

# **Natalizumabe no tratamento de pacientes com esclerose múltipla remitente-recorrente grave com rápida evolução**

**Parte clínica**

**Abril de 2019**

## SUMÁRIO

<b>LISTA DE SIGLAS E ABREVIACÕES .....</b>	<b>6</b>
<b>LISTA DE TABELAS.....</b>	<b>9</b>
<b>LISTA DE FIGURAS.....</b>	<b>11</b>
<b>1 CONTEXTO .....</b>	<b>13</b>
1.1 Objetivo do parecer .....	13
<b>2 DESCRIÇÃO DA DOENÇA RELACIONADA À UTILIZAÇÃO DA TECNOLOGIA.....</b>	<b>14</b>
2.1 Visão geral da doença .....	14
2.2 Epidemiologia.....	14
2.3 Formas da doença e manifestações clínicas .....	15
Esclerose múltipla remitente recorrente altamente ativa.....	17
2.4 Diagnóstico.....	18
Instrumentos para avaliação de incapacidade específicos para esclerose múltipla.....	19
2.5 Impacto da doença.....	23
2.6 Tratamentos atualmente utilizados no cenário brasileiro .....	28
<i>Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas do SUS .....</i>	<i>28</i>
<i>Academia Brasileira de Neurologia .....</i>	<i>30</i>
<i>Terapias disponíveis na saúde suplementar.....</i>	<i>30</i>
2.7 Necessidades não atendidas .....	31
<b>3 DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA PROPOSTA .....</b>	<b>32</b>
3.1 Posologia e modo de administração .....	32
3.2 Mecanismo de ação .....	32
3.3 Recomendações de outras agências internacionais .....	34
<b>4 EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS .....</b>	<b>35</b>

4.1	Questão do Estudo .....	35
4.1.1	Intervenção .....	35
4.1.2	População .....	35
4.1.3	Comparação .....	35
4.2	Estratégia de busca .....	36
4.2.1	Fontes de dados .....	36
4.2.2	Vocabulário controlado .....	36
4.3	Critérios de seleção e exclusão dos artigos.....	39
4.4	Critérios de qualidade .....	39
4.4.1	Avaliação crítica.....	39
4.4.2	Qualidade da evidência .....	40
4.5	Resultados da busca realizada .....	41
4.5.1	Seleção dos artigos.....	41
4.5.2	Descrição dos estudos selecionados .....	42
4.6	Outras evidências .....	50
<b>5</b>	<b>Recomendação de agências internacionais de ats.....</b>	<b>56</b>
<b>6</b>	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>56</b>
<b>7</b>	<b>AVALIAÇÃO econômica .....</b>	<b>57</b>
7.1	Objetivo .....	57
7.2	População-alvo .....	58
7.3	Horizonte da análise.....	58
7.4	Perspectiva .....	58
7.5	Comparadores .....	58

7.6	Taxa de desconto .....	59
7.7	Desfechos considerados.....	59
7.8	Modelo econômico .....	59
7.9	Dados de eficácia.....	63
7.9.1	Características da população .....	63
7.9.2	Progressão da incapacidade.....	65
7.9.3	Surtos relacionados a EM.....	68
7.9.4	Descontinuação do tratamento .....	69
7.9.5	Mortalidade.....	69
7.9.6	Leucoencefalopatia multifocal progressiva (LEMP) .....	70
7.9.7	Valores de utilidade.....	71
7.10	Dados de Custo.....	71
7.10.1	Custo de monitoramento .....	72
7.10.2	Custo por estado de EDSS .....	73
7.10.3	Custo de LEMP.....	73
7.10.4	Custo de manejo dos surtos relacionados a EM .....	74
7.11	Resultados .....	74
7.12	Análise de sensibilidade .....	75
<b>8</b>	<b>Análise de impacto orçamentário .....</b>	<b>76</b>
8.1	Objetivo .....	76
8.2	População elegível.....	76
8.3	Custos assumidos .....	77
8.4	Resultados .....	78

<b>9</b>	<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>78</b>
	<b>ANEXO 1. BASES DE DADOS PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS.....</b>	<b>86</b>
	<b>ANEXO 2. FICHAS DE AVALIAÇÃO CRÍTICA DOS ESTUDOS ANALISADOS .....</b>	<b>87</b>
	<b>ANEXO 3. NÍVEIS DE EVIDÊNCIA CIENTÍFICA SEGUNDO A CLASSIFICAÇÃO DE <i>OXFORD CENTER FOR EVIDENCE-BASED MEDICINE</i>.....</b>	<b>93</b>
	<b>ANEXO 4. ESTUDOS EXCLUÍDOS .....</b>	<b>94</b>

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIações

<b>AAN</b>	<i>American Academy of Neurology</i>
<b>ABN</b>	Associação Brasileira de Neurologia
<b>ANS</b>	Agência Nacional de Saúde Suplementar
<b>ANVISA</b>	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
<b>AV</b>	Acuidade visual
<b>CONITEC</b>	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias
<b>CRD</b>	<i>Centre for Reviews and Dissemination</i>
<b>CS-1</b>	Segmento de ligação-1
<b>DEAs</b>	Descontinuação por eventos adversos
<b>DP</b>	Desvio padrão
<b>EA</b>	Evento adverso
<b>EAN</b>	<i>European Academy of Neurology</i>
<b>ECG</b>	eletrocardiograma
<b>ECR</b>	Ensaio clínico randomizado
<b>ECTRIMS</b>	<i>European Committee of Treatment and Research in Multiple Sclerosis</i>
<b>EDSS</b>	Escala Expandida de Estado de Incapacidade
<b>EM</b>	Esclerose múltipla
<b>EMA</b>	<i>European medicines agency</i>
<b>EMPP</b>	Esclerose múltipla primariamente progressiva
<b>EMRR</b>	Esclerose múltipla remitente-recorrente
<b>EMSP</b>	Esclerose múltipla secundariamente progressiva
<b>EQ-5D</b>	<i>Euroqol 5 Dimensions Questionnaire</i>
<b>FDA</b>	<i>Food and Drug Administration</i>
<b>Fng</b>	Fingolimode
<b>GLA</b>	Glatirâmer
<b>HR</b>	<i>Hazard ratio</i>

<b>IC</b>	Intervalo de confiança
<b>ICr</b>	Intervalo de credibilidade
<b>IFN- <math>\beta</math></b>	Betainterferona
<b>IgG4k</b>	Anticorpo monoclonal recombinante humanizado anti-integrina $\alpha 4$
<b>JCV</b>	Vírus John Cunningham
<b>LILACS</b>	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
<b>LMP</b>	Leucoencefalopatia multifocal progressiva
<b>Mad CAM-1</b>	Molécula-1 de adesão às células de adressina da mucosa
<b>MCS</b>	Componente mental
<b>MS</b>	Ministério da Saúde
<b>MSIF</b>	Federação Internacional de Esclerose Múltipla
<b>MSQLI</b>	<i>Multiple Sclerosis Quality of Life Inventory</i>
<b>MSQOL54</b>	<i>Multiple Sclerosis Quality of Life-54</i>
<b>NA</b>	Não se aplica
<b>ND</b>	Não disponível
<b>NEDA-3</b>	“Ausência de evidência de atividade da doença”
<b>NICE</b>	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
<b>NS</b>	Não significativo
<b>Ntz</b>	Natalizumabe
<b>OR</b>	<i>Odds ratio</i>
<b>PBAC</b>	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
<b>PCDT</b>	Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
<b>QVRS</b>	Qualidade de vida relacionada à saúde
<b>RM</b>	Ressonância magnética
<b>RR</b>	Risco relativo
<b>RS</b>	Revisão sistemática
<b>RT</b>	Razão de taxas
<b>S1P</b>	Esfingosina 1-fosfato

<b>SF</b>	Sistemas funcionais
<b>SF-12</b>	<i>Medical outcome study short form-12 itens</i>
<b>SF-36</b>	<i>Medical outcome study short form-36 itens</i>
<b>SIGN</b>	<i>Scottish intercollegiate guidelines network</i>
<b>SIP</b>	<i>Sickness impact profile</i>
<b>SNC</b>	Sistema nervoso central
<b>SUCRA</b>	<i>Surface under the cumulative ranking</i>
<b>SUS</b>	Sistema Único de Saúde
<b>TAS</b>	Taxa anualizada de surto
<b>TMD</b>	Terapias modificadoras da doença
<b>VCAM-1</b>	Molécula-1 de adesão às células vasculares



## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1. Critérios de McDonald para diagnóstico da EM, revisados e adaptados (19)</b> .....	18
<b>Tabela 2. Escala de EDSS- sistemas funcionais para a escala EDSS.(2)</b> .....	19
<b>Tabela 3. Interpretação dos sistemas funcionais e escala de EDSS. (2)</b> .....	22
Tabela 4. Terapias incorporados pelo SUS para o tratamento da EM. Ministério da Saúde, 2018. (2,34) .....	28
Tabela 5. Questão estruturada no formato PICO. ....	35
Tabela 6. Termos utilizados nas estratégias de busca. ....	37
Tabela 7. Estratégias de busca. ....	38
Tabela 8. Publicações incluídas na revisão da literatura após avaliação do texto completo. ....	42
Tabela 9. Desfechos de eficácia em dois anos. Hutchinson, 2009. (46) .....	44
Tabela 10. Eventos adversos sérios que ocorreram em $\geq 10$ pacientes. Kappos, 2018. (54).....	53
Tabela 11. Infecções oportunistas, neoplasias e LMP. Kappos, 2018. (54) .....	54
Tabela 1. Características demográficas da população modelada. (46).....	65
Tabela 2. Matriz de transição entre estados de EDSS.....	67
Tabela 3. Efeitos do tratamento aplicados aos dados da história natural da doença. ....	68
Tabela 4. Taxa de surtos anualizada por EDSS (pacientes sem tratamento). ....	68
Tabela 5. Efeitos do tratamento – Taxa de surtos. ....	69
<b>Tabela 6. Multiplicadores de mortalidade para EMRR. (76)</b> .....	70
<b>Tabela 7. Probabilidade anual de incidência de LEMP associada ao natalizumabe.</b> .....	70
<b>Tabela 8. Utilidades – sem ocorrência de surtos.</b> .....	71
<b>Tabela 9. Utilidades – com ocorrência de surtos.</b> .....	71
<b>Tabela 10. Custo do medicamento.</b> .....	72

<b>Tabela 11. Custo de monitoramento com natalizumabe.....</b>	<b>72</b>
<b>Tabela 12. Custo por EDSS.....</b>	<b>73</b>
<b>Tabela 13. Resultados de custo-efetividade.....</b>	<b>74</b>
Tabela 1. Premissas para o cálculo do impacto orçamentário. ....	76
Tabela 2. População com EMRRAA .....	77
Tabela 3. Resultado da análise de impacto orçamentário .....	78

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Prevalência da EM por 100.000 indivíduos. MSIF, 2013. (8) .....	15
Figura 2. Curso clínico da esclerose múltipla. (16) .....	16
Figura 3. Acometimentos comuns de EM. MSIF, 2013. (8) .....	17
Figura 4. Utilidade por nível de incapacidade da EM. Silva, 2016. (26) .....	25
Figura 5. Efeito da incapacidade na utilidade <sup>1</sup> . Kobelt, 2018. (27) .....	25
Figura 6. Gravidade da fadiga e das dificuldades cognitivas por escore de EDSS. Kobelt, 2019 (27) .....	26
Figura 7. Proporção de pacientes em idade ativa e empregados/autônomos. ....	27
Figura 8. Média dos custos totais anuais por nível de EDSS (reais 2016; R\$). Kobelt, 2018. (27) .....	28
Figura 9. Mecanismo de ação de natalizumabe. Selewski, 2010. (41) .....	34
<b>Figura 10. Fluxograma para elaboração da qualidade de evidência. Ministério da Saúde, 2014.</b> (45) .....	41
Figura 11. Fluxograma de seleção de estudos de eficácia e segurança. ....	42
Figura 12. Ausência de atividade da doença de acordo com medida composta de parâmetros clínicos e radiológicos e ano para pacientes com doença altamente ativa. Havrdova, 2009. (47) .....	46
<b>Figura 13. Ausência de evidência de atividade da doença segundo tratamento. Prosperini,</b> <b>2016. (50) .....</b>	49
Figura 14. Probabilidade de descontinuação do tratamento com natalizumabe ao longo do tempo. Trojano, 2017. (53) .....	51
Figura 15. Razões para descontinuação do tratamento ao longo do tempo. Trojano, 2017. (53) .....	52

Figura 16. Número acumulado de pacientes por período de exposição a natalizumabe ao longo do tempo. Giovannoni, 2018 (55) .....	55
Figura 17. Incidência de LEMP por período de exposição de natalizumabe. Giovannoni, 2018 (55) .....	55
Figura 1. Estrutura do modelo – Com a incorporação de natalizumabe para EMRR altamente ativa.....	62
Figura 2. Estrutura do modelo – Sem a incorporação de natalizumabe para EMRR altamente ativa.....	63
Figura 3. Resultado da análise de sensibilidade probabilística – Desfecho: AVAQ.....	75

# **1 CONTEXTO**

## **1.1 Objetivo do parecer**

Este parecer tem como objetivo avaliar a eficácia e segurança de natalizumabe na prevenção de surtos e diminuição da progressão da incapacidade em pacientes com esclerose múltipla remitente-recorrente grave de 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 ressonância magnética nuclear ou um aumento significativo das lesões em T2 comparadas a uma ressonância magnética nuclear anterior recente, daqui em diante denominada esclerose múltipla remitente recorrente altamente ativa ou EMRRAA.

## **2 DESCRIÇÃO DA DOENÇA RELACIONADA À UTILIZAÇÃO DA TECNOLOGIA**

### **2.1 Visão geral da doença**

A EM é uma doença inflamatória crônica, de origem autoimune, que acomete o SNC, especificamente as regiões com substância branca, rica em mielina axonal, causando a desmielinização e inflamação do tecido nervoso. Afeta, comumente, adultos em idade ativa, na faixa de 18 a 55 anos de idade. (1,2)

A etiologia da EM não é bem compreendida, mas evidências sugerem que sua ocorrência esteja relacionada tanto a fatores genéticos como ambientais. Fatores sociais, nutrição, exposição à luz solar, exercício, estresse e condições de higiene e cuidados pessoais podem precipitar a doença e modular a taxa de progressão. (3) Outros fatores ambientais possivelmente relacionados são infecção prévia pelo vírus Epstein-Barr, deficiência de vitamina D, mononucleose e tabagismo. (3–5)

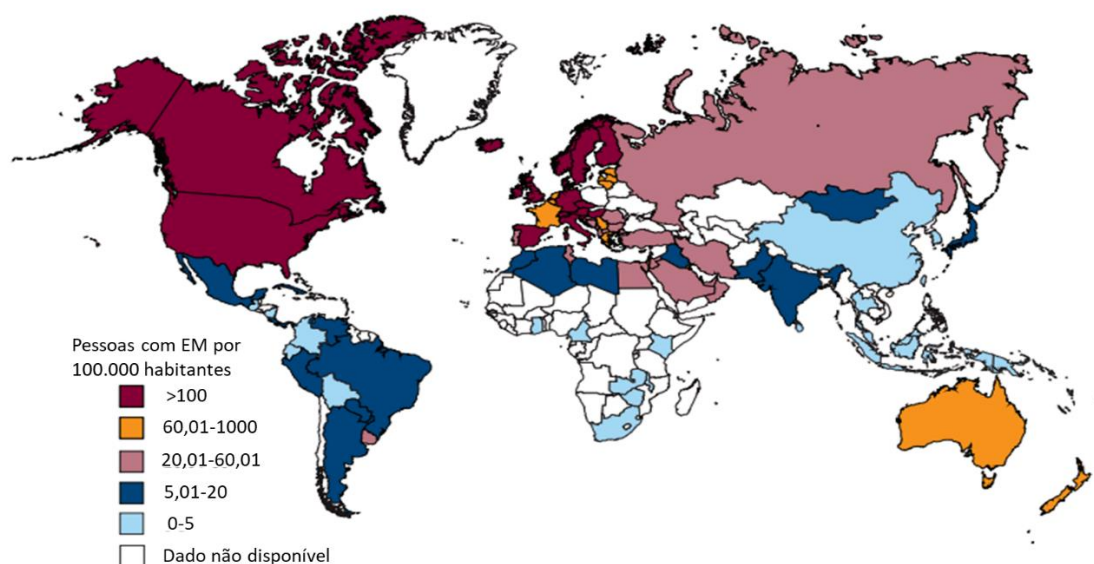
Os pacientes com EM podem apresentar perda parcial ou completa das funções motoras, controladas pelo SNC, e o curso desta doença pode seguir várias formas clínicas, com sinais e sintomas diversos. (1,2)

O conhecimento da EM como doença inflamatória, de fundo autoimune e também neurodegenerativa tem importantes implicações terapêuticas. A proteção e reparação do SNC podem ser tão importantes quanto o controle da inflamação no tratamento desta doença. Atualmente, muitos medicamentos vêm sendo utilizados para aliviar os sintomas e modificar o curso da doença, uma vez que não há cura descrita para a EM. (1)

### **2.2 Epidemiologia**

A EM apresenta uma grande variação de prevalência e incidência no mundo (Figura 1). Para 2013, estimou-se que cerca de 2,3 milhões de pessoas viviam com EM no mundo. (6,7) A prevalência média mundial desta doença cresceu de 30 para 33 casos a cada 100.000 habitantes entre 2008 e 2013. (3,8) É uma doença mais frequente em mulheres que em homens, sendo a relação média estimada de 2,45 mulheres para cada homem, e a idade média para o surgimento dos sintomas é por volta dos 30 anos de idade. (4,9)

De acordo com o relatório de 2013 da Federação Internacional de Esclerose Múltipla (*Multiple Sclerosis International Federation-MSIF*) para a Organização Mundial de Saúde, a maior incidência da doença ocorre em países da Europa e América do Norte. Já a América do Sul é considerada região de baixa prevalência (cerca de 5 a 20 casos por 100.000 habitantes). (3,8)



**Figura 1. Prevalência da EM por 100.000 indivíduos. MSIF, 2013. (8)**

No Brasil, a prevalência é estimada em 15 casos por 100.000 habitantes (10), variando de 1,36 casos por 100.000 habitantes em Recife, Pernambuco a 27,2 casos por 100.000 habitantes em Santa Maria, Rio Grande do Sul. (11)

### **2.3 Formas da doença e manifestações clínicas**

A EM é uma doença neurológica incurável que geralmente causa incapacidade crônica. (12) Pode apresentar variações na sua evolução clínica, sendo subdividida de acordo com a ocorrência de surtos e progressão:

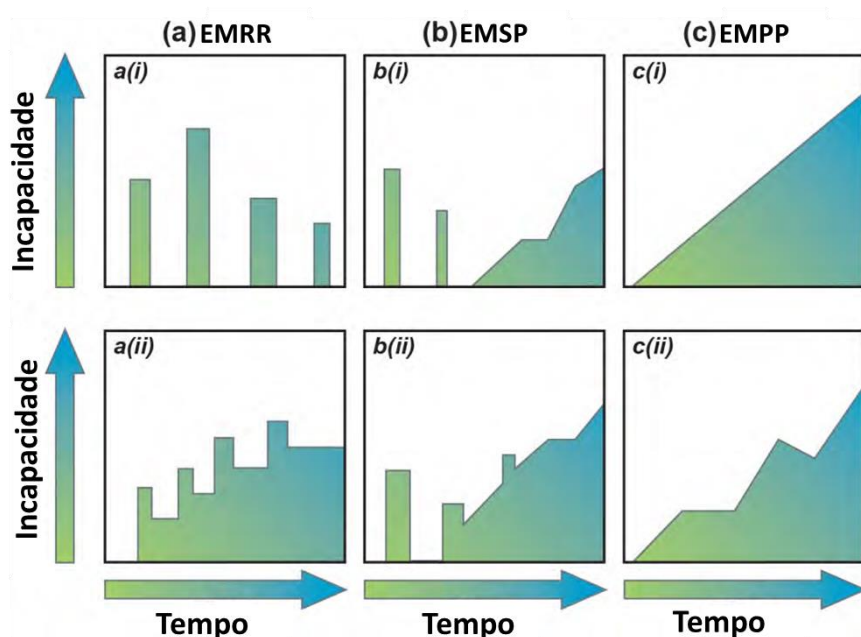
- Remitente-recorrente (EMRR);
- Primariamente progressiva (EMPP);
- Secundariamente progressiva (EMSP). (13)

A forma remitente-recorrente é a mais comum, e é definida por surtos da doença, com recuperação completa ou sequelas e déficits residuais após a recuperação. O período entre os surtos é caracterizado pela ausência de progressão da doença. (3,14) Estima-se que 85% dos

pacientes apresentem EMRR no diagnóstico, e que 80% destes pacientes desenvolverão EMSP. (15)

Conforme demonstrado na Figura 2, a EMRR é caracterizada por ataques agudos bem definidos com recuperação total a(i) ou parcial a(ii). A EMSP começa com um curso remitente-recorrente, seguido de progressão b(i), que pode incluir eventuais surtos e remissões menores b(ii). EMPP é caracterizada pela progressão da incapacidade desde o início, sem platôs ou remissões c(i), ou com platôs ocasionais e pequenas melhorias temporárias c(ii).

É importante ressaltar que a diferenciação das formas clínicas da EM é relevante para a conduta e prognóstico, além de definir tipos de cursos da doença e diferenciar a gravidade dos casos. (3)

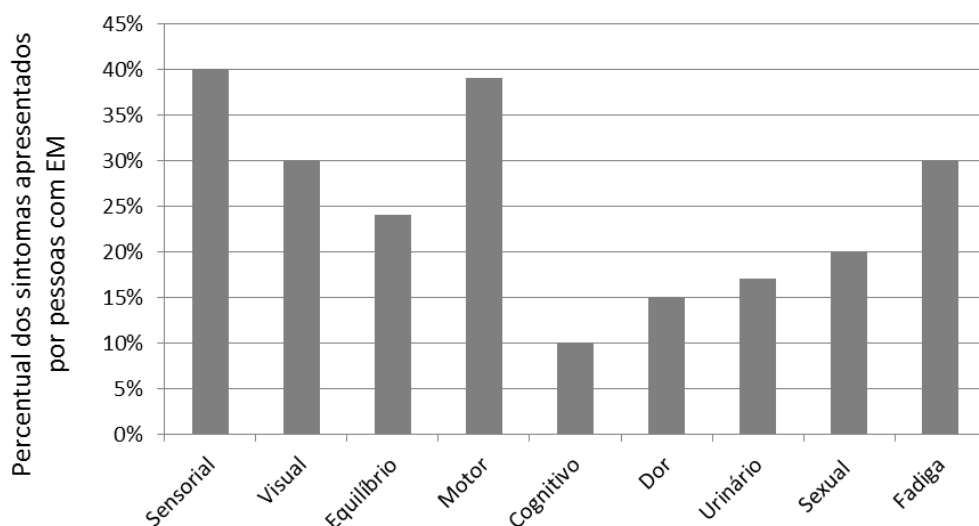


EMRR: esclerose múltipla recorrente-remitente; EMSP: esclerose múltipla secundária progressiva; EMPP: esclerose múltipla primária progressiva

**Figura 2. Curso clínico da esclerose múltipla.** (16)

Na EM, o tipo e a gravidade dos sintomas variam dependendo do local afetado do SNC e do grau de comprometimento. De acordo com a pesquisa realizada pela MSIF, os sintomas mais comuns são: problemas sensoriais (40%) e motores (39%), enquanto os menos comuns incluem dor (15%) e problemas cognitivos (10%) (Figura 3). (8)





**Figura 3. Acometimentos comuns de EM. MSIF, 2013. (8)**

Nas formas mais comuns da EM, os repetidos episódios de inflamação são conhecidos como recorrências, recaídas, surtos, ataques ou exacerbações, e a doença pode apresentar várias formas de acordo com critérios clínicos caracterizados pela ocorrência desses surtos e da progressão da incapacidade. (3) Surtos são o surgimento, recorrência ou piora dos sintomas relacionados à disfunção neurológica, com episódios de 24 horas ou mais de duração, na ausência de febre, variações ambientais e quadros infecciosos (incluindo dados de história de caráter subjetivo ou de anamnese). Após o surto, o quadro clínico tende a estabilizar, havendo recuperação parcial ou total das funções afetadas. (3)

### **Esclerose múltipla remitente recorrente altamente ativa**

A EMRR pode se apresentar como doença altamente ativa em um grupo de pacientes. A definição de EMRR altamente ativa ainda se encontra em debate. (17) Segundo o consenso brasileiro para o tratamento de esclerose múltipla, são considerados pacientes com EMRRAA aqueles (1) virgens de tratamento que apresentaram dois ou mais surtos incapacitantes com resolução incompleta e pelo menos uma lesão intensificada por gadolínio ou aumento significativo na carga de lesões em T2 no último ano, e (2) avanço na atividade da doença no último ano, sob tratamento adequado com pelo menos uma terapia modificadora da doença (TMD; em ausência de intolerância ou falta de adesão), apresentando pelo menos um surto no último ano durante tratamento e pelo menos nove lesões hiperintensas em T2 ou pelo menos uma lesão intensificada por gadolínio. (18)

Nas análises de subgrupos de ensaios clínicos, entre 10-34% dos pacientes com EMRR apresentam doença altamente ativa ou de rápida evolução na linha de base. Destaca-se que esta proporção considera as definições de EMRR altamente ativa ou de rápida evolução e os critérios de inclusão adotados em cada estudo.

## 2.4 Diagnóstico

Os critérios para diagnóstico são predominantemente clínicos. Por meio de anamnese, é realizada a caracterização dos episódios de surto de acordo com os critérios de McDonald (Tabela 1) e, através de exames neurológicos, são observadas as áreas lesadas, com sinais de desmielinização do SNC. Para que haja o diagnóstico de EM, deve ser observado, pelo menos, um surto associado ao aumento ou surgimento de lesão identificada por ressonância magnética. (19)

**Tabela 1. Critérios de McDonald para diagnóstico da EM, revisados e adaptados (19)**

<b>Apresentação clínica</b>	<b>Dados adicionais necessários para o diagnóstico de EM</b>
2 ou mais surtos mais evidência clínica de 2 ou mais lesões	Apenas 1 ou 2 lesões sugestivas de EM à RM.
2 ou mais surtos mais evidência clínica de 1 lesão	Disseminação no espaço, demonstrada por RM com critérios de Barkhoff (presença de pelo menos 3 das 4 características a seguir: pelo menos 1 lesão impregnada pelo gadolínio* ou pelo menos 9 lesões supratentoriais em T2; pelo menos 3 lesões periventriculares; pelo menos 1 lesão justacortical; pelo menos 1 lesão infratentorial); OU  RM com 2 lesões típicas e presença de bandas oligoclonais ao exame do líquido; OU  aguardar novo surto.
1 surto mais evidência clínica de 2 lesões	Disseminação no tempo, demonstrada por RM após 3 meses com novas lesões ou pelo menos 1 das antigas impregnada pelo gadolínio; OU  aguardar novo surto.
1 surto mais evidência clínica de 1 lesão	Disseminação no espaço, demonstrada por RM com Critérios de Barkhoff ou RM com 2 lesões típicas e presença de bandas oligoclonais no exame do líquido; E  Disseminação no tempo, demonstrada por RM após 3 meses com novas lesões ou pelo menos 1 das antigas impregnada pelo gadolínio; OU  aguardar novo surto.

EM: esclerose múltipla; RM: ressonância magnética. \*Uma lesão impregnada pelo gadolínio deve ser considerada equivalente a uma lesão impregnada pelo contraste no encéfalo. Lesões medulares podem ser associadas às lesões encefálicas para totalizar o número mínimo de lesões em T2 definido pelos Critérios de Barkhoff. Uma lesão

desmielinizante medular à RM de coluna pode ser considerada equivalente a uma lesão infratentorial para fins diagnósticos de EM.

Exames laboratoriais são requeridos para a realização do diagnóstico diferencial. Devem ser realizados exames, como: *Venereal Disease Research Laboratory* (VDRL), dosagem sérica de vitamina B12 e anti-HIV (visto que a infecção por esse vírus é capaz de gerar uma encefalopatia que pode ser semelhante em imagens de RM a lesões causadas por EM). Em caso de dúvida diagnóstica, a exemplo de resultado VDRL positivo no sangue, é exigido o exame do líquido e em situações de dúvida em relação ao envolvimento do nervo óptico, é necessária a realização do Potencial Evocado Visual. (20)

### **Instrumentos para avaliação de incapacidade específicos para esclerose múltipla**

A EM é estabelecida por meio da Escala Expandida de Estado de Incapacidade (EDSS, do inglês *Expanded Disability Status Scale*), após a confirmação do diagnóstico (Tabela 2 e Tabela 3). Essa classificação tem como objetivo estabelecer o estágio ou nível de comprometimento causado pela doença, considerando o grau de incapacidade do paciente de acordo com anamnese, exame físico geral e exame neurológico, incluindo função piramidal, cerebelar, do tronco cerebral, sensorial, vesical, intestinal, visual, mental e ainda outras disfunções que o paciente pode apresentar no curso da doença. Após avaliação, o paciente é classificado em uma escala de 0 (exame neurológico normal) a 10 (morte decorrente da EM). (1)

**Tabela 2. Escala de EDSS- sistemas funcionais para a escala EDSS.(2)**

<b>FUNÇÕES PIRAMIDAIS</b>	
Normal	0
Sinais anormais sem incapacidade	1
Incapacidade mínima	2
Discreta ou moderada paraparesia ou hemiparesia; monoparesia grave	3
Paraparesia ou hemiparesia acentuada; quadriparesia moderada; ou monoplegia	4
Paraplegia, hemiplegia ou acentuada quadriparesia	5
Quadriplegia	6
Desconhecido	(*)
<b>FUNÇÕES CEREBELARES</b>	

<b>Normal</b>	<b>0</b>
<b>Sinais anormais sem incapacidade</b>	<b>1</b>
<b>Ataxia discreta em qualquer membro</b>	<b>2</b>
<b>Ataxia moderada de tronco ou de membros</b>	<b>3</b>
<b>Incapaz de realizar movimentos coordenados devido à ataxia.</b>	<b>4</b>
<b>Desconhecido</b>	<b>(*)</b>

#### **FUNÇÕES DO TRONCO CEREBRAL**

<b>Normal</b>	<b>0</b>
<b>Somente sinais anormais</b>	<b>1</b>
<b>Nistagmo moderado ou outra incapacidade leve</b>	<b>2</b>
<b>Nistagmo grave, acentuada paresia extraocular ou incapacidade moderada de outros cranianos</b>	<b>3</b>
<b>Disartria acentuada ou outra incapacidade acentuada</b>	<b>4</b>
<b>Incapacidade de deglutir ou falar</b>	<b>5</b>
<b>Desconhecido</b>	<b>(*)</b>

#### **FUNÇÕES SENSITIVAS**

<b>Normal</b>	<b>0</b>
<b>Diminuição de sensibilidade ou estereognosia em 1-2 membros</b>	<b>1</b>
<b>Diminuição discreta de tato ou dor, ou da sensibilidade posicional e/ou diminuição moderada da vibratória ou estereognosia em 1-2 membros; ou diminuição somente da vibratória em 3-4 membros.</b>	<b>2</b>
<b>Diminuição moderada de tato ou dor, ou posicional, e/ou perda da vibratória em 1-2 membros; ou diminuição discreta de tato ou dor e/ou diminuição moderada de toda propriocepção em 3-4 membros.</b>	<b>3</b>
<b>Diminuição acentuada de tato ou dor, ou perda da propriocepção em 1-2 membros; ou diminuição moderada de tato ou dor e/ou diminuição acentuada da propriocepção em mais de 2 membros.</b>	<b>4</b>
<b>Perda da sensibilidade de 2 membros; ou moderada diminuição de tato ou dor e/ou perda da propriocepção na maior parte do corpo abaixo da cabeça</b>	<b>5</b>
<b>Anestesia da cabeça para baixo</b>	<b>6</b>
<b>Desconhecido</b>	<b>(*)</b>

<b>FUNÇÕES VESICAIS</b>	
Normal	0
Sintomas urinários sem incontinência	1
Incontinência < ou igual uma vez por semana	2
Incontinência > ou igual uma vez por semana	3
Incontinência diária ou mais que 1 vez por dia	4
Caracterização contínua	5
Grau 5 para bexiga e grau 5 para disfunção retal	6
Desconhecido	(*)

<b>FUNÇÕES INTESTINAIS</b>	
Normal	0
Obstipação menos que diária sem incontinência	1
Obstipação diária sem incontinência	2
Incontinência < uma vez por semana	3
Incontinência > uma vez por semana mas não diária	4
Sem controle de esfíncter retal	5
Grau 5 para bexiga e grau 5 para disfunção retal	6
Desconhecido	(*)

<b>FUNÇÕES VISUAIS</b>	
Normal	0
Escotoma com acuidade visual (AV) igual ou melhor que 20/30	1
Pior olho com escotoma e AV de 20/30 a 20/59	2
Pior olho com grande escotoma, ou diminuição moderada dos campos, mas com AV de 20/60 a 20/99	3
Pior olho com diminuição acentuada dos campos a AV de 20/100 a 20/200; ou grau 3 com AV do melhor olho igual ou menor que 20/60	4
Pior olho com AV menor que 20/200; ou grau 4 com AV do melhor olho igual ou menor que 20/60	5
Grau 5 com AV do melhor olho igual ou menor que 20/60	6

<b>Desconhecido</b>	<b>(*)</b>
<b>FUNÇÕES MENTAIS</b>	
<b>Normal</b>	<b>0</b>
<b>Alteração apenas do humor</b>	<b>1</b>
<b>Diminuição discreta da mentação</b>	<b>2</b>
<b>Diminuição normal da mentação</b>	<b>3</b>
<b>Diminuição acentuada da mentação (moderada síndrome cerebelar crônica)</b>	<b>4</b>
<b>Demência ou grave síndrome cerebral crônica</b>	<b>5</b>
<b>Desconhecido</b>	<b>(*)</b>
<b>OUTRAS FUNÇÕES</b>	
<b>Nenhuma</b>	<b>0</b>
<b>Qualquer outro achado devido à EM</b>	<b>1</b>
<b>Desconhecido</b>	<b>(*)</b>

A soma das pontuações é expressa como (\*), quando a informação é desconhecida e, portanto, não soma valor.

**Tabela 3. Interpretação dos sistemas funcionais e escala de EDSS. (2)**

<b>Exame neurológico normal (todos SF grau 0; Grau 1 SF mental é aceitável)</b>	<b>0</b>
<b>Nenhuma incapacidade, sinais mínimos em 1 SF. (por ex.: sinal de Babinski ou diminuição da sensibilidade vibratória).</b>	<b>1</b>
<b>Nenhuma incapacidade, sinais mínimos em mais de 1 SF.</b>	<b>1,5</b>
<b>Incapacidade mínima em 1 SF (1 SF grau 2, outros 0 ou 1)</b>	<b>2,0</b>
<b>Incapacidade mínima em 2 SF (2 SF grau 2, outros 0 ou 1)</b>	<b>2,5</b>
<b>Incapacidade moderada em 1 SF (1 SF grau 3, outros 0 ou 1), ou incapacidade discreta em 3 ou 4 SF (3 ou 4 SF grau 2, outros 0 ou 1).</b>	<b>3,0</b>
<b>Pode caminhar a distância que quiser. Incapacidade moderada em 1 SF (grau 3) e 1 ou 2 SF grau 2; ou 2 SF grau 3; ou 5 SF grau 2 (outros 0 ou 1).</b>	<b>3,5</b>
<b>Pode caminhar sem ajuda ou descanso até 500m. Autossuficiente. (1 SF grau 4 (outros 0 ou 1), ou vários graus 3 ou menores)</b>	<b>4,0</b>
<b>Pode caminhar sem ajuda ou descanso até 300m. Hábil para trabalhar todo o dia, podendo apresentar alguma limitação ou requerer mínima assistência. (1 SF grau 4 - outros 0 ou 1 - ou combinação de graus menores que excedam limites de estágios anteriores)</b>	<b>4,5</b>

Pode caminhar sem ajuda ou descanso até 200m. Apresenta incapacidade que compromete as atividades diárias. (1 SF grau 5 - outros 0 ou 1 - ou combinação de graus menores que excedam especificações para o grau 4).	5,0
Pode caminhar sem ajuda ou descanso até 100m. Incapacidade grave suficiente para impedir a realização das atividades diárias. (1 SF grau 5 - outros 0 ou 1 - ou combinação de graus menores que excedam especificações para o grau 4)	5,5
Auxílio intermitente ou unilateral constante (bengalas, muletas) para caminhar cerca de 100m com ou sem descanso. (combinações de SF com mais de 2 com grau 3)	6,0
Auxílio bilateral constante para caminhar 20m sem descanso. (combinações de SF com mais de 2 com grau 3).	6,5
Incapacidade para caminhar mais de 5m, mesmo com auxílio; uso de cadeira de rodas; capaz de entrar e sair da cadeira sem ajuda. (combinações com mais de 1 SF grau 4; mais raramente, SF piramidal grau 5 isolado).	7,0
Não consegue dar mais do que alguns poucos passos, essencialmente restrito à cadeira de rodas; pode precisar de ajuda para entrar e sair da cadeira; não consegue permanecer na cadeira de rodas comum o dia inteiro (somente na motorizada). Combinações com mais de 1 SF grau 4.	7,5
Essencialmente confinado à cadeira de rodas ou à cama. Consegue se locomover com a cadeira de rodas, porém não consegue ficar fora da cama por muito tempo. Consegue realizar algumas funções de sua higiene e mantém o uso dos braços. (combinações, geralmente grau 4 em várias funções).	8,0
Permanece na cama a maior parte do dia; consegue realizar algumas funções	8,5
Acamado e incapacitado; consegue se comunicar e comer. Não realiza higiene própria (combinações, geralmente grau 4 em várias funções).	9,0
Totalmente incapacitado; não consegue se comunicar efetivamente ou comer/engolir. (combinações, geralmente grau 4 em várias funções).	9,5
Morte devido envolvimento tronco ou falência respiratória; ou morte consequente longo tempo acamado no leito com pneumonia, sepse, uremia ou falência respiratória.	10

SF: Sistemas funcionais.

## 2.5 Impacto da doença

A EM é uma doença inflamatória crônica e progressivamente incapacitante que acomete, principalmente, jovens adultos. De forma geral, afeta aspectos físicos, psicossociais e econômicos não só do paciente, como também de sua família e da sociedade. (21,22) Pacientes com EMRR altamente ativa são considerados de alto risco principalmente pela alta frequência de atividade da doença que leva a um pior prognóstico e a maior incapacidade. (18,23)

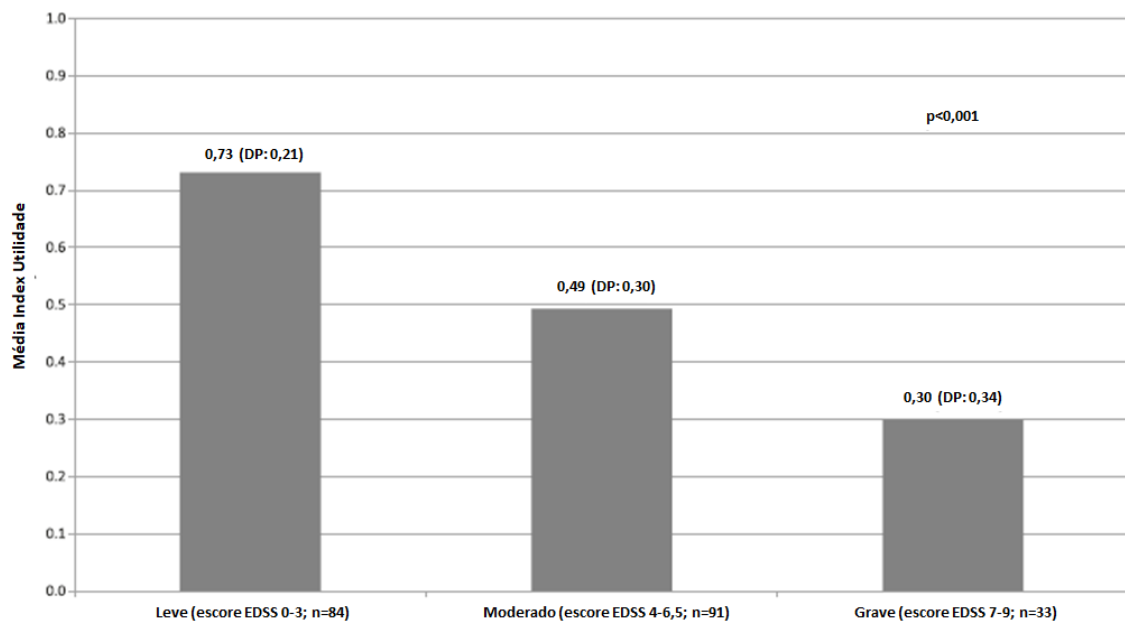
As manifestações clínicas da EM são responsáveis por significativa queda da qualidade de vida já nos estágios iniciais da doença, reduzindo tanto a capacidade do indivíduo de realizar suas tarefas diárias, quanto sua satisfação com a vida. (21,24)

Pacientes com EM apresentam resultados significativamente piores para saúde mental, estado geral de saúde, vitalidade e limitação por aspectos sociais, quando comparados a indivíduos saudáveis. (21) Menores escores de qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) também são observados na comparação com pacientes com outras doenças crônicas. Enquanto pacientes com doença cardíaca isquêmica crônica apresentaram média do valor de utilidade de 0,64, refluxo gastroesofágico 0,67, doença de Crohn 0,69, diabetes *mellitus* não insulínica 0,76 e colite ulcerativa 0,79; os pacientes com EM tiveram média de utilidade de 0,56. (25)

A avaliação da qualidade de vida de pacientes com EM é de extrema relevância, pois parâmetros físicos são mais comumente avaliados clinicamente, podendo levar o paciente a um tratamento que não contribua tanto em aspectos mentais e emocionais. Para EM podem ser utilizados tanto instrumentos genéricos, como os questionários *Sickness Impact Profile* (SIP) e *Medical Outcome Study Short Form-36* (SF-36), quanto questionários específicos, como o *Multiple Sclerosis Quality of Life-54* (MSQOL54) e o *Multiple Sclerosis Quality of Life Inventory* (MSQLI), ambos derivados do SF-36. (24)

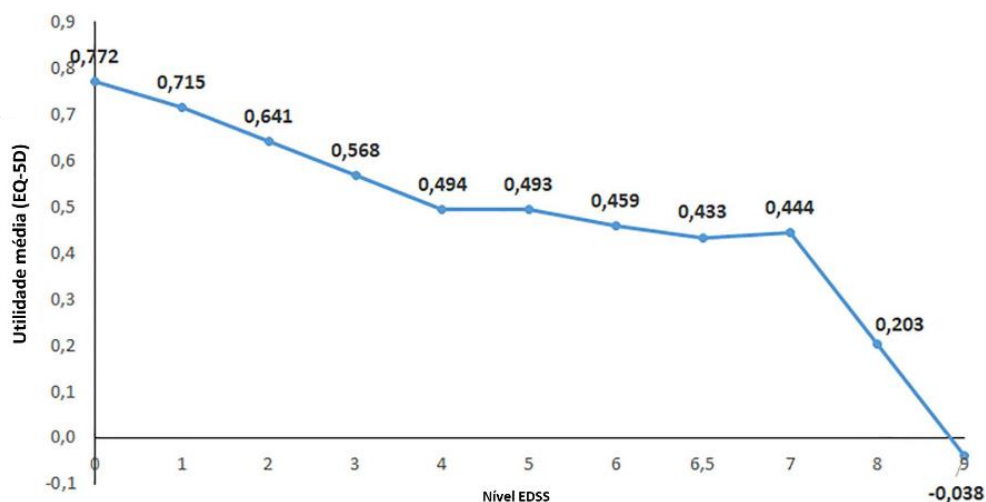
Em estudo conduzido no Brasil, a maior parte dos pacientes com EM possuía pelo menos uma limitação em todos os domínios do instrumento *EuroQol 5 Dimensions Questionnaire* (5Q-5D), exceto para autocuidado (neste domínio, 63% dos pacientes relataram não apresentar problemas). Os resultados deste estudo também indicaram que os escores de utilidade diminuíram conforme o aumento da incapacidade (Figura 4). (26)





**Figura 4. Utilidade por nível de incapacidade da EM. Silva, 2016. (26)**

Dados semelhantes foram observados em outro estudo brasileiro desenvolvido por Kobelt *et al.*, 2018. (27) De acordo com os resultados, o escore de utilidade do instrumento EQ-5D variou de 0,77 para pacientes com pontuação 0 na EDSS 0 a valores negativos para pacientes com EDSS 9. O escore médio de utilidade dos pacientes com EM foi de 0,58 pontos (Figura 5).

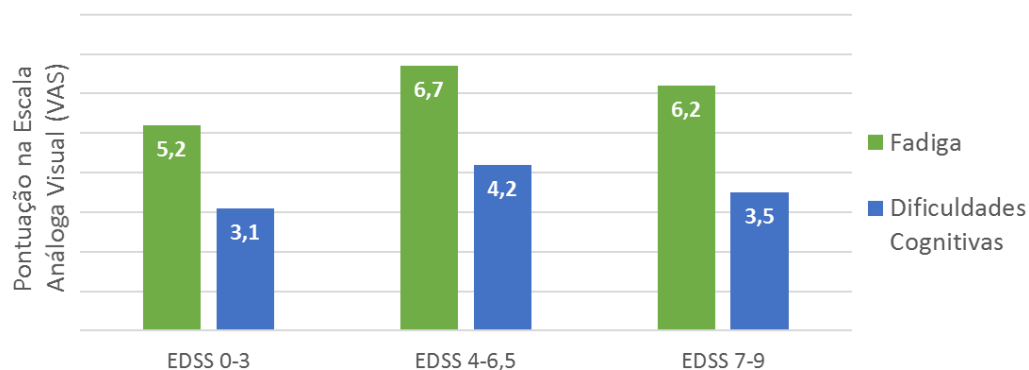


EQ-5D: EuroQol 5 Dimensions Questionnaire

<sup>1</sup> A utilidade é calculada através do EQ-5D e expressada pela preferência dos pacientes em uma escala de estados de saúde entre 1=saúde plena e 0= morte (com valores negativos representando estados de saúde que são considerados piores que a morte). Os cálculos utilizaram os valores da população brasileira para os estados de saúde.

**Figura 5. Efeito da incapacidade na utilidade<sup>1</sup>. Kobelt, 2018. (27)**

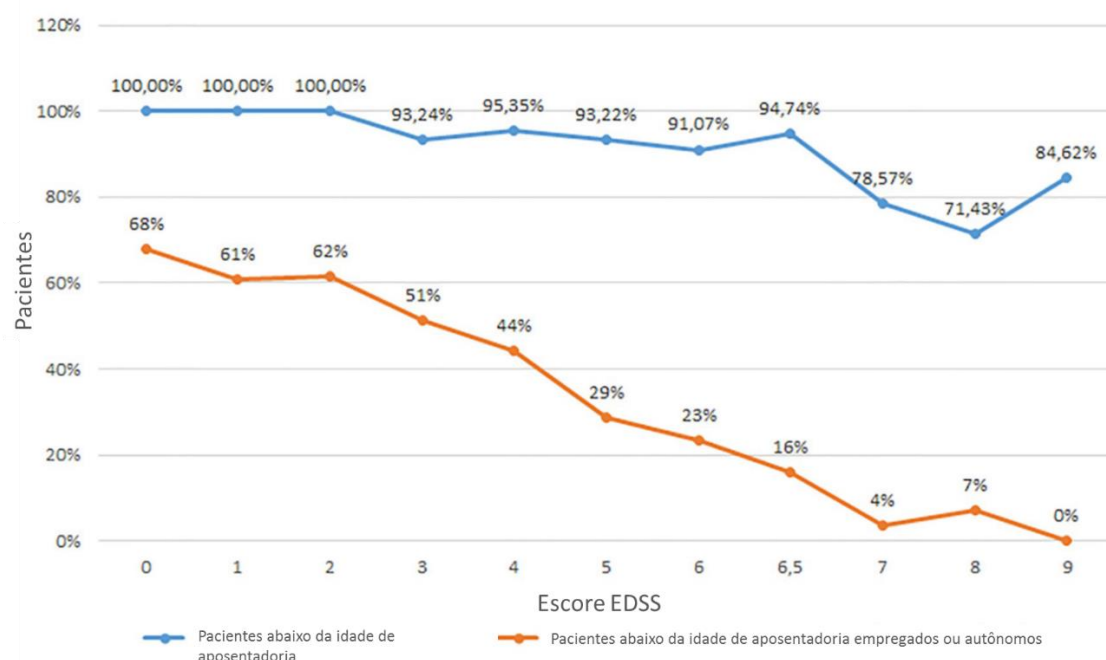
Além disso, quando avaliadas por meio da escala análoga visual (VAS) em que 0 é a pontuação referente a “sem problemas” e 10 representa “problemas severos”, a fadiga e as dificuldades cognitivas aumentam com a progressão da doença, principalmente entre os EDSS 4 e 6,5 (28) (Figura 6).



**Figura 6. Gravidade da fadiga e das dificuldades cognitivas por escore de EDSS. Kobelt, 2019 (27)**

Dados da literatura sugerem ainda um impacto da EM na produtividade e carreira (29). No Brasil, Silva *et al.*, 2016 (26), reportaram que 34% (n=210) dos pacientes avaliados estavam empregados, sendo que licenças devido à doença foram necessárias para 37% desses pacientes, com uma média anual de duração de 141,7 dias. Com relação à aposentadoria, 37% dos pacientes da amostra se aposentaram mais cedo devido à EM, depois de uma média de 3,9 anos do diagnóstico. Entre esses pacientes, a média de idade da aposentadoria foi de 39 anos.

Adicionalmente, dados do estudo de Kobelt *et al.*, 2018 (27), indicaram que, apesar da maioria dos pacientes com EM incluídos no estudo (95%) possuir idade abaixo da idade oficial de aposentadoria, 51,1% não estava trabalhando, a maioria deles por causa da EM (68,7%). De fato, a participação destes pacientes na força de trabalho reduziu de 68% no EDSS 0 a 0% no EDSS 9 (27) (Figura 7).



**Figura 7. Proporção de pacientes em idade ativa e empregados/autônomos.**

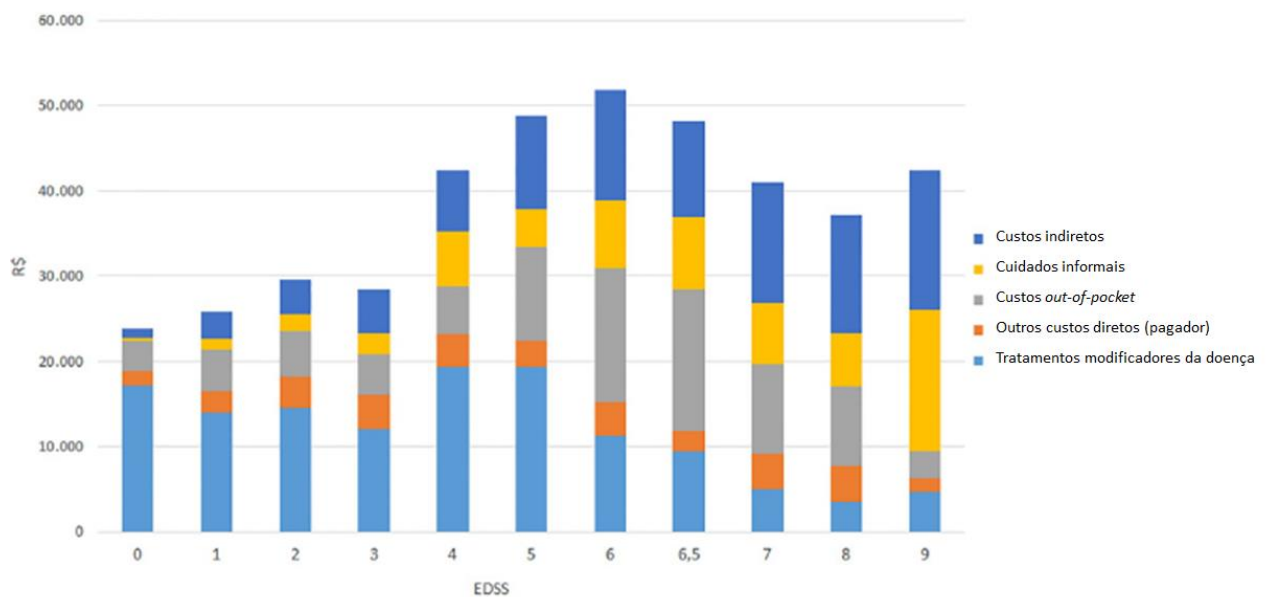
A EM possui ainda um alto impacto socioeconômico. Os custos associados a essa doença incluem os custos diretos, indiretos e intangíveis. Os diretos estão relacionados a consultas médicas, medicamentos, reabilitação, cuidados hospitalares ou comunitários. Os custos indiretos são representados pela perda ou diminuição de salário durante os surtos, a incapacidade temporária e depois definitiva, além de pensões por incapacidade ou invalidez. Já os custos intangíveis não são facilmente mensuráveis, e estão associados ao estresse, à dor e à ansiedade, traduzindo-se numa redução da qualidade e esperança de vida dos indivíduos. (30)

Nos Estados Unidos estima-se que os custos totais anuais com esta doença somam mais de USD 10 bilhões por ano e na Europa o gasto total aproximado é de EUR 14,6 bilhões. (31,32)

No Brasil, para o SUS, os custos médicos diretos para EM entre 2000 e 2015 foram estimados em USD 2,3 bilhões, com gasto anual médio por paciente de USD 13.544,40 (DP=4.607,05). (33) Considerando a perspectiva da sociedade, observou-se um custo médio anual por paciente com EM no Brasil de BRL 33.872, do qual os custos diretos representaram 81%. (27) Já nas perspectivas da família e do sistema de saúde, a média dos custos diretos totais foi de USD 19.012,32 (DP= 10.465,96) por paciente. (26)

Fatores como progressão da incapacidade, surtos, sintomas e morbididades também estão relacionados ao impacto econômico da EM. Na Figura 8 observa-se a média de custo total de

acordo com as categorias da EDSS. (27) Adicionalmente, observou-se que a média do custo para pacientes com surto (três meses) foi de BRL 7.283 (excluindo custos com TMD) *versus* BRL 2.546 para pacientes sem surtos, com aumento de todas as categorias de custos avaliadas. (27) No entanto, é importante ressaltar que estes custos foram avaliados sob a perspectiva da saúde pública, cujos custos relacionados a procedimentos e medicamentos são, em geral, menores do que os do sistema privado. Dessa forma, espera-se que os custos médicos diretos sejam ainda mais expressivos para a saúde suplementar.



EDSS: *Expanded Disability Status Scale*; Custos totais são apresentados como custos para a sociedade por incapacidade (EDSS). Para os custos diretos totais, uma distinção foi feita entre custos do pagador (sistema de saúde) e custos dos pacientes e família (custos *out-of-pocket* e cuidados informais).

**Figura 8. Média dos custos totais anuais por nível de EDSS (reais 2016; R\$). Kobelt, 2018. (27)**

## 2.6 Tratamentos atualmente utilizados no cenário brasileiro

### *Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas do SUS*

O PCDT não faz recomendações específicas para EMRR altamente ativa. Os tratamentos são voltados especificamente para pacientes com EMRR. A Tabela 4 mostra as opções terapêuticas incorporadas pelo SUS, conforme o PCDT vigente para o tratamento da EM. (2)

**Tabela 4. Terapias incorporados pelo SUS para o tratamento da EM. Ministério da Saúde, 2018. (2,34)**

<b>Fármaco</b>	<b>Posologia</b>	<b>Via de administração</b>	<b>Linha de tratamento</b>
<b>Acetato de glatirâmer 20mg</b>	1 vez ao dia	subcutânea	Primeira ou segunda linha
<b>Acetato de glatirâmer 40 mg</b>	3 vezes por semana	subcutânea	Primeira ou segunda linha
<b>Acetato de glatirâmer 40mg</b>	3 vezes por semana	subcutânea	Primeira ou segunda linha
<b>Azatioprina: 2 mg/kg/dia</b>	1 vez ao dia	Oral	Primeira linha <sup>1</sup>
<b>Fingolimode: 0,5 mg</b>	1 vez ao dia	Oral	Segunda ou terceira linha <sup>2</sup>
<b>Fumarato de dimetila 120 mg<sup>3</sup></b>	2 vezes ao dia	Oral	Segunda linha
<b>IFN-β 1a: 22 mcg</b>	3 vezes por semana	subcutânea	Primeira ou segunda linha
<b>IFN-β 1a: 44 mcg</b>	3 vezes por semana	subcutânea	Primeira ou segunda linha
<b>IFN-β 1a: 30 mcg</b>	1 vez por semana	intramuscular	Primeira ou segunda linha
<b>IFN-β 1b: 300 mcg</b>	48 em 48 horas	subcutânea	Primeira ou segunda linha
<b>Metilprednisolona: 1 g/dia</b>	3-5 dias	intravenosa	Tratamento do surto
<b>Natalizumabe: 300 mg</b>	1 vez ao mês	intravenosa	Terceira <sup>3</sup> ou quarta linha
<b>Teriflunomida 14 mg/dia</b>	1 vez ao dia	Oral	Primeira ou segunda linha

IFN- β: betainterferonas; <sup>1</sup> Só deve ser usado em casos de pouca adesão às formas parenterais, já que é considerada uma opção com menor eficácia; <sup>2</sup> Utilizado como terceira linha caso não tenha sido utilizado na segunda linha; <sup>3</sup> Após 7 dias a dose deve ser aumentada para 240mg, duas vezes ao dia. <sup>3</sup> É utilizado como terceira linha nos casos de contraindicação ao fingolimode após falha terapêutica ao tratamento preconizado,

São recomendados para o tratamento de primeira linha o acetato de glatirâmer (GLA), betainterferonas (IFN-β) 1a ou 1b ou teriflunomida, que são igualmente eficazes no controle das recidivas, sendo a escolha definida pela via de administração, intervalo ou perfil de segurança. A azatioprina deve ser utilizada em casos de pouca adesão às formas parenterais (intramuscular, subcutânea ou endovenosa), sendo uma opção menos eficaz. (2)

Para os casos de intolerância, reações adversas ou falta de adesão às opções terapêuticas indicadas na primeira linha de tratamento, recomenda-se a troca por qualquer outro medicamento de primeira linha ou o uso de fumarato de dimetila. Já em caso de falha terapêutica ou resposta sub-ótima a qualquer medicamento de primeira linha, deve-se substituir o medicamento por outro de primeira linha, ou por fumarato de dimetila, ou por fingolimode. (2)

Para a terceira linha de tratamento, em casos de falha terapêutica após a segunda linha, é recomendado o uso de fingolimode, caso este não tenha sido utilizado anteriormente. Posteriormente, recomenda-se a utilização de natalizumabe, para os casos de falha terapêutica ou contraindicação ao fingolimode. (2)

A metilprednisolona é recomendada para o tratamento de surto de EM, podendo ser utilizada entre 3 a 5 dias, devendo-se suspender o uso de outros medicamentos nesse período. (2)

### ***Academia Brasileira de Neurologia***

O consenso para tratamento da EM publicado pela Academia Brasileira de Neurologia (ABN) em 2018 sugere que decisões sobre escolha, manutenção ou troca da TMD devem ser baseadas em múltiplos fatores, como fenótipo, fatores prognósticos, atividade, *status* de progressão, gravidade, comorbidades, perfil de segurança, tolerância, preferência dos pacientes, custos, conveniência e disponibilidade. Os principais objetivos do tratamento da EMRR são reduzir a taxa anualizada de surtos e o surgimento de lesões em ressonância magnética novas ou aumentadas e, assim, o acúmulo da incapacidade. Neste contexto, a identificação dos pacientes com doença altamente ativa é fundamental para guiar a escolha da TMD mais adequada. (18)

Pacientes com EMRR altamente ativa devem ser tratados com alemtuzumabe, cladribina, fingolimode, natalizumabe ou ocrelizumabe. Sugere-se ainda que o subgrupo específico de pacientes com doença altamente ativa que permanecem em atividade mesmo com o tratamento com várias TMD de alta eficácia deva ser tratado com ciclofosfamida, imunoglobulina intravenosa, mitoxantrona, rituximabe e transplante de células tronco hematopoiéticas. Destaca-se que os fármacos cladribina, ciclofosfamida, imunoglobulina intravenosa, mitoxantrona e rituximabe não estão aprovados no Brasil para o tratamento de EM. (18)

### ***Terapias disponíveis na saúde suplementar***

Atualmente, natalizumabe é o único tratamento de cobertura obrigatória para o tratamento da EMRR no Rol de Procedimentos da ANS, porém apenas após falha terapêutica com o uso de outra TMD (35). Dessa maneira, pacientes virgens de tratamento, independente do nível de atividade da doença, não possuem opções de tratamento na saúde suplementar, sendo necessário que iniciem o tratamento da doença no sistema público. Para pacientes com alta atividade de doença, não há opções de alta eficácia disponíveis para o início do tratamento, tanto no sistema público como na saúde suplementar.

## **2.7 Necessidades não atendidas**

Na EMRR, as lesões teciduais e a atrofia acontecem desde o início do curso da doença e podem levar à incapacidade. Há relatos na literatura de que os danos axonais irreversíveis podem ser identificados por análise patológica e de imagem antes mesmo da manifestação de sintomas clínicos da doença. Tais relatos indicam que a perda do volume cerebral nos estágios iniciais da doença ocorre em taxa semelhante à de pacientes em estágios mais avançados. (23,36–38)

Pacientes considerados de alto risco, categoria que inclui pacientes com EMRR altamente ativa, podem apresentar uma janela de tratamento pequena entre o início dos danos irreversíveis (primeiro ataque desmielinizante) e o desenvolvimento da EMSP. Por isso, sabendo que as TMDs possuem eficácia máxima nos estágios inflamatórios precoces da doença, é importante que pacientes de alto risco sejam tratados o quanto antes, de forma a evitar o acúmulo dos danos irreversíveis. (23,37,38)

Hoje, não há um tratamento específico para EMRR altamente ativa no contexto da saúde suplementar, apesar de natalizumabe possuir cobertura obrigatória conforme os critérios estabelecidos na Diretriz de Utilização nº 65. (35) Nesse contexto e considerando que pacientes com EMRR altamente ativa possuem uma janela de tratamento estreita e da relevância de se evitar a incapacidade provocada por essa doença, propõe-se uma alteração na Diretriz de Utilização de natalizumabe, com o objetivo de incluir pacientes com EMRR altamente ativa.

### 3 DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA PROPOSTA

Natalizumabe é um anticorpo monoclonal recombinante humanizado anti-integrina  $\alpha 4$  (IgG4k). É indicado para em monoterapia para o tratamento de EMRR, com o objetivo de prevenir surtos e retardar a progressão da incapacidade nos seguintes pacientes: (39)

- 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 9 lesões T2 hiperintensas na ressonância magnética nuclear craniana ou pelo menos uma lesão realçada por gadolínio; ou
- Pacientes com EMRR 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 ressonância magnética nuclear ou um aumento significativo das lesões em T2 comparativamente com uma ressonância magnética nuclear anterior recente.

Seu uso é contraindicado em pacientes com história de hipersensibilidade ao natalizumabe, ou a qualquer componente da fórmula e para pacientes com leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP). Também são contraindicados pacientes com maior risco de infecções oportunistas e em pacientes com câncer (exceto casos de carcinoma de células basais cutâneas). (39)

#### 3.1 Posologia e modo de administração

Natalizumabe deve ser administrado por via intravenosa em dose de 300 mg a cada quatro semanas. Pacientes que atendam a três critérios considerados fatores de risco para o desenvolvimento de LMP (presença de anti-corpos anti-JCV, duração de tratamento maior que dois anos e uso de imunossupressores antes do tratamento com natalizumabe) devem discutir com seus médicos sobre a continuação da terapia com base na relação de riscos e benefícios da terapia. (40)

#### 3.2 Mecanismo de ação

O natalizumabe é um inibidor seletivo da molécula de adesão, que atua através de sua ligação à subunidade  $\alpha 4$  das integrinas  $\alpha 4\beta 1$  e  $\alpha 4\beta 7$ . Estas subunidades são expressas na superfície de todos os leucócitos (exceto neutrófilos). Esta ligação inibe a adesão dos leucócitos mediada por

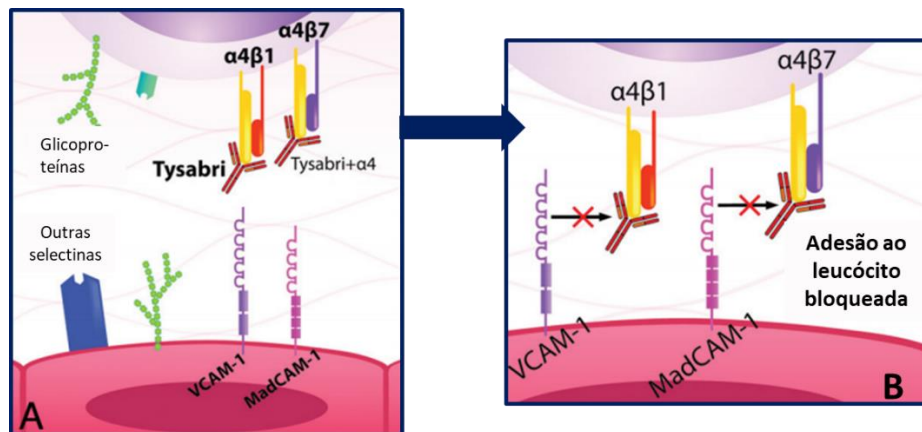


$\alpha 4$  aos seus contra-receptores. Dentre os receptores da família  $\alpha 4$  de integrinas, estão a molécula-1 de adesão às células vasculares (VCAM-1) e a molécula-1 de adesão às células de adressina da mucosa (Mad CAM-1). (39)

Quando estas interações moleculares são perturbadas, a transmigração dos leucócitos mononucleares através do endotélio para o tecido parenquimal inflamado não ocorre. *In vitro*, os anticorpos anti-integrina  $\alpha 4$  também bloqueiam a adesão de células mediadas por  $\alpha 4$  aos ligantes, como a osteopontina e um domínio alternativamente inserido de fibronectina, segmento de ligação-1 (CS-1). *In vivo*, natalizumabe pode também agir pela inibição da interação dos leucócitos que expressam  $\alpha 4$  com seus respectivos ligantes na matriz extra-celular e nas células parenquimais, suprimindo a atividade inflamatória presente no local da doença e inibindo o recrutamento de células imunes ativadas para os tecidos inflamados. (39)

O mecanismo específico do natalizumabe na EM ainda não foi totalmente definido. Entretanto, acredita-se que nesta doença, as lesões ocorram quando as células inflamatórias ativadas, incluindo os linfócitos T, atravessam a barreira hemato-encefálica. Esta migração através da barreira hemato-encefálica envolve a interação entre moléculas de adesão nas células inflamatórias e seus contra-receptores presentes nas células endoteliais da parede do vaso sanguíneo. (39)

A interação entre  $\alpha 4\beta 1$  e os seus alvos é um componente importante da inflamação patológica no cérebro, e a perturbação destas interações leva à redução da inflamação. Em condições normais, a VCAM-1 não é expressa no parênquima cerebral. Porém, em presença de citocinas pró-inflamatórias há o aumento da expressão da VCAM-1 nas células endoteliais e, possivelmente, em células da glia próximas dos locais da inflamação. No quadro inflamatório do SNC na EM, a interação do  $\alpha 4\beta 1$  com a VCAM-1, CS-1 e a osteopontina é responsável pela mediação da adesão e a transmigração de leucócitos para o parênquima cerebral podendo perpetuar a cascata inflamatória no tecido do SNC. Assim, ao bloquear as interações moleculares de  $\alpha 4\beta 1$  com os respectivos alvos ocorre a redução da atividade inflamatória presente no cérebro na EM e inibição da progressão do recrutamento de células imunes para os tecidos inflamados, reduzindo, assim, a formação ou o aumento das lesões resultantes da EM. (39)



**Figura 9. Mecanismo de ação de natalizumabe. Selewski, 2010. (41)**

VCAM-1: molécula-1 de adesão às células vasculares; Mad CAM-1: molécula-1 de adesão às células de adressina da mucosa.

### 3.3 Recomendações de outras agências internacionais

O uso de natalizumabe foi aprovado internacionalmente pelo *Food and Drug Administration* (FDA) e pela *European Medicines Agency* (EMA) em 2004 e 2006, respectivamente. (42,43) No Brasil, o registro do Natalizumabe foi concedido pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) em agosto de 2008. (44)

Agências de avaliação de tecnologias em saúde de diferentes países avaliaram o uso de natalizumabe para tratamento da EMRR. Especificamente para doença altamente ativa, listamos alguns países em que o medicamento é reembolsado:

- Alemanha (reembolso de acordo com aprovação em bula, segundo legislação);
- Inglaterra;
- Escócia;
- Itália;
- França.

## 4 EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

### 4.1 Questão do Estudo

Para a revisão da literatura, a questão de pesquisa foi estruturada no formato PICO (Tabela 5).

**Tabela 5. Questão estruturada no formato PICO.**

<b>P – População</b>	Pacientes com esclerose múltipla remitente-recorrente altamente ativa.
<b>I – Intervenção</b>	Natalizumabe em monoterapia.
<b>C – Comparação</b>	Betainterferonas, glatirâmer, teriflunomida – medicamentos atualmente disponíveis para pacientes brasileiros para tratamento em primeira linha – ou placebo
<b>O – Desfechos</b>	Eficácia, segurança ou qualidade de vida relacionada à saúde.
<b>Desenho de Estudo</b>	Metanálises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais.

**Pergunta:** Natalizumabe é eficaz e seguro no tratamento da EMRR altamente ativa?

#### 4.1.1 Intervenção

Natalizumabe.

#### 4.1.2 População

Pacientes com EMRR 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 ressonância magnética nuclear ou um aumento significativo das lesões em T2 comparativamente com uma ressonância magnética nuclear anterior recente.

#### 4.1.3 Comparação

Como não há nada disponível na saúde suplementar para o tratamento da EMRR em primeira linha, espera-se que pacientes que tenham cobertura por planos de saúde privados iniciem seu tratamento no Sistema Único de Saúde. Portanto, optou-se, para a análise de evidências clínicas, adotar como comparadores os medicamentos disponíveis em primeira linha para o tratamento da EMRR no SUS.

Devido à ausência de terapias no sistema de saúde suplementar, optou-se por incluir também a comparação com placebo.

## **4.2 Estratégia de busca**

### **4.2.1 Fontes de dados**

Buscaram-se estudos que avaliaram a eficácia e segurança de natalizumabe no tratamento de pacientes com EMRR altamente ativa. As buscas eletrônicas foram realizadas até fevereiro de 2019 nas bases de dados: *The Cochrane Library*, MEDLINE via Pubmed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) (Anexo 1).

Buscas complementares foram conduzidas em *websites* de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde 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.

### **4.2.2 Vocabulário controlado**

Na construção de estratégias de buscas, descritores, palavras-chave e termos MeSH foram utilizados para cada base de dado especificamente (Tabela 6). Não foram utilizados limites de idioma ou temporais.

As estratégias de buscas encontram-se descritas na Tabela 7.

**Tabela 6. Termos utilizados nas estratégias de busca.**

Base	Linha da Patologia	Linha da Intervenção	Filtro para ECR + RS	Filtro para estudos observacionais
<b>PUBMED</b>	("Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting"[Mesh] OR "Multiple Sclerosis, Relapsing Remitting" OR "Remitting-Relapsing Multiple Sclerosis" OR "Multiple Sclerosis, Remitting-Relapsing" OR "Remitting Relapsing Multiple Sclerosis" OR "Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis" OR "Relapsing Remitting Multiple Sclerosis" OR "Multiple Sclerosis, Acute Relapsing" OR "Acute Relapsing Multiple Sclerosis")	("Natalizumab"[Mesh] OR "Tysabri" OR "Antegren")	((search*[tiab] OR review[pt] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[tiab] OR meta-analysis[Mesh]) OR (randomized controlled trial[pt]) OR (controlled clinical trial[pt]) OR ("Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("random allocation"[Mesh]) OR ("double-blind method"[Mesh]) OR ("single-blind method"[Mesh]) OR (clinical trial[pt]) OR ("clinical trials as topic"[Mesh]) OR ("Controlled Clinical Trials as Topic"[Mesh]) OR ("clinical trial"[tw]) OR ((singl*[tw] OR doubl*[tw] OR trebl*[tw] OR tripl*[tw]) AND (mask*[tw] OR blind*[tw])) OR ((“placebos”[Mesh]) OR placebo*[tw] OR random*[tw] OR (“research design”[mh:noexp] OR (“comparative study”[pt]) OR (“evaluation studies as topic”[Mesh]) OR “evaluation studies”[pt] OR (“Drug Evaluation”[Mesh]) OR (“follow-up studies”[Mesh]) OR (“prospective studies”[Mesh]) OR (“multicenter study” [pt]) OR control*[tw] OR prospectiv*[tw] OR volunteer*[tw]) NOT ((“animals”[Mesh]) NOT (“humans”[Mesh]))))	('clinical study'/exp OR 'case control study'/exp OR 'case control study' OR 'family study'/exp OR 'longitudinal study'/exp OR 'retrospective study'/exp OR 'prospective study'/exp OR 'randomized controlled trials'/exp OR '6 not 7' OR 'cohort analysis'/exp OR '(cohort adj (study or studies)).mp.' OR '(case control adj (study or studies)).tw.' OR '(follow up adj (study or studies)).tw.' OR '(observational adj (study or studies)).tw.' OR '(epidemiologic\$ adj (study or studies)).tw.' OR '(cross sectional adj (study or studies)).tw.' OR 'or/1-5,8-15') AND [embase]/lim NOT [medline]/lim
<b>LILACS</b>	("Multiple Sclerosis" OR "Esclerosis Múltiple" OR "Esclerose Múltipla")	("natalizumab")	-	("estudo observacional" OR "estudio observacional" OR "observational study")
<b>CRD</b>	(Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis)	(natalizumab)	-	
<b>BIBLIOTECA COCHRANE</b>	(Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis)	(natalizumab)	-	

CRD: *Centre for Reviews and Dissemination*; LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde; RS: Revisão sistemática; ECR: Ensaio clínico randomizado.

**CONFIDENCIAL**

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Biogen Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda.

**Tabela 7. Estratégias de busca.****PUBMED**▪ **BUSCA SENSIBILIZADA – ECR + RS**

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

**Resultados: 360 títulos.**

▪ **BUSCA SENSIBILIZADA – ESTUDOS OBSERVACIONAIS**

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

**Resultados: 181 títulos.**

**LILACS**▪ **BUSCA SIMPLES**

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

**Resultado: 18 títulos.**

**CRD**▪ **BUSCA SIMPLES**

(Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis) AND (natalizumab)

**Resultados: 14 títulos.**

**COCHRANE**

▪ **BUSCA SIMPLES**

(Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis) AND (natalizumab)

**Resultados: 19 títulos (revisão completa).**

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

RS: Revisão sistemática; ECR: Ensaio clínico randomizado.

### 4.3 Critérios de seleção e exclusão dos artigos

Foram incluídos estudos na íntegra que atenderam às seguintes características:

- Metanálises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais;
- Envolvendo pacientes com EMRR altamente ativa em uso de natalizumabe em monoterapia.

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

### 4.4 Critérios de qualidade

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

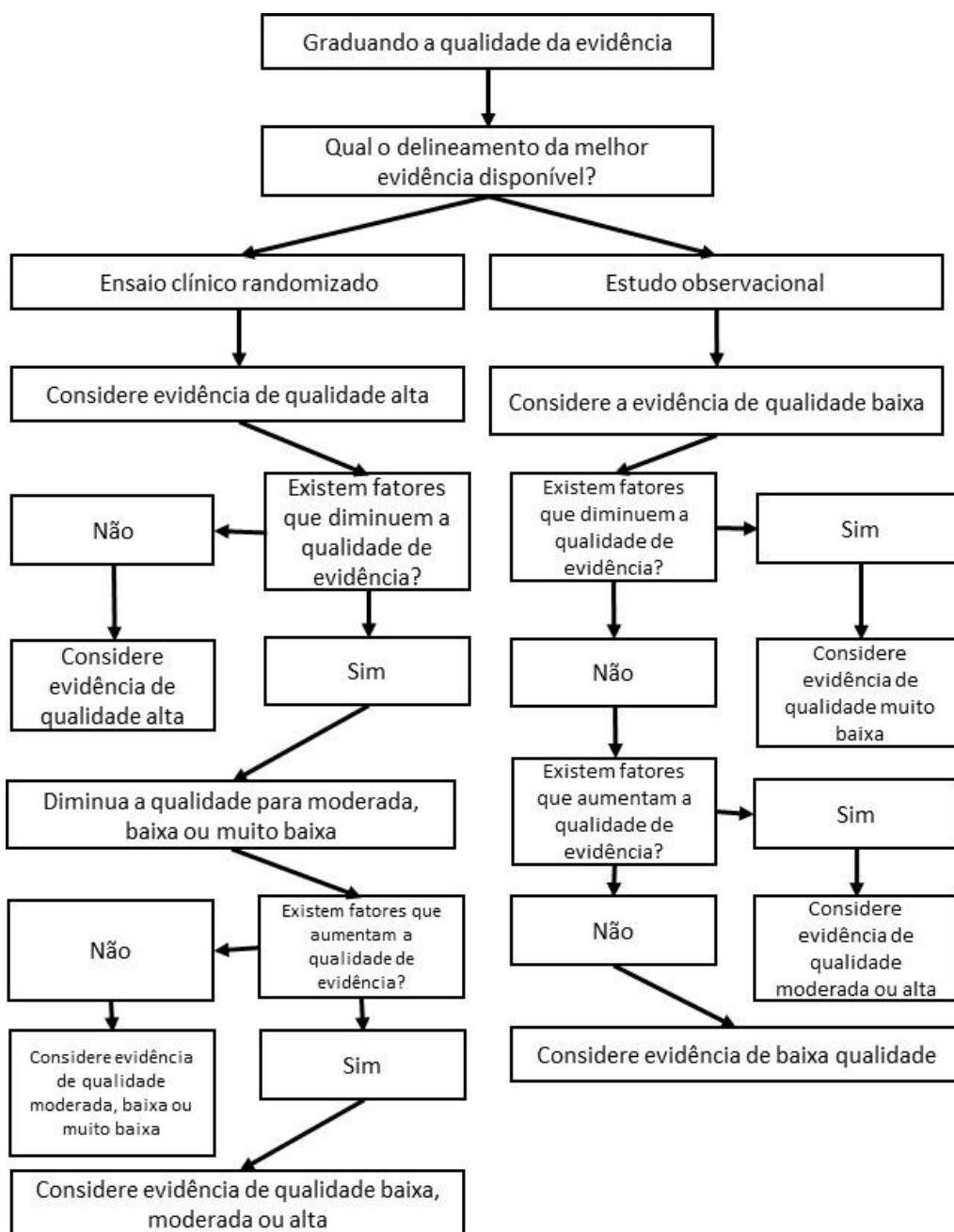
#### 4.4.1 Avaliação crítica

De acordo com as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde (45), os estudos incluídos na revisão foram analisados de acordo com cada questionário recomendado por tipo de estudo, permitindo a avaliação sistemática da “força” da evidência, principalmente na identificação de potenciais vieses e seus impactos na conclusão do estudo. As fichas de avaliação crítica encontram-se no Anexo 2 deste documento.

#### 4.4.2 Qualidade da evidência

Ainda segundo as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde (45), sugere-se a ponderação de outros aspectos que podem aumentar ou diminuir a qualidade da evidência sobre o efeito de uma intervenção para um desfecho.

O processo de graduação da qualidade da evidência segue o fluxograma descrito abaixo:





**Figura 10. Fluxograma para elaboração da qualidade de evidência. Ministério da Saúde, 2014.**  
(45)

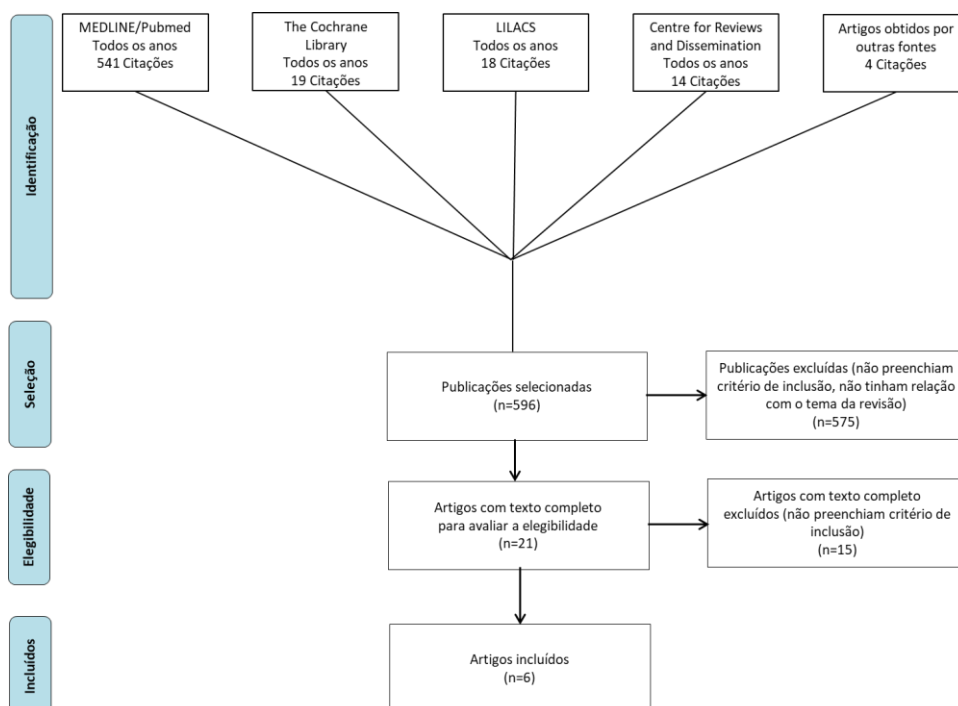
## 4.5 Resultados da busca realizada

### 4.5.1 Seleção dos artigos

Após a realização da estratégia de busca sem comparador nas bases de dados 596 citações (incluindo duplicatas) foram localizadas. Aplicados os critérios de elegibilidade, dois revisores selecionaram 21 citações para leitura na íntegra. Destas, seis citações foram selecionadas e incluídas nesta revisão (Figura 11; Tabela 8).

Os resultados encontram-se descritos ao longo do texto. O resumo do estudo está apresentado nas **Erro! Fonte de referência não encontrada.** e **Erro! Fonte de referência não encontrada.** com suas respectivas classificações para o nível de evidência e grau de recomendação segundo a *Oxford Centre for Evidence Based Medicine* (Anexo 3).

Os estudos avaliados na íntegra e excluídos, assim como seus motivos para exclusão são apresentados no Anexo 4.



**Figura 11. Fluxograma de seleção de estudos de eficácia e segurança.**

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

**Tabela 8. Publicações incluídas na revisão da literatura após avaliação do texto completo.**

<b>Autor</b>	<b>Publicação</b>	<b>Ano</b>	<b>Referência</b>
<b>Hutchinson <i>et al.</i></b>	<i>Journal of Neurology</i>	2009	(46)
<b>Havrdova <i>et al.</i></b>	<i>Lancet Neurology</i>	2009	(47)
<b>Phillips <i>et al.</i></b>	<i>Multiple Sclerosis Journal</i>	2011	(48)
<b>Putzki <i>et al.</i></b>	<i>Medical Principles and Practice</i>	2010	(49)
<b>Prosperini <i>et al.</i></b>	<i>Journal of Neurology</i>	2016	(50)
<b>Spelman <i>et al.</i></b>	<i>Neurology Clinical Practice</i>	2016	(51)

**4.5.2 Descrição dos estudos selecionados****METANÁLISE EM REDE****ANÁLISES DE SUBGRUPO DO ESTUDO AFFIRM****Hutchinson, 2009 (46)**

Hutchinson *et al.*, 2009 (46), conduziram uma análise *post-hoc* dos estudos SENTINEL e AFFIRM, conduzidos com natalizumabe + IFN 1b vs. placebo + IFN 1b e natalizumabe em monoterapia vs. placebo, respectivamente. O objetivo do estudo foi avaliar a eficácia do natalizumabe no subgrupo de pacientes com doença altamente ativa (definida como  $\geq 2$  surtos no ano anterior ao estudo, e  $\geq 1$  lesão intensificada por gadolínio em T1 no início do estudo).

Para fins deste documento, apenas os dados do estudo AFFIRM serão considerados, já que o estudo SENTINEL apresenta uma indicação de combinação de natalizumabe que não consta em bula. No estudo AFFIRM (52), foram incluídos pacientes com idade entre 18 e 50 anos, com diagnóstico de EMRR e escore EDSS entre 0-5,0, que foram submetidos à ressonância magnética nuclear e mostraram lesões consistentes com a EM e que tinham pelo menos um surto documentado nos últimos 12 meses antes do estudo. Pacientes com EMPP, EMSP ou doença progressiva com surto foram excluídos. Também foram excluídos pacientes com surto em até

50 dias antes da administração da primeira dose do medicamento estudado, pacientes tratados com ciclofosfamida ou mitoxantrona no ano anterior, ou em tratamento com IFN- $\beta$ , GLA, ciclosporina, azatioprina, metotrexato, ou imunoglobulina intravenosa nos últimos seis meses, e pacientes que receberam tratamento com IFN- $\beta$ , GLA ou ambos por mais de seis meses.

Os pacientes foram randomizados em uma proporção de 2:1 para receber natalizumabe (intravenoso em dose de 300mg) ou placebo a cada quatro semanas por até 116 semanas. Foram considerados pacientes com doença altamente ativa aqueles com  $\geq 2$  surtos no ano anterior ao estudo, e  $\geq 1$  lesão intensificada por gadolínio no início do estudo.

Os desfechos avaliados foram progressão da incapacidade sustentada em 12 e 24 semanas, taxa anualizada de surtos em dois anos, taxa anualizada de surto que necessitou de esteroides, taxa anualizada de hospitalização relacionada à EM, número de lesões hiperintensas novas ou aumentadas em T2, número lesões intensificadas por gadolínio no ano 2, número de novas lesões hipointensas em T1.

Foram incluídos 942 pacientes (627 no grupo natalizumabe e 315 no grupo placebo). Destes pacientes, 209 eram virgens de tratamento e com doença altamente ativa (61 no grupo placebo e 148 no grupo natalizumabe).

A probabilidade cumulativa em dois anos de progressão da incapacidade sustentada em 12 semanas foi de 14% no grupo natalizumabe e de 29% no grupo placebo, indicando um risco 53% menor de progressão da incapacidade no grupo natalizumabe (HR: 0,47 [IC 95%: 0,24 a 0,93];  $p=0,029$ ). O mesmo cenário foi observado para progressão da incapacidade sustentada em 24 semanas, com um risco 64% menor no grupo natalizumabe (HR: 0,36 [IC 95%: 0,17 a 0,79];  $p=0,008$ ).

Quando comparado ao placebo, o natalizumabe foi capaz de reduzir em 81% a taxa anualizada de surtos em dois anos (natalizumabe: 0,28; placebo: 1,46;  $p<0,001$ ), com redução de 75% no risco de surto em dois anos que o placebo (HR: 0,25; [IC 95%: 0,16 a 0,39];  $p<0,001$ ).

Os pacientes tratados com natalizumabe também apresentaram resultados significativamente melhores para os desfechos taxa de hospitalização e surtos que necessitaram de uso de esteroides, assim como desfechos relacionados à ressonância magnética nuclear, conforme mostrado na Tabela 9.

Tabela 9. Desfechos de eficácia em dois anos. Hutchinson, 2009. (46)

	Natalizumabe (N=148)	Placebo (N=61)	Redução relativa
<b>Desfechos relacionados aos surtos</b>			
Taxa anualizada de surto	0,28	1,46	81% <sup>1</sup>
Probabilidade cumulativa de surto	29%	76%	0,25 (IC 95%: 0,16 a 0,39)
Taxa anualizada de surto que necessitou de esteroides	0,15	0,76	80% <sup>1</sup>
Taxa anualizada de hospitalização relacionada à EM	0,02	0,14	86% <sup>1</sup>
<b>Desfechos radiológicos</b>			
<b>Número de lesões hiperintensas novas ou aumentadas em T2</b>			
Média (DP)	4,2 (17,8)	19,1 (23,6)	78% <sup>1</sup>
Mediana	1,0	9,0	
Máximo – Mínimo	0 – 196	0 - 91	
<b>Número lesões intensificadas por gadolínio em dois anos</b>			
Média (DP)	0,5 (2,8)	3,2 (7,4)	84% <sup>1</sup>
Mediana	0	0,4	
Máximo – Mínimo	0 – 32	1 - 48	
<b>Número de novas lesões hipointensas em T1</b>			
Média (DP)	2,2 (6,1)	7,0 (8,8)	69% <sup>1</sup>
Mediana	0	4	
Máximo – Mínimo	0 - 54	0 - 40	

DP: desvio padrão; IC: intervalo de confiança; EM: esclerose múltipla. <sup>1</sup>p<0,001

Os autores concluíram que a análise do subgrupo de pacientes virgens de tratamento e com EMRR altamente ativa demonstrou a eficácia do natalizumabe frente ao placebo, ainda maior do que na população em geral.

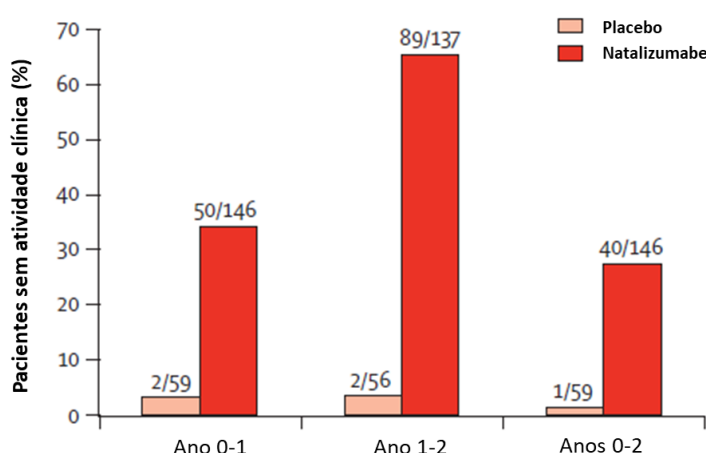
#### **Havrdova, 2009 (47)**

Havrdova *et al.*, 2009 (47) conduziram uma análise *post-hoc* do estudo AFFIRM (52), um ECR multicêntrico, duplo-cego, controlado por placebo, de fase III. Um dos objetivos deste estudo foi explorar os efeitos do natalizumabe em pacientes com EMRR altamente ativa na linha de base. A doença altamente ativa foi definida como pelo menos dois surtos no ano anterior ao início do estudo ou pelo menos uma lesão intensificada por gadolínio no início do estudo.

Os detalhes metodológicos do estudo AFFIRM, conduzido por Polman *et al.* (2006), já foram descritos previamente (52). O desfecho avaliado para o grupo de pacientes com EMRR altamente ativa foi a ausência de atividade da doença em dois anos de estudo. Este desfecho foi mensurado por medidas clínicas e radiológicas e uma medida composta por parâmetros clínicos e de ressonância magnética.

Foram incluídos 942 pacientes (627 no grupo natalizumabe e 315 no grupo placebo). Destes pacientes, 206 apresentavam doença altamente ativa (59 no grupo placebo e 147 no grupo natalizumabe). Os grupos não apresentaram diferenças significativas em suas características de *linha de base*.

Dentre os pacientes com doença altamente ativa na linha de base, o grupo tratado com natalizumabe apresentou maior proporção de indivíduos livres de atividade da doença em dois anos que o placebo de acordo com as medidas clínicas (natalizumabe: 67%; placebo: 19%; diferença absoluta: 48,5% [IC 95%: 36,0 a 61,0%]; p<0,0001) e de ressonância magnética (natalizumabe: 38%; placebo: 4%; diferença absoluta: 34,7% [IC 95%: 25,4 a 44,0%]; p<0,0001), e medida composta de parâmetros clínicos e de ressonância magnética (diferença absoluta: 25,7% [IC 95%: 17,7 a 33,7]). Ainda de acordo com a medida composta de parâmetros clínicos e radiológicos, a proporção de pacientes livres de atividade da doença no grupo natalizumabe foi maior no segundo ano de tratamento que no primeiro (Figura 12).



**Figura 12. Ausência de atividade da doença de acordo com medida composta de parâmetros clínicos e radiológicos e ano para pacientes com doença altamente ativa. Havrdova, 2009. (47)**

O estudo concluiu que o efeito do natalizumabe foi consistente na análise do subgrupo de pacientes com EMRR altamente ativa, mostrando maior eficácia que o placebo para o desfecho ausência de atividade da doença mensurado de forma composta (parâmetros clínicos e de ressonância) e mensurado por parâmetros clínicos e ressonância isoladamente.

#### **Phillips, 2011 (48)**

Phillips *et al.*, 2011 (48) conduziram uma análise *post-hoc* do ECR de fase III AFFIRM (52), com o objetivo de explorar a potencial melhora sustentada da incapacidade neurológica, mensurada pela EDSS, como um futuro desfecho para ensaios clínicos sobre EM.

Os detalhes metodológicos do estudo AFFIRM, conduzido por Polman *et al.*, 2006 (52), já foram descritos previamente. Nesta análise de subgrupo em 12 semanas, a melhora sustentada de  $\geq 1,0$  pontos no escore EDSS foi avaliada em pacientes com EMRR altamente ativa (definida por com  $\geq 2$  surtos no ano anterior ao estudo, e  $\geq 1$  lesão intensificada por gadolínio no início do estudo).

Foram incluídos no estudo principal 942 pacientes (627 no grupo natalizumabe e 315 no grupo placebo). Destes pacientes, 143 apresentavam doença altamente ativa e escore EDSS  $\geq 2,0$  pontos na linha de base (40 no grupo placebo e 103 no grupo natalizumabe).

Foi observado que o efeito do natalizumabe em promover melhora sustentada de  $\geq 1,0$  pontos no escore EDSS em 12 semanas foi maior que o efeito promovido pelo placebo (HR: 2,43 [IC 95%: 1,02 a 5,77];  $p=0,045$ ) no subgrupo de pacientes com doença altamente ativa.

Os achados deste estudo para o subgrupo de pacientes com EMRR altamente ativa apontam para a superioridade do natalizumabe frente ao placebo, mostrando que pacientes tratados com natalizumabe apresentaram melhora sustentada no escore EDSS, o que se traduz em redução da incapacidade.

### **ESTUDOS DE MUNDO REAL**

#### **Putzki, 2010 (49)**

Putzki *et al.*, 2010 (49) conduziram um estudo observacional retrospectivo com o objetivo de investigar a eficácia do natalizumabe em pacientes com EMRR altamente ativa. Para isto, foram coletados dados dos três maiores centros de tratamento de EM da Suíça.

Foram considerados elegíveis pacientes com idade entre 18 e 65 anos, e com diagnóstico de EMRR definitivo. Os pacientes também deveriam ter iniciado o tratamento com natalizumabe em pelo menos 12 meses antes do início do estudo.

Os desfechos avaliados para o subgrupo de pacientes com EMRR altamente ativa foram: taxa anualizada de surto confirmada por neurologista após o início do tratamento com natalizumabe em comparação com a taxa de surto nos últimos 12 meses e proporção de pacientes livres de surto durante o período de estudo.

Dos 85 pacientes incluídos, 28 apresentavam doença altamente ativa ( $\geq 2$  surtos e  $\geq 1$  lesão intensificada por gadolínio no início do estudo). A taxa anualizada de surto para estes pacientes decresceu significativamente ao longo dos 12 meses de tratamento com natalizumabe, passando de 2,9 (desvio padrão [DP]: 0,7) na linha de base para 0,4 (DP: 0,4;  $p<0,001$ ). Em 12 meses de tratamento, 82,1% ( $n=23$ ) dos pacientes tratados com natalizumabe estavam livres de surto.

Os autores concluíram que o natalizumabe foi capaz de reduzir a taxa de surtos em pacientes com EMRR altamente ativa.

**Prosperini, 2016 (50)**

Prosperini *et al.*, 2016 (50), conduziram um estudo retrospectivo com o objetivo de explorar a efetividade de fingolimode, natalizumabe e TMD auto-injetáveis de primeira linha em grupos de pacientes com EMRR não respondedores à primeira linha de tratamento e de pacientes virgens de tratamento com EMRR altamente ativa. Para fins deste relatório, apenas virgens de tratamento com EMRR altamente ativa serão considerados e apenas a comparação entre natalizumabe e medicamentos injetáveis será relatada.

Foram incluídos pacientes com EMRR que frequentavam oito centros terciários de EM na Itália. Foram considerados pacientes virgens de tratamento com doença altamente ativa aqueles sem tratamento prévio com qualquer TMD e que vivenciaram  $\geq 2$  surtos no último ano e  $\geq 1$  lesões intensificadas por gadolínio no cérebro ou na medula espinhal.

Foram incluídos 93 pacientes virgens de tratamento com EMRR altamente ativa que passaram a ser tratados com betainterferonas em alta dose e 60 que passaram a ser tratados com natalizumabe. As características iniciais dos grupos eram diferentes. Estas diferenças não persistiram após processo de pareamento por escore de propensão, que determinou 40 participantes por grupo de tratamento.

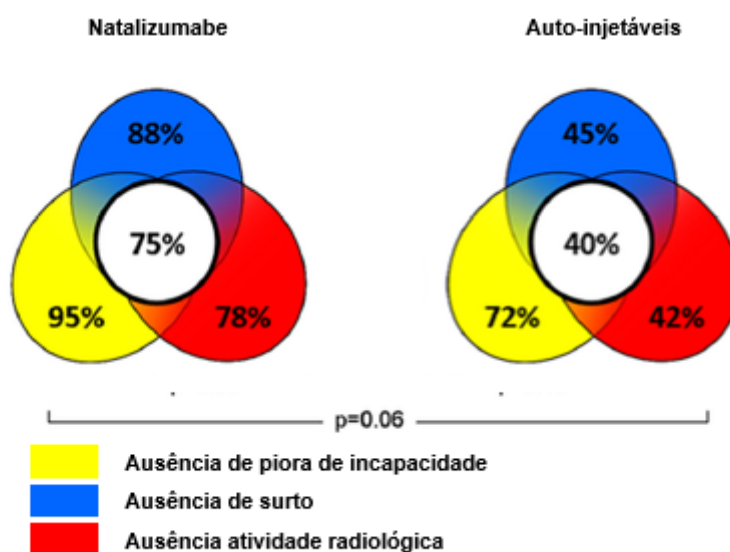
A análise mostrou que uma maior proporção pacientes tratados com natalizumabe apresentou “ausência de evidência da doença” (NEDA-3)<sup>1</sup> que os do grupo de betainterferonas ( $p=0,06$ ) (Figura 13).

Em cada um dos componentes do desfecho composto, natalizumabe apresentou maior efetividade que os medicamentos auto-injetáveis. No grupo natalizumabe, 95% dos pacientes ficaram livres de piora de incapacidade, 88% ficaram livres de surto e 78% não tiveram atividade radiológica, versus 72%, 45% e 42% no grupo comparador, respectivamente (Figura 13).

---

<sup>1</sup> NEDA-3 é uma medida combinada definida pela ausência de surtos clínicos, piora da incapacidade e atividade radiológica.





**Figura 13. Ausência de evidência de atividade da doença segundo tratamento. Prosperini, 2016. (50)**

NEDA: ausência de evidência da doença.

#### **Spelman, 2016 (51)**

Spelman *et al.*, 2016 comparam pacientes em uso de terapias de plataforma (betainterferonas ou acetato de glatirâmer) do registro *MSBase* com pacientes em uso de natalizumabe no programa TOP. O estudo, como um todo, analisou pacientes com ao menos uma lesão realçada por gadolínio na linha de base ou ao menos um surto nos 12 meses anteriores à análise, no entanto, houve análise do subgrupo avaliado nesta revisão de literatura (ao menos dois surtos e uma lesão realçada por gadolínio).

Pacientes de cada um dos braços foram pareados por meio de escore de propensão, utilizando-se as covariáveis sexo, idade, EEDSS na linha de base, surtos totais e tratados por corticosteroides (em 12 e 24 meses anteriores ao início do tratamento) e duração da doença. Cinquenta e cinco pacientes de cada braço foram pareados. A taxa anualizada de surtos no grupo natalizumabe foi de 0,16 (DP: 0,39) versus 0,79 (DP: 1,15) no grupo plataforma. O *hazard ratio* de tempo para primeiro surto de natalizumabe versus plataforma foi 0,40 (IC 95%: 0,21-0,77; p=0,006). Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas nos desfechos de tempo até progressão da incapacidade e tempo para abandono da terapia.

#### 4.6 Outras evidências

Foram descritas separadamente nessa seção evidências científicas sobre segurança em longo prazo de natalizumabe no tratamento de EMRR. Estas evidências são provenientes de mídias não recomendadas pelas Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde. (45) Tais estudos são considerados como fonte de informação adicional.

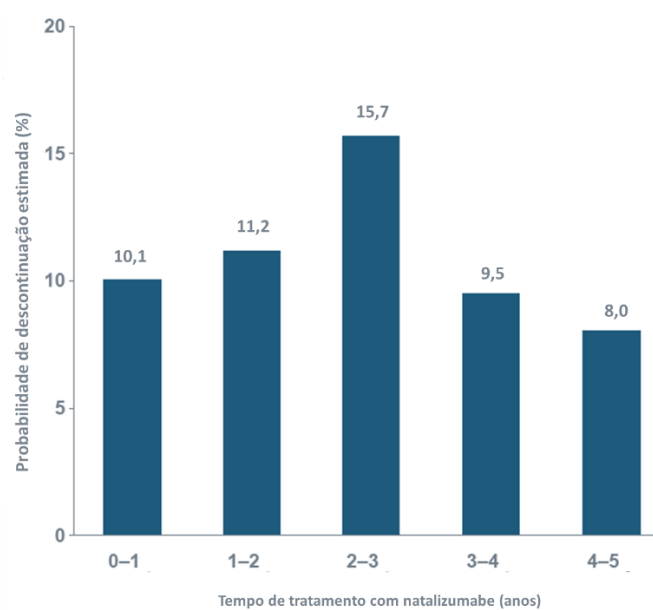
##### **Trojano, 2017 (53)**

Trojano *et al.*, 2017 (53) examinaram as razões para descontinuação do tratamento com natalizumabe em indivíduos com EMRR que participaram em longo prazo do programa observacional do Tysabri®<sup>2</sup> (TOP). Neste estudo foram incluídos 5.927 pacientes, dos quais 2.896 descontinuaram o tratamento com natalizumabe. A análise considerou dados disponíveis até 1 de maio de 2016

A probabilidade de descontinuação do tratamento para estes pacientes foi maior durante o terceiro ano de tratamento (15,7%) e menor no quinto ano de tratamento (8,0%), conforme mostrado na Figura 14.

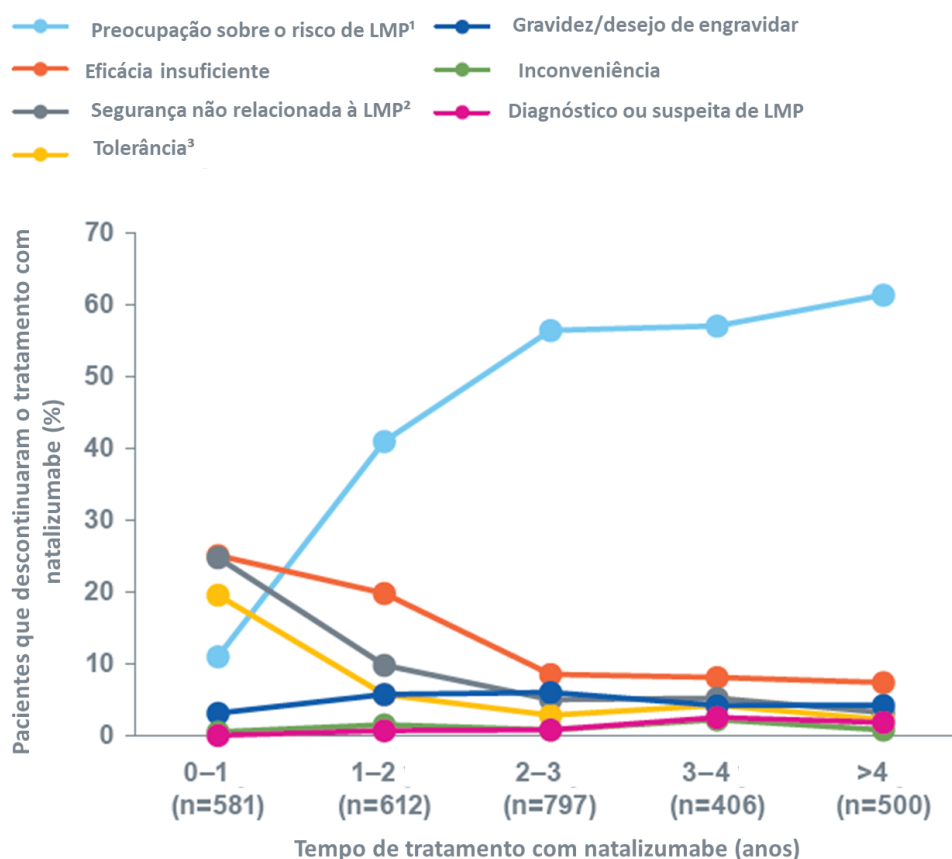
---

<sup>2</sup> O Programa de Observacional do Tysabri® é um estudo multinacional observacional em andamento que acompanha prospectivamente pacientes com EMRR tratados com natalizumabe na prática clínica por 10 anos.



**Figura 14. Probabilidade de descontinuação do tratamento com natalizumabe ao longo do tempo. Trojano, 2017. (53)**

Após o primeiro ano de tratamento a preocupação sobre ocorrência de LMP se destacou como a principal razão que levou à descontinuação do natalizumabe (Figura 15).



LMP: leucoencefalopatia multifocal progressiva. <sup>1</sup>Inclui os termos: “positivo para vírus John Cunningham”, “preocupação com duração do tratamento com natalizumabe”, “risco de LMP”, “uso prévio de imunossupressor”. <sup>2</sup>Inclui os termos: “evento adverso não-sério”, “evento adversos sério/outro evento adverso”, “preocupação sobre a segurança”, “malignidade/câncer”, “morte”, “infecção oportunista”, e “outra infecção séria”. <sup>3</sup>Inclui os termos: “problema de tolerância” e “positivo para anticorpo natalizumabe”.

**Figura 15. Razões para descontinuação do tratamento ao longo do tempo. Trojano, 2017. (53)**

Os autores concluíram que há maior probabilidade do natalizumabe ser descontinuado no terceiro ano de tratamento para EMRR e que a principal razão para descontinuação é a preocupação sobre ocorrência de LMP.

#### **Kappos, 2018 (54)**

Kappos *et al.*, 2018 (54), reportaram os dados de uma análise interina sobre segurança em longo prazo do natalizumabe em indivíduos com EMRR que participaram do programa observacional

do Tysabri<sup>®3</sup>. Esta análise incluiu dados de pacientes que utilizaram natalizumabe entre julho de 2007 e novembro de 2017.

Foram incluídos 6.148 pacientes neste estudo, destes 52,2% descontinuaram o tratamento com natalizumabe, mas se mantiveram no estudo. A razão mais frequente para descontinuação do medicamento foi resultado positivo para vírus John Cunningham (24,2%). A mediana de exposição ao tratamento foi de 38 doses (amplitude: 1-135), com mediana de seguimento de 62 meses (amplitude: 1-130).

A proporção de pacientes com  $\geq 1$  EA (evento adverso) sério foi de 13,5%, dos quais 4,7% apresentaram este tipo de evento relacionado ao tratamento. Ao todo ocorreram 30 mortes (0,5%). Os eventos adversos sérios mais comuns foram síndrome inflamatória da reconstituição imunológica e LMP (Tabela 10).

**Tabela 10. Eventos adversos sérios que ocorreram em  $\geq 10$  pacientes. Kappos, 2018. (54)**

<b>Evento adverso sério, n (%)<sup>1</sup></b>	<b>N=6148</b>
<b>Síndrome inflamatória da reconstituição imunológica</b>	54 (0,9)
<b>LMP confirmada</b>	52 (0,8)
<b>Aborto espontâneo</b>	37 (0,6)
<b>Hipersensibilidade</b>	26 (0,4)
<b>Pneumonia</b>	23 (0,4)
<b>Infecção do trato urinário</b>	20 (0,3)
<b>Queda</b>	19 (0,3)
<b>Depressão</b>	18 (0,3)
<b>Epilepsia</b>	18 (0,3)
<b>Herpes zoster</b>	17 (0,3)
<b>Câncer de mama</b>	12 (0,2)

<sup>3</sup> O Programa de Observação do Tysabri<sup>®</sup> é um estudo multinacional observacional em andamento que acompanha prospectivamente pacientes com EMRR tratados com natalizumabe na prática clínica por 10 anos.

<b>Protusão do disco intervertebral</b>	12 (0,2)
<b>Tentativa de suicídio</b>	11 (0,2)
<b>Infecção no trato urinário por Escherichia</b>	10 (0,2)
<b>Embolia pulmonar</b>	10 (0,2)
<b>Pielonefrite</b>	10 (0,2)

LMP: leucoencefalopatia multifocal progressiva. <sup>1</sup>Cada pacientes foi contabilizado apenas uma vez em cada termo de preferência. EM foi também reportada como evento adverso sério por 15 pacientes.

Conforme mostrado na Tabela 11, as incidências de infecções oportunistas, neoplasias malignas e LMP foram baixas e similares durante os três primeiros anos de tratamento e após três anos de tratamento. A infecção oportunista mais frequência foi a LMP e a neoplasia mais comum foi o câncer de mama.

Os autores concluíram que em até 10 anos de tratamento com natalizumabe os achados de segurança foram consistentes com o perfil atual de segurança deste fármaco, com ausência de novas questões relacionadas à segurança.

**Tabela 11. Infecções oportunistas, neoplasias e LMP. Kappos, 2018. (54)**

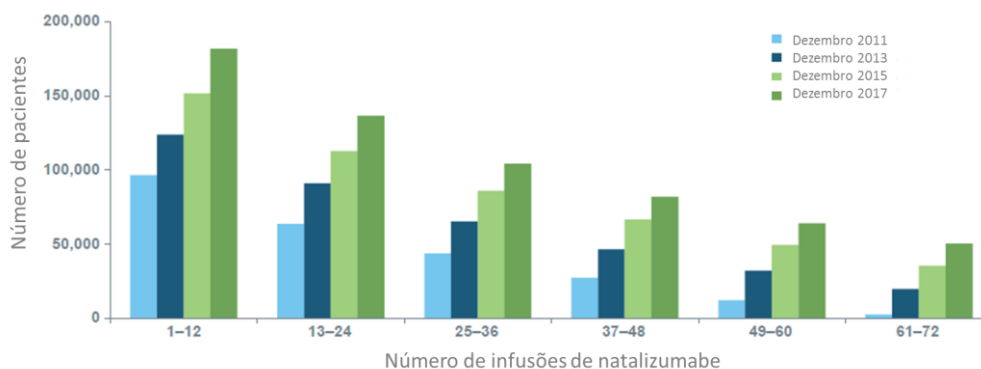
	Exposição total (26.060 pacientes-ano; N=6.148)		Primeiros três anos de tratamento (15.773 pacientes-ano; N=6.148)		Após três anos de tratamento (10.245 pacientes-ano; N=3.719)	
	Pacientes com evento, n (%)	Taxa de incidência (IC 95%), eventos por pacientes-ano	Pacientes com evento, n (%)	Taxa de incidência (IC 95%), eventos por pacientes-ano	Pacientes com evento, n (%)	Taxa de incidência (IC 95%), eventos por pacientes-ano
<b>Infecções oportunistas</b>	71 (1,2)	0,003 (0,002 a 0,003)	28 (0,5)	0,002 (0,001 a 0,003)	44 (1,2)	0,004 (0,003 a 0,006)
<b>Neoplasias malignas</b>	59 (1,0)	0,002 (0,002 a 0,003)	33 (0,5)	0,002 (0,001 a 0,003)	26 (0,7)	0,003 (0,002 a 0,004)
<b>LMP confirmada</b>	52 (0,8)	0,002 (0,002 a 0,003)	17 (0,3)	0,001 (0,001 a 0,002)	35 (0,9)	0,003 (0,002 a 0,005)

IC: intervalo de confiança; LMP: leucoencefalopatia multifocal progressiva

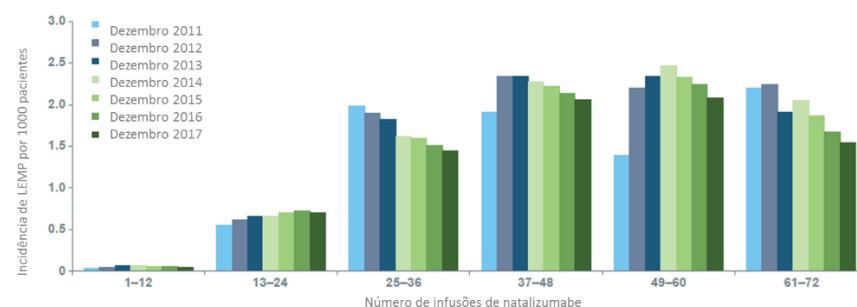
**Giovannoni, 2018 (55)**

Giovannoni *et al.*, 2018 (55) investigaram a incidência de LEMP em pacientes em uso de natalizumabe que receberam até 72 infusões.

Com as estratégias de mitigação de risco que vêm sendo aplicadas na prática clínica, a incidência de LEMP têm se mantido estável e até diminuído, ainda que haja número muito maior de pacientes utilizando natalizumabe por longos períodos como mostram a Figura 16 e a Figura 17.



**Figura 16. Número acumulado de pacientes por período de exposição a natalizumabe ao longo do tempo. Giovannoni, 2018 (55)**



**Figura 17. Incidência de LEMP por período de exposição de natalizumabe. Giovannoni, 2018 (55)**

## 5 RECOMENDAÇÃO DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS

Em relação às recomendações por parte das agências de avaliação de tecnologia em saúde, as principais agências reembolsam natalizumabe para EMRRAA:

Alemanha: reembolso de acordo com a bula, portanto, cobrindo pacientes virgens de tratamento com alta atividade da doença (56).

*National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*, Inglaterra: Natalizumabe aprovado para pacientes com alta atividade da doença (57);

*Scottish Medicines Consortium (NHS Scotland)*, Escócia: Natalizumabe aprovado para pacientes com alta atividade da doença (58);

*Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA)*, Itália: Reembolso conforme bula (59);

*Haute Autorité de Santé (HAS)*, França: Reembolso para alta atividade da doença (60);

*The Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS)*, Austrália: reembolso conforme bula (61);

*Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ)*, Canadá, Quebec: Reembolso para alta atividade da doença (62).

## 6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A ausência de terapia medicamentosa para a EMRRAA em primeira linha no sistema de saúde suplementar representa uma grande necessidade não atendida, visto que os pacientes precisam ser tratados no SUS com medicamentos que já se mostraram menos eficazes do que o natalizumabe neste grupo específico de pacientes.

A eficácia clínica e segurança do uso do natalizumabe em pacientes com EMRR altamente ativa foram analisados através de uma revisão sistemática da literatura. Foram incluídos uma metanálise (63), três subanálises do estudo pivotal AFFIRM (46–48) e quatro estudos observacionais (49,50,64,65).

A subanálises avaliaram subgrupos de pacientes com EMRR altamente ativa e apresentaram resultados de eficácia favoráveis ao natalizumabe frente ao placebo. Os grupos tratados com natalizumabe apresentaram maior proporção de pacientes livres de atividade da doença,



independente da medida adotada, menor progressão da incapacidade, menor taxa anualizada de surtos e melhores parâmetros de ressonância magnética que aqueles tratados com placebo. Adicionalmente, o uso de natalizumabe foi capaz de promover melhora na incapacidade sustentada em 12 semanas. (46–48) Também em comparação com medicamentos modificadores da doença auto-injetáveis, natalizumabe demonstrou superioridade, no que diz respeito à probabilidade de ausência de surtos, progressão da incapacidade e ausência de atividade radiológica. (50) Não existem estudos comparando natalizumabe com teriflunomida, no entanto, este é um medicamento com eficácia comparável às terapias de plataforma no tratamento de EMRR (66,67), o que pode nos fazer inferir que natalizumabe provavelmente tenha superioridade em relação a ele no tratamento da EMRRAA.

Em concordância com as subanálises, os estudos observacionais mostraram que o uso de natalizumabe levou a redução da taxa anualizada de surtos, redução a incapacidade e a uma maior proporção de pacientes livres de surto na população com doença altamente ativa. (49,50,64,65)

Adicionalmente, os resultados do programa observacional de tratamento com natalizumabe indicaram manutenção da segurança em pacientes em uso deste fármaco por longos períodos. (53,54)

Com base nas evidências clínicas e no alto nível de necessidade não atendida, conclui-se que o natalizumabe representa uma importante opção terapêutica para pacientes com EMRR altamente ativa, sendo sugerida a ampliação da atual Diretriz de Utilização deste medicamento de forma a contemplar esse subgrupo de pacientes.

## **7 AVALIAÇÃO ECONÔMICA**

### **7.1 Objetivo**

Realizar uma análise de custo-efetividade de natalizumabe em primeira linha de tratamento da EMRRAA em comparação com o tratamento em primeira linha realizado no SUS, utilizando-se betainterferonas ou acetato de glatirâmer, tratamentos mais amplamente utilizados como primeira linha no SUS.

## 7.2 População-alvo

A população-alvo incluída nesta avaliação econômica foi aquela com EMRRAA, com características de linha de base da população com EMRR avaliada em análise *post-hoc* do estudo AFFIRM (46).

Especificamente, a análise de custo-efetividade considera pacientes diagnosticados com EMRR 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 ressonância magnética nuclear ou um aumento significativo das lesões em T2 comparativamente com uma ressonância magnética nuclear anterior recente.

## 7.3 Horizonte da análise

O horizonte temporal considerado na análise foi de 20 anos, com idade inicial média de 36 anos. (52)

Este horizonte de tempo foi escolhido para melhor refletir a natureza da doença e está em linha com modelos matemáticos previamente descritos na literatura e avaliados pelo *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE). (68)

## 7.4 Perspectiva

Foi adotada a perspectiva do sistema suplementar de saúde (SSS).

## 7.5 Comparadores

Atualmente o natalizumabe é o único medicamento para EM de reembolso obrigatório incluído no *rol* de procedimentos da ANS, sob o procedimento “Terapia imunobiológica endovenosa”. No entanto, seu uso está restrito a pacientes que falharam a pelo menos um tratamento prévio com betainterferonas ou acetato de glatirâmer.

Como não há terapia de primeira linha disponível no SSS, um modelo de sequenciamento foi proposto, em que a população-alvo inicia o tratamento no Sistema Único de Saúde (SUS), sendo tratados, em primeira linha, com betainterferonas ou acetato de glatirâmer, conforme o Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica (PCDT) para EM, do Ministério da Saúde. (2) Uma vez

que haja a falha terapêutica, os pacientes beneficiários de planos de saúde, já enquadrados nos critérios necessários para a cobertura, passariam ao tratamento com natalizumabe no SSS. Já no braço proposto, com natalizumabe em primeira linha de tratamento, para pacientes com EMRR altamente ativa, os pacientes iniciariam o tratamento com natalizumabe, no SSS, e se manteriam em tratamento até a descontinuação ou morte.

Em resumo, os braços comparadores do modelo econômico são:

- **Modelo proposto:** tratamento em primeira linha com natalizumab, até a descontinuação ou morte;
- **Modelo atual:** início do tratamento no SUS, com betainterferonas ou acetato de glatirâmer, seguido do tratamento com natalizumabe, no SSS.

## 7.6 Taxa de desconto

Uma taxa de desconto anual de 5% para custos e desfechos foi aplicada, de acordo com as recomendações das Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde, publicado pelo Ministério da Saúde. (69)

## 7.7 Desfechos considerados

O desfecho de saúde considerado foi:

- Anos de vida ajustados por qualidade (AVAQ) ganhos.

Os custos contemplados para o cálculo da razão de custo-efetividade incremental foram custos médicos diretos, considerando os custos com recursos médicos utilizados diretamente no tratamento do paciente, incluindo custos com medicamentos, monitoramento, manejo da Leucoencefalopatia multifocal progressiva (LEMP) e surtos relacionados a EM.

## 7.8 Modelo econômico

Um modelo de microsimulação foi estruturado no *software* TreeAge e tem o objetivo de simular a história natural da doença. A adoção deste tipo de modelo se fez necessária para incorporação do sequenciamento de tratamentos, conforme descrito na seção 7.5. A estrutura do modelo já foi descrita previamente na literatura (70).

Os dois principais eventos relacionados à EM, que são contemplados neste modelo, são a progressão da doença e a incidência de surtos relacionados a ela, sendo a redução destes desfechos o principal objetivo dos estudos para esta indicação.

Desta forma, o modelo de natalizumabe busca representar os seguintes eventos:

- Sequenciamento do tratamento;
- Incidência de surtos;
- Progressão da incapacidade;
- Mortalidade;
- Incidência de LEMP;
- Descontinuação do tratamento.

Os estados de saúde do modelo foram definidos com base no escore EDSS, descrito anteriormente, sendo cada estado de saúde definido a partir de 1 ponto de incremento na escala (de 0 a 9).

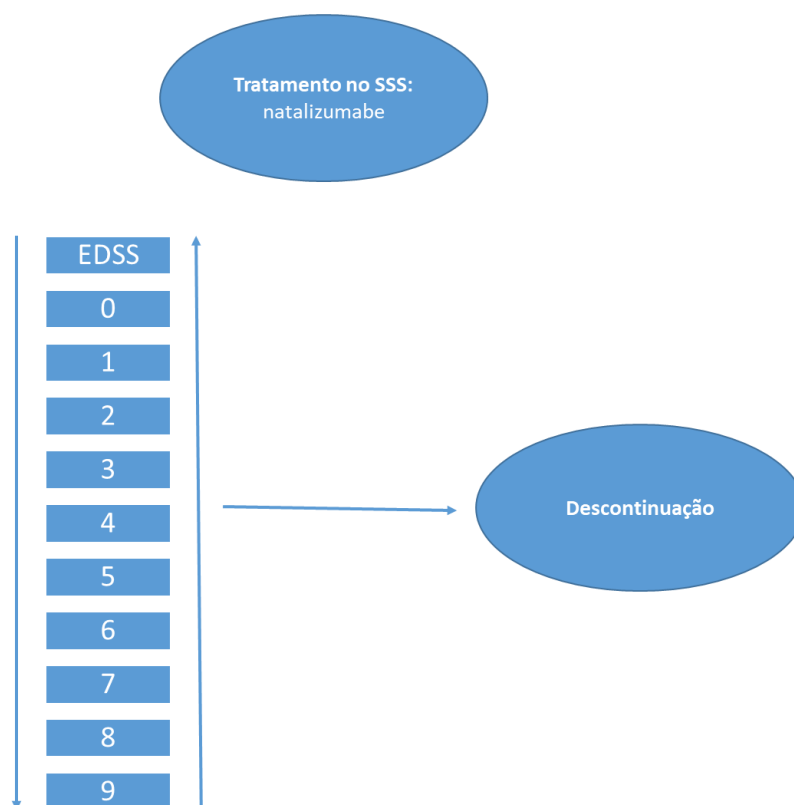
Os pacientes iniciam o modelo distribuídos por EDSS de acordo com a distribuição de linha de base encontrada na análise *post-hoc* do estudo AFFIRM (46). A cada ciclo do modelo, definido como anual, os pacientes podem permanecer no estado em que se encontram, regredir ou progredir seu EDSS, descontinuar o tratamento ou vir a óbito. A probabilidade de transição basal (para pacientes não tratados) foi definida de acordo com a história natural da doença e o efeito do tratamento, aplicado ao dado basal, que permite a redução dos desfechos relacionados a EM. Pacientes que atingem um certo escore de EDSS e aqueles que apresentam intolerância ao tratamento passam à próxima linha de tratamento ou para um estado de não tratamento. Neste caso, continuam a evoluir pelos estados de EDSS de acordo com a história natural da doença (sem efeito de tratamento). Assume-se que o tratamento não influencia diretamente a mortalidade dos pacientes, porém, seu efeito quanto a progressão da doença pode proporcionar um aumento na sobrevida, uma vez que a mortalidade é diretamente relacionada ao estado de EDSS.

Custos e valores de utilidade próprios foram aplicados diretamente aos estados de EDSS no qual o modelo se baseia. Desta forma, pacientes em cada estado de EDSS receberão custos e valores de qualidade de vida apropriados ao seu estado de incapacidade.

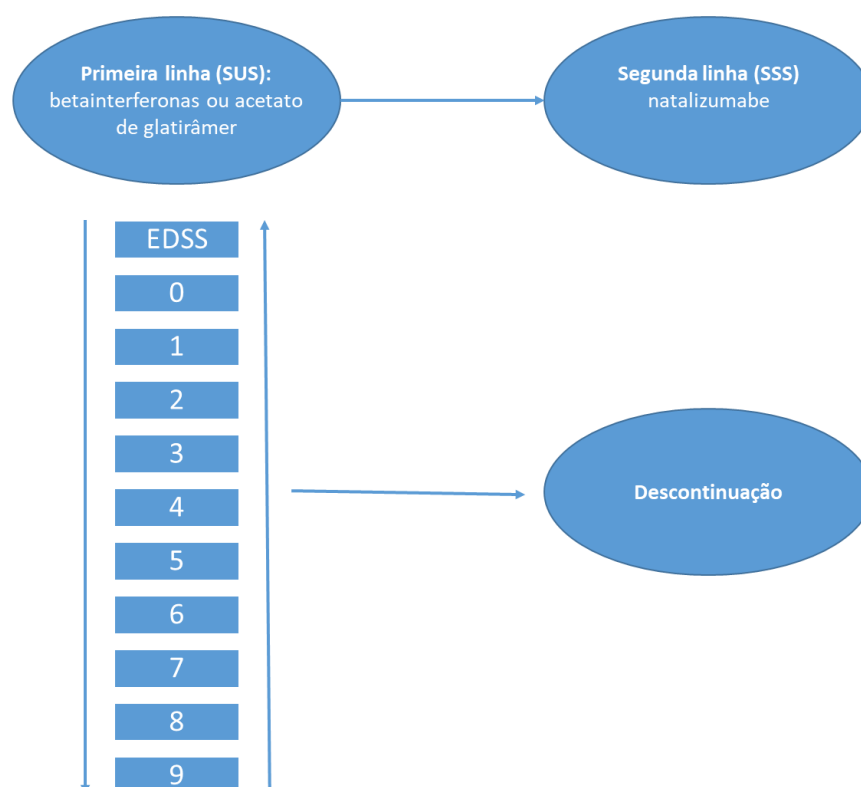
Uma característica particular deste modelo de custo-efetividade é o sequenciamento do tratamento no modelo que representa o cenário atual do SSS, uma vez que os pacientes são tratados em primeira linha no SUS. Enquanto em primeira linha, os pacientes do grupo comparador não apresentam custo, pois não oneram o SSS. É importante ressaltar que o modelo considera um período de 3 meses, prévio ao início do tratamento com a terapia de plataforma, em que o paciente permanece sem tratamento. Esse período foi utilizado considerando o tempo de acesso ao tratamento no SUS e é considerado conservador perto ao observado na prática, levantado por meio de análise no Sistema de Informações Ambulatoriais do Departamento de Informática do SUS.

Já para o cenário proposto, os pacientes são tratados exclusivamente com natalizumabe, no SSS, até a morte ou descontinuação (sem sequenciamento do tratamento), com início imediato após o diagnóstico.

A Figura 18 e Figura 19 apresentam os esquemas do modelo para os braços intervenção e comparador, respectivamente.



**Figura 18. Estrutura do modelo – Com a incorporação de natalizumabe para EMRR altamente ativa.**



**Figura 19. Estrutura do modelo – Sem a incorporação de natalizumabe para EMRR altamente ativa.**

## 7.9 Dados de eficácia

### 7.9.1 Características da população

Os dados demográficos da população modelada (idade média, distribuição de homens e mulheres e escore EDSS) foram definidas de acordo com o estudo AFFIRM e estão apresentadas na

Tabela 12.



**Tabela 12. Características demográficas da população modelada. (46)**

Parâmetros (em linha de base)	Valor
Idade (anos)	36
% Homens (em EM-RR)	30%
EDSS	
0-0,5	6%
1-1,5	11%
2-2,5	37%
3-3,5	23%
4-4,5	16%
5-5,5	6%
6-6,5	1%
7-7,5	0%
8-8,5	0%
9-9,5	0%

### 7.9.2 Progressão da incapacidade

Para a parametrização da progressão da incapacidade foram utilizados dados em nível do paciente extraídos do grupo placebo do estudo AFFIRM (46).

A

Tabela 13 apresenta a matriz de transição entre estados de EDSS utilizados no modelo econômico.

**Tabela 13. Matriz de transição entre estados de EDSS.**

EDSS*	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
0	23%	17%	43%	10%	6%	1%	0%	0%	0%	0%
1	7%	11%	51%	16%	12%	3%	1%	0%	0%	0%
2	3%	9%	50%	17%	16%	4%	1%	0%	0%	0%
3	2%	6%	39%	18%	24%	8%	3%	1%	0%	0%
4	1%	3%	24%	16%	32%	13%	7%	4%	0%	0%
5	0%	2%	16%	14%	32%	16%	12%	8%	1%	0%
6	0%	0%	1%	1%	4%	3%	4%	85%	1%	0%
7	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	85%	13%	2%
8	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	100%	0%
9	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	100%

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

### Efeito do tratamento

As medidas de efeito sobre a taxa de progressão da incapacidade da doença para cada comparador estão apresentadas na Tabela 14. Estes riscos relativos foram aplicados sobre as probabilidades de transição entre os estados EDSS no modelo da seguinte maneira:

- Transições para estados de EDSS menores não sofre efeitos do risco relativo para progressão da incapacidade;
- Transições para estados de EDSS maiores são multiplicados pelo risco relativo de progressão da incapacidade específica de cada tratamento comparado;
- A permanência no mesmo estado de EDSS é aumentada pela probabilidade daqueles indivíduos simulados que não progridem pelo produto da redução no risco relativo para progressão da incapacidade (a redução na probabilidade de progressão entre os estados de EDSS é somada a probabilidade de permanência no mesmo estado de saúde).

**Tabela 14. Efeitos do tratamento aplicados aos dados da história natural da doença.**

Medicamento	Risco relativo	Referência
Betainterferonas	0,70	(71)
Acetato de glatirâmer	0,88	(72)
Plataforma	<b>0,79</b>	Média dos anteriores
Natalizumabe	<b>0,36</b>	(46)

O efeito do tratamento para a plataforma considerou a média dos efeitos das betainterferonas e acetato de glatirâmer. Estes parâmetros foram avaliados em análise de sensibilidade probabilística.

### 7.9.3 Surto relacionados a EM

Assim como para a progressão da incapacidade, as taxas anualizadas de surtos foram extraídos de dados em nível de paciente do grupo placebo extraídos do estudo AFFIRM (Tabela 15) e ajustadas para a população com EMRR altamente ativa.

**Tabela 15. Taxa de surtos anualizada por EDSS (pacientes sem tratamento).**

EDSS	Probabilidade de surto
<b>0</b>	1,407
1	1,448
<b>2</b>	1,343
<b>3</b>	1,430
<b>4</b>	1,400
<b>5</b>	1,173
<b>6</b>	0,972
<b>7</b>	1,009
<b>8</b>	1,009
<b>9</b>	1,009

## Efeito do tratamento

Os RR da plataforma e natalizumabe, em relação a placebo, foram aplicados multiplicativamente às taxas de surto anualizadas apresentadas previamente.

A Tabela 16 apresenta os valores de RR utilizados para o cálculo da redução do número de surtos por paciente.

**Tabela 16. Efeitos do tratamento – Taxa de surtos.**

Medicamento	Risco relativo	Referência
Betainterferonas	0,81	(71)
Acetato de glatirâmer	0,84	(72)
Plataforma	<b>0,83</b>	Média dos anteriores
Natalizumabe	<b>0,19</b>	(46)

Assim como para a progressão da incapacidade foi considerada a média dos efeitos das betainterferonas e acetato de glatirâmer para o tratamento de plataforma. Estes parâmetros foram avaliados em análise de sensibilidade probabilística.

### 7.9.4 Descontinuação do tratamento

As taxas de abandono de natalizumabe provieram do estudo AFFIRM a um valor de 6,3% ao ano. (52) Para a terapia de plataforma, adotou-se a taxa de descontinuação média das betainterferonas (5,5%) (73,74) e o acetato de glatirâmer (10,4%), resultando em uma taxa de descontinuação de 8% ao ano.

Além disso, adotou-se a descontinuação do tratamento para todos os pacientes que atingissem o estado de EDSS maior ou igual a 7.

### 7.9.5 Mortalidade

A mortalidade foi definida de acordo com a idade do paciente, baseada na média ponderada entre homens e mulheres, e a probabilidade de morte anual, extraída da Tábua de Mortalidade Brasileira, publicada pelo IBGE, em 2017. (75) Além disso, foi utilizado um multiplicador à probabilidade de morte da população geral, de acordo com o estado de EDSS em que se encontra o paciente. Desta forma, a redução da progressão indiretamente afeta a sobrevivência dos

pacientes, uma vez que, assume-se, que não há relação direta entre o tratamento e a mortalidade.

O multiplicado utilizado por estado de EDSS, baseia-se em dados de Pokorski (1997), já havendo sido utilizado em submissões anteriores a CONITEC. (76)

A Tabela 17 apresenta os multiplicadores utilizados por estado de EDSS.

**Tabela 17. Multiplicadores de mortalidade para EMRR. (76)**

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

EMR: Esclerose múltipla recorrente.

### 7.9.6 Leucoencefalopatia multifocal progressiva (LEMP)

O risco de LEMP em pacientes tratados com natalizumabe foi extrapolado da análise de Bloomgren *et al.*, (77) com dados de pacientes tratados em estudos clínicos e dados de estudos pós-comercialização (Tabela 18). Foi considerado que 9% dos pacientes ao ano são investigados com utilização de ressonância magnética (assumindo que surtos moderados a severos serão investigados). (78) A mortalidade por LEMP foi assumida considerando-se uma taxa de 22% ao ano. Com isso, ao observar casos de LEMP no modelo, todos os AVAQ acumulados durante o ciclo foram imediatamente convertidos em desutilidades. 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 grave. (77) No modelo, assumiu-se de maneira conservadora que todos os pacientes sobreviventes ao evento de LEMP (78%) progredirão imediatamente ao estado EDSS mais grave (8,5-9,0) e, portanto, acumulariam todos os custos e desutilidades atribuídas a este referido estado de saúde.

**Tabela 18. Probabilidade anual de incidência de LEMP associada ao natalizumabe.**

Duração do tratamento	Probabilidade anual de LEMP
-----------------------	-----------------------------

01 a 12 meses	0,0003%
13 a 24 meses	0,0047%
23 a 36 meses	0,0161%
37 a 48 meses	0,0166%
49 meses em diante	0,0099%

### 7.9.7 Valores de utilidade

Os dados de utilidade, por estado de EDSS, utilizados para o cálculo do desfecho AVAQ foram extraídos de um estudo local, que avaliou entre outras coisas, a qualidade de vida dos pacientes com EM através da aplicação do instrumento EQ-5D. (27) Para as variações de EDSS para pacientes com ou sem surto, utilizou-se a diferença média de EDSS entre pacientes com e sem surto com EDSS menor que 6 e entre pacientes com EDSS maior ou igual a 6, de acordo com dados obtidos pelo estudo brasileiro de Kobelt *et al.* (dados não publicados).

A Tabela 19 e Tabela 20 apresenta os valores de utility, por estado de EDSS, com e sem surtos, respectivamente.

**Tabela 19. Utilidades – sem ocorrência de surtos.**

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

**Tabela 20. Utilidades – com ocorrência de surtos.**

Parâmetro	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
EMRR	0,68	0,63	0,55	0,48	0,40	0,40	0,44	0,44	0,20	-0,05

### 7.10 Dados de Custo

O modelo incluiu os seguintes custos médicos diretos relacionados a EMRR:

- Custo de tratamento com natalizumabe;
- Custo de monitoramento dos pacientes tratados;
- Custo de acompanhamento por estado de EDSS;
- Custo de manejo dos surtos relacionados a EM;
- Custo de manejo da LEMP.

Para a avaliação econômica adotou-se o preço de fábrica, com impostos (ICMS 18%), conforme a Tabela 21. Os custos unitários foram extraídos da lista de preços da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamento, com atualização de janeiro/2019. (79)

Não foi associado custo a terapia de plataforma, uma vez que este tratamento ocorre no SUS e não pode ser aplicado a perspectiva do SSS.

**Tabela 21. Custo do medicamento.**

Descrição	Apresentação	Custo unitário
<b>Natalizumabe</b>	300 mg/15 mL – 1 frasco-ampola	R\$ 5.189,19

O custo anual de tratamento com natalizumabe segue as orientações de bula, que recomenda uma administração a cada quatro semanas de 300 mg do medicamento, (39) resultando em um custo anual de R\$ 67.459.

Como já informado anteriormente, como o tratamento do braço comparador é iniciado no SUS, não são considerados custos das terapias de plataforma.

#### **7.10.1 Custo de monitoramento**

Os pacientes tratados com natalizumabe apresentam um custo adicional, anual, de monitoramento, que inclui exames clínicos necessários para a avaliação do estado de saúde do paciente, conforme a Tabela 22.

O detalhamento do custo de monitoramento com natalizumabe pode ser visto no ANEXO 1.

**Tabela 22. Custo de monitoramento com natalizumabe.**

Descrição	Custo anual
-----------	-------------



<b>Ano 1</b>	R\$ 1.165,76
<b>Anos subsequentes</b>	R\$ 518,16

### 7.10.2 Custo por estado de EDSS

Um custo adicional de acompanhamento, relacionado ao estado de EDSS em que se encontra o paciente, foi incorporado ao modelo. Este custo é independente do paciente estar ou não em tratamento. Estes custos foram definidos de acordo com microcusteio realizado a partir de dados do estudo de Kobelt *et al*, (27) que avaliou custos globais de acompanhamento relacionados ao estado de EDSS do paciente (internações, visitas a emergência, consultas, exames e medicação não relacionada ao tratamento da EM). (26) Os autores do estudo cederam, gentilmente, a utilização de recursos coletada e, a partir dela, foi feito microcusteio sob a perspectiva do SSS, com base em custos divulgados na tabela CBHPM. Estes custos foram segmentados de acordo com o estado de EDSS em que se encontra o paciente.

Os custos anuais por EDSS estão apresentados na Tabela 23.

**Tabela 23. Custo por EDSS.**

<b>EDSS</b>	<b>Custo anual</b>
<b>0-0,5</b>	R\$ 0,00
<b>1-3,5</b>	R\$ 30.044,01
<b>4-6,5</b>	R\$ 44.365,64
<b>7 ou mais</b>	R\$ 51.314,47

### 7.10.3 Custo de LEMP

O custo da LEMP foi definido através de microcusteio. O padrão de uso de recursos foi definido através da opinião de especialistas. O custo por evento calculado foi de R\$ 7.055,53.

#### 7.10.4 Custo de manejo dos surtos relacionados a EM

Da mesma forma que os custos de manejo da doença, o custo de tratamento dos surtos de EM foi definido com base em microcusteio a partir dos dados de utilização de recostos obtidos no estudo local de custo da doença realizado por Kobelt e colegas (12). O estudo mostra custos totais de manejo de surtos assumindo um valor médio de R\$ 13.901,34.

### 7.11 Resultados

Os resultados comparativos das estratégias alternativas de tratamento foram medidos pela razão de custo-efetividade incremental (RCEI). Esta é definida, pelas alternativas de tratamento específicas, como o custo adicional proporcionado pela tecnologia em análise dividido pelo ganho adicional em saúde alcançado pelo mesmo, conforme a Equação 1.

#### Equação 1. Definição da RCEI.

$$RCEI = \frac{\Delta \text{Custo}}{\Delta \text{Efetividade}}$$

O cenário base da análise apresenta os resultados do modelo para o desfecho avaliado (AVAQ), em um horizonte temporal de 20 anos.

Os resultados de custo-efetividade do tratamento com natalizumabe, em primeira linha, comparado ao natalizumabe, apenas em segunda linha (cenário atual do SSS) podem ser vistos na Tabela 24.

**Tabela 24. Resultados de custo-efetividade.**

	Cenário Proposto	Cenário atual	Incremental
<b>Custo total</b>	R\$ 898.408	R\$ 782.544	R\$ 115.863
<b>AVAQ</b>	5,81	4,36	1,45
<b>RCEI (R\$ / AVAQ ganho)</b>			<b>R\$ 79.716</b>

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

A comparação entre o cenário proposto e o atual proporcionou um cenário de maior custo e maior efetividade, gerando uma RCEI de aproximadamente R\$ 80 mil por AVAQ ganho. Ao se

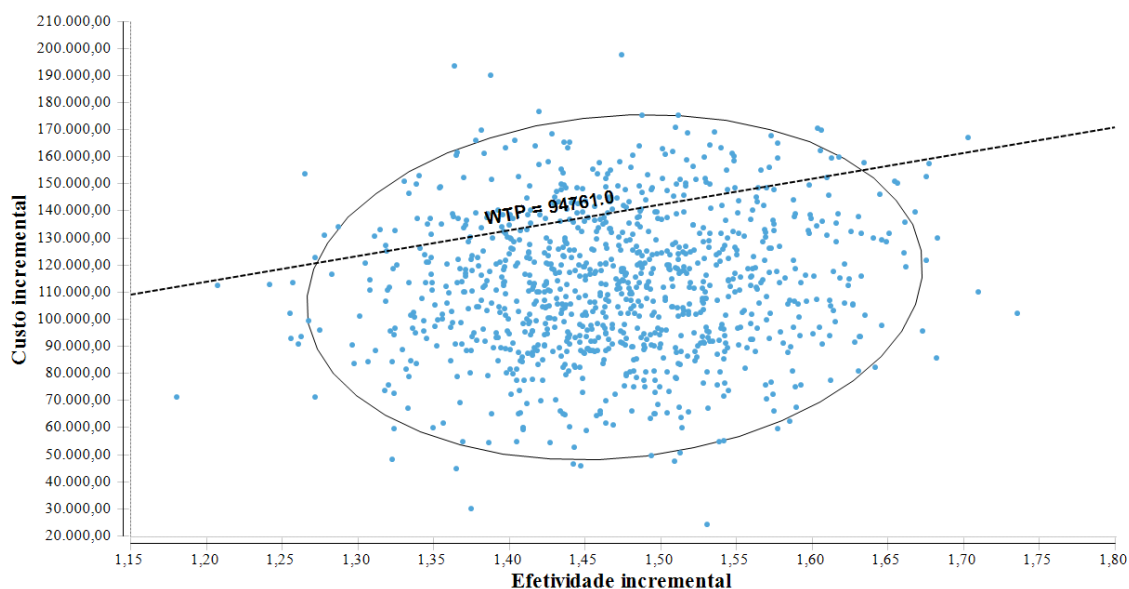
adotar um limiar de disposição a pagar de três PIBs per capita, conclui-se que natalizumabe é custo-efetivo para o tratamento de pacientes com EMRRAA.

## 7.12 Análise de sensibilidade

Um importante elemento em um estudo econômico para a tomada de decisão é a quantificação da incerteza envolvida nos seus resultados e a identificação das variáveis que mais afetam esta incerteza.

A análise de sensibilidade probabilística considera a avaliação da variação de diversos parâmetros por vez.

A parametrização se deu por meio da atribuição de um DP de  $\pm 20\%$  em relação ao valor utilizado no cenário base. Os dados de custo foram parametrizados por meio de uma distribuição gamma, já os dados dicotômicos (representados por porcentual como, por exemplo, os *utilities*) foram parametrizados por meio da distribuição binomial. Já os HR através da distribuição log-normal. O uso das distribuições mencionadas e determinação de seus parâmetros foram definidos de acordo com as recomendações de Briggs *et al.*, para incorporação de incertezas nos parâmetros estimados no modelo de custo-efetividade. (80) A análise considerou 1.000 iterações.



**Figura 20. Resultado da análise de sensibilidade probabilística – Desfecho: AVAQ.**

Considerando as simulações, 100% de todos os resultados se apresentaram no quadrante de maior eficácia e maior custo (Figura 20), o que suporta os resultados obtidos na análise determinística. Portanto, os resultados confirmam maior efetividade do uso de natalizumabe em primeira linha de tratamento, em EMRR altamente ativa, quando comparado ao uso exclusivo em segunda linha, com tratamento prévio com betainterferonas ou acetato de glatirâmer. As simulações, em sua grande maioria, também se encontram abaixo do limiar teórico de disposição a pagar de três PIBs per capita, ou seja, confirma-se que natalizumabe é custo-efetivo.

## 8 ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

### 8.1 Objetivo

O objetivo desta análise é avaliar o impacto que a incorporação de natalizumabe para o tratamento em primeira linha de EMRRAA ao rol de procedimentos de cobertura obrigatória da ANS geraria ao orçamento das operadoras de saúde suplementar.

### 8.2 População elegível

Adotou-se uma perspectiva epidemiológica para a determinação da população elegível ao tratamento com natalizumabe em primeira linha de tratamento de EMRRAA.

Parâmetros epidemiológicos (prevalência, proporção de pacientes com EMRR, proporção de pacientes com EMRRAA e proporção de pacientes em primeira linha de tratamento) foram aplicados à população base, de indivíduos com acesso a planos de saúde, segundo dados de dezembro de 2018, publicados pela ANS (81) (Tabela 25). A partir destes dados, foram calculados os números de pacientes em primeira linha de tratamento de EMRRAA e em linhas posteriores, já elegíveis ao tratamento com natalizumabe.

**Tabela 25. Premissas para o cálculo do impacto orçamentário.**

Parâmetro	Valor	Referência
População com acesso a planos de saúde	47.340.067	(82)
Prevalência (por 100 mil habitantes)	15,00	(83)
Taxa de EMRR	85%	.(15)

Parâmetro	Valor	Referência
<b>Taxa de crescimento populacional (2020-2024)</b>		(84)
2018-2019	0,79%	
2019-2020	0,77%	
2020-2021	0,74%	
2021-2022	0,71%	
2022-2023	0,68%	
2023-2024	0,65%	
<b>Taxa de tratamento da EMRR no Brasil</b>	53,1%	(83,85)
<b>Prevalência de pacientes em primeira linha</b>	68,0%	(85)
<b>Proporção de pacientes que tem doença altamente ativa</b>	22%	(46)

Com base na população geral da ANS, bem como, na prevalência de EM, além da taxa de EMRR da proporção de pacientes com a doença sendo tratados no Brasil e das projeções de crescimento da população brasileira, foi possível calcular o número de pacientes ano a ano, conforme a Tabela 26.

**Tabela 26. População com EMRRAA**

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
<b>Primeira linha EMRRAA</b>	479	483	486	490	493
<b>Segunda linha EMRRAA ou posterior</b>	226	227	229	230	232

Assume-se que, dentre os pacientes tratados, 100% utilizarão natalizumabe.

### 8.3 Custos assumidos

Os custos assumidos nesta análise foram os custos do medicamento e aqueles relacionados ao manejo dos surtos da EMRRAA, ambos apresentados na seção 5, em que apresentamos a análise de custo-efetividade.

A taxa anualizada de surtos assumida para pacientes em uso de natalizumabe foi de 0,28 (46). No caso do braço comparador, assumiu-se a taxa anualizada de surtos calculada para as terapias

de plataforma (1,21). O cálculo foi feito multiplicando-se o risco relativo das terapias de plataforma em relação ao placebo (0,83, conforme apresentado na Tabela 16) pela taxa anualizada de surtos do grupo placebo da população com EMRRAA do estudo AFFIRM (1,46) (46).

O custo total do braço comparador foi composto pelo custo dos surtos e pelo custo de natalizumabe em segunda linha de tratamento. Já no caso do braço utilizando natalizumabe em primeira linha, os custos foram compostos pelos surtos e pelo custo de natalizumabe tanto em primeira quanto em segunda linha de tratamento.

## 8.4 Resultados

Apesar dos maiores custos relacionados ao medicamento no braço com natalizumabe em primeira linha, os custos de surtos são reduzidos em 66%.

O impacto orçamentário total, em cinco anos, foi de R\$ 137 milhões, ou R\$ 0,58 por paciente por ano (Tabela 27).

**Tabela 27. Resultado da análise de impacto orçamentário**

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Total
<b>Custo de natalizumabe - cenário base</b>	15,22	15,33	15,44	15,55	15,65	77,19
<b>Custo de natalizumabe - cenário proposto</b>	47,57	47,92	48,26	48,58	48,90	241,22
<b>Custo de surto - cenário base</b>	8,08	8,14	8,19	8,25	8,30	40,96
<b>Custo de surto - cenário proposto</b>	2,74	2,76	2,78	2,80	2,82	13,92
<b>Custo total - cenário base</b>	23,30	23,47	23,64	23,80	23,95	118,15
<b>Custo total - cenário proposto</b>	50,31	50,68	51,04	51,39	51,72	255,14
<b>Impacto orçamentário</b>	27,01	27,21	27,40	27,59	27,77	136,99

## 9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria nº 391, de 5 de maio de 2015. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Esclerose Múltipla. 2015 p. 1–27.

2. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Esclerose Múltipla. 2018.
3. Academia Brasileira de Neurologia. Recomendações - Esclerose múltipla. São Paulo: Omnifarma; 2012. 112 p.
4. Leray E, Moreau T, Fromont A, Edan G. Epidemiology of multiple sclerosis. *Rev Neurol (Paris)*. Elsevier Masson SAS; 2016;172(1):3–13.
5. Ghasemi N, Razavi S, Nikzad E. Multiple sclerosis: Pathogenesis, symptoms, diagnoses and cell-based therapy. *Cell J*. 2017;19(1):1–10.
6. Thompson AJ, Baranzini SE, Geurts J, Hemmer B, Ciccarelli O. Multiple sclerosis. *Lancet*. Elsevier Ltd; 2018 Apr;391(10130):1622–36.
7. Multiple Sclerosis International Federation. Atlas of MS 2013: mapping multiple sclerosis around the world. MSIF; 2013. 28 p.
8. Multiple Sclerosis International Federation. Atlas of MS 2013 - Mapping multiple sclerosis around the world. 2013. p. 1–28.
9. World Health Organization (WHO), Multiple Sclerosis International Federation. Atlas multiple sclerosis resources in the world 2008. Geneva: WHO; 2008. 56 p.
10. Brasil. Ministério da Saúde. PORTARIA CONJUNTA Nº10, de 02 de abril de 2018. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Esclerose Múltipla, 2018.
11. Pereira ABCN da G, Sampaio Lacativa MC, Pereira FFC da C, Papais Alvarenga RM. Prevalence of multiple sclerosis in Brazil: A systematic review. *Mult Scler Relat Disord*. 2015;4(6):572–9.
12. Bhattacharya A, Mishra R, Tiwari P. Multiple sclerosis: an overview. *Asian Pac J Trop Biomed*. 2012;2(Suppl. 3):S1954-62.
13. Lublin FD, Reingold SC, Cohen J a, Cutter GR, Thompson AJ, Wolinsky JS, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis : The 2013 revisions Defining the clinical course of multiple sclerosis The 2013 revisions. *Neurology*. 2014;83:278–86.
14. Thompson AJ, Polman CH, Miller DH, McDonald WI, Brochet B, Filippi M, et al. Primary progressive multiple sclerosis. *Brain*. 1997;120:1085–96.
15. Multiple Sclerosis International Federation. Atlas da EM 2013: Mapeamento da Esclerose Múltipla no mundo. Summers Editorial & Design; 2013. 28 p.
16. Biogen Idec Inc. Biogen BG-12 for the treatment of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. 2012. p. 1–308.
17. Dubey D, Cano CA, Stuve O. Intractable and highly active relapsing multiple sclerosis - role of alemtuzumab. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2015;11:2405–14.

18. Marques VD, Passos GR Dos, 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. Brazil*; 2018 Aug;76(8):539–54.
19. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol. England*; 2018 Feb;17(2):162–73.
20. Leary SM, Porter B, Thompson AJ. Multiple sclerosis: diagnosis and the management of acute relapses. *Postgrad Med J [Internet]. BMJ Group*; 2005 May;81(955):302–8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15879043>
21. Grytten N, Aarseth JH, Espeset K, Berg Johnsen G, Wehus R, Lund C, et al. Health-related quality of life and disease-modifying treatment behaviour in relapsing-remitting multiple sclerosis--a multicentre cohort study. *Acta Neurol Scand Suppl. 2012*;126(195):51–7.
22. Fisk JD, Brown MG, Sketris IS, Metz LM, Murray TJ, Stadnyk KJ. A comparison of health utility measures for the evaluation of multiple sclerosis treatments. *J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2005*;76(1):58–63.
23. Fernández Ó. Is there a change of paradigm towards more effective treatment early in the course of apparent high-risk MS? *Mult Scler Relat Disord. 2017 Oct*;17:75–83.
24. Rudick RA, Miller DM. Health-related quality of life in multiple sclerosis: current evidence, measurement and effects of disease severity and treatment. *CNS Drugs. 2008*;22(10):827–39.
25. Kobelt G, Kasteng F. Access to innovative treatments in multiple sclerosis in Europe. 2009.
26. da Silva NL, Takemoto MLS, Damasceno A, Fragoso YD, Finkelsztejn A, Becker J, et al. Cost analysis of multiple sclerosis in Brazil: a cross-sectional multicenter study. *BMC Health Serv Res. BMC Health Services Research*; 2016;16(1):102.
27. Kobelt G, Teich V, Cavalcanti M, Canzonieri AM. Burden and cost of multiple sclerosis in Brazil. *PLoS One. 2019*;14(1):e0208837.
28. Kobelt G, Teich V, Berner S, Canzonieri AM, Cavalcanti M GE. The effect of MS disability and symptoms on patients in Brazil. In: *LACTRIMS Congress. Asunción*; 2018.
29. Kordovski VM, Frndak SE, Fisher CS, Rodgers J, Weinstock-Guttman B, Benedict RHB. Identifying employed multiple sclerosis patients at-risk for job loss: When do negative work events pose a threat? *Mult Scler Relat Disord. 2015*;4(5):409–13.
30. Machado A, Valente F, Reis M, Saraiva P, Silva R, Martins R, et al. Esclerose múltipla Implicações Sócio-Económicas. *Acta Med Port. 2010*;23(4):631–40.
31. Gustavsson A, Svensson M, Jacobi F, Allgulander C, Alonso J, Beghi E, et al. Cost of disorders of the brain in Europe 2010. *Eur Neuropsychopharmacol. 2011*;21(10):718–79.



32. Mathis AS. Managed care aspects of managing multiple sclerosis. *Am J Manag Care*. 2013;19(2):S28-34.
33. Diniz IM, Guerra AA, de Lemos LLP, Souza KM, Godman B, Bennie M, et al. The long-term costs for treating multiple sclerosis in a 16-year retrospective cohort study in Brazil. *PLoS One*. 2018;13(6):1–14.
34. Ministério da Saúde (Brasil). Secretária da Ciência-Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Relatório de recomendação -Acetato de Glatirâmer 40mg no tratamento da esclerose múltipla remitente recorrente. 2018. p. 44.
35. Agência Nacional de Saúde Suplementar. ROL DE PROCEDIMENTOS E EVENTOS EM SAÚDE 2018 - ANEXO II DIRETRIZES DE UTILIZAÇÃO PARA COBERTURA DE PROCEDIMENTOS NA SAÚDE SUPLEMENTAR. 2018.
36. Cerqueira JJ, Compston DAS, Gerales R, Rosa MM, Schmierer K, Thompson A, et al. Time matters in multiple sclerosis: can early treatment and long-term follow-up ensure everyone benefits from the latest advances in multiple sclerosis? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018 Aug;89(8):844–50.
37. Rush CA, MacLean HJ, Freedman MS. Aggressive multiple sclerosis: proposed definition and treatment algorithm. *Nat Rev Neurol*. 2015 Jul;11(7):379–89.
38. Freedman MS, Rush CA. Severe, Highly Active, or Aggressive Multiple Sclerosis. *Contin Lifelong Learn Neurol*. 2016;22(3):761–84.
39. Biogen Idec Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda. Tysabri (natalizumab) [Bula]. 2017.
40. ANVISA. TYSABRI® (natalizumabe) - Bula aprovada pela ANVISA. 2018;
41. Selewski DT, Shah G V., Segal BM, Rajdev PA, Mukherji SK. Natalizumab (Tysabri). *Am J Neuroradiol*. 2010;31(9):1588–90.
42. US Food and Drug administration (FDA). Drug Approval Package - Tysabri (natalizumab). 2004.
43. European Medicines Agency (EMA). Tysabri. 2018.
44. Ministério da Saúde (Brasil). Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Consultas Anvisa - Tysabri. 2008.
45. Ministério da Saúde (Brasil). Secretária de Ciência- Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científico. 4th ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. 80 p.
46. 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;256(3):405–15.
47. 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*. Elsevier Ltd; 2009 Mar;8(3):254–60.
48. 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 J*. 2011 Aug;17(8):970–9.
  49. Putzki N, Yaldizli Ö, Bühler R, Schwegler G, Curtius D, Tettenborn B. Natalizumab Reduces Clinical and MRI Activity in Multiple Sclerosis Patients with High Disease Activity: Results from a Multicenter Study in Switzerland. *Eur Neurol*. 2010;63(2):101–6.
  50. Prosperini L, Saccà F, Cordioli C, Cortese A, Buttari F, Pontecorvo S, et al. Real-world effectiveness of natalizumab and fingolimod compared with self-injectable drugs in non-responders and in treatment-naïve patients with multiple sclerosis. *J Neurol*. 2016 Feb;264(2):284–94.
  51. Spelman T, Kalincik T, Jokubaitis V, Zhang A, Pellegrini F, Wiendl H, et al. Comparative efficacy of first-line natalizumab vs IFN-beta or glatiramer acetate in relapsing MS. *Neurol Clin Pract*. United States; 2016 Apr;6(2):102–15.
  52. 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*. United States; 2006 Mar;354(9):899–910.
  53. Trojano M, Butzkueven H, Kappos L, Spelman T, Wiendl H, Chen Y, et al. Real-World Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (RRMS) Patients in the Tysabri® Observational Program (TOP) Who Discontinued Natalizumab: Why They Stopped, Which Therapies They Switched To, and How Their Disease Activity Changed (P2.399). *Neurology*. 2017 Apr;88(16 Supplement).
  54. L. Kappos , H. Butzkueven , T. Spelman , M. Trojano , H. Wiendl , X. Jiang , R. Kasliwal , N. Campbell , P.-R. Ho SL. Real-world data from over 10 years in the TYSABRI® Observational Program: long-term safety and effectiveness of natalizumab in relapsing-relmitting multiple sclerosis patients. In: 34th Congress of the European Comittee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis. Berlim; 2018.
  55. Giovannoni G, Kappos L, Berger J, Cutter G, Fox R, Wiendl H, Chang I, Kasliwal R, Lee L, Licata S HP-R. Incidence of Natalizumab-Associated Progressive Multifocal Leukoencephalopathy and Its Relationship with the Pattern of Natalizumab Exposure over Time. In: ECTRIMS Congress. Berlim; 2018.
  56. European Medicines Agency (EMA). Tysabri. Product Information.
  57. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Natalizumab for the treatment of adults with highly active relapsing-relmitting multiple sclerosis. 2007;
  58. Scottish Medicines Consortium (NHS Scoltland). Natalizumab 300 mg concentrate for solution for infusion (Tysabri®). 2007;

59. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Pubblicazione schede di monitoraggio Registro TYSABRI (15/01/2016). 2016.
60. Haute Autorité de Santé (HAS) Évaluacion & Recommandation TYSABRI. 2018.
61. The Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS). Natalizumab, concentrated solution for IV infusion, 300 mg per 15 mL, Tysabri, November 2007. 2007.
62. Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ). List of Medications. 2019. p. Appendix IV, 75.
63. Huisman E, Papadimitropoulou K, Jarrett J, Bending M, Firth Z, Allen F, et al. Systematic literature review and network meta-analysis in highly active relapsing-remitting multiple sclerosis and rapidly evolving severe multiple sclerosis. *BMJ Open*. 2017;7(3):1–10.
64. Alroughani R, Al Hashel J, Thussu A, Ahmed SF. Use of Natalizumab in Patients with Active Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis in Kuwait. *Med Princ Pract*. 2013;22(5):495–9.
65. Algahtani H, Shirah B, Abobaker H, Alghanaim N, Kamel F. Natalizumab Treatment for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *Clin Neuropharmacol*. 2018 Sep;1.
66. Fogarty E, Schmitz S, Tubridy N, Walsh C, Barry M. Comparative efficacy of disease-modifying therapies for patients with relapsing remitting multiple sclerosis: Systematic review and network meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord*. Netherlands; 2016 Sep;9:23–30.
67. Tramacere I, Del Giovane C, Salanti G, D'Amico R, Filippini G. Immunomodulators and immunosuppressants for relapsing-remitting multiple sclerosis: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Sep;(9):CD011381.
68. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Natalizumab for the treatment of adults with highly active relapsing–remitting multiple sclerosis. 2007.
69. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Ciência-Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes Metodológicas: Estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde. Brasília: Ministério da Saúde; 2009. 152 p.
70. Alves J, Machado M. Cost-Utility Analysis of Natalizumab as First-Line Treatment of Highly-Active Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis in the Brazilian Public Healthcare System. *Value Heal* [Internet]. Elsevier; 2015 Nov 1;18(7):A878. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jval.2015.09.055>
71. 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(4):655–61.
72. Munari LM, Lovati R, Boiko A. Therapy with glatiramer acetate for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(4).
73. Comi G, Filippi M, Wolinsky JS. European/Canadian multicenter, double-blind,

- randomized, placebo-controlled study of the effects of glatiramer acetate on magnetic resonance imaging--measured disease activity and burden in patients with relapsing multiple sclerosis. *European/Canadian Gla. Ann Neurol.* 2001 Mar;49(3):290–7.
74. Herndon RM, Rudick RA, Munschauer FE, Mass MK, Salazar AM, Coats ME, et al. Eight-year immunogenicity and safety of interferon beta-1a-Avonex® treatment in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2005;11(4):409–19.
  75. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Tábua completa de mortalidade para o Brasil – 2016: Breve análise da evolução da mortalidade no Brasil. Rio de Janeiro: IBGE; 2017. 23 p.
  76. Pokorski R. Long-term survival experience of patients with multiple sclerosis. *J Insur Med.* 1997;29(2):101–6.
  77. 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;366(20):1870–80.
  78. 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.
  79. Ministério da Saúde (Brasil). Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Listas de preços de medicamentos. 2019.
  80. Briggs A, Claxton K, Sculpher M. *Decision Modelling for Health Economic Evaluation.* New York: Oxford University Press; 2006. 237 p.
  81. Agência Nacional de Saúde Suplementar. ANS Tabnet - Informações em Saúde Suplementar. 2018.
  82. Ministério da Saúde (Brasil). Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS). ANS TabNet. 2018.
  83. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria Nº 10, de 02 de abril de 2018. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Esclerose Múltipla. 2018.
  84. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Projeções da População.
  85. Brasil, Ministério da Saúde. Banco de dados do Sistema Único de Saúde-DATASUS, Sistema de Informações Ambulatoriais. 2018.
  86. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Critical appraisal: Notes and checklists. 2014.
  87. Calabresi PA, Giovannoni G, Confavreux C, Galetta SL, Havrdova E, Hutchinson M, et al. The incidence and significance of anti-natalizumab antibodies: Results from AFFIRM and

- SENTINEL. *Neurology*. 2007 Oct;69(14):1391–403.
88. Cree BAC, Stuart WH, Tornatore CS, Jeffery DR, Pace AL, Cha CH. Efficacy of Natalizumab Therapy in Patients of African Descent With Relapsing Multiple Sclerosis. *Arch Neurol*. 2011 Apr;68(4):464.
  89. Filippini G, Del Giovane C, Vacchi L, D'Amico R, Di Pietrantonj C, Beecher D, et al. Immunomodulators and immunosuppressants for multiple sclerosis: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Jun;(6):CD008933.
  90. Hadjigeorgiou GM, Doxani C, Miligkos M, Ziakas P, Bakalos G, Papadimitriou D, et al. A network meta-analysis of randomized controlled trials for comparing the effectiveness and safety profile of treatments with marketing authorization for relapsing multiple sclerosis. *J Clin Pharm Ther*. 2013 Dec;38(6):433–9.
  91. Hutchinson M, Fox RJ, Havrdova E, Kurukulasuriya NC, Sarda SP, Agarwal S, et al. Efficacy and safety of BG-12 (dimethyl fumarate) and other disease-modifying therapies for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: a systematic review and mixed treatment comparison. *Curr Med Res Opin*. 2014 Apr;30(4):613–27.
  92. Outteryck O, Ongagna J-C, Zéphir H, Fleury M-C, 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.
  93. Planche V, Moisset X, Morello R, Dumont E, Gibelin M, Charré-Morin J, et al. Improvement of quality of life and its relationship with neuropsychiatric outcomes in patients with multiple sclerosis starting treatment with natalizumab: A 3-year follow-up multicentric study. *J Neurol Sci*. 2017 Nov;382:148–54.
  94. Zintzaras E, Doxani C, Mprotsis T, Schmid CH, Hadjigeorgiou GM. Network Analysis of Randomized Controlled Trials in Multiple Sclerosis. *Clin Ther*. 2012 Apr;34(4):857–869.e9.

**ANEXO 1. BASES DE DADOS PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS**

Bases de Dados	Endereço	Acesso
<b><i>Cochrane Library</i></b>	<a href="http://www.thecochranelibrary.com">www.thecochranelibrary.com</a>	LIVRE
<b>PubMed</b>	<a href="http://www.pubmed.gov">www.pubmed.gov</a>	LIVRE
<b>LILACS</b>	<a href="http://www.bireme.br">www.bireme.br</a>	LIVRE
<b>CRD</b>	<a href="http://www.york.ac.uk/inst/crd">www.york.ac.uk/inst/crd</a>	LIVRE

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

## ANEXO 2. FICHAS DE AVALIAÇÃO CRÍTICA DOS ESTUDOS ANALISADOS

Os estudos incluídos na revisão foram analisados com base em parâmetros de qualidade conforme descrito nas tabelas abaixo, de acordo com as recomendações das Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde. (45)

Os estudos conduzidos por Havrdova *et al.*, 2009 (47); Hutchinson *et al.*, 2009 (46); e Phillips *et al.*, 2011 (48) são subanálises do estudo AFFIRM (52). Uma vez que o estudo AFFIRM apresenta todos parâmetros metodológicos avaliados pelo SIGN, apenas o formulário deste estudo será preenchido.

### Formulário de avaliação de qualidade de estudos clínicos randomizados.

Parâmetros	Polman <i>et al.</i> , 2006 (52)
1. O estudo aborda uma questão pertinente e claramente definida?	(X) Sim ( ) Não ( ) Sem informações que permitam avaliação
2. A distribuição dos sujeitos de pesquisa nos grupos foi randomizada?	(X) Sim ( ) Não ( ) Sem informações que permitam avaliação
3. Houve sigilo da alocação?	(X) Sim ( ) Não ( ) Sem informações que permitam avaliação
4. Participantes e investigadores foram mantidos "cegos" quanto à alocação do tratamento	(X) Sim ( ) Não ( ) Sem informações que permitam avaliação
5. Os grupos de tratamento e de controle eram semelhantes (características basais) no início do estudo?	(X) Sim ( ) Não ( ) Sem informações que permitam avaliação
6. A única diferença entre os dois grupos foi o tratamento sob investigação?	(X) Sim ( ) Não ( ) Sem informações que permitam avaliação
7. Todos os resultados relevantes clinicamente foram mensurados de forma padronizada, validada e confiável?	(X) Sim ( ) Não ( ) Sem informações que permitam avaliação
8. Qual o percentual de indivíduos ou grupos recrutados para o estudo, em cada braço/grupo de	Natalizumabe: 8,29% (N=52) Placebo: 9,84% (N=31)

Parâmetros	Polman <i>et al.</i> , 2006 (52)
tratamento, que desistiram antes que o estudo fosse concluído?	
9. Todos os sujeitos foram analisados nos grupos para os quais foram alocados inicialmente (avaliação por intenção de tratar – ITT).	<input checked="" type="checkbox"/> (X) Sim <input type="checkbox"/> ( ) Não <input type="checkbox"/> ( ) Sem informações que permitam avaliação <input type="checkbox"/> ( ) Não se aplica
10. Em caso de estudos multicêntricos, os resultados foram comparáveis para todos os centros de pesquisa?	<input type="checkbox"/> ( ) Sim <input type="checkbox"/> ( ) Não <input checked="" type="checkbox"/> (X) Sem informações que permitam avaliação <input type="checkbox"/> ( ) Não se aplica

Fonte: SIGN – < <http://www.sign.ac.uk/methodology/checklists.html> > (86)



## Formulário de avaliação de qualidade de estudos de coorte

Parâmetros	Putzki, 2010 (49)		Alroughani, 2013 (64)		Algahtani, 2018 (65)		Prosperini, 2016 (50)	
The study addresses an appropriate and clearly focused question.	Yes (x) Can't say ( )	No ( )	Yes (x) Can't say ( )	No ( )	Yes (x) Can't say ( )	No ( )	Yes (x) Can't say ( )	No ( )
The two groups being studied are selected from source populations that are comparable in all respects other than the factor under investigation.	Yes ( ) Can't say ( )	No ( ) Does not apply (x)	Yes ( ) Can't say ( )	No ( ) Does not apply (x)	Yes ( ) Can't say ( )	No ( ) Does not apply (x)	Yes ( ) Can't say ( )	No ( ) Does not apply (x)
The study indicates how many of the people asked to take part did so, in each of the groups being studied.	Yes ( )	No ( ) Does not apply (x)	Yes ( )	No ( ) Does not apply (x)	Yes ( )	No ( ) Does not apply (x)	Yes ( )	No ( ) Does not apply (x)
The likelihood that some eligible subjects might have the outcome at the time of enrolment is assessed and taken into account in the analysis.	Yes ( ) Can't say ( )	No (x) Does not apply ( )	Yes ( ) Can't say ( )	No (x) Does not apply ( )	Yes ( ) Can't say ( )	No (x) Does not apply ( )	Yes ( ) Can't say ( )	No (x) Does not apply ( )
What percentage of individuals or clusters recruited into each arm of the study dropped out before the study was completed.	Não se aplica		Não se aplica		Não se aplica		Não se aplica	

<b>Comparison is made between full participants and those lost to follow up, by exposure status.</b>	Yes ( ) Can't say ( )	No ( ) Does not apply (x)	Yes ( ) Can't say ( )	No ( ) Does not apply (x)	Yes ( ) Can't say ( )	No ( ) Does not apply (x)	Yes ( ) Can't say ( )	No ( ) Does not apply (x)
<b>The outcomes are clearly defined.</b>	Yes (x) Can't say ( )	No ( )	Yes (x) Can't say ( )	No ( )	Yes (x) Can't say ( )	No ( )	Yes (x) Can't say ( )	No ( )
<b>The assessment of outcome is made blind to exposure status. If the study is retrospective this may not be applicable.</b>	Yes ( ) Can't say ( )	No ( ) Does not apply (x)	Yes ( ) Can't say ( )	No ( ) Does not apply (x)	Yes ( ) Can't say ( )	No ( ) Does not apply (x)	Yes ( ) Can't say ( )	No ( ) Does not apply (x)
<b>Where blinding was not possible, there is some recognition that knowledge of exposure status could have influenced the assessment of outcome.</b>	Yes ( ) Can't say (x)	No ( )	Yes ( ) Can't say (x)	No ( )	Yes ( ) Can't say (x)	No ( )	Yes ( ) Can't say (x)	No ( )
<b>The method of assessment of exposure is reliable.</b>	Yes (x) Can't say ( )	No ( )	Yes (x) Can't say ( )	No ( )	Yes (x) Can't say ( )	No ( )	Yes (x) Can't say ( )	No ( )
<b>Evidence from other sources is used to demonstrate that the method of outcome assessment is valid and reliable.</b>	Yes ( ) Can't say ( )	No (x) Does not apply ( )	Yes ( ) Can't say ( )	No (x) Does not apply ( )	Yes ( ) Can't say ( )	No (x) Does not apply ( )	Yes ( ) Can't say ( )	No (x) Does not apply ( )
<b>Exposure level or prognostic factor is assessed more than once.</b>	Yes (x) Can't say ( )	No ( ) Does not apply ( )	Yes (x) Can't say ( )	No ( ) Does not apply ( )	Yes (x) Can't say ( )	No ( ) Does not apply ( )	Yes (x) Can't say ( )	No ( ) Does not apply ( )

<b>The main potential confounders are identified and taken into account in the design and analysis.</b>	Yes ( ) Can't say ( )	No (X)	Yes ( ) Can't say ( )	No (X)	Yes ( ) Can't say ( )	No (x)	Yes (X) Can't say ( )	No ( )
<b>Have confidence intervals been provided?</b>	Yes ( )	No (X)	Yes ( )	No (X)	Yes ( )	No (x)	Yes (x)	No ( )
<b>How well was the study done to minimise the risk of bias or confounding?</b>	High quality (++) ( ) Acceptable (+) (x) Unacceptable – reject ( )		High quality (++) ( ) Acceptable (+) (x) Unacceptable – reject ( )		High quality (++) ( ) Acceptable (+) (x) Unacceptable – reject ( )		High quality (++) ( ) Acceptable (+) (x) Unacceptable – reject ( )	
<b>Taking into account clinical considerations, your evaluation of the methodology used, and the statistical power of the study, do you think there is clear evidence of an association between exposure and outcome?</b>	Yes (x)	No ( )	Yes (x)	No ( )	Yes (x)	No ( )	Yes (x)	No ( )
<b>Are the results of this study directly applicable to the patient group targeted in this guideline?</b>	Yes (x)	No ( )	Yes (x)	No ( )	Yes(x)	No ( )	Yes(x)	No ( )
<b>Notes. Summarise the authors conclusions. Add any comments on your own assessment of the study, and the extent to</b>	Os autores concluíram que o natalizumabe foi capaz de reduzir a taxa de surtos em pacientes com EMRR altamente ativa.		O estudo concluiu que o natalizumabe foi capaz de induzir a supressão da atividade da doença, além de ter sido responsável por melhora significativa no status de incapacidade de		Os autores concluíram que o natalizumabe foi capaz de reduzir a progressão da incapacidade da EMRR nos pacientes estudados.		Os autores concluíram que o natalizumabe mostrou-se tão efetivo quando o fingolimode em pacientes virgens de tratamento com EMRR altamente ativa.	

---

**which it  
answers your  
question and  
mention any  
areas of  
uncertainty  
raised above.**

---

pacientes com EMRR  
altamente ativa.

Fonte: SIGN – < <http://www.sign.ac.uk/methodology/checklists.html> > (86)

**ANEXO 3. NÍVEIS DE EVIDÊNCIA CIENTÍFICA SEGUNDO A CLASSIFICAÇÃO DE OXFORD CENTER FOR EVIDENCE-BASED MEDICINE**

Grau de recomendação	Nível de Evidência	Estudos de Tratamento
A	1A	Revisão sistemática de ensaios clínicos controlados randomizados
	1B	Ensaio clínico controlado randomizado com intervalo de confiança estreito
	1C	Resultados terapêuticos do tipo “tudo ou nada”
B	2A	Revisão sistemática de estudos de coorte
	2B	Estudo de coorte (incluindo ensaio clínico randomizado de menor qualidade)
	2C	Observação de resultados terapêuticos ( <i>outcomes research</i> ); Estudo ecológico
	3A	Revisão sistemática de estudos de caso-controle
	3B	Estudo de caso-controle
C	4	Relato de caso (incluindo coorte ou caso-controle de menor qualidade)
D	5	Opinião desprovida de avaliação crítica ou baseada em matérias básicas (estudo fisiológico ou estudo com animais)

## ANEXO 4. ESTUDOS EXCLUÍDOS

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

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

Autor	Ano	Referência	Motivo da exclusão
1. Calabresi <i>et al.</i>	2007	(87)	Intervenção diferente da proposta na pergunta PICO.
2. Cree <i>et al.</i>	2011	(88)	Intervenção diferente da proposta na pergunta PICO.
3. Fernandez <i>et al.</i>	2017	(23)	Revisão da narrativa da literatura
4. Filippini <i>et al.</i>	2013	(89)	População diferente da proposta na pergunta PICO.
5. Hadjigeorgiou <i>et al.</i>	2013	(90)	População diferente da proposta na pergunta PICO.
6. Hutchinson <i>et al.</i>	2014	(91)	Intervenção diferente do proposto na pergunta PICO.
7. Outteryck <i>et al.</i>	2010	(92)	População diferente da proposta na pergunta PICO.
8. Planche <i>et al.</i>	2017	(93)	População diferente da proposta na pergunta PICO.
9. Zintzaras <i>et al.</i>	2012	(94)	População diferente da proposta na pergunta PICO.
10. Kappos <i>et al.</i>	2018	(54)	População diferente da proposta na pergunta PICO.
11. Trojano <i>et al.</i>	2017	(53)	População diferente da proposta na pergunta PICO.
12. Huisman <i>et al.</i>	2017	(63)	Comparador diferente do proposto na pergunta PICO.
13. Alroughani <i>et al.</i>	2013	(64)	População diferente da proposta na pergunta PICO.
14. Algahtani <i>et al.</i>	2018	(65)	População diferente da proposta na pergunta PICO.
15. Giovannoni <i>et al.</i>	2018	(55)	População diferente da proposta na pergunta PICO.