação com ocrelizumabe e alentuzumabe, espera-se que a cladribina seja a alternativa mais econômica quando comparado ao natalizumabe, e pode ser considerada custo-efetiva com o limiar da custo-efetividade equivalente a 3 PIB per capita.

5.6.2 Outras evidências

Tafazzoli, 2020 (78)

Tafazzoli *et al.*, 2020 (78), desenvolveram um modelo de simulação para avaliar a eficiência do uso de cladribina *versus* MMCDs infusionais no tratamento de EMRR na perspectiva do Reino Unido.

Foi observado que centros de infusão podem enfrentar desafios no agendamento de pacientes para regimes de tratamentos complexos devido a recursos limitados, podendo resultar em atrasos no tratamento dos pacientes e uma maior utilização de recursos.

Este modelo de eficiência tinha como objetivo simular e rastrear o atendimento de pacientes com EMRR em hospitais, clínicas ou centros de infusão para determinar as mudanças no uso de recursos e sobrecarga de tempo com administrações ao mudar a terapia do paciente de um infusional para comprimidos de cladribina.

O algoritmo de agendamento foi desenvolvido para simular admissões de cadeira de infusão e calcular as mudanças médias no uso de recursos e carga de tempo para os pacientes em transição de tratamentos, ao longo de um ano. Os casos base avaliados foram: (1) ausência de cladribina e (2) dois cenários futuros com aumento da demanda de infusão, com e sem cladribina.

O modelo agendou todos os tratamentos infusionais no caso base e nenhum paciente foi deixado fora da agenda como resultado da falta de capacidade. Os resultados do caso base modelado aumentaram em cenários futuros devido a um aumento da demanda de 35%.

A utilização diária média no *baseline* era de 54%, enquanto a estimativa para o futuro era de 67% e 57%, respectivamente, sem e com a introdução de cladribina, com uma redução de 13 a 3%, ao trocar 8% dos pacientes para o tratamento com este fármaco. Além disso, a troca para os comprimidos de cladribina resultou em uma redução de 50% no atraso de agendamentos, e uma redução de 96% (de £ 39.985 para £ 1.544) e 90% (de 41h para 4h) com custos de administração e sobrecarga de tempo anuais, respectivamente.

Cenários adicionais foram avaliados e demonstraram benefícios ainda maiores com a mudança de pacientes sob regime infusional para cladribina oral em locais com moderada a alta utilização de recursos.

Os autores concluíram que este modelo fornece a capacidade de avaliar a eficiência dos procedimentos para tomadores de decisão dos centros de infusão. A simulação quantifica os benefícios obtidos com a liberação de recursos da instalação, trocando uma parte dos pacientes com EMRR de tratamentos baseados em infusão para uma opção de tratamento mais simplificada, através de comprimidos de cladribina. Os resultados deste modelo podem ser utilizados para orientar a geração de evidências e planejamento para novos tratamentos de EM auto-administrados.

6 AVALIAÇÃO ECONÔMICA

6.6 Objetivo

Realizar uma análise de custo-minimização da cladribina oral comparado ao natalizumabe no tratamento da EMRR altamente ativa em pacientes adultos, sob a perspectiva do SUS.

A análise de custo-minimização se justifica pelos achados de eficácia apresentados na seção 5.5. Em especial, a revisão sistemática com meta-análise de Siddiqui *et al.*, 2018, (63) e o estudo de comparação indireta por meio de meta-regressão de Berardi *et al.*, 2019, (64) que sugerem eficácia similar entre ambos os medicamentos.

6.7 População-alvo

A população-alvo avaliada foi de pacientes adultos EMRR altamente ativa.

6.8 Horizonte da análise

Foi considerado um horizonte temporal de 4 anos, conforme o tempo de tratamento recomendado com cladribina oral, de acordo com a bula do medicamento. É importante ressaltar que cladribina possui tempo de tratamento limitado a dois anos proporcionando eficácia sustentada ao longo dos anos 3 e 4 sem necessidade de tratamento nesse período, podendo se estender, ainda, por anos subsequentes. (22,75) Em contrapartida, o tratamento com natalizumabe deve ser contínuo até a progressão da doença. (13)

6.9 Perspectiva

Foi adotada a perspectiva do SUS como fonte pagadora de serviços de saúde. Desta forma, foram considerados todos os custos médicos diretos reembolsados neste contexto, sendo excluídos os custos indiretos.

6.10 Comparadores

A intervenção avaliada neste estudo foi cladribina oral.

Natalizumabe é o único medicamento aprovado no Brasil que possui a mesma indicação terapêutica que a cladribina oral (Mavenclad®), com as especificações definidas em sua bula (19), e foi utilizado como comparador pela Secretaria-Executiva da CMED na definição do preço fábrica de comercialização da cladribina.

Conforme previamente mencionado na seção 2.7, o natalizumabe é o “padrão ouro” no SUS para o tratamento de pacientes com EMRR altamente ativa em primeira linha, de acordo com o PCDT de EM publicado em 2021. (13)

6.11 Taxa de desconto

Foi utilizada uma taxa de desconto de 5% para custos conforme as recomendações das Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde, publicado pelo Ministério da Saúde. (79)

6.12 Desfechos considerados

Por tratar-se de análise de custo-minimização foram considerados apenas desfechos econômicos – custos de aquisição e administração de medicamentos, monitoramento e EAs.

Custos indiretos, como aqueles relacionados à perda de produtividade do paciente por conta da patologia, não foram contemplados na análise, pois não condizem com a perspectiva adotada.

6.13 Modelo econômico

Uma análise de custo-minimização foi desenvolvida com base na eficácia similar da cladribina oral e natalizumabe no tratamento da EMRR altamente ativa, conforme exposto na seção 5.5.

Uma análise de custo-minimização é definida como um tipo de avaliação econômica em saúde completa que compara diferentes alternativas em relação apenas aos seus custos, pois se assume que os desfechos são similares na prática clínica.

O modelo de custo-minimização considerou um tempo de tratamento de quatro anos. É importante ressaltar que o tratamento com natalizumabe deve ser mantido continuamente até a progressão da doença, enquanto a cladribina oral limita-se a dois anos de tratamento, com eficácia sustentada ao longo dos anos 3 e 4, sem a necessidade de tratamentos adicionais nesse período.

A análise de custo-minimização comparou diretamente o custo total de tratamento, incluindo aquisição e administração dos medicamentos, monitoramento e manejo de EAs, de cladribina oral e natalizumabe, conforme a Equação 1.

Equação 1. Custo de tratamento - Modelo de custo-minimização.

$$\text{Custo de tratamento} = \text{Custo de aquisição de medicação} + \text{administração} + \text{monitoramento} + \text{eventos adversos}$$

6.14 Parâmetros gerais e eventos adversos

A Tabela 25 apresenta os parâmetros gerais utilizados no modelo econômico.

Tabela 25. Parâmetros gerais.

| Parâmetro | Valor | Referência |
|----------------------------|-------|------------|
| Horizonte de tempo (anos) | 4 | (69) |
| Porcentual de mulheres | 67,7% | (67) |
| Peso médio – homens (kg) | 75,4 | (80) |
| Peso médio – mulheres (kg) | 68,3 | (80) |
| Peso médio (kg) | 70,6 | Calculado |

A incidência de EAs foi extraída da análise custo-efetividade publicada por Michels *et al.*, 2019 (Tabela 26). Foram considerados todos os EAs relacionados aos medicamentos. Os autores definiram a lista de EAs após uma extensiva revisão das características dos produtos seguida de validação por meio de um painel de especialistas. (81)

Tabela 26. Incidência de eventos adversos. (81)

| Evento adverso | Cladribina | Natalizumabe |
|----------------------------|------------|--------------|
| Reação no local da infusão | 0,0% | 23,6% |
| LEMP | 0,0% | 0,2% |
| Infecção severa | 2,9% | 1,9% |
| Eventos gastrointestinais | 25,0% | 0,0% |
| Hipersensibilidade | 0,0% | 4,0% |
| Sintomas <i>flu-like</i> | 1,3% | 0,1% |

LEMP: leucoencefalopatia multifocal progressiva.

6.15 Parâmetros de custo

6.15.1 Custo de aquisição de medicamentos

O custo de aquisição de natalizumabe (R\$ 1.862,00) baseou-se no Relatório de Recomendação Nº 569, de outubro de 2020, publicado pela CONITEC. (12) Já o preço proposto para incorporação da cladribina oral considerou o PMVG desonerado do ICMS, conforme a vigência de agosto de 2021 da lista de preços da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) (Anexo 2). (82)

Tabela 27. Custo de aquisição de medicamentos.

| Medicamento | Apresentação | Preço |
|-------------------|-------------------------|---------------|
| Natalizumabe (12) | Frasco-ampola de 300 mg | R\$ 1.862,00 |
| Cladribina (82) | 10 mg x 1 comprimido | R\$ 7.311,59* |

* Preço proposto para incorporação.

As seguintes posologias foram utilizadas para o cálculo do custo de tratamento:

- **Cladribina:** dose cumulativa de 3,5 mg/kg em 2 anos (administração em 2 ciclos de tratamento, sendo 1 ciclo de tratamento por ano). Cada ciclo consiste em 1 semana de tratamento (no início dos meses 1 e 2 do respectivo ano de tratamento). A dose diária por semana de tratamento é dependente do peso do paciente (Tabela 28); (22)
- **Natalizumabe:** 300 mg por via intravenosa uma vez por mês. (13)

Tabela 28. Comprimidos de cladribina por peso e semana de tratamento. (22)

| Peso | Semana 1 | Semana 2 |
|----------------|----------------|----------------|
| 40 a < 50 kg | 4 comprimidos | 4 comprimidos |
| 50 a < 60 kg | 5 comprimidos | 5 comprimidos |
| 60 a < 70 kg | 6 comprimidos | 6 comprimidos |
| 70 a < 80 kg | 7 comprimidos | 7 comprimidos |
| 80 a < 90 kg | 8 comprimidos | 7 comprimidos |
| 90 a < 100 kg | 9 comprimidos | 8 comprimidos |
| 100 a < 110 kg | 10 comprimidos | 9 comprimidos |
| 110 kg e acima | 10 comprimidos | 10 comprimidos |

A Tabela 29 apresenta os custos anuais de tratamento considerando as posologias apresentadas e uma população com peso médio de aproximadamente 70 kg.

Tabela 29. Custo anual de tratamento.

| Peso | Ano 1 | Ano 2 | Ano 3 | Ano 4 |
|--------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| Cladribina | R\$ 51.181,13 | R\$ 51.181,13 | R\$ 0,00 | R\$ 0,00 |
| Natalizumabe | R\$ 22.344,00 | R\$ 22.344,00 | R\$ 22.344,00 | R\$ 22.344,00 |

6.15.2 Custo de monitoramento

Para a definição do custo de monitoramento recorreu-se ao PCDT de EM e a bula do medicamento para natalizumabe e cladribina, respectivamente.

A Tabela 30 apresenta os itens de custo considerados, bem como, seus custos e frequências de uso.

Tabela 30. Padrão de uso de recursos e custos - Monitoramento.

| Item de custo | Custo (83) | Frequência de uso | | Frequência de uso | |
|-----------------------|------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| | | Ano 1 | | Ano 2+ | |
| | | Cladribina | Natalizumabe | Cladribina | Natalizumabe |
| Consulta | R\$ 10,00 | 2,00 | 12,00 | 2,00 | 12,00 |
| Hemograma completo | R\$ 4,11 | 3,00 | 12,00 | 2,00 | 12,00 |
| TGO | R\$ 2,01 | 0,00 | 4,00 | 0,00 | 2,00 |
| TGP | R\$ 2,01 | 0,00 | 4,00 | 0,00 | 2,00 |
| Fosfatase alcalina | R\$ 2,01 | 0,00 | 4,00 | 0,00 | 2,00 |
| Bilirrubina total | R\$ 2,01 | 0,00 | 4,00 | 0,00 | 2,00 |
| Ressonância magnética | R\$ 268,75 | 1,00 | 2,00 | 1,00 | 2,00 |
| Custo total | - | R\$ 301,08 | R\$ 738,98 | R\$ 296,97 | R\$ 722,90 |

6.15.3 Custo de manejo de eventos adversos

O custo do manejo de EAs foi definido através de microcusteio com padrão de uso de recursos determinado por uma especialista médica. A

Tabela 31 apresenta o custo por evento. O detalhamento destes custos pode ser visto no Anexo 7.

É importante ressaltar que dada as grandes incertezas acerca destes custos, estes foram extensivamente testados em análise de sensibilidade.

Tabela 31. Custo do manejo de eventos adversos.

| Evento adverso | Custo por evento | Cladribina | Natalizumabe |
|---------------------------|------------------|------------------|------------------|
| Reação infusional | R\$ 10,00 | 0,0% | 23,6% |
| LEMP | R\$ 5.033,39 | 0,0% | 0,2% |
| Infecção severa | R\$ 1.154,60 | 2,9% | 1,9% |
| Eventos gastrointestinais | R\$ 88,69 | 25,0% | 0,0% |
| Hipersensibilidade | R\$ 249,72 | 0,0% | 4,0% |
| Sintomas <i>flu-like</i> | R\$ 29,59 | 1,3% | 0,1% |
| Custo total | - | R\$ 55,58 | R\$ 44,99 |

LEMP: leucoencefalopatia multifocal progressiva.

6.16 Resultados

6.16.1 Cenário base

Em uma análise de custo-minimização, os resultados são medidos pela comparação direta dos custos totais de tratamento de cada um dos comparadores em um horizonte temporal pré-estabelecido. Desta forma, a partir dos dados de custo de tratamento para cladribina oral e natalizumabe, considerando-se a equivalência de eficácia entre os medicamentos, pode-se avaliar o impacto econômico da incorporação da cladribina ao SUS.

A Tabela 32 apresenta os resultados consolidados da análise de custo-minimização.

Tabela 32. Resultados da análise de custo-minimização.

| Comparadores | Cladribina | Natalizumabe | Incremental |
|---|-----------------------|----------------------|----------------------|
| Custo total | R\$ 100.564,55 | R\$ 86.776,31 | R\$ 13.788,24 |
| Custo de aquisição de medicamentos | R\$ 99.925,06 | R\$ 83.192,25 | R\$ 16.732,81 |
| Custo com administração de medicação | R\$ 0,00 | R\$ 831,45 | -R\$ 831,45 |
| Custo de monitoramento | R\$ 583,91 | R\$ 2.707,62 | -R\$ 2.123,71 |
| Custo de eventos adversos | R\$ 55,58 | R\$ 44,99 | R\$ 10,59 |

O resultado da análise de custo-minimização indica que o tratamento com cladribina oral traz um custo incremental de aproximadamente R\$ 13.788 por paciente em um horizonte temporal de 4 anos. Este valor está diretamente relacionado ao custo de aquisição de medicamentos. No entanto, o medicamento traz uma economia de recursos de aproximadamente R\$ 3 mil por paciente com administração da medicação e monitoramento.

É importante ressaltar que a incorporação do medicamento visa suprir uma necessidade médica não atendida, uma vez que a única opção de tratamento para pacientes com EMRR altamente ativa em primeira linha no SUS é o natalizumabe. Além da via de administração e o regime posológico facilitados, a cladribina oral oferece benefícios advindos de seu mecanismo de ação e seu perfil de segurança favorável *versus* o comparador.

6.17 Análise de sensibilidade

6.17.1 Análise de sensibilidade univariada

Os parâmetros avaliados em análise de sensibilidade univariada estão destacados na Tabela 33. Aplicou-se uma variação de $\pm 20\%$ nos parâmetros em relação ao valor utilizado no cenário base, com exceção do custo de administração de medicação intravenosa, onde se considerou custo zero para o limite inferior. Além disso, a taxa de desconto foi variada entre 0% e 10%, conforme recomendação das diretrizes nacionais. (79)

A Tabela 33 apresenta os parâmetros avaliados em análise de sensibilidade univariada, bem como, seus intervalos de variação.

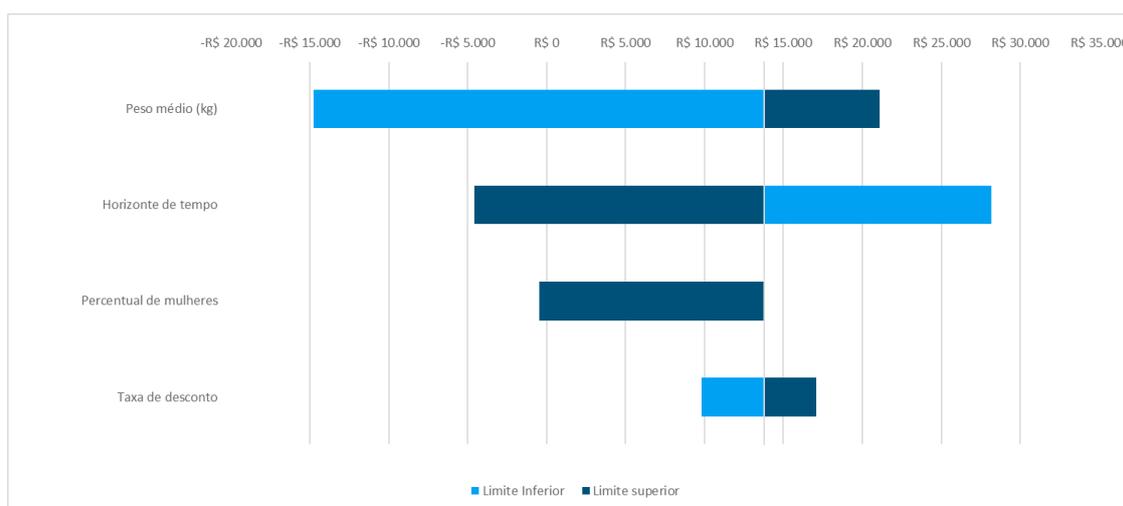
Os resultados da análise de sensibilidade univariada podem ser vistos na Figura 9.

Tabela 33. Parâmetros avaliados em análise de sensibilidade univariada.

| Parâmetro | Valor Base | Limite inferior | Limite superior |
|------------------------|------------|-----------------|-----------------|
| Peso médio (kg) | 70,57 | 56,46 | 84,69 |
| Horizonte de tempo | 4,00 | 1,00 | 5,00 |
| Percentual de mulheres | 0,68 | 0,54 | 0,81 |

| | | | |
|--|--------|--------|--------|
| Taxa de desconto | 0,05 | 0,00 | 0,10 |
| Administração de medicação endovenosa | 18,61 | 0,00 | 22,33 |
| Custo de monitoramento - Cladribina (ano 1) | 301,08 | 240,86 | 361,30 |
| Custo de monitoramento - Cladribina (ano 2+) | 296,97 | 237,58 | 356,36 |
| Custo de monitoramento - Natalizumabe (ano 1) | 738,98 | 591,18 | 886,78 |
| Custo de monitoramento - Natalizumabe (ano 2+) | 722,90 | 578,32 | 867,48 |
| Eventos adversos - Cladribina | 55,58 | 44,46 | 66,69 |
| Eventos adversos - Natalizumabe | 44,99 | 35,99 | 53,98 |
| Peso médio (kg) | 70,57 | 56,46 | 84,69 |

Figura 9. Diagrama de tornado: Cladribina vs. natalizumabe.



Os parâmetros de maior impacto nos resultados da análise foram o peso médio do paciente, o horizonte temporal da análise e o percentual de mulheres com EMRR de alta atividade. O peso médio do paciente e o percentual de mulheres com a doença influenciam diretamente na dose da cladribina oral. Uma vez que a dose do medicamento é peso dependente, pessoas com menor peso levam a um menor custo de tratamento, o que pode tornar a cladribina oral *cost-saving* em um horizonte temporal de 4 anos, com uma economia de recursos que pode chegar a até aproximadamente R\$ 15 mil. O mesmo efeito pode ser visto com o horizonte temporal: um horizonte temporal maior traz economia de recursos ao sistema, uma vez que, em 5 anos, o paciente tratado com cladribina teria o custo de aquisição de medicamento por apenas 2 anos,

enquanto para natalizumabe, uma medicação de uso contínuo, o custo seria considerado durante o total de 5 anos.

7 IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

A análise de impacto orçamentário é uma parte essencial da avaliação econômica de uma tecnologia. A finalidade da análise é estimar as consequências financeiras da adoção e difusão de uma nova intervenção dentro de um contexto de saúde específico. A análise permite prever como uma mudança no cenário de medicamentos e outras intervenções usadas para tratar uma determinada condição de saúde terá impacto sobre o orçamento reservado para este fim.

O presente modelo de impacto orçamentário foi desenvolvido com o intuito de simular o impacto financeiro da incorporação da cladribina no tratamento da EMRR altamente ativa em adultos, sob a perspectiva do SUS.

7.6 População elegível

A população elegível ao tratamento foi determinada por meio de uma abordagem por demanda aferida. Para isso, recorreu-se a base de dados do DATASUS. Foram extraídos da base o número anual de pacientes iniciando o tratamento com natalizumabe (incidentes), além do número de pacientes em tratamento com o medicamento (prevalentes). Foram coletados dados do período compreendido entre 2016 e 2020 (Tabela 34). Recorreu-se a um modelo linear para a projeção do número de pacientes tratados no período de interesse (ano 1 ao 5) tendo a população brasileira com idade maior ou igual a 18 anos como variável independente. A projeção foi aplicada uma taxa que representa o percentual de pacientes com EMRR altamente ativa (Tabela 35).

Tabela 34. Dados históricos – pacientes tratados com natalizumabe (2016-2020).

| Parâmetro | 2016 | 2017 | 2018 | 2019 | 2020 |
|---------------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| Pacientes <i>naïve</i> | 731 | 805 | 682 | 680 | 730 |
| Pacientes em tratamento | 2.121 | 2.589 | 2.828 | 2.856 | 3.036 |
| População brasileira (18+ anos) | 150.053.606 | 152.257.542 | 154.365.965 | 156.387.668 | 158.255.554 |

Tabela 35. Projeção da população elegível (Ano 1 - 5).

| Parâmetro | Ano 1 | Ano 2 | Ano 3 | Ano 4 | Ano 5 | Referência |
|--|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|------------|
| População brasileira com 18+ anos | 161.775.439 | 163.465.276 | 165.088.471 | 166.606.553 | 168.071.704 | (84) |
| Pacientes iniciando o tratamento com natalizumabe | 678 | 668 | 657 | 648 | 639 | Projeção |
| Pacientes em tratamento com natalizumabe (excluindo novos) | 2.781 | 2.966 | 3.143 | 3.309 | 3.469 | Projeção |
| Pacientes com EMRR de alta atividade | 11% | 11% | 11% | 11% | 11% | (12) |
| População elegível - Não tratados previamente | 75 | 73 | 72 | 71 | 70 | Projeção |
| População elegível - Em tratamento com natalizumabe | 306 | 326 | 346 | 364 | 382 | Projeção |

Assim, no primeiro ano após a incorporação de cladribina ao SUS haveria 381 pacientes elegíveis a iniciar o tratamento com o medicamento, chegando a 452 no quinto ano após a incorporação.

7.7 Participação de mercado

Foram considerados diferentes cenários de penetração de mercado da cladribina oral para pacientes virgens de tratamento e pacientes já em tratamento com natalizumabe no SUS. Para a primeira população, considerou-se que pela sua conveniência posológica e tempo pré-determinado de tratamento, a cladribina se tornaria a primeira escolha de tratamento para pacientes com EMRR de alta atividade, tendo mais de 50% do mercado nos primeiros 5 anos após a sua incorporação (Tabela 36). Já os pacientes em tratamento com natalizumabe teriam uma migração de 20% no primeiro ano, aumentando gradativamente em uma taxa 5% ao ano, conforme estimativa apresentada no Relatório de Recomendação N° 10/2021, o que representaria uma participação de mercado que se inicia com 20% até atingir 40% dos pacientes em tratamento de forma cumulativa (Tabela 37).

Tabela 36. Participação de mercado – pacientes virgens de tratamento.

| | Ano 1 | Ano 2 | Ano 3 | Ano 4 | Ano 5 |
|---------------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| Cladribina | 20% | 30% | 40% | 50% | 60% |
| Natalizumabe | 80% | 70% | 60% | 50% | 40% |

Tabela 37. Participação de mercado – pacientes em tratamento com natalizumabe.

| | Ano 1 | Ano 2 | Ano 3 | Ano 4 | Ano 5 |
|---------------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| Cladribina | 20% | 25% | 30% | 35% | 40% |
| Natalizumabe | 80% | 75% | 70% | 65% | 60% |

Assim, combinados os dois cenários de mercado, a cladribina oral teria um *market share* total que se inicia em 20%, no primeiro ano após a incorporação, até atingir 43% no quinto ano (Tabela 38).

Tabela 38. Participação de mercado global (virgens de tratamento + tratados).

| | Ano 1 | Ano 2 | Ano 3 | Ano 4 | Ano 5 |
|---------------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| Cladribina | 20% | 26% | 32% | 37% | 43% |
| Natalizumabe | 80% | 74% | 68% | 63% | 57% |

7.8 Custos de tratamento

Os custos de tratamento foram calculados conforme apresentado na Tabela 29, considerando todos os custos envolvidos no reembolso do tratamento (aquisição e administração de medicamentos, monitoramento e manejo de EAs).

Assumiu-se que os pacientes que iniciam o tratamento com natalizumabe no ano 1 seriam tratados continuamente ao longo dos 5 anos do horizonte temporal. Pacientes iniciando em nos anos subsequentes (ano 2, 3, 4 e 5) seriam tratados por 4, 3, 2 e 1 anos, respectivamente.

7.9 Análise de impacto orçamentário

A partir do total de pacientes elegíveis apresentados e dos custos totais de tratamento de cada intervenção, pode-se calcular o impacto orçamentário resultante da incorporação da cladribina ao SUS (Tabela 39).

Tabela 39. Impacto orçamentário (em R\$).

| Cenário | Ano 1 | Ano 2 | Ano 3 | Ano 4 | Ano 5 | Total |
|-------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|-------------------|
| Projetado | 11.031.331 | 23.261.174 | 32.820.402 | 42.221.537 | 51.408.518 | 160.742.962 |
| Referência | 8.886.110 | 18.195.939 | 27.933.930 | 38.072.328 | 48.597.205 | 141.685.511 |
| Incremental | 2.145.222 | 5.065.236 | 4.886.472 | 4.149.209 | 2.811.313 | 19.057.451 |

No primeiro ano após a incorporação, a cladribina oral traria um custo incremental de aproximadamente R\$ 2 milhões. Em 5 anos, o impacto incremental acumulado chegaria a aproximadamente R\$ 19 milhões.

7.10 Análise de sensibilidade

A análise de sensibilidade contou com a variação do *market share* da cladribina oral. Considerou-se um cenário de baixa e alta difusão, considerando-se que o cenário base apresenta um cenário de difusão intermediária. Optou-se por variar apenas a taxa de penetração entre os pacientes virgens de tratamento prévio para EMRR altamente ativa, pois espera-se que entre os pacientes em tratamento com natalizumabe a taxa de troca de medicação não varie significativamente em relação ao apresentado no cenário base da análise.

Os parâmetros avaliados em análise de sensibilidade foram:

- **Taxa de difusão em pacientes virgens de tratamento:**
 - **Cenário de baixa difusão:** 5% (ano 1) até 35% (ano 5) em incrementos de 7,5%;
 - **Cenário de alta difusão:** 20% (ano 1) até 100% (ano 5) em incrementos de 20%.

Os resultados da análise de sensibilidade estão apresentados na Tabela 40, como custo incremental no primeiro ano após a incorporação e custo incremental acumulado em 5 anos.

Tabela 40. Análise de sensibilidade: Impacto incremental no ano 1 e acumulado em 5 anos (em R\$).

| Cladribina vs. Natalizumabe | Ano 1 | Acumulado (5 anos) |
|------------------------------------|--------------|---------------------------|
| Cenário baixa difusão | 1.829.759 | 17.205.103 |
| Cenário alta difusão | 2.145.222 | 21.605.248 |

A análise de cenário indica uma variação do custo incremental que, no primeiro ano após a incorporação, varia entre R\$ 1.829.759 e R\$ 2.145.222. Já em 5 anos, o impacto incremental acumulado pode variar R\$ 17 e R\$ 22 milhões.

8 RECOMENDAÇÃO DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE REGULAÇÃO E AGÊNCIAS DE ATS

Mavenclad® (cladribina oral) é registrado na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) desde 2019 sob o número de registro 100890411. (51) Internacionalmente, Mavenclad® (cladribina oral) é registrado no EMA desde 2017 e no FDA desde 2019. (52,53)

As agências de ATS da Austrália, Canadá, Escócia, Irlanda, e Reino Unido emitiram recomendações favoráveis à incorporação de cladribina no tratamento de pacientes com EMRR, conforme descrição abaixo, segundo suas populações (Tabela 41). (85–89)

Tabela 41. Avaliação por agências de ATS. (85–89)

| País, ano | Status | Indicação |
|--------------------------|-------------|--|
| Reino Unido, 2019 | Incorporado | Pacientes adultos com EMRR altamente ativa incluídos nos subgrupos: <ul style="list-style-type: none">• EMRR grave em rápida evolução (definida como pelo menos dois surtos no último ano e uma lesão em T1 intensificada por gadolínio no baseline em ressonância magnética ou uma lesão em T2 comparada com ressonância prévia); ou• EMRR com resposta inadequada a MMCD (definido como um surto no último ano e evidência em ressonância de atividade da doença) |
| Austrália, 2018 | Incorporado | Pacientes com EMRR. |
| Canadá, 2018 | Incorporado | Pacientes com EMRR. |
| Escócia, 2018 | Incorporado | Pacientes adultos com EMRR altamente ativa. |
| Irlanda, 2018 | Incorporado | Pacientes adultos com EMRR altamente ativa. |

ATS: avaliação de tecnologia em saúde; EMRR: esclerose múltipla remitente-recorrente; MMCD: medicamento modificador do curso da doença.

9 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A eficácia e segurança de Mavenclad® (cladribina oral) no tratamento de pacientes adultos com EMRR altamente ativa quando comparado ao natalizumabe foi avaliada por meio de uma revisão sistemática da literatura. Foram incluídas duas revisões sistemáticas com meta-análise. (63,64)

Em revisão sistemática da literatura com meta-análise Bayesiana em rede, Siddiqui *et al.*, 2018 (63) compararam de forma indireta a cladribina oral a natalizumabe em pacientes com EMRR ativa. Na população ITT, observou-se que cladribina e natalizumabe foram estatisticamente similares para os desfechos de eficácia avaliados (progressão da incapacidade sustentada em seis meses e em três meses, proporção de pacientes livres de surtos em 24 meses e NEDA em 24 meses). É importante destacar que o estudo, apesar de sinalizar uma análise por subgrupo de pacientes com doença altamente ativa, não apresentou dados numéricos para a comparação entre cladribina e natalizumabe nesse subgrupo. Sendo assim, apenas os resultados para pacientes com doença ativa (um surto no último ano ou ≥ 2 surtos nos últimos dois anos) foram reportados.

Berardi *et al.*, 2019 (64) conduziram uma meta-regressão a partir da revisão sistemática da literatura publicada por Siddiqui *et al.*, 2018 (63) e também identificaram similaridade estatística entre cladribina e natalizumabe para os desfechos progressão da incapacidade sustentada em seis meses, progressão da incapacidade sustentada em três meses e taxa anualizada de surtos. Destaca-se que tais achados foram específicos para pacientes com EMRR altamente ativa e seus subgrupos, como doença de rápida evolução e com resposta inadequada a MMCD. Os autores indicaram que esta foi a primeira meta-regressão desenvolvida neste subgrupo de pacientes e que pode ser usada para estimar o efeito do tratamento que não é estimável em uma meta-análise em rede convencional. (64)

A qualidade da evidência foi considerada entre moderada e baixa principalmente pela população da revisão sistemática de Siddiqui *et al.*, 2018 (63), que não atende exatamente aos critérios de doença altamente ativa utilizados no SUS e, por isso, aqueles desfechos que foram reportados exclusivamente por este artigo tiveram sua qualidade reduzida em um nível. Outro ponto que impactou na qualidade dos desfechos foram os ICr 95% que incluíram benefícios e riscos com o uso da intervenção. (63,64) É importante lembrar que o PCDT atualmente disponível para EMRR classifica doença altamente ativa como presença de: (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 MMCD, na ausência de toxicidade (intolerância, hipersensibilidade ou EA) 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. (13) Siddiqui *et al.*, 2018 (63), não apresentou sua definição de doença altamente ativa, mas sinalizou que a população ITT, que incluiu pacientes com EMRR altamente ativa, foi caracterizada por ≥ 1 surto no último ano ou ≥ 2 surtos nos últimos dois anos. (63) Já Berardi *et al.*, 2019 (64) não apresentaram definição de EMRR altamente ativa. (64)

É importante destacar que apesar da literatura não encontrar diferenças estatisticamente significativas entre cladribina e natalizumabe no tratamento de pacientes com EMRR altamente ativa, natalizumabe possui importantes questões de segurança relacionadas ao desenvolvimento de LEMP, o que limita seu uso. (18) Além disso, natalizumabe é um medicamento injetável, o que além de ser um procedimento invasivo e pouco preferível pelos pacientes, necessita de infusões hospitalares que duram uma hora adicionadas de mais uma hora de espera para monitoramento de reações de hipersensibilidade. (19,20,50)

Além do cenário em que os pacientes com EMRR preferem terapia orais por sua facilidade de uso e administração não invasiva (50), Mavenclad® (cladribina oral) é uma alternativa terapêutica com uma posologia facilitada na perspectiva do paciente e do sistema de saúde, uma vez que apresenta uma redução na necessidade de alocação de recursos de aproximadamente R\$ 3 mil por paciente com administração do medicamento e monitorização, além de otimizar questões logísticas e de gestão da Assistência Farmacêutica. (22)

A avaliação econômica, contextualizada como uma análise de custo-minimização, onde foram considerados os custos de aquisição e administração de medicamentos, monitoramento e manejo de eventos adversos, sugere que a incorporação da cladribina ao SUS proporcionará um custo incremental de aproximadamente R\$ 13.788,24 por paciente, porém, com economia de recursos quanto a administração e monitoramento do tratamento. Em cenários em que a duração do tratamento com natalizumabe é superior a 4 anos, a cladribina oral traz economia de recursos ao sistema. O mesmo ocorre em pacientes com peso menor do que 70 kg. Nesta análise, a incorporação do medicamento proporcionou impacto orçamentário incremental de aproximadamente R\$ 19 milhões acumulados ao longo de 5 anos.

Com base nesses achados, conclui-se que Mavenclad® (cladribina oral) é uma alternativa para os pacientes com EMRR altamente ativa com ampla experiência clínica, com mais de 18 mil pacientes em todo o mundo, e eficácia e segurança comprovadas a longo prazo sem nenhum caso reportado de LEMP. Além disso, possui uma posologia facilitada considerando sua administração oral com no máximo 20 dias de tratamento nos dois primeiros anos, e com a menor carga de monitoramento entre os tratamentos de alta eficácia. (22,26,75)

10 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ford H. Clinical presentation and diagnosis of multiple sclerosis. *Clin Med J R Coll Physicians London*. 2020;20(4):380–3.
2. Klineova S, Lublin FD. Clinical course of multiple sclerosis. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2018;8(9):1–11.
3. World Health Organization (WHO), Multiple Sclerosis International Federation. Atlas multiple sclerosis resources in the world 2008. Geneva: WHO; 2008. 56 p.
4. Leray E, Moreau T, Fromont A, Edan G. Epidemiology of multiple sclerosis. *Rev Neurol (Paris)*. 2016;172(1):3–13.
5. Multiple Sclerosis International Federation. Atlas of MS - Number of people with MS [Internet]. Available from: <https://www.atlasofms.org/chart/brazil/epidemiology/number-of-people-with-ms>
6. Pereira ABCN da G, Sampaio Lacativa MC, Pereira FFC da C, Papais Alvarenga RM. Prevalence of multiple sclerosis in Brazil: A systematic review. *Mult Scler Relat Disord*. 2015;4(6):572–9.
7. Walton C, King R, Rechtman L, Kaye W, Leray E, Marrie RA, et al. Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: Insights from the Atlas of MS, third edition. *Mult Scler J*. 2020 Dec 11;26(14):1816–21.
8. Ohlmeier C, Gothe H, Haas J, Osowski U, Weinhold C, Blauwitz S, et al. Epidemiology, characteristics and treatment of patients with relapsing remitting multiple sclerosis and incidence of high disease activity: Real world evidence based on German claims data. *PLoS One*. 2020;15(5):e0231846.
9. Díaz C, Zarco LA, Rivera DM. Highly active multiple sclerosis: An update. *Mult Scler Relat Disord*. 2019 May;30:215–24.
10. Thompson AJ, Polman CH, Miller DH, McDonald WI, Brochet B, Filippi M, et al. Primary progressive multiple sclerosis. *Brain*. 1997;120:1085–96.
11. Academia Brasileira de Neurologia (ABN). *Recomendações - Esclerose múltipla*. São Paulo: Omnifarma; 2012. 112 p.
12. Ministério da Saúde (Brasil). Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). *Natalizumabe para tratamento da Esclerose Múltipla Remitente-recorrente após primeira falha terapêutica*. 2020;
13. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Atenção especializada à Saúde. Portaria Conjunta nº 03, de 05 de fevereiro de 2021: Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Esclerose Múltipla. Brasília: Ministério da Saúde; 2021. 96 p.
14. Cerqueira JJ, Compston DAS, Geraldes R, Rosa MM, Schmierer K, Thompson A, et al. Time matters in multiple sclerosis: can early treatment and long-term follow-up ensure everyone benefits from the latest advances in multiple sclerosis? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018 Aug;89(8):844–50.
15. He A, Merkel B, Brown JW, Zhovits Ryerson L, Kister I, Malpas CB, et al. Timing of high-efficacy therapy for multiple sclerosis: a retrospective observational cohort study. *Lancet Neurol*. 2020;19(4):307–16.

16. Chalmer TA, Baggesen LM, Nørgaard M, Koch-Henriksen N, Magyari M, Sorensen PS. Early versus later treatment start in multiple sclerosis: a register-based cohort study. *Eur J Neurol*. 2018 Oct 9;25(10):1262.
17. Marques VD, Dos Passos GR, Mendes MF, Callegaro D, Lana-Peixoto MA, Comini-Frota ER, et al. Brazilian consensus for the treatment of multiple sclerosis: Brazilian academy of neurology and brazilian committee on treatment and research in multiple sclerosis. *Arq Neuropsiquiatr*. 2018;76(8):539–54.
18. Schreiber K, Sorensen PS. Cladribine in the treatment of multiple sclerosis. *Clin Investig (Lond)*. 2011;1(2):317–26.
19. Biogen Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda. TYSABRI® natalizumabe [Bula]. 2021. p. 33.
20. Inshasi JS, Almadani A, Fahad S Al, Noori SI, Alsaadi T, Shakra M, et al. High-efficacy therapies for relapsing-remitting multiple sclerosis: implications for adherence. An expert opinion from the United Arab Emirates. *Neurodegener Dis Manag*. 2020 Aug;10(4):257–66.
21. Kelsey R. The risk of natalizumab-associated PML is revealed [Internet]. 2018. Available from: <https://www.nature.com/articles/d42859-018-00025-5>
22. Merck S/A. Mavenclad® cladribina [Bula]. 2021. p. 25.
23. Deeks ED. Cladribine Tablets: A Review in Relapsing MS. *CNS Drugs*. 2018 Aug 14;32(8):785–96.
24. Iacobaeus E, Arrambide G, Amato MP, Derfuss T, Vukusic S, Hemmer B, et al. Aggressive multiple sclerosis (1): Towards a definition of the phenotype. *Mult Scler J*. 2020 Aug 12;26(9):1031–44.
25. Dubey D, Cano CA, Stuve O. Intractable and highly active relapsing multiple sclerosis - role of alemtuzumab. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2015;11:2405–14.
26. Giovannoni et al. Updated Post-Approval Safety of Cladribine Tablets in the Treatment of Multiple Sclerosis, with Particular Reference to Respiratory Viral Infections and COVID-19. Presented at ACTRIMS-ECTRIMS Virtual Congress. 2020.
27. Multiple Sclerosis International Federation. PART 2: Clinical management of multiple sclerosis around the world. In: *Atlas of Multiple Sclerosis*. 3rd ed. 2021. p. 45.
28. Nazish S, Shahid R, Zafar A, Alshamrani F, Sulaiman A Al, Alabdali M, et al. Clinical Presentations and Phenotypic Spectrum of Multiple Sclerosis at a University Hospital in Saudi Arabia. *J Clin Neurol*. 2018;14(3):359.
29. Efendi H. Clinically Isolated Syndromes: Clinical Characteristics, Differential Diagnosis, and Management. *Noro Psikiyatr Ars*. 2015 Jan 6;52(Suppl.1):1–11.
30. Dobson R, Giovannoni G. Multiple sclerosis – a review. *Eur J Neurol*. 2019;26(1):27–40.
31. Miller DH, Chard DT, Ciccarelli O. Clinically isolated syndromes. *Lancet Neurol*. 2012 Feb;11(2):157–69.
32. Multiple Sclerosis International Federation. *Atlas of MS 2013 - Mapping multiple sclerosis around the world*. 2013. p. 1–28.
33. Biogen Idec Inc. Guia de discussão sobre Esclerose no Brasil Múltipla: Juntos para um Novo Futuro. 2020. 90 p.

34. Lublin FD, Reingold SC, Cohen J a, Cutter GR, Thompson AJ, Wolinsky JS, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis : The 2013 revisions Defining the clinical course of multiple sclerosis The 2013 revisions. *Neurology*. 2014;83:278–86.
35. Tanaka M, Vécsei L. Monitoring the Redox Status in Multiple Sclerosis. *Biomedicines*. 2020 Oct 12;8(10):406.
36. Multiple Sclerosis International Federation. Atlas of MS - Number of people newly diagnosed with MS each year [Internet]. Available from: <https://www.atlasofms.org/chart/brazil/epidemiology/number-of-people-newly-diagnosed-with-ms>
37. Van Hille B, Kwiatkowski A, Raguideau F, Preaud E, Vandhuick O, Longin J. PND67 IDENTIFICATION AND CHARACTERIZATION OF HIGH DISEASE ACTIVITY RELAPSING REMITTING MULTIPLE SCLEROSIS ADULT PATIENTS BASED ON THE SNIIRAM DATABASE. *Value Heal*. 2019 Nov;22:S749.
38. Gil-González I, Martín-Rodríguez A, Conrad R, Pérez-San-Gregorio MÁ. Quality of life in adults with multiple sclerosis: A systematic review. *BMJ Open*. 2020;10(11).
39. Silva M da CN da, Cavalcanti DBA. Avaliação da qualidade de vida em portadores de esclerose múltipla: impacto da fadiga, ansiedade e depressão. *Fisioter e Pesqui*. 2019;26(4):339–45.
40. Kobelt G, Kasteng F. Access to innovative treatments in multiple sclerosis in Europe. 2009.
41. Visser LA, Louapre C, Uyl-de Groot CA, Redekop WK. Health-related quality of life of multiple sclerosis patients: a European multi-country study. *Arch Public Heal*. 2021 Dec 20;79(1):39.
42. Kobelt G, Teich V, Cavalcanti M, Canzonieri AM. Burden and cost of multiple sclerosis in Brazil. *PLoS One*. 2019;14(1):e0208837.
43. Spelman T, Geale K, Anell B, Hillert J, Wong S. The Association Between Disease Activity and Health-Related Quality of Life in RRMS Patients. *Value Heal*. 2017 Oct;20(9):A728.
44. Vijayasingham L, Mairami FF. Employment of patients with multiple sclerosis: the influence of psychosocial-structural coping and context. *Degener Neurol Neuromuscul Dis*. 2018 Mar;Volume 8:15–24.
45. Nascimento LF, Kuriyama SN, Fidalgo-Neto AA. Esclerose Múltipla: avaliando o impacto no ambiente ocupacional. *Centro de Inovação SESI em Higiene Ocupacional*; 2018.
46. da Silva NL, Takemoto MLS, Damasceno A, Fragoso YD, Finkelsztejn A, Becker J, et al. Cost analysis of multiple sclerosis in Brazil: a cross-sectional multicenter study. *BMC Health Serv Res*. 2016 Dec 24;16(1):102.
47. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Portaria SCTIE-MS Nº 15, de 28 de abril de 2021. 2021 p. 328.
48. Dunham SR, Schmidt R, Clifford DB. Treatment of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy Using Immune Restoration. *Neurotherapeutics*. 2020 Jul 12;17(3):955–65.
49. Fragoso YD, Mendes MF, Arruda WO, Becker J, Brooks JBB, Carvalho M de J, et al. Nearly

- one-half of Brazilian patients with multiple sclerosis using natalizumab are DNA-JC virus positive. *Arq Neuropsiquiatr*. 2013 Oct;71(10):780–2.
50. The National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Single Technology Appraisal- Cladribine tablets for treating relapsing- remitting multiple sclerosis [ID64]- Committee Papers. 2017. p. 594.
 51. Ministério da Saúde (Brasil). Agência Nacional de Vigilância Sanitária. (ANVISA). Consultas - Detalhe do Produto: MAVENCLAD [Internet]. 2021. Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351497138201717/?nomeProduto=mavenclad>
 52. U.S. Food and Drug Administration (FDA). MAVENCLAD® (cladribine) tablets, for oral use [Bula]. 2019. p. 31.
 53. European Medicines Agency (EMA). EPAR summary for the public - Mavenclad cladribine. 2017. p. 3.
 54. Leist TP, Weissert R. Cladribine. *Clin Neuropharmacol*. 2011 Jan;34(1):28–35.
 55. Comi G, Cook S, Giovannoni G, Rieckmann P, Sørensen PS, Vermersch P, et al. Effect of cladribine tablets on lymphocyte reduction and repopulation dynamics in patients with relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2019 Apr;29:168–74.
 56. Baker D, Pryce G, Herrod SS, Schmierer K. Potential mechanisms of action related to the efficacy and safety of cladribine. *Mult Scler Relat Disord*. 2019 May;30:176–86.
 57. Portaccio E, Fonderico M, Hemmer B, Derfuss T, Stankoff B, Selmaj K, et al. Impact of COVID-19 on multiple sclerosis care and management: Results from the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis survey. *Mult Scler J*. 2021 Mar 25;135245852110053.
 58. Achiron A, Mandel M, Dreyer-Alster S, Harari G, Magalashvili D, Sonis P, et al. Humoral immune response to COVID-19 mRNA vaccine in patients with multiple sclerosis treated with high-efficacy disease-modifying therapies. *Ther Adv Neurol Disord*. 2021 Jan 22;14:175628642110128.
 59. Merck Sharp & Dohme Corp. Cladribine Tablets and COVID-19 [Internet]. 2021. Available from: <https://www.cladribinetabletsinfo.global/en/home/topics-of-further-interest/covid-19.html>
 60. Yamout B, Sahraian M, Bohlega S, Al-Jumah M, Goueider R, Dahdaleh M, et al. Consensus Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Multiple Sclerosis: 2019 revisions to The MENACTRIMS Guidelines. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2019.
 61. Montalban X, Gold R, Thompson AJ, Otero-Romero S, Amato MP, Chandraratna D, et al.ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2018 Feb;24(2):96–120.
 62. Ministério da Saúde (Brasil). Secretária da Ciência-Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos. Brasília: Ministério da Saúde; 2021. 122 p.
 63. Siddiqui MK, Khurana IS, Budhia S, Hettle R, Harty G, Wong SL. Systematic literature review and network meta-analysis of cladribine tablets versus alternative disease-modifying treatments for relapsing–remitting multiple sclerosis. *Curr Med Res Opin*.

2018;34(8):1361–71.

64. Berardi A, Siddiqui MK, Treharne C, Harty G, Wong SL. Estimating the comparative efficacy of cladribine tablets versus alternative disease modifying treatments in active relapsing–remitting multiple sclerosis: adjusting for patient characteristics using meta-regression and matching-adjusted indirect treatment. *Curr Med Res Opin.* 2019;35(8):1371–8.
65. Giovannoni G, Comi G, Cook S, Rammohan K, Rieckmann P, Sørensen PS, et al. A Placebo-Controlled Trial of Oral Cladribine for Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* 2010;362(5):416–26.
66. Polman C, O'Connor P, Havrdova E, Hutchinson M. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *New Engl J Med.* 2006;354(9):899–910.
67. Giovannoni G, Cook S, Rammohan K, Rieckmann P, Sørensen PS, Vermersch P, et al. Sustained disease-activity-free status in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis treated with cladribine tablets in the CLARITY study: a post-hoc and subgroup analysis. *Lancet Neurol.* 2011 Apr;10(4):329–37.
68. Rammohan K, Giovannoni G, Comi G, Cook S, Rieckmann P, Soelberg Sørensen P, et al. Cladribine tablets for relapsing–remitting multiple sclerosis: Efficacy across patient subgroups from the phase III CLARITY study. *Mult Scler Relat Disord.* 2012 Jan;1(1):49–54.
69. Giovannoni G, Soelberg Sorensen P, Cook S, Rammohan K, Rieckmann P, Comi G, et al. Safety and efficacy of cladribine tablets in patients with relapsing–remitting multiple sclerosis: Results from the randomized extension trial of the CLARITY study. *Mult Scler J.* 2018;24(12):1594–604.
70. Giovannoni G, Soelberg Sorensen P, Cook S, Rammohan KW, Rieckmann P, Comi G, et al. Efficacy of Cladribine Tablets in high disease activity subgroups of patients with relapsing multiple sclerosis: A post hoc analysis of the CLARITY study. *Mult Scler J.* 2019 May 2;25(6):819–27.
71. De Stefano N, Sormani MP, Giovannoni G, Rammohan K, Leist T, Coyle PK, et al. Analysis of frequency and severity of relapses in multiple sclerosis patients treated with cladribine tablets or placebo: The CLARITY and CLARITY Extension studies. *Mult Scler J.* 2021 May 10;135245852110102.
72. Vermersch P, Galazka A, Dangond F, Damian D, Wong SL, Jack D, et al. Efficacy of cladribine tablets in high disease activity patients with relapsing multiple sclerosis: post hoc analysis of subgroups with and without prior disease-modifying drug treatment. *Curr Med Res Opin.* 2021 Mar 4;37(3):459–64.
73. Cook S, Leist T, Comi G, Montalban X, Giovannoni G, Nolting A, et al. Safety of cladribine tablets in the treatment of patients with multiple sclerosis: An integrated analysis. *Mult Scler Relat Disord.* 2019 Apr;29:157–67.
74. Leist T, Cook S, Comi G, Montalban X, Giovannoni G, Nolting A, et al. Long-term safety data from the cladribine tablets clinical development program in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord.* 2020 Nov;46:102572.
75. Giovannoni G, Leist T, Aydemir A, Verdun Di Cantogno E. CLASSIC-MS: Long-term efficacy and real-world treatment patterns for patients receiving cladribine tablets-interim data

- with 8-14 years follow-up. *Mult Scler J.* 2020;26(Suppl. 3):90.
76. Hettle R, Harty G, Wong SL. Cost-effectiveness of cladribine tablets, alemtuzumab, and natalizumab in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis with high disease activity in England. *J Med Econ.* 2018 Jul 3;21(7):676–86.
 77. Espinoza MA, Rojas R, Zaupa A, Balmaceda C. A Model-Based Economic Evaluation of Cladribine Versus Alemtuzumab, Ocrelizumab and Natalizumab for the Treatment of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis with High Disease Activity in Chile. *Pharmacoeconomics - Open.* 2021 Jul 5;
 78. Tafazzoli A, Chavan A, Harty G, Moller J, Wong SL. Efficiency Model of Cladribine Tablets Versus Infusion-Based Disease-Modifying Drugs for Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *Adv Ther.* 2020 Sep 9;37(9):3791–806.
 79. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Ciência-Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde. 2nd ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. 132 p.
 80. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise em Saúde e Vigilância de Doenças não Transmissíveis. *Vigitel Brasil 2018: Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquerito telefônico.* G. Estatística e Informação em Saúde. 2019. 131 p.
 81. Michels RE, de Fransesco M, Mahajan K, Hengstman GJD, Schiffers KMH, Budhia S, et al. Cost Effectiveness of Cladribine Tablets for the Treatment of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis in The Netherlands. *Appl Health Econ Health Policy.* 2019;17(6):857–73.
 82. Ministério da Saúde (Brasil). Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) [Internet]. 2021. Available from: <http://portal.anvisa.gov.br/cmed>
 83. Ministério da Saúde (Brasil). Departamento de Informática do SUS (DATASUS). SIGTAP - Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS [Internet]. 2021. Available from: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>
 84. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Projeções da População [Internet]. 2018. Available from: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9109-projecao-da-populacao.html?=&t=o-que-e>
 85. National Institute of Health and Care Excellence (NICE). Final appraisal document Cladribine for treating relapsing–remitting multiple sclerosis. 2019. p. 20.
 86. Pharmaceuticals Benefits Advisory Committee (PBAC). Public Summary Document - CLADRIBINE Tablet, 10 mg, Mavenclad®, Merck Serono Australia. 2018. p. 16.
 87. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). CADTH Canadian Drug Expert Committee Recommendation (Final) -CLADRIBINE (MAVENCLAD — EMD SERONO). 2018. p. 8.
 88. Scottish Medicines Consortium (SMC). Medicines advice - cladribine (Mavenclad) [Internet]. 2018. Available from: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/cladribine-mavenclad-fullsubmission-130018/>

89. National Center of Pharmacoeconomics (NCPE). Cladribine (Mavenclad®) [Internet]. 2018. Available from: <http://www.ncpe.ie/drugs/cladribine-mavenclad/>
90. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017;4008.
91. Silva EN, Galvão TF, Gomes M, Tolentino M. Estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde: roteiro para análise crítica. *Rev Panam Salud Pública*. 2014;35(3):219–27.
92. Lucchetta RC, Tonin FS, Borba HHL, Leonart LP, Ferreira VL, Bonetti AF, et al. Disease-Modifying Therapies for Relapsing–Remitting Multiple Sclerosis: A Network Meta-Analysis. *CNS Drugs*. 2018 Sep 16;32(9):813–26.
93. Lucchetta RC, Leonart LP, Becker J, Pontarolo R, Fernandez-Llimós F, Wiens A. Safety outcomes of disease-modifying therapies for relapsing–remitting multiple sclerosis: A network meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord*. 2019;35(March):7–15.
94. Giovannoni G, Lang S, Wolff R, Duffy S, Hyde R, Kinter E, et al. A Systematic Review and Mixed Treatment Comparison of Pharmaceutical Interventions for Multiple Sclerosis. *Neurol Ther*. 2020 Sep 28;
95. Sellner J, Rommer PS. Immunological consequences of “immune reconstitution therapy” in multiple sclerosis: A systematic review. *Autoimmun Rev*. 2020 Apr;19(4):102492.
96. Samjoo IA, Worthington E, Drudge C, Zhao M, Cameron C, Häring DA, et al. Comparison of ofatumumab and other disease-modifying therapies for relapsing multiple sclerosis: a network meta-analysis. *J Comp Eff Res*. 2020 Dec;9(18):1255–74.

ANEXO 1. DIÁRIO OFICIAL DA UNIÃO - PUBLICAÇÃO REGISTRO – MAVENCLAD®

DIÁRIO OFICIAL DA UNIÃO - Suplemento

ISSN 1677-7042

Nº 174, segunda-feira, 9 de setembro de 2019

BAYER S.A. 18459628000115
LEVONORGESTREL
Kyleena 25351.622423/2017-82 09/2024
1455 MEDICAMENTO NOVO - REGISTRO DE CONCENTRAÇÃO NOVA NO PAÍS 2168592/17-4
1.7056.0118.001-2 24 Meses
19,5 MG SIU CT BL PLAS TRANS PLAS OPC X 1 + INSERTOR
1.7056.0118.002-0 24 Meses
19,5 MG SIU 5 CT BL PLAS TRANS PLAS OPC X 1 + INSERTOR

BELFAR LTDA 18324343000177
MIKANIA GLOMERATA SPRENG.
XAROPE DE GUACO BELFAR 25351.676564/2009-14 12/2020
10667 PRODUTO TRADICIONAL FITOTERÁPICO - INCLUSÃO DE NOVA APRESENTAÇÃO COMERCIAL 0627471/19-4
1.0571.0144.005-6 24 Meses
0,0583 ML/ML XPE CT 50 FR PLAS AMB X 100 ML
1.0571.0144.006-4 24 Meses
0,0583 ML/ML XPE CT 50 FR PLAS AMB X 120 ML
1.0571.0144.007-2 24 Meses
0,0583 ML/ML XPE CT 50 FR PLAS AMB X 200 ML
1.0571.0144.008-0 24 Meses
0,0583 ML/ML SOL OR CT 50 FR PLAS AMB X 100 ML

BIOLAB SANUS FARMACÊUTICA LTDA 49475833000106
DIOSMINA + HESPERIDINA
FLAVENOS 25000.001301/99 05/2021
10133 ESPECÍFICO - INCLUSÃO DE LOCAL DE EMBALAGEM SECUNDÁRIA 0637265/19-1
10141 ESPECÍFICO - INCLUSÃO DE LOCAL DE EMBALAGEM PRIMÁRIA 0637255/19-4
1.0974.0124.002-7 24 Meses
450 MG + 50 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 30
1.0974.0124.005-1 24 Meses

MERCK S/A 33069212000184
CLADRIBINA
MAVENCLAD 25351.497138/2017-17 09/2024
1456 MEDICAMENTO NOVO - REGISTRO DE FORMA FARMACÊUTICA NOVA NO PAÍS 1851624/17-6
1.0089.0411.001-0 24 Meses
10 MG COM CT BL AL AL X 1
1.0089.0411.002-9 24 Meses
10 MG COM CT BL AL AL X 4
1.0089.0411.003-7 24 Meses
10 MG COM CT BL AL AL X 5
1.0089.0411.004-5 24 Meses
10 MG COM CT BL AL AL X 6
1.0089.0411.005-3 24 Meses
10 MG COM CT BL AL AL X 7
1.0089.0411.006-1 24 Meses
10 MG COM CT BL AL AL X 8

MERCK SHARP & DOHME FARMACEUTICA LTDA 45987013000134
pembrolizumabe
KEYTRUDA 25351.643945/2015-74 10/2021
1615 PRODUTO BIOLÓGICO - INCLUSÃO DE NOVA INDICAÇÃO TERAPÊUTICA NO PAÍS 0815242/18-0
1.0029.0196.001-4 24 Meses
100 MG/ 4 ML SOL INJ CT FA VD INC X 4 ML

MOMENTA FARMACÊUTICA LTDA. 14806008000154
GLYCINE MAX (L.) MERRL
BUONA 25351.012264/2017-05 05/2024
10776 MEDICAMENTO FITOTERÁPICO - EXCLUSÃO DE LOCAL DE FABRICAÇÃO E FABRICANTE DA MATÉRIA-PRIMA VEGETAL, LOCAL DE EMBALAGEM PRIMÁRIA, LOCAL DE EMBALAGEM SECUNDÁRIA OU LOCAL DE FABRICAÇÃO DO PRODUTO 1973319/19-4

ANEXO 2. PREÇO - MAVENCLAD®



PREÇOS MÁXIMOS DE MEDICAMENTOS POR PRINCÍPIO ATIVO PARA COMPRAS PÚBLICAS

CMED

PREÇO FÁBRICA - PF E PREÇO MÁXIMO DE VENDA AO GOVERNO - PMVG^(1,2)

Publicada em 06/08/2021, 23h00min. Atualizada em 09/08/2021, 19h00mi

| GGREM | Medicamento (Laboratório) | Apresentação | ICMS 0% | | ICMS 12% | | ICMS 17% | | ICMS 17,5% | | ICMS 18% | | ICMS 20% | |
|--|---|---|----------|----------|----------|----------|----------|----------|------------|----------|----------|----------|----------|----------|
| | | | PF | PMVG | PF | PMVG | PF | PMVG | PF | PMVG | PF | PMVG | PF | PMVG |
| PRINCÍPIO ATIVO: CITRATO DE TAMOXIFENO | | | | | | | | | | | | | | |
| 541819010099703 | TACFEN (EMS) | 20 MG COM REV CT BL AL AL X 10 | 44,31 | 34,77 | 50,35 | 39,51 | 53,39 | 41,90 | 53,71 | 42,15 | 54,04 | 42,41 | 55,39 | 43,47 |
| 504414120052403 | TAXOFEN (BLAU) | 20 MG COM REV CT BL AL AL X 250 | 1605,04 | 1259,47 | 1823,91 | 1431,22 | 1933,78 | 1517,44 | 1945,50 | 1526,63 | 1957,37 | 1535,95 | 2006,30 | 1574,34 |
| 504415070053706 | CITRATO DE TAMOXIFENO (BLAU) | 20 MG COM REV CT BL AL AL X 250 (EMB HOSP) | 1107,73 | 869,24 | 1258,78 | 987,76 | 1334,61 | 1047,27 | 1342,70 | 1053,62 | 1350,89 | 1060,04 | 1384,66 | 1086,54 |
| 519620040003407 | CITRATO DE TAMOXIFENO (LABORATORIO QUIMICO FARMACEUTICO DA AERONAUTICA) | 20 MG COM REV CT BL AL AL X 30 | 120,58 | 94,62 | 139,34 | 109,34 | 149,00 | 116,92 | 150,04 | 117,74 | 151,10 | 118,57 | 155,47 | 122,00 |
| 541819010099803 | TACFEN (EMS) | 20 MG COM REV CT BL AL AL X 30 | 132,91 | 104,29 | 151,03 | 118,51 | 160,13 | 125,65 | 161,10 | 126,41 | 162,09 | 127,19 | 166,14 | 130,37 |
| 541818100091806 | CITRATO DE TAMOXIFENO (EMS) | 20 MG COM REV CT BL AL AL X 30 | 132,91 | 104,29 | 151,03 | 118,51 | 160,13 | 125,65 | 161,10 | 126,41 | 162,09 | 127,19 | 166,14 | 130,37 |
| 525318100051506 | CITRATO DE TAMOXIFENO (NOVA QUIMICA) | 20 MG COM REV CT BL AL AL X 30 | 132,92 | 104,30 | 151,05 | 118,53 | 160,14 | 125,66 | 161,12 | 126,43 | 162,10 | 127,20 | 166,15 | 130,38 |
| 504415070053206 | CITRATO DE TAMOXIFENO (BLAU) | 20 MG COM REV CT BL AL AL X 30 | 132,94 | 104,32 | 151,07 | 118,54 | 160,17 | 125,69 | 161,14 | 126,45 | 162,12 | 127,22 | 166,18 | 130,40 |
| 504416030056303 | TAXOFEN (BLAU) | 20 MG COM REV CT BL AL AL X 30 | 190,71 | 149,65 | 216,72 | 170,06 | 229,77 | 180,30 | 231,16 | 181,39 | 232,57 | 182,50 | 238,39 | 187,07 |
| 541819010099903 | TACFEN (EMS) | 20 MG COM REV CT BL AL AL X 40 | 177,23 | 139,07 | 201,40 | 158,04 | 213,53 | 167,56 | 214,82 | 168,57 | 216,13 | 169,60 | 221,54 | 173,84 |
| 541819010100003 | TACFEN (EMS) | 20 MG COM REV CT BL AL AL X 60 | 265,84 | 208,60 | 302,09 | 237,05 | 320,29 | 251,33 | 322,23 | 252,85 | 324,20 | 254,40 | 332,30 | 260,76 |
| 502302901114310 | NOLVADEX (ASTRAZENCA DO BRASIL) | 20 MG COM REV CT BL AL PLAS AMB X 30 | 204,50 | 160,47 | 232,39 | 182,36 | 246,39 | 193,34 | 247,88 | 194,51 | 249,39 | 195,70 | 255,63 | 200,59 |
| 511502102117116 | CITRATO DE TAMOXIFENO (SANDOZ DO BRASIL) | 20 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 30 | 100,00 | 78,47 | 113,64 | 89,17 | 120,48 | 94,54 | 121,21 | 95,11 | 121,95 | 95,69 | 125,00 | 98,09 |
| PRINCÍPIO ATIVO: CITRATO DE TOFACITINIBE | | | | | | | | | | | | | | |
| 522720110090507 | XELJANZ (VYETH) | 10 MG COM REV CT FR PLAS PEAD OPC X 60 | 9528,20 | 7476,78 | 11010,67 | 8640,07 | 11774,26 | 9239,26 | 11856,50 | 9303,80 | 11939,89 | 9369,23 | 12285,58 | 9640,50 |
| 522720060088617 | XELJANZ (VYETH) | 5 MG COM REV CT FR PLAS PEAD OPC X 60 | 5014,84 | 3935,14 | 5795,09 | 4547,41 | 6196,98 | 4862,77 | 6240,26 | 4896,73 | 6284,15 | 4931,17 | 6466,09 | 5073,94 |
| PRINCÍPIO ATIVO: CITRATO DE ZINCO TRI-HIDRATADO;ÁCIDO ASCÓRBICO | | | | | | | | | | | | | | |
| 531619120085907 | SUP LEVIT C ZINCO (EMS SIGMA PHARMA) | 1 G + 10 MG COM EFEV CT TB PLAS X 10 (**) | 16,49 | 12,94 | 19,06 | 14,96 | 20,38 | 15,99 | 20,52 | 16,10 | 20,66 | 16,21 | 21,26 | 16,88 |
| 531619120085807 | SUP LEVIT C ZINCO (EMS SIGMA PHARMA) | 1 G + 10 MG COM EFEV CT TB PLAS X 30 (**) | 45,45 | 35,66 | 52,52 | 41,21 | 56,16 | 44,07 | 56,56 | 44,38 | 56,95 | 44,69 | 58,60 | 45,98 |
| PRINCÍPIO ATIVO: CITRATO DE ZINCO TRI-HIDRATADO;ASCORBATO DE SÓDIO;COLECALCIFEROL | | | | | | | | | | | | | | |
| 538921030033407 | REDOXON TRIPLA AÇÃO CR (BAYER) | 1000MG + 455UI + 10MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 30 (**) | 23,86 | 18,72 | 27,45 | 21,54 | 29,29 | 22,98 | 29,49 | 23,14 | 29,69 | 23,30 | 30,52 | 23,95 |
| PRINCÍPIO ATIVO: CLADRIBINA | | | | | | | | | | | | | | |
| 525420020051407 | MAVENCLAD (MERCK) | 10 MG COM CT BL AL AL X 1 | 9317,69 | 7311,59 | 10588,29 | 8308,63 | 11226,13 | 8809,14 | 11294,17 | 8862,54 | 11363,03 | 8916,57 | 11647,11 | 9139,49 |
| 525420020051507 | MAVENCLAD (MERCK) | 10 MG COM CT BL AL AL X 4 | 37270,75 | 29246,36 | 42353,14 | 33234,51 | 44904,51 | 35236,57 | 45176,66 | 35450,13 | 45452,13 | 35666,29 | 46588,44 | 36557,95 |
| 525420020051607 | MAVENCLAD (MERCK) | 10 MG COM CT BL AL AL X 6 | 55906,13 | 43869,54 | 63529,71 | 49851,76 | 67356,77 | 52854,86 | 67764,99 | 53175,19 | 68178,20 | 53499,43 | 69862,66 | 54836,92 |

ANEXO 3. BASES DE DADOS PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

| Bases de Dados | Endereço | Acesso |
|-------------------------|--|----------|
| Cochrane Library | www.thecochranelibrary.com | LIVRE |
| PubMed | www.pubmed.gov | LIVRE |
| LILACS | www.bireme.br | LIVRE |
| CRD | www.york.ac.uk/inst/crd | LIVRE |
| EMBASE | www.embase.com | RESTRITO |

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

ANEXO 4. FICHAS DE AVALIAÇÃO DOS ESTUDOS ANALISADOS

Formulário de avaliação de qualidade de revisões sistemáticas.

| | Siddiqui, 2018 (63) | | Berardi, 2019 (64) | |
|---|---------------------------------------|--|---------------------------------------|--|
| 1- As perguntas de pesquisa e os critérios de inclusão para a revisão incluiriam os componentes da PICO? | (X) Sim () Não | Para Sim: (X) População (X) Intervenção (X) Grupo comparador (X) Desfecho Opcional (recomendado): () Tempo de seguimento | (X) Sim () Não | Para Sim: (X) População (X) Intervenção (X) Grupo comparador (X) Desfecho Opcional (recomendado): () Tempo de seguimento |
| 2- O relatório da revisão continha uma declaração explícita de que os métodos de revisão foram estabelecidos antes da condução da revisão e o relatório justificou qualquer alteração significativa do protocolo? | () Sim (X) Sim parcial () Não | Para Sim parcial: Os autores afirmam que eles escreveram um protocolo ou guia que incluía TODOS os seguintes? (X) Pergunta de pesquisa da revisão (X) Estratégia de busca (X) Avaliação do risco de viés Para sim? Assim como para o sim parcial, adicionalmente o protocolo deve ser registrado e deve ter especificado: () Uma meta-análise/plano de síntese, se apropriado, e () Um plano para investigar causas de heterogeneidade () Justificativa para qualquer alteração do protocolo | () Sim (X) Sim parcial () Não | Para Sim parcial: Os autores afirmam que eles escreveram um protocolo ou guia que incluía TODOS os seguintes? (X) Pergunta de pesquisa da revisão (X) Estratégia de busca (X) Avaliação do risco de viés Para sim? Assim como para o sim parcial, adicionalmente o protocolo deve ser registrado e deve ter especificado: () Uma meta-análise/plano de síntese, se apropriado, e () Um plano para investigar causas de heterogeneidade () Justificativa para qualquer alteração do protocolo |
| 3- Os autores da revisão explicaram sua seleção dos desenhos de estudos para inclusão na revisão? | (x) Sim () Não | Para Sim, a revisão deve satisfazer UM dos seguintes: (x) Explicação para incluir somente um ECR | (x) Sim () Não | Para Sim, a revisão deve satisfazer UM dos seguintes: (x) Explicação para incluir somente um ECR |

| | | | | |
|--|---------------------------------------|---|---------------------------------------|---|
| | | () ou explicação para incluir somente ensaios clínicos não randomizados | | () ou explicação para incluir somente ensaios clínicos não randomizados |
| | | () ou explicação para incluir ambos ECR e ensaios clínicos não randomizados | | () ou explicação para incluir ambos ECR e ensaios clínicos não randomizados |
| 4- Os autores da revisão utilizaram uma estratégia abrangente da literatura? | () Sim (X) Sim parcial () Não | Para Sim parcial (todos os seguintes): (X) Pesquisaram pelo menos 2 bases de dados (relevante para pergunta de pesquisa) (X) Forneceram palavra-chave e/ou estratégia de busca (X) Justificaram limitações nas publicações (ex: idioma) Para Sim, deter também (todos os seguintes)? () Buscaram em listas de referências/bibliografia dos estudos incluídos (x) Buscaram estudos/registros de estudos incluídos/ Consultou especialistas na área (x) Onde relevante, buscaram por literatura cinzenta (X) Conduziram busca dentro de 24 meses da conclusão da revisão | () Sim (X) Sim parcial () Não | Para Sim parcial (todos os seguintes): (X) Pesquisaram pelo menos 2 bases de dados (relevante para pergunta de pesquisa) (X) Forneceram palavra-chave e/ou estratégia de busca (X) Justificaram limitações nas publicações (ex: idioma) Para Sim, deter também (todos os seguintes)? (X) Buscaram em listas de referências/bibliografia dos estudos incluídos () Buscaram estudos/registros de estudos incluídos/ Consultou especialistas na área (x) Onde relevante, buscaram por literatura cinzenta (X) Conduziram busca dentro de 24 meses da conclusão da revisão |
| 5- Os autores da revisão realizaram a seleção dos estudos em duplicata? | (X) Sim () Não | Se sim, um dos seguintes: (X) pelo menos dois revisores independentemente concordaram na seleção dos estudos elegíveis e obtiveram consenso de quais estudos incluir () OU dois revisores selecionaram uma amostra de estudos e elegíveis e obtiveram uma boa concordância (pelo menos 80%) com o restante selecionado por um revisor | (x) Sim () Não | Se sim, um dos seguintes: (x) pelo menos dois revisores independentemente concordaram na seleção dos estudos elegíveis e obtiveram consenso de quais estudos incluir () OU dois revisores selecionaram uma amostra de estudos e elegíveis e obtiveram uma boa concordância (pelo menos 80%) com o restante selecionado por um revisor |

| | | | | |
|---|--------------------|---|--------------------|---|
| 6- Os autores da revisão realizaram a extração de dados em duplicata? | (X) Sim () Não | Se sim, um dos seguintes: (X) Pelo menos dois revisores obtiveram consenso sobre qual dado extrair dos estudos incluídos () OU revisores extraíram dados de uma amostra de estudos elegíveis E obtiveram uma boa concordância (pelo menos 80%) com o restante selecionado por um revisor | (x) Sim () Não | Se sim, um dos seguintes: (x) Pelo menos dois revisores obtiveram consenso sobre qual dado extrair dos estudos incluídos () OU revisores extraíram dados de uma amostra de estudos elegíveis E obtiveram uma boa concordância (pelo menos 80%) com o restante selecionado por um revisor |
|---|--------------------|---|--------------------|---|

| | | | | |
|--|---------------------------------------|--|---------------------------------------|--|
| 7- Os autores da revisão forneceram uma lista dos estudos excluídos e justificaram as exclusões? | () Sim () Sim parcial (X) Não | Para Sim parcial: () Forneceram uma lista de todos os estudos potencialmente relevantes que foram lidos no formato de texto completo, mas excluídos da revisão Para Sim, deve ter também: () Justificaram a exclusão da revisão de cada estudo potencialmente relevante | () Sim () Sim parcial (X) Não | Para Sim parcial: () Forneceram uma lista de todos os estudos potencialmente relevantes que foram lidos no formato de texto completo, mas excluídos da revisão Para Sim, deve ter também: () Justificaram a exclusão da revisão de cada estudo potencialmente relevante |
|--|---------------------------------------|--|---------------------------------------|--|

| | | | | |
|---|---------------------------------------|---|---------------------------------------|---|
| 8- Os autores da revisão descreveram os estudos incluídos em detalhes quando adequados? | () Sim (x) Sim parcial () Não | Para Sim parcial (TODOS os seguintes): (X) Descreveram população (X) Descreveram intervenções (X) Descreveram comparadores (X) Descreveram desfechos (X) Descreveram os desenhos de estudos Para Sim, deve ter também TODOS os seguintes: (x) Descreveram população em detalhes (x) Descreveram intervenções em | (x) Sim () Sim parcial () Não | Para Sim parcial (TODOS os seguintes): () Descreveram população () Descreveram intervenções () Descreveram comparadores () Descreveram desfechos () Descreveram os desenhos de estudos Para Sim, deve ter também TODOS os seguintes: () Descreveram população em detalhes () Descreveram intervenções em |
|---|---------------------------------------|---|---------------------------------------|---|

detalhes (incluindo doses onde relevante)

(x) Descreveram comparadores em detalhes (incluindo doses onde relevante)

() Descreveram o cenário do estudo

(x) Tempo de seguimento

detalhes (incluindo doses onde relevante)

() Descreveram comparadores em detalhes (incluindo doses onde relevante)

() Descreveram o cenário do estudo

() Tempo de seguimento

9- Os autores da revisão utilizaram uma técnica satisfatória para avaliar o risco de viés (RoB) nos estudos individuais que foram incluídos na revisão?

ECR

() Sim

() Sim parcial

(x) Não

() Incluído somente ensaios clínicos não randomizados

Ensaio clínico não-randomizado

() Sim

() Sim Parcial

() Não

() Incluído somente

Ensaio Clínico randomizados

ECR

Para Sim Parcial, deve ser avaliado RoB de:

() Alocação não oculta, e

() Falta de seguimento de pacientes e avaliadores quando avaliaram desfechos (desnecessário para desfechos objetivos como todas as causas de mortalidade)

Para Sim, deve ter também TODOS os seguintes:

() Sequência de alocação que não foi verdadeiramente randomizada, e

() Seleção de resultados relatados entre múltiplas mensurações ou análises de um desfecho específico

Ensaio Clínico não-randomizado

Para Sim Parcial, deve ser avaliado RoB de:

() De confusão, e

() De viés de seleção

Para Sim, deve ser avaliado também RoB:

() Métodos utilizados para verificar exposição e desfechos, e

() Seleção de resultado relatado entre várias mensurações e análises

ECR

() Sim

() Sim parcial

(x) Não

() Incluído somente ensaios clínicos não randomizados

Ensaio clínico não-randomizado

() Sim

() Sim Parcial

() Não

() Incluído somente

Ensaio Clínico randomizados

ECR

Para Sim Parcial, deve ser avaliado RoB de:

() Alocação não oculta, e

() Falta de seguimento de pacientes e avaliadores quando avaliaram desfechos (desnecessário para desfechos objetivos como todas as causas de mortalidade)

Para Sim, deve ter também TODOS os seguintes:

() Sequência de alocação que não foi verdadeiramente randomizada, e

() Seleção de resultados relatados entre múltiplas mensurações ou análises de um desfecho específico

Ensaio Clínico não-randomizado

Para Sim Parcial, deve ser avaliado RoB de:

() De confusão, e

() De viés de seleção

Para Sim, deve ser avaliado também RoB:

() Métodos utilizados para verificar exposição e desfechos, e

() Seleção de resultado relatado entre várias mensurações e análises

| | | de um desfecho específico | | de um desfecho específico |
|--|--|--|--|--|
| 10- Os autores da revisão relataram as fontes de financiamento para os estudos incluídos na revisão? | () Sim (x) Não | Para Sim: () Deve ter relatado as fontes de financiamento para estudos individuais incluídos na revisão. Nota: Relatando que os revisores procuraram essas informações mas não foi relatada pelos autores do estudo também qualifica. | () Sim (X) Não | Para Sim: () Deve ter relatado as fontes de financiamento para estudos individuais incluídos na revisão. Nota: Relatando que os revisores procuraram essas informações mas não foi relatada pelos autores do estudo também qualifica. |
| 11- Se a meta-análise foi realizada, os autores da revisão utilizaram métodos apropriados para combinação de resultados? | (x) Sim () Não () Não foi conduzida meta-análise | ECR Para Sim: (x) Os autores justificaram a combinação dos dados na meta-análise (x) E eles utilizaram uma técnica ponderada apropriada para combinar resultados do estudo, ajustando para heterogeneidade, se presentes. (x) E investigou as causas de qualquer heterogeneidade. Ensaaios clínicos não-randomizados Para Sim: () Os autores justificaram a combinação dos dados na meta-análise () E eles utilizaram uma técnica ponderada apropriada para combinar resultados do estudo, ajustando para heterogeneidade, se presentes. () E eles combinaram estatisticamente as estimativas de efeitos de ensaios clínicos não-randomizados que foram ajustados para confundidores, em vez de combinar dados brutos, ou justificado combinando dados brutos quando | () Sim (x) Não () Não foi conduzida meta-análise | ECR Para Sim: (x) Os autores justificaram a combinação dos dados na meta-análise () E eles utilizaram uma técnica ponderada apropriada para combinar resultados do estudo, ajustando para heterogeneidade, se presentes. () E investigou as causas de qualquer heterogeneidade. Ensaaios clínicos não-randomizados Para Sim: () Os autores justificaram a combinação dos dados na meta-análise () E eles utilizaram uma técnica ponderada apropriada para combinar resultados do estudo, ajustando para heterogeneidade, se presentes. () E eles combinaram estatisticamente as estimativas de efeitos de ensaios clínicos não-randomizados que foram ajustados para confundidores, em vez de combinar dados brutos, ou justificado combinando dados brutos quando |

| | | | | |
|--|--|---|--|---|
| | | estimativas de efeitos ajustados não estavam disponíveis | | estimativas de efeitos ajustados não estavam disponíveis |
| | | () E eles relataram estimativas sumárias separadas para ECRs e ensaios clínicos não-randomizados quando ambos foram incluídos na revisão. | | () E eles relataram estimativas sumárias separadas para ECRs e ensaios clínicos não-randomizados quando ambos foram incluídos na revisão. |
| 12- Se a meta-análise foi realizada os autores da revisão avaliaram o impacto potencial do risco de viés dos estudos individuais sobre os resultados da meta-análise ou outra síntese de evidências? | () Sim (x) Não () Não foi conduzida meta-análise | Para Sim: () incluíram apenas ECR com baixo risco de viés. () OU, se a estimativa combinada for baseada em ECRs e/ou Ensaios clínicos não-randomizados na variável risco de viés, os autores realizaram análises para investigar o possível impacto de risco de viés em estimativas sumárias de efeito. | () Sim (x) Não () Não foi conduzida meta-análise | Para Sim: () incluíram apenas ECR com baixo risco de viés. () OU, se a estimativa combinada for baseada em ECRs e/ou Ensaios clínicos não-randomizados na variável risco de viés, os autores realizaram análises para investigar o possível impacto de risco de viés em estimativas sumárias de efeito. |
| 13- Os autores da revisão levaram em conta o risco de viés dos estudos individuais ao interpretar/discutir os resultados da revisão? | () Sim (x) Não | Para Sim: () incluíram apenas ECRs com baixo risco de viés () OU, se ECRs com risco de viés moderado ou alto, ou ensaios clínicos não-randomizados foram incluídos, a revisão forneceu uma discussão sobre o provável impacto do Risco de viés aos resultados. | () Sim (x) Não | Para Sim: () incluíram apenas ECRs com baixo risco de viés () OU, se ECRs com risco de viés moderado ou alto, ou ensaios clínicos não-randomizados foram incluídos, a revisão forneceu uma discussão sobre o provável impacto do Risco de viés aos resultados. |
| 14- Os autores da revisão forneceram na discussão uma explicação satisfatória de qualquer heterogeneidade observada nos resultados da revisão? | () Sim (x) Não | Para Sim: () Não houve heterogeneidade significativa nos resultados () OU se a heterogeneidade estava presente, os autores realizaram uma investigação de fontes de qualquer heterogeneidade nos resultados e discutiram o impacto dessa nos resultados da revisão. | () Sim (x) Não | Para Sim: () Não houve heterogeneidade significativa nos resultados () OU se a heterogeneidade estava presente, os autores realizaram uma investigação de fontes de qualquer heterogeneidade nos resultados e discutiram o impacto dessa nos resultados da revisão. |
| 15- Se eles realizaram síntese | () Sim | Para Sim: | () Sim | Para Sim: |

| | | | | |
|--|---|--|---|--|
| quantitativa, os autores da revisão realizaram uma adequada investigação do viés de publicação (viés de pequeno estudo) e discutiram seu provável impacto nos resultados da revisão? | (x) Não () Não foi conduzida meta-análise | () realizaram testes gráficos ou estatístico para viés de publicação e discutiram a probabilidade e magnitude do impacto do viés de publicação. | (x) Não () Não foi conduzida meta-análise | () realizaram testes gráficos ou estatístico para viés de publicação e discutiram a probabilidade e magnitude do impacto do viés de publicação. |
| 16- Os autores da revisão relataram qualquer potencial fonte de conflito de interesse, incluindo qualquer financiamento que eles receberam para condução da revisão? | (x) Sim () Não | Para SIM: (X) Os autores relataram não conflitos de interesse OU () Os autores descreveram as fontes de financiamento e como lidaram com potenciais conflitos de interesse. | (x) Sim () Não | Para SIM: (x) Os autores relataram não conflitos de interesse OU () Os autores descreveram as fontes de financiamento e como lidaram com potenciais conflitos de interesse. |

Fonte: Shea *et al.*, 2017 (90)

Formulário de avaliação de qualidade de estudos de avaliações econômicas.

| | Hettle, 2018 (76) | Espinoza, 2021 (77) |
|--|--|--|
| a. Delineamento do estudo | | |
| 1. A pergunta do estudo foi feita de forma adequada, clara e passível de ser respondida? | (x) Sim () Não () Não está claro | (x) Sim () Não () Não está claro |
| 2. A população-alvo do estudo foi descrita de forma clara? | (x) Sim () Não () Não está claro | (x) Sim () Não () Não está claro |
| 3. As principais alternativas foram incluídas no estudo, bem como foi fornecida uma descrição abrangente das alternativas analisadas? | (x) Sim () Não () Não está claro | (x) Sim () Não () Não está claro |
| 4. O horizonte temporal do modelo foi longo o suficiente para refletir as principais diferenças - de custo e de desfecho em saúde - entre as estratégias analisadas? | (x) Sim () Não () Não está claro | (x) Sim () Não () Não está claro |
| 5. A perspectiva do estudo foi informada? | (x) Sim () Não () Não está claro | (x) Sim () Não () Não está claro |
| 6. O estudo analisa tanto custos quanto desfechos em saúde? | (x) Sim () Não () Não está claro | (x) Sim () Não () Não está claro |

| | | |
|---|--|--|
| 7. O tipo de avaliação econômica foi informado? | (x) Sim () Não () Não está claro | (x) Sim () Não () Não está claro |
|---|--|--|

b. Mensuração dos desfechos em saúde e dos custos

| Desfechos em saúde | | |
|--|---|---|
| 9. As medidas de desfecho em saúde foram descritas de forma clara e são pertinentes à pergunta do estudo? | (x) Sim () Não () Não está claro | (x) Sim () Não () Não está claro |
| 10. As fontes das estimativas dos desfechos em saúde foram descritas e justificadas e estão em consonância com a população alvo? | (x) Sim () Não () Não está claro | (x) Sim () Não () Não está claro |
| 11. Foram utilizados métodos e suposições para extrapolar resultados de curto prazo em resultados finais (de médio ou longo prazos), sendo eles descritos e justificados? | (x) Sim () Não () Não está claro () Não aplicável | (x) Sim () Não () Não está claro () Não aplicável |
| 12. Se as estimativas dos desfechos em saúde provieram de ensaio clínico, o protocolo de pesquisa reflete o que ocorreria regularmente na prática clínica? | () Sim () Não (x) Não está claro () Não aplicável | () Sim () Não () Não está claro (x) Não aplicável |
| 13. Se as estimativas dos desfechos em saúde provieram de revisão sistemática, a qualidade da evidência foi informada? | () Sim () Não () Não está claro (x) Não aplicável | () Sim () Não (x) Não está claro () Não aplicável |
| 14. Se as estimativas dos desfechos em saúde provieram de estudos observacionais ou de suposições, o uso dessas informações deveu-se pela ausência de evidência de melhor qualidade? | () Sim () Não () Não está claro (x) Não aplicável | () Sim () Não () Não está claro (x) Não aplicável |
| Custos | | |
| 15. Os custos foram descritos de forma clara? | (x) Sim () Não () Não está claro | (x) Sim () Não () Não está claro |
| 16. A mensuração dos custos está de acordo com a perspectiva adotada no estudo? | (x) Sim () Não () Não está claro | (x) Sim () Não () Não está claro |
| 17. O método adotado para apuração dos custos foi descrito e adequado? | (x) Sim () Não () Não está claro | (x) Sim () Não () Não está claro |
| 18. Houve informação sobre a moeda e o período em que os custos foram coletados? | () Sim (x) Não () Não está claro | (x) Sim () Não () Não está claro |
| 19. Se os custos foram coletados em diferentes períodos, houve ajuste pela inflação? | () Sim () Não (x) Não está claro | () Sim () Não (x) Não está claro |

| | | |
|--|--|--|
| 20. Custos e desfechos futuros foram ajustados pela mesma taxa de desconto, e esta foi adequada? | <input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não está claro <input type="checkbox"/> Não aplicável | <input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não está claro <input type="checkbox"/> Não aplicável |
|--|--|--|

c. Análise e interpretação dos resultados

Modelo analítico

| | | |
|--|--|--|
| 21. Foi utilizado um modelo analítico e este é adequado aos objetivos propostos no estudo? | <input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não está claro <input type="checkbox"/> Não aplicável | <input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não está claro <input type="checkbox"/> Não aplicável |
| 22. Os estados de saúde representados no modelo analítico refletem o processo biológico da doença e as consequências do uso das tecnologias em investigação? | <input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não está claro <input type="checkbox"/> Não aplicável | <input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não está claro <input type="checkbox"/> Não aplicável |
| 23. A incerteza metodológica foi contornada? | <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/> Não está claro | <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/> Não está claro |
| 24. A incerteza estrutural foi contornada? | <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/> Não está claro | <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/> Não está claro |
| 25. A incerteza quanto à heterogeneidade foi contornada? | <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/> Não está claro | <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/> Não está claro |
| 26. A incerteza quanto aos parâmetros foi contornada? | <input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não está claro | <input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não está claro |

Resultados

| | | |
|---|--|--|
| 27. A apresentação dos resultados do estudo foi baseada em algum tipo de razão entre custos e desfechos em saúde? | <input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não está claro | <input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não está claro |
| 28. A discussão dos resultados do estudo foi ampla o suficiente, incluindo os principais aspectos relevantes aos pacientes e ao tomador de decisão? | <input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não está claro | <input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não está claro |
| 29. Houve informação sobre a consistência interna do modelo? | <input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não está claro | <input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não está claro |
| 30. Houve informação sobre a consistência externa do modelo? | <input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não está claro | <input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não está claro |

d. Informações gerais

| | | |
|--|--|--|
| 31. A fonte de financiamento do estudo foi descrita de forma adequada? | <input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não está claro | <input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não está claro |
|--|--|--|

| | | |
|---|--|--|
| 32. Os autores declararam seus potenciais conflitos de interesse? | <input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não está claro | <input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não está claro |
| 33. O estudo foi aprovado por alguma instituição habilitada em ética em pesquisa? | <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/> Não está claro | <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/> Não está claro |

Fonte: Silva *et al.*, 2014. (91)

ANEXO 5. ESTUDOS EXCLUÍDOS

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

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

| Autor | Ano | Referência | Motivo da exclusão |
|-------------------------------------|------|------------|---|
| 1. Giovannoni <i>et al.</i> | 2011 | (67) | Comparador. O comparador (placebo) não está de acordo com a PICO. |
| 2. Rammohan <i>et al.</i> | 2012 | (68) | Comparador. O comparador (placebo) não está de acordo com a PICO. |
| 3. Lucchetta <i>et al.</i> | 2018 | (92) | População. Sem dados para pacientes com EMRR altamente ativa. |
| 4. Cook <i>et al.</i> | 2019 | (73) | Comparador. O comparador (placebo) não está de acordo com a PICO. |
| 5. Giovannoni <i>et al.</i> | 2019 | (70) | Comparador. O comparador (placebo) não está de acordo com a PICO. |
| 6. Lucchetta <i>et al.</i> | 2019 | (93) | População. Sem dados para pacientes com EMRR altamente ativa. |
| 7. Leist <i>et al.</i> | 2020 | (74) | Comparador. O comparador (placebo) não está de acordo com a PICO. |
| 8. Giovannoni <i>et al.</i> | 2020 | (94) | População. Sem dados para pacientes com EMRR altamente ativa. |
| 9. Sellner <i>et al.</i> | 2020 | (95) | População. Sem dados para pacientes com EMRR altamente ativa. |
| 10. Giovannoni <i>et al.</i> | 2020 | (75) | Mídia não recomendada (resumo de congresso) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde. (62) |
| 11. Samjoo <i>et al.</i> | 2020 | (96) | População. Sem dados para pacientes com EMRR altamente ativa. |
| 12. Vermersch <i>et al.</i> | 2021 | (72) | Comparador. O comparador (placebo) não está de acordo com a PICO. |

ANEXO 6. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA – GRADE

| Certainty assessment | | | | | | | |
|--|-------------------------------|---------------|----------------|--------------------|--------------------|----------------------|-------------------|
| Nº dos estudos | Delineamento do estudo | Risco de viés | Inconsistência | Evidência indireta | Imprecisão | Outras considerações | Certainty |
| Progressão da incapacidade sustentada em seis meses | | | | | | | |
| 2 | ensaios clínicos randomizados | não grave | não grave | não grave | grave ^b | nenhum | ⊕⊕⊕○ MODERAD A |
| Progressão da incapacidade sustentada em três meses | | | | | | | |
| 2 | ensaios clínicos randomizados | não grave | não grave | não grave | grave ^b | nenhum | ⊕⊕⊕○ MODERAD A |
| Proporção de pacientes livres de surtos | | | | | | | |
| 1 | ensaios clínicos randomizados | não grave | não grave | grave ^a | grave ^b | nenhum | ⊕⊕○○ BAIXA |
| NEDA | | | | | | | |
| 1 | ensaios clínicos randomizados | não grave | não grave | grave ^a | grave ^b | nenhum | ⊕⊕○○ BAIXA |
| Taxa anualizada de surtos | | | | | | | |
| 2 | ensaios clínicos randomizados | não grave | não grave | não grave | grave ^b | nenhum | ⊕⊕⊕○ MODERAD A |
| Segurança | | | | | | | |
| 1 | ensaios clínicos randomizados | não grave | não grave | grave ^a | não grave | nenhum | ⊕⊕⊕○ MODERAD A |

a. População não atende exatamente aos critérios de doença altamente ativa utilizados no SUS.

b. ICr 95% incluindo benefícios e riscos com o uso da intervenção

ANEXO 7. MICROCASTING

Sintomas flu-like

| | Frequência | Quantidade | Custo unitário | Custo Total | Fonte | Código |
|----------------------|------------|------------|----------------|------------------|----------------|----------------|
| Consulta médica | 100% | 2 | R\$ 10,00 | R\$ 20,00 | SIGTAP 05/2021 | 03.01.01.007-2 |
| Hemograma completo | 50% | 1 | R\$ 4,11 | R\$ 2,06 | SIGTAP 05/2021 | 02.02.02.038-0 |
| VHS | 50% | 1 | R\$ 2,73 | R\$ 1,37 | SIGTAP 05/2021 | 02.02.02.015-0 |
| Proteína C reativa | 50% | 1 | R\$ 2,83 | R\$ 1,42 | SIGTAP 05/2021 | 02.02.03.020-2 |
| Radiografia de tórax | 50% | 1 | R\$ 9,50 | R\$ 4,75 | SIGTAP 05/2021 | 02.04.03.015-3 |
| TOTAL | | | | R\$ 29,59 | | |

Hipersensibilidade

| | % em uso | Quantidade | Custo unitário | Custo total | Fonte | Código |
|---------------------------|----------|------------|----------------|-------------------|----------------|----------------|
| Hospitalização | 50% | 1 | R\$ 424,68 | R\$ 212,34 | TABNET, 2019 | 03.03.08.008-6 |
| Consulta com especialista | 100% | 2 | R\$ 10,00 | R\$ 20,00 | SIGTAP 05/2021 | 03.01.01.007-2 |
| Hemograma | 100% | 1 | R\$ 4,11 | R\$ 4,11 | SIGTAP 05/2021 | 02.02.02.038-0 |
| Glicose | 100% | 1 | R\$ 1,85 | R\$ 1,85 | SIGTAP 05/2021 | 02.02.01.047-3 |
| Sódio | 100% | 1 | R\$ 1,85 | R\$ 1,85 | SIGTAP 05/2021 | 02.02.01.063-5 |
| Potássio | 100% | 1 | R\$ 1,85 | R\$ 1,85 | SIGTAP 05/2021 | 02.02.01.060-0 |
| AST | 100% | 1 | R\$ 2,01 | R\$ 2,01 | SIGTAP 05/2021 | 02.02.01.064-3 |
| ALT | 100% | 1 | R\$ 2,01 | R\$ 2,01 | SIGTAP 05/2021 | 02.02.01.065-1 |
| Ureia | 100% | 1 | R\$ 1,85 | R\$ 1,85 | SIGTAP 05/2021 | 02.02.01.069-4 |
| Creatinina | 100% | 1 | R\$ 1,85 | R\$ 1,85 | SIGTAP 05/2021 | 02.02.01.031-7 |
| TOTAL | | | | R\$ 249,72 | | |

Evento gastrointestinal

| | Frequência | Quantidade | Custo unitário | Custo Total | Fonte | Código |
|---------------------------|------------|------------|----------------|------------------|----------------|----------------|
| Consulta médica | 100% | 2 | R\$ 10,00 | R\$ 20,00 | SIGTAP 05/2021 | 03.01.01.007-2 |
| Loperamida 12 mg/dia | 100% | 10 | R\$ 0,75 | R\$ 7,48 | BPS 05/2021 | BR0273264 |
| Escopolamina + dipirona | 100% | 15 | R\$ 0,37 | R\$ 5,62 | BPS 05/2021 | BR0270620 |
| Metoclopramida 10mg | 100% | 5 | R\$ 0,15 | R\$ 0,74 | BPS 05/2021 | BR0267312 |
| Bromoprida 10mg | 100% | 5 | R\$ 0,16 | R\$ 0,81 | BPS 05/2021 | BR0269954 |
| Hemograma | 100% | 1 | R\$ 4,11 | R\$ 4,11 | SIGTAP 05/2021 | 02.02.02.038-0 |
| Glicose | 100% | 1 | R\$ 1,85 | R\$ 1,85 | SIGTAP 05/2021 | 02.02.01.047-3 |
| Ureia | 100% | 1 | R\$ 1,85 | R\$ 1,85 | SIGTAP 05/2021 | 02.02.01.069-4 |
| Creatinina | 100% | 1 | R\$ 1,85 | R\$ 1,85 | SIGTAP 05/2021 | 02.02.01.031-7 |
| Sódio | 100% | 1 | R\$ 1,85 | R\$ 1,85 | SIGTAP 05/2021 | 02.02.01.063-5 |
| Potássio | 100% | 1 | R\$ 1,85 | R\$ 1,85 | SIGTAP 05/2021 | 02.02.01.060-0 |
| VHS | 100% | 1 | R\$ 2,73 | R\$ 2,73 | SIGTAP 05/2021 | 02.02.02.015-0 |
| Ultrasonografia abdominal | 100% | 1 | R\$ 37,95 | R\$ 37,95 | SIGTAP 05/2021 | 02.05.02.004-6 |
| TOTAL | | | | R\$ 88,69 | | |

Infecção severa

| | % em uso | Quantidade | Custo unitário | Custo Total | Fonte | Código |
|----------------------|----------|------------|----------------|---------------------|----------------|----------------|
| Hospitalização | 100% | 1 | R\$ 1.041,20 | R\$ 1.041,20 | TABNET, 2019 | 03.03.14.015-1 |
| Consulta médica | 100% | 3 | R\$ 10,00 | R\$ 30,00 | SIGTAP 05/2021 | 03.01.01.007-2 |
| Hemograma completo | 100% | 2 | R\$ 4,11 | R\$ 8,22 | SIGTAP 05/2021 | 02.02.02.038-0 |
| VHS | 100% | 2 | R\$ 2,73 | R\$ 5,46 | SIGTAP 05/2021 | 02.02.02.015-0 |
| Proteína C reativa | 100% | 2 | R\$ 2,83 | R\$ 5,66 | SIGTAP 05/2021 | 02.02.03.020-2 |
| Radiografia de tórax | 100% | 1 | R\$ 9,50 | R\$ 9,50 | SIGTAP 05/2021 | 02.04.03.015-3 |
| TC tórax | 40% | 1 | R\$ 136,41 | R\$ 54,56 | SIGTAP 05/2021 | 02.06.02.003-1 |
| TOTAL | | | | R\$ 1.154,60 | | |

Leucoencefalomiopatia multifocal progressiva

| | Frequência | Quantidade | Custo unitário | Custo Total | Fonte | Código |
|---|------------|------------|----------------|---------------------|----------------|----------------|
| Hospitalização | 100% | 1 | R\$ 1.493,62 | R\$ 1.493,62 | TABNET, 2019 | 03.03.04.022-0 |
| Consulta médica | 100% | 1 | R\$ 10,00 | R\$ 10,00 | SIGTAP 05/2021 | 03.01.01.007-2 |
| TC crânio | 100% | 1 | R\$ 97,44 | R\$ 97,44 | SIGTAP 05/2021 | 02.06.01.007-9 |
| RNM crânio | 100% | 1 | R\$ 268,75 | R\$ 268,75 | SIGTAP 05/2021 | 02.07.01.006-4 |
| Punção líquor | 100% | 1 | R\$ 7,04 | R\$ 7,04 | SIGTAP 05/2021 | 02.01.01.063-1 |
| Exame líquor - contagem específica de célu | 100% | 1 | R\$ 1,89 | R\$ 1,89 | SIGTAP 05/2021 | 02.02.09.005-1 |
| Exame líquor - contagem global de células | 100% | 1 | R\$ 1,89 | R\$ 1,89 | SIGTAP 05/2021 | 02.02.09.006-0 |
| Exame líquor - eletroforese proteínas | 100% | 1 | R\$ 5,23 | R\$ 5,23 | SIGTAP 05/2021 | 02.02.09.015-9 |
| Exame líquor - pesquisa de caracteres físicos | 100% | 1 | R\$ 1,89 | R\$ 1,89 | SIGTAP 05/2021 | 02.02.09.023-0 |
| Biópsia estereotáxica | 100% | 1 | R\$ 3.101,71 | R\$ 3.101,71 | TABNET, 2019 | 02.01.01.053-4 |
| Exame anatomopatológico | 100% | 1 | R\$ 24,00 | R\$ 24,00 | SIGTAP 05/2021 | 02.03.02.003-0 |
| Presdnisolona 60mg/dia | 100% | 90 | R\$ 0,22 | R\$ 19,93 | BPS 05/2021 | 5.07747E+14 |
| TOTAL | | | | R\$ 5.033,39 | | |

Recursos para infusão (endovenosa)

| | % em uso | Quantidade | Custo unitário | Custo total | Fonte | Código |
|--|----------|------------|----------------|------------------|----------------|----------------|
| Serviços profissionais (consulta enfermagem) | 100% | 1 | R\$ 6,30 | R\$ 6,30 | SIGTAP 08/2018 | 03.01.01.004-8 |
| Serviços profissionais (infusão) | 100% | 1 | R\$ 0,63 | R\$ 0,63 | SIGTAP 08/2018 | 03.01.10.001-2 |
| Agulha descartável | 100% | 1 | R\$ 0,16 | R\$ 0,16 | BPS | BR0279678 |
| Compressa de gaze estéril | 100% | 1 | R\$ 0,60 | R\$ 0,60 | Revista SIMPRO | - |
| Equipo com câmara graduada micro-hart 1 | 100% | 1 | R\$ 1,42 | R\$ 1,42 | BPS | BR0428801 |
| Luvas de procedimento (par) | 100% | 1 | R\$ 0,25 | R\$ 0,25 | Revista SIMPRO | - |
| Luva descartável 7,5 | 100% | 1 | R\$ 0,96 | R\$ 0,96 | Revista SIMPRO | - |
| Máscara descartável | 100% | 1 | R\$ 0,11 | R\$ 0,11 | Revista SIMPRO | - |
| Seringa descartável 20 ml | 100% | 1 | R\$ 1,44 | R\$ 1,44 | Revista SIMPRO | - |
| Gorro descartável com tiras | 100% | 1 | R\$ 0,20 | R\$ 0,20 | Revista SIMPRO | - |
| Espadrado 10 x 4,5 (cm) - 100 cm | 100% | 1 | R\$ 0,93 | R\$ 0,93 | Revista SIMPRO | - |
| Água destilada 125 ml (frasco) | 100% | 1 | R\$ 2,12 | R\$ 2,12 | Revista SIMPRO | - |
| SF 0,9% 500 ml (frasco) | 100% | 1 | R\$ 3,17 | R\$ 3,17 | Revista SIMPRO | - |
| Álcool 70, 1 litro | 100% | 0 | R\$ 3,22 | R\$ 0,32 | BPS | BR0269941 |
| CUSTO TOTAL DA INFUSÃO | | | | R\$ 18,61 | | |

ANEXO 8. CLASSIFICAÇÃO DOS TRATAMENTOS DE EM E MECANISMO DE AÇÃO DE MAVENCLAD® (CLADRIBINA ORAL)

Os medicamentos para tratamento da EM se classificam em: tratamento de manutenção e terapia de reconstituição imunológica. A principal diferença entre as duas classes de tratamento é que nos tratamentos de manutenção, a eficácia clínica está estreitamente relacionada com o período de dosagem^{1,2,3}, enquanto as terapias de reconstituição imunológica garantem que a eficácia clínica se estenda para além do período de dosagem⁴, conforme demonstrado abaixo.

Figura 1: Classificação dos tratamentos de EM

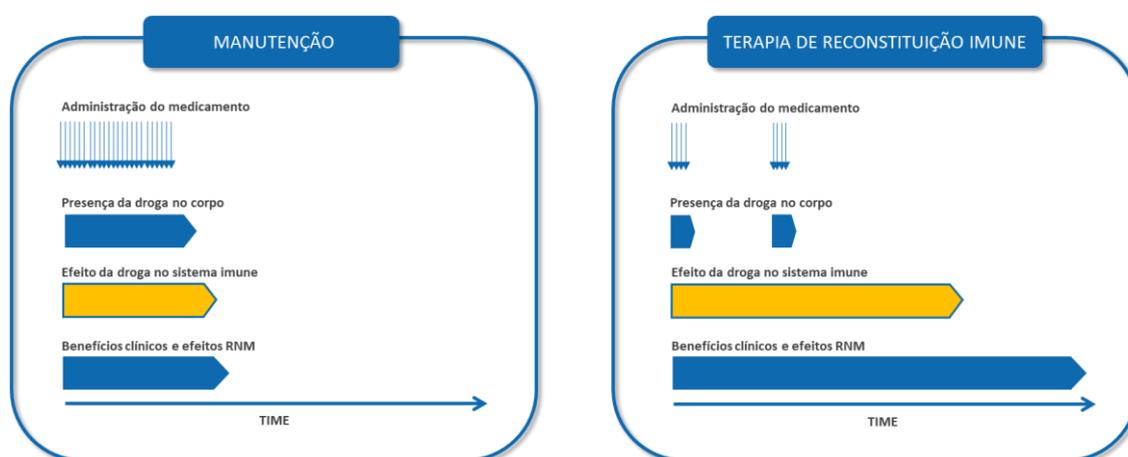


Figura adaptada de Ther Adv Neurol Disord 2019, Vol. 12: 1–16.

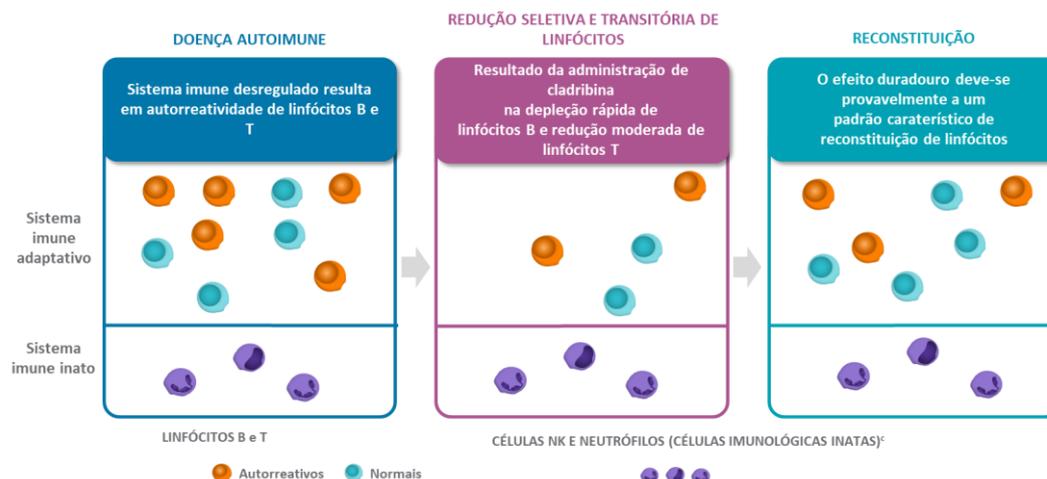
As drogas modificadoras da doença em EM comercializadas no Brasil são classificadas conforme figura abaixo. Mavenclad® (cladribina oral) é a única terapia de reconstituição imunológica seletiva, ou seja, que afeta seletivamente o sistema imune adaptativo.¹⁻²¹

Figura 2. Sistema de classificação proposto para DMDs



Assim, Mavenclad® (cladribina oral) pode alcançar uma eficácia sustentada por meio da redução seletiva e transitória das células do sistema imune adaptativo. O diagrama abaixo mostra uma representação hipotética sobre o mecanismo de ação de Mavenclad® (cladribina oral), onde a reconstituição consiste provavelmente numa combinação de alterações quantitativas e qualitativas em linfócitos. (O mecanismo pelo qual Mavenclad® (cladribina oral) exerce o seu efeito terapêutico em EM não foi completamente elucidado, mas pensa-se que o seu efeito predominante em linfócitos B e T interrompa a cascata de eventos imunes essenciais à EM. A eficácia de Mavenclad® (cladribina oral) é sustentada apesar da droga ser rapidamente eliminado do plasma (meia vida <24 h). As células *natural killer* (ou células naturais assassinas) e os neutrófilos não diminuem para menos do intervalo normal.²¹⁻³³

Figura 3. Modelo de reconstituição seletiva



Dessa forma, Mavenclad® (cladribina oral) gera um efeito mínimo nas células do sistema imune inato e uma redução imediata de células B, seguida de repopulação e uma redução modesta em populações de células T, conforme demonstrado abaixo.

Figura 4. Efeito nas células do sistema imune inato

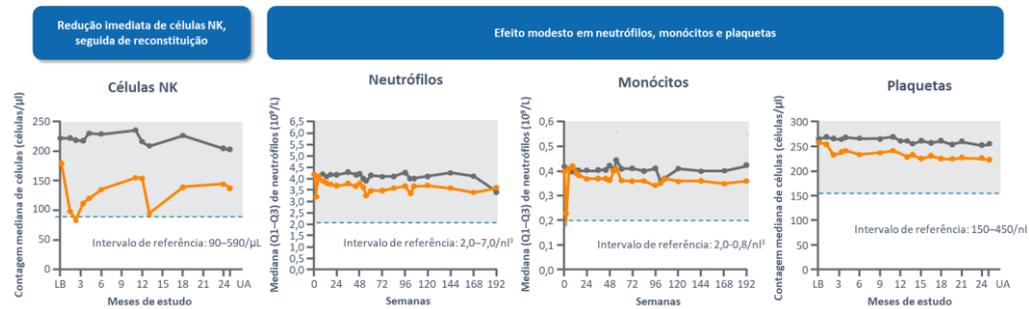


Figura adaptada de: Baker D et al. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2017;4:e360 e Soelberg Sørensen P et al. *ECTRIMS 2017 [P1141]*. Células NK: Natural killer ou células naturais assassinas.

Figura 5. Efeito em linfócitos B e T

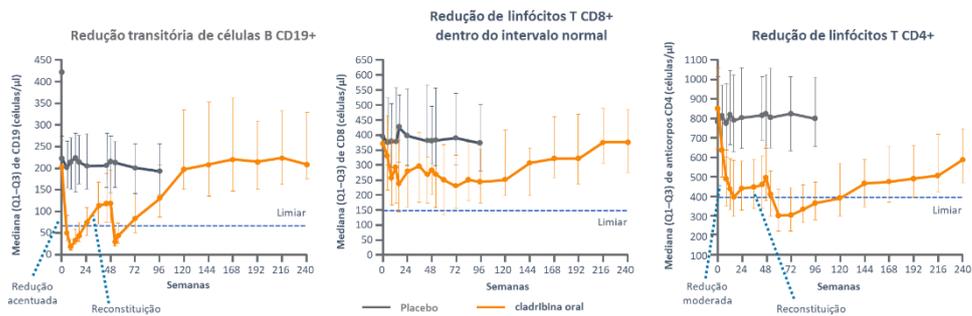


Figura adaptada de: Soelberg Sørensen P et al. *ECTRIMS 2017 [P655]*

Referências Bibliográficas

1. Pardo, G., & Jones, D. E. (2017). The sequence of disease-modifying therapies in relapsing multiple sclerosis: safety and immunologic considerations. *Journal of neurology*, 264(12), 2351-2374. Giovannoni G. *Curr Opin Neurol* 2018; 31:233-243
2. Giovannoni, G. (2018). Disease-modifying treatments for early and advanced multiple sclerosis: a new treatment paradigm. *Current opinion in neurology*, 31(3), 233-243.
3. Wiendl, H. (2017). Cladribine—an old newcomer for pulsed immune reconstitution in MS. *Nature Reviews Neurology*, 13(10), 573-574. Havrdova E. et al. *Neurology* 2017; 89:1107–16
4. Havrdova, E., Arnold, D. L., Cohen, J. A., Hartung, H. P., Fox, E. J., Giovannoni, G., ... & Coles, A. J. (2017). Alemtuzumab CARE-MS I 5-year follow-up: durable efficacy in the absence of continuous MS therapy. *Neurology*, 89(11), 1107-1116.
5. Giovannoni, G. (2017). Cladribine to treat relapsing forms of multiple sclerosis. *Neurotherapeutics*, 14(4), 874-887.
6. Giovannoni, G. Immune system resetting and long-term remission in multiple sclerosis: rationale and possibilities. A TOPEC and EXCEMED Satellite Symposium. In *3rd EAN Congress* (pp. 24-27).
7. Hamidi, V., Couto, E., Ringerike, T., & Klemp, M. (2018). A multiple treatment comparison of eleven disease-modifying drugs used for multiple sclerosis. *Journal of clinical medicine research*, 10(2), 88.\
8. Finkelsztejn, A. (2014). Multiple sclerosis: overview of disease-modifying agents. *Perspectives in medicinal chemistry*, 6, PMC-S13213.
9. Betaferon® RCM, julho de 2017
10. Avonex® RCM, maio de 2017
11. Rebif® RCM, dezembro de 2017
12. Copaxone® RCM, junho de 2017
13. Kovarik, J. (2013). From immunosuppression to immunomodulation: current principles and future strategies. *Pathobiology*, 80(6), 275-281.
14. Gilenya® RCM, abril de 2018
15. Tecfidera® RCM, novembro de 2017
16. Aubagio® RCM, maio de 2018
17. Tysabri® RCM, abril de 2018
18. Informação de prescrição de Ocrevus® para os EUA, março de 2017
19. Burman, J., Tolf, A., Hägglund, H., & Askmark, H. (2018). Autologous haematopoietic stem cell transplantation for neurological diseases. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 89(2), 147-155.
20. Lemtrada® RCM, dezembro de 2017
21. MAVENCLAD® RCM, dezembro de 2017
22. Muraro, P. A., Robins, H., Malhotra, S., Howell, M., Phippard, D., Desmarais, C., ... & Turka, L. A. (2014). T cell repertoire following autologous stem cell transplantation for multiple sclerosis. *The Journal of clinical investigation*, 124(3), 1168-1172.
23. Williams, T., Coles, A., & Azzopardi, L. (2013). The outlook for alemtuzumab in multiple sclerosis. *BioDrugs*, 27(3), 181-189.
24. Baker, D., Herrod, S. S., Alvarez-Gonzalez, C., Zalewski, L., Albor, C., & Schmierer, K. (2017). Both cladribine and alemtuzumab may effect MS via B-cell depletion. *Neurology-Neuroimmunology Neuroinflammation*, 4(4).
25. Giovannoni G et al. *N Engl J Med* 2010;362:416-26 (informações supl.)
26. Soelberg Sørensen P et al. *ENS* 2009 [P359]
27. Soelberg Sørensen P et al. *ENS* 2010 [P442]
28. Neuhaus, O., Archelos, J. J., & Hartung, H. P. (2003). Statins in multiple sclerosis: a new therapeutic option?. *Multiple Sclerosis Journal*, 9(5), 429-430.
29. Cvetanovich, G. L., & Hafler, D. A. (2010). Human regulatory T cells in autoimmune diseases. *Current opinion in immunology*, 22(6), 753-760.

30. Leist, T. P., & Weissert, R. (2011). Cladribine: mode of action and implications for treatment of multiple sclerosis. *Clinical neuropharmacology*, 34(1), 28-35.
31. Stüve O et al.ECTRIMS 2017 [P667]
32. Liliemark, J. (1997). The clinical pharmacokinetics of cladribine. *Clinical pharmacokinetics*, 32(2), 120-131.
33. Sigal, D. S., Miller, H. J., Schram, E. D., & Saven, A. (2010). Beyond hairy cell: the activity of cladribine in other hematologic malignancies. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 116(16), 2884-2896.