

Ministério da Saúde

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde

Natalizumabe 300mg
(Tysabri®) para Esclerose
Múltipla Remitente
Recorrente em segunda
linha de tratamento

Agosto de 2013

Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de

2013 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da CONITEC.

Informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 9º andar, sala 933

CEP: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: conitec@saude.gov.br

Home Page: www.saude.gov.br/sctie -> Novas Tecnologias

CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401 que dispõe sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei é um marco para o SUS, pois define os critérios e prazos para a incorporação de tecnologias no sistema público de saúde. Define, ainda, que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica.

Tendo em vista maior agilidade, transparência e eficiência na análise dos processos de incorporação de tecnologias, a nova legislação fixa o prazo de 180 dias (prorrogáveis por mais 90 dias) para a tomada de decisão, bem como inclui a análise baseada em evidências, levando em consideração aspectos como eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, além da avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já existentes.

A nova lei estabelece a exigência do registro prévio do produto na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para que este possa ser avaliado para a incorporação no SUS.

Para regulamentar a composição, as competências e o funcionamento da CONITEC foi publicado o Decreto nº 7.646 de 21 de dezembro de 2011. A estrutura de funcionamento da CONITEC é composta por dois fóruns: Plenário e Secretaria-Executiva.

O Plenário é o fórum responsável pela emissão de recomendações para assessorar o Ministério da Saúde na incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias, no âmbito do SUS, na constituição ou alteração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas e na atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), instituída pelo Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011. É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: 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.

Cabem à Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE) – a gestão e a coordenação das atividades da

CONITEC, bem como a emissão deste relatório final sobre a tecnologia, que leva em consideração as evidências científicas, a avaliação econômica e o impacto da incorporação da tecnologia no SUS.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas ao relatório final da CONITEC, que, posteriormente, é encaminhado para o Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

Para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas no SUS, o decreto estipula um prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.

Sumário

1.	RESUMO EXECUTIVO.....	1
2.	A DOENÇA.....	2
2.1.	ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS DA DOENÇA.....	2
2.2.	TRATAMENTO RECOMENDADO	4
3.	A TECNOLOGIA.....	6
4.	ANÁLISE DA EVIDÊNCIA APRESENTADA PELO DEMANDANTE.....	8
4.1	EVIDÊNCIA CLÍNICA	9
4.2	ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE	12
4.3	ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	15
5.	INCORPORAÇÃO EM OUTROS PAÍSES	19
6.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	20
7.	RECOMENDAÇÃO DA CONITEC.....	21
8.	CONSULTA PÚBLICA.....	21
9.	DELIBERAÇÃO FINAL.....	25
10.	DECISÃO.....	25
11.	REFERÊNCIAS	26
12.	ANEXOS	31

1. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Natalizumabe (Tysabri®)

Indicação: 2ª linha de tratamento para esclerose múltipla remitente recorrente (EMRR)

Demandante: Biogen Idec

Contexto: A Esclerose Múltipla (EM) é uma doença autoimune, desmielinizante, crônica do sistema nervoso central, comum em adultos jovens, predominante entre mulheres, com evolução progressiva e imprevisível. A incidência mundial é de 2,5 casos novos a cada 100.000 pessoas por ano e no Brasil sua taxa de prevalência média é de aproximadamente 15 casos/100.000 habitantes, variando entre as regiões e sendo mais prevalente nas regiões sul e sudeste. Atualmente, segundo PCDT vigente (Portaria SAS/MS nº 493, de 23 de setembro de 2010), acetato de glatirâmer e betainterferona (1A ou 1B) são os fármacos de primeira escolha para o tratamento de Esclerose Múltipla Remitente Recorrente (EMRR). O uso de natalizumabe ocorre em casos refratários, tanto às betainterferonas quanto a glatirâmer, em 3ª linha de tratamento. Atualmente existem 11.650 pacientes recebendo betainterferonas, acetato de glatirâmer e natalizumabe para o tratamento de EM, entre as três linhas de tratamento (DATASUS).

Pergunta (PICO): O uso do natalizumabe é eficaz, seguro e custo-efetivo em pacientes com Esclerose Múltipla Remitente Recorrente quando comparado às opções disponíveis atualmente para a segunda linha de tratamento?

Evidências científicas: Não há ensaios clínicos avaliando natalizumabe em monoterapia como 2ª linha de tratamento para pacientes com EMRR que alcancem os critérios de inclusão delimitados pelo PICO. Foram analisados os estudos observacionais descritos pelo demandante, que avaliaram a tecnologia na situação proposta, após falha do tratamento com acetato de glatirâmer e/ou betainterferona. Os estudos descrevem principalmente diminuição na taxa de surtos e redução do EDSS (escala expandida de estado de incapacidade) médio.

Avaliação econômica: A razão de custo-efetividade incremental apresentada é de R\$ 60.502,16 por ano de vida ganho com EDSS 0 a 5,5 e a razão de custo-utilidade incremental é de R\$ 135.358,38 por anos de vida ajustados pela qualidade. Porém não foram considerados os custos associados dos pacientes com LEMP (leucoencefalopatia multifocal progressiva), evento adverso grave do natalizumabe que ocorre em 1: 1.000 pacientes, os quais desenvolverão incapacidades graves. Além disso, são utilizados os percentuais de eficácia de estudo em 1ª linha de tratamento.

Avaliação de Impacto Orçamentário: O demandante apresentou um impacto orçamentário que pode chegar a 8 milhões de reais em cinco anos. No entanto não foi considerado número correto de pacientes que estariam na 2ª linha de tratamento, utilizando natalizumabe, o que poderia aumentar o impacto orçamentário no caso de inclusão da tecnologia.

Discussão: Os resultados apresentados sugerem que o benefício obtido com a tecnologia proposta é pouco evidente devido à falta de evidências científicas, e a quantidade de pacientes beneficiados demandaria maior impacto orçamentário, o que não justifica sua incorporação em 2ª linha de tratamento, conforme solicitado.

2. A DOENÇA

2.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

A Esclerose múltipla (EM) é uma desordem inflamatória autoimune, que acomete o sistema nervoso central (SNC), devido à infiltração multifocal de linfócitos T, através da barreira hematoencefálica^{1,2}, que leva à desmielinização crônica e degeneração axonal. A desmielinização resulta no surgimento de placas escleróticas na substância branca cerebral e na medula espinhal, determinando as manifestações neurológicas da doença³. Afeta principalmente adultos na faixa de 18 a 55 anos de idade e ocorre predominantemente em mulheres, na razão de 2:1, iniciando geralmente no início da vida adulta, com um prognóstico variável^{2,4}.

As lesões difusas por desmielinização do SNC ocasionam um quadro clínico com manifestações multiformes de déficits funcionais decorrentes de lesão de qualquer parte do neuroeixo, frequentemente incapacitantes. A evolução da doença, gravidade e sintomas não são uniformes, podendo apresentar-se formas benignas até formas de evolução extremamente agressivas⁵.

As disfunções neurológicas apresentadas pelos pacientes são motoras (problemas na mobilidade, fraqueza muscular, incapacidade para deambulação, espasticidade e parestesia); visuais (turvação, dor e amaurose), sensoriais (parestésias, anestesia, dor, disfunção proprioceptiva), disfunções sexual, vesical e intestinal (urgência e incontinência urinária, incontinência fecal, disfunção erétil), cognitivas (depressão, problemas de fala, problemas de memória) e outros sintomas como fadiga, disfagia e crises convulsivas^{3,4}.

A avaliação adequada dos sintomas apresentados pelos pacientes, e da evolução clínica da doença, proporcionam o diagnóstico correto da EM⁴. Em virtude da variedade de manifestações clínicas apresentadas, incluindo a existência de pacientes monossintomáticos⁶, no ano de 2001 foram introduzidos critérios, pelo Painel Internacional sobre Diagnóstico em EM (critérios de McDonald), para permitir melhor acurácia e precocidade diagnóstica, aliando sintomas e sinais clínicos a exames complementares, especialmente a ressonância magnética

(RM)⁶. Desde então, estes critérios tem sido revisados, amplamente aceitos e utilizados tanto na prática clínica como nos estudos clínicos sobre a doença^{6,7}.

Devido ao envolvimento de vários processos fisiopatológicos, a EM é uma condição complexa e heterogênea, com evolução imprevisível que usualmente pode ser caracterizada pela presença de episódios agudos (surto e exacerbações) e/ou pela deterioração gradual e progressiva da função neurológica. Em 1996 um consenso internacional definiu a categorização mais utilizada para a denominação das formas de evolução clínica da EM^{5,8}. São elas:

1) **Esclerose Múltipla Forma Remitente-Recorrente/ Surto Remissão (EMRR):**

Ocorrem surtos claramente definidos com recuperação completa ou com sequelas e déficit residual. Os períodos entre os surtos se caracterizam pela ausência de progressão da doença;

2) **Esclerose Múltipla Forma Primariamente Progressiva (EMPP):**

Doença em progressão desde o início com platôs ocasionais e possibilidade de melhoras menores, temporárias;

3) **Esclerose Múltipla Forma Secundariamente Progressiva (EMSP):**

Curso inicialmente remitente-recorrente seguido por progressão com ou sem surtos ocasionais, remissões menores e platôs. Cerca de 50% dos pacientes com EMRR desenvolvem EMSP durante os dez primeiros anos de sua doença;

4) **Esclerose Múltipla Forma Primariamente Progressiva com Surto (EMPP com surto):**

Doença em progressão desde o início, com claros episódios agudos, com ou sem completa recuperação e período entre surtos caracterizado pela progressão contínua.

Aproximadamente 80% dos pacientes com EM apresentam a forma Remitente-Recorrente (EMRR), onde o quadro clínico se manifesta por vários dias (surto ou ataques agudos). Posteriormente ocorre um período de estabilidade, podendo o paciente entrar em remissão de forma espontânea ou com o uso de corticosteróides. As formas EMPP e EMPP com surto perfazem 10% a 15% de todos os casos^{4,9}. Durante os surtos os pacientes perdem parcial ou totalmente algumas funções fisiológicas apresentando parestesia, hipoestesia, e outros sintomas descritos anteriormente¹⁰.

Em 1983, Kurtzke¹¹ publicou um método para quantificar as incapacidades ocorridas durante a evolução da esclerose múltipla ao longo do tempo. A escala EDSS (Escala Expandida

do Estado de Incapacidade) quantifica as incapacidades em oito sistemas funcionais (SF) do sistema nervoso central: funções piramidais; funções cerebelares; funções do tronco cerebral; funções sensitivas; funções vesicais; funções intestinais; funções visuais e funções mentais. Nos níveis iniciais da escala, pequenos aumentos no número de sintomas causam um avanço de um ou mais níveis da EDSS. Isto indica o envolvimento de sistemas funcionais adicionais ou uma disfunção/incapacidade mais grave num único sistema funcional. Níveis de EDSS de 1,0 a 4,5 referem-se a pessoas com capacidade de deambulação ainda preservada, ao passo que pessoas com EDSS acima de 5,0 já apresentam comprometimento na deambulação¹¹.

A EM apresenta grande variação de incidência e prevalência no mundo. A prevalência mundial, estimada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) entre 2005 e 2007, foi de 30 casos/100.000 pessoas, com uma variação de 5 a 80/100.000¹². A Maior incidência ocorre nos países da Europa (80/100.000) e na América do Norte, com uma incidência mundial de 2,5 casos novos a cada 100.000 pessoas por ano¹². Ocorre em menor incidência em países da América do Sul, comparados aos países do hemisfério norte¹³, no entanto no Brasil a prevalência é de 12,5 a 15 casos/100.000 habitantes, na região sudeste^{14,15,16}, na região nordeste é de 10 casos/100.000 habitantes¹⁷ e na região sul varia de 14 a 27 casos/100.000 habitantes¹². Essa prevalência variável pode ser devido a fatores genéticos, ambientais, socioeconômicos e diferenças no acesso a serviços de saúde, visto o Brasil ser um país de dimensões continentais¹³. Não existem dados nacionais no Brasil, apenas dados epidemiológicos regionais⁵. O início dos sintomas da doença no Brasil ocorre aproximadamente aos 30 anos, com o maior acometimento de mulheres e prevalência da forma clínica EMRR, conforme relatado também na literatura internacional^{12,14-22}.

2.2. Tratamento recomendado

Os objetivos dos tratamentos disponíveis para a EM são reduzir a frequência e limitar os efeitos atribuído aos surtos, como a incapacidade permanente, aliviar e tratar os sintomas de déficits neurológicos estabelecidos, prevenir o aumento da incapacidade decorrente da progressão da doença e promover o reparo tecidual³.

Duas modalidades gerais de tratamento têm sido recomendadas por diretrizes clínicas:

- As terapias para tratamento sintomático, que atuam em sintomas específicos da EM, como fadiga, espasticidade, disfunções (vesical, intestinal e sexual), dor e depressão²³;

- As drogas modificadoras da doença (DMD), que objetivam a redução da progressão da EM²³⁻²⁶.

Muitos estudos têm sido realizados e divulgados sobre as novas terapias que modificam a história natural da doença, as DMDs¹⁰. Esses estudos foram realizados ao longo dos tempos com drogas imunossupressoras²⁷⁻²⁹ e mais recentemente com os agentes imunomoduladores^{25, 30, 31}.

Dentre os medicamentos imunossupressores avaliados em ECR (estudo clínico randomizado), encontram-se a mitoxantrona e a azatioprina que apresentaram resultados favoráveis^{27,28,32}. A azatioprina mostrou-se eficaz em alguns ensaios clínicos e em meta-análise³², porém seu uso não é a primeira opção e é menor recomendado pelas diretrizes clínicas⁹. No protocolo clínico e diretrizes terapêuticas (PCDT) da Secretaria de Atenção à Saúde do Ministério da Saúde vigente, para EM (Portaria SAS/MS nº 493, de 23 de setembro de 2010)⁹, encontra-se orientação quanto à sua utilização. O uso de mitoxantrona, que parecia promissor, atualmente vem sendo evitado, pois estudos demonstraram baixo perfil de segurança^{28,33}, conforme descrito no PCDT vigente⁹. O uso de corticosteroides não é recomendado no tratamento de EM^{4,9,34}.

Os agentes imunomoduladores foram incorporados ao arsenal terapêutico na EM após o estudo inicial da betainterferona 1B³⁵. Posteriormente ensaios terapêuticos com betainterferona 1A^{36,37} e acetato de glatirâmer³⁸ demonstraram semelhante eficácia na redução da taxa de surtos²⁵.

O natalizumabe é o primeiro anticorpo monoclonal aprovado para o tratamento da EMRR, que reduz a taxa de surtos e a progressão da incapacidade^{39, 40, 41, 42, 43}. No entanto, o uso de natalizumabe é restrito, pois foi observada uma alta ocorrência de reação adversa grave, a leucoencefalopatia multifocal progressiva (LEMP) em pacientes expostos ao medicamento^{39, 44}.

De acordo com o PCDT vigente (Portaria SAS/MS nº 493, de 23 de setembro de 2010)⁹, o tratamento inicial, dos pacientes com EMRR e EMSP, deve ser feito com o acetato de glatirâmer ou com betainterferona (1A ou 1B), que são igualmente eficazes no controle das recidivas^{45,46,47}. Em casos de EMRR refratários a betainterferona, preconiza-se trocá-la por acetato de glatirâmer, devido à existência de elevada taxa de anticorpos neutralizantes que reduzem a eficácia das interferonas⁴⁸. Em casos refratários ao acetato de glatirâmer, preconiza-se trocá-lo pela betainterferona. Se após a troca persistirem os surtos e a progressão da doença, recomenda-se o natalizumabe, medicamento indicado para casos de

refratariedade ou falha terapêutica às interferonas e ao acetato de glatirâmer⁹. A LEMP já foi relatada em associação com betainterferona⁹. Por este motivo, preconiza-se o uso de natalizumabe sem qualquer associação com outro imunomodulador ou imunossupressor, sendo esta uma condição indispensável para sua administração⁹.

Segundo o protocolo clínico⁹ e outros consensos²⁵, diretrizes nacionais⁵ e guidelines internacionais^{23,49}, não há imunomodulador de escolha. O acetato de glatirâmer e as betainterferonas (1A ou 1B) podem ser prescritos, a critério médico²⁵. A escolha muitas vezes é definida pela via de administração, por intervalo ou por perfil de efeitos adversos⁹.

Em suma, acetato de glatirâmer e betainterferonas, igualmente eficazes, são os fármacos de primeira escolha. A azatioprina deve ser utilizada em casos de pouca adesão às formas parenterais (intramuscular, subcutânea ou endovenosa), sendo uma opção menos eficaz³². Recomenda-se que o natalizumabe seja iniciado em casos refratários tanto a betainterferonas quanto a glatirâmer, em 3ª linha de tratamento⁹.

3. A TECNOLOGIA

Tipo: MEDICAMENTO

Princípio Ativo: Natalizumabe

Natalizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado inibidor seletivo de molécula de adesão e liga-se à subunidade $\alpha 4\beta 1$ da integrina, altamente expressa na superfície de todos os leucócitos à exceção dos neutrófilos. Esta ligação bloqueia a interação entre a integrina e seu receptor cognato, a molécula de adesão vascular VCAM-1 e ligantes como a fibronectina e a osteopontina. Desta forma, o natalizumabe evita a migração leucocitária através da barreira hematoencefálica para o SNC, etapa importante no desenvolvimento de lesões inflamatórias na EM, bem como diminui a ativação celular e promove a apoptose de linfócitos.

Nome comercial: Tysabri®

Fabricante: Biogen Idec.

Indicação aprovada na ANVISA:

Natalizumabe é indicado como monoterapia no tratamento da esclerose múltipla recorrente-remitente, para prevenir surtos e retardar a progressão da incapacidade nos seguintes grupos de pacientes:

- Pacientes que não responderam a um ciclo completo e adequado com outros medicamentos. Os pacientes devem ter tido pelo menos uma recidiva no ano anterior durante o tratamento e ter pelo menos nove lesões T2 hiperintensas na Ressonância Magnética Nuclear (RMN) craniana ou pelo menos 1 lesão 3. Natalizumabe para EMRR em segunda linha de tratamento realçada por gadolínio;

OU

- Pacientes com esclerose múltipla recorrente-remitente grave em rápida evolução, definida por duas ou mais recidivas incapacitantes no espaço de um ano e com uma ou mais lesões realçadas por gadolínio em uma imagem do cérebro obtida por RMN ou um aumento significativo das lesões em T2 comparativamente com uma RMN anterior recente.

Indicação proposta pelo demandante: utilização em 2ª linha de tratamento para EMRR.

Posologia e Forma de Administração:

Natalizumabe apresenta-se como uma solução concentrada (300mg de natalizumabe/15 mL = 20mg/mL). Cada embalagem contém 1 frasco-ampola com uma única dose de 15 mL de solução concentrada, utilizada por via intravenosa após sua diluição em solução de cloreto de sódio 0,9%. A dose recomendada para o tratamento da EMRR é de 300mg, administrada a cada 4 semanas.

Preço proposto para incorporação:

APRESENTAÇÃO	Preço
Solução concentrada para infusão intravenosa – 300 mg/15 mL (20 mg/mL)	R\$3.342,95*
	R\$ 2.445,00**

* Preço Fábrica aprovado pela CMED¹ (ICMS 18%). ** Preço proposto para incorporação.

Contraindicações⁵⁰:

É contraindicado para pacientes com história de hipersensibilidade ao natalizumabe, ou a qualquer outro componente da fórmula; Para pacientes com LEMP (Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva); Para pacientes que apresentem maior risco de manifestação de infecções oportunistas, incluindo doentes imunocomprometidos (em tratamento com medicamentos imunossupressores ou aqueles imunocomprometidos por terapias anteriores, por exemplo com mitoxantrona ou ciclofosfamida); Em combinação com betainterferonas e acetato de glatirâmer, e em pacientes com câncer, exceto no caso de pacientes com carcinoma

das células basais cutâneas. Natalizumabe não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento, nem em indivíduos com menos de 18 anos de idade. O medicamento também não é recomendado para pacientes com idade superior a 65 anos devido à falta de dados nesta população. As pacientes que estiverem em tratamento com o medicamento não devem amamentar.

Precauções⁵⁰: A utilização de natalizumabe tem sido associada a um risco aumentado de LMP. Foram relatadas outras infecções oportunistas com a utilização de natalizumabe, principalmente em pacientes com Doença de Crohn que se encontravam imunocomprometidos, ou nos quais existia uma co-morbidade significativa.

Eventos adversos da classe medicamentosa⁵⁰: Hipersensibilidade, imunogenicidade, lesão hepática, infecção das vias urinárias, nasofaringite, urticária, cefaleias, tonturas, vômitos, náuseas, artralgia, arrepios, pirexia e fadiga, infecções.

4. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA APRESENTADA PELO DEMANDANTE

Demandante: Biogen Idec.

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas apresentadas pelo demandante sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do natalizumabe para 2ª linha de tratamento para Esclerose Múltipla Remitente Recorrente, visando avaliar a sua incorporação no Sistema Único de Saúde.

Somente serão avaliados os estudos que se enquadram nos critérios estabelecidos na pergunta seguinte, cuja estruturação encontra-se na Tabela 1.

Tabela 1. Pergunta estruturada para elaboração do parecer (PICO).

População	Pacientes em 2ª linha de tratamento para Esclerose Múltipla Remitente Recorrente
Intervenção (tecnologia)	Natalizumabe em monoterapia
Comparação	Betainterferona 1A e 1B, acetato de glatirâmer
Desfechos (Outcomes)	Efetividade (ex.: taxa de surtos, taxa de pacientes livres de progressão sustentada avaliada pelo EDSS, proporção livre de atividade de doença, desfechos radiológicos e outros desfechos eventualmente identificados que sejam úteis à presente avaliação) e segurança.
Tipo de estudo	Revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados (ECR)

Pergunta: O uso do natalizumabe é eficaz, seguro e custo-efetivo em pacientes com Esclerose Múltipla Remitente Recorrente quando comparado às opções disponíveis atualmente para a segunda linha de tratamento?

4.1. Evidência Clínica

O demandante realizou busca na base de dados MEDLINE até a data de 21 de maio de 2012 utilizando os termos multiple sclerosis AND natalizumab AND random* a fim de identificar estudos que respondessem à pergunta de pesquisa proposta. Foram selecionados 10 ensaios clínicos com a estratégia de busca descrita, porém destes nenhum alcançou perfeitamente os critérios de inclusão delimitados pelo PICO. A tabela, descrevendo os estudos excluídos e as justificativas de exclusão, se encontra no ANEXO 1.

Como não foram encontrados ensaios clínicos avaliando natalizumabe em monoterapia como 2ª linha de tratamento para pacientes com EMRR, o demandante realizou nova busca na literatura a fim de identificar estudos observacionais avaliando natalizumabe nesta situação.

Os termos utilizados nas buscas por estudos observacionais na base de dados MEDLINE foram multiple sclerosis AND natalizumab AND (switch* OR second-line OR second line OR third-line OR third line OR salvage OR rescue). Foram selecionados estudos com as seguintes características: estudos observacionais avaliando natalizumabe em monoterapia como 2ª linha de tratamento (após falha do tratamento com acetato de glatirâmer e/ ou betainterferona) em pacientes portadores de EMRR.

O demandante selecionou 10 estudos observacionais, a partir da estratégia de busca descrita, os quais terão suas características e resultados apresentados na Tabela 2.

Tabela 2. Características e resultados dos estudos observacionais incluídos – Natalizumabe 2ª linha.

Estudos	Resultados
<p>Oturai e colaboradores (2009)⁵¹ Análise prospectiva de dados de 175 pacientes com 2 ou mais surtos ou aumento sustentado de 2 ou mais pontos na escala EDSS durante o uso de DMD no ano prévio. Média de observação de 10 meses.</p>	<p>Redução na taxa anual de surto de 2,71 para 0,71 64% pacientes que evoluíram livre de surtos durante o seguimento</p>
<p>Putzki e colaboradores (2009)⁵² Estudo prospectivo com 31 pacientes que passaram a receber natalizumabe após falha de DMD prévio segundo critérios do EMEA*. O tratamento prévio foi feito com betainterferona (74,2%) ou glatirâmer (25,8%).</p>	<p>Redução na taxa anual de surto de 2,1 para 0,2 Redução no EDSS médio de 3,4 para 2,7</p>
<p>Outterryck e colaboradores (2010)⁵³ Estudo retrospectivo de registro de duas regiões da França que analisou 384 pacientes. 94,4% receberam DMD prévia e 85,6% começaram a receber natalizumabe após a ocorrência de pelo menos um surto durante o tratamento com betainterferona, que teve duração média de 8,3 meses.</p>	<p>Redução na taxa anual de surto 2,19 para 0,59 (p<0,0005) Redução no EDSS de 3,53 para 3,02 (p<0,0005)</p>
<p>Putzki (2010)⁵⁴ Estudo observacional realizado em 5 centros de países de língua alemã que analisou 97 pacientes com EMRR que receberam natalizumabe após falha no tratamento prévio com DMD, definida conforme EMEA*. Entre os pacientes analisados, 75,3% receberam betainterferona, 10,3% receberam glatirâmer e 7,2% receberam imunossuppressores. 88% desses pacientes passaram a receber natalizumabe após falha no uso de DMD durante 19,3 meses (média).</p>	<p>Redução na taxa anual de surto de 2,3 para 0,2 (p<0,001) Redução no EDSS médio de 3,6 para 3,2 (p<0,01)</p>
<p>Castillo-Trivino e colaboradores (2011)⁵⁵ Estudo norte-americano retrospectivo que analisou 95 pacientes com doença ativa. Esses pacientes tinham EMRR (74%) ou EMSP com surtos (26%) e receberam tratamento de 1ª linha com betainterferona ou glatirâmer por pelo menos 6 meses. A definição de doença ativa não foi esclarecida no estudo. 60 pacientes receberam mais de uma linha de tratamento antes da troca para natalizumabe, apresentando uma</p>	<p>Após a troca de terapia para natalizumabe: Redução na taxa de surto de 1,04 para 0,38 Redução na taxa bruta anual de surto de 1,14 para 0,61 Na comparação com os grupos que não realizaram troca de terapia, natalizumabe reduziu a taxa de surto em 68% (19% vs 87%; p=0,017).</p>

<p>mediana de duas linhas. Destes 95, 60 mudaram para natalizumabe, 22 para imunossupressores e 13 não trocaram de terapia (continuaram na mesma linha, interromperam o tratamento ou mudaram para outro agente de primeira linha).</p>		
<p>Belachew e colaboradores (2011)⁵⁶</p> <p>Estudo retrospectivo realizado na Bélgica analisou 45 pacientes que sofreram ao menos um surto no ano prévio apesar da terapia de 1ª linha com betainterferona ou glatirâmer (73% vs 27%, respectivamente), passando então a receber natalizumabe. O estudo realizou um seguimento de 44 semanas com os pacientes utilizando natalizumabe.</p>	<p>Redução na taxa de surto de 1,87 para 0,29</p> <p>Redução no EDSS de 3,5 para 3,0</p> <p>62% dos pacientes ficaram livres de atividade clínica e radiológica da doença em 44 semanas.</p>	
<p>Rio e colaboradores (2012)^{57 **}</p> <p>Estudo retrospectivo realizado na Espanha, no qual foram analisados 52 pacientes que receberam natalizumabe após falha de DMD prévio. Esta falha foi definida subjetivamente pelo neurologista responsável pelo estudo, sendo baseada na presença de maior taxa de surtos e/ou aumento na incapacidade durante os primeiros meses de tratamento. A duração mediana para o tratamento de segunda linha foi de 4,2 anos.</p>	<p>Redução na taxa anual de surto:</p> <p>1,3 no período pré-DMD vs 0,94 após 1ª linha de DMD (p<0,05) vs 0,04 após natalizumabe (p<0,05)</p> <p>Aumento na proporção de pacientes livres de surto de 10% no período de 1ª linha para 81% no período natalizumabe</p>	
<p>Lanzillo e colaboradores (2012)⁵⁸</p> <p>Estudo retrospectivo que analisou 50 pacientes italianos com EMRR que receberam natalizumabe na 2ª ou 3ª linha de tratamento, após tratamento prévio com DMD por uma média de 4,4 anos. Foi realizando um seguimento de 12 meses com 36 pacientes, e 24 meses com 14 pacientes.</p>	<p>Redução na taxa anual de surto:</p> <p>1,66 (um ano antes da utilização de natalizumabe) para 0,42 (um ano após a utilização de natalizumabe) vs 1,26 (um ano antes do tratamento com DMD) para 1,06 (um ano após o tratamento com DMD).</p> <p>Aumento no EDSS entre os 3 primeiros períodos (de 2,5 no ano antes da terapia com DMD, para 3 no ano após a terapia com DMD, e para 4 nos anos anterior e posterior a terapia com natalizumabe).</p>	
<p>Prosperini e colaboradores (2012)⁵⁹</p> <p>Estudo observacional com 285 pacientes que apresentavam falha no tratamento de 1ª linha DMD por pelo menos um ano. A falha foi definida como apresentação de 2 ou mais surtos, ou de um surto associado à piora sustentada de um ponto ou mais na escala EDSS. Entre esses pacientes, 95,1% receberam betainterferona como tratamento de 1ª linha e 4,9% receberam glatirâmer.</p>	<p>Escalating¹</p> <p>HR de atividade da doença 0,51 (IC 95% 0,35 a 0,74)</p> <p>(Comparação ajustada por escore de propensão)</p> <p>Ausência de atividade da doença³:</p> <p>12 meses = 62%</p> <p>24 meses = 51%</p>	<p>Switching²</p> <p>12 meses = 54% (p=0,23)</p> <p>24 meses = 21% (p=0,0001)</p>
<p>Laffaldano e colaboradores (2012)⁶⁰</p> <p>Estudo prospectivo com 100 pacientes com EMRR recebendo natalizumabe. Os pacientes apresentavam mediana de dois DMD prévios, sendo que 79% destes receberam betainterferona.</p>	<p>1 ano (n=100):</p> <p>Redução na taxa anual de surtos de 1,91 para 0,28 (p<0,0001)</p> <p>Redução no EDSS de 3,66 para 3,51 (p=0,005)</p> <p>2 anos (n=53):</p> <p>Redução na taxa anual de surtos de 1,98 para 0,23 no primeiro ano, e para 0,18 no segundo ano; p=<,0001).</p>	

	Taxa EDSS de 3,58 para 3,35 no primeiro ano (p=0,001) e para 3,48 no segundo ano (NS).
--	--

* Falha definida como: falta de eficácia conforme aprovação pelo EMEA (1 surto no ano prévio durante a terapia, e tiveram ao menos 9 lesões T2 hipertensas relativas a RM ou ao menos uma lesão Gd+ realçante; ou apresentaram taxa de surtos inalterada ou aumentada; ou sofreram surtos severos, comparados ao ano prévio; ou apresentaram doença altamente ativa).

** O estudo também incluiu 38 pacientes que mudaram de DMD prévia para mitoxantrona. No entanto, não foi especificada a porcentagem de pacientes que utilizaram betainterferona ou glatirâmer na primeira linha.

¹ Grupo *escalating*: Após falha no tratamento, 114 pacientes mudaram para natalizumabe.

² Grupo *switching*: Após falha no tratamento, 171 pacientes mudaram para outro agente (glatirâmer, betainterferona ou betainterferona em dose maior).

³ Ausência de atividade da doença: ausência de surtos, sem progressão EDSS sustentada ≥ 1 pt, com ausência de atividade RM.

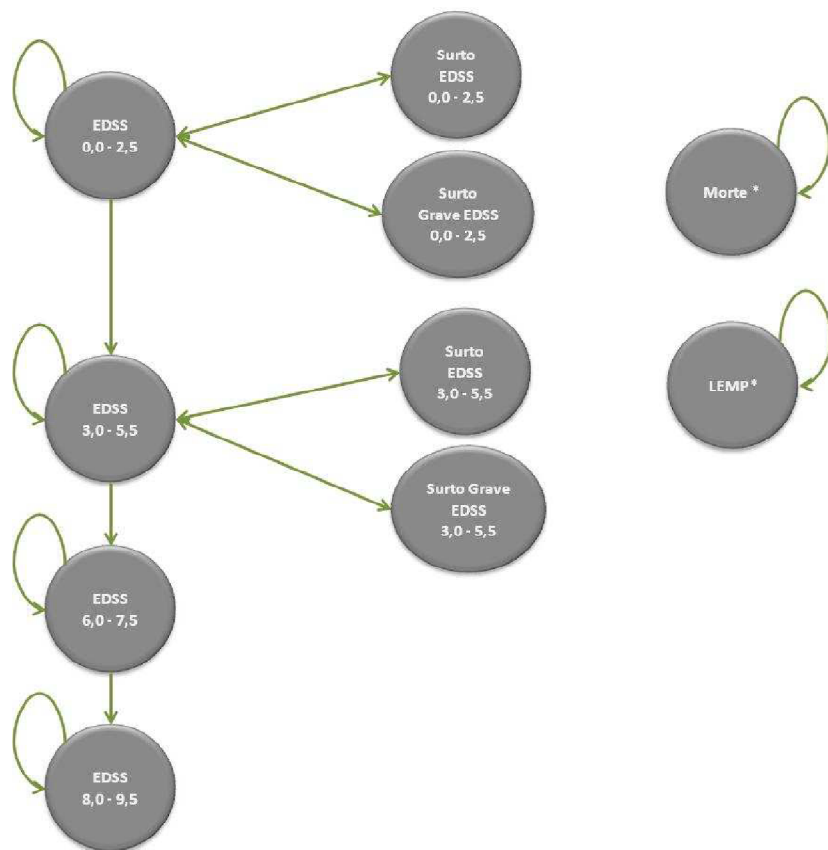
Após análise dos estudos apresentados pelo demandante, a Secretaria-Executiva da CONITEC não considerou relevante a realização de nova busca na literatura por artigos científicos, com o objetivo de localizar evidências complementares sobre o tema. Por este motivo, nenhum estudo adicional foi incluído neste relatório.

4.2. Análise de Custo-efetividade

O demandante realizou uma análise de custo-efetividade do natalizumabe no tratamento de pacientes com EMRR. Para a análise, natalizumabe foi comparado a acetato de glatirâmer para o tratamento da EM. Os autores mencionam que o modelo econômico faz comparações *diretas* entre as duas estratégias (e seus regimes de tratamento).

No modelo de Markov, os ciclos são mensais com a probabilidade de um paciente mudar de estado de saúde durante cada período (por exemplo, em qualquer ciclo, um paciente pode apresentar mudanças na gravidade da doença – ou seja, progressão – surtos ou óbito). Todas as consequências são relatadas conforme o custo “esperado” e os resultados sobre a saúde de cada paciente. O modelo prevê alterações nos estados de EDSS dos pacientes, assim como a ocorrência de surtos (somente entre EDSS 0 e 5,5).

Figura 1. Modelo de Markov.



A análise foi conduzida sob a perspectiva do SUS e foram considerados apenas custos diretos. Nesta análise, os resultados foram calculados considerando-se um tempo horizonte de 20 anos.

Deve-se ressaltar que os resultados sobre a saúde e os custos ocorridos futuramente têm menos peso que os presentes. Portanto, foram descontados os resultados sobre a saúde e os custos a uma taxa de desconto de 5%, segundo as recomendações das Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde⁶¹.

O acetato de glatirâmer foi o comparador escolhido para este modelo já que betainterferona-1A é a DMD mais utilizada na 1ª linha de tratamento para pacientes com EMRR, de acordo com a literatura⁶². Assim, o acetato de glatirâmer é utilizado mais frequentemente como 2ª linha terapêutica. A idade média dos pacientes foi de 36 anos na entrada no modelo, e **a distribuição dos pacientes entre os níveis de incapacidade neurológica foi extrapolada de um estudo de registro sueco avaliando pacientes elegíveis para iniciar tratamento com DMD⁶³.**

Para o acetato de glatirâmer, os dados de efetividade e segurança foram retirados do estudo do grupo *Copolymer-1 Multiple Sclerosis Study Group*, que mostrou redução na taxa de progressão da incapacidade neurológica em 12% e na taxa de surtos em 29% **quando comparado a placebo^{64,65}. Para o natalizumabe, as taxas de efetividade e de segurança, no que diz respeito aos eventos adversos comuns, foram extraídas do estudo AFFIRM³⁹, de acordo com a qual o natalizumabe gerou redução de 42% na taxa de progressão da incapacidade neurológica sustentada por pelo menos 12 semanas e redução de 68% na taxa de surtos **quando comparado a placebo**.**

O risco de LEMP em pacientes tratados com natalizumabe foi extrapolado da análise de Bloomgren e colaboradores⁶⁶, com dados de pacientes tratados em estudos clínicos e dados de estudos pós-comercialização (Tabela 18). Para esta investigação, foi considerado que 9% dos pacientes ao ano são investigados com utilização de RM (assumindo que surtos moderados a graves serão investigados)⁶⁷.

A mortalidade por LEMP foi assumida considerando-se uma taxa de 4,3% ao mês, de acordo com extrapolação dos dados de análise feita por Vermersch e col.⁶⁸. Aqui, novamente a análise foi conservadora, assumindo que todos os pacientes com LEMP morrem em consequência do quadro – a análise mais completa sobre mortalidade de LEMP relacionada ao tratamento com natalizumabe, com 212 casos confirmados de LEMP identificados globalmente, mostrou mortalidade de 22% entre os pacientes afetados, sendo que 40% dos sobreviventes com dados sobre incapacidade disponíveis, com mais de seis meses de seguimento apresentavam incapacidade grave⁶⁶.

Considerando a perspectiva adotada na análise (SUS) para estabelecimento dos custos farmacêuticos mensais para cada fase da doença e linha de tratamento, foram utilizados dados de reembolso do SUS extraídos das publicações do Diário Oficial.

A razão de custo-efetividade incremental de natalizumabe versus acetato de glatirâmer é de R\$ 60.502,16 por ano de vida ganho com EDSS 0 a 5,5. A razão de custo-utilidade incremental de natalizumabe versus acetato de glatirâmer é de R\$ 135.358,38 por anos de vida ajustados pela qualidade.

Limitações do estudo:

1. O demandante afirma que fez "*comparações diretas*" entre os dois medicamentos comparados – natalizumabe e glatirâmer – mas não há estudos comparando os dois. Da mesma forma, não foi realizada nenhuma análise de comparação indireta, o que

seria ideal nesse cenário. Basearam-se no estudo AFFIRM 39 para o natalizumabe e no estudo Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group 65 para o acetato de glatirâmer. Os autores utilizam como base para as probabilidades de eficácia estudos comparados a placebo.

2. O demandante considerou que o percentual de pacientes que desenvolverão o evento adverso LEMP terão 100% de mortalidade, ou seja, desconsiderou os custos associados de 40% de pacientes com LEMP que desenvolverão incapacidades graves. Esse custo, portanto não aparece no cálculo da análise e não poderia ser desconsiderado.
3. O demandante utiliza os percentuais de eficácia de estudo AFFIRM (Polman et al., 2006)³⁹ para a população de 2ª linha de tratamento. No entanto, o estudo foi realizado utilizando natalizumabe como 1ª linha, comparado a placebo.
4. Os autores assumiram probabilidades de descontinuidade da terapia de 6,4% para o natalizumabe e 10,4% para o glatirâmer. Esse percentual, aparentemente bem elevado, relaciona-se com menor custo total do tratamento, já que menos pacientes vão utilizar os medicamentos e, em caso de descontinuidade, considera-se a terapia interrompida.
5. Os autores não consideraram a evolução dos pacientes para 3ª linha de tratamento.
6. Os custos relacionados à LEMP, os valores da quantidade de natalizumabe utilizada ao mês e os custos da ressonância magnética estão subestimados. O custo seria maior do que o previsto. De acordo com os cálculos refeitos pela Secretaria Executiva da CONITEC, os valores são: Razão de custo-efetividade Incremental (RCEI) de R\$ 89.224,62 por ano de vida ganho com EDSS 0 a 5,5 e RCEI de R\$ 199.617,67 por ano de vida ganho ajustado pela qualidade (QALY).

4.3. Análise de Impacto Orçamentário

O modelo de impacto orçamentário foi desenvolvido pelo demandante seguindo as diretrizes de análises de impacto orçamentário publicadas em 2007 pela *International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes (ISPOR)*⁶⁹. A análise foi conduzida sob a perspectiva do Sistema de Saúde Público Brasileiro e foram considerados apenas custos diretos. Nesta análise, foi considerado um tempo horizonte de cinco anos (60 meses) de acordo com o solicitado pela CONITEC.

Apesar do curto tempo horizonte desta análise, os dados clínicos e de custos sofreram uma taxa de desconto. Seguindo as diretrizes metodológicas do Ministério da Saúde⁶¹, os custos e benefícios tiveram uma taxa de desconto de 5% ao ano e adicionalmente, foi realizada uma análise de sensibilidade variando a taxa em 0 a 10% ao ano.

O tamanho da população alvo foi calculado baseado na prevalência da doença e na sobrevivência anual dos pacientes que entram no modelo, acrescido da taxa de incidência nos anos posteriores. Os dados de população com EM foram obtidos do banco de dados público (DATASUS)⁷⁰ em Junho/2012 presumindo que a prática mais disseminada mundialmente é a sequência de tratamento com betainterferonas na 1ª linha e acetato de glatirâmer em 2ª linha, e natalizumabe só possui indicação em 3ª linha de tratamento no cenário atual.

A população alvo no ano 1 foi determinada, resultando em 7.098 pacientes. Adicionalmente, consideramos uma população entrante no modelo de Markov no tempo zero do modelo em 2ª Linha e 3ª Linha com base em levantamentos realizados no DATASUS⁷⁰ descrito acima, sendo estes estipulados em 2.397 e 498 pacientes, respectivamente. Para os anos subsequentes, foi utilizada a incidência da doença a partir do mesmo banco de dados público (DATASUS)⁷⁰ com base no número de pacientes tratados e diagnosticados com EM nos anos de 2010 (9.838 pacientes), 2011 (11.198 pacientes) e 2012 (11.650 pacientes - estimativa até o mês de junho). Foi descontada a porcentagem de pacientes com EMSP (14%). Para o ano de 2012, a população total tratada foi estimada a partir de dados obtidos até o mês de junho de 2012.

Com base nos dados obtidos nos anos 2011 e na estimativa de 2012, foi observado um crescimento anual de 744 pacientes diagnosticados e tratados com EM no Sistema Público de Saúde.

Considerando a perspectiva adotada na análise (SUS) para estabelecimento dos custos farmacêuticos mensais para cada fase da doença e linha de tratamento, foram utilizados dados de reembolso do SUS extraídos das publicações do Diário Oficial.

Medicamento	Custo por ampola
Betainterferona-1A ¹	R\$ 215,79
Acetato de glatirâmer ²	R\$ 67,16
Natalizumabe ³	R\$ 2.445,00

¹ Fonte: valbr MS - www.in.gov.br - DOU de 29/02/2012 - Seção 3

² Fonte: valbr MS - www.in.gov.br - DOU de 22/03/2012 - Seção 3

³ Fonte: valbr MS - www.in.gov.br - DOU de 08/07/2011 - Seção 3

A população recebendo terapia foi modelada de acordo com cenários com diferentes distribuições de mercados (*market share*), considerando três cenários:

a) O cenário atual, sem a introdução da nova tecnologia em segunda linha de tratamento para EM que reflete o atual padrão de tratamento da EM no Sistema Público de Saúde, onde natalizumabe é utilizado apenas em terceira linha de tratamento, de acordo com o Protocolo e Diretrizes do Governo para tratamento da Esclerose Múltipla (Portaria nº 493 de 23 de Setembro de 2010)⁹.

b) O cenário hipotético – base, com a introdução de natalizumabe na segunda linha de tratamento, que considera o cenário descrito anteriormente com a inclusão de natalizumabe na segunda linha de tratamento e participação de mercado moderada.

c) O cenário hipotético – alternativo, que é idêntico ao descrito acima, mas com introdução de natalizumabe mais agressiva no mercado em segunda linha de tratamento em pacientes com EM.

Na Tabela 3 estão descritos a quantidade de pacientes em descontinuação ou por linha de tratamento por ano em cada um dos cenários da análise farmacoeconômica apresentada.

Tabela 3. Pacientes em descontinuação ou por linha de tratamento por ano em cada um dos cenários da análise farmacoeconômica.

Cenário Atual				
	Pacientes em 1ª Linha	Pacientes em 2ª Linha	Pacientes em 3ª Linha	Pacientes descontinuados
Início do modelo	7.098	2.397	996	-
Final - Ano 1	6.152	2.869	1.380	67
Final - Ano 2	6.020	3.264	1.737	163
Final - Ano 3	5.937	3.569	2.107	281
Final - Ano 4	5.885	3.808	2.488	423
Final - Ano 5	5.851	3.999	2.869	589

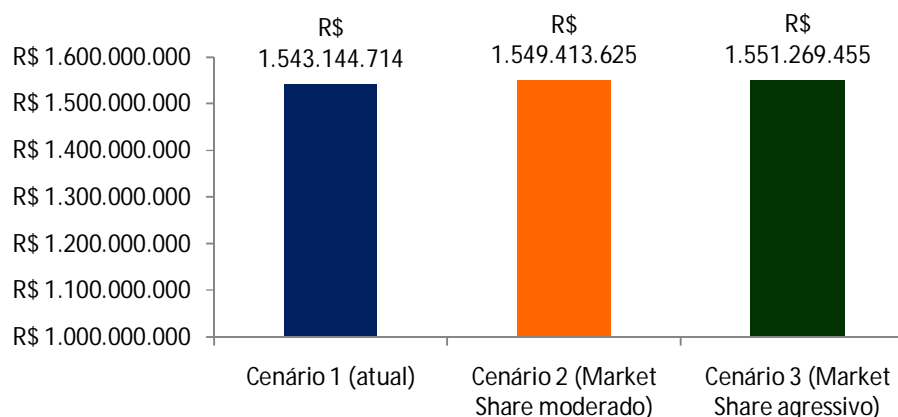
Cenário Hipotético 1

	Pacientes em 1ª Linha	Pacientes em 2ª Linha	Pacientes em 3ª Linha	Pacientes descontinuados
Início do modelo	7.098	2.397	996	-
Final - Ano 1	6.152	2.873	1.376	67
Final - Ano 2	6.020	3.271	1.731	162
Final - Ano 3	5.937	3.581	2.098	279
Final - Ano 4	5.885	3.827	2.474	418
Final - Ano 5	5.851	4.026	2.852	579

Cenário Hipotético 2

	Pacientes em 1ª Linha	Pacientes em 2ª Linha	Pacientes em 3ª Linha	Pacientes descontinuados
Início do modelo	7.098	2.397	996	-
Final - Ano 1	6.152	2.875	1.374	67
Final - Ano 2	6.020	3.275	1.727	162
Final - Ano 3	5.937	3.587	2.093	278
Final - Ano 4	5.885	3.835	2.468	416
Final - Ano 5	5.851	4.034	2.848	575

Em comparação com o cenário atual, uma incorporação com distribuição de mercado de natalizumabe no tratamento de segunda linha em pacientes com EM gera um impacto orçamentário adicional de aproximadamente seis milhões de reais.



Limitações do estudo:

1. O número de pacientes que evoluem para a 3ª linha de tratamento após a utilização do natalizumabe em 2ª linha, destacado pelos autores como um dos benefícios da proposta, é irrisório.

2. Devido à elevada taxa de descontinuidade da terapia com natalizumabe, considerada pelos autores, o número de pacientes subtraídos dos cálculos dos custos do tratamento por ano, nos cenários hipotéticos realizados está superestimado, refletindo na análise do Impacto orçamentário.
3. O preço dos medicamentos comparadores utilizados na análise econômica está supervalorizado e não refletem a realidade. Os valores disponíveis para compras do governo, em 2013, são:

	Medicamento	Custo
Betainteferona 1A	6.000.00 UI – 22 mcg Seringa preenchida	R\$ 151,24
	6.000.00 UI – 30 mcg Frasco-ampola ou seringa preenchida	R\$ 491,91
	12.000.00 UI – 44 mcg seringa preenchida	R\$ 175,87
Acetato de glatirâmer	20 mg Frasco-ampola ou seringa preenchida	R\$ 63,80

5. INCORPORAÇÃO EM OUTROS PAÍSES

CANADIAN AGENCY FOR DRUGS AND TECHNOLOGIES IN HEALTH (CADTH)
(<http://www.cadth.ca>) – CANADÁ.

O Comitê Consultivo Especialista em Medicamentos do Canadá recomenda que o natalizumabe deve ser usado em monoterapia para pacientes com diagnóstico de esclerose múltipla devendo preencher alguns critérios, como: falha na resposta aos ciclos adequados e completos de pelo menos duas drogas modificadoras da doença ou ter contraindicações ou intolerância a essas terapias.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA) (<http://www.ema.europa.eu/ema/>) – UNIÃO EUROPEIA

Natalizumabe é usado quando nos seguintes grupos de pacientes:

-Doentes com atividade elevada da EMRR (não respondedores) apesar do tratamento com beta-interferon, ou quando a doença se apresenta em sua forma mais severa (EMRR de rápida evolução).

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA) (www.fda.gov) - ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA

Destaca que devido ao risco de LEMP, o natalizumabe é geralmente recomendado para pacientes que não tenham sucesso ou sejam intolerantes a outros tratamentos para EM.

NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CLINICAL EXCELLENCE (NICE) (www.nice.org.uk) – REINO UNIDO

Natalizumabe indicado para tratamento em pacientes com EMRR de rápida evolução (2 ou mais recidivas incapacitantes em 1 ano e 1 ou mais lesões realçadas por gadolínio em uma imagem de cérebro obtida por Ressonância Magnética Nuclear) ou aumento significativo de lesões em T2 comparativamente com uma RMN anterior recente.

NATIONAL CENTRE FOR PHARMACOECONOMICS (NCPE) (<http://www.ncpe.ie>) – IRLANDA.

Não foram encontradas análises.

DEPARTMENT OF HEALTH AND AGING – THERAPEUTICS GOODS ADMINISTRATION – AUSTRALIAN GOVERNMENT (<http://www.tga.gov.au>) – Austrália

Não foram encontradas análises.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A evidência atualmente disponível sobre eficácia e segurança do natalizumabe para tratamento da Esclerose Múltipla é baseada em estudos observacionais, com nível de evidência 2C e grau de recomendação Bⁱ.

Os ECRs apresentados não alcançaram perfeitamente os critérios delimitados pelo PICO. Portanto, foram analisados estudos observacionais, considerados, nesse caso, o “*melhor nível de evidência científica disponível*”. Tais estudos sugerem que o natalizumabe demonstrou uma redução na taxa anual de surto e redução no EDSS (aproximadamente 0,5). Em alguns estudos isolados foi possível observar um percentual significativo de pacientes que ficaram livres de atividade clínica e radiológica da doença por aproximadamente 40 semanas e ausência de atividade da doença.

ⁱRelacionado a estudos observacionais do tipo “Observação de resultados terapêuticos”, da tabela da *Oxford Centre for Evidence Based Medicine*.

No entanto, deve-se considerar que a quantidade de pacientes que seriam beneficiados no SUS é maior do que o número apresentado e, conseqüentemente, o impacto orçamentário seria muito maior, comparado à terapia definida no protocolo vigente (Portaria SAS/MS nº 493, de 23 de setembro de 2010) ⁹.

Neste sentido, os resultados apresentados sugerem que o benefício obtido com a tecnologia proposta é pouco evidente devido à falta de evidências científicas, e não justifica sua incorporação em 2ª linha de tratamento, conforme solicitado pelo demandante.

7. RECOMENDAÇÃO DA CONITEC

O plenário da CONITEC, em sua 14ª reunião ordinária, recomendou a não incorporação do Natalizumabe 300 mg (Tysabri®) no SUS para o tratamento de Esclerose Múltipla Remitente Recorrente em segunda linha de tratamento, devido à falta de evidências científicas embasadas em estudos observacionais pouco consistentes; devido às limitações do estudo econômico, baseado em evidências para a primeira linha de tratamento; e pelo fato de já existir uma Linha de Cuidado estruturada no SUS, que está de acordo com diretrizes e consensos internacionais sobre o tratamento da doença. Portanto, a inclusão do Natalizumabe 300 mg (Tysabri®) em segunda linha de tratamento não agregaria benefícios substanciais ao tratamento hoje já disponibilizado no SUS.

8. CONSULTA PÚBLICA

A consulta pública foi realizada entre os dias 18/04/13 e 08/05/13. Foram recebidas 43 contribuições durante a consulta pública do relatório CONITEC nº 72, que tratou da demanda sobre “Natalizumabe 300mg (Tysabri®) para Esclerose Múltipla Remitente Recorrente em segunda linha de tratamento”. Somente foram consideradas as contribuições de consulta pública que foram encaminhadas no período estipulado e por meio do site da CONITEC, em formulário próprio.

Dentre as contribuições enviadas (gráfico 1), 26% (n=11) se referiram a contribuições de associações de pacientes, 26% (n= 11) de instituições de saúde/hospitais, 21% (n= 9) de instituições de ensino, 5% (n= 2) de empresas farmacêuticas e as demais de secretarias municipais e estaduais de saúde, além do Ministério da Saúde. Notou-se a ocorrência de preenchimento incorreto do formulário de consulta pública por alguns participantes (inclusão de contribuições não pertinentes ao tema) e a duplicação de algumas contribuições.

Contribuições Consulta Pública

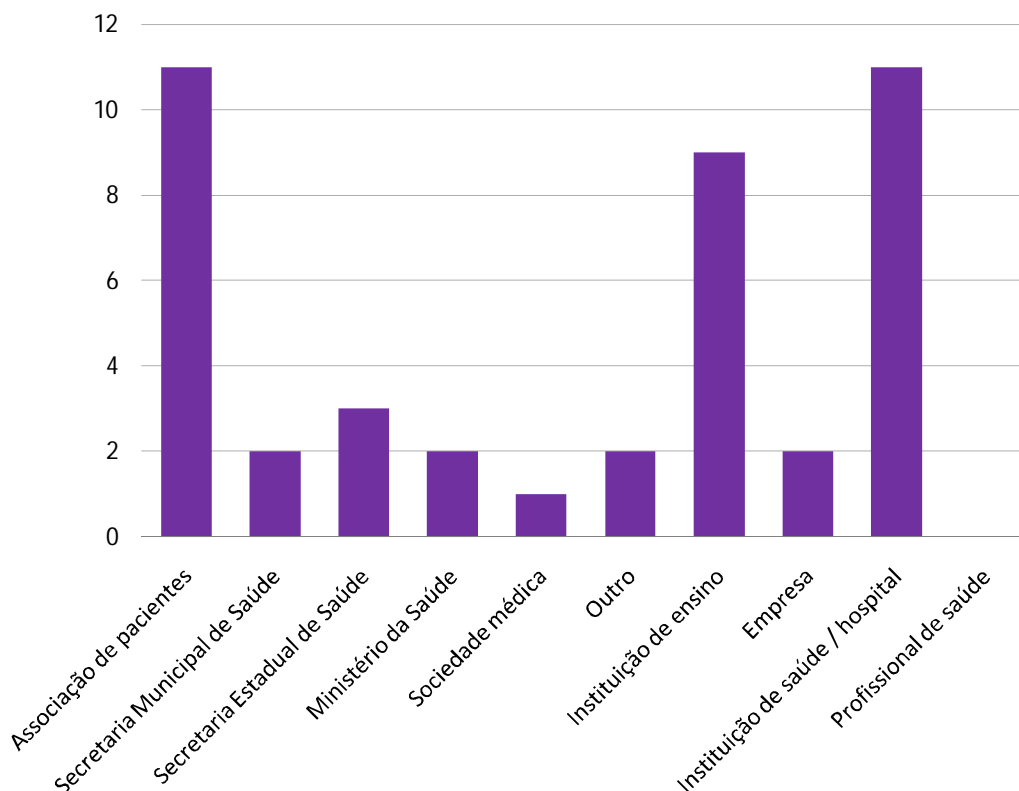


Grafico 1 – Número de contribuições recebidas por cada tipo de contribuinte.

As 43 contribuições foram analisadas pela Secretaria-Executiva e pelo Plenário da CONITEC, tendo sido agrupadas por tema. As sugestões relacionadas a cada tema também foram agrupadas por similaridade de conteúdo. Por fim, foi realizada a avaliação das sugestões, comentadas conforme a tabela 4.

Tabela 4. Resumo e principais contribuições da consulta pública

Participantes da consulta pública	Contribuições	Avaliação da Sugestão feita pela CONITEC

<p>Resumo das contribuições das Associações de pacientes</p>	<p>Afirmam ser importante a utilização do natalizumabe em segunda linha para a obtenção de melhores resultados evitando sequelas;</p> <p>Destacam a dificuldade atual de obtenção do medicamento;</p> <p>Relatam que os benefícios obtidos com o natalizumabe são confirmados através de Ressonância Magnética.</p>	<p>A CONITEC não recomendou a incorporação do Natalizumabe no SUS para o tratamento de EMRR em segunda linha de tratamento, devido à falta de evidências científicas, que foram embasadas em estudos observacionais pouco consistentes para avaliar o benefício da tecnologia na linha de tratamento proposta, ao estudo econômico apresentado que possui limitações por ter sido baseado em evidências para a primeira linha de tratamento, e pelo fato de já existir uma Linha de Cuidados estruturada, no SUS, que está de acordo com diretrizes e consensos internacionais sobre o tratamento da doença.</p>
<p>Resumo das contribuições médicas</p>	<p>Principais pontos apresentados pelos médicos nas contribuições apresentadas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eficaz no tratamento da EMRR; • A introdução precoce do natalizumabe pode trazer benefícios aos pacientes; • Ocorre melhora da escala funcional; • Controle de surtos e prevenção de atrofia; • Troca entre imunomoduladores não acarreta em diferença e a demora nesta situação acarreta em piora do quadro clínico dos pacientes; • O tratamento com natalizumabe evita acúmulo de incapacidade neurológica; • Pacientes demonstram melhora dos padrões radiológicos na RNM; • Deve ser indicado como 2ª linha nos casos que não houve resposta terapêutica ótima ou sub-ótima aos intêrferons ou acetato de glatirâmer. 	<p>Essa indicação não é o foco desta demanda para incorporação avaliada pela CONITEC, portanto, não será avaliado este pleito neste momento. No entanto, os autores das contribuições que consideram importante a utilização do Natalizumabe em casos inicialmente muito agressivos (EMRR de rápida evolução) podem encaminhar demanda à CONITEC de acordo com os requisitos estabelecidos no Decreto 7.646/11, explicitando e encaminhando evidências científicas que subsidiem o pleito para determinada linha de tratamento.</p> <p>Sobre a contribuição encaminhada, refere-se:</p> <p>Para o subgrupo de EMRR de rápida evolução o demandante submeteu processo para utilização em 1ª linha que se apresentou não conforme, pelas razões abaixo descritas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Em sua estratégia de busca por evidências científicas, não delimitou corretamente a população alvo, pacientes de rápida evolução da doença. Assim, os ensaios clínicos apresentados incluíram como população-alvo todo o grupo de pacientes e, apenas em sub-análises <i>post-hoc</i> foram realizadas inferências em relação ao grupo de interesse pleiteado na submissão; • O processo não apresentou estudos comparativos diretos ou indiretos entre a tecnologia proposta e as alternativas
	<p>Em 12 contribuições relataram seu grande interesse na incorporação de Natalizumabe em casos inicialmente muito agressivos (EMRR de rápida evolução).</p>	<p>Essa indicação não é o foco desta demanda para incorporação avaliada pela CONITEC, portanto, não será avaliado este pleito neste momento. No entanto, os autores das contribuições que consideram importante a utilização do Natalizumabe em casos inicialmente muito agressivos (EMRR de rápida evolução) podem encaminhar demanda à CONITEC de acordo com os requisitos estabelecidos no Decreto 7.646/11, explicitando e encaminhando evidências científicas que subsidiem o pleito para determinada linha de tratamento.</p> <p>Sobre a contribuição encaminhada, refere-se:</p> <p>Para o subgrupo de EMRR de rápida evolução o demandante submeteu processo para utilização em 1ª linha que se apresentou não conforme, pelas razões abaixo descritas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Em sua estratégia de busca por evidências científicas, não delimitou corretamente a população alvo, pacientes de rápida evolução da doença. Assim, os ensaios clínicos apresentados incluíram como população-alvo todo o grupo de pacientes e, apenas em sub-análises <i>post-hoc</i> foram realizadas inferências em relação ao grupo de interesse pleiteado na submissão; • O processo não apresentou estudos comparativos diretos ou indiretos entre a tecnologia proposta e as alternativas

		<p>terapêuticas disponíveis no SUS;</p> <ul style="list-style-type: none"> Os principais estudos citados e suas sub-análises foram os estudos pivotais de registro dos medicamentos junto à ANVISA, e não tinham como população-alvo a indicação pleiteada pelo demandante no processo. Deste modo, os estudos apresentados não eram aplicáveis ao pedido proposto.
Instituições de ensino	<p>"Sou favorável à incorporação do natalizumabe para tratamento de EM, como medicamento de segunda linha, o que estaria de acordo com artigos e protocolos internacionais, e com evidências de benefício aos pacientes".</p>	<p>Segundo o protocolo clínico do Ministério da Saúde (Portaria SAS/MS nº 493, de 23 de setembro de 2010)⁹ vigente e outros consensos²⁵, diretrizes nacionais⁵ e guidelines internacionais^{23,49}, recomenda-se que o natalizumabe seja iniciado em refratariedade ou falha terapêutica a betainterferonas e ao acetato de glatirâmer, em 3ª linha de tratamento.</p>
Empresa	<p>" (...) A utilização dos estudos pivotais avaliando ambas as drogas serviu como base para as probabilidades de eficácia dado que o comparador (placebo) bem como as características principais do pacientes recrutados nos mesmos (ex.: EDSS inicial, tempo de duração média da doença, taxa de surto média anterior ao estudo) são semelhantes, o que confere validade a esta abordagem. Outro fato que valida esta estratégia é a observação de que esta foi a solução adotada em diversos estudos econômicos, inclusive em análise comissionada pelo National Institute for Clinical Excellence (NICE), agora National Institute for Health and Care Excellence".</p>	<p>O National Institute For Health and Clinical Excellence (NICE) recomenda o natalizumabe apenas para o tratamento de pacientes com EMRR de rápida evolução, cuja definição ocorre por duas ou mais recidivas incapacitantes em 1 ano e uma ou mais lesões realçadas por gadolínio em uma imagem de cérebro obtida por RMN ou aumento significativo de lesões em T2 comparativamente com uma RMN anterior recente, como descrito no item 5 deste.</p>

Alguns artigos que foram citados ou anexados e encaminhados junto às contribuições durante a consulta pública já tinham sido avaliados e constam neste relatório. A busca realizada pelo demandante e avaliada pela Secretaria Executiva da CONITEC foi bastante ampla e nenhuma evidência relevante foi ignorada na análise. As contribuições que incluíram referências inéditas foram avaliadas, porém as mesmas não apresentaram fatos novos ou evidências. A empresa demandante apresentou documento, comentando as limitações dos estudos apontadas pela CONITEC. Todos os pontos foram avaliados, porém não se tratavam de fatos novos ou evidências adicionais.

9. DELIBERAÇÃO FINAL

Os membros da CONITEC presentes na 16ª reunião do plenário do dia 05/06/2013 deliberaram, por unanimidade, não recomendar o Natalizumabe para Esclerose Múltipla Remitente Recorrente (EMRR) em segunda linha de tratamento. Os membros solicitaram a revisão e atualização do PCDT do Ministério da Saúde vigente⁹ para Esclerose Múltipla.

Foi assinado o Registro de Deliberação nº 52/2013.

10. DECISÃO FINAL

PORTARIA Nº 42, DE 23 DE AGOSTO DE 2013

Decisão de não incorporar o medicamento natalizumabe 300mg para esclerose múltipla remitente recorrente em segunda linha de tratamento no Sistema Único de Saúde (SUS).

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

Art. 1º- Fica não incorporado o medicamento natalizumabe 300mg para esclerose múltipla emitente recorrente em segunda linha de tratamento no SUS.

Art. 2º- O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) sobre esse medicamento estará disponível no endereço eletrônico: http://portal.saude.gov.br/portal/saude/Gestor/area.cfm?id_area=1611

Art. 3º- A matéria poderá ser submetida a novo processo de avaliação pela CONITEC caso sejam apresentados fatos novos que possam alterar o resultado da análise efetuada.

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

CARLOS AUGUSTO GRABOIS GADELHA

11. ANEXO

- 1 Hafler DA, Slavik JM, Anderson DE, O'Connor KC, De JP & Baecher-Allan C. Multiple sclerosis. *Immunology Review*. 2005; 204:208-231.
- 2 Natalizumab for the treatment of adults with highly active relapsing-remitting multiple sclerosis. NICE technology appraisal guidance 127. 2010. Disponível em: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11822/36136/36136.pdf>
- 3 Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet*. 2002; 359:1221-31.
- 4 Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, Weinshenker BG. Multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2000; 343(13):938-52.
- 5 Machado S et al. *Recomendações Esclerose Múltipla*. São Paulo: Manual de recomendações da Academia Brasileira de Neurologia (ABN); 2012.
- 6 McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2001 Jul; 50(1):121-7.
- 7 Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol*. 2011 Feb; 69(2):292-302.
- 8 Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology*. 1996 Apr; 46(4):907-11.
- 9 *Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas. Esclerose Múltipla*. Secretaria de Atenção Saúde. Brasília: Ministério da Saúde; 2010; Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/pcdt_esclerose_multipla.pdf.
- 10 Sá MJ. Physiopathology of symptoms and signs in multiple sclerosis. *Arq Neuropsiquiatr*. 2012; 70(9):733-740.
- 11 Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 1983 Nov;33(11):1444-52.
- 12 *Atlas Multiple Sclerosis Resources in the World 2008*. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2008.
- 13 Cristiano E, Patrucco L, Rojas JI. A systematic review of the epidemiology of multiple sclerosis in South America. *Eur J Neurol*. 2008; Dec;15(12):1273-8.
- 14 Callegaro D, Goldbaum M, Morais L, Tilbery CP, Moreira MA, Gabbai AA, et al. The prevalence of multiple sclerosis in the city of Sao Paulo, Brazil, 1997. *Acta Neurol Scand*. 2001; Oct;104(4):208-13.
- 15 Fragoso YD, Fiore AP. Description and characteristics of 81 patients attending the Reference Center for Multiple Sclerosis of the coastal region of the state of Sao Paulo-Brazil. *Arq Neuropsiquiatr*. 2005 Sep; 63(3B):741-4.
- 16 Ribeiro SB, Maia DF, Ribeiro JB, Cardoso FA, Silva C. Clinical and epidemiological profile of patients with multiple sclerosis in Uberaba, Minas Gerais, Brazil. *Arq Neuropsiquiatr*. 2011 Apr; 69(2A):184-7.
- 17 Ferreira ML, Machado MI, Vilela ML, Guedes MJ, Ataíde L, Jr., Santos S, et al. Epidemiology of 118 cases of multiple sclerosis after 15 years of follow-up on the reference center of Hospital da Restauracao, Recife, Pernambuco, Brazil. *Arq Neuropsiquiatr*. 2004 Dec; 62(4):1027-32.
- 18 Moreira MA, Felipe E, Mendes MF, Tilbery CP. Multiple sclerosis: descriptive study of its clinical forms in 302 cases. *Arq Neuropsiquiatr*. 2000 Jun; 58(2B):460-6.

- 19 Arruda WO, Scola RH, Teive HA, Werneck LC. Multiple sclerosis: report on 200 cases from Curitiba, Southern Brazil and comparison with other Brazilian series. *Arq Neuropsiquiatr*. 2001 Jun; 59(2-A): 165-70.
- 20 Alves-Leon SV, Malfetano FR, Pimentel ML, Estrada CL, Pereira VC, Liem AM, et al. Multiple sclerosis outcome and morbi-mortality of a Brazilian cohort patients. *Arq Neuropsiquiatr*. 2008 Sep; 66(3B):671-7.
- 21 Cardoso E, Fukuda T, Pereira J, Seixas J, Miranda R, Rodrigues B, et al. Clinical and epidemiological profile of multiple sclerosis in a reference center in the State of Bahia, Brazil. *Arq Neuropsiquiatr*. 2006 Sep; 64(3B):727-30.
- 22 Finkelsztejn A, Cristovam R do A, Moraes GS, Lopes MG, Silva AV, Garcia MS, et al. Clinical features of multiple sclerosis in the south of Brazil: a partial analysis. *Arq Neuropsiquiatr*. 2009 Dec; 67(4):1071-5.
- 23 Multiple Sclerosis. National clinical guideline for diagnosis and management in primary and secondary care. Royal College of Physicians of London. 2004.
- 24 Goodin DS, Frohman EM, Garmany GP, Jr., Halper J, Likosky WH, Lublin FD, et al. Disease modifying therapies in multiple sclerosis: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the MS Council for Clinical Practice Guidelines. *Neurology*. 2002 Jan 22; 58(2):169-78.
- 25 Lana-Peixoto MA, Callegaro D, Moreira MA, Campos GB, Marchiori PE, Gabbai AA, et al. The BCTRIMS Expanded Consensus on treatment of multiple sclerosis: III. Evidence and recommendation-based guidelines. *Arq Neuropsiquiatr*. 2002 Sep; 60(3-B):881-6.
- 26 Wiendl H, Toyka KV, Rieckmann P, Gold R, Hartung HP, Hohlfeld R. Basic and escalating immunomodulatory treatments in multiple sclerosis: current therapeutic recommendations. *J Neurol*. 2008 Oct; 255(10):1449-63.
- 27 Goodin DS, Arnason BG, Coyle PK, Frohman EM, Paty DW. The use of mitoxantrone (Novantrone) for the treatment of multiple sclerosis: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2003 Nov 25; 61(10):1332-8.
- 28 Marriott JJ, Miyasaki JM, Gronseth G, O'Connor PW. Evidence Report: The efficacy and safety of mitoxantrone (Novantrone) in the treatment of multiple sclerosis: Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2010 May 4; 74(18):1463-70.
- 29 Casetta I, Iuliano G, Filippini G. Azathioprine for multiple sclerosis; discussion 2. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009 Feb;80(2):131-2;
- 30 Filippini G, Munari L, Incorvaia B, Ebers GC, Polman C, D'Amico R, et al. Interferons in relapsing remitting multiple sclerosis: a systematic review. *Lancet*. 2003 Feb 15; 361(9357):545-52.
- 31 La Mantia L, Munari LM, Lovati R. Glatiramer acetate for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010(5):CD004678.
- 32 Ilaria C, Gerardo I, Filippini G, et.al. Azathioprine for multiple sclerosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. In: The Cochrane Library, Issue 3, Art.No. CD003982.
- 33 Bosca I, Pascual AM, Casanova B, et.al. Four new cases of therapy-related acute promyelocytic leukemia after mitoxantrone. *Neurology* 2008;71:457-458.
- 34 Ciccone A, Beretta S, Brusafferri F, Galea I, Protti A, Spreafico C. Corticosteroids for the long-term treatment in multiple sclerosis. In: *Cochrane database of systematic reviews (on line)* 2008:1 (CD006264).
- 35 The IFNB Multiple Sclerosis Study Group. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis: I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 1993; 43:655-661.
- 36 Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, et al. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in exacerbating-remitting multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1996; 39:285-294.

- 37 Li DKB, Paty DW, UBC MS/MRI Analysis Research Group, PRISMS Study Group. MRI results of the PRISMS trial: a randomized, doubleblind, placebo-controlled study of interferon beta-1a subcutaneously in MS. *Ann Neurol* 1999; 46:197-206.
- 38 Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, et al. Extended use of glatiramer acetate (Copaxone) is well tolerated and maintains its clinical effect on multiple sclerosis relapse rate and degree of disability. *Neurology* 1998; 50:701-708.
- 39 Polman CH, O'Connor PW, Havdova E, et.al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *NEJM* 2006; 354:899-910.
- 40 Rudick RA, Stuart WH, Calabresi PA, et.al. Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. *NEJM* 2006; 354:911-923.
- 41 Goodman AD, Rossman H, Miller A, et.al. GLANCE - results of a phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Neurology* 2009; 72:806-812.
- 42 Tubridy N, Behan PO, Capildeo R, et.al. The effect of anti-alpha4 integrin antibody on brain lesion activity in MS. *Neurology* 1999; 53:466-472.
- 43 Dalton CM, Miszkiel KA, Barke GJ, et.al. Effect of natalizumab on conversion of gadolinium enhancing lesions to T1 hypointense lesions in relapsing multiple sclerosis. *J Neurol* 2004; 251:407-413.
- 44 Yousry TA, Major EO, Ryschkewitsch C et al. Evaluation of patients treated with natalizumab for progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med* 2006; 354:924-33.
- 45 Filippini G, Munari L, Incorvaia B, et.al. Interferons in relapsing remitting MS: a systematic review. *Lancet* 2003; 361:1825.
46. O'Connor P, Filipi M, Arnason B, Comi G, Cook S, Goodin D et. al. 250 micrograms or 500 micrograms interferon-beta 1b versus 20 mg glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis: a prospective, randomized, multicenter study. *The Lancet Neurology* 2009;8:889-897.
- 47 Mikol DD, Barkhof F, Chang P, Coyle PK, Jeffery DR, Schwid SR, Stubinski B, Uitdehaag BM; REGARD study group. Comparison of subcutaneous interferon beta-1a with glatiramer acetate in patients with relapsing multiple sclerosis (the REbif vs Glatiramer Acetate in Relapsing MS Disease [REGARD] study): a multicentre, randomised, parallel, open-label trial. *Lancet Neurol.* 2008 Oct;7(10):903-14.
- 48 Hemmer B, Stuve O, Kieseier B. Immune response to immunotherapy: the role of neutralizing antibodies to interferon beta in the treatment of multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2005; 4:403-412.
- 49 Goodin DS, Frohman EM, Garmany GP Jr, et al. Disease modifying therapies in multiple sclerosis: Subcommittee of the American Academy of Neurology and the MS Council for Clinical Practice Guidelines. *Neurology* 2002; 58:169-178.
- 50 Bula do medicamento Tysabri® (natalizumabe). Biogen idec. Disponível em: <http://www.programabia.com.br/print.php?id=22&cat=8>. Acessado em: 15/03/2013.
- 51 Oturai AB, Koch-Henriksen N, Petersen T, Jensen PE, Sellebjerg F, Sorensen PS. Efficacy of natalizumab in multiple sclerosis patients with high disease activity: a Danish nationwide study. *Eur J Neurol.* 2009 Mar; 16(3):420-3.
- 52 Putzki N, Kollia K, Woods S, Igwe E, Diener HC, Limmroth V. Natalizumab is effective as second line therapy in the treatment of relapsing remitting multiple sclerosis. *Eur J Neurol.* 2009 Mar; 16(3):424-6.
- 53 Outteryck O, Ongagna JC, Zephir H, Fleury MC, Lacour A, Blanc F, et al. Demographic and clinic characteristics of French patients treated with natalizumab in clinical practice. *J Neurol.* 2010 Feb; 257(2):207-11.
- 54 Putzki N, Yaldizli O, Maurer M, Cursiefen S, Kuckert S, Klawe C, et al. Efficacy of natalizumab in second line therapy of relapsing-remitting multiple sclerosis: results from a multi-center study in German speaking countries. *Eur J Neurol.* 2010 Jan; 17(1):31-7.

- 55 Castillo-Trivino T, Mowry EM, Gajofatto A, Chabas D, Crabtree-Hartman E, Cree BA, et al. Switching multiple sclerosis patients with breakthrough disease to second-line therapy. *PLoS One*. 2011; 6(2):e16664.
- 56 Castillo-Trivino T, Mowry EM, Gajofatto A, Chabas D, Crabtree-Hartman E, Cree BA, et al. Switching multiple sclerosis patients with breakthrough disease to second-line therapy. *PLoS One*. 2011; 6(2):e16664.
- 57 Rio J, Tintore M, Sastre-Garriga J, Nos C, Castillo J, Tur C, et al. Change in the clinical activity of multiple sclerosis after treatment switch for suboptimal response. *Eur J Neurol*. 2012 Jun; 19(6):899-904.
- 58 Lanzillo R, Bonavita S, Quarantelli M, Vacca G, Lus G, Amato L, et al. Natalizumab is effective in multiple sclerosis patients switching from other disease modifying therapies in clinical practice. *Neurol Sci*. 2012 Apr 22.
- 59 Prosperini L, Gianni C, Leonardi L, De Giglio L, Borriello G, Galgani S, et al. Escalation to natalizumab or switching among immunomodulators in relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2012 Jan; 18(1):64-71.
- 60 Laffaldano P, Viterbo RG, Paolicelli D, Lucchese G, Portaccio E, Goretti B, et al. Impact of natalizumab on cognitive performances and fatigue in relapsing multiple sclerosis: a prospective, open-label, two years observational study. *PLoS One*. 2012; 7(4):e35843.
- 61 Ministério da Saúde - Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos - Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes Metodológicas: Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde (2009).
- 62 Prescott JD, Factor S, Pill M, Levi GW. Descriptive analysis of the direct medical costs of multiple sclerosis in 2004 using administrative claims in a large nationwide database. *J Manag Care Pharm*. 2007 Jan-Feb; 13(1):44-52.
- 63 Kobelt G, Berg J, Lindgren P, Jonsson B, Stawiarz L, Hillert J. Modeling the cost-effectiveness of a new treatment for MS (natalizumab) compared with current standard practice in Sweden. *Mult Scler*. 2008 Jun; 14(5):679-90.
- 64 Goodin DS, Cohen BA, O'Connor P, Kappos L, Stevens JC. Assessment: the use of natalizumab (Tysabri) for the treatment of multiple sclerosis (an evidence-based review): report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2008 Sep 2; 71(10):766-73.
- 65 Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, Ford CC, Goldstein J, Lisak RP, et al. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind placebo-controlled trial. The Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology*. 1995 Jul; 45(7):1268-76.
- 66 Bloomgren G, Richman S, Hotermans C, Subramanyam M, Goelz S, Natarajan A, et al. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med*. 2012 May 17; 366(20):1870-80.
- 67 Gani R, Giovannoni G, Bates D, Kemball B, Hughes S, Kerrigan J. Cost-effectiveness analyses of natalizumab (Tysabri) compared with other disease-modifying therapies for people with highly active relapsing-remitting multiple sclerosis in the UK. *Pharmacoeconomics*. 2008; 26(7):617-27.
- 68 Vermersch P, Kappos L, Gold R, Foley JF, Olsson T, Cadavid D, et al. Clinical outcomes of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Neurology*. 2011 May 17; 76(20):1697-704.
- 69 Mauskopf JA, Sullivan SD, Annemans L, Caro J, Mullins CD, Nuijten M, et al. Principles of good practice for budget impact analysis: report of the ISPOR Task Force on good research practices--budget impact analysis. *Value Health*. 2007 Sep-Oct; 10(5):336-47.

70 Ministério da Saúde. Secretaria Executiva. DATASUS. Informações de Saúde. Taxa de mortalidade específica por doenças do aparelho circulatório. Acesso em 19 de março de 2013. Disponível em: <http://www.tabanet.datasus.gov.br>

71 Miller DH, Khan OA, Sheremata WA, Blumhardt LD, Rice GP, Libonati MA, et al. A controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2003 Jan 2; 348(1):15-23.

72 Rudick RA, Miller D, Hass S, Hutchinson M, Calabresi PA, Confavreux C, et al. Healthrelated quality of life in multiple sclerosis: effects of natalizumab. *Ann Neurol*. 2007 Oct; 62(4):335-46.

73 Hutchinson M, Kappos L, Calabresi PA, Confavreux C, Giovannoni G, Galetta SL, et al. The efficacy of natalizumab in patients with relapsing multiple sclerosis: subgroup analyses of AFFIRM and SENTINEL. *J Neurol*. 2009 Mar; 256(3):405-15.

74 Havrdova E, Galetta S, Hutchinson M, Stefoski D, Bates D, Polman CH, et al. Effect of natalizumab on clinical and radiological disease activity in multiple sclerosis: a retrospective analysis of the Natalizumab Safety and Efficacy in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (AFFIRM) study. *Lancet Neurol*. 2009 Mar; 8(3):254-60.

75 Phillips JT, Giovannoni G, Lublin FD, O'Connor PW, Polman CH, Willoughby E, et al. Sustained improvement in Expanded Disability Status Scale as a new efficacy measure of neurological change in multiple sclerosis: treatment effects with natalizumab in patients with relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2011 Aug;17(8):970-9.

76 Weinstock-Guttman B, Galetta SL, Giovannoni G, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, et al. Additional efficacy endpoints from pivotal natalizumab trials in relapsing-remitting MS. *J Neurol*. 2012 May; 259(5):898-905.

12.ANEXO

Tabela estudos excluídos – Natalizumabe 2ª linha

Estudos	Justificativa
Tubridy e colaboradores (1999)⁴²	Não incluiu pacientes na 2ª linha de tratamento. Critérios de exclusão: receber ou ter recebido imunossupressores nos últimos 6 meses, incluindo betainterferona.
Miller e colaboradores (2003)⁷¹	Não incluiu pacientes na 2ª linha de tratamento. Pacientes eram inelegíveis se tivessem recebido imunossupressores ou tratamentos imunomoduladores dentro dos últimos 3 meses.
AFFIRM (Polman et al., 2006)³⁹	Não incluiu pacientes na 2ª linha de tratamento. Critérios de exclusão: tratamento com betainterferona, acetato de glatirâmer, ciclosporina, azatioprina, metotrexato ou imunoglobulina intravenosa nos últimos 6 meses e tratamento prévio com betainterferona, acetato de glatirâmer ou ambos durante mais de seis meses também foram excluídos.
SENTINEL (Rudick et al., 2006)⁴⁰	Comparou a combinação betainterferona -1a + natalizumabe vs betainterferona -1a + placebo. A solicitação para incorporação diz respeito à monoterapia e não à terapia combinada.
Rudick e colaboradores (2007)⁷²	Estudo sobre o impacto do natalizumabe na qualidade de vida de pacientes com esclerose múltipla, a partir dos dados dos estudos AFFIRM e SENTINEL.
Hutchinson e colaboradores (2009)⁷³	Análise post hoc dos estudos AFFIRM e SENTINEL.
Havrdova e colaboradores (2009)⁷⁴	Análise post hoc do estudo AFFIRM.
GLANCE (Goodman et al., 2009)⁴¹	Estudo fase II comparando a combinação glatirâmer + natalizumabe vs glatirâmer + placebo.
Phillips e colaboradores (2011)⁷⁵	Avaliou a utilidade da escala EDSS – <i>Expanded Disability Status Scale</i> .
Weinstock-Guttman e colaboradores (2012)⁷⁶	Análise de desfechos terciários dos estudos AFFIRM e SENTINEL.