

Natalizumabe para tratamento da Esclerose Múltipla Remitente- Recorrente após primeira falha terapêutica

2020 Ministério da Saúde

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde

Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias em Saúde

Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-3466

Site: <http://conitec.gov.br/>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do Relatório

COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO E AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE – CMATS/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Análise Crítica

CENTRO COLABORADOR DO SUS PARA AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS E EXCELÊNCIA EM SAÚDE – CCATES

Isabella de Figueiredo Zuppo

Carolina Zampirolli Dias

Pâmela Santos Azevedo

Ludmila Peres Gargano

Natália Dias Brandão

Túlio Tadeu Sarmiento

Lucas Lima Tôrres

Nélio Ribeiro Junior

Carolina Maria Fontes Ferreira Nader

Augusto Afonso Guerra Junior

Juliana Alvares Teodoro

Francisco de Assis Acurcio

Monitoramento do Horizonte Tecnológico

Thaís Conceição Borges

Revisão

Gustavo Luís Meffe Andreoli

MARCO LEGAL

A Lei nº 8.080/1990, em seu art. 19-Q, estabelece que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde (MS). Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec).

A análise da Comissão deve ser baseada em evidências científicas, publicadas na literatura, sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas. É imprescindível que a tecnologia em saúde possua registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e, no caso de medicamentos, preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED).

Em seu art. 19-R, a legislação prevê que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem. Ou seja, a partir do momento em que o demandante protocola um pedido de análise para a Conitec, até a decisão final, o prazo máximo é de 270 (duzentos e setenta) dias.

A estrutura de funcionamento da Conitec é composta por Plenário e Secretaria-Executiva, definidas pelo Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, que regulamenta, também, suas competências, seu funcionamento e seu processo administrativo. A gestão e a coordenação das atividades da Conitec, bem como a emissão do relatório de recomendação sobre as tecnologias analisadas são de responsabilidade da Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE/MS).

O Plenário é composto por 13 (treze) membros: representantes de cada uma das 07 (sete) Secretarias do Ministério da Saúde – sendo o presidente do Plenário, o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) – e 01 (um) representante das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa; Agência Nacional de Saúde Suplementar – ANS; Conselho Nacional de Saúde – CNS; Conselho Nacional de Secretários de Saúde – Conass; Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde – Conasems; e Conselho Federal de Medicina - CFM.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas no relatório final da Conitec, que é encaminhado ao Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

O Decreto nº 7.646/2011 estipulou o prazo de 180 (cento e oitenta) dias para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas ao SUS e a efetivação de sua oferta à população brasileira.

AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

De acordo com o Decreto nº 9.795/2019, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto

orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que tem como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população¹.

A demanda de incorporação tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, de acordo com o artigo art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve apresentar número e validade do registro da tecnologia em saúde na Anvisa; evidência científica que demonstre que a tecnologia pautada é, no mínimo, tão eficaz e segura quanto aquelas disponíveis no SUS para determinada indicação; estudo de avaliação econômica comparando a tecnologia pautada com as tecnologias em saúde disponibilizadas no SUS; e preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), no caso de medicamentos.

Dessa forma, as demandas elegíveis para a avaliação pelo DGITIS são aquelas que constam no Decreto nº 7.646/2011 e devem ser baseadas nos estudos apresentados abaixo, que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

Principais tipos de estudos utilizados no processo de incorporação ou exclusão de tecnologias em saúde no âmbito do SUS.

| Tipo de Estudo | Descrição |
|--|--|
| Revisão Sistemática com ou sem metanálise | Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde |
| Parecer Técnico-científico | Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde |
| Avaliação econômica completa (estudos de custo-efetividade, custo-utilidade, custo-minimização e custo-benefício) | Estudo que avalia a eficiência da tecnologia em saúde, por meio de análise comparativa que pondera os custos dos recursos aplicados e os desfechos em termos de saúde |
| Análise de Impacto Orçamentário | Estudo que avalia o incremento ou redução no desembolso relacionado à incorporação da tecnologia em saúde |
| Monitoramento do Horizonte Tecnológico | a) Alertas: Estudos que avaliam uma tecnologia nova ou emergente para uma condição clínica. b) Informes: Estudos detalhados que apresentam o cenário de potenciais medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para uma condição clínica. c) Seções de MHT nos relatórios de recomendação: Estudos que apontam os medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para a condição clínica abordada nos relatórios de recomendação de medicamentos em análise pela Conitec. |

As tecnologias a serem avaliadas devem ser relevantes para o cidadão e para o sistema de saúde. Destaca-se que não compete ao DGITIS a realização de estudos epidemiológicos primários, que objetivam avaliar a incidência e prevalência de determinada condição clínica e estudos que visam a regulação sanitária ou de preços das tecnologias.

¹ BRASIL. Ministério da Saúde. Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2010

FIGURA

| | |
|---|----|
| FIGURA 1. Fluxograma de tratamento preconizado pelo PCDT da EM | 11 |
| FIGURA 2. Forest-plot da meta-análise direta do desfecho ARR em 12 meses | 24 |
| FIGURA 3. Forest-plot da análise de sensibilidade da meta-análise direta do desfecho ARR em 12 meses, após exclusão do estudo Koch-Henriksen et al | 24 |
| FIGURA 4. Forest-plot da meta-análise direta do desfecho de ARR em 24 meses | 25 |
| FIGURA 5. Forest-plot da meta-análise direta do desfecho do número de pacientes com ausência de surto em 12 meses | 26 |
| FIGURA 6. Forest-plot da meta-análise direta do desfecho do número de pacientes com ausência de surto em 24 meses | 26 |
| FIGURA 7. Forest-plot da meta-análise direta do desfecho de número de pacientes com progressão da incapacidade em 12 meses | 27 |
| FIGURA 8. Forest-plot da meta-análise direta do desfecho de número de pacientes com progressão da incapacidade em 24 meses | 27 |
| FIGURA 9. Forest-plot da meta-análise direta do desfecho de número de novas lesões hiperintensas em T2 em 12 meses | 28 |
| FIGURA 10. Forest-plot da meta-análise direta do desfecho de número de novas lesões hiperintensas em T2 em 24 meses | 28 |
| FIGURA 11. Forest-plot da meta-análise direta do desfecho de número de pacientes com novas lesões hiperintensas em T2 em 12 meses | 29 |
| FIGURA 12. Forest-plot da análise de sensibilidade da meta-análise direta do desfecho de número de pacientes com novas lesões hiperintensas em T2 em 12 meses, após exclusão do estudo Baroncini et al | 29 |
| FIGURA 13. Forest-plot da meta-análise direta do desfecho de número de pacientes com novas lesões hiperintensas em T2 em 24 meses | 30 |
| FIGURA 14. Forest-plot da análise de sensibilidade da meta-análise direta do desfecho de número de pacientes com novas lesões hiperintensas em T2 em 24 meses, após exclusão do estudo Baroncini et al | 30 |
| FIGURA 15. Forest-plot da meta-análise direta do desfecho de número de novas lesões captantes de gadolínio em 12 meses | 31 |
| FIGURA 16. Forest-plot da meta-análise direta do desfecho de número de novas lesões captantes de gadolínio em 24 meses | 31 |
| FIGURA 17. Meta-análise do número de pacientes com novas lesões captantes de gadolínio em 12 meses | 32 |
| FIGURA 18. Meta-análise do número de pacientes com novas lesões captantes de gadolínio em 24 meses | 32 |
| FIGURA 19. Forest-plot da meta-análise direta do desfecho de número de pacientes que atingiram NEDA-3 em 12 meses | 33 |
| FIGURA 20. Forest-plot da meta-análise direta do desfecho de número de pacientes que atingiram NEDA-3 em 24 meses | 33 |
| FIGURA 21. Forest-plot da meta-análise direta do desfecho de número de pacientes que descontinuaram o tratamento em 12 meses | 34 |
| FIGURA 22. Estrutura do modelo de Markov proposto | 41 |
| FIGURA 23. Características demográficas da população modelada | 41 |
| FIGURA 24. Matriz de transição entre estados de EDSS – EMRR | 42 |
| FIGURA 25. Matriz de transição entre estados de EDSS – EMSP | 42 |
| FIGURA 26. Probabilidade de transição para EMSP por EDSS | 42 |
| FIGURA 27. Efeitos do tratamento aplicados aos dados da história natural da doença | 43 |
| FIGURA 28. Taxa de surtos anualizada por EDSS (pacientes sem tratamento) | 43 |
| FIGURA 29. Efeitos do tratamento - Taxa de surtos | 44 |
| FIGURA 30. Taxa de descontinuação anual | 44 |
| FIGURA 31. Multiplicadores de mortalidade para EMRR por estados de EDSS | 44 |
| FIGURA 32. Utilidades - sem ocorrência de surtos | 45 |
| FIGURA 33. Custo de monitoramento | 46 |
| FIGURA 34. Custo por EDSS | 47 |
| FIGURA 35. Resultados de custo-efetividade - cenário base | 47 |
| FIGURA 36. Resultado da análise de sensibilidade probabilística: probabilidade do natalizumabe ser custo-efetivo a diferentes limiares de disposição a pagar | 48 |
| FIGURA 37. Fluxograma da seleção das evidências | 60 |
| FIGURA 38. Fluxograma de seleção dos estudos realizado pelo demandante | 64 |

QUADRO

| | |
|---|----|
| QUADRO 1: Ficha com a descrição técnica da tecnologia | 12 |
| QUADRO 2. Apresentação de preços disponíveis para a tecnologia | 14 |
| QUADRO 3. Avaliação dos estudos selecionados pelo demandante | 15 |
| QUADRO 4. Estudos complementares incluídos na nova busca | 16 |
| QUADRO 5. Características do método do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante | 39 |
| QUADRO 6. Custo dos medicamentos | 46 |

| | |
|--|----|
| QUADRO 7. Distribuição populacional estimada para o natalizumabe e demais medicamentos - cenário atual | 49 |
| QUADRO 8. Distribuição populacional por linha de tratamento - cenário alternativo considerando elegibilidade dos pacientes em alta atividade para uso de natalizumabe após primeira falha terapêutica | 50 |
| QUADRO 9. Custo anual de aquisição dos medicamentos disponíveis para tratamento da EMRR no SUS | 50 |
| QUADRO 10. Estimativa de impacto orçamentário | 51 |
| QUADRO 11. Medicamentos potenciais para pacientes com esclerose múltipla remitente recorrente após primeira falha de tratamento. | 53 |
| QUADRO 12. Estratégia de busca | 59 |
| QUADRO 13. Parâmetros para avaliação a qualidade da revisão sistemática incluída, segundo AMSTAR 2 | 61 |
| QUADRO 14. Parâmetros para avaliação da qualidade dos estudos observacionais do tipo coorte incluídos, segundo NEWCASTLE-OTTAWA | 62 |

TABELA

| | |
|---|----|
| TABELA 1. Pergunta estruturada para elaboração do relatório (PICO) | 14 |
| TABELA 2: Sumarização dos resultados dos estudos incluídos (Summary Of Findings [SOF] do software GRADE PRO) | 35 |

SUMÁRIO

| | | |
|-----|---|----|
| 1. | APRESENTAÇÃO | 6 |
| 2. | CONFLITOS DE INTERESSE..... | 6 |
| 3. | RESUMO EXECUTIVO | 7 |
| 4. | INTRODUÇÃO..... | 9 |
| | 4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos | 9 |
| | 4.2 Tratamento recomendado | 9 |
| 5. | FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA..... | 12 |
| | 5.1 Preço proposto para incorporação..... | 14 |
| 6. | EVIDÊNCIAS CLÍNICAS | 14 |
| | 6.1 Evidências apresentadas pelo demandante..... | 14 |
| | 6.2 Avaliação crítica da demanda..... | 15 |
| | 6.3 Evidência clínica..... | 16 |
| | 6.3.1 Eficácia..... | 17 |
| | 6.3.2 Efetividade..... | 19 |
| | 6.4 Qualidade metodológica dos estudos incluídos..... | 34 |
| | 6.5 Avaliação da qualidade da evidência | 34 |
| | 6.6 Conclusão das evidências | 36 |
| 7. | EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS | 38 |
| | 7.1 Dados de eficácia..... | 40 |
| | 7.2 Dados de custo | 44 |
| | 7.3 Resultados | 46 |
| | 7.4 Análise de sensibilidade | 47 |
| 8. | ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO..... | 47 |
| 9. | AVALIAÇÃO POR OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS | 50 |
| 10. | MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO | 51 |
| 11. | IMPLEMENTAÇÃO | 53 |
| 12. | CONSIDERAÇÕES FINAIS | 53 |
| 13. | RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC..... | 55 |
| 14. | CONSULTA PÚBLICA..... | 55 |
| | 14.1 Contribuições técnico-científicas | 56 |
| | 14.2 Contribuições sobre experiência ou opinião..... | 65 |
| | 14.2.8 Avaliação global das contribuições | 73 |
| 15. | RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC | 73 |
| 16. | DECISÃO | 75 |
| 17. | REFERÊNCIAS | 76 |
| 18. | APÊNDICES | 81 |
| 19. | ANEXOS..... | 85 |

1. APRESENTAÇÃO

Esse relatório se refere à análise crítica das evidências científicas apresentadas em 03/12/2019, pela Biogen Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda., sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do natalizumabe para tratamento da esclerose múltipla remitente-recorrente após primeira falha terapêutica, visando avaliar sua alteração no Sistema Único de Saúde (SUS).

2. CONFLITOS DE INTERESSES

Os autores declaram não possuir conflitos de interesses com a matéria.

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Natalizumabe (Tysabri®)

Indicação: Tratamento da esclerose múltipla remitente-recorrente (EMRR) após primeira falha terapêutica, como alternativa ao fingolimode.

Demandante: Biogen Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda.

Introdução: A Esclerose Múltipla (EM) é uma doença imunomodulada, inflamatória, desmielinizante e neurodegenerativa, que acomete usualmente adultos jovens, sendo em média duas vezes mais frequente em mulheres. A prevalência média de EM estimada para o Brasil é de 8,69/100.000 habitantes. A evolução da doença, gravidade e sintomas não são uniformes, podendo apresentar-se de formas menos ativas até formas de evolução extremamente agressivas. A EM pode ser classificada em três formas, de acordo com a evolução da incapacidade e incidência de surtos. No Brasil, o tratamento farmacológico destina-se apenas a indivíduos que apresentam a EMRR, havendo seis medicamentos disponíveis em quatro linhas de tratamento, com o natalizumabe recomendado como opção da quarta linha terapêutica.

Pergunta: O uso do natalizumabe é eficaz e seguro no tratamento da EMRR, após primeira falha ao tratamento, quando comparado ao fingolimode?

Evidências científicas: Foram incluídas três revisões sistemáticas (RS) com meta-análise em rede avaliando a eficácia e a segurança de diversos Medicamentos Modificadores do Curso da Doença (MMCD) no tratamento da EMRR, além de 21 estudos observacionais comparando a efetividade do natalizumabe frente ao fingolimode. Com relação aos desfechos primários de eficácia, foi possível observar que houve diferença estatisticamente significativa na taxa anualizada de surtos, com o resultado favorecendo o natalizumabe em uma das RS incluídas (Lucchetta et al, 2018). Já em relação ao desfecho de incidência de surtos, avaliado em 12 e 24 meses, não houve diferença entre os tratamentos aos 12 meses (Tramacere et al, 2015); e aos 24 meses foram obtidos resultados conflitantes com o estudo de Tramacere e colaboradores (2015) favorecendo o natalizumabe, ao contrário de Li et al. (2019), que não encontrou diferença entre as intervenções. Em termos de efetividade, foram realizadas 17 meta-análises, a partir dos 21 estudos observacionais incluídos. Dentre os desfechos primários avaliados, foi identificada superioridade do natalizumabe, com significância estatística, apenas para o desfecho de ausência de surto em 12 meses, inclusive na análise de subgrupos (indivíduos com alta atividade ou não). Entretanto, esse benefício parece não se manter para todos os pacientes a longo prazo, uma vez que aos 24 meses a meta-análise evidenciou um efeito protetor do natalizumabe apenas para indivíduos com alta atividade da EMRR. Os outros desfechos secundários de efetividade que demonstraram superioridade do natalizumabe foram expressos somente em pacientes com alta atividade da doença, não sendo possível, portanto, inferir que o tratamento com o natalizumabe deva se estender, nas mesmas proporções, a todos os pacientes com EMRR. Em relação à segurança, a maioria dos estudos avaliaram apenas o desfecho de descontinuação do tratamento, sempre em tempo menor do que 24 meses. Sabe-se, entretanto, que a segurança é um aspecto muito importante a ser considerado durante o uso de natalizumabe, principalmente com relação ao desenvolvimento de Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva (LEMP) após dois anos de uso do natalizumabe. Dessa forma, destacamos resultados identificados na busca e que podem esclarecer essa lacuna, como o estudo de Oshima e colaboradores (2019) que demonstrou que o natalizumabe [OR 115,72 (IC95% 83,83-159,74) $p < 0,001$] apresenta uma chance estatisticamente significativa maior que o fingolimode [OR 4,98 (IC95% 3,64-6,81)] para a incidência de LEMP.

Avaliação econômica: O demandante apresentou uma análise de custo-efetividade utilizando um modelo de Markov em um horizonte temporal de 50 anos. O desfecho de efetividade considerado no modelo foi anos de vida ajustados pela qualidade (QALY) e os desfechos econômicos foram os custos com recursos médicos diretos. Os *inputs* utilizados foram extraídos de estudos publicados ou não, replicando as mesmas probabilidades de transição ao longo de todo o horizonte temporal. A avaliação resultou em um cenário de maior custo e maior efetividade para o natalizumabe, quando comparado ao fingolimode, gerando uma razão de custo-efetividade incremental de aproximadamente R\$ 29 mil por QALY ganho.

Análise de impacto orçamentário: O demandante apresentou uma Análise de Impacto Orçamentário (AIO) para estimar o impacto financeiro da antecipação do natalizumabe para após primeira falha terapêutica, em um horizonte temporal

de 5 anos. A estimativa da população elegível foi realizada utilizando dados obtidos na base de dados do Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS (SIA/SUS), acrescida de uma taxa anual de crescimento de pacientes observada de janeiro de 2017 a dezembro de 2018 (4,6%) para projetar a população ao longo do horizonte temporal de cinco anos. Adicionalmente, frente às evidências encontradas, estimou-se a população com EMRR em alta atividade que poderia se beneficiar com o uso de natalizumabe após a primeira falha terapêutica, além da descontinuação do tratamento para 57% dos pacientes após dois anos de uso do medicamento, referente à proporção de pessoas que apresentam anticorpos anti-JCV (*John Cunningham Virus*). Assim, assumindo a antecipação do natalizumabe para pacientes com alta atividade da doença, estima-se um impacto orçamentário de R\$ 4,86 milhões no primeiro ano, podendo chegar a R\$ 7,14 milhões no quinto ano, representando um custo incremental total em cinco anos de R\$ 32,4 milhões.

Experiência internacional: O *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) recomenda o natalizumabe como uma opção de tratamento da alta atividade da doença em pacientes com EMRR. O *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) recomenda o uso do natalizumabe para pacientes com EMRR com o diagnóstico da doença estabelecido e que atendam a critérios específicos, como falha ao tratamento com pelo menos dois medicamentos modificadores do curso da doença. O *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC) recomenda o natalizumabe para o tratamento inicial e contínuo da EMRR clinicamente definida em pacientes ambulatoriais com dezoito anos de idade ou mais. O *Scottish Medicines Consortium* (SMC) não recomenda o natalizumabe como uma opção de tratamento de pacientes com EMRR.

Monitoramento do horizonte tecnológico: Na pesquisa realizada, foram detectados seis medicamentos potenciais para pacientes com esclerose múltipla remitente recorrente após primeira falha de tratamento, sendo que nenhum, até o momento, tem registro na Anvisa, nos Estados Unidos ou na Europa.

Considerações finais: As evidências apresentadas demonstraram os benefícios do tratamento com natalizumabe, principalmente em pacientes com alta atividade da EMRR. Entretanto, os resultados encontrados para pacientes sem essa definição de alta atividade foram similares aos obtidos com o comparador (fingolimode). Dado o perfil de segurança do natalizumabe e os achados de eficácia e efetividade, é possível que o uso deste medicamento supere os riscos somente em pacientes com alta atividade da EMRR, uma vez que estes apresentam pior prognóstico de progressão da doença.

Recomendação preliminar da Conitec: A Conitec, em sua 88ª reunião ordinária, no dia 09 de julho de 2020, recomendou a não ampliação de uso no SUS de natalizumabe para o tratamento da EMRR após primeira falha terapêutica, como alternativa ao fingolimode. A recomendação considerou que se indica haver evidência de superioridade do natalizumabe somente para pacientes em alta atividade da doença (no desfecho ausência de surto após 24 meses de tratamento). Contudo, atualmente, o PCDT não prevê essa classificação. Além disso, considerou-se o impacto orçamentário incremental de 32 milhões em 5 anos e as questões de segurança relativas ao risco de LEMP com natalizumabe.

Consulta pública: Foram recebidas 706 contribuições na Consulta Pública, sendo 87 pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 619 pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. Após apreciação das contribuições recebidas, em que foram reforçados os benefícios clínicos da utilização antecipada de natalizumabe para o tratamento de pacientes com alta atividade de doença; e considerando a nova proposta de atualização do PCDT da Esclerose Múltipla, que leva em conta essa classificação da EMRR, o Plenário da Conitec entendeu que houve argumentação suficiente para alterar a recomendação inicial sobre o tema.

Recomendação final da Conitec: A Conitec, em sua 91ª reunião ordinária, no dia 08 de outubro de 2020, recomendou a ampliação de uso do natalizumabe no tratamento de pacientes com esclerose múltipla remitente-recorrente com alta atividade de doença, conforme estabelecido pelo Ministério da Saúde. A recomendação considerou que se indica haver evidência de superioridade do natalizumabe para pacientes com alta atividade da doença; e que a atual proposta de atualização do PCDT da esclerose múltipla aborda essa classificação da doença.

Decisão: Ampliar o uso do natalizumabe no tratamento de pacientes com esclerose múltipla remitente-recorrente com alta atividade de doença, conforme estabelecido pelo Ministério da Saúde, no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS, conforme Portaria nº 49, publicada no Diário Oficial da União nº 217, seção 1, página 144, em 13 de novembro de 2020.

4. INTRODUÇÃO

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos

A Esclerose Múltipla (EM) é uma doença imunomodulada, inflamatória, desmielinizante e neurodegenerativa, que envolve a substância branca e cinzenta do Sistema Nervoso Central (SNC). Sua etiologia não é bem compreendida, envolvendo fatores genéticos e ambientais que ainda não estão bem definidos. Até o momento, as interações entre esses vários fatores aparenta ser a principal razão para variações fenotípicas na EM, bem como diferentes respostas a medicamentos¹⁻³.

Acomete usualmente adultos jovens, dos 20 aos 50 anos de idade, com pico aos 30, sendo mais rara quando se inicia fora dessa faixa etária. Em média, é duas vezes mais frequente em mulheres e apresenta menor incidência nas populações afrodescendente, oriental e indígena⁴⁻⁶. Estima-se que, no mundo, o número de pessoas vivendo com a doença esteja entre 2,0 e 2,5 milhões. A EM é desigualmente distribuída nas regiões do planeta, haja vista que a prevalência e a incidência tendem a aumentar com a latitude, tanto ao norte quanto ao sul da linha do equador, sendo mais altas na Europa e América do Norte e em menor proporção na região da África Subsaariana e na Ásia Oriental. Fatores ambientais podem estar relacionados a essa diferença⁵. O Brasil apresenta uma prevalência média de 8,69/100.000 habitantes, e assim como no mundo, a prevalência varia de acordo com a região de residência do paciente, sendo menor no nordeste – 1,36 por 100 mil habitantes – e maior na região sul – 27,2 por 100 mil habitantes⁷.

A evolução da doença, gravidade e sintomas não são uniformes, podendo apresentar-se de formas menos ativas até formas de evolução extremamente agressivas. O quadro clínico se manifesta, na maior parte das vezes, por surtos ou ataques agudos, podendo entrar em remissão de forma espontânea ou com o uso de corticosteroides^{1,8,9}. Os sintomas podem ser graves ou parecer tão triviais que o paciente pode não procurar assistência médica por meses ou anos. Fadiga, neurite óptica, diplopia, parestias ou alterações sensitivas e motoras de membros, disfunções de coordenação e equilíbrio, dor neuropática, disfunções esfinterianas e cognitivo-comportamentais, de forma isolada ou em combinação, são os principais sintomas^{1,10}. Com relação à classificação, pode ser dividida nas formas primariamente progressiva (EMPP), secundariamente progressiva (EMSP) e remitente-recorrente (EMRR), de acordo com a evolução da incapacidade e incidência de surtos.

4.2 Tratamento recomendado

No Brasil, o tratamento farmacológico destina-se apenas a indivíduos que apresentam a forma remitente-recorrente, uma vez que não há, até o momento, evidências de tecnologias eficazes para as outras formas da EM. O objetivo do tratamento farmacológico é a melhora clínica, o aumento da capacidade funcional, a redução de comorbidades e a atenuação de sintomas, podendo ser utilizados de forma combinada quando apropriado, em pacientes

com EMRR. As terapias modificadoras do curso da doença visam reduzir as células imunes circulantes, suprimir a adesão destas ao epitélio e, conseqüentemente, reduzir a migração para o parênquima e a resposta inflamatória decorrente¹¹.

De acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da EM de 2019¹², a estratégia de tratamento farmacológico dos pacientes com EMRR, disponibilizada pelo SUS, abrange as seguintes linhas terapêuticas:

1ª LINHA: Betainterferonas, glatirâmer ou teriflunomida.

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

2ª LINHA: Betainterferonas, glatirâmer, teriflunomida, fumarato de dimetila ou fingolimode.

Em casos de intolerância, reações adversas ou falta de adesão a qualquer medicamento da primeira linha de tratamento, é permitida a troca por qualquer outro medicamento entre os de primeira linha (betainterferonas, glatirâmer ou teriflunomida) ou por fumarato de dimetila.

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

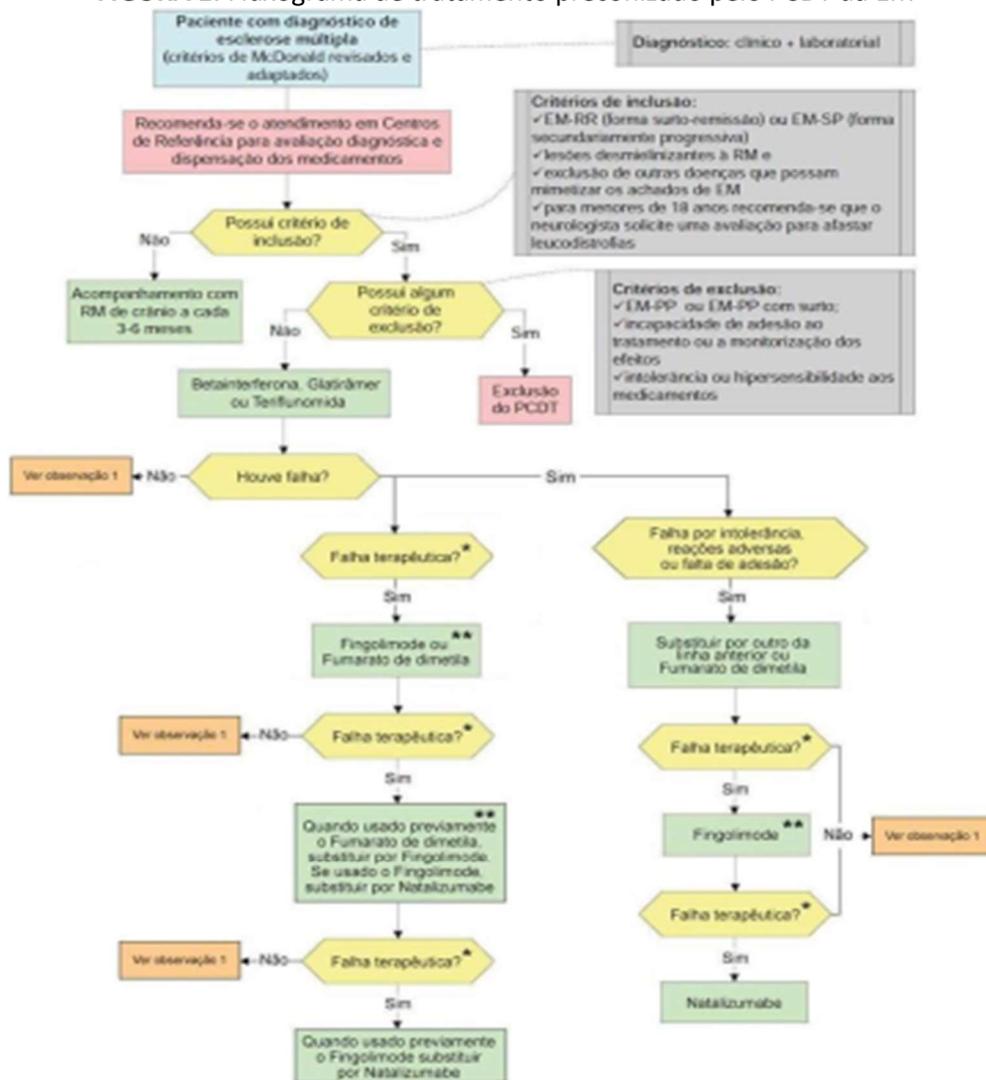
3ª LINHA: Fingolimode

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

4ª LINHA: Natalizumabe

Em casos de falha terapêutica ao tratamento da terceira linha ou contraindicação ao fingolimode após falha terapêutica ao tratamento preconizado, indica-se o natalizumabe.

O fluxograma de tratamento apresentado a seguir (figura 1) esquematiza a estratégia de tratamento farmacológico dos pacientes com EM.

FIGURA 1: Fluxograma de tratamento preconizado pelo PCDT da EM¹²


Observação 1: Manter tratamento e monitorar

***Falha terapêutica:**
 ✓ 2 ou mais surtos num período de 12 meses, de caráter moderado ou grave (com sequelas ou limitações significativas, pouco responsivos à pulsoterapia) ou
 ✓ evolução do EDSS em 1 ponto, ou
 ✓ progressão significativa de lesões em atividade da doença.

**** Nos casos de contraindicação ao Fingolimode, substituir por Natalizumabe.**

Situações Especiais:
 ✓ Pacientes pouco aderentes a terapia parenteral: azatioprina, em monoterapia, pode ser considerada para tratamento.
 ✓ Surto: metilprednisolona pode ser utilizado para tratamento por curto período (3-5 dias). Suspender o uso de outros medicamentos durante esse período.
 ✓ Gestantes: não é recomendado o tratamento. Para pacientes com evolução desfavorável, o médico pode considerar a utilização dos imunomoduladores ou imunossupressores.

Critérios de exclusão para fingolimode:
 ✓ apresentar bloqueio atrioventricular de segundo grau Mobitz tipo II ou maior, doença do nó sinusal ou bloqueio cardíaco sinusal, doença cardíaca isquêmica conhecida, histórico de infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca congestiva, histórico de parada cardíaca, doença cerebrovascular, hipertensão arterial não controlada.
 ✓ apresentar apnéia do sono grave não tratada
 ✓ apresentar elevação basal das aminotransferases/transaminases mais de 5 vezes acima do limite superior da normalidade

Critérios de exclusão para natalizumabe:
 ✓ apresentar leucoencefalopatia multifocal progressiva (LEMP)
 ✓ apresentar maior risco de infecções oportunistas

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

O natalizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado inibidor seletivo de molécula de adesão e liga-se à subunidade $\alpha 4\beta 1$ da integrina, altamente expressa na superfície de todos os leucócitos com exceção dos neutrófilos¹³. Esta ligação bloqueia a interação entre a integrina e seu receptor cognato, a molécula-1 de adesão às células vasculares (VCAM-1), expressa na superfície do endotélio vascular, e ligantes como a fibronectina e a osteopontina^{14,15}.

O mecanismo específico do natalizumabe na EM não foi totalmente definido. No entanto, sabe-se que, no quadro da inflamação do SNC é a interação do $\alpha 4\beta 1$ com a VCAM-1, CS-1 e a osteopontina que medeia a adesão e a transmigração de leucócitos para o parênquima cerebral, podendo perpetuar a cascata inflamatória no tecido do SNC¹⁴. O bloqueio das interações moleculares de $\alpha 4\beta 1$ com os respectivos alvos reduz a atividade inflamatória presente no cérebro na EM e inibe a progressão do recrutamento de células imunes para os tecidos inflamados, reduzindo, assim, a formação ou o aumento das lesões resultantes da EM¹⁴.

Atualmente, o natalizumabe é o medicamento recomendado como quarta linha de tratamento de pacientes com EMRR intolerantes ou com histórico de falha terapêutica aos medicamentos das linhas de tratamento anteriores do PCDT da EM¹².

QUADRO 1: Ficha com a descrição técnica da tecnologia.

| | |
|-------------------------------------|--|
| Tipo | Medicamento |
| Princípio ativo | Natalizumabe |
| Nome comercial | Tysabri® |
| Apresentação | Solução concentrada para infusão intravenosa - 300 mg de natalizumabe/15 mL (20 mg/mL). |
| Detentor do registro | Biogen Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda. |
| Fabricante | Biogen Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda. |
| Indicação aprovada na Anvisa | <p>Natalizumabe é indicado como terapia única no tratamento da Esclerose Múltipla recorrente-remitente, para prevenir surtos e retardar a progressão da incapacidade nos seguintes grupos de pacientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacientes que não responderam a um ciclo completo e adequado com outros medicamentos. Os pacientes devem ter tido pelo menos 1 recidiva no ano anterior durante o tratamento e ter pelo menos 9 lesões T2 hiperintensas na Ressonância Magnética Nuclear (RMN) craniana ou pelo menos 1 lesão realçada por gadolínio; ou • Pacientes com Esclerose Múltipla recorrente-remitente grave em rápida evolução, definida por 2 ou mais recidivas incapacitantes no espaço de um ano e com 1 ou mais lesões realçadas por gadolínio em uma imagem do cérebro obtida por Ressonância Magnética Nuclear (RMN) ou um aumento significativo das lesões em T2 comparativamente com uma RMN anterior recente. |
| Indicação proposta | Tratamento de pacientes com EMRR, para prevenir surtos e retardar a progressão da incapacidade após primeira falha de tratamento. |

Posologia e Forma de Administração

A dose recomendada de natalizumabe para o tratamento de Esclerose Múltipla recorrente-remitente é de 300 mg, administrada a cada 4 semanas. A continuação do tratamento deve ser cuidadosamente reconsiderada em pacientes que não apresentem indícios de benefício passados 6 meses. Dados de segurança e eficácia após 2 anos de tratamento com natalizumabe foram gerados a partir de estudos controlados e duplo cegos. Após 2 anos, a continuação da terapia deve ser considerada somente após uma reavaliação do potencial de benefícios e riscos. Os pacientes deverão ser informados novamente sobre os fatores de risco de desenvolvimento de Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva (LEMP), como duração do tratamento, uso prévio de imunossupressores e presença de anticorpos anti-JCV. Além disso, devem ser instruídos, junto com seus cuidadores, sobre os sinais e sintomas da LEMP. O tratamento com natalizumabe deve ser iniciado e continuamente supervisionado por um médico especialista com experiência em diagnóstico e tratamento de doenças neurológicas, em centros com fácil acesso a imagens de RMN.

Patente: PI 0814252-1

Contraindicações: Natalizumabe é contraindicado para pacientes com história de hipersensibilidade ao natalizumabe, ou a qualquer outro componente da fórmula e para pacientes com LEMP. Também é contraindicado para 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). A combinação de natalizumabe com betainterferonas e acetato de glatirâmer é contraindicada. Natalizumabe é contraindicado em pacientes com câncer, exceto no caso de pacientes com carcinoma das células basais cutâneas. Este medicamento é contraindicado para menores de 18 anos.

Precauções: Os pacientes devem ser orientados para que, caso apresentem qualquer sintoma de infecção e precisem fazer uma consulta em um hospital, lembrem-se de informar ao médico ou profissional de saúde que está utilizando natalizumabe. Os médicos devem aconselhar os pacientes sobre a importância de não interromper a terapia, principalmente nos primeiros meses do tratamento.

Eventos adversos: As reações adversas mais comuns (incidência $\geq 10\%$) foram dor de cabeça e fadiga em ambos os estudos conduzidos com população de pacientes portadores de Esclerose Múltipla (EM) e de pacientes não portadores de EM. Outras reações adversas comuns (incidência $\geq 10\%$) na população de pacientes com EM foram artralgia, infecção do trato urinário, infecção do trato respiratório inferior, gastroenterite, vaginite, depressão, dor nas extremidades, desconforto abdominal, diarreia não especificada e erupções cutâneas. As reações adversas mais frequentes que resultaram em intervenção clínica (isto é, descontinuação do tratamento) em estudos de Esclerose Múltipla foram urticária (1%) e outras reações de hipersensibilidade (1%). As reações adversas de maior incidência identificadas nos estudos controlados por placebo em pacientes com EM com o natalizumabe administrado na dose recomendada são: tontura, náuseas, urticária e rigidez associados às infusões. As reações adversas graves mais comuns em estudos de Esclerose Múltipla com natalizumabe foram infecções, reações de hipersensibilidade aguda, depressão e colelitíase. Apendicite também foi uma reação adversa comum em pacientes que receberam natalizumabe.

5.1 Preço proposto para incorporação

QUADRO 2. Apresentação de preços disponíveis para a tecnologia

| APRESENTAÇÃO | [Preço Máximo de Venda ao Governo] [(PMVG)] * | Preço praticado em compras públicas** | Preço proposto para incorporação |
|--|---|---------------------------------------|----------------------------------|
| NATALIZUMABE, CONCENTRAÇÃO:20 MG/ML, FORMA FARMACÊUTICA: SOLUÇÃO INJETÁVEL FRASCO 15,00 ML | R\$ 3.540,40 | R\$ 1.880,68 | R\$ 1.862,00 |

*LISTA DE PREÇOS DE MEDICAMENTOS - PREÇOS MÁXIMOS DE VENDA AO GOVERNO (ICMS 0%), Secretaria Executiva CMED, [10/12/2019].

**Preço retirado do Banco de Preços em Saúde (BPS), acesso em [16/12/2019] [acessar em: <http://bps.saude.gov.br/login.isf>]. Inexigibilidade de Licitação, segundo DOU nº 38 de 26 de fevereiro de 2018⁶⁴

6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

6.1 Evidências apresentadas pelo demandante

Para a busca e seleção das evidências, o demandante construiu a seguinte pergunta de pesquisa (Tabela 1):

TABELA 1. Pergunta estruturada para elaboração do relatório (PICO)

| | |
|---------------------------------|--|
| População | Pacientes adultos (>18 anos) com esclerose múltipla remitente recorrente (EMRR) após primeira falha de tratamento |
| Intervenção (tecnologia) | Natalizumabe em monoterapia |
| Comparação | Fingolimode |
| Desfechos (Outcomes) | <p>Eficácia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Taxa anualizada de surtos (definida como o número médio de surtos confirmados por paciente, ajustada pela duração do acompanhamento para anualizá-la); ● Proporção de pacientes livres de progressão da incapacidade avaliada pelo EDSS; ● Proporção de pacientes sem evidência de atividade da doença (NEDA-3, do inglês <i>No Evidence of Disease Activity</i>), um desfecho composto que avalia ausência de atividade radiológica, surtos e progressão da incapacidade; ● Outros desfechos relevantes de eficácia. <p>Segurança:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Mortalidade; ● Eventos Adversos (EA) graves; ● Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva (LEMP). |
| Tipo de estudo | Revisões Sistemáticas (RS) com ou sem meta-análise, Ensaios Clínicos Randomizados (ECR) e estudos observacionais. |

Pergunta: O uso do natalizumabe é eficaz e seguro no tratamento da EMRR após primeira falha ao tratamento quando comparado ao fingolimode?

O demandante conduziu uma busca sistematizada com base na pergunta PICO estruturada acima e por meio de estratégia de busca nas bases *The Cochrane Library*, MEDLINE via Pubmed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e *Centre for Reviews and Dissemination* (Anexo A). Além disso, foram conduzidas buscas complementares em websites de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) e instituições correlatas e suas bases de dados. Buscas eletrônicas foram complementadas por buscas manuais de referências bibliográficas e resumos de publicações selecionadas.

Por fim, o demandante selecionou 584 títulos, incluindo duplicatas (Anexo B), das quais 13 foram selecionadas para inclusão, de acordo com os critérios de elegibilidade:

- Meta-análises, revisões sistemáticas, Ensaios Clínicos Randomizados (ECR) e estudos observacionais;
- Pacientes com EMRR em uso de natalizumabe em monoterapia após primeira falha de tratamento;
- Comparações diretas e indiretas com fingolimode para desfechos de eficácia e segurança.

Os seguintes critérios de exclusão foram estabelecidos: registros de ensaios controlados em andamento, revisões narrativas, relatos ou séries de casos, estudos que incluíssem outras intervenções, estudos de biologia molecular ou pré-clínicos, estudos fase I e II, estudos não controlados ou controlados por placebo.

6.2 Avaliação crítica da demanda

Por meio de avaliação crítica do relatório do demandante foi considerada adequada a pergunta PICO, a estratégia de busca realizada, os critérios de elegibilidade definidos, a seleção dos estudos, além da avaliação do risco de viés dos estudos incluídos.

Com base na pergunta PICO estruturada pelo demandante e apresentada acima, foram selecionadas 13 referências, avaliadas nessa análise crítica (Quadro 2). Dentre as referências selecionadas pelo demandante, foram consideradas somente as revisões sistemáticas (com ou sem meta-análise), os ensaios clínicos randomizados e os estudos observacionais de coorte. Dessa forma, dos 13 estudos apresentados pelo demandante, apenas 12 se mostraram elegíveis e foram incluídos neste relatório. O motivo de exclusão do estudo não incluído encontra-se no quadro 3 abaixo.

QUADRO 3. Avaliação dos estudos selecionados pelo demandante

| ESTUDOS SELECIONADOS PELO DEMANDANTE | AVALIAÇÃO DA SECRETARIA-EXECUTIVA DA CONITEC | |
|--|--|--|
| | INCLUÍDOS | EXCLUÍDOS - MOTIVOS |
| Lucchetta et al. 2018 ¹⁶ | X | |
| Tramacere et al. 2015 ¹⁷ | X | |
| Del Santo et al. 2012 ¹⁸ | | Desenho do estudo inadequado: meta-análise em rede proveniente de revisão não sistemática. |
| Braune et al. 2013 ¹⁹ | X | |
| Carruthers et al. 2014 ²⁰ | X | |
| Gajofatto et al. 2014 ²¹ | X | |
| Kalincik et al. 2014 ²² | X | |
| Barbin et al. 2016 ²³ | X | |
| Baroncini et al. 2016 ²⁴ | X | |
| Koch-Henriksen et al. 2016 ²⁵ | X | |
| Prosperini et al. 2016 ²⁶ | X | |
| Lanzillo et al. 2017 ²⁷ | X | |
| Guger et al. 2018 ²⁸ | X | |

Além dos estudos apresentados pelo demandante, considerou-se relevante a realização de nova busca na literatura por artigos científicos, com o objetivo de localizar evidências complementares sobre o tema. A estratégia de busca foi realizada no dia 23/12/2019, baseada nos critérios estabelecidos no PICO do demandante (Apêndice A).

Com base nos critérios de inclusão, na estratégia de busca e nas referências dos artigos selecionados, foram incluídos 12 novos estudos (Quadro 4), além dos selecionados pelo demandante (Apêndice B), totalizando 24 estudos incluídos para análise.

QUADRO 4. Estudos complementares incluídos na nova busca

| ESTUDOS COMPLEMENTARES SELECIONADOS NA NOVA BUSCA | | |
|---|---|--|
| AUTOR | TÍTULO | DESENHO DO ESTUDO |
| Boremalm et al. 2019 ²⁹ | <i>Natalizumab, rituximab and fingolimod as escalation therapy in multiple sclerosis</i> | Coorte retrospectiva |
| Curti et al. 2019 ³⁰ | <i>The real-world effectiveness of natalizumab and fingolimod in relapsing-remitting multiple sclerosis. An Italian multicentre study</i> | Coorte retrospectiva |
| Frisell et al. 2015 ³¹ | <i>Comparative analysis of first year fingolimod and natalizumab drug discontinuation among Swedish patients with multiple sclerosis</i> | Coorte |
| Li et al. 2019 ³² | <i>Comparative efficacy and acceptability of disease-modifying therapies in patients with relapsing–remitting multiple sclerosis: a systematic review and network meta-analysis</i> | Revisão sistemática com meta-análise em rede |
| Lorscheider et al. 2018 ³³ | <i>Comparative analysis of natalizumab versus fingolimod as second-line treatment in relapsing–remitting multiple sclerosis</i> | Coorte |
| Luna et al. 2019 ³⁴ | <i>Infection Risks among Patients with Multiple Sclerosis Treated with Fingolimod, Natalizumab, Rituximab, and Injectable Therapies</i> | Coorte |
| Oshima et al. 2019 ³⁵ | <i>Drug-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in multiple sclerosis patients</i> | Coorte |
| Preziosa et al. 2019 ³⁶ | <i>Effects of Natalizumab and Fingolimod on Clinical, Cognitive, and Magnetic Resonance Imaging Measures in Multiple Sclerosis</i> | Coorte |
| Puthenparampil et al. 2018 ³⁷ | <i>NEDA-3 status including cortical lesions in the comparative evaluation of natalizumab versus fingolimod efficacy in multiple sclerosis</i> | Coorte |
| Totaro et al. 2015 ³⁸ | <i>Efficacy of natalizumab and fingolimod in relapsing-remitting multiple sclerosis in real world clinical practice</i> | Coorte |
| Vollmer et al. 2018 ³⁹ | <i>Natalizumab versus fingolimod and dimethyl fumarate in multiple sclerosis treatment</i> | Coorte retrospectiva |
| Wijnands et al. 2018 ⁴⁰ | <i>Disease-modifying drugs for multiple sclerosis and infection risk: A cohort study</i> | Coorte retrospectiva |

6.3 Evidência clínica

Conforme mencionado anteriormente, após revisão sistemática da literatura foram incluídos 24 estudos na análise. Dentre eles, três revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados avaliaram a eficácia do natalizumabe por meio de meta-análises em rede e 21 estudos de mundo real avaliando a efetividade do natalizumabe frente ao fingolimode em pacientes com EMRR.

Os resultados dos estudos foram descritos de acordo com os seguintes desfechos: taxa anualizada de surto (ARR, do inglês *annualized relapse rate*); ausência de surto; número de lesões captantes de gadolínio; pacientes com lesões captantes de gadolínio; número de lesões novas ou aumentadas em T2; pacientes com lesões hiperintensas novas ou aumentadas em T2; ausência de atividade radiológica; pacientes sem evidência de atividade da doença; pacientes com melhora da escala expandida do estado de incapacidade de Kurtzke (EDSS); pacientes com estabilização da EDSS; progressão da incapacidade; e descontinuação do tratamento por Eventos Adversos (EA).

Adicionalmente, as evidências foram apresentadas de acordo com o desenho do estudo, sendo divididos os resultados de eficácia e de efetividade. Para os estudos de mundo real, foram realizadas meta-análises para desfechos possíveis. Os resultados estão descritos a seguir.

6.3.1 Eficácia

Li e colaboradores³² conduziram uma revisão sistemática com meta-análise em rede de ensaios clínicos randomizados para comparar a eficácia e a aceitabilidade dos MMCD em pacientes com EMRR. O período de acompanhamento foi de 24 meses. Os desfechos primários de eficácia foram taxa de surto, mensurada pelo número total de participantes que tiveram pelo menos um surto nos 24 meses, e a descontinuação do tratamento, medido por meio do número de pacientes que se retiraram do estudo devido a eventos adversos ao longo dos 24 meses. O secundário, número de participantes que tiveram progressão da incapacidade em 24 meses. O desfecho de segurança foi o número de participantes com eventos adversos graves ao longo de 24 meses. As meta-análises em pares foram conduzidas usando modelo de efeitos fixo e aleatório.

Luccheta e colaboradores¹⁶ conduziram uma RS com meta-análise em rede para avaliar a eficácia e segurança de todos os MMCD no tratamento de pacientes com EMRR. Foram incluídos na RS ECR de fase II ou mais, inclusive estudos *post hoc*, que avaliaram a eficácia, segurança ou Qualidade de Vida (QV) dos MMCD em monoterapia. Os desfechos avaliados foram a taxa anualizada de surto, a progressão confirmada da incapacidade (em 12 e 24 semanas), a melhora confirmada da incapacidade (em 12 e 24 semanas), a descontinuação do tratamento por eventos adversos e a alteração na QV. Tanto meta-análises em pares quanto meta-análises em rede foram conduzidas, usando modelos fixos e randômicos. Também foram realizadas análises de sensibilidade, porém não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas nos diferentes cenários explorados.

Tramacere e colaboradores¹⁷ conduziram uma revisão sistemática e meta-análise em rede pela *Cochrane* para comparar os benefícios e a aceitabilidade dos MMCD, incluindo imunoglobulinas, para o tratamento de pessoas com EMRR. Os autores fizeram uma classificação desses tratamentos de acordo com os benefícios e aceitabilidade, definido como a proporção de pacientes que abandonaram o tratamento devido a algum efeito adverso. Os critérios de seleção incluíram ensaios clínicos controlados que estudaram um ou mais de 15 tratamentos como monoterapia, comparado ao placebo ou a outro agente ativo, para o uso em adultos com EMRR. Dois autores identificaram estudos de forma independente e realizaram a extração de dados. Foi realizada a síntese de dados por meta-análise em pares e meta-análise em rede.

- Taxa anualizada de surtos (ARR)

A meta-análise em rede do estudo de Luccheta e colaboradores¹⁶ para a taxa anualizada de surtos incluiu 32 estudos (n = 38.298 pacientes-ano). O natalizumabe apresentou um desempenho superior ao do fingolimode para esse desfecho (RR 0,67; IC95% 0,55-0,81), com significância estatística. Na análise SUCRA, natalizumabe apresentou maior

probabilidade de ser a melhor alternativa quando comparado ao fingolimode, porém o resultado foi apresentado apenas graficamente, não sendo possível atribuir os valores de probabilidade para cada intervenção.

- Incidência de surtos

Na meta-análise conduzida por Li e colaboradores³², não houve diferença entre natalizumabe e fingolimode para o desfecho de incidência de surtos em 24 meses (RR 0,90; IC95% 0,73-1,12).

O estudo de Tramacere e colaboradores¹⁷ avaliou o desfecho de incidência de surto em 12 meses (29 estudos; 17.897 participantes) e não identificou diferença estatisticamente significativa entre as intervenções (RR 0,89; IC95% 0,66-1,21). Na análise SUCRA, natalizumabe apresentou 85% de probabilidade de ser mais eficaz para esse desfecho e fingolimode apresenta uma probabilidade de 80%. Na avaliação da incidência de surtos em 24 meses (26 estudos; 16.800 participantes), foi identificado um efeito protetor do natalizumabe em comparação ao fingolimode (RR 0,77; IC95% 0,63-0,95), com significância estatística. Pela análise SUCRA, a probabilidade do natalizumabe ser o melhor tratamento é de 88% *versus* 71% para o fingolimode.

- Progressão confirmada da incapacidade (em três, seis e 24 meses)

A meta-análise de Li e colaboradores³² avaliou a progressão da incapacidade apenas em três meses, já que em seis meses havia dados inadequados para realizar a análise. Em três meses não foram observadas diferenças estatisticamente significantes entre o natalizumabe e o fingolimode (RR 0,68; IC95% 0,45-1,00) para esse desfecho.

Na meta-análise em rede conduzida por Lucchetta e colaboradores¹⁶ para o desfecho de progressão da incapacidade em 12 semanas (n= 16 estudos; 13.510 pacientes) não houve diferença estatisticamente significativa entre natalizumabe e fingolimode (HR 0,73; IC95% 0,52-1,00). A análise de progressão da incapacidade em 24 semanas (n= 16 ensaios; 13.410 pacientes) apresentou superioridade do natalizumabe em comparação ao fingolimode (HR 0,68; IC95% 0,49-0,94), com diferença estatisticamente significativa.

Tramacere e colaboradores¹⁷ também avaliaram o desfecho de progressão da incapacidade em 24 meses, incluindo 26 estudos e 16.800 participantes. Não foi identificada diferença estatisticamente significativa entre natalizumabe e fingolimode para esse desfecho (RR 0,75; IC95% 0,54-1,06).

- Descontinuação do tratamento por eventos adversos

Li e colaboradores³², ao contrário de Lucchetta e colaboradores (2018), identificaram menor risco de descontinuação para o natalizumabe, em comparação ao fingolimode, nos 24 meses de acompanhamento (RR 0,57; IC95% 0,19-1,66).

No estudo de Lucchetta e colaboradores¹⁶, a meta-análise para o desfecho de descontinuação do tratamento por EA (em 96 semanas) incluiu 17 estudos com 12.221 pacientes. O natalizumabe apresentou maior risco de descontinuação

do tratamento por EA quando comparado ao fingolimode (RR 1,10; IC95% 0,36-3,40), sem diferença estatisticamente significativa.

A meta-análise em rede conduzida por Tramacere e colaboradores¹⁷ avaliou o desfecho de descontinuação do tratamento por EA em 12 (13 estudos; 8.105 participantes) e 24 meses (26 estudos; 16.800 participantes). Em 12 meses, não foi possível estimar o efeito de natalizumabe e fingolimode por meio da meta-análise em rede. Aos 24 meses, não foi identificada diferença estatisticamente entre os medicamentos para a descontinuação do tratamento por EA (RR 0,91; IC95% 0,52-1,59).

- Incidência de eventos adversos graves

Li e colaboradores³² avaliaram o desfecho de incidência de EA graves em 24 meses, não encontrando diferença estatisticamente significativa entre natalizumabe e fingolimode (RR 0,91; IC95% 0,53-1,55).

6.3.2 Efetividade

Para as evidências de efetividade, foi realizada uma revisão sistemática com meta-análise dos desfechos possíveis. Os estudos incluídos estão apresentados a seguir, bem como as meta-análises realizadas.

Barbin e colaboradores²³ conduziram uma coorte retrospectiva com dados da *European Database for Multiple Sclerosis Software* (EDMUS) em 27 hospitais universitários na França. Foram incluídos na coorte indivíduos com EMRR, com idade entre 18 e 65 anos, EDSS entre 0 - 5,5; que iniciaram o tratamento com natalizumabe ou fingolimode e que apresentavam RMN e avaliação do EDSS disponíveis no ano anterior ao início do tratamento. Pacientes tratados previamente com natalizumabe, fingolimode, ciclofosfamida, mitoxantrona, alentuzumabe ou rituximabe foram excluídos. As análises estatísticas foram realizadas por regressão logística multivariada e pelo método de *propensity score matching*.

Baroncini e colaboradores²⁴ conduziram uma coorte com dados oriundos de dois centros italianos de EM cujos pacientes, diagnosticados com EMRR, iniciaram o uso de natalizumabe ou fingolimode entre junho de 2011 e fevereiro de 2014 devido à falha terapêutica da primeira linha. Foram incluídos na coorte pacientes que atendiam aos critérios de inclusão determinados pela Agência Europeia de Medicamentos (EMA, do inglês *European Medicines Agency*). Os pacientes menores de 18 anos, previamente tratados com imunossupressores no ano anterior, diagnosticados com EMSP ou que já haviam sido tratados com natalizumabe ou fingolimode foram excluídos da coorte. As análises estatísticas foram realizadas pelo método de *propensity score matching* e *intention-to-treat*.

Boremalm e colaboradores²⁹ conduziram uma coorte com pacientes com EMRR de quatro centros pertencentes ao registro sueco de EM (Hospital da Universidade de Umea, Hospital da Universidade de Karolinska, Hospital de Danderyd e Hospital da Universidade de Sahlgrenska). Os dados foram coletados de 1 de janeiro de 2011 a 31 de dezembro 2015. Pacientes com dados ausentes ou incompletos, que os pesquisadores não tinham certeza quanto à adesão ao tratamento,

que participaram de ECRs com alocação desconhecida ou com altos títulos de anticorpos neutralizantes e, portanto, considerados, pelos pesquisadores, não tratados antes da troca, foram excluídos da coorte. As análises estatísticas foram realizadas por meio de teste de Kaplan-Meier e regressão multivariada de Cox.

Braune e colaboradores¹⁹ conduziram uma coorte com dados oriundos de pacientes membros da *NeuroTransConcept* de toda a Alemanha. Esta coorte incluiu todos os pacientes diagnosticados com EMRR que iniciaram o uso de natalizumabe ou fingolimode entre fevereiro de 2009 a janeiro de 2011 e que tinham pelo menos dois anos de tratamento até 31 de janeiro de 2012. As análises estatísticas foram realizadas por meio do teste de t para o cálculo de taxa de recidiva, EDSS e parâmetros demográficos; e teste de Kaplan-Meier para progressão do EDSS e novas recidivas.

Carruthers e colaboradores²⁰ conduziram uma coorte retrospectiva com dados coletados do banco *Oracle* do *Partners MS Center* e do registro *JCV Antibody Program* para identificar todos os pacientes com EMRR que iniciaram o tratamento com fingolimode ou natalizumabe entre janeiro de 2011 e dezembro de 2012. Foram incluídos na coorte pacientes que iniciaram o uso de natalizumabe ou fingolimode mediante falha terapêutica e que realizaram o exame de JCV para definir o tratamento. Pacientes que tinham o medicamento pré-estabelecido antes do teste de JCV, que tiveram tempo de atraso (> 9 meses) entre o teste de JCV e o início do tratamento, erro clínico sobre o estado serológico do JCV ou os pacientes que iniciaram um tratamento alternativo ao recomendado pela sorologia do JCV foram excluídos da coorte. As análises estatísticas foram realizadas por meio do teste de t para variáveis contínuas, teste de Wilcoxon para variáveis ordinais e teste exato de Fisher para variáveis dicotômicas.

Curti e colaboradores³⁰ conduziram uma coorte retrospectiva com pacientes diagnosticados com EMRR de três centros de EM italianos (Parma, Modena e Ferrara). Foram incluídos os pacientes tratados com pelo menos uma dose de natalizumabe ou fingolimode, desde a aprovação dos medicamentos pelo EMA até outubro de 2014 e que, também, atendiam aos critérios de inclusão do EMA. Pacientes com dados incompletos foram excluídos da coorte. As análises estatísticas foram realizadas pelo método de *propensity score matching*, teste t, testes não paramétricos e teste de Kaplan-Meier.

Frisell e colaboradores³¹ conduziram uma coorte retrospectiva com pacientes do *Immunomodulation and MS Epidemiology Study (IMSE)*, responsável pelo monitoramento de todos os medicamentos para EM na Suécia, que iniciaram o tratamento com natalizumabe ou fingolimode entre agosto de 2011 a outubro de 2013. As análises estatísticas foram realizadas por meio do teste de Kaplan-Meier, testes de log-rank e regressão multivariada de Cox.

Gajoffato e colaboradores²¹ conduziram uma coorte retrospectiva com pacientes com EMRR de dois centros de neurologia italianos, pertencentes a *Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Verona*, tratados com natalizumabe ou fingolimode. Pacientes que atendiam aos critérios de McDonald's 2005 e aos requisitos da Agência Italiana de Medicamentos foram incluídos na coorte. As análises estatísticas foram realizadas por meio da análise multivariada de Cox e modelos de regressão logística.

Guger e colaboradores²⁸ conduziram uma coorte com dados de pacientes que iniciaram o tratamento com natalizumabe ou fingolimode documentados no registro austríaco de tratamento de EM (AMSTR, do inglês *Austrian MS Treatment Registry*) no ano de 2011 e que permaneceram em tratamento por pelo menos 24 meses. As análises estatísticas foram realizadas pelo método de *propensity score matching* e por modelos de regressão multivariada.

Kalincik e colaboradores²² realizaram uma coorte com pacientes diagnosticados com EMRR registrados no *MSBase* (*World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform*) que apresentaram recaídas ou progressão da incapacidade nos seis meses imediatamente anteriores à mudança para natalizumabe ou fingolimode. Os dados dos pacientes foram extraídos da base em dezembro de 2013. Pacientes que anteriormente já haviam recebido teriflunomida, fumarato de dimetila, fingolimode, cladribina, mitoxantrona, natalizumabe, rituximabe ou alentuzumabe foram excluídos da coorte. As análises estatísticas foram realizadas por meio de modelos de regressão logística.

Koch-Henriksen e colaboradores²⁵ realizaram estudo de coorte prospectiva na Dinamarca com pacientes com EMRR para comparar a eficiência clínica do natalizumabe com o fingolimode. Os pacientes começaram a segunda linha de tratamento com natalizumabe ou fingolimode entre julho de 2011 e março de 2015. Os dados foram registrados prospectivamente no registro *Danish Multiple Sclerosis Treatment Register*. Os dois ramos de tratamento foram semelhantes quanto às covariáveis da linha de base na proporção de 1:1, por *propensity score matching*, usando o método do “vizinho mais próximo”.

Lanzillo e colaboradores²⁷ conduziram uma coorte retrospectiva com dados de pacientes com EMRR do centro de EM da Universidade Federico II de Nápoles. Foram incluídos pacientes tratados com natalizumabe ou fingolimode após falha terapêutica da primeira linha durante pelo menos 24 meses a partir do ano de 2007. Pacientes que anteriormente já haviam sido tratados com natalizumabe ou fingolimode foram excluídos da coorte. As análises estatísticas foram realizadas por meio do teste de t e teste exato de Fisher.

Lorscheider e colaboradores³³ conduziram uma coorte utilizando dados de pacientes com EMRR de um registro suíço (*Swiss Federation for Common Tasks of Health Insurances*). Foram incluídos pacientes que haviam iniciado o tratamento com natalizumabe ou fingolimode, após julho de 2011, mediante falha terapêutica com betainterferona ou acetato de glatirâmer. Pacientes com dados incompletos, que anteriormente haviam utilizado natalizumabe ou fingolimode, que haviam iniciado o uso de natalizumabe antes de fingolimode e que não tiveram surtos no ano anterior à troca de medicamentos foram excluídos da coorte. As análises estatísticas foram realizadas por regressão logística multivariada e pelo método de *propensity score matching*.

Luna e colaboradores³⁴ conduziram uma coorte retrospectiva utilizando dados de pacientes com EMRR de um registro suíço de EM que iniciaram o tratamento com betainterferona, acetato de glatirâmer, fingolimode, natalizumabe ou rituximabe entre janeiro de 2011 e dezembro de 2017 com o intuito de analisar o risco de infecções graves associadas

a terapias modificadoras da doença para a EM. As análises estatísticas foram realizadas por meio da regressão multivariada de Cox.

Oshima e colaboradores³⁵ conduziram um estudo observacional descritivo utilizando a base de dados do FDA para relatar eventos adversos (FAERS, do inglês *FDA Adverse Event Reporting System*), registrada entre julho de 2015 e junho de 2017. Foram avaliadas as características de LEMP associada aos MMCDs em pacientes com EM. A análise estatística incluiu o parâmetro de forma Weibull e análises por *odds ratio* ajustado por regressão logística multivariada.

Preziosa e colaboradores³⁶ conduziram estudo prospectivo, longitudinal, *open-label*, não randomizado, em um único centro italiano. O estudo foi realizado entre setembro de 2011 e julho de 2016 com 104 pacientes com EM-RR iniciando com fingolimode ou natalizumabe. Os critérios de exclusão foram idade ≤ 18 anos ou ≥ 60 anos, EDSS ≥ 6 , tratamento sintomático estável por menos de três meses, contraindicação a ressonância magnética, história de abuso de álcool ou drogas e outras comorbidades. Somente 25 pacientes tratados com fingolimode e 30 com natalizumabe completaram o estudo e foram incluídos na análise. Todos realizaram avaliações neurológicas, neuropsicológicas e RM na linha de base, após 6 meses e após 24 meses. Quinze controles saudáveis também foram avaliados na linha de base e aos 24 meses. As modificações longitudinais clínicas, neuropsicológicas e da RM foram correlacionadas usando o coeficiente de correlação de *Spearman*.

Prosperini e colaboradores²⁶ realizaram estudo de efetividade de mundo real para comparar o fingolimode e o natalizumabe com drogas auto-injetáveis em pacientes com EM que não responderam ao tratamento e em pacientes virgens de tratamento. Trata-se de estudo independente, multicêntrico, pós comercialização, no qual os dados foram analisados retrospectivamente em pacientes afetados por EMRR que frequentavam oito centros terciários de EM na Itália. O principal desfecho de interesse foi a proporção de pacientes com evidência de nenhuma atividade da doença (NEDA-3), definido como ausência de relapsos, piora da incapacidade e atividade radiológica. Foram seguidos por 24 meses a partir do início da terapia com natalizumabe, fingolimode ou drogas auto-injetáveis, 576 pacientes não respondedores ao IFN-beta ou ao acetato de glatirâmer e 216 com doença de alta atividade virgens de tratamento. A propensão de pontuação correspondente na taxa de 1:1:1 foi usado para selecionar apenas pacientes com características de linha de base similar, restando 330 pacientes não respondedores e 120 pacientes virgens de tratamento. Desfechos primários e secundários foram comparados entre os grupos com teste qui-quadrado. Modelos de regressão de Cox ajustados por sexo e idade foram aplicados aos desfechos primários, secundários e terciários.

Puthenparampil e colaboradores³⁷ realizaram coorte longitudinal de pacientes com EMRR tratados com fingolimode ou natalizumabe por dois anos, que acompanhou as avaliações clínicas e de RM feitas, respectivamente, bianualmente e anualmente. Os pacientes foram incluídos de acordo com as regras definidas pela Agência Farmacêutica Italiana (AIFA). As lesões corticais foram detectadas por recuperação de inversão dupla. As classificações geradas pelas avaliações da pontuação NEDA-3 e das lesões corticais foram avaliadas na linha de base, ao final do primeiro e do segundo

ano. Análise de regressão de cox e *Kaplan-Meier* foram aplicadas para comparar as duas drogas e identificar as características clínicas de base e variáveis demográficas eventualmente associadas com o *status* NEDA.

Totaro e colaboradores³⁸ fizeram um estudo de mundo real com 391 pacientes diagnosticados com EMRR acompanhados rotineiramente em quatro centros especializados em no Sudeste e Centro da Itália, entre março de 2007 a julho de 2013. Os pacientes foram incluídos de acordo com os critérios de elegibilidade da AIFA para o reembolso da droga. O estudo objetivou avaliar a efetividade de natalizumabe e fingolimode em pacientes com EMRR em um ambiente clínico de mundo real. Foram avaliados por 12 meses: a proporção cumulativa de pacientes sem atividade da doença (definido como ausência de relapso), a progressão na EDSS, lesões novas ou aumentadas em T2, lesões detectadas por contraste com gadolínio na Ressonância Magnética (RM). As comparações entre os grupos foram realizadas por regressão binominal negativa e teste-t pareado. Análise multivariada foi realizada pelo modelo de regressão binominal negativa corrigida por covariáveis. Os grupos foram comparados usando o teste *log-rank*. Tempo para o primeiro relapso, tempo para a primeira piora do EDSS e tempo para as primeiras novas lesões foram avaliadas pela análise e curva de Kaplan-Meier. Análise multivariada de sobrevivência foi realizada pelo modelo de regressão de Cox corrigido por covariáveis.

Vollmer e colaboradores³⁹ realizaram um estudo para comparar a efetividade e descontinuação do natalizumabe *versus* fingolimode e fumarato de dimetila por dois anos para o tratamento da EM. Foram identificados pacientes com prescrição de natalizumabe, fingolimode e fumarato de dimetila no centro de EM *Rocky Mountain* da Universidade do Colorado. Os dados relatados por clínicos foram coletados retrospectivamente. Desfechos incluíram uma medida de efetividade composta consistindo em novas lesões T2, lesões contrastadas por gadolínio e/ou recaída clínica, resultados de efetividade individual e descontinuação por mais de 2 anos. Regressão logística foi usada para análise dos dados dos pacientes pareados por *propensity score* e utilizando a média do efeito do tratamento nos tratados (do inglês, *Average Treatment Effect on Treated* - ATT) estimador de ponderação duplamente robusto.

Wijnands e colaboradores⁴⁰ conduziram uma coorte canadense sobre os MMCD para EM e o risco de infecção relacionado ao uso do medicamento. A partir de dados populacionais administrativos de uma província canadense, foram identificados e acompanhados casos com EM desde o primeiro evento desmielinizante (1996-2013) até a emigração, morte ou fim do estudo (dezembro-2013). Associações entre a exposição aos MMCD (por geração ou classe de MMCD) e registros médicos ou hospitalares de infecções relacionadas foram avaliados usando modelos de sobrevida para eventos recorrentes, ajustados por idade, sexo, *status* socioeconômico, ano indexado e comorbidade. Foram incluídos pacientes com 18 anos ou mais e residentes da província canadense British Columbia por mais de 5 anos antes do início do primeiro episódio. Os achados foram relatados em taxas de risco (do inglês, *Hazard Ratios*) ajustadas.

- **Taxa anualizada de surto (ARR, do inglês *annualized relapse rate*) em 12 e 24 meses**

Para o desfecho ARR, foram realizadas duas meta-análises comparando a efetividade do natalizumabe *versus* fingolimode, após um período de tratamento de 12 e 24 meses. Na primeira, aos 12 meses, foram incluídos quatro

estudos^{21,25,30,36}, totalizando 1.267 participantes. A ARR representa a incidência média de surtos ajustada por ano. Dessa forma, a intervenção favorecida é aquela que apresenta a menor taxa, ou seja, menor incidência de surto. Na comparação entre natalizumabe e fingolimode, só foi possível meta-analisar o desfecho para o subgrupo de pacientes com alta atividade da doença. Não foi observada diferença estatisticamente significativa entre as intervenções após 12 meses de tratamento, com uma diferença média (DM) de surtos de -0,13 [(IC95%: - 0,26 – 0,00) I²= 65%; p = 0,05] (Figura 2). A alta heterogeneidade identificada ocorre em função do estudo Koch-Henriksen et al²⁵, que apresenta diferente sentido do efeito, com alto peso na meta-análise, em função do estreito intervalo de confiança. Retirando esse estudo, a heterogeneidade é anulada [DM = -0,20 (IC95%: -0,32 – -0,09) I²= 0%; p = 0,0006] e o resultado torna-se estatisticamente significativo, favorecendo o natalizumabe (Figura 3).

FIGURA 2. Forest-plot da meta-análise direta do desfecho ARR em 12 meses

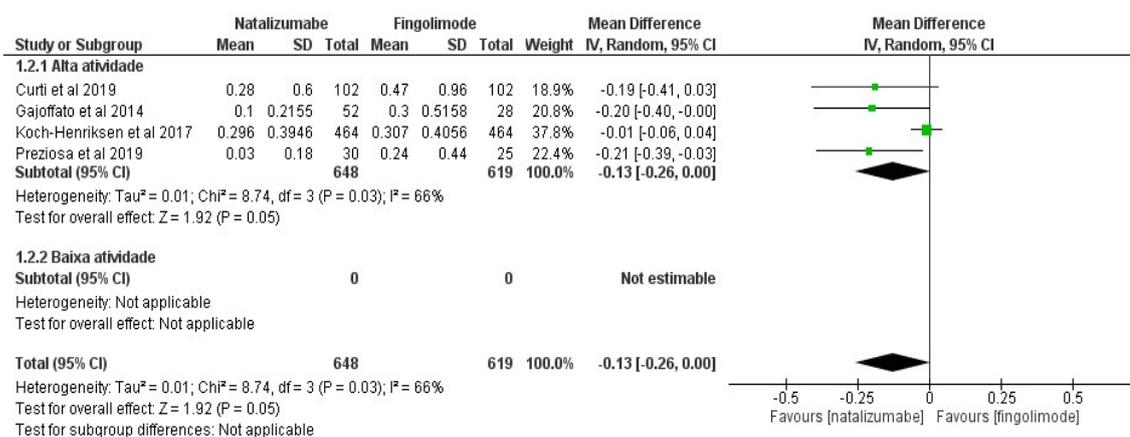
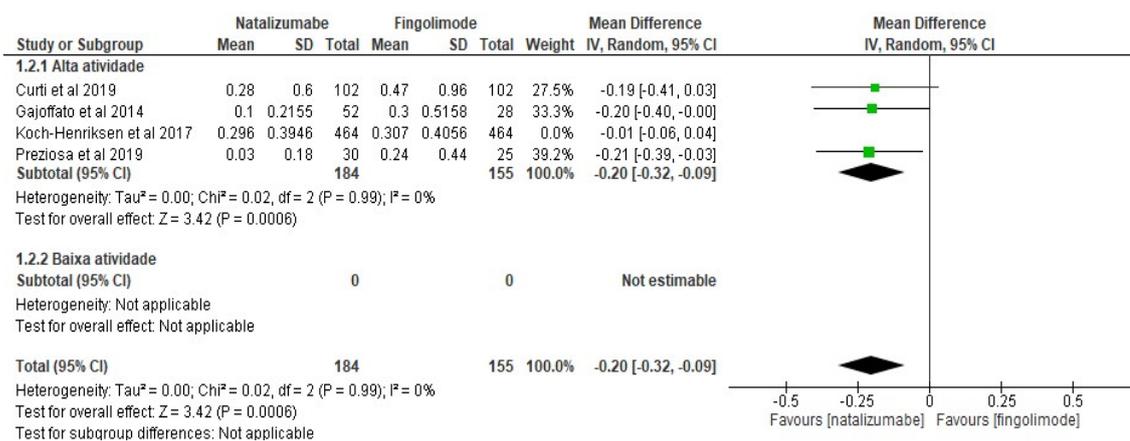


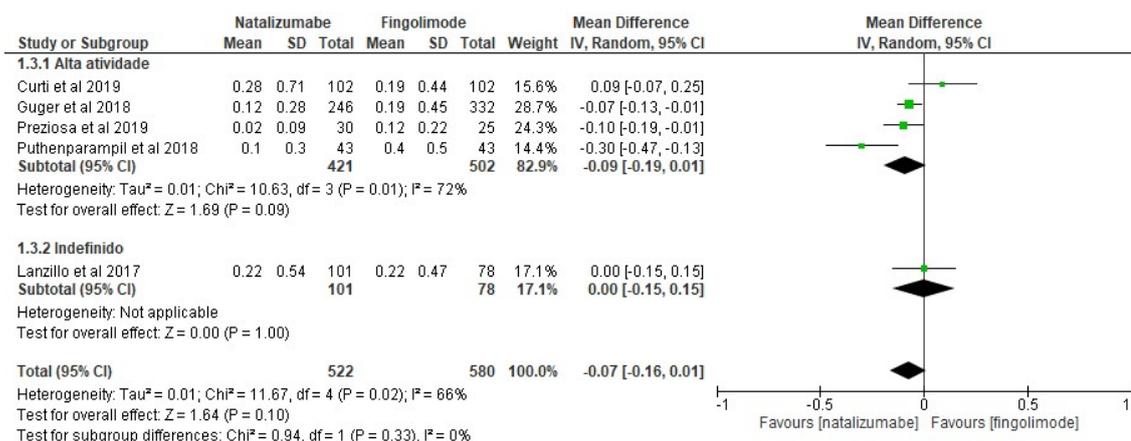
FIGURA 3. Forest-plot da análise de sensibilidade da meta-análise direta do desfecho ARR em 12 meses, após exclusão do estudo Koch-Henriksen et al²⁵



A taxa anualizada de surtos após 24 meses de tratamento também foi meta-analisada. Nessa meta-análise foi possível comparar o efeito do tratamento entre indivíduos com alta atividade da doença ou não. Na estimativa de efeito global (5 estudos^{27,28,30,36,37}; 1.102 indivíduos), não houve diferença entre natalizumabe e fingolimode [DM -0,09 (IC95%: -0,16 – 0,01), p = 0,10]. A análise de subgrupo demonstrou que para pacientes com alta atividade da doença (4

estudos^{28,30,36,37}; 923 participantes) também não foi observada diferença estatisticamente significativa entre pacientes tratados com natalizumabe ou fingolimode [DM -0,09 (IC95%: -0,19 – 0,01), $p = 0,09$]. Ressalta-se que nesta meta-análise os estudos apontaram efeitos em direções opostas, o que conferiu maior heterogeneidade ao resultado encontrado ($I^2 = 66\%$) (Figura 3). Para o grupo sem alta atividade da doença, igualmente, não houve diferença entre natalizumabe e fingolimode para o desfecho de ARR em 24 meses [DM 0,00 (IC95%: -0,15 – 0,15), $p = 1,00$], com base em um estudo²⁷ e 179 participantes (Figura 4).

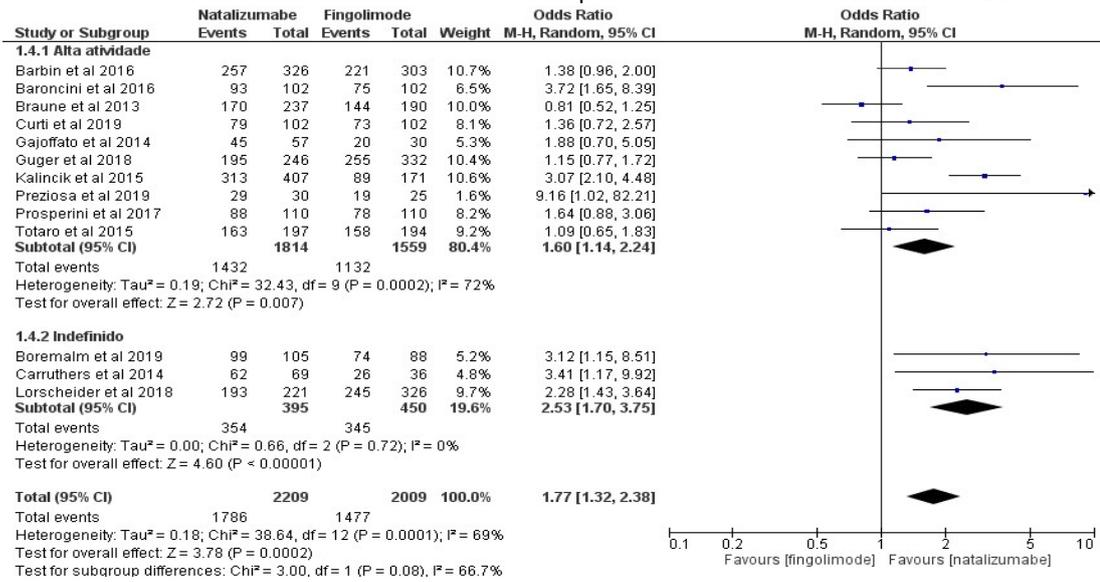
FIGURA 4. Forest-plot da meta-análise direta do desfecho de ARR em 24 meses.



- **Ausência de surto em 12 e 24 meses**

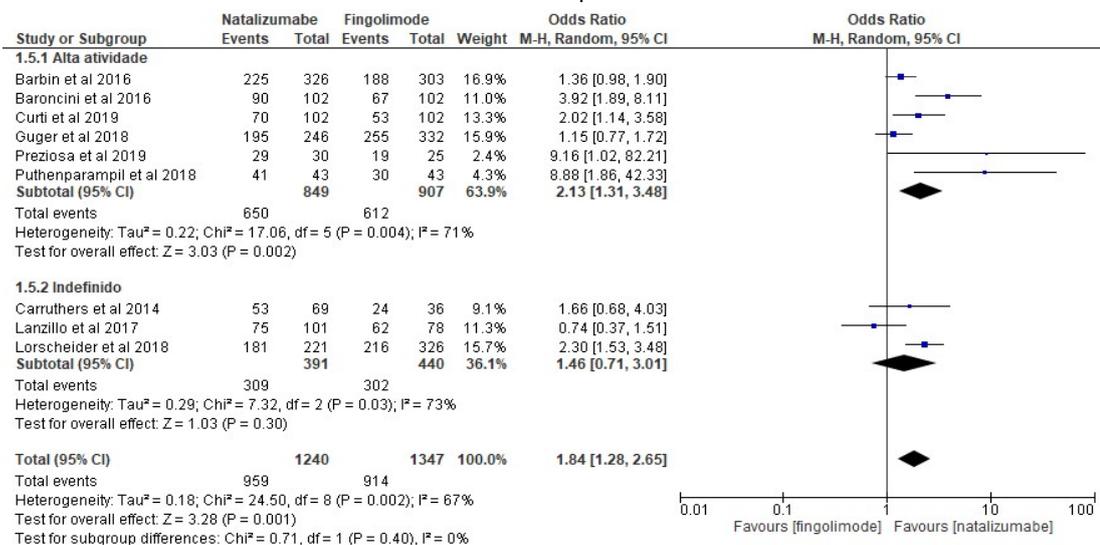
O desfecho de ausência de surto após 12 meses de tratamento foi analisado, sendo incluídos 13 estudos^{19,20,33,36,38,21-24,26,28-30} e 4.218 participantes. A meta-análise apontou que os pacientes que foram tratados com natalizumabe apresentaram menor chance de ocorrência de surtos do que aqueles que receberam fingolimode [Odds Ratio (OR) 1,77 (IC95%: 1,32 – 2,38) $I^2 = 69\%$, $p = 0,0002$], na estimativa de efeito global (Figura 5). Na análise de subgrupo, o natalizumabe demonstrou superioridade em relação ao fingolimode tanto para pacientes com alta atividade da doença (10 estudos^{19,21-24,26,28,30,36,38}; 3.373 participantes) [OR 1,60 (IC95%: 1,14 – 2,24) $I^2 = 72\%$, $p = 0,007$], quanto para os pacientes sem atividade definida (3 estudos^{20,29,33}; 845 indivíduos) [OR 2,53 (IC95%: 1,70 – 3,75) $I^2 = 0\%$, $p < 0,00001$] (Figura 5).

FIGURA 5. Forest-plot da meta-análise direta do desfecho do número de pacientes com ausência de surto em 12 meses.



Também foi realizada uma meta-análise para a ausência de surto após 24 meses de tratamento (9 estudos^{20,23,24,27,28,30,33,36,37}; 2.587 participantes). A exemplo do resultado anteriores, os pacientes tratados com natalizumabe apresentaram menores chances de ocorrência de surto do que aqueles tratados com fingolimode [OR 1,84 (IC95%: 1,28 – 2,65), I² = 67%, p = 0,001] (Figura 6). A análise de subgrupo, entretanto, demonstrou resultados diferentes. O grupo de pacientes com alta atividade da doença (6 estudos^{23,24,28,30,36,37}; 1.092 indivíduos) manteve a significância estatística da meta-análise, favorecendo o natalizumabe [OR 2,13 (IC95%: 1,31 – 3,48), I² = 71%, p = 0,002] (Figura 6). Já para o grupo sem atividade definida (3 estudos^{20,27,33}; 1.495 participantes), não houve diferença estatisticamente significativa entre natalizumabe e fingolimode para o desfecho de ausência de surtos em 24 meses [OR 1,46 (IC95%: 0,71 – 3,01), I² = 73%, p = 0,30] (Figura 6).

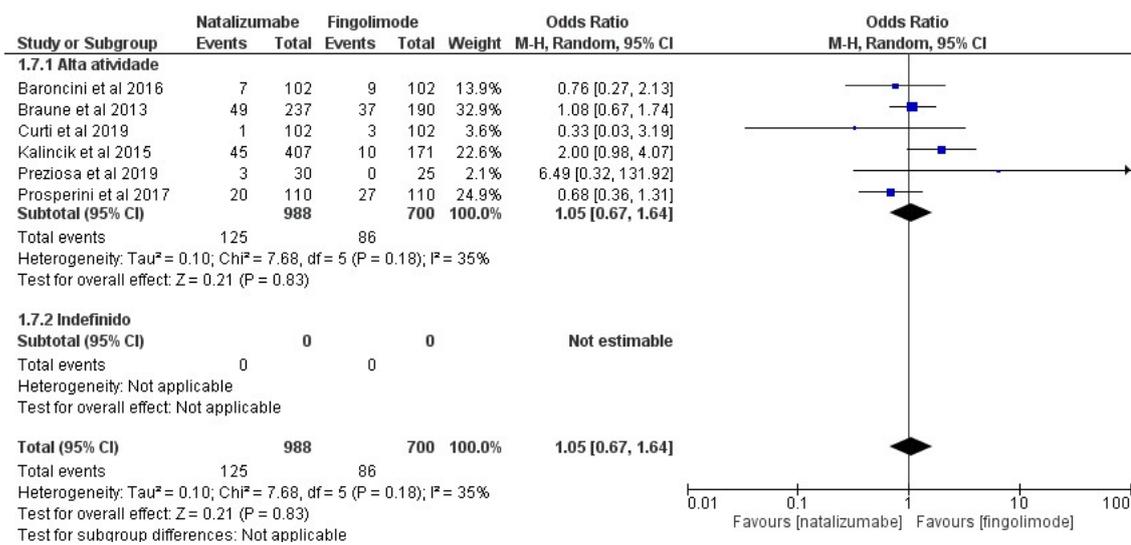
FIGURA 6. Forest-plot da meta-análise direta do desfecho do número de pacientes com ausência de surto em 24 meses.



- Progressão da incapacidade em 12 e 24 meses

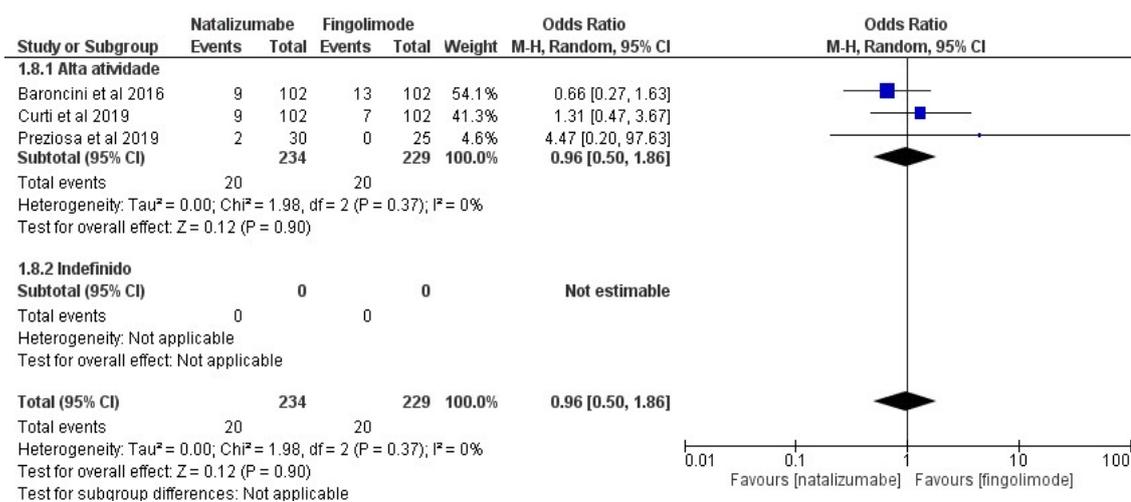
O desfecho de progressão da incapacidade foi avaliado em 12 e 24 meses de tratamento. Para a meta-análise de progressão em 12 meses, foram incluídos 6 estudos^{19,22,24,26,30,36} e 1.688 participantes. Não foi identificada diferença estatisticamente significativa entre os tratamentos [OR 1,05 (IC95%: 0,36 – 1,31) $I^2= 35\%$; $p = 0,83$] e as evidências para esse desfecho eram todas referentes a pacientes com alta atividade da doença (Figura 7).

FIGURA 7. Forest-plot da meta-análise direta do desfecho de número de pacientes com progressão da incapacidade em 12 meses.



Aos 24 meses também não foi identificada diferença estatisticamente significativa na progressão da incapacidade entre natalizumabe e fingolimode (3 estudos^{24,30,36}; 463 indivíduos) [OR 0,96 (IC95%: 0,50 – 1,86) $I^2= 0\%$; $p = 0,90$], sendo possível avaliar o desfecho apenas para o subgrupo de alta atividade da doença (Figura 8).

FIGURA 8. Forest-plot da meta-análise direta do desfecho de número de pacientes com progressão da incapacidade em 24 meses.



- **Número de novas lesões hiperintensas em T2 em 12 e 24 meses**

Para o desfecho de número de lesões novas ou aumentadas em T2, foi realizada uma meta-análise para 12 meses e outra para 24 meses de tratamento, ambas abrangendo dois estudos^{30,36} e 259 participantes, e com evidências referentes apenas ao subgrupo de alta atividade da doença. Aos 12 meses, não foi identificada diferença estatisticamente significativa entre natalizumabe e fingolimode para a incidência de lesões em T2 [OR -0,13 (IC95%: -0,39 – 0,13) I²= 0%; p=0,32] (Figura 9). Já aos 24 meses, a meta-análise favoreceu o natalizumabe, com uma diferença média estatisticamente significativa no número de lesões hiperintensas em T2 [OR -0,51, (IC95%: -0,86 – -0,17) I²= 4%; p=0,003] comparado ao fingolimode (Figura 10).

FIGURA 9. Forest-plot da meta-análise direta do desfecho de número de novas lesões hiperintensas em T2 em 12 meses.

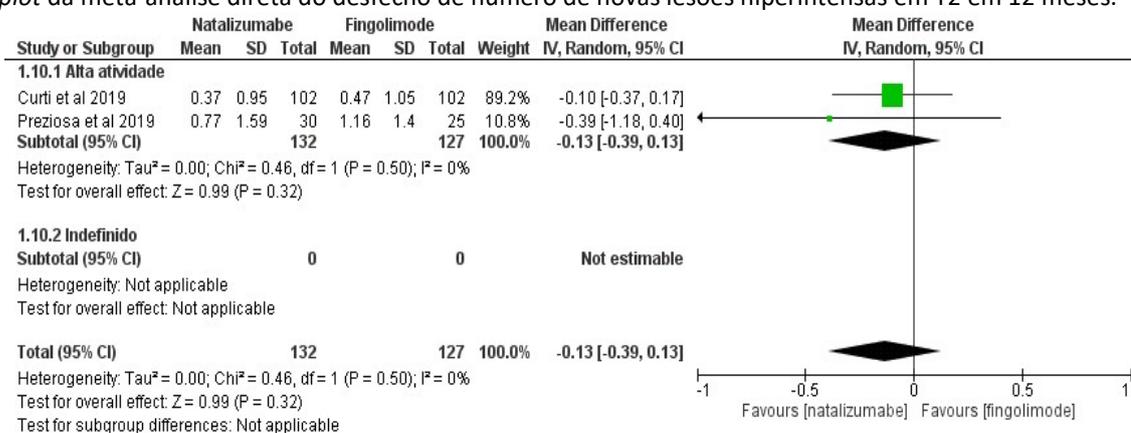
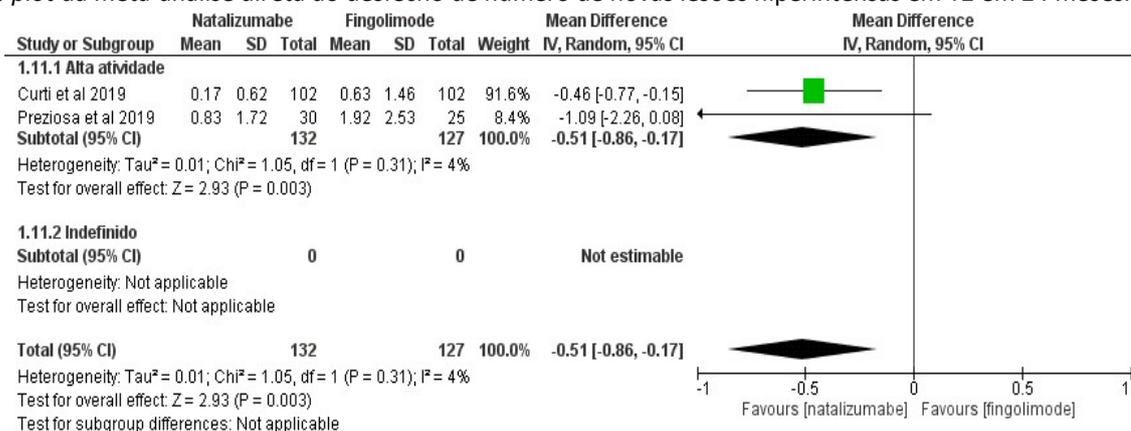


FIGURA 10. Forest-plot da meta-análise direta do desfecho de número de novas lesões hiperintensas em T2 em 24 meses.



- **Número de pacientes com novas lesões hiperintensas em T2 em 12 e 24 meses**

Foram realizadas duas meta-análises para o desfecho de número de pacientes com lesões hiperintensas novas ou aumentadas em T2, uma aos 12 meses (4 estudos^{21,23,24,36}; 8. 672 participantes) e outra aos 24 meses (3 estudos^{23,24,36}; 259 participantes) de tratamento. Para ambas meta-análises, a estimativa de efeito refere-se ao subgrupo de alta atividade da doença, uma vez que não foram encontradas evidências para o subgrupo sem definição da atividade. Em 12 meses, o natalizumabe apresentou efeito protetor, reduzindo a chance de surgimento de lesões em T2 com significância

estatística [OR 0,33 (IC95%: 0,16 – 0,68) $I^2= 54\%$; $p=0,002$] (Figura 11). A heterogeneidade identificada se deu em função do estudo Baroncini et al²⁴, que ao ser retirado resulta em um I^2 de 0%, sem alterar a significância estatística (Figura 12).

FIGURA 11. Forest-plot da meta-análise direta do desfecho de número de pacientes com novas lesões hiperintensas em T2 em 12 meses.

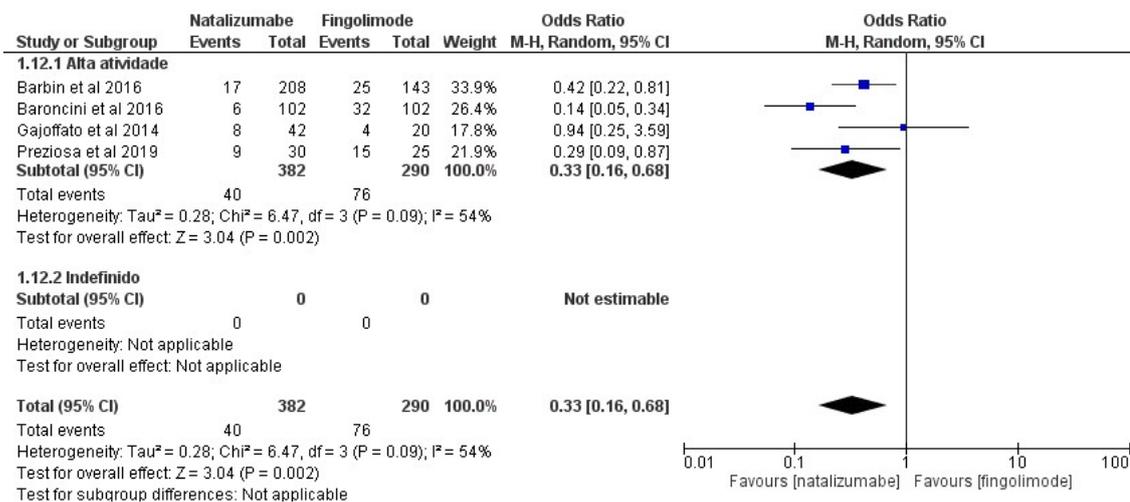
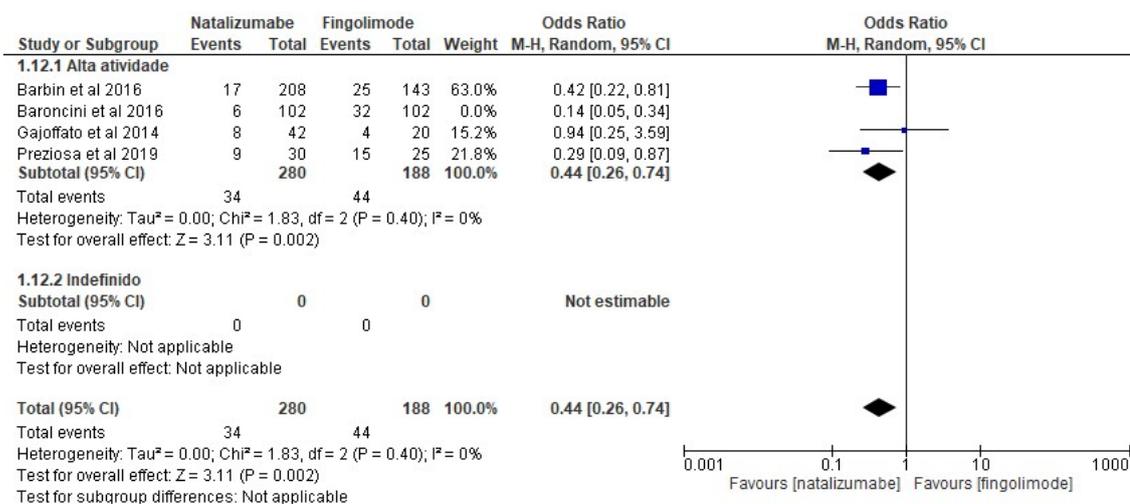


FIGURA 12. Forest-plot da análise de sensibilidade da meta-análise direta do desfecho de número de pacientes com novas lesões hiperintensas em T2 em 12 meses, após exclusão do estudo Baroncini et al²⁴.



Os mesmos resultados foram encontrados na meta-análise aos 24 meses de tratamento, favorecendo o natalizumabe em comparação ao fingolimode com significância estatística [OR 0,23 (IC95%: 0,07 – 0,79) $I^2= 82\%$; $p=0,02$] (Figura 13). Da mesma forma que aos 12 meses, o estudo de Baroncini et al²⁴ foi o responsável pela alta heterogeneidade. Uma vez removido esse estudo, o I^2 se igualou a 0 (Figura 14).

FIGURA 13. Forest-plot da meta-análise direta do desfecho de número de pacientes com novas lesões hiperintensas em T2 em 24 meses.

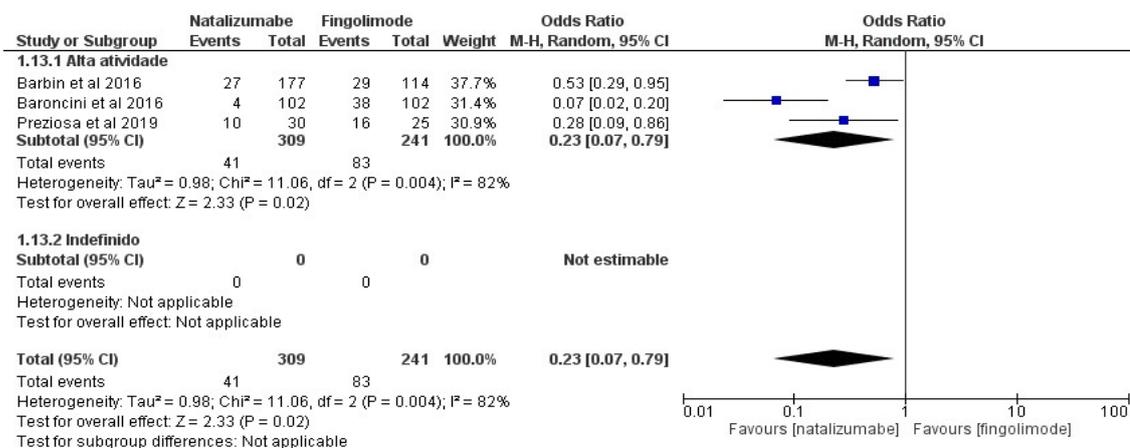
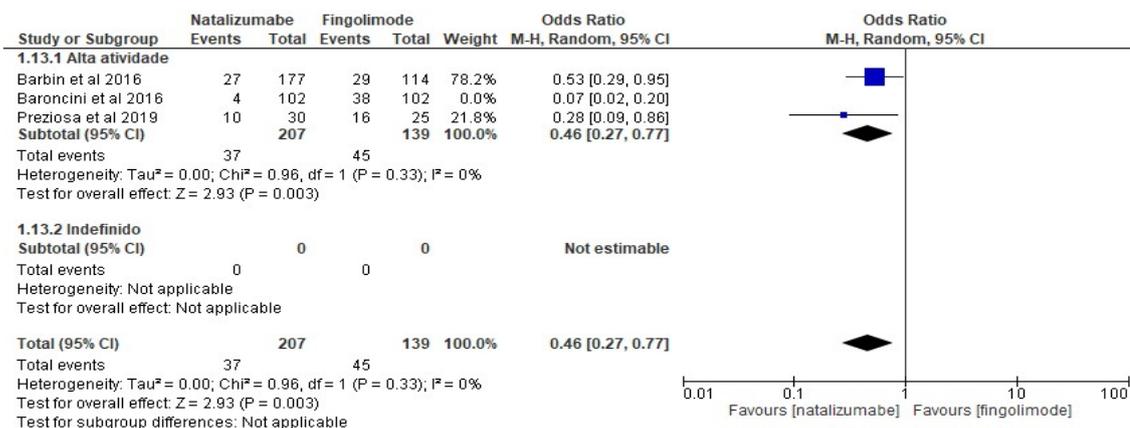


FIGURA 14. Forest-plot da análise de sensibilidade da meta-análise direta do desfecho de número de pacientes com novas lesões hiperintensas em T2 em 24 meses, após exclusão do estudo Baroncini et al²⁴.



- **Número de novas lesões captantes de gadolínio em 12 e 24 meses**

Não foi possível meta-analisar o número de lesões aumentadas no gadolínio após 12 e 24 meses, uma vez que só dois estudos^{30,36} relataram este desfecho, nos quais a estimativa de efeito não pôde ser estimada, conforme demonstrado nas Figuras 15 e 16.

FIGURA 15. Forest-plot da meta-análise direta do desfecho de número de novas lesões captantes de gadolínio em 12 meses.

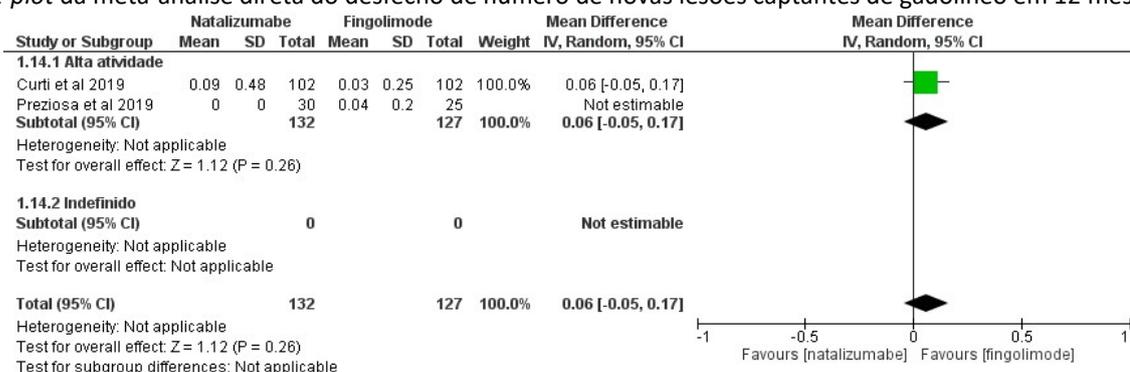
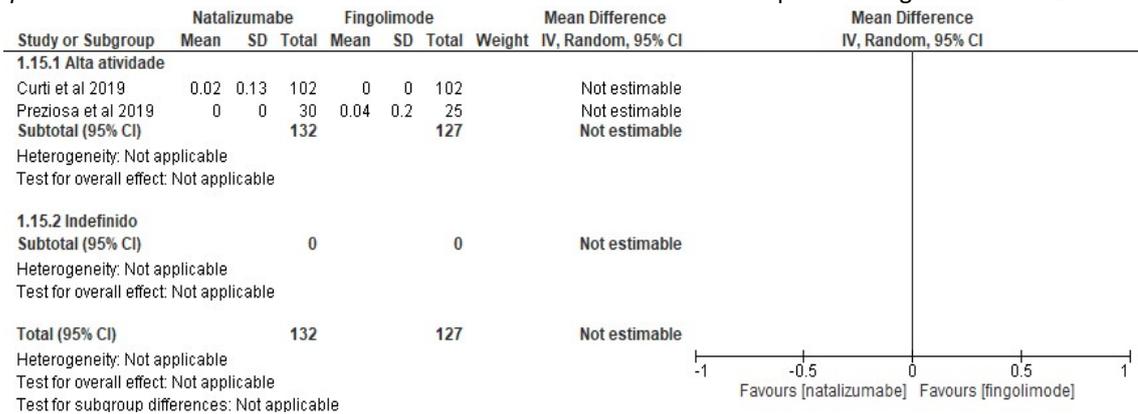


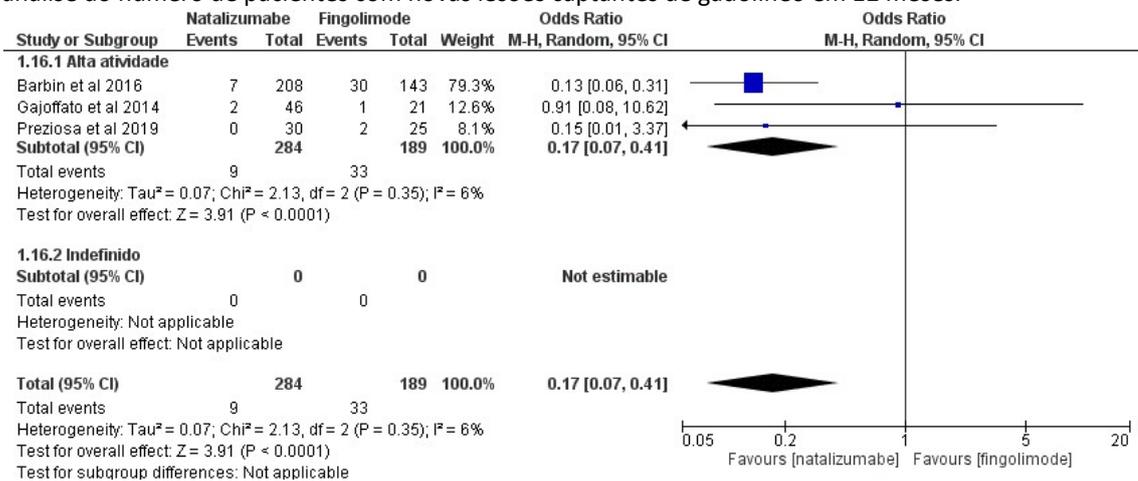
FIGURA 16. Forest-plot da meta-análise direta do desfecho de número de novas lesões captantes de gadolínio em 24 meses.



- **Número de pacientes com novas lesões captantes de gadolínio em 12 e 24 meses**

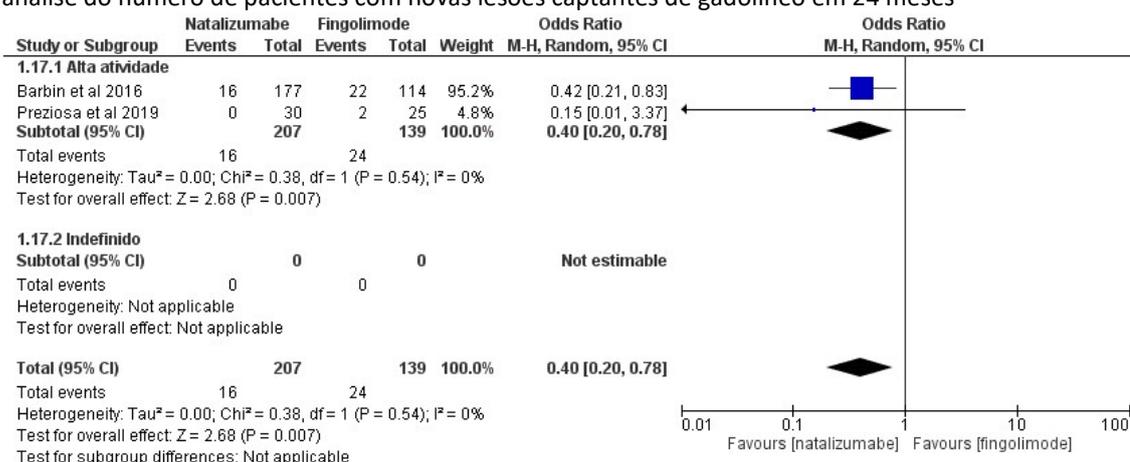
Para o desfecho número de pacientes com lesão aumentada no gadolínio, foram realizadas duas meta-análises comparando o uso de natalizumabe com o de fingolimode - uma após 12 meses de tratamento e outra após 24 meses, ambas com evidências apenas para o subgrupo de alta atividade da doença. Nos primeiros 12 meses, foram analisados três estudos^{21,23,36}, que contemplaram 473 indivíduos. Observou-se menores chances de detecção de lesões captantes de gadolínio no grupo tratado com natalizumabe [OR 0,17 (IC95%: 0,07 – 0,41) I² = 6%, p < 0,0001] (Figura 17). Apesar do amplo intervalo de confiança de dois estudos incluídos, o resultado final foi estatisticamente significativo.

FIGURA 17. Meta-análise do número de pacientes com novas lesões captantes de gadolínio em 12 meses.



Na análise do desfecho após 24 meses de tratamento foram incluídos dois^{23,36} estudos, com 346 indivíduos em que, de maneira similar aos 12 meses, foram demonstradas menores chances de detecção de lesões captantes de gadolínio no grupo tratado com natalizumabe [OR 0,40 (IC95%: 0,20 – 0,78) I² = 6%, p = 0,007] (Figura 18).

FIGURA 18. Meta-análise do número de pacientes com novas lesões captantes de gadolínio em 24 meses



- **Número de pacientes que atingem NEDA-3 em 12 e 24 meses**

A meta-análise do número de pacientes que atingiram o desfecho de ausência de evidência de atividade da doença (NEDA-3), foi realizada para a comparação entre natalizumabe e fingolimode aos 12 (5 estudos^{24,26,30,36,38} e 1.074 participantes) e 24 meses de tratamento (4 estudos^{24,30,36,37} e 549 participantes). Todas as evidências disponíveis para esse desfecho referiam-se ao subgrupo de alta atividade da doença. O NEDA-3 é um desfecho composto, que considera três parâmetros: ausência de atividade radiológica, ausência de progressão da incapacidade e ausência de surtos. Aos 12 meses, o tratamento com natalizumabe foi estatisticamente favorecido [OR 2,12 (IC95%: 1,59 – 2,84) I²= 20%; p<0,00001], aumentando a chance de atingir NEDA-3 em mais de duas vezes em comparação ao fingolimode (Figura 19). A meta-análise de NEDA-3 aos 24 meses também favoreceu o natalizumabe, com significância estatística [OR 3,08 (IC95%: 2,05 – 4,59) I²= 0%; p<0,00001], em comparação ao fingolimode (Figura 20).

FIGURA 19. Forest-plot da meta-análise direta do desfecho de número de pacientes que atingiram NEDA-3 em 12 meses.

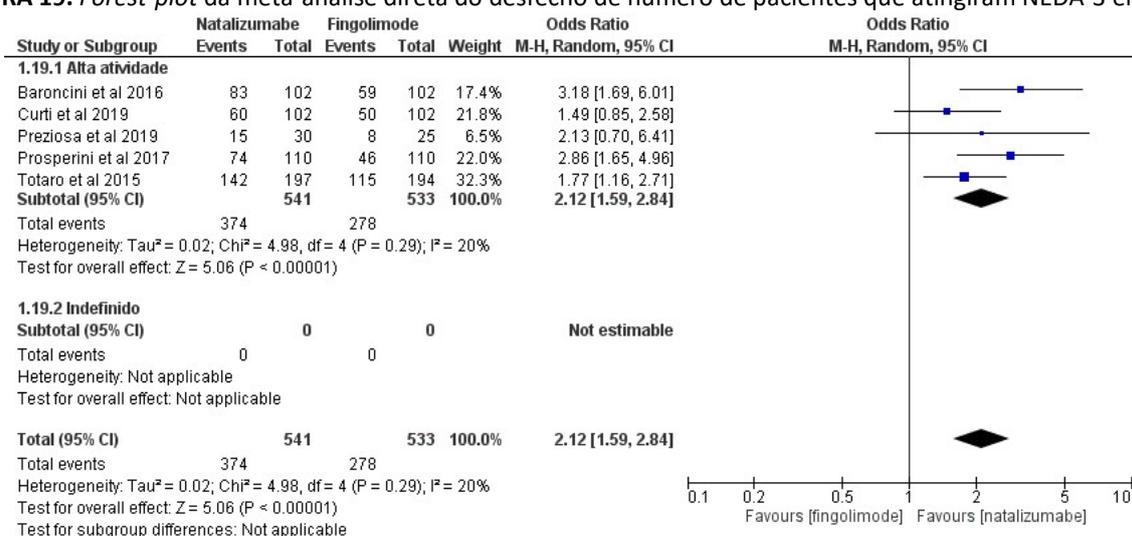
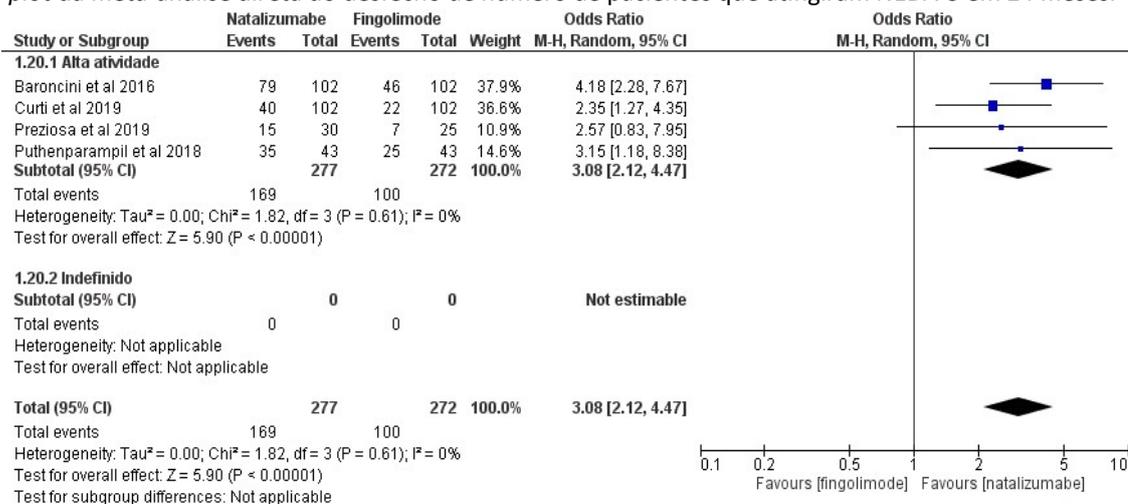


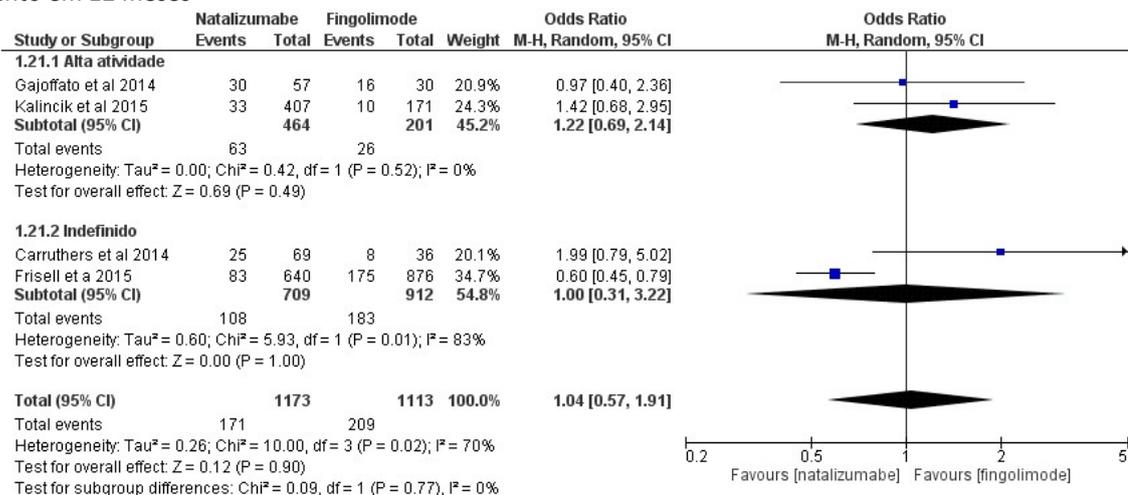
FIGURA 20. Forest-plot da meta-análise direta do desfecho de número de pacientes que atingiram NEDA-3 em 24 meses.



- **Descontinuação do tratamento em 12 meses**

A meta-análise de descontinuação do tratamento em 12 meses (4 estudos^{20-22,31}; 2.286 participantes) não identificou diferença estatisticamente significativa entre o tratamento com natalizumabe e fingolimode tanto na estimativa global [OR 1,04 (IC95%: 0,57 a 1,91), I² = 70%, p = 0,90] quanto nos subgrupos [alta atividade^{21,22}: OR 1,22 (IC95%: 0,69 a 2,14), I² = 0%, p = 0,49; indefinido^{20,31}: OR 1,00 (IC95%: 0,31 a 3,22), I² = 83%, p = 1,00]. Cabe ressaltar a alta heterogeneidade identificada, decorrente dos estudos com diferentes magnitudes e direções de efeito, principalmente no subgrupo de atividade indefinida, além de ser observada também grande imprecisão na estimativa de efeito (Figura 21).

FIGURA 21. Forest-plot da meta-análise direta do desfecho de número de pacientes que descontinuaram o tratamento em 12 meses



6.4 Qualidade metodológica dos estudos incluídos

A avaliação da qualidade metodológica da revisão sistemática foi realizada com a ferramenta AMSTAR 2⁴¹. O instrumento é composto sete domínios que abrangem 16 itens que devem ser respondidos como “sim”, que corresponde a um resultado positivo, “sim parcialmente”, “não” e “não se aplica”. Destes, sete domínios são considerados críticos na avaliação, sendo estes: o registro de protocolo (item 2), a adequação da busca na literatura (item 4), a justificativa para a exclusão de estudos individuais (item 7), a avaliação do risco de viés (item 9), a adequação da meta-análise (item 11), a consideração do risco de viés na interpretação dos resultados (item 13) e a avaliação da presença e do impacto do risco de viés (item 15). A confiança nos resultados da revisão avaliada pode ser categorizada em alta, quando nenhuma ou apenas uma fraqueza não crítica está presente, moderada, quando há mais de uma fraqueza não crítica, baixa, quando o estudo apresenta uma falha crítica, e criticamente baixa, quando mais de uma falha crítica pode ser identificada.

Segundo o AMSTAR-2, a confiança no resultado do estudo nas RS de Li e colaboradores³² foi classificada como criticamente baixa (resultado negativo para três domínios críticos), Tramacere e colaboradores¹⁷ como alta, Lucchetta e colaboradores¹⁶ classificado como baixa (um domínio crítico negativo) (Apêndice C).

Para avaliar a qualidade metodológica dos estudos observacionais incluídos, foi utilizada a escala de Newcastle-Ottawa⁴². A maioria dos estudos foi classificada como de qualidade alta segundo os parâmetros avaliados pela ferramenta (Apêndice D).

6.5 Avaliação da qualidade da evidência

A qualidade da evidência para os desfechos de efetividade meta-analisados foi avaliada por meio do método GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*)⁴³ (Tabela 2). Todos os desfechos avaliados estão descritos abaixo, com as justificativas para rebaixar a qualidade, quando aplicável.

TABELA 2: Sumarização dos resultados dos estudos incluídos (*Summary Of Findings* [SOF] do *software* GRADE PRO⁴⁴).

| Avaliação da certeza | | | | | | | Nº de pacientes | | Efeito | | Qualidade da evidência | Importância |
|------------------------|-----------------------|--------------------|------------------------------|--------------------|----------------------------|----------------------|-----------------|-------------|-------------------|--|--|-------------|
| Nº dos estudos | Delimitação do estudo | Risco de viés | Inconsistência | Evidência indireta | Imprecisão | Outras considerações | Natalizumabe | Fingolimode | Relativo (95% CI) | Absoluto (95% CI) | | |
| ARR em 12 meses | | | | | | | | | | | | |
| 4 | estudo observacional | grave ^a | grave ^{b,c,d} | não grave | muito grave ^{e,f} | nenhum | 648 | 619 | - | MD 0.13 menor (0.26 menor para 0) |  MUITO BAIXA | CRÍTICO |
| ARR em 24 meses | | | | | | | | | | | | |
| 5 | estudo observacional | não grave | muito grave ^{b,g,h} | não grave | muito grave ^{g,i} | nenhum | 522 | 580 | - | MD 0.07 menor (0.16 menor para 0.01 mais alto) |  MUITO BAIXA | CRÍTICO |

Ausência de surto em 12 meses

| | | | | | | | | | | | | |
|----|----------------------|--------------------------|------------------------------|-----------|--------------------|--------|-------------------|-------------------|------------------------------------|--|---|------------|
| 13 | estudo observacional | muito grave ^j | muito grave ^{b,g,h} | não grave | grave ^e | nenhum | 1786/2209 (80.9%) | 1477/2009 (73.5%) | OR 1.77 (1.32 para 2.38) | 96 mais por 1.000 (de 50 mais para 133 mais) |  MUITO BAIXA | IMPORTANTE |
|----|----------------------|--------------------------|------------------------------|-----------|--------------------|--------|-------------------|-------------------|------------------------------------|--|---|------------|

Ausência de surto em 24 meses

| | | | | | | | | | | | | |
|---|----------------------|--------------------|----------------------|-----------|--------------------|--------|------------------|------------------|------------------------------------|---|---|------------|
| 9 | estudo observacional | grave ^a | grave ^{b,h} | não grave | grave ^e | nenhum | 959/1240 (77.3%) | 914/1347 (67.9%) | OR 1.84 (1.28 para 2.65) | 117 mais por 1.000 (de 51 mais para 170 mais) |  MUITO BAIXA | IMPORTANTE |
|---|----------------------|--------------------|----------------------|-----------|--------------------|--------|------------------|------------------|------------------------------------|---|---|------------|

Progressão da incapacidade em 12 meses

| | | | | | | | | | | | | |
|---|----------------------|-----------|----------------------------|-----------|--------------------------|--------|-----------------|----------------|------------------------------------|---|---|------------|
| 6 | estudo observacional | não grave | muito grave ^{g,k} | não grave | muito grave ^e | nenhum | 125/988 (12.7%) | 86/700 (12.3%) | OR 1.05 (0.67 para 1.64) | 5 mais por 1.000 (de 37 menos para 64 mais) |  MUITO BAIXA | IMPORTANTE |
|---|----------------------|-----------|----------------------------|-----------|--------------------------|--------|-----------------|----------------|------------------------------------|---|---|------------|

Progressão da incapacidade em 24 meses

| | | | | | | | | | | | | |
|---|----------------------|-----------|--------------------------|-----------|--------------------|--------|---------------|---------------|------------------------------------|--|---|------------|
| 3 | estudo observacional | não grave | muito grave ^g | não grave | grave ^e | nenhum | 20/234 (8.5%) | 20/229 (8.7%) | OR 0.96 (0.50 para 1.86) | 3 menos por 1.000 (de 42 menos para 64 mais) |  MUITO BAIXA | IMPORTANTE |
|---|----------------------|-----------|--------------------------|-----------|--------------------|--------|---------------|---------------|------------------------------------|--|---|------------|

Número de novas lesões hiperintensas em T2 em 12 meses

| | | | | | | | | | | | | |
|---|----------------------|-----------|-----------|-----------|----------------------------|--------|-----|-----|---|--|---|----------------|
| 2 | estudo observacional | não grave | não grave | não grave | muito grave ^{e,f} | nenhum | 132 | 127 | - | MD 0.13 menor (0.39 menor para 0.13 mais alto) |  MUITO BAIXA | NÃO IMPORTANTE |
|---|----------------------|-----------|-----------|-----------|----------------------------|--------|-----|-----|---|--|---|----------------|

Novas lesões hiperintensas em T2 em 24 meses

| | | | | | | | | | | | | |
|---|----------------------|-----------|-----------|-----------|--------------------|--------|-----|-----|---|--|---|----------------|
| 2 | estudo observacional | não grave | não grave | não grave | grave ^e | nenhum | 132 | 127 | - | MD 0.51 menor (0.86 menor para 0.17 menor) |  MUITO BAIXA | NÃO IMPORTANTE |
|---|----------------------|-----------|-----------|-----------|--------------------|--------|-----|-----|---|--|---|----------------|

Nº de pacientes com novas lesões em T2 em 12 meses

| | | | | | | | | | | | | |
|---|----------------------|--------------------|----------------------|-----------|--------------------|--------|----------------|----------------|------------------------------------|--|---|----------------|
| 4 | estudo observacional | grave ^a | grave ^{b,h} | não grave | grave ^e | nenhum | 40/382 (10.5%) | 76/290 (26.2%) | OR 0.33 (0.16 para 0.68) | 157 menos por 1.000 (de 208 menos para 68 menos) |  MUITO BAIXA | NÃO IMPORTANTE |
|---|----------------------|--------------------|----------------------|-----------|--------------------|--------|----------------|----------------|------------------------------------|--|---|----------------|

Nº de pacientes com novas lesões em T2 em 24 meses

| | | | | | | | | | | | | |
|---|----------------------|--------------------------|----------------------------|-----------|--------------------|--------|----------------|----------------|------------------------------------|--|---|----------------|
| 3 | estudo observacional | muito grave ^j | muito grave ^{b,h} | não grave | grave ^l | nenhum | 41/309 (13.3%) | 83/241 (34.4%) | OR 0.23 (0.07 para 0.79) | 237 menos por 1.000 (de 309 menos para 51 menos) |  MUITO BAIXA | NÃO IMPORTANTE |
|---|----------------------|--------------------------|----------------------------|-----------|--------------------|--------|----------------|----------------|------------------------------------|--|---|----------------|

Nº de pacientes com lesões captantes de gadolínio em 12 meses

| | | | | | | | | | | | | |
|---|----------------------|--------------------------|--------------------|-----------|--------------------------|--------|--------------|----------------|------------------------------------|--|---|------------|
| 3 | estudo observacional | muito grave ^j | grave ^h | não grave | muito grave ^e | nenhum | 9/284 (3.2%) | 33/189 (17.5%) | OR 0.17 (0.07 para 0.41) | 140 menos por 1.000 (de 160 menos para 95 menos) |  MUITO BAIXA | IMPORTANTE |
|---|----------------------|--------------------------|--------------------|-----------|--------------------------|--------|--------------|----------------|------------------------------------|--|---|------------|

Nº de pacientes com lesões captantes de gadolínio em 24 meses

| | | | | | | | | | | | | |
|---|----------------------|--------------------------|-----------|-----------|--------------------|--------|---------------|----------------|------------------------------------|---|---|------------|
| 2 | estudo observacional | muito grave ^j | não grave | não grave | grave ^l | nenhum | 16/207 (7.7%) | 24/139 (17.3%) | OR 0.40 (0.20 para 0.78) | 96 menos por 1.000 (de 133 menos para 33 menos) |  MUITO BAIXA | IMPORTANTE |
|---|----------------------|--------------------------|-----------|-----------|--------------------|--------|---------------|----------------|------------------------------------|---|---|------------|

Ausência de atividade radiológica

| | | | | | | | | | | | | |
|---|----------------------|--------------------------|-----------|-----------|-----------|--------|-----------------|-----------------|------------------------------------|--|---|----------------|
| 2 | estudo observacional | muito grave ^j | não grave | não grave | não grave | nenhum | 256/307 (83.4%) | 198/304 (65.1%) | OR 2.73 (1.86 para 4.02) | 185 mais por 1.000 (de 125 mais para 231 mais) |  MUITO BAIXA | NÃO IMPORTANTE |
|---|----------------------|--------------------------|-----------|-----------|-----------|--------|-----------------|-----------------|------------------------------------|--|---|----------------|

Número de pacientes com NEDA-3 em 12 meses

| | | | | | | | | | | | | |
|---|----------------------|--------------------|-----------|-----------|--------------------|--------|-----------------|-----------------|------------------------------------|--|---|------------|
| 5 | estudo observacional | grave ^a | não grave | não grave | grave ^e | nenhum | 374/541 (69.1%) | 278/533 (52.2%) | OR 2.12 (1.59 para 2.84) | 176 mais por 1.000 (de 184 mais para 354 mais) |  MUITO BAIXA | IMPORTANTE |
|---|----------------------|--------------------|-----------|-----------|--------------------|--------|-----------------|-----------------|------------------------------------|--|---|------------|

Número de pacientes com NEDA-3 em 24 meses

| | | | | | | | | | | | | |
|---|----------------------|-----------|-----------|-----------|--------------------|--------|-----------------|-----------------|------------------------------------|--|---|------------|
| 4 | estudo observacional | não grave | não grave | não grave | grave ^e | nenhum | 169/277 (61.0%) | 100/272 (36.8%) | OR 3.08 (2.12 para 4.47) | 274 mais por 1.000 (de 71 menos para 119 mais) |  MUITO BAIXA | IMPORTANTE |
|---|----------------------|-----------|-----------|-----------|--------------------|--------|-----------------|-----------------|------------------------------------|--|---|------------|

Descontinuação do tratamento em 12 meses

| | | | | | | | | | | | | |
|---|----------------------|--------------------------|------------------------------|-----------|--------------------------|--------|------------------|------------------|------------------------------------|--|---|------------|
| 4 | estudo observacional | muito grave ^j | muito grave ^{b,g,h} | não grave | muito grave ^m | nenhum | 171/1173 (14.6%) | 209/1113 (18.8%) | OR 1.04 (0.57 para 1.91) | 6 mais por 1.000 (de 71 menos para 119 mais) |  MUITO BAIXA | IMPORTANTE |
|---|----------------------|--------------------------|------------------------------|-----------|--------------------------|--------|------------------|------------------|------------------------------------|--|---|------------|

Número de pacientes com melhora do EDSS em 12 meses

| | | | | | | | | | | | | |
|---|----------------------|--------------------------|-----------|-----------|--------------------|--------|-----------------|-----------------|------------------------------------|--|---|---------|
| 2 | estudo observacional | muito grave ^j | não grave | não grave | grave ^m | nenhum | 254/736 (34.5%) | 250/722 (34.6%) | OR 1.00 (0.81 para 1.25) | 0 menos por 1.000 (de 46 menos para 52 mais) |  MUITO BAIXA | CRÍTICO |
|---|----------------------|--------------------------|-----------|-----------|--------------------|--------|-----------------|-----------------|------------------------------------|--|---|---------|

Número de pacientes com estabilização do EDSS em 24 meses

| | | | | | | | | | | | | |
|---|----------------------|--------------------------|------------------------------|-----------|--------------------------|--------|-----------------|-----------------|------------------------------------|--|---|------------|
| 2 | estudo observacional | muito grave ^j | muito grave ^{b,g,h} | não grave | muito grave ^m | nenhum | 328/661 (49.6%) | 326/658 (49.5%) | OR 1.10 (0.66 para 1.85) | 24 mais por 1.000 (de 102 menos para 150 mais) |  MUITO BAIXA | IMPORTANTE |
|---|----------------------|--------------------------|------------------------------|-----------|--------------------------|--------|-----------------|-----------------|------------------------------------|--|---|------------|

CI: Confidence interval; MD: Mean difference; OR: Odds ratio

Explicações: a. Até 30% dos estudos individuais com alto risco de viés, comprometendo a certeza na estimativa de efeito gerada pela meta-análise; b. Alta heterogeneidade estatística ($I^2 > 50\%$); c. Estimativas de efeito com mesma direção e magnitude semelhante; d. Alta sobreposição dos IC95%; e. Estudo (s) com amplos IC95%, inclusive passando pela linha de não-efeito; f. Estudo (s) com grande magnitude de efeito e pequeno intervalo de confiança; g. Estimativas de efeito com diferentes direções e magnitudes; h. Baixa sobreposição dos IC95%; i. Estimativa de efeito com amplo IC95%, inclusive passando pela linha de não-efeito; j. Mais de 30% dos estudos individuais com alto risco de viés, comprometendo a certeza na estimativa de efeito gerada pela meta-análise; k. Moderada heterogeneidade estatística (I^2 entre 25 e 50%); l. Estudos individuais e estimativa de efeito com amplo IC95%, inclusive passando pela linha de não-efeito.

6.6 Conclusão das evidências

Foram incluídas três RS com meta-análise em rede avaliando a eficácia e a segurança de diversos MMCD no tratamento da EMRR. Não foi encontrada nenhuma comparação direta entre o natalizumabe e o fingolimode. Com isso, foram utilizadas comparações indiretas para estimar a eficácia relativa do natalizumabe. Além destas RS, foram incluídos 21 estudos observacionais comparando a efetividade do natalizumabe frente ao fingolimode.

A pergunta de pesquisa que norteou a seleção das evidências enviadas pelo demandante utilizou somente o fingolimode como comparador. Por este motivo, a seleção dos estudos e as análises foram feitas sempre comparando o natalizumabe ao fingolimode, assumindo que a solicitação do demandante seja de inserir o natalizumabe a partir da segunda linha de tratamento da EMRR, conforme designado pelo PCDT vigente para o comparador fingolimode.

Com relação aos desfechos primários de eficácia, foi possível observar que houve diferença estatisticamente significativa na taxa anualizada de surtos, com o resultado favorecendo o natalizumabe em uma das RS incluídas¹⁶. Já em relação ao desfecho de incidência de surtos, avaliado em 12 e 24 meses, não houve diferença entre os tratamentos aos 12 meses¹⁷; e aos 24 meses foram obtidos resultados conflitantes, com o estudo de Tramacere e colaboradores¹⁷ favorecendo o natalizumabe, ao contrário de Li et al³² que não relatou diferença entre as intervenções. Quanto à

incidência de eventos adversos graves após 24 meses de acompanhamento, não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes entre natalizumabe e fingolimode.

Em termos de efetividade, foram realizadas 17 meta-análises, a partir dos 21 estudos observacionais incluídos. Dentre os desfechos primários avaliados, foi identificada superioridade do natalizumabe, com significância estatística, apenas para o desfecho de ausência de surto em 12 meses, inclusive na análise de subgrupos (indivíduos com alta atividade ou não). Entretanto, esse benefício parece não se manter para todos os pacientes a longo prazo, uma vez que aos 24 meses a meta-análise evidenciou um efeito protetor do natalizumabe apenas para indivíduos com alta atividade da EMRR. Outros desfechos, todos secundários, em que se constatou melhor desempenho do natalizumabe foram: número de novas lesões hiperintensas em T2 após 24 meses; número de pacientes com lesões hiperintensas em T2 após 12 e 24 meses; número de pacientes com lesões captantes de gadolínio após 12 e 24 meses; e número de pacientes que alcançaram NEDA-3 após 12 e 24 meses de tratamento. Contudo, estes resultados foram expressos somente em pacientes em alta atividade da doença, não sendo possível, portanto, inferir que o tratamento com o natalizumabe possa se estender, nas mesmas proporções, a todos os pacientes com EMRR. Estes achados, juntamente com o benefício evidenciado no desfecho de ausência de surto em 24 meses, demonstram a relevância do tratamento com o natalizumabe em pacientes em alta atividade da doença.

Finalmente, não foram identificadas diferenças estatisticamente significantes entre natalizumabe e fingolimode nos desfechos ARR após 12 e 24 meses, progressão da incapacidade após 12 e 24 meses, número de lesões hiperintensas em T2 após 12 meses e número de novas lesões captantes de gadolínio após 12 e 24 meses.

Cabe ainda ressaltar que, em relação à segurança, a maioria dos estudos avalia apenas o desfecho de descontinuação do tratamento, sempre em tempo menor do que 24 meses. Sabe-se, entretanto, que a segurança é um aspecto muito importante a ser considerado durante o uso de natalizumabe, principalmente com relação ao desenvolvimento de LEMP. O risco de LEMP aumenta significativamente após dois anos de uso do natalizumabe e, portanto, as evidências disponíveis não elucidam as incertezas relacionadas a esse desfecho. Dessa forma, destacamos resultados identificados na busca e que podem esclarecer essa lacuna. Oshima e colaboradores³⁵ publicaram um estudo observacional usando dados de segurança do FDA e demonstraram que o natalizumabe [OR 115,72 (IC95% 83,83-159,74) $p < 0,001$] apresenta uma chance estatisticamente significativa maior que o fingolimode [OR 4,98 (IC95% 3,64-6,81)] para a incidência de LEMP, quando comparados com outros MMDs. Além desse estudo, o demandante citou ainda dois trabalhos apresentados em congressos que abordam o tema, como o estudo de Giovannoni et al⁴⁵, que identificou uma incidência de LEMP de 4,19 casos por 1000 pacientes em uso de natalizumabe para o ano de 2017. Para o cálculo da incidência, os autores consideram qualquer paciente que utilizou pelo menos uma dose de natalizumabe, o que pode ter subestimado a incidência, uma vez que o risco de LEMP é aumentado a partir da vigésima quarta dose. Inclusive, esse resultado também é reportado no mesmo trabalho, evidenciando que quanto maior o número de infusões de

natalizumabe, maior a incidência de LEMP. Por último, a partir de uma coorte de 10 anos, Kappos e colaboradores⁴⁶ publicaram que o tempo médio até a descontinuação de natalizumabe é de 2,0 (DP 1,39) a 2,3 (DP 1,40) anos, o que é compatível com o período em que o risco de desenvolvimento de LEMP é aumentado. Assim, confirma-se a indicação de monitoramento do uso de natalizumabe após dois anos de tratamento, incluindo a possibilidade de interrupção do uso, o que é recomendado até mesmo na bula do medicamento.

7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

O demandante apresentou uma análise de custo-efetividade, que foi avaliada com base nas Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde⁴⁷ (Quadro 5).

QUADRO 5. Características do método do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante

| PARÂMETRO | ESPECIFICAÇÃO | COMENTÁRIOS |
|---|---|--|
| Tipo de estudo | Custo-efetividade baseado em modelos de Markov | Adequado. |
| Alternativas Comparadas (Tecnologia/intervenção X Comparador) | Intervenção: Natalizumabe | Adequado. |
| | Comparador: Fingolimode | Adequado. Atualmente o fingolimode é o medicamento disponibilizado pelo SUS a partir da segunda linha de tratamento para EMRR. |
| População em estudo e subgrupos | Pacientes adultos com EMRR após a primeira falha terapêutica. | Adequado. Está consistente com a proposta apresentada. |
| Desfecho(s) de saúde utilizado | Anos de vida ajustados pela qualidade de vida (QALY). | Adequado. Consistente com o caráter crônico e incapacitante da doença. |
| Horizonte temporal | Tempo de acompanhamento de 50 anos, com idade média inicial de 36 anos. Ciclos anuais. | Adequado. Condiz com a idade de início da doença e expectativa de vida da população. |
| Taxa de desconto | Taxa anual de 5% para custos e desfechos. | Adequado. |
| Perspectiva da análise | SUS | Adequado. |
| Medidas da efetividade | <p>Probabilidade de transição</p> <ul style="list-style-type: none"> • Transições entre estados EDSS em pacientes com EMRR - dados do estudo AFFIRM⁵³ combinados com dados do <i>London Ontario Dataset</i>; • Probabilidades anuais de progressão de EMRR para EMSP - dados obtidos do <i>London Ontario Dataset</i>. <p>Índices de utilidade</p> <ul style="list-style-type: none"> • Efeito relativo do tratamento em relação ao placebo – meta-análise em rede publicada por Fogarty e colaboradores⁵⁴; • Taxa anualizada de surtos por EDSS - dados oriundos do <i>UK MS Survey</i> combinados a dados de Patzold e colaboradores⁵⁵; • Taxas de descontinuação anuais - Estudo TOP (2017) e Estudo PANGAEA (2018); • Mortalidade - dados oriundos da Tábua de Mortalidade Brasileira⁵⁶ e o multiplicador usado por estado de EDSS baseia-se em análise de Pokorski⁵⁷. | Adequado. No entanto, com algumas limitações nas estimativas usadas, como por exemplo, uso de dados provenientes de bancos de outros países. |
| Medidas e quantificação dos desfechos baseados em preferência (utilidades) | Dados de utilidade por estado de EDSS coletados do formulário EQ-5D do estudo Kobelt e colaboradores ⁵⁸ , para EMSP os dados são oriundos de estudos desenvolvidos e não publicados pela Biogen no Reino Unido; e para as variações de EDSS para pacientes com ou sem surto os dados foram obtidos do estudo de Kolbet e colaboradores, cujos dados não foram publicados. | Adequado. No entanto utilizou-se dados provenientes de outros países e/ou dados ainda não publicados. |

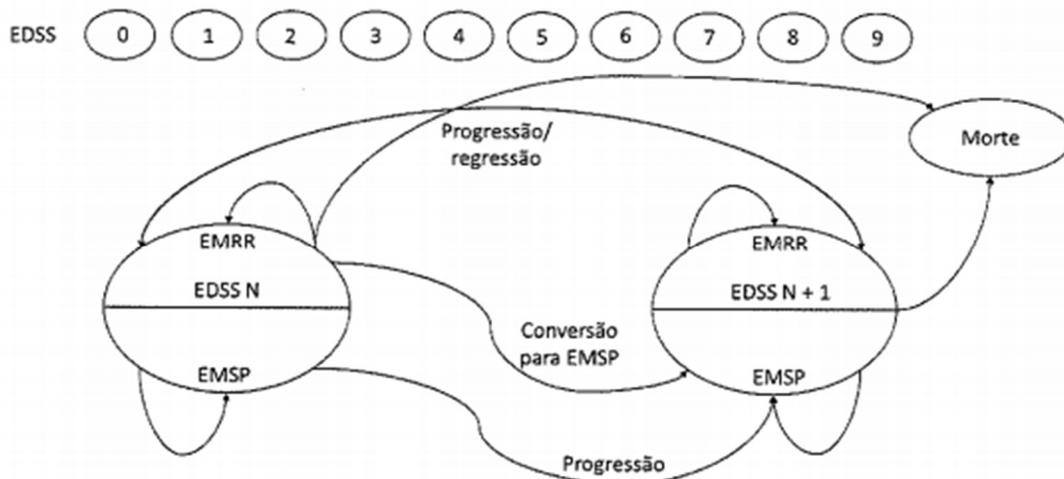
| | | |
|---|--|--|
| Estimativa de recursos despendidos e de custos | Custos médicos diretos relacionados às formas recorrentes da EM: <ul style="list-style-type: none"> • custo de aquisição do natalizumabe e fingolimode; • custo de monitoramento dos pacientes tratados; • custo de acompanhamento por estado de EDSS; • custo de manejo dos surtos relacionados a EM. | Adequado. |
| Unidade monetária utilizada, data e taxa da conversão cambial (se aplicável) | Real (R\$). | Adequado. |
| Método de modelagem | Markov. | Adequado pela cronicidade da doença. No entanto, algumas informações utilizadas são de dados não publicados. |
| Pressupostos do modelo | O horizonte temporal da análise foi o tempo de vida, sendo considerado um tempo de acompanhamento de até 50 anos, com os pacientes com idade inicial média de 36 anos. | Adequado. |
| Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio | Foi realizada análise de sensibilidade probabilística. | Adequado. |

Uma análise econômica foi conduzida com o intuito de avaliar o custo-efetividade de natalizumabe no tratamento da EMRR após primeira falha de tratamento, adotando a perspectiva do SUS. O horizonte temporal da análise foi o tempo de vida, sendo considerado um tempo de acompanhamento de até 50 anos, com os pacientes com idade inicial média de 36 anos. Considerou-se como desfecho anos de vida ajustados pela qualidade ganhos (QALY) e os desfechos econômicos foram os custos com recursos médicos diretos.

O modelo econômico escolhido foi o de Markov, com objetivo de simular a evolução natural da doença. Os dois principais desfechos relacionados às formas recorrentes da EM considerados para o modelo foram: a progressão da doença e a incidência de surtos relacionados a ela. A redução destes eventos foi o principal objetivo do estudo. O modelo tem o intuito de representar os eventos: incidência de surtos, progressão da incapacidade, evolução da EMRR para EMSP, mortalidade, incidência de EA e descontinuação do tratamento.

O demandante utilizou o escore de EDSS (0-9) para definir a matriz de transição tanto para EMRR quanto para EMSP. No modelo proposto pelo demandante, os pacientes iniciam o modelo de acordo com a distribuição em EDSS da população do estudo AFFIRM. Os ciclos do modelo são anuais e, durante o mesmo, o paciente pode permanecer no estado EDSS em que se encontra, regredir ou progredir seu EDSS em EMRR, descontinuar o tratamento, evoluir para EMSP, permanecer em EMRR ou EMSP ou morrer. Para os pacientes que progredirem para EMSP assume-se que não há possibilidade de melhora no EDSS, apenas manutenção ou progressão da incapacidade. A probabilidade de transição entre os estados de EDSS foi definida de acordo com a história natural da doença e o efeito do tratamento, aplicado ao dado basal, permitindo a redução dos desfechos relacionado a EM. Somado a isso, foi considerado que pacientes que atingem o escore de EDSS ≥ 7 evoluem para EMSP e aqueles que são intolerantes ao tratamento vão para um estado de não tratamento e continuam a evoluir pelos estados de EDSS de acordo com a história natural da doença. O demandante também assume que o tratamento proporciona um aumento na sobrevida, já que a mortalidade está relacionada diretamente ao estado de EDSS. Todas as tabelas e figuras foram extraídas do relatório submetido pelo demandante. A estrutura do modelo proposto pelo demandante está representada pela figura 22.

FIGURA 22. Estrutura do modelo de Markov proposto



7.1 Dados de eficácia

- Características da população

O demandante utilizou as características demográficas da população *Intention to treat* (ITT) do estudo AFFIRM (Figura 23).

FIGURA 23. Características demográficas da população modelada

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

- História natural da doença

Os dados para parametrização das transições entre estados EDSS, em pacientes com EMRR, foram oriundos dos dados do estudo AFFIRM e/ou combinados com dados do *London Ontario Dataset*, um banco de dados que reúne informações de pacientes com EM mantido pela faculdade de ciências da saúde da Universidade de London, no Canadá.

As matrizes de transição entre estados de EDSS na EMRR estão na figura 24, as probabilidades de transição entre estados de EDSS na EMSP na figura 25 e a evolução de EMRR para EMSP por EDSS na figura 26.

FIGURA 24. Matriz de transição entre estados de EDSS – EMRR

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

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

Figura 25. Matriz de transição entre estados de EDSS – EMSP

| EDSS* | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 |
|-------|----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|------|
| 0 | 0% | 0% | 0% | 0% | 0% | 0% | 0% | 0% | 0% | 0% |
| 1 | 0% | 77% | 15% | 8% | 0% | 0% | 0% | 0% | 0% | 0% |
| 2 | 0% | 0% | 64% | 27% | 6% | 2% | 1% | 0% | 0% | 0% |
| 3 | 0% | 0% | 0% | 63% | 25% | 8% | 3% | 0% | 1% | 0% |
| 4 | 0% | 0% | 0% | 0% | 49% | 35% | 14% | 1% | 2% | 0% |
| 5 | 0% | 0% | 0% | 0% | 0% | 63% | 32% | 2% | 3% | 0% |
| 6 | 0% | 0% | 0% | 0% | 0% | 0% | 76% | 19% | 4% | 0% |
| 7 | 0% | 0% | 0% | 0% | 0% | 0% | 0% | 80% | 19% | 1% |
| 8 | 0% | 0% | 0% | 0% | 0% | 0% | 0% | 0% | 93% | 7% |
| 9 | 0% | 0% | 0% | 0% | 0% | 0% | 0% | 0% | 0% | 100% |

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

FIGURA 26. Probabilidade de transição para EMSP por EDSS

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

Os dados para calcular o efeito relativo do tratamento, em relação ao placebo, foram retirados de uma meta-análise em rede conduzida por Fogarty e colaboradores (2016)⁵⁴. Essa meta-análise em rede não fez parte da análise de evidências apresentadas pelo demandante. Assim, os valores de *Hazard Ratio* (HR) de natalizumabe e de fingolimode, em relação ao placebo, foram aplicados aos dados da história natural da doença para cada uma das transições presentes no modelo econômico proposto (Figura 27).

FIGURA 27. Efeitos do tratamento aplicados aos dados da história natural da doença

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

- Surtos relacionados a EM

O demandante estimou a taxa anualizada de surtos por EDSS a partir de dados do *UK MS Survey* combinado a dados de Patzold e colaboradores⁵⁵. O demandante alegou que essa taxa já era utilizada por outras avaliações econômicas para EMRR submetidas à Conitec. Ademais, a estes dados foram combinados dados extraídos da análise de registro *MSBase*, em pacientes que migrariam da terapia de plataforma para natalizumabe e fingolimode. Os dados utilizados no modelo econômico estão apresentados na figura 28.

FIGURA 28. Taxa de surtos anualizada por EDSS (pacientes sem tratamento)

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

Os dados para calcular o efeito relativo do tratamento, em relação ao placebo, foram retirados de uma meta-análise em rede conduzida por Fogarty e colaboradores⁵⁴. Assim, os valores de HR de natalizumabe e de fingolimode, em relação ao placebo, foram aplicados multiplicativamente aos dados da história natural da doença apresentados previamente (Figura 30).

FIGURA 29. Efeitos do tratamento - Taxa de surtos

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

- Descontinuação do tratamento

O demandante definiu que o paciente descontinuará o tratamento com a morte, com a progressão para EMSP ou progressão a EDSS maior ou igual a 7. Ademais, o demandante também incorporou ao modelo a descontinuação por intolerância ao tratamento, falta de eficácia ou outros motivos que possam ter levado o paciente a interrupção do medicamento (Figura 30).

FIGURA 30. Taxa de descontinuação anual

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

- Mortalidade

O demandante definiu a mortalidade de acordo com a idade do paciente, baseada na média ponderada entre homens e mulheres, e a probabilidade de morte anual foi extraída da Tábua de Mortalidade Brasileira, publicada pelo IBGE, em 2016⁵⁶.

Além disso, foi utilizado um multiplicador à probabilidade de morte da população geral, de acordo com o estado de EDSS em que se encontra o paciente, baseado em dados do estudo de Pokorski e colaboradores⁵⁷ (Figura 31).

FIGURA 31. Multiplicadores de mortalidade para EMRR por estados de EDSS

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

EMRR: Esclerose múltipla remitente-recorrente.

- Utilidades

Os dados de utilidade, por estado de EDSS, utilizados para o cálculo do desfecho QALY, foram extraídos do estudo Kobelt e colaboradores⁵⁸ que avaliou a qualidade de vida dos pacientes com EM por meio de dados coletados utilizando o formulário EQ-5D. Para a EMSP, assumiu-se uma utilidade de 0,045 ponto menor do que as estimadas para EMRR sendo essa informação oriunda de dados não publicados pela Biogen no Reino Unido. Já para as variações de EDSS para pacientes com ou sem surto, utilizou-se dados do estudo não publicado de Kobelt e colaboradores (2019) que usou a diferença média de EDSS entre pacientes com e sem surto com EDSS menor que seis e entre pacientes com EDSS maior ou igual a seis (Figura 32).

FIGURA 32. Utilidades - sem ocorrência de surtos

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

Tabela 32. Utilidades – com ocorrência de surtos.

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

7.2 Dados de custo

O demandante incluiu no modelo os custos médicos diretos relacionados às formas recorrentes da EM, incluindo o custo de aquisição de medicamentos, custo de monitoramento dos pacientes tratados, custo de acompanhamento por estado de EDSS e custo de manejo dos surtos relacionados a EM.

- Custo do tratamento com os medicamentos

O demandante propôs um preço para o natalizumabe de R\$ 1.862,00 por frasco-ampola. Atualmente, o preço do natalizumabe, incorporado ao SUS, é de R\$ 1.880,68 por frasco-ampola e foi obtido por meio dos valores da negociação mais recente entre o governo federal e o fabricante, publicado no Diário Oficial da União (DOU nº 38 de 26 de fevereiro de 2018)⁶⁴. O preço do fingolimode, também, foi obtido no DOU nº 28 de 08 de fevereiro de 2019⁶⁵. Os valores estão apresentados no quadro 6.

QUADRO 6. Custo dos medicamentos

| Medicamento | Apresentação | Custo unitário | Doses por ano | Custo anual | Fonte |
|--------------|--------------------------------|----------------|---------------|---------------|----------------------|
| Natalizumabe | 300 mg/10 mL – 1 frasco-ampola | R\$ 1.862,00 | 12 | R\$ 22.344,00 | Relatório demandante |
| | | R\$ 1.880,68 | 12 | R\$ 22.568,16 | DOU |
| Fingolimode | 0,5 mg - 1 cápsula | R\$ 54,00 | 365 | R\$ 19.710,00 | Relatório demandante |

A posologia do natalizumabe e do fingolimode seguiu as orientações do PCDT de EM. Para o natalizumabe o PCDT de EM recomenda a administração mensal de 300 mg do medicamento, ou seja, anualmente, seriam 12 frascos, resultando em um custo anual de R\$ 22.344,00, de acordo com o custo unitário sugerido pelo demandante e um custo anual de R\$ 22.568,16, de acordo com o valor publicado no DOU. Já para o fingolimode o PCDT de EM recomenda a administração diária de 0,5 mg, resultando em um custo anual de R\$ 19.710,00, 365 cápsulas, de acordo com o valor publicado no DOU.

- Custo do monitoramento

De acordo com o demandante foi considerado custos de monitoramento para todas as intervenções. No entanto, foi considerado o mesmo custo para o natalizumabe e o fingolimode. Era de se esperar que os custos seriam distintos, já que para o natalizumabe monitora-se os parâmetros sanguíneos e para o fingolimode realiza-se o monitoramento cardíaco na primeira administração. Portanto, os valores de microcusteio seriam distintos. Os custos apresentados pelo demandante estão na figura 33.

FIGURA 33. Custo de monitoramento

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

- Custo por estado de EDSS

Além do custo com o tratamento e monitoramento, o demandante incluiu na análise o custo adicional de acompanhamento relacionado ao escore EDSS do paciente, independentemente de estar ou não em tratamento. Estes custos foram definidos de acordo com dados do estudo Kobelt e colaboradores⁵⁸, que avaliou a carga da EM. De acordo com o demandante foram considerados apenas custos médicos diretos (Figura 34).

FIGURA 34. Custo por EDSS

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

- Custo de manejo dos surtos relacionados a EM

O custo de tratamento dos surtos de EM foi embasado no estudo de Kobelt e colaboradores⁵⁸ que define os custos totais de manejo de surtos. No entanto, de acordo com o demandante, para manter a perspectiva do SUS foram considerados apenas os custos médicos diretos que correspondem a um valor médio de R\$ 2.246,00.

Ademais, embora no relatório do demandante não tenha os custos de manejo de EA os mesmos foram utilizados na avaliação econômica. Custos estes associados, por exemplo, a insônia, parestesia e náusea. No entanto, não há uma fonte clara de como os custos foram definidos, embora os custos sejam considerados tanto no braço do natalizumabe quanto no do fingolimode.

7.3 Resultados

O demandante apresentou o resultado dessa análise por meio da Razão de Custo Efetividade (RCEI), em um horizonte temporal de 50 anos (Figura 35).

FIGURA 35. Resultados de custo-efetividade - cenário base

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

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

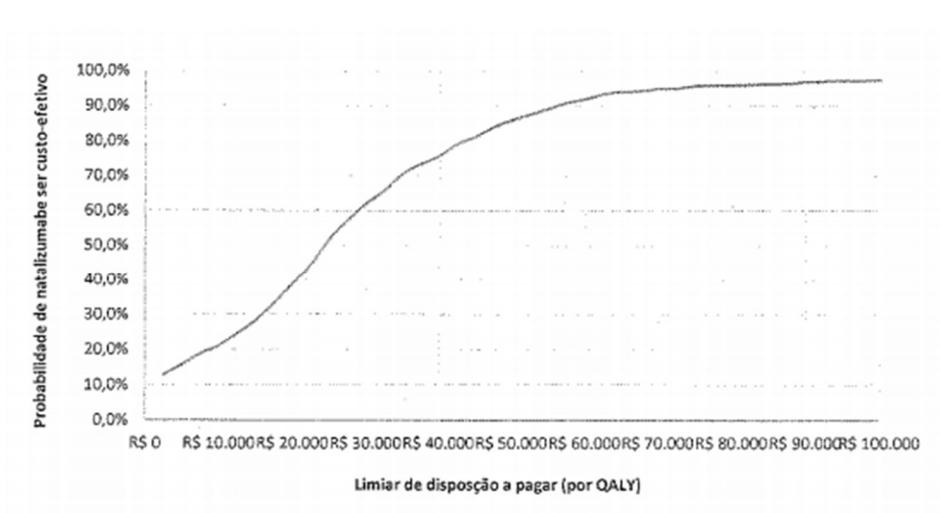
A comparação proporcionou um cenário de maior custo e maior efetividade para o natalizumabe quando comparado ao fingolimode, gerando uma RCEI de aproximadamente R\$ 29 mil por QALY ganho.

7.4 Análise de sensibilidade

A análise de sensibilidade utilizada para quantificar as incertezas foi a probabilística, a qual considera a avaliação da variação de diversos parâmetros simultaneamente. As distribuições dos parâmetros foram definidas pelas recomendações de Briggs e colaboradores⁵⁹, com o intuito de incorporar incertezas nos parâmetros estimados no modelo. A análise considerou 500 simulações.

Por meio da análise de sensibilidade demonstrou-se que ao assumir um limiar de disposição a pagar de um PIB *per capita* por QALY o natalizumabe tem 66,5% de probabilidade de ser custo-efetivo. Ademais, o demandante considerou que o natalizumabe é custo-efetivo caso seja assumido limiares acima de R\$ 27.500 ou 0,84 PIB *per capita*. Caso assumasse limiares de dois e três PIB *per capita* as probabilidades do natalizumabe ser custo-efetivo são de 94,0% e 97,3%, respectivamente (Figura 36).

FIGURA 36. Resultado da análise de sensibilidade probabilística: probabilidade do natalizumabe ser custo-efetivo a diferentes limiares de disposição a pagar



8. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Com o objetivo de avaliar o impacto financeiro da alteração da linha de tratamento do natalizumabe, para falha à primeira alternativa terapêutica, o demandante apresentou uma Análise de Impacto Orçamentário (AIO).

A estimativa da população elegível foi realizada por meio do levantamento do número de pacientes que receberam medicamentos para tratamento da EMRR distribuídos pelo SUS em 2018, por meio de dados obtidos na base de dados do Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS (SIA/SUS). Além do número de pacientes, o demandante usou

a taxa anual de crescimento de pacientes observada de janeiro de 2017 a dezembro de 2018 (4,6%) para projetar a população ao longo do horizonte temporal de cinco anos. A distribuição dos pacientes entre os medicamentos e linhas de tratamento também foi obtida no SIA/SUS. Ressalta-se aqui que no relatório apresentado pela Biogen, foi considerado que o fumarato de dimetila estivesse na primeira linha de tratamento. Entretanto, o PCDT vigente para tratamento da EMRR não prevê essa alteração e, portanto, mantivemos a recomendação atualmente preconizada pelo Ministério da Saúde.

O demandante dividiu a população em uso de medicamentos para EMRR em quatro “linhas de tratamento”. Entretanto, considerando que o PCDT de EM não permite o uso, por exemplo, de natalizumabe em primeira linha, entende-se que esse dado se refere ao primeiro medicamento obtido pelo paciente via SUS, e não à primeira alternativa terapêutica utilizada pelo paciente. A partir do ano base, além de distribuir os medicamentos por linha de uso, o demandante projeta uma difusão no mercado para os anos subsequentes considerando alterações na participação de todos os medicamentos disponíveis no SUS para tratamento da EMRR, independente da linha terapêutica. Não foi apresentada justificativa para as distribuições propostas no *market-share*, de forma que a estimativa parece ser arbitrária, não se baseando em evidências (sejam de vida real ou provenientes da literatura).

Dessa forma, muito embora o demandante tenha conduzido sua AIO dividindo a população elegível por linhas de tratamento, consideramos mais adequado utilizar o número total de pacientes total por medicamento, independentemente da linha terapêutica, colocando em evidência o natalizumabe e agrupando os demais medicamentos, tendo em vista o uso após primeira falha terapêutica proposta pelo demandante. Adicionalmente, uma vez que o demandante apresentou dados referentes a apenas dois anos, a projeção feita para os anos subsequentes é incerta e arbitrária, e por esse motivo a estimativa foi refeita, utilizando os dados extraídos para o ano base e projetando um crescimento anual de 4,6% ao para os anos subsequentes (Quadro 7).

QUADRO 7. Distribuição populacional estimada para o natalizumabe e demais medicamentos - cenário atual

| | Ano base | Ano 1 | Ano 2 | Ano 3 | Ano 4 | Ano 5 | Total |
|---------------------|----------|--------|--------|--------|--------|--------|---------|
| Outros medicamentos | 16.030 | 16.769 | 17.543 | 18.351 | 19.198 | 20.083 | 91.944 |
| Natalizumabe | 2.333 | 2.441 | 2.553 | 2.671 | 2.794 | 2.923 | 13.381 |
| Total | 18.363 | 19.210 | 20.096 | 21.022 | 21.992 | 23.006 | 105.325 |

Após estimar a população elegível no cenário atual, à luz das evidências, estimou-se a população com EMRR em alta atividade que poderia se beneficiar com o uso de natalizumabe após a primeira falha terapêutica, a partir de dados extraídos do Datasus. Nessa análise, foi identificada uma proporção de 11% de indivíduos com alta atividade, compatível com os raros dados disponíveis na literatura sobre o assunto, que relatam uma proporção de 4 – 15% de pessoas com alta atividade^{48,49}. Por último, levando em conta o perfil de segurança do natalizumabe, considerou-se a descontinuação do

tratamento para 57% dos pacientes após dois anos de uso do medicamento, referente à proporção de pessoas que apresentam JCV-positivo^{50,51,52} e que, portanto, apresentam alto risco para LEMP¹⁴. A estimativa da população considerando esses parâmetros está apresentada no quadro 8.

QUADRO 8. Distribuição populacional por linha de tratamento - cenário alternativo considerando elegibilidade dos pacientes em alta atividade para uso de natalizumabe após primeira falha terapêutica

| | | Ano base | Ano 1 | Ano 2 | Ano 3 | Ano 4 | Ano 5 | Total |
|---------------------|--------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|----------------|
| Outros medicamentos | | 87% | 78% | 77% | 75% | 75% | 76% | 80.186 |
| | | 16.030 | 15.006 | 15.377 | 15.786 | 16.526 | 17.491 | |
| Natalizumabe | Não alta atividade | 13% | 13% | 15% | 17% | 17% | 16% | 16.480 |
| | | 2.333 | 2.441 | 3.068 | 3.545 | 3.729 | 3.697 | |
| | Alta atividade | - | 9% | 8% | 8% | 8% | 8% | 8.660 |
| | | - | 1.763 | 1.651 | 1.691 | 1.736 | 1.818 | |
| Total | | 18.363 | 19.210 | 20.096 | 21.022 | 21.992 | 23.006 | 105.325 |

Com relação aos custos, o demandante considerou apenas os custos de aquisição dos medicamentos (Quadro 9). Nesse relatório, os cálculos foram realizados considerando o valor proposto pelo demandante para o natalizumabe (R\$ 22.344,00 ao ano), e para os demais medicamentos foi utilizado o custo médio anual dos tratamentos (R\$ 19.589,79).

QUADRO 9. Custo anual de aquisição dos medicamentos disponíveis para tratamento da EMRR no SUS

| | Custo anual |
|-----------------------|---------------|
| Betainterferona 1a IM | R\$ 17.463,16 |
| Teriflunomida | R\$ 21.900,00 |
| Betainterferona 1a SC | R\$ 22.308,00 |
| Betainterferona 1b | R\$ 18.054,73 |
| Glatirâmer | R\$ 18.002,00 |
| Fumarato de dimetila | R\$ 17.564,00 |
| Fingolimode | R\$ 19.710,00 |
| Natalizumabe | R\$ 22.344,00 |

Dessa forma, assumindo os pressupostos apresentados, estima-se que no cenário atual os gastos com o tratamento da EMRR variem entre R\$ 383 milhões no primeiro ano e R\$ 459 milhões no quinto ano, com um custo acumulado de R\$ 2,100 bilhões em cinco anos (Quadro 10). Para o cenário alternativo, que considera a antecipação de uso do natalizumabe para pacientes com alta atividade da doença, estima-se um gasto variando de R\$ 388 a R\$ 466 milhões do primeiro ao quinto ano, totalizando um custo de R\$ 2,132 bilhões em cinco anos (Quadro 10). Nesse modelo, o impacto orçamentário estimado é de R\$ 4,86 milhões no primeiro ano, podendo chegar a R\$ 7,14 milhões no quinto ano, representando um custo incremental total em cinco anos de R\$ 32,38 milhões para os cofres públicos (Quadro 10).

QUADRO 10. Estimativa de impacto orçamentário

| | Ano base | Ano 1 | Ano 2 | Ano 3 | Ano 4 | Ano 5 | Total |
|----------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|-----------------------------|
| Cenário atual | | | | | | | |
| Outros medicamentos | R\$ 314.024.295,23 | R\$ 328.505.199,00 | R\$ 343.653.874,58 | R\$ 359.501.115,58 | R\$ 376.079.135,61 | R\$ 393.421.633,80 | R\$ 1.801.160.958,57 |
| Natalizumabe | R\$ 52.128.550,17 | R\$ 54.532.404,04 | R\$ 57.047.109,14 | R\$ 59.677.777,24 | R\$ 62.429.755,87 | R\$ 65.308.639,13 | R\$ 298.995.685,41 |
| TOTAL | R\$ 366.152.845,40 | R\$ 383.037.603,04 | R\$ 400.700.983,71 | R\$ 419.178.892,82 | R\$ 438.508.891,48 | R\$ 458.730.272,93 | R\$ 2.100.156.643,98 |
| Cenário alternativo | | | | | | | |
| Outros medicamentos | R\$ 314.024.295,23 | R\$ 293.962.526,52 | R\$ 301.233.119,17 | R\$ 309.240.523,12 | R\$ 323.741.443,33 | R\$ 342.643.446,82 | R\$ 1.570.821.058,96 |
| Natalizumabe | R\$ 52.128.550,17 | R\$ 93.931.579,44 | R\$ 105.431.981,04 | R\$ 117.004.722,61 | R\$ 122.125.829,47 | R\$ 123.225.949,87 | R\$ 561.720.062,43 |
| TOTAL | R\$ 366.152.845,40 | R\$ 387.894.105,96 | R\$ 406.665.100,21 | R\$ 426.245.245,73 | R\$ 445.867.272,80 | R\$ 465.869.396,68 | R\$ 2.132.541.121,39 |
| Diferença | R\$ - | R\$ 4.856.502,93 | R\$ 5.964.116,50 | R\$ 7.066.352,91 | R\$ 7.358.381,32 | R\$ 7.139.123,76 | R\$ 32.384.477,41 |

Embora o modelo apresentado tenha sido elaborado com o objetivo de reduzir ao máximo as incertezas, algumas limitações ainda podem ser observadas. Primeiramente, não foram considerados no cálculo do IO custos médicos diretos, como a administração dos medicamentos e monitoramento dos pacientes em tratamento, fatores que interferem diretamente no custo total associado ao uso dos medicamentos. Em contrapartida, também não foram considerados gastos que poderiam ser reduzidos em função da antecipação do natalizumabe para indivíduos em alta atividade da doença. Espera-se que, antecipando o tratamento para essa população com pior prognóstico, possa haver redução dos gastos associados ao tratamento de surtos, hospitalizações e piora da incapacidade. Cabe ressaltar, ainda, que é essencial considerar o risco aumentado de desenvolvimento de LEMP após dois anos de uso do natalizumabe, de forma que a interrupção do tratamento deve ser observada para a população de alto risco.

9. AVALIAÇÃO POR OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

O *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) recomenda o natalizumabe como uma opção de tratamento da alta atividade da doença em pacientes com EMRR. Para isso, o NICE avaliou os dados de eficácia do uso do natalizumabe quando comparado ao placebo, betainterferona e acetato de glatirâmer⁶⁰.

O *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) recomenda o uso do natalizumabe para pacientes com EMRR com o diagnóstico da doença estabelecido e que atendam aos critérios: falha em responder ao tratamento com pelo menos dois medicamentos modificadores do curso da doença ou ter contraindicações ou intolerância a essas terapias; aumento significativo da lesão em T2 em comparação com uma ressonância magnética anterior ou pelo menos uma lesão com o gadolínio captante; e, duas ou mais recaídas incapacitantes no ano anterior⁶¹.

O *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC) recomenda o natalizumabe para o tratamento inicial e contínuo da EMRR clinicamente definida em pacientes ambulatoriais com dezoito anos de idade ou mais, posto que essa decisão foi embasada em uma análise de custo efetividade comparando natalizumabe com betainterferona-1b⁶².

O *Scottish Medicines Consortium* (SMC) não recomenda o natalizumabe como uma opção de tratamento da alta atividade da doença em pacientes com EMRR⁶³.

10. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de localizar medicamentos potenciais para pacientes com esclerose múltipla remitente recorrente após primeira falha de tratamento. Utilizaram-se os termos “*multiple sclerosis, relapsing-remitting*”, “*relapsing-remitting multiple sclerosis*”, “*remitting relapsing multiple sclerosis*”, “*multiple sclerosis*”, “*relapsing-remitting*” e “*sclerosis*”.

Foram considerados estudos clínicos de fase 3 e 4 inscritos no ClinicalTrials, que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supramencionada. Não foram considerados os estudos de eficácia que testaram os medicamentos contemplados no PCDT da Esclerose Múltipla.

Quanto aos dados da situação regulatória das tecnologias, foram consultados os sítios eletrônicos da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), *European Medicines Agency* (EMA) e *U.S. Food and Drug Administration* (FDA).

Assim, no horizonte considerado nessa análise detectaram-se **sete** medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes adultos com esclerose múltipla remitente-recorrente (EMRR) após primeira falha de tratamento (Quadro 11).

| QUADRO 11. Medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes adultos com esclerose múltipla remitente-recorrente (EMRR) após primeira falha de tratamento. | | | | |
|--|--------------------------|-----------------------------|----------------------------|---|
| Nome do Princípio ativo | Mecanismo de ação | Via de administração | Estudos de eficácia | Aprovação para tratamento da esclerose múltipla remitente recorrente |
| Evobrutinibe | Inibidor da BTK | Oral | Fase 3 ^a | Anvisa, EMA e FDA Sem registro |
| Fumarato de diroximel | Não está claro | Oral | Fase 3 ^b | Anvisa e EMA Sem registro FDA Registrado (2019) |
| Ofatumumabe | Inibidor de CD-20 | Subcutânea | Fase 3 ^a | Anvisa, EMA e FDA Sem registro |
| Ozanimode | Agonista de S1P1 e S1P5 | Oral | Fase 3 ^c | Anvisa Sem registro EMA Registrado (2020) FDA Registrado (2019) |
| Siponimode | Agonista de S1P1 e S1P5 | Oral | Fase 3 ^a | Anvisa Sem registro EMA Registrado (2020) FDA Registrado (2019) |
| Ublituximabe | Inibidor de CD-20 | Intravenosa | Fase 3 ^b | Anvisa, EMA e FDA Sem registro |

| | | | | |
|------------|---------------------------------|------|---------------------|--|
| Cladribina | Inibidor de adenosina deaminase | Oral | Fase 4 ^a | Anvisa Registrado (2019) EMA Registrado (2020) FDA Registrado (2019) |
|------------|---------------------------------|------|---------------------|--|

Fontes: www.anvisa.gov.br; www.clinicaltrials.gov; Cortellis™; www.ema.europa.eu; www.fda.gov.

Atualizado em: 9/7/2020.

Legenda: Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; CD-20 – proteína encontrada na superfície dos linfócitos B; EMA – *European Medicines Agency*; FDA – *U.S. Food and Drug Administration*; BTK - tirosina quinase de Bruton; S1P1 – esfingosina-1-fosfato tipo 1; S1P5 – esfingosina-1-fosfato tipo 5.

^a Recrutando; ^b Ativo, não recrutando; ^c Concluído.

O evobrutinibe é um inibidor seletivo oral de tirosina quinase de Bruton (BTK) que está em fase 3 de pesquisa clínica, recrutando pacientes com EM que apresentaram uma ou mais recaídas documentadas nos 2 anos anteriores à triagem dos estudos com: a) uma recaída ocorrida no último ano anterior à randomização; ou b) presença de pelo menos 1 lesão T1 com aumento de gadolínio (Gd +) dentro de 6 meses antes da randomização. O comparador ativo desses estudos é a teriflunomida e a previsão de conclusão dos estudos é para 2026.

O fumarato de diroximel é uma pró-droga que se transforma em monometil fumarato e que, até o momento, não tem o seu mecanismo de ação ainda bem elucidado. Recentemente, este medicamento foi registrado no FDA para tratamento de pacientes adultos com formas recidivantes de esclerose múltipla, incluindo a síndrome clinicamente isolada, remitente-recorrente e doença secundária progressiva ativa.

O ofatumumabe é um inibidor de CD-20 humano IgG 1k que, apesar de já possuir registro na Anvisa e nas outras agências para tratamento da leucemia linfocítica crônica, ainda está em fase de pesquisa em pacientes com EM, que apresentaram pelo menos uma recaída no ano anterior à randomização, ou 2 recaídas nos 2 anos anteriores, ou uma ressonância magnética positiva com gadolínio para as lesões características de EM.

O ozanimode e o siponimode são imunomoduladores agonistas de esfingosina-1-fosfato tipo 1 e tipo 5 (S1P1 e S1P5). O ozanimode possui registro no FDA para o tratamento de pacientes adultos com formas recidivantes de esclerose múltipla, incluindo a síndrome clinicamente isolada, remitente-recorrente e doença secundária progressiva ativa, e na EMA para tratamento de pacientes adultos com EMRR com doença ativa, conforme definido por características clínicas ou de imagem. Já o siponimode é indicado no FDA para o tratamento de adultos com formas recorrentes de esclerose múltipla, incluindo síndrome clinicamente isolada, doença recorrente-remitente e doença progressiva secundária ativa. Na EMA, o medicamento está indicado para o tratamento de pacientes adultos com esclerose múltipla progressiva secundária (SPMS) com doença ativa evidenciada por recaídas ou características de imagem de atividade inflamatória.

O ublituximabe é um anticorpo monoclonal quimérico anti-CD20, de terceira geração, com uma região de fragmento cristalizável (Fc) de baixa frutose, que ativa o desencadeamento da citotoxicidade mediada por células dependentes de anticorpos, via ligação CD16A (FcγRIIIa). Ainda não possui registro nas agências pesquisadas nessa análise. Os estudos de fase 3 estão ativos, com a fase de recrutamento concluída, e previsão de conclusão em 2021.

A cladribina (Mavenclad®) é um nucleosídeo análogo da desoxiadenosina que atua como agente modificador da doença na esclerose múltipla remitente recorrente muito ativa. É administrado por via oral, em dois cursos, por até cinco dias consecutivos no primeiro mês e por até cinco dias consecutivos no segundo mês. O segundo curso é realizado 12 meses depois, seguindo o mesmo esquema. Após a conclusão dos 2 ciclos de tratamento, não são necessários tratamentos adicionais com cladribina nos anos 3 e 4. Segundo informações do fabricante, o reinício da terapêutica após o ano 4 não foi estudado. O medicamento foi aprovado pela EMA em 2017, pelo FDA em março de 2019 e pela Anvisa no Brasil em setembro de 2019. Até a data da elaboração desse documento, o medicamento não havia recebido ainda a sua precificação pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), requisito para que possa ser iniciada a sua comercialização no Brasil. Importante destacar que a apresentação injetável do medicamento já é comercializada no Brasil, mas utilizada para outra indicação, a leucemia de células pilosas.

É importante informar que a patente do medicamento natalizumabe foi concedida pelo Instituto Nacional de Propriedade Industrial (INPI) em 10/12/2019 e estará vigente até o dia 10/12/2029 (PI0814252-1).

11. IMPLEMENTAÇÃO

O natalizumabe já está incorporado no SUS, sendo todo o processo relativo à assistência e gestão já previstos e pactuados. Caso alterada a linha de tratamento, conforme proposto pelo demandante, será necessária a alteração do PCDT da Esclerose Múltipla para contemplar a antecipação do uso da tecnologia.

12. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A esclerose múltipla é uma doença crônica autoimune que afeta principalmente adultos com idade entre 20 e 50 anos, cuja etiologia ainda não é bem elucidada. A doença pode ser classificada nas formas remitente recorrente, primariamente progressiva e secundariamente progressiva. Atualmente já estão disponíveis no SUS diversos tratamentos para a forma remitente-recorrente da doença, dentre as quais o natalizumabe.

O natalizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado, atualmente recomendado como quarta linha de tratamento da EMRR, após falha terapêutica ao fingolimode. Embora seu mecanismo de ação não seja totalmente definido, postula-se que ele se liga à subunidade $\alpha 4\beta 1$ da integrina, bloqueando suas interações moleculares com seus respectivos alvos. Este bloqueio reduz a atividade inflamatória no SNC, reduzindo a formação ou o aumento das lesões resultantes da doença. O tratamento com natalizumabe requer acompanhamento ativo do profissional de saúde, uma vez que o medicamento pode estar associado ao surgimento de LEMP devido à soroconversão do JCV.

Dados de eficácia obtidos por meio de revisões sistemáticas com meta-análise em rede sugerem superioridade do natalizumabe ao fingolimode na taxa anualizada de surto. Nos outros desfechos considerados primários foi observada diferença estatisticamente significante entre os medicamentos.

Evidências de mundo real demonstraram que, na maioria dos desfechos avaliados, não houve diferença estatisticamente significativa entre natalizumabe e fingolimode. De fato, o único desfecho primário em que se observou diferença entre os dois medicamentos foi ausência de surto após 12 meses de tratamento, apontando uma superioridade do natalizumabe. Contudo, a superioridade do natalizumabe só se manteve, após 24 meses, nos pacientes com alta atividade da doença, o que evidencia a importância do tratamento nesta população específica. Quanto à segurança do medicamento, o principal desfecho avaliado pelos estudos foi descontinuação em 12 meses, cujo resultado não apresentou diferença estatisticamente significativa entre os dois medicamentos. Contudo, foi identificado um estudo que apontou elevadas chances de ocorrência de LEMP em indivíduos sob uso de natalizumabe. Este resultado foi corroborado por uma evidência apresentada pelo demandante, que indicou alta taxa de incidência de LEMP nos usuários desse medicamento. Em outra evidência apresentada pelo demandante, foi possível observar uma elevada descontinuação do tratamento com o natalizumabe após 2,0 – 2,3 anos de tratamento, período que se estima um maior risco para soroconversão do JCV e, conseqüentemente, ocorrência de LEMP.

A maioria dos estudos observacionais incluídos apresentou qualidade metodológica considerada como boa. Entretanto, a certeza da evidência de todos os desfechos analisados foi avaliada como muito baixa. Quanto às revisões sistemáticas utilizadas, a elaborada por Li e colaboradores (2019) foi classificada como criticamente baixa, as de Tramacere e colaboradores (2015) e de Lucchetta e colaboradores (2018) classificadas como alta.

A análise de custo-efetividade elaborada pelo demandante demonstrou um cenário de maior custo e maior efetividade do natalizumabe frente ao fingolimode no tratamento de pacientes com EMRR, com uma RCEI de aproximadamente R\$ 29 mil por QALY salvo. Em relação ao impacto orçamentário, considerando o cenário em que o natalizumabe seja antecipado para os pacientes com alta atividade da doença, estima-se um impacto de R\$ 4,86 milhões no primeiro ano, podendo chegar a R\$ 7,14 milhões no quinto ano, representando um custo incremental total em cinco anos de R\$ 32,4 milhões.

Não há grande consenso entre agências internacionais para o uso do natalizumabe em pacientes com EMRR: O NICE e o CADTH recomendam o uso do natalizumabe em pacientes em alta atividade da EMRR; já o PBAC concorda com o uso do natalizumabe em pacientes com idade superior a 18 anos; o SMC, por sua vez, não recomenda o uso do natalizumabe em pacientes em alta atividade da doença.

As evidências apresentadas demonstram os benefícios da antecipação do tratamento com natalizumabe para pacientes com alta atividade da EMRR. Entretanto, os resultados encontrados para pacientes sem essa definição de alta atividade foram similares aos obtidos com o comparador (fingolimode). Dado o perfil de segurança do natalizumabe e os achados de eficácia e efetividade, há evidências que a antecipação do uso deste medicamento supere os riscos somente em pacientes com alta atividade da EMRR.

13. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Pelo exposto, a Conitec, em sua 88ª reunião ordinária, no dia 09 de julho de 2020, recomendou a não ampliação de uso no SUS de natalizumabe para o tratamento da EMRR após primeira falha terapêutica, como alternativa ao fingolimode. A recomendação considerou que se indica haver evidência de superioridade do natalizumabe somente para pacientes em alta atividade da doença (no desfecho ausência de surto após 24 meses de tratamento). Contudo, atualmente, o PCDT não prevê essa classificação. Além disso, considerou-se o impacto orçamentário incremental de 32 milhões em 5 anos e as questões de segurança relativas ao risco de LEMP com natalizumabe.

14. CONSULTA PÚBLICA

A Consulta Pública nº 35 foi realizada entre os dias 04/08/2020 e 24/08/2020. Foram recebidas 706 contribuições, sendo 87 pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 619 pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. Foram consideradas apenas as contribuições encaminhadas no período estipulado e por meio do site da Conitec, em formulário próprio.

O formulário de contribuições técnico-científicas também é composto por duas partes, a primeira sobre as características do participante, e a segunda, sobre a contribuição propriamente dita, acerca do relatório em consulta, estruturada com uma pergunta sobre a qualidade do relatório e cinco blocos de perguntas sobre: (1) as evidências clínicas, (2) a avaliação econômica, (3) o impacto orçamentário, (4) a recomendação inicial da Conitec, e (5) outros aspectos além dos citados.

O formulário de experiência ou opinião é composto por duas partes, a primeira sobre as características do participante, e a segunda, sobre a contribuição propriamente dita, acerca do relatório em consulta, que está estruturada em três blocos de perguntas com o objetivo de conhecer a opinião do participante sobre: (1) a recomendação inicial da Conitec, (2) a experiência prévia com o medicamento em análise e (3) a experiência prévia com outros medicamentos para tratar a doença em questão.

As características dos participantes foram quantificadas, agrupadas e estratificadas de acordo com os respectivos formulários. As contribuições foram quantitativamente e qualitativamente avaliadas, considerando as seguintes etapas: a) leitura de todas as contribuições, b) identificação e categorização das ideias centrais, e c) discussão acerca das contribuições. A seguir, é apresentado um resumo da análise das contribuições recebidas. O conteúdo integral das contribuições se encontra disponível na página da Conitec (<http://conitec.gov.br/index.php/consultas-publicas>).

14.1 Contribuições técnico-científicas

Das 87 contribuições recebidas de cunho técnico-científico, 6 não foram avaliadas por se tratarem de duplicações de outras contribuições, por abordarem um tema diferente ou por não conter informação (em branco).

14.1.1 Perfil dos participantes

Nas contribuições técnico-científicas, a maioria foi proveniente de pessoas físicas: 77 (88,5%) contribuições, das quais 70 (90,9%) foram feitas por profissionais de saúde. Dentre as 10 (11,5%) contribuições feitas por pessoas jurídicas, 1 foi feita pela empresa fabricante da tecnologia avaliada, 6 foram feitas por instituições de ensino ou saúde e 2 foram feitas por sociedades médicas (Tabela 03).

TABELA 03. Contribuições técnico-científicas da consulta pública nº 35 de acordo com a origem.

| Característica | Número absoluto (%) |
|---|---------------------|
| Pessoa física | 77 (88,5) |
| Paciente | 4 (5,2) |
| Familiar, amigo ou cuidador de paciente | 3 (3,9) |
| Profissional de saúde | 70 (90,9) |
| Interessado no tema | 0 (0,0) |
| Pessoa jurídica | 10 (11,5) |
| Empresa fabricante da tecnologia avaliada | 1 (10,0) |
| Instituição de ensino | 3 (30,0) |
| Instituição de saúde | 3 (30,0) |
| Sociedade médica | 2 (20,0) |
| Outra | 1 (10,0) |

Com relação às características demográficas dos participantes da consulta pública, houve predominância de indivíduos do sexo feminino (53,2%), faixa etária de 40 a 59 anos (44,2%) e da região Sudeste (58,6%) (Tabela 04).

TABELA 04. Características demográficas de todos os participantes da consulta pública nº 35 por meio do formulário técnico científico.

| Característica | Número absoluto (%) |
|----------------|---------------------|
| Sexo | |

| | |
|----------|-----------|
| Feminino | 41 (53,2) |
|----------|-----------|

| | |
|-----------|-----------|
| Masculino | 36 (44,8) |
|-----------|-----------|

Cor ou Etnia

| | |
|---------|---------|
| Amarelo | 3 (3,9) |
|---------|---------|

| | |
|--------|-----------|
| Branco | 64 (83,1) |
|--------|-----------|

| | |
|----------|---------|
| Indígena | 0 (0,0) |
|----------|---------|

| | |
|-------|---------|
| Pardo | 10 (13) |
|-------|---------|

| | |
|-------|---------|
| Preto | 0 (0,0) |
|-------|---------|

Faixa etária

| | |
|------------------|---------|
| Menor de 18 anos | 0 (0,0) |
|------------------|---------|

| | |
|--------------|---------|
| 18 a 24 anos | 1 (1,3) |
|--------------|---------|

| | |
|--------------|-----------|
| 25 a 39 anos | 29 (37,7) |
|--------------|-----------|

| | |
|--------------|-----------|
| 40 a 59 anos | 34 (44,2) |
|--------------|-----------|

| | |
|-----------------|-----------|
| 60 anos ou mais | 13 (16,9) |
|-----------------|-----------|

Regiões brasileiras

| | |
|-------|---------|
| Norte | 0 (0,0) |
|-------|---------|

| | |
|----------|----------|
| Nordeste | 9 (10,3) |
|----------|----------|

| | |
|-----|-----------|
| Sul | 18 (20,7) |
|-----|-----------|

| | |
|---------|-----------|
| Sudeste | 51 (58,6) |
|---------|-----------|

| | |
|--------------|----------|
| Centro-oeste | 9 (10,3) |
|--------------|----------|

14.1.2 Evidência Clínica

Dentre as contribuições, foram identificadas 51 alusivas às evidências clínicas sobre o uso de natalizumabe após primeira falha terapêutica em pacientes com EMRR. Foram 51 contribuições contrárias à recomendação inicial da Conitec e 1 neutra. No entanto, somente foram avaliadas 46 contribuições por estas apresentarem argumentação técnico-científica. Dessas contribuições, 45 foram contrárias à recomendação inicial e 1 foi neutra.

O principal aspecto levantado foi a ausência de uma alternativa terapêutica altamente eficaz para o tratamento de indivíduos com EMRR em alta atividade, sendo que das 46 argumentações, 35 (76,1%) abordavam esse assunto. Além disso, também foram abordados aspectos relacionados à segurança do natalizumabe, especialmente a leucoencefalopatia

multifocal progressiva. O comentário a seguir representa os principais argumentos técnico-científicos apresentados na consulta pública:

“Com base na literatura inclusive levantada pela própria CONITEC (meta-análise), o natalizumabe tem se mostrado superior ao fingolimode nos casos com alta atividade da doença, aos 24 meses, quanto ao número de novas lesões hiperintensas em T2, número de pacientes com lesões hiperintensas, número de pacientes com lesões captantes de gadolínio e número de pacientes que alcançaram NEDA-3. Embora o natalizumabe tenha risco um pouco maior de desenvolver leucoencefalopatia multifocal progressiva (LEMP) do que o fingolimode, este risco poderia ser mitigado (reduzido) mediante o controle de fatores de risco e o monitoramento clínico, radiológico e laboratorial (dosagem de anticorpos anti-virus JC), que poderiam ser pelo menos a cada 6 meses após 2 anos de uso do natalizumabe.”

Quanto às evidências científicas, foram recebidos 34 anexos, referentes a 143 referências. Após remoção de duplicatas e referências já utilizadas no relatório inicial, permaneceram 53, as quais foram classificadas por tema e apresentadas abaixo.

Benefício do natalizumabe em pacientes com alta atividade da doença

A maior parte das contribuições sobre o campo das evidências clínicas ressaltava a existência de evidências de superioridade do tratamento com o natalizumabe sobre outras terapias existentes no SUS para os pacientes em alta atividade da doença. Tal argumento pode ser representado pelas seguintes contribuições:

“O grupo de pacientes que mostram achados clínicos e de RM de crânio e medula que indicam evolução desfavorável não podem esperar para o tratamento que necessitam porque perderão a oportunidade de tratamento.”

“O natalizumabe é uma medicação para ser usada em formas graves ou agudas da doença. Perder o momento certo de tratar é condenar o paciente a uma limitação ou seqüela neurológica. Não consigo entender a dificuldade de incorporar o medicamento conforme a apresentação da doença. Se a doença tem um perfil grave e agressivo, como deixar esse jovem com tratamento ineficaz para essa forma da doença.”

Para fundamentar esse tipo de argumento, foram anexadas referências que discutiam o uso do natalizumabe já nas fases iniciais do tratamento, em pacientes com características compatíveis àquelas de alta atividade. He e colaboradores (2020)⁶⁵ demonstraram, por meio de um estudo observacional, que iniciar o tratamento com medicamentos supostamente de alta efetividade (dentre eles o natalizumabe) nos dois primeiros anos de tratamento desses pacientes pode reduzir os scores da escala EDSS e, portanto, trazer benefícios aos indivíduos⁶⁵. Em uma revisão sistemática, Merkel e colaboradores (2017)⁶⁶ demonstraram que pacientes com alta atividade que iniciam mais cedo o tratamento com natalizumabe parecem ter melhor prognóstico que aqueles que iniciam o tratamento tardiamente⁶⁶. Esse tópico foi ainda discutido em algumas revisões de literatura⁶⁷.

Heterogeneidade na manifestação clínica

Alguns comentários abordaram o fato de a manifestação clínica da EMRR se dar de maneira heterogênea e, por isso, existir um dinamismo na escolha correta do medicamento, isto é, pacientes com características diferentes se beneficiariam de tecnologias diferentes. Nesse contexto, a mudança na linha do natalizumabe poderia fornecer maiores opções aos profissionais de saúde. Tal argumento pode ser representado pela seguinte contribuição:

“A esclerose múltipla forma surto remissão (EMSR) é uma doença heterogenia, do ponto de vista fisiopatológico. Não se sabe muito bem como ela começa e se desenvolve. Como ela evolui para atrofia cerebral com o passar dos anos, induzindo incapacidade física e cognitiva. Os tratamentos disponíveis também não são iguais e possuem mecanismos de ação diferentes com diferentes efeitos colaterais. Ou seja, é uma doença complexa com evolução imprevisível (...)”

Foram anexadas algumas revisões de literatura que discutiam a patogênese da EMRR, destacando uma pluralidade na forma como essa doença se manifesta^{68,69}. É importante destacar que esse tipo de argumento é compatível com a ideia do uso do natalizumabe em pacientes em alta atividade, já destacada anteriormente. Além disso, as referências anexadas não avaliavam o uso do natalizumabe e, portanto, não mudam o sentido da recomendação inicial.

Superioridade do natalizumabe em relação ao fingolimode

Também se alegou nas contribuições uma superioridade do natalizumabe em relação ao fingolimode, o que já havia sido apontado na meta-análise do relatório inicial de recomendação. Tal argumento pode ser representado pela seguinte contribuição:

“(..) Sabendo que o mesmo [paciente] já foi refratário a uma terapia de primeira linha, atrasar o acesso do mesmo a medicação de maior eficácia (já foi demonstrado que fingolimode é menos eficaz que natalizumabe) pode desencadear em pior desfecho para o paciente.”

Foram anexadas algumas referências que demonstraram superioridade do natalizumabe em relação ao fingolimode para alguns desfechos específicos, conforme relatado por Topczewska e colaboradores (2019)⁷⁰ e Lallana e colaboradores (2020)⁷¹. É importante destacar que esses achados já haviam sido demonstrados na meta-análise presente no relatório inicial de recomendação, e, portanto, não mudam o sentido dessa recomendação.

Controle dos riscos de ocorrência de LEMP

Outro tópico frequente nas contribuições foi uma possível redução no risco de ocorrência de LEMP nos pacientes em uso de natalizumabe, por meio de avaliação constante da presença do John Cunningham Virus (JCV) e do espaçamento entre as doses do medicamento. Tal argumento pode ser representado pela seguinte contribuição:

“(..) Considerando a questão de segurança, sabemos hoje que o risco de leucoencefalopatia multifocal (LEMP) associada ao uso do natalizumabe pode ser melhor avaliado com o advento da

estratificação de risco e utilização do anticorpo antivírus JC (...). O risco de LEMP é bastante baixo em pacientes com sorologia negativa para o vírus JC (...) e estudos mais recentes mostram que com o advento da estratificação de risco houve uma redução da incidência anual de LEMP (...). Sabemos também que alternativas do esquema posológico do natalizumabe, com extensão dos intervalos entre as doses, parece manter a eficácia do tratamento e diminuir o risco para LEMP ou levar a um quadro de LEMP menos grave, quando este ocorre.”

Para suportar tais argumentos, foram anexadas diversas referências, desde artigos de opinião de especialistas⁷² até estudos observacionais que constataram a redução dos casos de LEMP após a realização de medidas preventivas, como monitoramento⁷³ e espaçamento das doses de natalizumabe^{74,75,76}. Contudo, as evidências a respeito da viabilidade dessas medidas ainda são escassas e, portanto, não há certeza quanto à redução do risco de LEMP e tampouco quanto à manutenção da efetividade do medicamento nessas circunstâncias.

14.1.3 Avaliação Econômica

Houve 33 contribuições que versaram sobre a análise da Avaliação Econômica, sendo 32 contrárias a recomendação inicial da Conitec e 1 neutra. Destas, somente foram avaliadas 26 contribuições por apresentarem argumentação técnico-científica, das quais 25 foram contrárias à recomendação inicial da Conitec e 1 neutra. Essas contribuições se basearam nos seguintes fundamentos:

Custos indiretos

Parte das contribuições sobre o campo da avaliação econômica ressaltaram a importância da inclusão dos custos indiretos na avaliação econômica. Custos esses associados à incapacidade gerada pela evolução da esclerose múltipla, como por exemplo custos com absenteísmo no trabalho, aposentadoria precoce e gastos com cuidador^{71,77,78}. Apesar de extremamente relevantes no contexto de doenças degenerativas crônicas, tais custos não foram considerados no modelo apresentado devido à adoção da perspectiva do SUS, conforme as Diretrizes Metodológicas de Avaliações Econômicas⁴⁷. Contudo, ressaltou-se a necessidade de considerá-los na presente discussão, dada sua relevância na vida dos pacientes, familiares e cuidadores. Tais argumentos podem ser apresentados pela seguinte contribuição:

“Além dos custos diretos da medicação e da estrutura diretamente envolvida no seu uso, os custos indiretos também devem ser avaliados (Artigo 1), incluindo absenteísmo no trabalho, aposentadoria precoce por incapacidade (Artigo 2), número de internações (Artigo 3) e custos com reabilitação, além de necessidade de cuidador, já que a EM é uma doença crônica que se não tratada adequadamente, apresenta risco potencial de incapacidade precoce...”

Custos diretos

Algumas das contribuições sobre o campo da avaliação econômica ressaltaram que o aumento dos custos diretos está relacionado com a incapacidade gerada pela evolução da esclerose múltipla^{79,80}. Dessa maneira, de acordo com as

contribuições, o uso do natalizumabe poderia contribuir para redução desses custos. Tais argumentos podem ser apresentados pelas seguintes contribuições:

“(...) Ademais, os gastos com visitas hospitalares, internações, pagamento de profissionais de saúde, requisição de exames diagnósticos, entre outros, também aumentam com a progressão dos níveis de incapacidade decorrentes da EM (Silva NL et al, 2016). Atualmente, é de conhecimento comprovado que o uso de terapias de maior eficácia nesses pacientes (com maior capacidade de evitar surtos e/ou progressão de incapacidade), especialmente, em estágios iniciais da doença está associado a um menor risco de conversão para a forma progressiva-secundária e no acúmulo de incapacidades no futuro (Brown JWL et al, 2019). Desse modo, um tratamento mais adequado tem, evidentemente, um enorme potencial de reduzir esses custos associados com a progressão da incapacidade.”

“A eficácia do natalizumabe é superior que a do fingolimoid, portanto considerando que menos pacientes sofrerão surtos com o uso do natalizumabe, terá menos gastos com internações e por fim, um custo mais barato com o tratamento total do paciente.”

Ainda, uma das contribuições sobre o campo da avaliação econômica ressaltou que a dificuldade no acesso ao natalizumabe leva a judicialização de outros medicamentos para tratar a EM com custos superiores ao natalizumabe. Tal argumento pode ser exemplificado pela seguinte contribuição:

“A eficácia do natalizumabe é superior que a do fingolimoid, portanto considerando que menos pacientes sofrerão surtos com o uso do natalizumabe, terá menos gastos com internações e por fim, um custo mais barato com o tratamento total do paciente.”

14.1.4 *Análise de Impacto Orçamentário*

Foram enviadas 30 contribuições a respeito da avaliação da análise de impacto orçamentário, sendo 29 contrárias à recomendação inicial da Conitec e 1 neutra. Destas, somente foram avaliadas 24 contribuições por apresentarem argumentação técnico-científica, sendo 23 contrárias à recomendação inicial e 1 neutra. Os assuntos levantados versavam sobre custos diretos e indiretos, uso de medicamentos de alta eficácia precocemente e sobre a inexistência de impacto orçamentário.

Custos diretos

Parte das contribuições sobre o campo da análise de impacto orçamentário defendia a análise dos custos diretos, sugerindo que esses poderiam ser reduzidos com o uso do natalizumabe e que estes também aumentam à medida que aumenta a incapacidade. Os comentários abaixo são exemplos:

“O impacto a longo prazo para pacientes mais graves será bem menor. Pois teremos menos internações, menor comprometimento funcional e incapacidade física.”

“A análise da CONITEC apontando um aumento de custos com o uso de natalizumabe após primeira falha não leva em conta os custos relacionados com o uso de recursos de saúde (hospitalizações,

medicamentos, profissionais da saúde, etc.) associados com os surtos e/progressão de incapacidade. Como mencionado antes, estes custos são maiores com o aumento da incapacidade (...) Além disso, hoje o laboratório BIOGEN (fabricante do natalizumabe) fornece, através o programa de apoio ao paciente (BIA; https://www.mybiogen.link/pt_BR/home/ms/programabia.html), acesso ao exame de anticorpo antívirus JC (para estratificação de risco) e ressonância magnética (para diagnóstico precoce de LEMP) sem custo ao paciente e reduzindo os custos para o SUS.”

Alguns estudos foram anexados^{21,23,33,81,82}, sugerindo que haveria uma redução desses custos com o natalizumabe. Também foram anexados estudos relatando aumento dos custos diretos com o aumento da incapacidade⁷⁹. A análise de impacto orçamentário apresentada pelo demandante não levou em consideração os custos diretos, sendo justificado pelo objetivo de redução das incertezas. No entanto, no relatório de análise crítica discutiu-se as possíveis limitações, já que os custos diretos podem, de fato, interferir no custo total associado ao uso dos medicamentos.

Ausência de impacto

Algumas contribuições discutiram sobre a ausência de impacto no orçamento, justificando que as duas tecnologias apresentam preços equivalentes. Conforme apresentado neste relatório, o custo anual do fingolimode de R\$ 19.710,00 e do natalizumabe de R\$ 22.344,00. No entanto, a diferença observada no impacto orçamentário se dá pelo aumento do número de pacientes em uso do natalizumabe no cenário alternativo. Um comentário que pode ilustrar essas contribuições é:

“Como é sabido, os valores mensais de tratamentos imunomoduladores disponíveis no SUS se equivalem, sendo assim, o impacto orçamentário será insignificante, visto que não utilizamos combinações de tratamento nas esclerose múltipla.”

Uso de medicamentos de alta eficácia no início do tratamento

Foram recebidas contribuições sobre o início do tratamento já com medicamentos de alta eficácia, sugerindo que poderiam reduzir os custos diretos. Esses comentários foram sustentados por estudos anexados; dois sobre os desfechos clínicos com MMCD escalonada *versus* início precoce em pacientes com esclerose múltipla^{83,84}, um sobre os desfechos clínicos de pacientes com alta atividade da doença usando natalizumabe⁸⁵ e outro avaliando o risco de progressão para EM secundariamente progressiva e os medicamentos usados⁸⁰. O comentário abaixo ilustra uma das contribuições recebidas.

“...Além disso, os surtos da doença, que são mais frequentes nos estágios iniciais da esclerose múltipla, também contribuem para o aumento desses custos, e portanto, o uso de drogas com maior eficácia nos estágios iniciais (como em primeira linha ou após falha da primeira linha) podem reduzir estes gastos.”

Custos indiretos

Sobre custos indiretos, foi anexado um estudo de mundo real realizado na Itália⁸⁶, que relatou redução de custos indiretos após o início do tratamento com o natalizumabe, conforme o comentário feito:

“Estudo com 24 centros italianos de tratamento de EM (Artigo 1) analisou custos diretos e indiretos, bem como a qualidade de vida relacionada à saúde dos pacientes em tratamento. Os impactos sociais foram determinados usando uma abordagem de custo-utilidade. Da perspectiva social, os maiores custos médicos diretos para o tratamento com medicamentos de segunda linha são quase compensados pela economia com custos diretos não médicos e maior produtividade, resultando em um custo incremental de + 0,5%. Assumindo uma perspectiva social, o primeiro ano de tratamento com natalizumabe na prática clínica do mundo real resulta em um custo incremental de € 2814,8 / ganho de ano de vida ajustado pela qualidade.”

Conforme mencionado anteriormente, muito embora seja relevante a discussão desses tópicos, ao adotar a perspectiva do SUS esses custos não são considerados, seguindo as recomendações das Diretrizes Metodológicas de Análise de Impacto Orçamentário do Ministério da Saúde⁴⁷.

14.1.5 Avaliação geral da recomendação preliminar da Conitec

Houve 87 contribuições sobre a recomendação preliminar da Conitec, sendo 78 contrárias e 1 a favor. Somente 81 contribuições foram avaliadas por descreveram os motivos pela discordância em relação à recomendação preliminar da Conitec. A única contribuição em concordância com a recomendação preliminar não apresentou motivos para tanto e, por isso, não foi avaliada.

14.1.6 Contribuições além dos aspectos citados

Foram identificadas 13 contribuições além dos aspectos citados. As contribuições se basearam fundamentalmente na necessidade de tratar precocemente com medicamentos de alta eficácia pacientes com alta atividade, e pode ser representada pelo seguinte argumento:

“...o início precoce traz um benefício consolidado na vida desses pacientes e nos conceitos científicos em relação ao tratamento dessa doença inflamatória devastadora do sistema nervoso central. Tratar precocemente a doença com fármacos de alta eficácia é a única chance de mudarmos a história natural desses pacientes.”

14.1.7 Contribuição do demandante

O demandante enviou uma contribuição, discordando da recomendação preliminar e defendendo a incorporação de natalizumabe após primeira falha. Relatou que o PCDT em EM não prevê a classificação por atividade da doença e, por isso, ressaltou a importância de disponibilizar natalizumabe após a primeira falha, como forma de tratar precocemente pacientes com alta atividade da doença.

Em relação à segurança, o demandante relatou que vem investindo em mecanismos para auxiliar os médicos a entenderem melhor os riscos de ocorrência de LEMP, como exemplo do algoritmo de estimativa de risco de LEMP e risco estimado por perfil de paciente na bula do medicamento. Também argumentou sobre a existência do programa de suporte ao paciente oferecido pela Biogen, que favorece o acompanhamento de pacientes em uso de natalizumabe. Afirmou que na maioria dos protocolos e diretrizes internacionais o natalizumabe é indicado no tratamento da EMRR altamente ativa.

Quanto à eficácia, o demandante apresentou algumas revisões sistemáticas publicadas, todas com mesmo sentido daquelas incluídas no relatório de análise crítica. A única revisão sistemática que não foi incluída no presente relatório foi a de Fogarty et al (2016)⁵⁴, por ser mais antiga e incluir menos estudos que as demais, entretanto ela também apresenta resultados semelhantes às demais.

O demandante relatou que acredita que o PCDT do Ministério da Saúde deveria ter o tratamento como base no nível de atividade da doença. Entretanto, no contexto do PCDT atual, não há esta classificação. Por esse motivo, propôs a avaliação das evidências em duas perspectivas: (1) avaliação da população geral com EMRR e (2) avaliação da população com EMRR após primeira falha de tratamento. Nesse sentido, desenvolveu duas meta-análises, afirmando terem sido realizadas com a mesma estrutura e mesmos estudos reportados no relatório de avaliação da Conitec, mas avaliando as duas populações citadas acima.

- *Meta-análise de pacientes com EMRR (população geral):*

O demandante contestou que, apesar deste relatório apontar o benefício de natalizumabe para a população com EMRR em alta atividade, ele acredita no benefício do medicamento para a população geral. Relatou que a meta-análise incluiu todos os estudos previamente selecionados pela Conitec, exceto o estudo de Frisell et al. (2015)³¹, argumentando a inclusão de pacientes com outras formas da EM. Ressalta-se, entretanto, que mais de 87% dos 1.516 pacientes da coorte tinham EMRR.

Os resultados das meta-análises conduzidas pelo demandante foram similares aos das meta-análises apresentadas no relatório de análise crítica. Superioridade do fingolimode foi apresentada na meta-análise do demandante no desfecho de descontinuação do tratamento em 12 meses, mas divergindo do resultado da meta-análise do mesmo desfecho neste relatório, que não apresentou diferença estatisticamente significativa.

- *Meta-análise de pacientes com EMRR previamente tratados:*

O demandante argumentou ter realizado esta meta-análise, uma vez que esta população específica está diretamente relacionada com a presente proposta de incorporação. O demandante relata que existem poucos estudos cuja totalidade dos pacientes tenham sido previamente tratados, assim, foram incluídos aqueles que incluíam também uma parte de pacientes virgens de tratamento. Dois estudos foram excluídos pelo demandante por não esclarecer sobre

tratamento prévio^{30,38}. Ressalta-se, entretanto, que seis dos 14 estudos têm 100% dos pacientes previamente tratados, que possibilitariam a meta-análise de alguns desfechos especificamente para a população proposta pelo demandante.

Os resultados encontrados na meta-análise foram semelhantes àqueles identificados para a população em geral e no relatório de análise crítica, à exceção do desfecho de taxa anualizada de surto em 24 meses, que favoreceu o natalizumabe. Cabe ressaltar que, nessa meta-análise, quatro estudos foram incluídos e a proporção de indivíduos previamente tratados nesses estudos variou entre 66 a 89%.

Quanto às análises econômicas, no impacto orçamentário o demandante argumentou que, apesar do aumento de custos em R\$ 32,4 milhões em 5 anos, ele representa um acréscimo de custo de 2% do cenário atual e aumento de 88% da população tratada (11.759 pacientes-ano). O demandante argumentou, ainda, que a incorporação do natalizumabe poderá reduzir a frequência de hospitalizações⁸¹ e, portanto, diminuir os gastos públicos. Adicionalmente, o demandante afirmou que a estimativa do número de pacientes elegíveis ao tratamento está superestimada. Ele argumentou que dados históricos indicam que, até hoje, o máximo de pacientes/ano em uso de natalizumabe foi de 2.500, e no relatório foi estimada uma média de 4.500 pacientes/ano. Ressalta-se que, em um cenário de ampliação do uso de natalizumabe, espera-se que haja aumento do número de pacientes elegíveis ao uso de natalizumabe, o que foi demonstrado no relatório de análise crítica.

Por último, em relação à análise de custo-efetividade, o demandante afirmou que o natalizumabe está ligado a um gasto mais eficiente de recursos públicos, considerando o efeito positivo do medicamento nos parâmetros de incapacidade, incidência de surtos e atividade da doença. Ele argumentou que o orçamento destinado à ampliação do uso de natalizumabe incorrerá em melhores desfechos clínicos para os pacientes.

14.2 Contribuições sobre experiência ou opinião

Das 619 contribuições recebidas sobre experiência com a tecnologia ou opinião sobre a incorporação, 292 não foram avaliadas por se tratarem de duplicações de outras contribuições, por abordarem um tema diferente ou por não conter informação (em branco).

14.2.1 Perfil dos participantes

Nas contribuições sobre experiência ou opinião, a maioria foi proveniente de pessoas físicas: 621 (98,97%) contribuições, das quais 257 (41,52%) foram feitas por pacientes; 102 (31,19%) foram feitas por familiares, amigos ou cuidadores; 71 (11,47%) foram feitas por profissionais de saúde e 59 (9,53%) por interessados no tema. Apenas 7 (1,13%) contribuições foram feitas por pessoa jurídica (Tabela 05).

TABELA 05. Contribuições de experiência ou opinião da consulta pública nº 35 de acordo com a origem.

| Característica | Número absoluto (%) |
|---|----------------------------|
| Pessoa física | 612 (98,97) |
| Paciente | 257 (41,52) |
| Familiar, amigo ou cuidador de paciente | 102 (31,19) |
| Profissional de saúde | 71 (11,47) |
| Interessado no tema | 59 (9,53) |
| Pessoa jurídica | 7 (1,13) |

Com relação às características demográficas dos participantes da consulta públicas, houve predominância de indivíduos do sexo feminino (71,5%), de cor branca (64,5%), faixa etária de 40 a 59 anos (44,6%) e da região Sudeste (53,3%) (Tabela 06).

TABELA 06. Características demográficas de todos os participantes da consulta pública nº 35 por meio do formulário de experiência ou opinião.

| Característica | Número absoluto (%) |
|-----------------------|----------------------------|
| Sexo | |
| Feminino | 438 (71,57) |
| Masculino | 174 (28,43) |
| Cor ou Etnia | |
| Amarelo | 6 (0,98) |
| Branco | 395 (64,54) |
| Indígena | 0 (0,00) |
| Pardo | 167 (27,29) |
| Preto | 44 (7,19) |
| Faixa etária | |
| Menor de 18 anos | 11 (1,80) |
| 18 a 24 anos | 43 (7,03) |
| 25 a 39 anos | 219 (35,78) |

| | |
|----------------------------|-------------|
| 40 a 59 anos | 273 (44,61) |
| 60 anos ou mais | 66 (10,78) |
| Regiões brasileiras | |
| Norte | 17 (2,75) |
| Nordeste | 104 (16,80) |
| Sul | 51 (8,24) |
| Sudeste | 330 (53,31) |
| Centro-oeste | 117 (8,90) |

14.2.2 Experiência como profissional de saúde

Foram recebidas 48 contribuições sobre experiências profissionais com as tecnologias avaliadas que foram contrárias à recomendação inicial da Conitec, no entanto, foram avaliadas somente 31 contribuições por apresentarem argumentação que se basearam nos seguintes fundamentos:

“O Nataizumabe é uma medicação aprovada para pacientes com Esclerose Múltipla Remitente-Recorrente após 2 ou mais falhas terapêuticas. Entretanto, observamos que um número considerado de pacientes já se apresenta no início da doença com uma elevada carga lesional e sintomáticos em breve período de tempo, o que caracteriza a sua doença como de alta atividade. Essa alta atividade não responde com tanta eficácia ao utilizar as drogas de 1ª e 2ª linha recomendadas pelo PCDT, pois sua eficácia não é tão superior quanto ao Natalizumabe e sabemos que uma doença que se apresenta de forma inicial com alta atividade tem pior prognóstico evolutivo. Por esse motivo é extremamente necessário que haja disponibilidade de drogas de maior eficácia, como o Natalizumabe disponíveis com acesso mais rápido.”

“Há ptes que apresentam uma forma grave de esclerose múltipla e caso não tenham esta medicação ou outra com igual potência estaremos privando o pte de tratamento eficaz e que reduza deficit”.

Só houve 1 contribuição sobre experiências profissionais com as tecnologias avaliadas que foi favorável à recomendação inicial da Conitec, no entanto, após a leitura do comentário, a contribuição concordava com a incorporação da tecnologia e não com o relatório de recomendação da Conitec.

Foram recebidas 42 contribuições sobre experiências profissionais com outras tecnologias que foram contrárias à recomendação inicial da Conitec, no entanto, foram avaliadas somente 30 contribuições por apresentarem argumentação que se basearam nos seguintes fundamentos:

“Temos conseguido excelente controle dos pacientes com natalizumabe, evitando novos surtos e as sequelas decorrentes. Esses pacientes apresentavam controle insatisfatório com os interferons, acetato de glatiramer e com as medicações preventivas orais.”

Não houve nenhuma contribuição sobre experiências profissionais com outras tecnologias que tenha sido favorável à recomendação inicial da Conitec.

14.2.3 Experiência como paciente

Foram recebidas 70 contribuições sobre experiências do paciente com as tecnologias avaliadas que foram contrárias à recomendação inicial da Conitec, no entanto, foram avaliadas somente 57 contribuições por apresentarem argumentação que se basearam nos seguintes fundamentos:

“Como paciente, sei que a disponibilização de medicamentos diversos é essencial para o nosso tratamento. Cada paciente reage de forma única ao remédio, e, por isso, quanto mais opções tivermos desde o início, maior será a nossa chance de ter qualidade de vida.”

Houve 8 contribuições sobre experiências do paciente com outras tecnologias que foram de encontro à recomendação inicial da Conitec, no entanto, após a leitura dos comentários, as contribuições foram favoráveis à incorporação da tecnologia e não ao relatório de recomendação da Conitec.

14.2.4 Experiência como cuidador responsável

Foram recebidas 29 contribuições sobre experiências como cuidador ou responsável com as tecnologias avaliadas que foram contrárias à recomendação inicial da Conitec, e, foram avaliadas as 29 contribuições por apresentarem argumentação que se basearam nos seguintes fundamentos:

“Minha filha possui diagnóstico de esclerose múltipla desde 2011 e toma o Natalizumab há 4 anos, ele foi um divisor de águas na evolução da doença. Ela tinha um surto por ano. Depois da medicação, ficou 3 anos sem surto.”

Houve 2 contribuições sobre experiências como cuidador ou responsável com outras tecnologias que foram de encontro à recomendação inicial da Conitec, no entanto, após a leitura dos comentários, as contribuições concordavam com a incorporação da tecnologia e não com o relatório de recomendação da Conitec.

14.2.5 Experiência profissional

Foram identificadas 30 contribuições de experiência profissional com o medicamento avaliado e com outras tecnologias, no entanto, foram avaliadas somente 29 por apresentarem argumentações positivas e negativas, que se basearam nos seguintes fundamentos:

14.2.5.1 Contribuições Positivas

Como experiências positivas, foram identificadas as seguintes categorias e suas respectivas ideias centrais de acordo com a tecnologia considerada:

Fingolimode

Perfil de efeitos adversos

“Simplicidade no uso. Nenhum efeito colateral”.

Adesão/administração

Betainterferonas e glatirâmer

Efetividade

“controle da doença varia de 29 a 33% (...)”.

Natalizumabe

Efetividade

“O natalizumabe tem grande eficiência no bloqueio de surtos e redução da inflamação”.

“Uma medicação de alta eficácia para pacientes com doença ativa”.

Outras terapias

Fumarato de dimetila:

“Menos surtos”.

14.2.5.2 Contribuições Negativas

Como experiências negativas, foram identificadas as seguintes categorias e suas respectivas ideias centrais de acordo com a tecnologia considerada:

Natalizumabe

Interrupção devido à soropositividade ao JCV e risco de LEMP

“Atenção com a leucoencefalopatia multifocal progressiva”.

Eventos adversos

“As medicações utilizadas para o tratamento de doença mais ativa, mais grave e com falha, são medicações que podem determinar risco maiores como infecções pelo Zoster”.

Administração

“Incômodo pela administração intravenosa”.

Fingolimode

Falha terapêutica

"(...) discreta resposta doença grave".

Primeira dose monitorada

"Primeira dose monitorada, necessidade de monitorização laboratorial"

Betainterferonas e glatirâmer

Falha e Eventos adversos

"Betainterferonas: efeitos flu-like Glatiramer: efeitos locais da aplicação; eficácia reduzida em formas muito ativas."

14.2.6 Experiência como paciente

Foram identificadas 83 contribuições de experiência como paciente com o medicamento avaliado e com outras tecnologias, apresentando argumentações positivas e negativas, que se basearam nos seguintes fundamentos:

14.2.6.1 Contribuições Positivas

Como experiências positivas, foram identificadas as seguintes categorias e suas respectivas ideias centrais de acordo com a tecnologia considerada:

Fingolimode

Adesão/administração

"(...) bastante confortável por ser de uso oral e melhorou muito os surtos transitórios".

"FINGOLIMOIDE VIA ORAL E ME DEU ESTABILIDADE POR 3 ANOS".

Betainterferonas e glatirâmer

Efetividade

"COPAXONE ME MANTEVE BEM FISICAMENTE POR 7 MESES".

Natalizumabe

Efetividade

"Consegui estabilizar a EM num periodo em que eu vinha de uma sequência de surtos".

"Foi o melhor medicamento que já usei para esclerose múltipla,... chegou a melhorar sintomas antigos que já não esperava mais melhorar... efeitos colaterais quase nenhum... um medicamento bastante seguro e confiável".

Outras terapias

Fumarato de dimetila:

“Já o Fumarato de Dimetila me trouxe um pequeno alívio para minha fadiga crônica, e menos efeitos colaterais que o anterior”.

14.2.6.2 Contribuições Negativas

Como experiências negativas, foram identificadas as seguintes categorias e suas respectivas ideias centrais de acordo com a tecnologia considerada:

Natalizumabe

Interrupção devido à soropositividade ao JCV e risco de LEMP

“Eu tomava natalizumabe, só que esse remédio não fazia efeito nenhum em mim, só que como aquele teste que eu tenho que fazer sempre e que vai pra Suíça deu um resultado positivo de 2, alguma coisa, então a minha neurologista me mudou pro Ocrevus (...)”.

“Natalizumab risco do problema neurológico para pessoas com vírus jc positivo apenas”.

“Caso o paciente seja JC positivo, com o uso do Natalizumabe por longo período, pode contrair a LEMP”.

Eventos adversos

“Leve dor de cabeça”.

“dor de cabeça, que só passava depois de 4 analgésicos”.

Administração

“O fato de ser injetável.”

Fingolimode

Falha terapêutica

“Gylenia não conseguiu controlar a EM, tive 2 surtos em 4 meses e efeitos colaterais graves como arritmia cardíaca e refluxo”.

Primeira dose monitorada

“Fingolimode: redução dos linfócitos e risco cardíaco na primeira dose”.

Efeitos adversos

“Fingolimode foi o pior pra mim, tive Herpes Zoster. Horrível”.

“Fingolimode: dores de cabeça, infecções de repetição”.

“Fingolimode, em pouco tempo de uso, apareceram manchinhas vermelhas no meu corpo que coçavam. Descobri que era alérgica ao remédio e tive de parar de tomar”

Outros

“Fingolimode risco de esquecer de tomar”.

Betainterferonas e glatirâmer

Falha e Eventos adversos

“Avonex agrediu o fígado e com o copaxone a doença evoluiu”.

Outras terapias

Fumarato de Dimetila:

“desconfortos estomacais (quando tomado em jejum) e alguns episódios de vermelhidão, queimação e coceira”.

“Só tenho efeitos negativos do tecfidera pq esse remédio me deixava coçando muito os meus olhos”.

14.2.7 Experiência como cuidador ou responsável

Foram identificadas 22 contribuições de experiência como cuidador ou responsável com o medicamento avaliado e com outras tecnologias, apresentando argumentações positivas e negativas, que se basearam nos seguintes fundamentos:

14.2.7.1 Contribuições Positivas

Como experiências positivas, foram identificadas as seguintes categorias e suas respectivas ideias centrais de acordo com a tecnologia considerada:

Betainterferonas e glatirâmer

Efetividade

“O efeito positivo desejado é diminuir os surtos! Aconteceu com o copaxone por alguns anos”.

Natalizumabe

Efetividade

“Natalizumabe- tem mantido controle da doença, evitando ocorrência de surtos durante o período de uso e também não houve nenhum novo surto e principalmente a não existência de reação adversa, que atrapalhassem as atividades do dia a dia da paciente. Em resumo o medicamento proporcionou qualidade de vida e controle da doença”.

14.2.7.2 Contribuições Negativas

Como experiências negativas, foram identificadas as seguintes categorias e suas respectivas ideias centrais de acordo com a tecnologia considerada:

Natalizumabe

Interrupção devido à soropositividade ao JCV e risco de LEMP

“Natalizumab excelente porém Ruim para pacientes jc positivo”.

Fingolimode

Falha terapêutica

“Gylenia: crise de perda motora grave”.

Betainterferonas e glatirâmer

Falha e Eventos adversos

“Copaxone injeção deixa áreas de lipoatrofia”.

“O avonex após aplicação sempre lhe dava dores do corpo, como sintoma de gripe. Portanto, ela tinha de tomar mais remédios toda semana. O copaxone, por sua vez, ela achava mais desconfortável. A aplicação diária lhe demandava mais. Além disso, acabou lhe causando placas na pele e vermelhidão - sinais de alergia”.

Outras terapias

Fumarato de Dimetila:

“Tecfidera problemas gastro intestinais”.

14.2.8 Avaliação global das contribuições

Após apreciação das contribuições recebidas na Consulta Pública, em que foram reforçados os benefícios clínicos da utilização antecipada de natalizumabe para o tratamento de pacientes com alta atividade de doença; e considerando a nova proposta de atualização do PCDT da Esclerose Múltipla, que leva em conta essa classificação da EMRR, o Plenário da Conitec entendeu que houve argumentação suficiente para alterar a recomendação inicial sobre o tema.

15. RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC

Pelo exposto, a Conitec, em sua 91ª reunião ordinária, no dia 08 de outubro de 2020, recomendou a ampliação de uso do natalizumabe no tratamento de pacientes com esclerose múltipla remitente-recorrente com alta atividade de doença, conforme estabelecido pelo Ministério da Saúde. A recomendação considerou que se indica haver evidência de superioridade do natalizumabe para pacientes com alta atividade da doença; e que a atual proposta de atualização do

PCDT da esclerose múltipla aborda essa classificação da doença. Ressaltou-se que a falha terapêutica não representa, necessariamente, alta atividade da esclerose múltipla e, portanto, os critérios adequados deverão ser observados para direcionar o uso de natalizumabe, conforme estabelecido pelo Ministério da Saúde. Por fim, foi assinado o Registro de Deliberação nº 563/2020.

16. DECISÃO

PORTARIA SCTIE/MS Nº 49, DE 11 DE NOVEMBRO DE 2020

Torna pública a decisão de ampliar o uso do natalizumabe no tratamento de pacientes com esclerose múltipla remitente-recorrente com alta atividade de doença, conforme estabelecido pelo Ministério da Saúde, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

Ref.: 25000.199769/2019-15, 0017496902.

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais e, nos termos dos art. 20 e art. 23, do Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Ampliar o uso do natalizumabe no tratamento de pacientes com esclerose múltipla remitente-recorrente com alta atividade de doença, conforme estabelecido pelo Ministério da Saúde, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

Art. 2º Conforme determina o art. 25 do Decreto nº 7.646/2011, o prazo máximo para efetivar a oferta ao SUS é de cento e oitenta dias.

Art. 3º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec) sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: <http://conitec.gov.br/>.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

HÉLIO ANGOTTI NETO

17. REFERÊNCIAS

1. HAUSER, S. L.; GOODIN, D. *Esclerose Múltipla e Outras Doenças Desmielinizantes*. In: BRAUNWALD, E. et al. *Medicina Interna de Harisson*. 18. ed. Porto Alegre: Artmed Editora. (2013).
2. COMINI-FROTA et al. Guideline for multiple sclerosis treatment in Brazil: Consensus from the neuroimmunology scientific department of the Brazilian academy of Neurology. *Arq. Neuropsiquiatr.* 75, 57–65 (2017).
3. GAJOFATTO, A; BENEDETTI, M. Treatment strategies for multiple sclerosis: When to start, when to change, when to stop? *World J. Clin. Cases* 3, 545 (2015).
4. ANNIBALI et al. IFN- β and multiple sclerosis: From etiology to therapy and back. *Cytokine Growth Factor Rev.* 26, 221–228 (2015).
5. Multiple Sclerosis International Federation (MSIF). *Atlas da Esclerose Múltipla*. (2013).
6. OLIVEIRA, E. & SOUZA, N. Esclerose Múltipla. *Rev. Neurociências* 6, 114–118 (1998).
7. PEREIRA et al. Prevalence of multiple sclerosis in Brazil: A systematic review. *Mult. Scler. Relat. Disord.* 4, 572–579 (2015).
8. NETTER, F. H; ROYDEN, J. (Ed.). *Esclerose Múltipla e Outros Transtornos Autoimunes do sistema Nervoso Central*. in In: NETTER, H. et al. *Coleção Netter de Ilustrações Médicas: Sistema Nervoso -Cérebro -Parte I*. 2. ed. Rio de Janeiro: Elsevier. 247–272 (2014).
9. MACHADO et al. *Recomendações Esclerose Múltipla*. São Paulo: Omnifarma (2012).
10. BRASIL. Secretaria de Atenção à Saúde. *Portaria nº 391, de 5 de maio de 2015. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Esclerose Múltipla*. Brasília: Diário Oficial da União. (2015).
11. TABANSKY et al. Advancing drug delivery systems for the treatment of multiple sclerosis. *Immunol. Res.* 63, 58–69 (2015).
12. BRASIL. Ministério da Saúde. PORTARIA CONJUNTA Nº 7, DE 3 DE JULHO DE 2019. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes da Terapêuticas da Esclerose Múltipla. (2019).
13. ENGELHARDT, B; KAPPOS, L. Natalizumab: Targeting $\alpha 4$ -integrins in multiple sclerosis. *Neurodegener. Dis.* 5, 16–22 (2007).
14. BIOGEN Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda. TYSABRI® natalizumabe. (2018).
15. IANNETA et al. Dynamic changes of MMP-9 plasma levels correlate with JCV reactivation and immune activation in natalizumab-treated multiple sclerosis patients. *Sci. Rep.* 9, 1–9 (2019).
16. LUCCHETTA, R. C. et al. Disease-Modifying Therapies for Relapsing–Remitting Multiple Sclerosis: A Network Meta-Analysis. *CNS Drugs* 32, 813–826 (2018).
17. TRAMACERE et al. Immunomodulators and immunosuppressants for relapsing- remitting multiple sclerosis: a network meta-analysis (Review). *Cochrane Database Syst. Rev.* (2015). doi:10.1002/14651858.CD011381.pub2.www.cochranelibrary.com
18. DEL SANTO, F., MARATEA, D., FADDA, V., TRIPPOLI, S. & MESSORI, A. Treatments for relapsing-remitting multiple sclerosis: Summarising current information by network meta-analysis. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 68, 441–448 (2012).
19. BRAUNE, S., LANG, M. & BERGMANN, A. Second line use of Fingolimod is as effective as Natalizumab in a German out-patient RRMS-cohort. *J. Neurol.* 260, 2981–2985 (2013).
20. CARRUTHERS, R. L. et al. An observational comparison of natalizumab vs. fingolimod using JCV serology to determine therapy. *Mult. Scler.* 20, 1381–1390 (2014).
21. GAJOFATTO, A., BIANCHI, M. R., DEOTTO, L. & BENEDETTI, M. D. Are natalizumab and fingolimod analogous second-line options for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis? A clinical practice observational study. *Eur. Neurol.* 72, 173–180 (2014).
22. KALINCIK, T. et al. Switch to natalizumab versus fingolimod in active relapsing-remitting multiple sclerosis. *Ann. Neurol.* 77, 425–435 (2015).
23. BARBIN et al. Comparative efficacy of fingolimod vs natalizumab: A French multicenter observational study. *Neurology* 87, 1066 (2016).
24. BARONCINI, D. et al. Natalizumab versus fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis non-responding to first-line injectable therapies. *Mult. Scler.* 22, 1315–1326 (2016).
25. KOCH-HENRIKSEN, N., MAGYARI, M., SELLEBJERG, F. & SOELBERG SØRENSEN, P. A comparison of multiple sclerosis

- clinical disease activity between patients treated with natalizumab and fingolimod. *Mult. Scler.* 23, 234–241 (2017).
26. PROSPERINI, L. *et al.* Real-world effectiveness of natalizumab and fingolimod compared with self-injectable drugs in non-responders and in treatment-naïve patients with multiple sclerosis. *J. Neurol.* 264, 284–294 (2017).
 27. LANZILLO, R. *et al.* A longitudinal real-life comparison study of natalizumab and fingolimod. *Acta Neurol. Scand.* 136, 217–222 (2017).
 28. GUGER, M. *et al.* Real-life clinical use of natalizumab and fingolimod in Austria. *Acta Neurol. Scand.* 137, 181–187 (2018).
 29. BOREMALM, M. *et al.* Natalizumab, rituximab and fingolimod as escalation therapy in multiple sclerosis. *Eur. J. Neurol.* 26, 1060–1067 (2019).
 30. CURTI, E. *et al.* The real-world effectiveness of natalizumab and fingolimod in relapsing-remitting multiple sclerosis. An Italian multicentre study. *Mult. Scler. Relat. Disord.* 33, 146–152 (2019).
 31. FRISELL, T. *et al.* Comparative analysis of first-year fingolimod and natalizumab drug discontinuation among Swedish patients with multiple sclerosis. *Mult. Scler.* 22, 85–93 (2016).
 32. LI *et al.* Comparative efficacy and acceptability of disease-modifying therapies in patients with relapsing–remitting multiple sclerosis: a systematic review and network meta-analysis. *J. Neurol.* (2019). doi:10.1007/s00415-019-09395-w
 33. LORSCHIEDER, J. *et al.* Comparative analysis of natalizumab versus fingolimod as second-line treatment in relapsing–remitting multiple sclerosis. *Mult. Scler. J.* 24, 777–785 (2018).
 34. Luna, G. *et al.* Infection Risks among Patients with Multiple Sclerosis Treated with Fingolimod, Natalizumab, Rituximab, and Injectable Therapies. *JAMA Neurol.* (2019). doi:10.1001/jamaneurol.2019.3365
 35. OSHIMA, Y., TANIMOTO, T., YUJI, K. & TOJO, A. Drug-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in multiple sclerosis patients. *Mult. Scler. J.* 25, 1141–1149 (2019).
 36. PREZIOSA, P. *et al.* Effects of Natalizumab and Fingolimod on Clinical, Cognitive, and Magnetic Resonance Imaging Measures in Multiple Sclerosis. *Neurotherapeutics* (2019). doi:10.1007/s13311-019-00781-w
 37. PUTHENPARAMPIL, M. *et al.* NEDA-3 status including cortical lesions in the comparative evaluation of natalizumab versus fingolimod efficacy in multiple sclerosis. *Ther. Adv. Neurol. Disord.* 11, 1–9 (2018).
 38. TOTARO, *et al.* Efficacy of Natalizumab and Fingolimod in Relapsing Remitting Multiple Sclerosis in Real World Clinical Setting. *J. Neurol. Neurophysiol.* 06, (2015).
 39. VOLLMER, B. L. *et al.* Natalizumab versus fingolimod and dimethyl fumarate in multiple sclerosis treatment. *Ann. Clin. Transl. Neurol.* 6, 252–262 (2019).
 40. WIJNANDS, J. M. A. *et al.* Disease-modifying drugs for multiple sclerosis and infection risk: A cohort study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 89, 1050–1056 (2018).
 41. SHEA *et al.* AMSTAR 2: A critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ* 358, (2017).
 42. WELLS, G. *et al.* The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analysis [manuals and scales]. (2008).
 43. SCHÜNEMANN *et al.* GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. Updated October 2013. The GRADE Working Group, 2013. Available from guidelinedevelopment.org/handbook. (2019).
 44. GRADEpro GDT: GRADEpro Guideline Development Tool [Software]. McMaster University, 2015 (developed by Evidence Prime, Inc.). Available from gradepro.org. (2019).
 45. GIOVANNINI *et al.* Incidence of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy and its relationship with the pattern of natalizumab exposure over time. *ECTRIMS Online Libr.* 175, S96–S97 (2019).
 46. KAPPOS *et al.* Long-term real-world effectiveness of natalizumab: treatment outcomes from the Tysabri observational program (TOP) stratified by baseline disability. *ECTRIMS Online Libr.* 145911, (2016).
 47. BRASIL. Ministério da Saúde. *Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica.* (2014).
 48. MENON, Suresh *et al.* Disability progression in aggressive multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal* 2017, Vol. 23(3) 456–463. DOI: 10.1177/1352458516653273
 49. DÍAZ, C; ZARCO, LA; RIVERA, DM. Highly active multiple sclerosis: An update. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 30 (2019) 215–224. DOI: 10.1016/j.msard.2019.01.039.

50. HO, Pei-Ran et al. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: a retrospective analysis of data from four clinical studies. *Lancet Neurol* 2017; 16: 925–33. DOI: 10.1016/S1474-4422(17)30282-X.
51. TRAMPE, AK et al. Anti-JC virus antibodies in a large German natalizumab-treated multiple sclerosis cohort. *Neurology* 78 May 29, 2012. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182583022.
52. PAZ, SPC et al. Systematic review of the published data on the worldwide prevalence of John Cunningham virus in patients with multiple sclerosis and neuromyelitis optica. *Epidemiol Health* 2018;40:e2018001. DOI: 10.4178/epih.e2018001.
53. POLMAN et al. A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Natalizumab for Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 2006; 354:899-910.
54. FOGARTY, E et al. Comparative efficacy of disease-modifying therapies for patients with relapsing remitting multiple sclerosis: Systematic review and network meta-analysis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2016; 9:23-30. DOI: 10.1016/j.msard.2016.06.001.
55. PATZOLD, U.; POCKLINGTON, P.R. Course of multiple sclerosis. First results of a prospective study carried out of 102 MS patients from 1976–1980. *Acta Neurol Scand*. 1982;65(4):248–66.
56. INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). Tábua completa de mortalidade para o Brasil – 2016 Breve análise da evolução da mortalidade no Brasil. Rio de Janeiro: IBGE; 2017. 23 p.
57. POKORSKI R. Long-term survival experience of patients with multiple sclerosis. *J Insur Med*. 1997;29(2):101–6.
58. KOBELT et al. Burden and cost of multiple sclerosis in Brazil. 2019. *PLoS ONE* 14(1): e0208837. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0208837>.
59. BRIGGS, A.; CLAXTON, K.; SCULPHER, M. *Decision Modelling for Health Economic Evaluation*. New York: Oxford University Press; 2006. 237 p.
60. NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE (NICE). Natalizumab for the treatment of adults with highly active relapsing–remitting multiple sclerosis. Technology appraisal guidance. Published: 22 August 2007. Acesso em 16 de dezembro de 2019. Disponível em: www.nice.org.uk/guidance/ta127.
61. CANADIAN AGENCY FOR DRUGS AND TECHNOLOGIES IN HEALTH (CADTH). Commom drug review: CEDAC final recommendation on reconsideration and reasons for recommendation – Natalizumab resubmission. CEDAC Meeting – October 15, 2008; CEDAC Reconsideration – February 18, 2009. Notice of CEDAC Final Recommendation – February 25, 2009. Acesso em 16 de dezembro de 2019. Disponível em: https://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Tysabri-Resubmission_February-25-2009.pdf.
62. PHARMACEUTICAL BENEFITS ADVISORY COMMITTEE (PBAC). Public Summary Document: Natalizumab. PBAC Meeting - November, 2007. Acesso em 16 de dezembro de 2019. Disponível em: <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2007-11/Natalizumab%20TYSABRI%20Biogen%20Idec%207.7%20PSD%20Nov%2007%20FINAL.pdf>.
63. SCOTTISH MEDICINES CONSORTIUM (SMC). Statement of Advice: natalizumab (Tysabri®) 300 mg concentrate for solution for infusion. 2014. Statement number No 979/14. Acesso em 16 de dezembro de 2019. Disponível em: https://www.scottishmedicines.org.uk/media/2027/natalizumab__tysabri__non_submission_final_may_2014_for_website.pdf
64. Imprensa Nacional (Brasil). Diário Oficial da União. Diário Oficial da União, nº 38 de 26 de fevereiro de 2018. Brasília; 2018. p. 97
65. 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* [Internet]. 2020 Apr;19(4):307–16. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1474442220300673>
66. Merkel B, Butzkueven H, Traboulsee AL, Havrdova E, Kalincik T. Timing of high-efficacy therapy in relapsing-remitting multiple sclerosis: A systematic review. *Autoimmun Rev* [Internet]. 2017;16(6):658–65. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2017.04.010>
67. Giovannoni G. Disease-modifying treatments for early and advanced multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol* [Internet]. 2018 Jun;31(3):233–43. Available from: <http://journals.lww.com/00019052-201806000-00002>
68. Dobson R, Giovannoni G. Multiple sclerosis – a review. *Eur J Neurol* [Internet]. 2019 Jan 18;26(1):27–40. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/ene.13819>

69. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. 2018;17(2):162–73.
70. Kapica-Topczewska K, Tarasiuk J, Collin F, Broła W, Chorąży M, Czarnowska A, et al. The effectiveness of interferon beta versus glatiramer acetate and natalizumab versus fingolimod in a Polish real-world population. Katsanos AH, editor. *PLoS One* [Internet]. 2019 Oct 24;14(10):e0223863. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0223863>
71. Meca-Lallana J, Ayuso T, Martínez-Yelamos S, Durán C, Contreras Martín Y, Herrera Navarro N, et al. Effectiveness of Fingolimod versus Natalizumab as Second-Line Therapy for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis in Spain: Second-Line GATE Study. *Eur Neurol* [Internet]. 2020;83(1):25–33. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/505778>
72. McGuigan C, Craner M, Guadagno J, Kapoor R, Mazibrada G, Molyneux P, et al. Stratification and monitoring of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy risk: recommendations from an expert group. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* [Internet]. 2015 Oct 22;jnnp-2015-311100. Available from: <https://jnnp.bmj.com/lookup/doi/10.1136/jnnp-2015-311100>
73. Vukusic S, Rollot F, Casey R, Pique J, Marignier R, Mathey G, et al. Progressive Multifocal Leukoencephalopathy Incidence and Risk Stratification Among Natalizumab Users in France. *JAMA Neurol* [Internet]. 2020 Jan 1;77(1):94. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/fullarticle/2749166>
74. Zhovtis Ryerson L, Frohman TC, Foley J, Kister I, Weinstock-Guttman B, Tornatore C, et al. Extended interval dosing of natalizumab in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* [Internet]. 2016 Aug;87(8):885–9. Available from: <https://jnnp.bmj.com/lookup/doi/10.1136/jnnp-2015-312940>
75. Ryerson LZ, Foley J, Chang I, Kister I, Cutter G, Metzger R, et al. 071 Natalizumab extended interval dosing (EID) is associated with a significant reduction in progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) risk compared with standard interval dosing (SID) in the touch[®] prescribing program. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* [Internet]. 2018 Jun 24;89(6):A29.2-A29. Available from: <https://jnnp.bmj.com/lookup/doi/10.1136/jnnp-2018-ANZAN.70>
76. Yamout BI, Sahraian MA, Ayoubi N El, Tamim H, Nicolas J, Khoury SJ, et al. Efficacy and safety of natalizumab extended interval dosing. *Mult Scler Relat Disord* [Internet]. 2018 Aug;24:113–6. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2211034818301925>
77. Karampampa K, Gyllensten H, Yang F, Murley C, Friberg E, Hillert J, et al. Healthcare, Sickness Absence, and Disability Pension Cost Trajectories in the First 5 Years After Diagnosis with Multiple Sclerosis: A Prospective Register-Based Cohort Study in Sweden. *PharmacoEconomics - Open* [Internet]. 2020 Mar 11;4(1):91–103. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s41669-019-0150-3>
78. Paz-Zulueta M, Parás-Bravo P, Cantarero-Prieto D, Blázquez-Fernández C, Oterino-Durán A. A literature review of cost-of-illness studies on the economic burden of multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* [Internet]. 2020 Aug;43:102162. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2211034820302388>
79. da Silva NL, Takemoto MLS, Damasceno A, Fragoso YD, Finkelsztejn A, Becker J, et al. Cost analysis of multiple sclerosis in Brazil: a cross-sectional multicenter study. *BMC Health Serv Res* [Internet]. 2016 Dec 24;16(1):102. Available from: <http://bmchealthservres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12913-016-1352-31>
80. Brown JW, Coles A, Horakova D, Havrdova E, Izquierdo G, Prat A, et al. Association of Initial Disease-Modifying Therapy With Later Conversion to Secondary Progressive Multiple Sclerosis. *JAMA* [Internet]. 2019 Jan 15;321(2):175. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2720726>
81. Julian GS, Rosim RP, Carneseca EC, Rigolon J. Annualized hospitalization rate with natalizumab vs fingolimod in second-line treatment for RRMS in the public healthcare system in Brazil: A claim database approach. Moccia M, editor. *PLoS One* [Internet]. 2020 Mar 2;15(3):e0229768. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0229768>
82. Wiendl H, Spelman T, Butzkueven H, Kappos L, Trojano M, Su R, et al. Real-world disability improvement in patients with relapsing–remitting multiple sclerosis treated with natalizumab in the Tysabri Observational Program. *Mult Scler J* [Internet]. 2020 Jun 24;135245852092686. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1352458520926869>
83. Harding K, Williams O, Willis M, Hrastelj J, Rimmer A, Joseph F, et al. Clinical Outcomes of Escalation vs Early Intensive Disease-Modifying Therapy in Patients With Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol* [Internet]. 2019 May

- 1;76(5):536. Available from: <http://archneur.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamaneurol.2018.4905>
84. Prosperini L, Gianni C, Leonardi L, De Giglio L, Borriello G, Galgani S, et al. Escalation to natalizumab or switching among immunomodulators in relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler J* [Internet]. 2012 Jan 9;18(1):64–71. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1352458511417481>
85. Cobo-Calvo Á, Bau L, Matas E, Romero-Pinel L, Mañé Martínez MA, Majós C, et al. Effectiveness of Natalizumab in Patients with Highly Active Relapsing Remitting Multiple Sclerosis. *Eur Neurol* [Internet]. 2015;73(3–4):220–9. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/375371>
86. Polistena B, Spandonaro F, Capra R, Fantaccini S, Santoni L, Zimatore G, et al. The societal impact of treatment with natalizumab of relapsing–remitting multiple sclerosis in Italian clinical practice: The Tysabri® Pharmacoeconomics (TyPE) Study. *Glob Reg Heal Technol Assess Ital North Eur Spanish* [Internet]. 2019 Jan 12;2019:228424031985295. Available from: <https://journals.aboutscience.eu/index.php/grhta/article/view/463>.

18. APÊNDICES

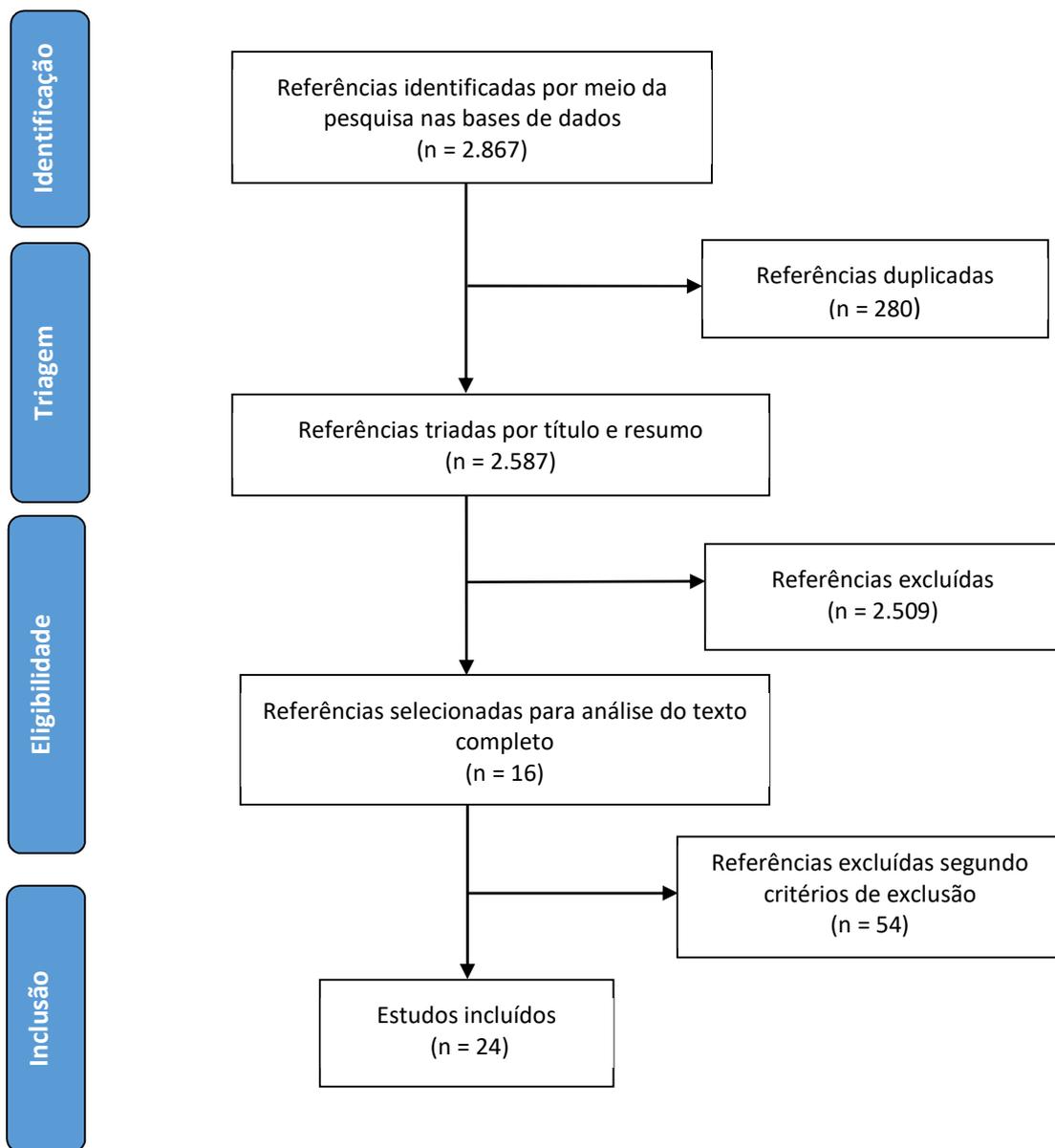
Apêndice A. Estratégia de busca realizada pela Secretaria-executiva.

QUADRO 12. Estratégia de busca

| Base | Estratégia | Artigos recuperados |
|----------------------|---|---------------------|
| Pubmed (via MEDLINE) | Search (((((((("Multiple Sclerosis"[Mesh]) OR ("Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting"[Mesh]) OR RRMS))) OR ((("Multiple Sclerosis, Relapsing Remitting" OR "Remitting-Relapsing Multiple Sclerosis" OR "Multiple Sclerosis, Remitting-Relapsing" OR "Remitting Relapsing Multiple Sclerosis" OR "Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis" OR "Relapsing Remitting Multiple Sclerosis" OR "Multiple Sclerosis, Acute Relapsing" OR "Acute Relapsing Multiple Sclerosis")))) AND (("Natalizumab"[Mesh] OR "Tysabri" OR "Antegren")) AND ((("Fingolimod Hydrochloride"[Mesh] OR "2-Amino-2-(2-(4-octylphenyl)ethyl)-1,3-propanediol hydrochloride" OR "FTY-720" OR "FTY 720" OR "FTY720" OR "Gilenya" OR "Gilenia" OR "Fingolimod")) | 192 |
| Embase | # S1 Searched for: (EMB.EXACT.EXPLODE("multiple sclerosis") OR "multiple sclerosis, relapsing-remitting" OR "RRMS") # S2 Searched for: ("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") # S3 Searched for: S2 OR S1 # S4 Searched for: (EMB.EXACT.EXPLODE("natalizumab") OR "Tysabri" OR "Antegren") # S5 Searched for: (EMB.EXACT.EXPLODE("fingolimod") OR "Fingolimod Hydrochloride" OR "Gilenya" OR "Gilenia") # S6 Searched for: S5 AND S4 AND S3 | 2.669 |
| The Cochrane Library | #1 MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis] this term only #2 MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting] explode all trees #3 #1 OR #2 #4 MeSH descriptor: [Fingolimod Hydrochloride] explode all trees #5 MeSH descriptor: [Natalizumab] explode all trees #6 #3 AND #4 AND #5 | 6 |
| TOTAL | | 2.867 |

Apêndice B. Fluxograma da seleção de evidências

FIGURA 37. Fluxograma da seleção das evidências



Apêndice C. Qualidade das revisões sistemáticas incluídas

QUADRO 13. Parâmetros para avaliação a qualidade da revisão sistemática incluída, segundo AMSTAR 2

| Item | Li et al. 2019 ³² | Tramacere et al. 2015 ¹⁷ | Lucchetta et al. 2018 ¹⁶ |
|--|------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|
| 1. A pergunta de pesquisa e os critérios de inclusão abrange os componentes do PICO? | Sim | Sim | Sim |
| 2. O relato da revisão contém uma declaração explícita de que os métodos foram estabelecidos antes da sua realização e uma justificativa para qualquer desvio do protocolo? | Não | Sim | Sim |
| 3. Os autores explicaram a seleção dos desenhos do estudo para inclusão na revisão? | Sim | Sim | Sim |
| 4. Os autores utilizaram uma estratégia de busca abrangente? | Sim | Sim | Sim |
| 5. Os autores realizaram a seleção dos estudos de forma duplicada? | Sim | Sim | Sim |
| 6. Os autores realizaram a extração de dados de forma duplicada? | Sim | Sim | Sim |
| 7. Os autores forneceram uma lista de estudos excluídos e justificaram as exclusões? | Não | Sim | Não |
| 8. Os autores descreveram os estudos incluídos com detalhamento adequado? | Sim | Sim | Sim |
| 9. Os autores utilizaram uma técnica satisfatória para avaliar o risco de viés nos estudos individuais que foram incluídos na revisão? | Sim | Sim | Sim |
| 10. Os autores relataram as fontes de financiamento para os estudos incluídos na revisão? | Sim | Sim | Não |
| 11. Se a meta-análise foi justificada, os autores da revisão utilizaram métodos apropriados para a combinação estatística de resultados? | Sim | Sim | Sim |
| 12. Se a meta-análise foi realizada, os autores avaliaram o impacto potencial do risco de viés nos estudos individuais sobre os resultados da meta-análise ou outra síntese de evidências? | Não | Sim | Sim |
| 13. Os autores levaram em consideração o risco de viés dos estudos individuais ao interpretar/ discutir os resultados da revisão? | Não | Sim | Sim |
| 14. Os autores forneceram uma explicação e uma discussão satisfatória para qualquer heterogeneidade observada nos resultados da revisão? | Sim | Não se aplica | Sim |
| 15. Se realizaram síntese quantitativa, os autores fizeram uma investigação adequada do viés de publicação (pequeno viés de estudo) e discutiram seu provável impacto nos resultados da revisão? | Não | Sim, parcialmente | Não |
| 16. Os autores relataram quaisquer fontes potenciais de conflito de interesses, incluindo qualquer financiamento recebido para a realização da revisão? | Sim | Sim | Sim |
| Confiança nos resultados da revisão | Criticamente baixa | Alta | Alta |

Apêndice D. Qualidade dos estudos observacionais incluídos

QUADRO 14. Parâmetros para avaliação da qualidade dos estudos observacionais do tipo coorte incluídos, segundo NEWCASTLE-OTTAWA

| Parâmetros* | Seleção | Comparabilidade | Desfecho | Qualidade** |
|---|---------|-----------------|----------|-------------|
| Braune et al., 2013 ¹⁹ | ☆☆☆☆ | ☆ | ☆☆ | BOA |
| Carruthers et al., 2014 ²⁰ | ☆☆☆☆ | ☆☆ | ☆☆ | BOA |
| Gajofatto et al., 2014 ²¹ | ☆☆☆ | - | ☆☆ | BAIXA |
| Frisell et al., 2015 ³¹ | ☆☆☆☆ | ☆ | ☆☆ | BOA |
| Kalincik et al., 2015 ²² | ☆☆☆☆ | ☆☆ | ☆☆☆ | BOA |
| Totaro et al., 2015 ³⁸ | ☆☆☆ | - | ☆☆ | BAIXA |
| Barbin et al., 2016 ²³ | ☆☆☆☆ | - | ☆☆ | BAIXA |
| Baroncini et al., 2016 ²⁴ | ☆☆☆☆ | ☆☆ | ☆☆☆ | BOA |
| Koch-Henriksen et al., 2017 ²⁵ | ☆☆☆☆ | ☆☆ | ☆☆☆ | BOA |
| Lanzillo et al., 2017 ²⁷ | ☆☆☆ | ☆☆ | ☆☆ | BOA |
| Prosperini et al., 2017 ²⁶ | ☆☆☆☆ | ☆☆ | ☆☆☆ | BOA |
| Guger et al., 2018 ²⁸ | ☆☆☆ | ☆☆ | ☆☆☆ | BOA |
| Lorscheider et al., 2018 ³³ | ☆☆☆☆ | ☆☆ | ☆☆☆ | BOA |
| Puthenparampil et al., 2018 ³⁷ | ☆☆ | ☆☆ | ☆☆ | MODERADO |
| Vollmer et al., 2018 ³⁹ | ☆☆☆ | ☆☆ | ☆☆ | BOA |
| Wijnands et al., 2018 ⁴⁰ | ☆☆☆ | ☆☆ | ☆☆☆ | BOA |
| Boremalm et al., 2019 ²⁹ | ☆☆☆ | ☆☆ | ☆☆☆ | BOA |
| Curti et al., 2019 ³⁰ | ☆☆☆☆ | ☆☆ | ☆☆☆ | BOA |
| Luna et al., 2019 ³⁴ | ☆☆☆ | ☆☆ | ☆☆☆ | BOA |
| Preziosa et al., 2019 ³⁶ | ☆☆☆ | ☆ | ☆☆ | BOA |
| Oshima et al., 2019 ³⁵ | ☆ | - | ☆ | BAIXA |

*Um estudo pode receber no máximo uma estrela para uma das subcategorias de “seleção” e “desfecho” (1 ao 4 e 6 ao 7), e no máximo duas estrelas para a subcategoria de “comparabilidade” (item 5).

** Boa qualidade: 3 ou 4 estrelas em seleção E 1 ou 2 estrelas em comparabilidade E 2 ou 3 estrelas em desfecho; Moderada: 2 estrelas em seleção E 1 ou 2 estrelas em comparabilidade E 2 ou 3 estrelas em desfecho

19. ANEXOS

ANEXO A: Estratégia de busca utilizada pelo demandante para identificação das evidências disponíveis na literatura

PUBMED

• BUSCA SENSIBILIZADA – ECR + RS

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

Resultados: 352 títulos.

• BUSCA SENSIBILIZADA – ESTUDOS OBSERVACIONAIS

```
((("Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting"[Mesh] OR "Multiple Sclerosis, Relapsing Remitting" OR "Remitting-Relapsing Multiple Sclerosis" OR "Multiple Sclerosis, Remitting-Relapsing" OR "Remitting Relapsing Multiple Sclerosis" OR "Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis" OR "Relapsing Remitting Multiple Sclerosis" OR "Multiple Sclerosis, Acute Relapsing" OR "Acute Relapsing Multiple Sclerosis")) AND (("Natalizumab"[Mesh] OR "Tysabri" OR "Antegren")) AND (("Observational Study" [Publication Type] OR "Epidemiologic studies/" OR "Exp case control studies/" OR "Exp case control studies/" OR "Exp cohort studies/" OR "Case control.tw." OR "[cohort adj (study or studies)][tw]" OR "Cohort analys[5][tw]" OR "[Follow up adj (study or studies)][tw]" OR "[observational adj (study or studies)][tw]" OR "Longitudinal[tw]" OR "Retrospective[tw]" OR "Cross sectional[tw]" OR "Cross-sectional studies/" OR "Or/1-12"))
```

Resultados: 178 títulos.

LILACS

• BUSCA SIMPLES

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

Resultado: 17 títulos.

CRD

• BUSCA SIMPLES

(Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis) AND (natalizumab)

Resultados: 14 títulos.

COCHRANE

• BUSCA SIMPLES

(Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis) AND (natalizumab)

Resultados: 19 títulos (revisão completa).

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

RS: Revisão sistemática; ECR: Ensaio clínico randomizado.

ANEXO B. Fluxograma de seleção dos estudos

FIGURA 38. Fluxograma de seleção dos estudos realizado pelo demandante

