

# Relatório de **recomendação**

M E D I C A M E N T O

Março de 2022

## **Cladribina oral no tratamento de pacientes com esclerose múltipla remitente-recorrente altamente ativa**

Brasília – DF

2022

2022 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](mailto:conitec@saude.gov.br)

*Elaboração do Relatório*

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

## 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 população<sup>1</sup>.

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 no Quadro 1 que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

**Quadro 1-** Principais tipos de estudos utilizados no processo de incorporação ou exclusão de tecnologias em saúde no âmbito do SUS.

<b>Tipo de Estudo</b>	<b>Descrição</b>
Revisão Sistemática com ou sem meta-análise	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; avaliação de desempenho de tecnologias; e estudos que visam a regulação sanitária ou precificação das tecnologias.

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

## TABELA

Tabela 1 - Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) elaborada pelo demandante. ....	14
Tabela 2. Perfil de evidências sobre a eficácia do tratamento de pacientes com EMRR altamente ativa com cladribina, comparado a natalizumabe, a partir da metodologia grade. Elaboração própria, a partir de Ramsey (2011) (38). ....	24
Tabela 3. Custo de aquisição de medicamentos. ....	26
Tabela 4. Parâmetros gerais. ....	26
Tabela 5. Resultados da avaliação econômica conduzida pelo demandante. ....	27
Tabela 6. Comprimidos de cladribina por peso e semana de tratamento (bula) ....	27
Tabela 7. Padrão de uso de recursos e custos do monitoramento ....	28
Tabela 8. Custo do manejo de eventos adversos.....	28
Tabela 9. Resultados da análise de custo-minimização realizada pelo demandante (Cenário base).....	29
Tabela 10. Parâmetros avaliados em análise de sensibilidade univariada.....	29
Tabela 11. Dados históricos – pacientes tratados com natalizumabe (2016-2020). ....	31
Tabela 12. Projeção da população elegível (Ano 1 - 5).....	31
Tabela 13. Participação de mercado global (virgens de tratamento + tratados). ....	32
Tabela 14. Impacto orçamentário (em R\$) realizado pelo demandante. ....	33

## QUADRO

Quadro 1. Critérios de McDonald 2017 (revisado e adaptado). Traduzido de Thompson e cols., 2017(14) e retirado do PCDT-EM(13). ....	10
Quadro 2. Ficha com a descrição técnica da tecnologia. ....	14
Quadro 3 - Preço da tecnologia proposta pelo demandante. ....	18
Quadro 4 - Avaliação da Secretaria-Executiva da Conitec sobre os estudos apresentados pelo demandante. ....	15
Quadro 5. Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante.....	25

## FIGURA

Figura 1. Algoritmo terapêutico da EM. Ministério da Saúde, 2021, retirado do PCDT de EM(13). ....	13
Figura 2. Fluxograma de seleção dos estudos conduzida pelo demandante. Reproduzido a partir do dossiê do demandante, Merck. ....	15
Figura 3. Diagrama de tornado: Cladribina vs. natalizumabe. ....	30

## Sumário

1.	APRESENTAÇÃO .....	6
2.	CONFLITOS DE INTERESSE.....	6
3.	RESUMO EXECUTIVO .....	7
4.	INTRODUÇÃO.....	9
	4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença .....	9
	4.2 Tratamento recomendado.....	12
5.	FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA .....	14
	5.1 Preço proposto para incorporação .....	18
6.	EVIDÊNCIAS CLÍNICAS .....	14
	6.1 Evidências apresentadas pelo demandante .....	14
	6.2 Evidência Clínica .....	16
	6.3 Certeza geral das evidências (GRADE).....	18
7.	EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS.....	24
	7.1 Avaliação econômica .....	24
	7.2 Impacto orçamentário .....	31
8.	RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS .....	33
9.	MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO.....	34
10.	CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	34
11.	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC.....	35
12.	REFERÊNCIAS .....	43
13.	ANEXOS .....	46

## 1. APRESENTAÇÃO

Este relatório se refere à análise crítica das evidências científicas apresentadas em 31/08/2021 pela Merck S/A sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário da cladribina oral para o tratamento de pacientes com esclerose múltipla remitente-recorrente altamente ativa, visando avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

## 2. CONFLITOS DE INTERESSE

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

### 3. RESUMO EXECUTIVO

**Tecnologia:** Cladribina oral (Mavenclad®)

**Indicação:** Esclerose múltipla remitente-recorrente altamente ativa (EMRR altamente ativa)

**Demandante:** Merck S.A.

**Introdução:** A esclerose múltipla é uma doença inflamatória crônica, que afeta o SNC, com quadro clínico incapacitante, como fadiga intensa, fraqueza muscular, alteração do equilíbrio da coordenação motora, disfunção intestinal e da bexiga, e que tem como consequência uma queda na qualidade de vida dos pacientes. Dentre as formas dessa doença há a EMRR altamente ativa, que possui uma janela de tratamento entre o primeiro evento desmielinizante e a progressão. No Sistema Único de Saúde (SUS), os pacientes com EMRR altamente ativa possuem como opções terapêuticas o Natalizumabe, de administração intravenosa, que gera dificuldades operacionais relacionadas a infusão, maior necessidade de um monitoramento dos pacientes, e alguns efeitos adversos graves. Assim, cladribina oral, apresenta-se como uma alternativa terapêutica para os pacientes com EMRR altamente ativa no SUS, com uma posologia facilitada na perspectiva do paciente e do sistema de saúde, uma vez que é um medicamento de administração oral com até 20 dias de tratamento nos dois primeiros anos, e com a menor carga de monitoramento e de custo operacional entre os tratamentos.

**Pergunta:** Cladribina oral é eficaz, seguro e custo-efetivo para o tratamento de pacientes com esclerose múltipla remitente-recorrente altamente ativa quando comparado ao natalizumabe?

**Evidências clínicas:** As evidências clínicas da comparação entre cladribina *versus* natalizumabe foi apresentada através de uma revisão sistamática com meta-análise em rede, que utilizou o ensaio clínico *pivot* de cada tecnologia para a metanálise em rede, e assim foi classificada como de baixa qualidade pelo GRADE por ser uma comparação indireta realizada com população não específica deste dossiê. Apoiado nesta evidência foi assumido que as tecnologias são similares, pois não apresentaram diferença estatisticamente significativa nos diversos desfechos analisados.

**Avaliação econômica:** Uma análise de custo-minimização foi realizada comparando o custo do tratamento, composto do custo de aquisição do medicamento + administração + monitoramento + manejo dos eventos adversos. No entanto, os dados apresentados não estão de acordo com a posologia apresentada e o valor proposto para incorporação. Apesar do custo incremental de R\$ 13.788,24 por paciente, ele está claramente subestimado.

**Análise de impacto orçamentário:** O impacto orçamentário utilizou metodologia recomendada pelas diretrizes do Ministério da Saúde, utilizando demanda aferida com pesquisa no DATASUS, além de alguns dados de projeção de números do próprio demandante de *market-share*, no entanto, foi realizado uma análise de sensibilidade. A inconsistência dos custos apresentadas na análise de custo-minimização enviesa toda análise de impacto orçamentária e deve ser revista pelo demandante.

**Experiências internacionais:** O Reino Unido, a Austrália, o Canadá, a Escócia e a Irlanda incorporaram a cladribina para o tratamento da EMRR

**Monitoramento do Horizonte Tecnológico:** Não há tecnologias identificadas no horizonte temporal para EMRR altamente ativa.

**Considerações finais:** As evidências ainda demonstram incerteza na similaridade da cladribina em relação ao natalizumabe, não há um escopo de evidências mais robusta, pois não há estudos de comparação direta, e que envolva a população alvo específica. Desta forma, coloca a análise de custo-minimização em uma posição de risco em assumir a não diferença entre as tecnologias analisadas. Além disso, a análise de custo-minimização apresentada contém inconsistência, com possível subestimação dos valores, e deve ser revista para que os valores projetados fiquem o mais próximo dos dados de vida real. Desta forma, a cladribina, se mostra uma tecnologia dominada pelo natalizumabe, com a ressalva de sua administração via oral que traz comodidade ao paciente com EMRR altamente ativa e o impedimento do uso nos casos de risco no desenvolvimento de LEMP.

**Recomendação Preliminar:** Pelo exposto, o Plenário da Conitec, em sua 106ª Reunião Ordinária, no dia 09 de março de 2022, deliberou que a matéria fosse disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação, da cladribina oral para o tratamento de primeira linha de pacientes com esclerose múltipla remitente-recorrente altamente ativa. Os membros da Conitec consideraram que a evidência científica ainda é inconsistente, que há problemas a serem esclarecidos pelo demandante na análise econômica e que mesmo com o custo incremental subestimado, é uma tecnologia dominada pela atual opção de tratamento com o natalizumabe.

## 4. INTRODUÇÃO

A esclerose múltipla (EM) é uma doença imunogênica, crônica, que acomete o sistema nervoso central (SNC), através de lesões inflamatórias desmielinizantes multifocais, com perda de oligodendrócitos e astrogliose, classicamente afetando a substância branca, no entanto, há evidências que a substância cinzenta também pode ser afetada de forma significativa(1,2). Os componentes inflamatórios e degenerativos, sobrepostos e relacionados, podem ser desencadeados por fatores ambientais, como exposições virais e de toxinas, e que em pessoas geneticamente suscetíveis, por exemplo, parentes de primeiro grau tem maior probabilidade, 20 a 40 vezes, de desenvolver a doença, mas a sua etiologia ainda não é bem definida(3). Sabe-se que as células T e B desempenham um papel fisiopatológico importante na doença(4) e é provável que os genes na região do antígeno leucocitário humano (HLA) e da região de interleucina estejam envolvidos(5).

### 4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

Estima-se que a prevalência mundial de EM seja de 36 casos para cada 100 mil habitantes, assim mais de 2,5 milhões de pessoas vivem com EM, e sua incidência encontra-se em ascensão no mundo(6), com uma incidência de 2 novos casos a cada 100 mil habitantes por ano(7). Geralmente acomete adultos em idade produtiva, 20 aos 50 anos de idade, é duas ou três vezes mais frequente em mulheres e apresenta menor incidência em orientais, indígenas e africanos. Nos Estados Unidos da América (EUA) em 2010 a prevalência era de 309,2/100.000 habitantes(8). O Brasil apresenta uma prevalência média de 8,7/100.000 habitantes e, assim como no mundo, a prevalência varia de acordo com a região de residência do paciente, sendo menor no Nordeste – 1,4 por 100 mil habitantes - e maior na região Sul – 27,2 por 100 mil habitantes(9). A Associação Brasileira de Esclerose Múltipla (10) estima que 40.000 brasileiros são pessoas com esclerose múltipla.

O quadro clínico se manifesta, na maior parte das vezes, por surtos ou ataques agudos, podendo entrar em remissão de forma espontânea ou com uso de corticóide. Aproximadamente 80 a 85% das pessoas com EM tem ciclo recidivante, e nos outros 15% a 20%, a doença é progressiva desde o início(1). Sua apresentação clínica é uma das principais causas de incapacidade nesta população(11), por outro lado os sintomas podem parecer tão triviais que o paciente não procura por assistência médica por meses ou anos. A Associação Brasileira de Esclerose Múltipla (ABEM)(10) descreve como sintomas mais comuns: fadiga, alterações fonoaudiológicas, transtornos visuais, problemas com equilíbrio e coordenação, espasticidade, transtornos cognitivos e emocionais e condições que afetam a sexualidade, como disfunção erétil, diminuição na lubrificação vaginal e comprometimento na sensibilidade do períneo. Mas segundo o *Atlas of Multiple Sclerosis* da *Multiple Sclerosis International Federation*(12) publicado em 2013 indicou que os sintomas mais comuns em pacientes com EM foram o sensorial e o motor.

O código internacional de saúde (CID-10) é o G35, e seu diagnóstico é complexo, uma vez que não há marcador ou teste diagnóstico específico. O diagnóstico da esclerose múltipla (EM) deve ser feito com base em história e exame

neurológico complementado por exames de imagem, como ressonância nuclear magnética (RNM) do cérebro e da medula espinhal e por avaliação do líquido cefalorraquidiano (LCR). Segundo o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de esclerose múltipla do Ministério da Saúde(13) o diagnóstico deve ser feito com base nos critérios de McDonald, revisados em 2017(14), que podem ser vistos no Quadro 1. Além disso, o estado de incapacidade deve ser avaliado e a escala mais utilizada é a escala expandida do estado de incapacidade (EDSS - *Expanded Disability Status Scale*). Essa escala foi proposta por Kurtzke(15) e permite quantificar o comprometimento neuronal dentro de oito sistemas funcionais: piramidal, cerebelar, do tronco cerebral, sensitivo, vesical, intestinal, visual, mental e outras funções agrupadas. O escore final da escala pode variar de 0 (normal) a 10 (morte), sendo que a pontuação aumenta 0,5 ponto conforme o grau de incapacidade do paciente. O escore é utilizado para o estadiamento da doença e para monitorar o seguimento do paciente.

**Quadro 1. Critérios de McDonald 2017 (revisado e adaptado). Traduzido de Thompson e cols., 2017(14) e retirado do PCDT-EM(13).**

Número de surtos <sup>(a)</sup>	Número de lesões com evidência clínica objetiva <sup>(b)</sup>	Critérios adicionais para o diagnóstico de EM
<b>2 ou mais surtos</b>	2 ou mais lesões	Nenhum <sup>(c)</sup>
<b>2 ou mais surtos</b>	1 lesão + evidência clara de surto anterior envolvendo uma lesão em localização anatômica distinta	Nenhuma <sup>(c)</sup>
<b>2 ou mais surtos</b>	1 lesão	Disseminação no espaço demonstrada por: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Novo surto em localização diferente no SNC ou</li> <li>• Ressonância Magnética <sup>(d)</sup></li> </ul>
<b>1 surto</b>	2 ou mais lesões	Disseminação no tempo demonstrada por: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Novo surto ou</li> <li>• Ressonância Magnética <sup>(e)</sup></li> <li>• Presença de bandas oligoclonais no líquido <sup>(f)</sup></li> </ul>
<b>1 surto</b>	1 lesão	Disseminação no espaço demonstrada por: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Novo surto em localização diferente no SNC ou</li> <li>• Ressonância Magnética <sup>(d)</sup></li> </ul> Disseminação no tempo demonstrada por: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Novo surto ou</li> <li>• Ressonância Magnética <sup>(e)</sup></li> <li>• Presença de bandas oligoclonais no líquido <sup>(f)</sup></li> </ul>

EM = Esclerose Múltipla; SNC = Sistema Nervoso Central; LCR = Exame do líquido cefalorraquidiano; IgG = Imunoglobulina G, DIT = Disseminação no Tempo, DIS = Disseminação no Espaço.

(a) Definição de surto constante: é considerado surto todo evento reportado pelo paciente ou objetivamente observado que sejam típicos de um evento inflamatório desmielinizante agudo com duração de pelo menos 24 horas, na ausência de infecção ou febre; (b) O diagnóstico baseado em evidência clínica objetiva de duas lesões é o mais seguro. Evidência histórica de um surto prévio, na ausência de achados neurológicos objetivamente documentados, pode incluir eventos históricos com sintomas e evolução característicos de um evento desmielinizante inflamatório prévio. Pelo menos um surto, entretanto, deve ter seu suporte em achados objetivos. Na ausência de evidência objetiva residual, é necessária cautela; (c) Nos critérios de McDonald originais (revisão de 2017), não são necessários testes adicionais; entretanto, qualquer diagnóstico de EM pode contar com exame de neuroimagem. (d) Ressonância Magnética para DIS conforme descrito no texto; (e) Ressonância Magnética para DIT conforme descrito no texto; (f) A presença de bandas oligoclonais no líquido não demonstra DIT, contudo pode substituir a demonstração de DIT.

Uma vez diagnosticado, a doença tem características fenotípica que incluem atividade da doença (baseados em eventos clínicos e nos achados de imagem) e da progressão da doença.

### 1. Doença recidivante

- Síndrome clinicamente isolada (SCI), é bem definida, como neurite óptica, disfunção do tronco cerebral/cerebelo ou mielite parcial, que não atende aos critérios de disseminação no espaço e no tempo. A SCI pode estar ativa ou não ativa. Se houver novo evento clínico ou atividade radiológica (hipersinal por gadolínio ou lesões novas/aumentadas em T2) ela passa a ser uma EM remitente-recorrente
- Esclerose Múltipla Remitente-Recorrente (EMRR): sinais clínicos evidentes e/ou ressonância nuclear magnética (RNM) com sinais de disseminação no espaço e no tempo. Também pode ser caracterizada como ativa ou não ativa dentro de um período não especificado (6 meses, 1 ano)

### 2. Doença progressiva

- Progressiva primária: acúmulo progressivo de incapacidade desde o início;
- Progressiva secundária: acúmulo progressivo de incapacidade após um ciclo recidivante inicial; tem quatro possíveis subclassificações com nível de incapacidade:
  - Ativa e com progressão
  - Ativa, mas sem progressão
  - Não ativa, mas com progressão
  - Não ativa, mas sem progressão

Entre as apresentações da doença, a esclerose múltipla remitente-recorrente (EMRR) é a mais frequente, aproximadamente 85% dos casos da doença. A EMRR contempla um subgrupo de pacientes, classificada como altamente ativa, que tem seu curso marcado por surtos frequentes e graves, com marcado acúmulo de déficit físico e cognitivo. A EMRR altamente ativa, é a população de interesse deste dossiê. Dentre as discussões e divergências na classificação da EM, no Brasil, as definições de EMRR altamente ativa, estão alinhadas entre o PCDT(13) de EM de 2021 e a diretriz da Academia Brasileira de Neurologia de 2018(16), descritos como (1) pacientes virgens de tratamento/novos que apresentarem dois ou mais surtos e pelo menos uma lesão captante de gadolínio ou aumento significativo na carga de lesões em T2, e (2) atividade/avanço da doença no ano anterior durante o uso adequado de pelo menos um MMCD (na ausência de toxicidade – intolerância, hipersensibilidade ou outro efeito adverso ou não adesão ao tratamento), com a presença de um surto no último ano durante o tratamento, e evidência de pelo menos nove lesões hiperintensas em T2 ou pelo menos uma lesão captante de gadolínio.

Este fenótipo, EMRR, caracteriza-se por períodos de surto, seguidos de recuperação total ou parcial, com acúmulo de déficits e sequelas. A frequência de surtos pode variar, mas em geral não ultrapassa 1,5 surtos por ano, mas as altamente ativas apresentam mais surtos ao longo do ano. Em média, os sintomas durante o surto duram pelo menos 24 horas(17).

No Brasil, um levantamento realizado do DATASUS, estimou-se a proporção, de EMRR altamente-ativa, foi de 11%(18), prevalência não muito distante dos resultados de um estudo da Alemanha, que indicou EERR altamente ativa em 8,5%(19).

## 4.2 Tratamento recomendado

Segundo as recomendações do PCDT de EM(13), o tratamento da EM deve envolver múltiplos profissionais da saúde para a implementação de tratamento não medicamentoso e medicamentoso. O tratamento medicamentoso tem objetivo de curto prazo, para melhora clínica e, de longo prazo para evitar novos surtos e o acúmulo de lesão/degeneração do SNC. É consenso, que o objetivo do tratamento é diminuir ou retardar os efeitos acumulativos da doença sobre a desabilidade funcional que a doença acarreta(16).

O tratamento do surto ou de uma recaída da EM, denominada fase inflamatória, é crucial e a base do tratamento envolve o uso de corticoesteroides, em alta dose, com o objetivo de diminuir o processo inflamatório e acelerar a recuperação do paciente. No entanto, o paciente deve ser informado sobre os possíveis efeitos adversos, temporários dos esteróides em alta dose(16,20). A não resposta ao uso de corticoesteróides, pode indicar o uso de plasmaferese(21) como terapia adjuvante. Uma segunda fase da doença é a fase degenerativa, caracterizada por degeneração axonal e atrofia cerebral, que está presente desde o início e tem forte influência da fase inflamatória, no entanto, são mais evidentes em estágios posteriores da doença. Estudos tem demonstrado que o número de recorrência de surtos(22), e o menor tempo de intervalo entre os surtos influenciam o resultado de desabilidade da doença ao longo do tempo. Neste sentido, observa-se uma janela terapêutica, de início precoce com um tratamento efetivo na redução dos surtos, estes chamados de terapias modificadoras do curso da doença que visam a reduzir a recorrência, a saber: betainterferonas(23), acetato de glatirâmer(24), teriflunomida(25), fumarato de dimetila(26), fingolimode(27), e o natalizumabe(28). Dado o entendimento que o os estágios iniciais da EMRR é uma janela terapêutica para implementar uma terapia precoce, a proposta deste dossiê é analisar uma alternativa ao Natalizumabe que já está incorporado ao SUS, **Figura 1**.



LEMP. Neste estudo, os 168 pacientes analisados, com duração média do uso de natalizumabe de  $11,2 \pm 6,2$  meses (intervalo, 1-44 meses). Durante o período da análise dos dados do estudo não houve nenhum caso de LEMP relatado. Além disso, destaca-se que o medicamento, natalizumabe, como um medicamento injetável, necessita de infusão mensal em ambiente hospitalar e prevê uma alta carga de monitoramento que requer a realização de RNM de encéfalo no mínimo a cada 6 meses, repetição do teste anti-JCV e reavaliações clínicas periódicas, visando a identificação precoce dos sinais de LEMP(31).

Neste contexto, cladribina oral, é proposto como uma alternativa terapêutica para os pacientes com EMRR altamente ativa, na primeira linha, pois possui uma posologia facilitada na perspectiva do paciente e do sistema de saúde, uma vez que é um medicamento de administração oral com no máximo 20 dias de tratamento nos dois primeiros anos, e com a menor carga de monitoramento entre os tratamentos(33).

## 5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

Cladribina oral é um nucleosídeo análogo da desoxiadenosina, que é ativado por fosforilação intracelular em células específicas a 2-cloro-desoxiadenosina-trifosfato (Cd-ATP). O acúmulo no meio intracelular de cladribina ativada, ou seja, em sua forma fosforilada, leva a apoptose de linfócitos B e T periféricos. Toda a cadeia envolvida culmina na morte celular por apoptose.

Além do mecanismo de morte celular por apoptose, a depleção de linfócitos após o uso de cladribina ocorre de maneira gradual em comparação com as rápidas reduções observadas após a infusão de anticorpos monoclonais através de mecanismos citolíticos. O mecanismo pelo qual a cladribina oral exerce sua ação terapêutica na EM ainda não está completamente elucidado. Entretanto, sabe-se que a EM envolve uma cadeia complexa de eventos nos quais diversos tipos de células imunes são essenciais, como células T e B. Nota-se que após a administração da cladribina, ela atua através de uma redução sustentada de subgrupos de linfócitos B de memória, envolvidos no processo fisiopatológico da doença, o que provavelmente está relacionado a eficácia sustentada da cladribina.

**Quadro 2. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.**

<b>Tipo</b>	Medicamento
<b>Princípio ativo</b>	Cladribina
<b>Nome comercial</b>	Mavenclad®
<b>Apresentação</b>	Comprimidos 10 mg
<b>Detentor do registro</b>	Merck S.A.
<b>Fabricante</b>	Merck S.A.
<b>Indicação aprovada na Anvisa</b>	Tratamento de pacientes adultos com Esclerose Múltipla Recorrente altamente ativa.

<b>Indicação proposta</b>	Tratamento de pacientes adultos com Esclerose Múltipla Recorrente altamente ativa
<b>Posologia e Forma de Administração</b>	3,5 mg/kg de peso corporal em 2 anos, administrada como 1 ciclo de tratamento de 1,75 mg/kg por ano. Cada ciclo de tratamento consiste em 2 semanas de uso do medicamento, uma no início do primeiro mês e outra no início do segundo mês do respectivo ano de tratamento. Cada semana de tratamento consiste em 4 ou 5 dias nos quais o paciente recebe 10 mg ou 20 mg (um ou dois comprimidos) como dose única diária, em função do peso corporal.
<b>Patente</b>	O produto possui Processo nº PI 0517132-6 com data de depósito em 20/12/2005, data da concessão do registro em 18/02/2020 com vigência até 18/02/2030.

Fonte: Bula(33)

**Contraindicações:** Hipersensibilidade à cladribina ou a qualquer um dos excipientes do comprimido. Infecção com o vírus da imunodeficiência humana (HIV). Infecção crônica ativa (tuberculose ou hepatite). Início do tratamento com cladribina em pacientes imunocomprometidos, incluindo pacientes atualmente recebendo terapia com imunossupressores ou mielossupressores (ver “Interações medicamentosas”). Malignidade ativa. Insuficiência renal moderada ou grave (depuração da creatinina < 60 ml/min) (ver “Farmacocinética”). Gravidez e lactação (ver “Gravidez e lactação”).

**Cuidados e Precauções:**

- **Monitoramento hematológico:** O efeito sobre a contagem de linfócitos é dose-dependente. Nos estudos clínicos também foram observadas reduções na contagem de neutrófilos, na contagem de hemácias, no hematócrito, na hemoglobina ou na contagem de plaquetas em comparação aos valores basais, embora esses parâmetros geralmente tenham permanecido dentro dos limites da normalidade.

- **Infecções:** A cladribina pode reduzir as defesas imunológicas do organismo e pode aumentar a probabilidade de infecções, como tuberculose B e C, e quando paciente não foi exposto ao vírus, como Varicella Zoster.

- **Neoplasias malignas:** Pacientes que fizeram uso de Cladribina tiveram maior incidência de malignidade. Desta forma, todos com histórico ou não de neoplasias, devem ser orientados a seguirem as diretrizes padrão de triagem de câncer.

- **Lesão hepática:** Quando elevações inexplicáveis das enzimas hepáticas ou sintomas sugestivos de disfunção hepática (por exemplo, náusea inexplicada, vômito, dor abdominal, fadiga, anorexia ou icterícia e/ou urina escura), as transaminases séricas e a bilirrubina total devem ser dosadas imediatamente e o tratamento com cladribina deve ser interrompido ou descontinuado, o que for mais apropriado.

- **Contracepção:** Mulheres com potencial para engravidar devem evitar engravidar por meio de métodos contraceptivos eficazes durante tratamento com cladribina e por pelo menos 6 meses após a última dose (ver “Interações medicamentosas”).

Pacientes do sexo masculino devem tomar precauções para evitar engravidar sua parceira durante tratamento com cladribina e por pelo menos 6 meses após a última dose.

- **Transfusões de sangue:** Em pacientes que necessitam de transfusão de sangue, a irradiação dos componentes celulares sanguíneos é recomendada antes da administração, para evitar a doença do enxerto contra hospedeiro relacionada à transfusão. Recomenda-se consulta a um hematologista.
- **Mudança de tratamento para cladribina ou desta para outro:** Em pacientes que foram anteriormente tratados com agentes imunomoduladores ou imunossupressores, devem ser considerados o modo de ação e a duração do efeito do outro medicamento antes do início de MAVENCLAD®. Um efeito aditivo potencial no sistema imune também deve ser considerado quando estes agentes são utilizados após o tratamento com MAVENCLAD® (ver “Interações medicamentosas”). Ao se mudar de um agente de EM com risco de LEMP, recomenda-se realizar uma RMN encefálica basal (ver o item “Infecções”, acima).
- **População pediátrica:** A segurança e eficácia de MAVENCLAD® em pacientes pediátricos com EM não foram estabelecidas.
- **Idosos:** Estudos clínicos com cladribina oral não incluíram pacientes com mais de 65 anos de idade; portanto, não se sabe se eles respondem de forma diferente dos pacientes mais jovens. Recomenda-se cautela quando MAVENCLAD® for utilizado em pacientes idosos, levando em consideração a maior frequência potencial da diminuição da função hepática ou renal, doenças concomitantes e outros tratamentos medicamentosos.
- **Insuficiência renal:** Não foram conduzidos estudos específicos em pacientes com insuficiência renal. Em pacientes com insuficiência renal leve (depuração de creatinina de 60 a 89 ml/min), nenhum ajuste de dose é considerado necessário (ver “Farmacocinética”). A segurança e eficácia em pacientes com insuficiência renal moderada ou grave não foram estabelecidas. Portanto, MAVENCLAD® é contraindicado nesses pacientes (ver “Contraindicações”).
- **Insuficiência hepática:** Não foram conduzidos estudos específicos em pacientes com insuficiência hepática. Embora a importância da função hepática para a eliminação da cladribina seja considerada insignificante (ver “Farmacocinética”), na ausência de dados, o uso de MAVENCLAD® não é recomendado em pacientes com insuficiência hepática moderada ou grave (classificação de Child-Pugh de > 6).
- **Intolerância à frutose:** MAVENCLAD® contém sorbitol. Portanto, seu uso não é recomendado em pacientes com intolerância à frutose.
- **Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas:** MAVENCLAD® não possui nenhuma influência sobre a capacidade de dirigir e utilizar máquinas.
- **Gravidez e lactação. Contracepção em homens e mulheres:** Antes do início do tratamento, tanto no ano 1 quanto no ano 2, as mulheres com potencial para engravidar e os homens que podem potencialmente ter um filho devem ser aconselhados em relação ao risco potencial grave para o feto e à necessidade de utilização de métodos contraceptivos eficazes. Em mulheres com potencial para engravidar, a gravidez deve ser excluída antes do início do MAVENCLAD® no ano 1 e no ano 2, e prevenida através da utilização de métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com cladribina e por pelo menos 6 meses após a última dose. As mulheres que utilizam contraceptivos hormonais com ação sistêmica devem adicionar um método de barreira durante o tratamento com cladribina e por pelo menos 4 semanas após a última dose em cada ano do tratamento (ver “Interações medicamentosas”). Mulheres que engravidarem durante

terapêutica com MAVENCLAD® devem descontinuar o tratamento. Como a cladribina interfere com a síntese de DNA, podem ser esperados efeitos adversos na gametogênese humana (ver “Dados de segurança pré-clínica”). Portanto, pacientes do sexo masculino devem tomar precauções para evitar engravidar sua parceira durante tratamento com cladribina e por pelo menos 6 meses após a última dose.

- **Gestação:** Com base na experiência em seres humanos com outras substâncias que inibem a síntese de DNA, a cladribina pode causar malformações congênitas quando administrada durante a gravidez.

- **Lactação:** Não se sabe se a cladribina é excretada no leite materno. Devido ao potencial de reações adversas graves nos lactentes, a amamentação é contraindicada durante o tratamento com MAVENCLAD® e durante 1 semana após a última dose (ver “Contraindicações”).

- **Fertilidade :** Não foram observados efeitos sobre a fertilidade ou função reprodutora da prole em camundongos. No entanto, efeitos testiculares foram observados em camundongos e macacos (ver “Dados de segurança pré-clínica”). O efeito de cladribina na fertilidade masculina é desconhecido.

**Eventos adversos:** As reações adversas mais clinicamente relevantes relatadas em pacientes com EM que receberam cladribina na dose cumulativa recomendada de 3,5 mg/kg durante 2 anos nos estudos clínicos foram linfopenia e *Herpes zoster*. A incidência de *Herpes zoster* foi mais elevada durante o período de linfopenia de grau 3 ou 4 (< 500 a 200 células/mm<sup>3</sup> ou < 200 células/mm<sup>3</sup>) em comparação ao período em que os pacientes não estavam apresentando linfopenia de grau 3 ou 4 (ver “Advertências e precauções”). As reações adversas descritas abaixo são derivadas dos dados agrupados de estudos clínicos na EM nos quais a cladribina oral foi usada como monoterapia em uma dose cumulativa de 3,5 mg/kg. A base de dados de segurança desses estudos compreende 923 pacientes.

As frequências são definidas em:

- Muito comuns ( $\geq 1/10$ )
- Comuns ( $\geq 1/100$  e  $< 1/10$ )
- Incomuns ( $\geq 1/1.000$  e  $< 1/100$ )
- Raras ( $\geq 1/10.000$  e  $< 1/1.000$ );
- Muito raras ( $< 1/10.000$ ).

Frequência não conhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis)

#### **Infecções e infestações:**

Comuns: Herpes oral, *Herpes zoster* com acometimento de dermatomo.

Muito raro: Tuberculose.

#### **Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático:**

Muito comum: Linfopenia\*.

Comuns: Diminuição da contagem de neutrófilos\*\*.

#### **Distúrbios do tecido cutâneo e subcutâneo**

Comuns: Erupção cutânea, alopecia.

\* inclui os termos linfopenia e diminuição da contagem de linfócitos

\*\* inclui os termos neutropenia e diminuição da contagem de neutrófilos

#### **Experiência pós-marketing Distúrbios do sistema imune:**

Comuns: hipersensibilidade, incluindo prurido, urticária, erupção cutânea e casos raros de angioedema.

**Linfopenia:** Nos estudos clínicos, 20% a 25% dos pacientes tratados com uma dose cumulativa de cladribina de 3,5 mg/kg durante 2 anos como monoterapia desenvolveram linfopenia transitória de grau 3 ou 4, com base nos valores laboratoriais. A linfopenia grau 4 foi observada em menos de 1% dos pacientes. A maior proporção de pacientes com linfopenia de grau 3 ou 4 foi observada 2 meses após a primeira dose de cladribina em cada ano (4,0% e 11,3% de pacientes com linfopenia de grau 3 no ano 1 e no ano 2; 0% e 0,4% dos pacientes com linfopenia de grau 4 no ano 1 e no ano 2). A previsão é que a maioria dos pacientes retorne às contagens normais de linfócitos ou para linfopenia de grau 1 em um período de 9 meses. Para diminuir o risco de linfopenia grave, as contagens de linfócitos devem ser realizadas antes, durante e depois do tratamento com cladribina (ver “Advertências e precauções”) e seguidos rigorosamente os critérios para início e continuação do tratamento com cladribina (ver “Posologia”).

**Neoplasias malignas:** Nos estudos clínicos e de acompanhamento em longo prazo de pacientes tratados com uma dose cumulativa de 3,5 mg/kg de cladribina oral, neoplasias malignas foram observadas mais frequentemente em pacientes tratados com cladribina (10 eventos em 3.414 pacientes/ano [0,29 eventos por 100 pacientes/ano]) em comparação aos pacientes que receberam placebo (3 eventos em 2.022 pacientes/ano [0,15 eventos por 100 pacientes/ano]).

**Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.**

## 5.1 Preço proposto para incorporação

### **Quadro 3 - Preço da tecnologia proposta pelo demandante.**

Apresentação	Preço unitário proposto pelo demandante <sup>1</sup>	Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) 18% <sup>2</sup>	Preço praticado em compras públicas (SIASG) <sup>3</sup>
	R\$ 7.311,59 por comprimido, incluindo impostos (PMVG 0%)	R\$ 8.916,57	Não foi encontrado compra pública, em 22/11/2021

<sup>1</sup> Preço apresentado pelo demandante em seu dossiê;

<sup>2</sup> Lista de preços de medicamentos - Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) ICMS 18%, da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED);

<sup>3</sup> Média ponderada das compras realizadas nos últimos 18 meses pelo Departamento de Logística em Saúde (DLOG) do Ministério da saúde, conforme SIASG, via Banco de Preços em Saúde (BPS).



**Conitec**



## 6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas apresentadas pela Merck S.A. sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do medicamento, cladribina oral, para o tratamento da esclerose múltipla remitente recorrente altamente ativa, na primeira linha de tratamento, visando avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde.

### 6.1 Evidências apresentadas pelo demandante

O demandante construiu a seguinte pergunta de pesquisa para busca e seleção de evidências, cuja estruturação encontra-se na Tabela 1.

**Tabela 1 - Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) elaborada pelo demandante.**

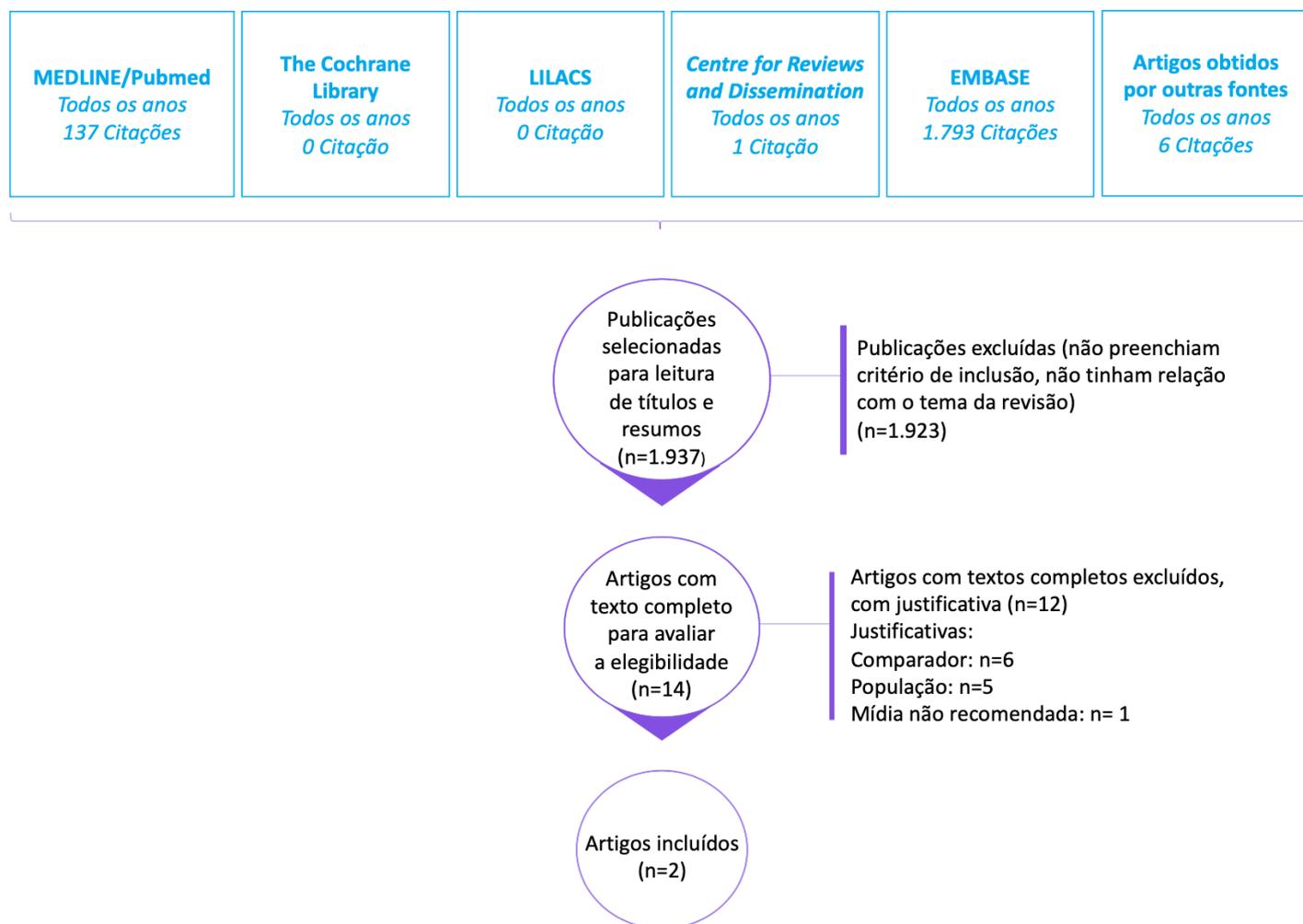
<b>População</b>	Esclerose múltipla remitente recorrente altamente ativa
<b>Intervenção (tecnologia)</b>	Cladribina oral
<b>Comparador</b>	Natalizumabe
<b>Desfechos (Outcomes)</b>	Avaliação clínica: Eficácia, segurança e qualidade de vida Avaliação econômica: custo-minimização, e impacto orçamentário
<b>Tipo de estudo</b>	Ensaio clínico randomizado, revisões sistemáticas com e sem meta-análises e avaliações econômicas

**Pergunta:** Cladribina oral é eficaz, seguro e custo-efetivo para o tratamento de pacientes com EMRR altamente ativa quando comparado ao natalizumabe?

Demandante realizou as buscas eletrônicas, realizada em 15 de agosto de 2021 nas bases de dados: *The Cochrane Library*, MEDLINE via Pubmed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), EMBASE e *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD), de forma ampla e com descritores combinados, **ANEXO 1**, e seguiu a estratégia PICO da Tabela 1. Além disso, realizou buscas complementares, conduzidas em *websites* de agências de ATS e instituições correlatas e suas bases de dados. Mecanismos de busca incluíram adicionalmente Google® e outras ferramentas *online*. Buscas eletrônicas foram complementadas por buscas manuais de referências bibliográficas e *abstracts* de publicações selecionadas. O fluxograma dos estudos selecionados se encontra na Figura 2.

A secretaria executiva da CONITEC, mesmo entendendo que a estratégia de busca e seleção dos artigos estava adequada e seguia as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde(34) realizou nova busca nas bases de dados, no dia 22 de outubro de 2021 e não identificou estudos adicionais que contemplam a pergunta PICO deste dossiê e que seguem as diretrizes metodológicas do ministério da saúde.

Após busca e recuperação dos artigos elegíveis, análise de risco de viés, dos estudos de revisão sistemática e metanálise foi realizado pelo AMSTAR-2 e a qualidade da evidência pelo sistema *The Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation* (GRADE).



**Figura 2. Fluxograma de seleção dos estudos conduzida pelo demandante. Reproduzido a partir do dossiê do demandante, Merck.**

Após a realização da estratégia de busca nas bases de dados, realizada pelo demandante, 1.937 citações (incluindo duplicatas) foram localizadas. Aplicados os critérios de elegibilidade, dois revisores selecionaram 14 citações para leitura na íntegra. Destas, duas citações foram selecionadas e incluídas nesta revisão, **Quadro 4**. Os estudos avaliados na íntegra e excluídos, assim como seus motivos para exclusão, são apresentados no **ANEXO 2**.

No **Quadro 4** encontram-se os estudos selecionados pelo demandante e que se encontram adequados ao objetivo da análise clínica deste dossiê.

**Quadro 4 - Avaliação da Secretaria-Executiva da Conitec sobre os estudos apresentados pelo demandante.**

Estudos selecionados pelo demandante	Avaliação da Secretaria-Executiva da Conitec	
	Incluídos	Excluídos - Motivos

Siddiqui <i>et al.</i> 2018(35)	X	-
Berardi <i>et al.</i> 2019(36)	X	-

## 6.2 Evidência Clínica

Não foi identificado ensaios clínicos de comparação direta (*head-to-head*), que contempla a questão do dossiê, ou seja, ensaios clínicos randomizados que comparam a cladribina e o natalizumabe. Desta forma, 2 estudos de revisão sistemática com comparação indireta, metanálise de rede, foram explorados.

### Siddiqui e cols., 2018 (35)

Os pesquisadores conduziram uma revisão sistemática da literatura com meta-análise bayesiana em rede com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança de cladribina *versus* MMCD alternativos no tratamento de pacientes com EMRR. A população incluída na metanálise, eram pacientes adultos com EMRR ou com população contendo  $\geq 80\%$  dos pacientes com EMRR, na amostra de pacientes dos estudos, havia pacientes com doença altamente ativa que foi caracterizada por  $\geq 1$  surto no último ano ou  $\geq 2$  surtos nos últimos dois anos.

Na revisão, foram selecionados 44 ensaios clínicos randomizados (ECRs) que estudaram os medicamentos modificadores do curso da doença (MMCD) como o interferon beta 1b, interferon beta 1a 30 mcg e 44 mcg, alentuzumabe, ocrelizumabe, natalizumabe, dimetil fumarato, glatirâmer, fingolimode e teriflunamida e a cladribina de uso oral. No entanto, somente 11 estudos contribuíram para a análise referente ao subgrupo de pacientes com EMRR altamente ativa. Destes, 2 ECR, estudo CLARITY(37) e estudo AFFIRM(38), envolviam os medicamentos cladribina e natalizumabe.

Os desfechos avaliados foram a taxa de recorrência anual, progressão da incapacidade sustentada de 6 a 24 meses, “ausência de evidência de atividade da doença” (NEDA) em 24 meses e segurança. As análises foram conduzidas nas populações em intenção de tratar (ITT). Nas populações ITT, há indivíduos que compõe esta amostra com diversas classificações de atividade da doença. No subgrupo de pacientes com doença remitente-recorrente altamente ativa, muitas análises não foram possíveis devido aos poucos dados disponíveis do subgrupos.

Para a população ITT, o desfecho taxa de recorrência anual, mostrou que a cladribina foi inferior ao natalizumabe, mas não houve diferença estatisticamente significativa. O NNT para evitar um novo evento de recorrência da EM, comparado ao placebo, foi de 3 [intervalo de credibilidade 95% (ICr95%) 2 a 3] para Cladribina e de 2 [ICr95% 2 a 3] para o Natalizumabe. Para o subgrupo de pacientes com doença altamente ativa, os dados foram similares ao da população ITT, apesar do menor número de indivíduos.

Para a população ITT, na comparação entre cladribina e natalizumabe os resultados não são estatisticamente significantes, os desfechos de progressão da incapacidade sustentada de 6 a 24 meses, HR 1,21 [ICr95% 0,52 a 2,77], no entanto comparado ao placebo, o NNT para evitar um evento de progressão foi de 10 [ICr95% 7 a 24] para o Natalizumabe e de 11 [ICr95% 6 a 49] para a Cladribina.

Para a população ITT, na análise do desfecho NEDA, não houve metanálise rede para o subgrupo de pacientes com EMRR altamente ativos. Na população ITT de EMRR ativa, o OR foi de 0,64 [ICr95% 0,35 a 1,12] na comparação entre Cladribina vs Natalizumabe. E o NNT foi de 2 [ICr95% 2 a 3] para o Natalizumabe e de 3 [ICr95% 2 a 4] para a Cladribina oral, quando comparados ao placebo.

Apesar dos dados mostrarem que a Cladribina oral não mostrou diferença estatisticamente significativa nos diversos desfechos analisados, é necessário salientar que no subgrupo de EMRR altamente ativa, comparações com Natalizumabe não foram possíveis de serem realizadas, devido a falta de dados publicados deste subgrupo.

A segurança foi avaliada apenas para a população ITT, e a chance de efeitos adversos (EAs) foi numericamente maior, ainda que não estatisticamente significativa, no grupo cladribina em relação ao grupo natalizumabe (*odds ratio*: 2,70 [intervalo de credibilidade {ICr} 95%: 0,96 a 7,93]), sendo importante ressaltar que o reporte de eventos adversos variou entre os estudos, representando um viés de análise. Em um dos estudos de natalizumabe (AFFIRM) a ocorrência de surtos foi considerada um evento adverso, o que resultou em um maior risco para o grupo placebo em comparação com o tratamento ativo e, conseqüentemente, um perfil de segurança aparentemente superior de natalizumabe versus demais MMCDs na metanálise, inclusive vs cladribina, OR 2,7,  $p > 0,05$ . Importante destacar ainda que nem todos os eventos adversos são capturados em ensaios clínicos randomizados, como os casos de leucoencefalopatia multifocal progressiva (LEMP) reportados em monitoramentos pós comercialização com o uso do natalizumabe. Na análise de sensibilidade não foi observada mudança de direção do efeito entre cladribina e seus comparadores.

Importante ressaltar que este dossiê tem o objetivo da incorporação da cladribina em pacientes com EMRR altamente ativa, e em relação a esta subpopulação e a comparação entre a cladribina oral e o natalizumabe, esta metanálise de rede de Siddiqui e cols., 2018 (35), ainda demonstra incertezas quanto as diferenças comparativas entre as tecnologias, pois é uma evidência indireta baseada em 2 ensaios clínicos, inconsistente e imprecisa, Tabela 2. No entanto, o estudo de Berardi e cols., 2019(36), explorou alguns dados adicionais.

#### **Berardi e cols., 2019(36)**

Os autores deste estudo realizaram uma meta-regressão e uma comparação indireta utilizando dados de revisão sistemática da literatura previamente descrita por Siddiqui e cols., 2018 (35), com o objetivo específico de estimar a eficácia comparativa de cladribina *versus* MMCD de maior eficácia (fingolimode, natalizumabe, alentuzumabe e ocrelizumabe) no tratamento de pacientes com EMRR, explorando os subgrupos de alta atividade da doença (e subgrupo de doença grave de evolução rápida (RES (Rapidly Envolving Severe)) e os pacientes com resposta inadequada (SOT – Suboptimal Therapy) utilizando dados da linha de base.

Uma série de modelos com ajuste para o risco de características da linha de base foram utilizados na meta-regressão bayesiana. Os desfechos utilizados neste estudo foram: progressão da incapacidade sustentada em três meses, em seis meses e taxa anualizada de surtos.

Em relação ao desfecho progressão da incapacidade sustentada em três e seis meses, cladribina não se mostrou diferente do natalizumabe, *hazard ratio* (HR) 0,97 [ICr 95%: 0,0,58 a 1,63]) e HR 1,080 [ICr 95%: 0,530 a 2,215]),

respectivamente. Para taxa anualizada de surtos, também não foi encontrada diferença, estatisticamente significativa, entre os medicamentos, RR 1,16 [ICr95% 0,89 a 1,53]. Os autores concluíram que a cladribina oral têm eficácia comparável ao natalizumabe, independente dos dados da linha de base, validando assim os resultados da meta-análise de rede realizada por Siddiqui e cols., 2018 (35) que realizou análise da população ITT. Mesmo com a análise de regressão, que tem o objetivo de verificar e confirmar os resultados obtidos do estudo de Siddiqui e cols., 2018 (35), a qualidade da evidência não modificou, pois comparação, isolada do subgrupo de EMRR altamente ativa, não foram possíveis de serem realizadas.

### 6.3 Certeza geral das evidências (GRADE)

As revisões sistemáticas analisadas(35,36), foram analisadas pelo questionário AMSTAR-2 e tiveram 6 itens cumpridos (Sim), 3 parcialmente (Sim, parcialmente) e 7 itens (não) que não foram contemplados, ANEXO 3.

A qualidade das evidências foi avaliada utilizando a ferramenta *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE)*<sup>2</sup>. Que classificou a evidência de todos os desfechos como muito baixa, para a comparação entre cladribina oral e o natalizumabe.

---

<sup>2</sup> Gopalakrishna, Gowri, et al. "Applying Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) to diagnostic tests was challenging but doable." *Journal of clinical epidemiology* 67.7 (2014): 760-768.

Tabela 2. Perfil de evidências sobre a eficácia do tratamento de pacientes com EMRR altamente ativa com cladribina, comparado a natalizumabe, a partir da metodologia grade. Elaboração própria, a partir de Ramsey (2011) (39).

Avaliação da qualidade da evidência							Efeito observado	Qualidade da evidência	Importância
Nº dos estudos	Delimitação do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
<b>Progressão da incapacidade sustentada em seis meses (avaliado com: HR)</b>									
2	ensaios clínicos randomizados	não grave <sup>a</sup>	Muito grave	grave <sup>b</sup>	grave <sup>b</sup>	nenhum	Não Significativo HR 1,08 [Cr95% 0,53 a 2,21]	⊕○○○ Muito baixa	CRÍTICO
<b>Progressão da incapacidade sustentada em três meses (avaliado com: HR)</b>									
1	ensaios clínicos randomizados	não grave <sup>a</sup>	Muito grave	grave <sup>b</sup>	grave <sup>b</sup>	nenhum	Não Significativo HR 0,97 [Cr95% 0,58 a 1,63]	⊕○○○ Muito baixa	CRÍTICO
<b>Taxa anualizada de surtos (avaliado com: RR)</b>									
1	ensaios clínicos randomizados	não grave <sup>a</sup>	Muito grave	grave <sup>b</sup>	grave <sup>b</sup>	nenhum	Não Significativo RR 1,16 [Cr95% 0,89 a 1,53]	⊕○○○ Muito baixa	IMPORTANTE
<b>Ausência de evidência de atividade da doença (avaliado com: OR)</b>									
1	ensaios clínicos randomizados	não grave <sup>a</sup>	Muito grave	grave <sup>b</sup>	grave <sup>b</sup>	nenhum	Não Significativo OR 0,64 [Cr95% 0,35 a 1,12]	⊕○○○ Muito baixa	IMPORTANTE
<b>Efeitos adversos (avaliado com: OR)</b>									
1	ensaios clínicos randomizados	não grave <sup>a</sup>	Muito grave	grave <sup>b</sup>	grave <sup>b</sup>	nenhum	Não Significativo OR 2,70 [Cr95% 0,96 a 7,93]	⊕○○○ Muito baixa	IMPORTANTE

<sup>a</sup> Não há dados, mostrados, da heterogeneidade calculada

<sup>b</sup> A comparação é indireta e baseada em 2 estudos. Desta forma o ICr95% ficaram largos

## 7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

### 7.1 Avaliação econômica

O Quadro 5 apresenta as principais características da avaliação econômica conduzida pelo demandante e a avaliação da Secretaria-Executiva da Conitec, com base nas Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica, do Ministério da Saúde.

Quadro 5. Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante

Parâmetro	Especificação	Comentários
<b>Tipo de estudo</b>	Custo-minimização	O demandante apresentou metanálise de rede na comparação entre a cladribina vs natalizumabe, com a afirmativa de similaridade entre a eficácia. No entanto, há qualidade da evidência para este pressuposto é muito baixa.
<b>Alternativas comparadas (Tecnologia/intervenção X Comparador)</b>	Cladribina oral x Natalizumabe	Adequado, seguindo o atual PCDT-EM
<b>População em estudo e Subgrupos</b>	Esclerose Múltipla Remitente-Recoerrente (EMRR) altamente ativa	Adequado, seguindo o atual PCDT-EM
<b>Desfecho(s) de saúde utilizados</b>	Custos de aquisição e administração de medicamentos, monitoramento e efeitos adversos	Assumindo o pressuposto de não superioridade/inferioridade comparativa ao natalizumabe, que tem qualidade da evidência muito baixa, está adequado.
<b>Horizonte temporal</b>	4 anos	Adequado para o atual PCDT-EM. Pelo entendimento do dossiê, a cladribina seria opção de 1ª linha de tratamento e a recorrência não teria como posologia o uso de um novo ciclo de cladribina (?)
<b>Taxa de desconto</b>	5%	Adequado, pois está dentro da amplitude de recomendação das diretrizes metodológicas
<b>Perspectiva da análise</b>	Sistema Único de Saúde do Brasil (SUS)	Adequado, seguindo o atual PCDT-EM
<b>Medidas da efetividade</b>	Assumiu que é similar ao atual tratamento preconizado pelo PCDT-EM	A não superioridade/inferioridade comparativa ao natalizumabe ainda tem qualidade da evidência muito baixa.
<b>Medidas e quantificação dos desfechos baseados em preferência (utilidades)</b>	Não se aplica	Não se aplica porque foi apresentado um estudo de custo-minimização
<b>Estimativa de recursos despendidos e de custos</b>	(I) Cladribina R\$100.564,55 por paciente a cada 4 anos  (C) Natalizumabe R\$86.776,31 por paciente a cada 4 anos  Custo incremental da Cladribina ao SUS, R\$13.788,24 por paciente por 4 anos	O valor está subestimado, pois na análise do modelo foi utilizado o custo de somente 1 ano, e isso representa somente metade do tratamento da posologia da cladribina

<b>Unidade monetária utilizada, data e taxa da conversão cambial (se aplicável)</b>	Não se aplica	
<b>Método de modelagem</b>	Custo-minimização	Adequado, assumindo a similaridade entre as tecnologias
<b>Pressupostos do modelo</b>	Não diferença entre Cladribina (I) e Natalizumabe (C)	A análise de custo-minimização tem sido tema de debate, pois assumir similaridade entre a eficácia das tecnologias não é de fácil conclusão. Além disso, a qualidade da evidência é baixa e alguns estudos observacionais não têm apontado no mesmo sentido. Tornando a evidência ainda incerta.
<b>Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio</b>	Univariada	Recomendado uso de método probabilística

Uma análise de custo-minimização foi desenvolvida com base na eficácia similar da cladribina oral e natalizumabe no tratamento da EMRR altamente ativa, pois se assumiu que os desfechos são similares na prática clínica.

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

**Tabela 3. Custo de aquisição de medicamentos.**

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

\*Preço proposto para incorporação

O cálculo usou a distribuição de homens e mulheres do estudo CLARITY(37) e os dados nacionais do Departamento de Análise em Saúde e Vigilância de Doenças não Transmissíveis, Vigitel Brasil(40). Dados apresentado na Tabela 4, peso médio 70,6kg. O uso da cladribina indicado pelo demandante, para o tratameto da EMRR altamente ativa, deve ser uma dose acumulativa de 3,5 mg/kg em 2 anos (administração em 2 ciclos de tratamento, sendo 1 ciclo de tratamento por ano). Cada ciclo consiste em 1 semana de tratamento (no início dos meses 1 e 2 do respectivo ano de tratamento).

O natalizumabe deve receber uma ampola de infusão por mês de forma contínua até o fim dos 4 anos, totalizando 48 doses no modelo.

**Tabela 4. Parâmetros gerais.**

Parâmetro	Valor
Horizonte de tempo (anos)	4
Porcentual de mulheres (%)	67,7
Peso médio – homens (kg)	75,4
Peso médio – mulheres (kg)	68,3
Peso médio calculado	70,6

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

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

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

Desta forma, o demandante realizou análise de custo minimização que está apresentado na Tabela 5.

**Tabela 5. Resultados da avaliação econômica conduzida pelo demandante.**

Tecnologia	Custo do tratamento	[Desfecho avaliado]	Custo incremental	Efetividade incremental	RCEI
Comparador	R\$100.564,55	NA	13.788,24	NA	NA
Intervenção	R\$86.776,31				

No entanto, os números apresentados pelo demandante parecem estar equivocados. Se calcularmos pelo peso médio de um indivíduo de 70kg, ele deveria acumular (70kg\*3,5mg) 245mg de cladribina, aproximadamente 25 comprimidos de 10mg. Se multiplicarmos o valor proposto da Cladribina, R\$ 7.311,59 por comprimido de 10mg, o valor atinge o valor de R\$182.789,75, que está muito distante do apresentado pelo demandante.

Para facilitar o cálculo da posologia, o demandante apresentou a tabela, abaixo.

**Tabela 6. Comprimidos de cladribina por peso e semana de tratamento (bula)**

Peso	Semana 1	Semana 2
------	----------	----------

40 a <50 kg	4 comprimidos	4 comprimidos
50 a <60 kg	5 comprimidos	5 comprimidos
60 a <70 kg	6 comprimidos	6 comprimidos
70 a <80 kg	7 comprimidos	7 comprimidos
80 a <90 kg	8 comprimidos	7 comprimidos
90 a <100 kg	9 comprimidos	8 comprimidos
100 a <110 kg	10 comprimidos	9 comprimidos
110 kg e acima	10 comprimidos	10 comprimidos

Utilizando a Tabela 6 o número de comprimidos é ainda maior, de 28 comprimidos, atingindo o valor de R\$ 204.724,52 só para aquisição do medicamento, sem somar os valores do monitoramento,

Tabela 7, e do tratamento dos efeitos adversos, Tabela 8, ainda que estes custos representam uma pequena fração do custo total.

**Tabela 7. Padrão de uso de recursos e custos do monitoramento**

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

**Tabela 8. Custo do manejo de eventos adversos**

Evento adverso	Custo por evento	Cladribina	Natalizumabe
Reação infusional	R\$10,00	0,0%	23,6%

Leucoencefalopatia multifocal progressiva (LEMP)	R\$5.033,39	0,0%	0,2%
Infecção severa	R\$1.154,60	25%	1,9%
Eventos gastrointestinais	R\$88,69	25%	0,0%
Hipersensibilidade	R\$249,72	0,0%	4,0%
Sintomas <i>flu-like</i>	R\$ 29,59	1,3%	0,1%
<b>Custo total</b>	-	R\$ 55,58	R\$44,99

Na Tabela 9 estão apresentados os resultados da análise de custo-minimização, apresentadas pelo demandante.

**Tabela 9. Resultados da análise de custo-minimização realizada pelo demandante (Cenário base)**

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

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

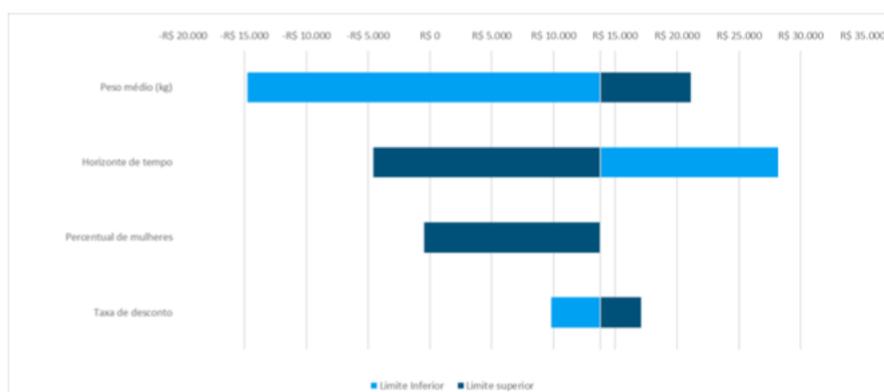
**Tabela 10. Parâmetros avaliados em análise de sensibilidade univariada.**

Parâmetro	Valor base	Limite inferior	Limite superior
Peso médio (kg)	70,57	56,46	84,69
Horizonte de tempo	4	1	5
Percentual de mulheres	0,68	0,54	0,81
Taxa de desconto	0,05	0,00	0,10
Administração de medicamento endovenosa	18,61	0,00	22,33
Custo de monitoramento – Cladribina (ano 1)	301,08	240,86	361,30
Custo de monitoramento – Cladribina (ano 2)	296,97	237,58	356,36

Custo de monitoramento – Natalizumabe (ano 1)	738,98	591,18	886,78
Custo de monitoramento – Natalizumabe (ano 2)	722,90	578,32	867,48
Eventos adversos – Cladribina	55,58	44,46	66,69
Eventos adversos – Cladribina	44,99	35,99	53,98

Os parâmetros de maior impacto nos resultados da análise foram o peso médio do paciente, o horizonte temporal da análise e o percentual de mulheres com EMRR de alta atividade. Pois o peso médio do paciente e o percentual de mulheres com a doença influenciam diretamente na dose da cladribina oral. Uma vez que os custos foram sensíveis pelo horizonte temporal: um horizonte temporal maior poderia trazer economia de recursos ao sistema, uma vez que, em 5 anos, o paciente tratado com cladribina teria o custo de aquisição de medicamento por apenas 2 anos enquanto para natalizumabe, uma medicação de uso contínuo, o custo seria considerado durante o total de 5 anos, **Figura 3**. No entanto, se o valor do tratamento da cladribina for ajustado para o valor real, nenhum cenário de variação tornará a cladribina *cost-saving*.

**Figura 3. Diagrama de tornado: Cladribina vs. natalizumabe.**



## 7.2 Impacto orçamentário

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

A população elegível ao tratamento foi determinada por meio de uma abordagem por demanda aferida. Para isso, recorreu-se a base de dados do DATASUS. Foram extraídos da base o número anual de pacientes iniciando o tratamento com natalizumabe (incidentes), além do número de pacientes em tratamento com o medicamento (prevalentes). Foram coletados dados do período compreendido entre 2016 e 2020, **Tabela 11**. Recorreu-se a um modelo linear para a projeção do número de pacientes tratados no período de interesse (ano 1 ao 5) tendo a população brasileira com idade maior ou igual a 18 anos como variável independente. A projeção foi aplicada uma taxa que representa o percentual de pacientes com EMRR altamente ativa, **Tabela 12**. Assim, no primeiro ano após a incorporação de cladribina ao SUS haveria 381 pacientes elegíveis a iniciar o tratamento com o medicamento, chegando a 452 no quinto ano após a incorporação.

**Tabela 11. Dados históricos – pacientes tratados com natalizumabe (2016-2020).**

Parâmetros	2016	2017	2018	2019	2020
Pacientes Naive	731	805	682	680	730
Pacientes em tratamento	2.121	2.589	2.828	2.856	3.036
População brasileira (18+ anos)	150.053.606	152.257.542	154.365.965	156.387.668	158.255.554

**Tabela 12. Projeção da população elegível (Ano 1 - 5).**

Parâmetro	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Referência
População brasileira com 18+ anos	161.775.439	163.465.276	165.088.471	166.606.553	168.071.704	IBGE
Paciente iniciando o tratamento com natalizumabe	678	668	657	648	639	Projeção do demandante, utilizando método de mínimos quadrados dos anos anteriores (2016 a 2020) de dados do DATASUS
Pacientes em tratamento com natalizumabe (excluindo os novos)	2.781	2.966	3.143	3.309	3.469	Projeção do demandante, utilizando método de mínimos quadrados dos anos anteriores (2016 a 2020) de dados do DATASUS
Pacientes com EMRR de alta atividade	11%	11%	11%	11%	11%	Ministério da saúde – CONITEC (41)

População elegível – Não tratados previamente	75	73	72	71	70	Projeção do demandante, utilizando método de mínimos quadrados dos anos anteriores (2016 a 2020) de dados do DATASUS
População elegível – Em tratamento com natalizumabe	306	326	346	364	382	Projeção do demandante, utilizando método de mínimos quadrados dos anos anteriores (2016 a 2020) de dados do DATASUS

Foram considerados diferentes cenários de penetração de mercado da cladribina oral para pacientes virgens de tratamento e pacientes já em tratamento com natalizumabe no SUS, pelo demandante. Para a primeira população, considerou-se que pela sua conveniência posológica e tempo pré-determinado de tratamento, a cladribina se tornaria a primeira escolha de tratamento para pacientes com EMRR de alta atividade, tendo mais de 50% do mercado nos primeiros 5 anos após a sua incorporação. Já os pacientes em tratamento com natalizumabe teriam uma migração de 20% no primeiro ano, aumentando gradativamente em uma taxa 5% ao ano, conforme estimativa apresentada no Relatório de Recomendação No 10/2021, o que representaria uma participação de mercado que se inicia com 20% até atingir 40% dos pacientes em tratamento de forma cumulativa. Assim, combinados os dois cenários de mercado, a cladribina oral teria um *market share* total que se inicia em 20%, no primeiro ano após a incorporação, até atingir 43% no quinto ano (Tabela 38).

**Tabela 13. Participação de mercado global (virgens de tratamento + tratados).**

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
<b>Cladribina</b>	20%	26%	32%	37%	43%
<b>Natalizumabe</b>	80%	74%	68%	63%	57%

Os custos de tratamento foram calculados conforme apresentado na **Tabela 9**, considerando todos os custos envolvidos no reembolso do tratamento (aquisição e administração de medicamentos, monitoramento e manejo de EAs).

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

A partir do total de pacientes elegíveis apresentados e dos custos totais de tratamento de cada intervenção, apresentados pelo demandante, pode-se calcular o impacto orçamentário resultante da incorporação da cladribina ao SUS. Segundo as projeções do demandante, no primeiro ano após a incorporação, a cladribina oral traria um custo

incremental de aproximadamente R\$ 2 milhões. Em 5 anos, o impacto incremental acumulado chegaria a aproximadamente R\$ 19 milhões, **Tabela 14**.

**Tabela 14. Impacto orçamentário (em R\$) realizado pelo demandante.**

Cenário	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Total
Projetado	R\$ 11.031.331	R\$ 23.261.174	R\$ 32.820.402	R\$ 42.221.537	R\$ 51.408.518	R\$ 160.752.962
Referência	R\$ 8.886.110	R\$ 18.195.939	R\$ 27.933.930	R\$ 38.072.328	R\$ 48.597.205	R\$ 141.685.511
Incremental	R\$ 2.145.222	R\$ 5.065.236	R\$ 4.886.472	R\$ 4.149.209	R\$ 2.811.313	R\$ 19.057.451

No entanto, após apreciação da planilha de impacto orçamentário encaminhado pelo demandante o impacto orçamentário está subestimado. Dado que o valor total dos pacientes potenciais de tratamento foi projetado para multiplicar pelo valor incremental de tratamento da Cladribina oral, que está equivocado com valores próximos da metade da dose indicada pelo demandante, é necessário que o demandante deixe mais claro os cálculos do valor do tratamento e por consequência o valor do impacto orçamentário. Não ficou claro no texto apresentado no dossiê como o cálculo de impacto orçamentário lidou com a migração de pacientes que já estavam em tratamento com natalizumabe.

O demandante apresentou análise de sensibilidade do impacto orçamentário, com variação do market-share, considerando cenários com maior e menor difusão em relação ao cenário base.

Cenário de baixa difusão: 5%(ano1) até 35%(ano5) em incrementos de 7,5%;

Cenário de alta difusão: 20%(ano1) até 100%(ano5) em incrementos de 20%.

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

Mas como já descrito acima, é necessário que o impacto orçamentário seja revisto, para ajustes dos valores reais da posologia do medicamento.

## 8. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

*National Institute for Health and Care Excellence (NICE)* - Incorporado em 2019 para EMRR altamente ativa (em grave e rápida evolução e para pacientes com resposta inadequada)

*Scottish Medicines Consortium (SMC)* – Incorporado em 2018 para EMRR altamente ativa

*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)* – Incorporado em 2018 para EMRR

*The Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS) e Pharmaceutical Management Agency (PHARMAC)* – Incorporado em 2018 para EMRR

## 9. 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 se localizar medicamentos potenciais para o tratamento da esclerose múltipla remitente-recorrente (EMRR) altamente ativa. A busca foi realizada em fevereiro de 2022, utilizando-se as seguintes estratégias de busca:

- (i) CliniCalTrials: **Highly active** | Recruiting, Not yet recruiting, Active, not recruiting, Completed, Enrolling by invitation Studies | Interventional Studies | **Relapsing Multiple Sclerosis** | Adult, Older Adult | Phase 3, 4
- (ii) Cortellis: Current Development Status (Indication (**Multiple sclerosis**) Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical)) AND Any Text ("**Highly Active**").

Foram consideradas estudos clínicos de fases 3 ou 4, inscritos no ClinicalTrials, que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supracitada. Não foram consideradas tecnologias com registro para a indicação clínica há mais de dois anos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) ou há mais de cinco anos na *European Medicines Agency* (EMA) ou na *U.S. Food and Drug Administration* (FDA). Os dados da situação regulatória das tecnologias foram consultados nos sítios eletrônicos das referidas agências sanitárias.

Assim, no horizonte considerado nesta análise, não foram detectadas tecnologias para compor o esquema terapêutico da EMRR altamente ativa.

## 10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A segurança da cladribina oral está relacionada aos efeitos adversos esperados pela sua ação. Quando comparados ao natalizumabe, houve uma tendência a apresentar, numericamente, mas não estatisticamente significativa, mais chances de efeitos adversos. No entanto, natalizumabe possui questões de segurança relacionadas ao desenvolvimento de LEMP, para pacientes que já tiveram contato com o JCV, o que pode limitar o seu uso em parte dos pacientes com EMRR altamente ativo. Os dados de eficácia mostram grande tamanho de efeito da cladribina quando comparados ao placebo, no entanto, não há ensaios clínicos com evidência de comparação direta de eficácia comparativa com o natalizumabe. Desta forma, foi apresentado uma metanálise de rede, com meta-regressão, que apresentaram resultados comparando a cladribina oral *versus* o natalizumabe. Há dois grandes problemas nestes estudos, uma é a população que contém pacientes com doença ativa misturados com pacientes com EMRR altamente ativa, e as análises deste subgrupo não foram possíveis de serem realizadas. Além disso, a comparação indireta destes dois medicamentos foi baseada em somente 2 ensaios clínicos, tornando a comparação entre a cladribina e o natalizumabe uma evidência de baixa qualidade.

Assumindo, com certo grau de incerteza, o pressuposto de similaridade entre cladribina e natalizumabe, pois não houve diferença estatisticamente significativa de superioridade entre eles, foi apresentada uma avaliação econômica de custo-minimização.

Na análise de custo-minimização apresentada pelo demandante, há necessidade de os cálculos serem revistos, pois os valores apresentados de custo incremental de R\$13.788,24 por paciente, parece estar bastante subestimado, dado a posologia apresentada e o valor proposto para incorporação. Esta inconsistência no modelo de custo-minimização afeta diretamente a análise de impacto orçamentário, que utiliza os valores subestimados da análise de custo-minimização.

Desta forma, a cladribina oral, se mostra uma tecnologia dominada pelo natalizumabe em relação a análise econômica. No entanto, no cenário em que os pacientes com EMRR preferem terapia orais por sua facilidade de uso e administração não invasiva, esta tecnologia se torna uma alternativa terapêutica com uma posologia facilitada na perspectiva do paciente e do sistema de saúde, uma vez que apresenta uma diminuição no deslocamento de pacientes para centros de infusão e de monitorização, e pode otimizar questões logísticas e de gestão da Assistência Farmacêutica.

## 11. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Pelo exposto, o Plenário da Conitec, em sua 106ª Reunião Ordinária, no dia 09 de março de 2022, deliberou que a matéria fosse disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação, da cladribina oral para o tratamento de primeira linha de pacientes com esclerose múltipla remitente-recorrente altamente ativa. Os membros da Conitec consideraram que a evidência científica ainda é inconsistente, que há problemas a serem esclarecidos pelo demandante na análise econômica e que mesmo com o custo incremental subestimado, é uma tecnologia dominada pela atual opção de tratamento com o natalizumabe.

## 12 REFERÊNCIAS

1. Ford H. Clinical presentation and diagnosis of multiple sclerosis. *Clin Med* [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2021 Nov 16];20(4):380–3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32675142/>
2. Franciotta D, Salvetti M, Lolli F, Serafini B, Aloisi F. B cells and multiple sclerosis. *Lancet Neurol* [Internet]. 2008 [cited 2021 Nov 16];7(9):852–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18703007/>
3. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis [Internet]. Vol. 372, *The Lancet*. Lancet; 2008 [cited 2021 Nov 16]. p. 1502–17. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18970977/>
4. Chitnis T. The Role of CD4 T Cells in the Pathogenesis of Multiple Sclerosis [Internet]. Vol. 79, *International Review of Neurobiology*. *Int Rev Neurobiol*; 2007 [cited 2021 Nov 16]. p. 43–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17531837/>
5. Tizaoui K. Multiple sclerosis genetics: Results from meta-analyses of candidate-gene association studies [Internet]. Vol. 106, *Cytokine*. *Cytokine*; 2018 [cited 2021 Nov 16]. p. 154–64. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29103823/>
6. Wallin MT, Culpepper WJ, Nichols E, Bhutta ZA, Gebrehiwot TT, Hay SI, et al. Global, regional, and national burden of multiple sclerosis 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol* [Internet]. 2019 Mar 1 [cited 2021 Nov 16];18(3):269–85. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30679040/>
7. Multiple Sclerosis International Federation. Atlas of MS - Number of people newly diagnosed with MS each year [Internet]. Available from: <https://www.atlasofms.org/chart/brazil/epidemiology/number-of-people-newly-diagnosed-with-ms>
8. Wallin MT, Culpepper WJ, Campbell JD, Nelson LM, Langer-Gould A, Marrie RA, et al. The prevalence of MS in the United States: A population-based estimate using health claims data. *Neurology* [Internet]. 2019 Mar 5 [cited 2021 Nov 16];92(10):E1029–40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30770430/>
9. Da Gama Pereira ABCN, Sampaio Lacativa MC, Da Costa Pereira FFC, Papais Alvarenga RM. Prevalence of multiple sclerosis in Brazil: A systematic review. *Mult Scler Relat Disord* [Internet]. 2015 Nov 1 [cited 2021 Nov 16];4(6):572–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26590664/>
10. Entidade beneficente sem fins lucrativos. Associação Brasileira de Esclerose Múltipla (ABREM). 2021.
11. Kantarci O, Wingerchuk D. Epidemiology and natural history of multiple sclerosis: new insights. *Curr Opin Neurol* [Internet]. 2006 Jun [cited 2021 Nov 16];19(3):248–54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16702830/>
12. Multiple Sclerosis International Federation. Atlas of MS 2013 - Mapping multiple sclerosis around the world. 2013;1–28.
13. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Esclerose Múltipla [Internet]. Brasília - DF; 2021. Available from: [http://conitec.gov.br/images/Protocolos/20210416\\_Portaria\\_Conjunta\\_PCDT\\_Esclerose\\_Multipla.pdf](http://conitec.gov.br/images/Protocolos/20210416_Portaria_Conjunta_PCDT_Esclerose_Multipla.pdf)
14. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetsee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol* [Internet]. 2018 Feb 1 [cited 2021 Nov 16];17(2):162–73. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29275977/>
15. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* [Internet]. 1983 [cited 2021 Nov 16];33(11):1444–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6685237/>
16. Marques VD, Dos Passos GR, Mendes MF, Callegaro D, Lana-Peixoto MA, Comini-Frota ER, et al. Brazilian Consensus for the Treatment of Multiple Sclerosis: Brazilian Academy of Neurology and Brazilian Committee on Treatment

- and Research in Multiple Sclerosis. *Arq Neuropsiquiatr* [Internet]. 2018 Aug 1 [cited 2021 Nov 17];76(8):539–54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30231128/>
17. Patzold U, Pocklington PR. Course of multiple sclerosis. First results of a prospective study carried out of 102 MS patients from 1976-1980. *Acta Neurol Scand* [Internet]. 1982 Apr [cited 2016 Mar 22];65(4):248–66. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7102254>
  18. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Atenção especializada à Saúde. Portaria Conjunta nº 03, de 05 de fevereiro de 2021: Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Esclerose Múltipla. 2020.
  19. Ohlmeier C, Gothe H, Haas J, Osowski U, Weinhold C, Blauwitz S, et al. Epidemiology, characteristics and treatment of patients with relapsing remitting multiple sclerosis and incidence of high disease activity: Real world evidence based on German claims data. *PLoS One* [Internet]. 2020 May 1 [cited 2021 Nov 18];15(5). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32357176/>
  20. Kalincik T. Multiple Sclerosis Relapses: Epidemiology, Outcomes and Management. A Systematic Review. *Neuroepidemiology* [Internet]. 2015 Aug 20 [cited 2021 Nov 17];44(4):199–214. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25997994/>
  21. Cortese I, Chaudhry V, So YT, Cantor F, Cornblath DR, Rae-Grant A. Evidence-based guideline update: Plasmapheresis in neurologic disorders: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* [Internet]. 2011 Jan 18 [cited 2021 Nov 17];76(3):294–300. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21242498/>
  22. Jokubaitis VG, Spelman T, Kalincik T, Lorscheider J, Havrdova E, Horakova D, et al. Predictors of long-term disability accrual in relapse-onset multiple sclerosis. *Ann Neurol* [Internet]. 2016 Jul 1 [cited 2021 Nov 17];80(1):89–100. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27145331/>
  23. Zintzaras E, Doxani C, Mprotsis T, Schmid CH, Hadjigeorgiou GM. Network analysis of randomized controlled trials in multiple sclerosis. *Clin Ther* [Internet]. 2012 Apr [cited 2016 Mar 19];34(4):857-869.e9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22444787>
  24. Haas J, Korporal M, Balint B, Fritzsching B, Schwarz A, Wildemann B. Glatiramer acetate improves regulatory T-cell function by expansion of naive CD4(+)CD25(+)FOXP3(+)CD31(+) T-cells in patients with multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* [Internet]. 2009 Nov 30 [cited 2021 Nov 18];216(1–2):113–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19646767/>
  25. Klotz L, Eschborn M, Lindner M, Liebmann M, Herold M, Janoschka C, et al. Teriflunomide treatment for multiple sclerosis modulates T cell mitochondrial respiration with affinity-dependent effects. *Sci Transl Med* [Internet]. 2019 May 1 [cited 2021 Nov 18];11(490). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31043571/>
  26. Gold R, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Giovannoni G, Selmaj K, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* [Internet]. 2012 Sep 20 [cited 2016 Mar 21];367(12):1098–107. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22992073>
  27. Cohen JA, Barkhof F, Comi G, Hartung H-P, Khatri BO, Montalban X, et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* [Internet]. 2010 Feb 4 [cited 2016 Mar 19];362(5):402–15. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20089954>
  28. Engelhardt B, Kappos L. Natalizumab: targeting alpha4-integrins in multiple sclerosis. *Neurodegener Dis* [Internet]. 2008 Dec [cited 2021 Nov 18];5(1):16–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18075270/>
  29. MINISTÉRIO DA SAÚDE. PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS ESCLEROSE MÚLTIPLA [Internet]. 2022 [cited 2022 Mar 14]. Available from: [https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt/arquivos/2022/portal\\_portaria-conjunta-no-1-pcdt\\_esclerose-multipla.pdf](https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt/arquivos/2022/portal_portaria-conjunta-no-1-pcdt_esclerose-multipla.pdf)
  30. Dunham SR, Schmidt R, Clifford DB. Treatment of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy Using Immune Restoration. *Neurotherapeutics* [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2021 Nov 18];17(3):955–65. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32166631/>

31. Biogen Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda. TYSABRI® natalizumabe [Bula]. 2021.
32. Fragoso YD, Mendes MF, Arruda WO, Becker J, Brooks JBB, Carvalho M de J, et al. Nearly one-half of Brazilian patients with multiple sclerosis using natalizumab are DNA-JC virus positive. *Arq Neuropsiquiatr* [Internet]. 2013 [cited 2021 Nov 18];71(10):780–2. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24212514/>
33. Merck S/A. Mavenclad® cladribina [Bula]. 2021.
34. Ministério da Saúde (Brasil). Secretária da Ciência-Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos. Brasília - DF: Ministério da Saúde; 2021. p. 122.
35. Siddiqui MK, Khurana IS, Budhia S, Hettle R, Harty G, Wong SL. Systematic literature review and network meta-analysis of cladribine tablets versus alternative disease-modifying treatments for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Curr Med Res Opin* [Internet]. 2018 Aug 3 [cited 2021 Nov 19];34(8):1361–71. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29149804/>
36. Berardi A, Siddiqui MK, Treharne C, Harty G, Wong SL. Estimating the comparative efficacy of cladribine tablets versus alternative disease modifying treatments in active relapsing-remitting multiple sclerosis: adjusting for patient characteristics using meta-regression and matching-adjusted indirect treatment comparison approaches. *Curr Med Res Opin* [Internet]. 2019 Aug 3 [cited 2021 Nov 19];35(8):1371–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30786783/>
37. Giovannoni G, Comi G, Cook S, Rammohan K, Rieckmann P, Sørensen PS, et al. A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* [Internet]. 2010 Feb 4 [cited 2021 Nov 22];362(5):416–26. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20089960/>
38. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Miller DH, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* [Internet]. 2006 Mar 2 [cited 2021 Nov 22];354(9):899–910. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16510744/>
39. Ramsey BW, Davies J, McElvaney NG, Tullis E, Bell SC. A CFTR Potentiator in Patients with Cystic Fibrosis and the G551D Mutation Bonnie. *N Engl J Med*. 2011;365(18):1663–72.
40. Departamento de Análise em Saúde e Vigilância de Doenças não Transmissíveis. *Vigitel Brasil*. Secretaria de Vigilância em Saúde. Ministério da Saúde. Brasil. Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquerito telefônico. G. Estatística e Informação em Saúde. 2018.
41. Ministério da Saúde (Brasil). Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Natalizumabe para tratamento da Esclerose Múltipla Remitente-recorrente após primeira falha terapêutica. 2020.

## 13 ANEXOS

### ANEXO 1. Descritores utilizados na estratégia de busca

#### PUBMED

- **BUSCA SIMPLES**

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

**Resultados: 137 títulos.**

## LILACS

- **BUSCA SIMPLES**

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

**Resultado: 0 títulos.**

- **BUSCA SIMPLES**

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

**Resultados: 1 título.**

## EMBASE

### ▪ BUSCA SIMPLES

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

**Resultados: 1.793 títulos.**

## COCHRANE

### ▪ BUSCA SIMPLES

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

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

**#3** #1 OR #2

**#4** MeSH descriptor: [Cladribine] explode all trees

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

**#6** #4 OR #5

**#7** #3 AND #6

**Resultados: 0 títulos (revisão completa).**

## ANEXO 2. Estudos avaliados na íntegra e excluídos

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



## AMSTAR 2: Ferramenta de avaliação crítica para revisões sistemáticas que incluem estudos randomizados ou não randomizados de intervenções de saúde, ou ambos.

1. As questões de pesquisa e os critérios de inclusão para a revisão incluíram os componentes do PICO?

Sim  
 Não

Se Sim,

População  
 Intervenção  
 Grupo comparador  
 Desfecho

Opcional (recomendado),

Períodos de seguimento

2. O relatório da revisão continha uma declaração explícita de que os métodos de revisão foram estabelecidos antes da realização da revisão e o relatório justificou quaisquer desvios significativos do protocolo?

Sim parcial  
 Sim  
 Não

Sim parcial,

revisar pergunta (s)  
 uma estratégia de pesquisa  
 critérios de inclusão / exclusão  
 um risco de avaliação de viés

Sim,

um plano de meta-análise / síntese, se apropriado, e  
 um plano para investigar as causas da heterogeneidade  
 justificativa para quaisquer desvios do protocolo

3. Os autores da revisão explicaram sua seleção dos desenhos de estudo para inclusão na revisão?

Para Sim, a revisão deve satisfazer UM dos seguintes:

**Explicação por incluir apenas RCT's**  
OU Explicação para incluir apenas NRSI  
OU Explicação para incluir RCT's e NRSI  
 Sim  
 Não

4. Os autores da revisão usaram uma estratégia abrangente de pesquisa de literatura?

Sim parcial  
 Sim  
 Não

Para Sim parcial (todos os seguintes):

Pesquisou pelo menos 2 bancos de dados (relevante para a questão da pesquisa)  
 Forneceu palavra-chave e / ou estratégia de pesquisa  
 Restrições de publicação justificadas (por exemplo, idioma)

Para Sim, também deve ter (todos os seguintes):

-Pesquisou as listas de referência / bibliografias dos estudos incluídos  
-Pesquisou registros de ensaios / estudos  
-Incluíram / consultaram especialistas em conteúdo na área  
-Onde for relevante, pesquisou literatura cinzenta  
-Realizou pesquisa dentro de 24 meses após a conclusão da revisão

5. Os autores da revisão realizaram a seleção do estudo em duplicata?

Sim  
 Não

Para Sim, um dos seguintes:

- Pelo menos dois revisores concordaram independentemente com a seleção de estudos elegíveis e alcançou consenso sobre quais estudos incluir  
- OU dois revisores selecionaram uma amostra de estudos elegíveis e alcançaram bons concordância (pelo menos 80 por cento), com o restante selecionado por um revisor

