

Mavenclad® **(cladribina oral)**

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

Fevereiro de 2023

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

Autores:

HTAnalyze Consultoria e Treinamento LTDA, sendo sua elaboração supervisionada pelo Dr. Maicon Falavigna. Na equipe de desenvolvimento também os seguintes pesquisadores: Caroline Robinson, Celina Borges Migliavaca, Nayê Schneider e Suena Medeiros Parahiba.

Revisado por:

Atuaram como revisores do documento e participaram de discussões técnicas na condição de representantes da Merck Serono: Erika Kawazoe (Gerente de Relações Governamentais e *Patient Advocacy*), Fabio Armentano (Gerente Médico), Luiz Magno (Diretor Médico), Rodolfo Thomazette Santos (Diretor de Neuroimunologia e Endocrinologia), Stephanie Tenan (Gerente de Produto Neuroimunologia) e Vinicius Cordeiro de Almeida (Coordenador de Acesso ao Mercado e Preços).

Declaração:

O parecer técnico científico foi elaborado pela empresa HTAnalyze Consultoria e Treinamento LTDA, tendo sido liderado pelo sócio-diretor Maicon Falavigna. A empresa recebeu honorários para a realização do referido projeto, possuindo independência técnica para o desenvolvimento do mesmo, a partir de questão de pesquisa e proposta de incorporação definida pela contratante. Todas as sugestões feitas pela área de farmacoeconomia da Merck foram discutidas previamente, cabendo a HTAnalyze seu aceite ou não. Em relação às proposições da demandante, foram realizadas em específico, de relevante: estabelecimento da motivação para o pedido de incorporação, definição por modelo de custo-minimização, definição de curvas de adoção e tamanho da população (tendo sido realizado com base em análise externa de bases do DATASUS). A contratante não interferiu no processo de busca, seleção, extração de dados, síntese e avaliação da qualidade da evidência. Todas as análises foram realizadas com base em informações publicamente disponíveis. A veracidade das informações apresentadas pode ser verificada em contato com o autor através do e-mail maicon@htanalyze.com ou contato@maicon.me.

SUMÁRIO EXECUTIVO

Contexto: A esclerose múltipla é uma doença autoimune que acomete o sistema nervoso central (SNC), mais especificamente a substância branca, causando desmielinização e inflamação. É uma condição incapacitante que afeta profundamente a qualidade de vida e produtividade dos pacientes, em sua maioria jovens adultos, além de representar um importante impacto econômico para sistemas de saúde e para a sociedade. No Brasil, dados apontam para uma prevalência de 8,69 casos de esclerose múltipla por cada 100.000 habitantes. Dentre as formas dessa doença há a esclerose múltipla remitente recorrente (EMRR) e, nesta forma, um subtipo de mais rápida progressão, chamado de altamente ativa. Neste grupo, a janela ótima de tratamento é muito pequena entre o primeiro evento desmielinizante e a progressão da doença. Atualmente, no Sistema Único de Saúde (SUS), os pacientes com EMRR altamente ativa possuem duas opções terapêuticas: natalizumabe e alemtuzumabe. Ambos os medicamentos são de administração intravenosa e, ainda que bem tolerados, possuem riscos aumentados de desenvolvimento de leucoencefalopatia multifocal progressiva (LEMP) e outras doenças autoimunes. Por serem infusórios, acarretam ainda em uma série de custos diretos e indiretos e a necessidade de um monitoramento próximo dos pacientes, o que pode limitar o seu uso. A disponibilização de Mavenclad® (cladribina oral) no SUS atenderia uma importante necessidade terapêutica para os pacientes com EMRR altamente ativa, com alta eficácia e segurança comprovadas a longo prazo, sem nenhum caso reportado de LEMP, e com uma posologia facilitada na perspectiva do paciente e do sistema de saúde. Mavenclad® é um medicamento de administração oral com até 20 dias de tratamento em comprimidos nos dois primeiros anos, com eficácia sustentada por até quatro anos, representando uma carga significativamente menor de monitoramento e de custo operacional entre os tratamentos de alta eficácia.

Descrição da tecnologia: A cladribina oral é um nucleosídeo análogo da desoxiadenosina, indicado para o tratamento de pacientes adultos com Esclerose Múltipla Remitente Recorrente altamente ativa. O acúmulo celular de cladribina ativada, ou seja, em sua forma fosforilada, leva a apoptose de linfócitos B e T

periféricos. Além do mecanismo de morte celular por apoptose, ocorre a depleção de linfócitos de maneira gradual, assim o tratamento com cladribina oral não requer o uso de pré-medicações. A administração do medicamento é de 3,5 mg/kg de peso corporal em 2 anos (1 ciclo de tratamento de 1,75 mg/kg por ano). Cada ciclo de tratamento consiste em 2 semanas de uso do medicamento, uma no início do primeiro mês e outra no início do segundo mês do respectivo ano de tratamento. Cada semana de tratamento consiste em 4 ou 5 dias nos quais o paciente recebe 10 mg ou 20 mg (um ou dois comprimidos) como dose única diária, em função do peso corporal.

Indicação proposta: Pacientes adultos com Esclerose Múltipla Remitente-Recorrente altamente ativa.

Preço proposto para incorporação: R\$ 3.865,95, correspondendo a um desconto de 52,3% sobre o PMVG 0%.

Metodologia: Foram realizadas três revisões sistemáticas com o objetivo de avaliar a eficácia e a segurança da cladribina oral no tratamento de pacientes adultos com EMRR altamente ativa em comparação ao natalizumabe. Utilizando estratégia de busca com sensibilidade maximizada, foram realizadas buscas nas seguintes bases: MEDLINE (PubMed), EMBASE e Cochrane CENTRAL. Também foi realizada busca no portal ClinicalTrials.gov e em lista de referências de revisões sistemáticas de interesse. Foram incluídos estudos que avaliaram o uso de cladribina oral (em posologia aprovada em bula) e natalizumabe, em desfechos com relevância clínica. O processo de seleção de estudos ocorreu em duas etapas (revisão de títulos e resumos seguida de avaliação do texto completo) e foi realizado por dois revisores independentes. Os mesmos revisores avaliaram o risco de viés dos estudos incluídos com o instrumento RoB 2.0. A qualidade da evidência foi avaliada de acordo com a metodologia GRADE.

Sumário dos resultados: Tanto cladribrina oral quanto natalizumabe apresentam benefício consistente, quando comparado a placebo, em pacientes com EMRR, conforme evidenciado nos estudos CLARITY e AFFIRM. Houve redução em surtos,

progressão da doença (EDSS) e lesões detectadas por RNM com ambos os medicamentos (alta qualidade de evidência). Análises de subgrupo em pacientes com alta atividade da doença mostraram resultados semelhantes; digno de nota, na avaliação da cladribina oral, o critério utilizado para definição de alta atividade é o mesmo apresentado no PCDT vigente. Não há estudos clínicos comparando diretamente a cladribina oral ao natalizumabe. Cladribrina e natalizumabe apresentaram efetividade semelhante, sem diferença estatística para os desfechos avaliados, sendo consistente na população com EMRR geral e com alta atividade da doença (qualidade da evidência moderada).

Evidência para a eficácia de cladribina oral: Na revisão sistemática foram identificados 11 artigos, todos eles correspondendo ao estudo CLARITY ou às suas extensões. O CLARITY corresponde a um ensaio clínico randomizado avaliando 433 pacientes com EMRR em uso de cladribina oral (3,5mg/kg) e 437 pacientes com placebo durante 96 semanas. Comparado a placebo, a cladribina oral reduziu em 57,6% a taxa de surtos (RR 0,42; IC 95% 0,33 a 0,52; taxa anualizada de surtos: 0,14 vs. 0,33; qualidade da evidência alta). Não houve progressão no escore EDSS em 85,7% dos pacientes tratados com cladribina oral e em 79,4% no grupo placebo (OR 1,55; IC 95% 1,09 a 2,22; qualidade da evidência alta). Ao final de 96 semanas do estudo, 44,3% dos pacientes em uso de cladribina oral e 15,8% dos pacientes em uso de placebo não tinham evidência de atividade da doença (OR 4,28; IC 95% 3,05 a 6,02; qualidade da evidência alta). Cladribina oral também promoveu melhora significativa da qualidade de vida em maior proporção de pacientes (OR 1,26; p = 0,019; qualidade da evidência baixa). Em relação a avaliação de segurança, houve mais pacientes que relataram eventos adversos entre os que receberam cladribina oral em comparação aos que receberam placebo (80,7% e 73,3%, respectivamente), contudo a proporção de eventos adversos sérios foi semelhante entre os grupos (8,4% nos pacientes que receberam cladribina oral e 6,4% nos pacientes que receberam placebo). Dados da extensão do estudo CLARITY não demonstraram aumento do risco ao longo do tempo, em especial em desfechos como desenvolvimento de neoplasias. A experiência clínica com uso de cladribina oral para o tratamento da Esclerose Múltipla reúne

aproximadamente 56.300 pacientes, dentre os quais não houve nenhum caso de LEMP relatado até o momento.

Considerando apenas os pacientes com EMRR altamente ativa (n=289), a cladribina oral mostrou resultados melhores do que na população geral com EMMR. Em relação ao placebo, a cladribina oral reduziu a taxa anualizada de surtos (RR 0,33; IC 95% 0,23 a 0,48; qualidade da evidência alta), aumentou o tempo até o primeiro surto (HR 0,37; IC 95% 0,24 a 0,58; qualidade da evidência alta), reduziu a progressão sustentada da incapacidade medida pelo EDSS (em 3 meses: HR 0,28; IC95% 0,15 a 0,54; em 6 meses HR 0,18; IC95% 0,07 a 0,43; qualidade da evidência alta); aumentou a proporção de pacientes sem evidência de atividade da doença (OR 7,82; IC95% 4,03 a 15,19; qualidade da evidência alta) e reduziu o número de lesões em RNM (RR 0,20; IC 95% 0,14 a 0,29; qualidade da evidência alta).

Ademais, há atualmente disponíveis dados de seguimento de 9 a 15 anos, referentes ao estudo CLASSIC-MS (n=394); nesses estudo após os dois ciclos de tratamento, 55,8% dos pacientes não necessitaram tratamento adicional em uma mediana de 10,9 anos, 81,2% dos pacientes não necessitavam de dispositivo para apoio à deambulação e 90% dos pacientes não estavam acamados ou em uso de cadeira de rodas.

Evidência para a eficácia do natalizumabe: Na revisão sistemática foram identificados 10 artigos, correspondendo ao estudo AFFIRM e ao estudo de Saída e colaboradores, e suas extensões. O estudo AFFIRM avaliou 942 pacientes com EMRR, sendo 627 em uso de natalizumabe IV na dose de 300 mg e 315 no grupo placebo, por um período de 116 semanas. Nesse estudo, o natalizumabe reduziu o risco de surtos em 59% (HR 0,41; IC 95% 0,34 a 0,51; qualidade da evidência alta). A taxa anualizada de surto foi de 0,81 (IC 95% 0,67 a 0,97) no grupo placebo e 0,26 (IC 95% 0,21 a 0,32) com natalizumabe, representando uma redução relativa de 68% com tratamento com natalizumabe (valor p < 0,0010; qualidade da evidência alta). Houve progressão sustentada (EDSS por 3 meses) em 2 anos foi de 29,6% para pacientes que receberam placebo versus 18,7% que receberam natalizumabe, representando uma redução de 42% (HR 0,58; IC 95% 0,43 a 0,77; qualidade da evidência alta). Atribuída ao natalizumabe, houve uma redução de 76% e 83% no número médio de novas lesões hipointensas em T1 e novas lesões em T2, respectivamente (qualidade da evidência alta). A taxa de eventos

adversos foi semelhante entre os grupos. O estudo de Saida e colaboradores avaliou apenas 94 pacientes, por um período de 24 semanas, apresentando resultados semelhantes.

No estudo AFFIRM, subgrupo de 209 pacientes possuam EMRR altamente ativa, apesar da definição no estudo diferir um pouco da atual definição do PCDT (definição no estudo: ≥ 2 surtos no ano anterior ao estudo, além de pelo menos 1 lesão captante de gadolínio em T1). Nessa população o natalizumabe apresentou resultados semelhantes aos da população geral. Em comparação ao placebo, natalizumabe reduziu em 81% ($p<0,001$) a taxa anualizada de surtos (qualidade da evidência alta), 75% (HR 0,25; IC 95% 0,16 a 0,39) a probabilidade cumulativa de surto (qualidade da evidência alta), reduziu em 64% (HR 0,36; IC95% 0,17 a 0,76) a chance de não apresentar piora sustentada de 6 meses na escala EDSS, além de reduzir também em 69% ($p<0,001$) e em 78% ($p<0,001$) novas lesões T1-hipointensas e lesões T2 respectivamente (qualidade da evidência alta).

Evidência comparativa entre cladribina oral e natalizumabe: Não há estudos clínicos comparando diretamente a cladribina oral ao natalizumabe. Foram identificadas sete metanálises com comparações indiretas que avaliaram cladribina oral e o natalizumabe, sendo que cinco delas apresentavam estimativas comparadas entre ambos.

As principais estimativas foram obtidas através dos estudos de Siddiqui e colaboradores e de Berardi. Na população com EMRR, os resultados foram semelhantes entre cladribina oral e natalizumabe para todos dos desfechos avaliados: progressão sustentada da incapacidade (EDSS) por 3 meses (HR 1,21; ICr95% 0,52 a 2,77; qualidade da evidência moderada), por 6 meses (HR 1,10; ICr95% 0,58 a 2,07; qualidade da evidência moderada), taxa anualizada de surtos (RR 1,22; ICr95% 0,89 a 1,68; qualidade da evidência moderada), ausência de evidência de atividade da doença (OR 0,64; ICr 95% 0,35 a 1,12; qualidade da evidência baixa) e eventos adversos (OR 2,70; ICr95% 0,96 a 7,93; qualidade da evidência moderada). Os resultados foram semelhantes quando avaliado o subgrupo de EMRR altamente ativa: progressão sustentada da incapacidade (EDSS) por 3 meses (HR 1,08; ICr95% 0,53 a 2,21; qualidade da evidência moderada), por 6 meses (HR 0,97; ICr 95% 0,77 a 1,23); qualidade da

evidência moderada), taxa anualizada de surtos (RR 1,16; ICr95% 0,89 a 1,53; qualidade da evidência moderada).

O estudo de Piasecka-Stryczyńska e colaboradores combinou dados de estudos observacionais e estudos randomizados com EMRR; em metanálise em rede o uso da cladribina oral indicou probabilidade três vezes maior de melhora da incapacidade sustentada (redução de 1 ponto no EDSS por seis meses) quando comparada ao natalizumabe (HR 3,12 ICr 95% 1,31 a 7,27).

Sladowska e colaboradores avaliaram a segurança dos tratamentos para EMRR. A comparação de eventos adversos entre cladribina oral a natalizumabe resultou em OR de 1,98 (IC 95% 0,93 a 4,19), em relação a eventos adversos sérios a comparação dos dois tratamentos resultou em OR de 1,79 (IC 95% 0,98 a 3,30), e em relação a descontinuação por eventos adversos, o OR foi de 1,06 (IC 95% 0,29 a 3,86). Também não foi verificada diferença significante na análise de infecções (infecções em geral, nasofaringite e infecção urinária), dor de cabeça e náusea. Digno de nota, a medicação com maior taxa de eventos adversos foi o alemtuzumabe, atual alternativa de segunda linha no PCDT vigente. Pakpoor e colaboradores avaliaram a ocorrência de neoplasias com os tratamentos para EMRR; a taxa de câncer entre os pacientes que receberam cladribina oral no CLARITY foi de 0,34%, e não diferiu da taxa de câncer dos pacientes que receberam outros tratamentos em estudos controlados por placebo (taxa de 0,6%, p = 0,4631).

Em resumo, a efetividade dos tratamentos parece ser semelhante, com a única diferença estatisticamente significativa sendo estimada por Piasecka-Stryczyńska, para melhora da incapacidade sustentada, favorecendo a cladribina oral frente ao natalizumabe.

Avaliação econômica em saúde: Realizamos estudo de custo-minimização com modelo de sobrevida particionada, em linha com as recomendações da ISPOR e da REBRATS, de forma a comparar os custos do tratamento com cladribina oral e com natalizumabe no tratamento de pacientes com EMRR, na perspectiva do SUS. O horizonte temporal foi definido em 10 anos. A taxa de falha da cladribina oral foi obtida através dos dados dos estudos CLARITY e sua extensão, estando disponíveis os dados até o sexto ano, sendo realizada extração de curva para os demais períodos. Custo

médio de tratamento e falha terapêutica foi modelado de acordo com modelo de simulação estocástico; foi assumido um uso médio de 12,23 comprimidos de cladribina por paciente a cada ano. Pacientes que apresentavam falha à cladribina, de acordo com o modelo, passariam a utilizar natalizumabe. Foram considerados custos diretos com os medicamentos, além de custos de administração, acompanhamento clínico e eventos adversos.

Os custos em 10 anos, considerando taxa de desconto anual de 5% foram R\$ 139.512 e R\$ 201.745 para cladribina oral e para natalizumabe respectivamente. O uso de cladribina oral promoveu uma economia de R\$ 62.233 em 10 anos, correspondendo a uma economia de 30,8%. Análises de sensibilidade permaneceram consistentes, com economia sendo observada em diferentes cenários: a) desconsiderando custos assistenciais e de administração (economia de R\$ 58.974); b) aplicando fator de correção de 2,8 vezes na tabela SIGTAP (economia de R\$ 68.108); c) horizonte temporal de cinco anos (economia de R\$ 12.765); b) horizonte temporal de vinte anos (economia de R\$ 79.574); e) diferentes distribuições para a parametrização da curva de falha (economia de R\$ 46.243 a 72.058).

Análise do impacto orçamentário: Para a análise do impacto orçamentário, inicialmente realizamos estudo de simulação com a comparação de custos, estimando o custo médio por participante em uso de cladribina oral em comparação ao natalizumabe (através de microssimulação), com posterior transposição dos custos a nível populacional. Foi assumido um uso médio de 12,23 comprimidos de cladribina por paciente a cada ano. A estrutura do impacto orçamentário assemelha-se ao modelo de custo-minimização, com o paciente, no cenário alternativo, utilizado cladribina oral no ano 1 e no ano 2, passando a utilizar natalizumabe no caso de falha terapêutica. Foram considerados custos diretos com os medicamentos, além de custos de administração, acompanhamento clínico e eventos adversos. O horizonte temporal foi definido em cinco anos; os valores são apresentados em diferença absoluta de custo entre os cenários, sem aplicação de taxa de desconto.

O custo estimado de um paciente em tratamento com natalizumabe é de R\$ 124.414,09 em cinco anos, frente R\$ 103.786,55 com o uso da cladribina oral. O uso de cladribina oral, em média, resulta em economia de R\$ 20.627,53 em cinco anos

quando comparado ao uso de natalizumabe. A economia média anual por paciente ao longo de cinco anos foi estimada R\$ 4.125,51, representando aproximadamente 16,6% dos gastos com natalizumabe. Em 82,2% dos pacientes simulados, a estratégia do uso da cladribina oral apresentou custo inferior à estratégia de uso do natalizumabe. Em análise de sensibilidade, com horizonte de seis anos de tratamento a economia com cladribina passa a ser de aproximadamente R\$ 39,3 mil por paciente.

Assim, ao longo de cinco anos, a economia será de aproximadamente R\$ 9,8 milhões. Análises de sensibilidade mostraram resultados consistentes, com a modificação na taxa de adoção da tecnologia implicando em um economia variável de R\$ 4,1 milhões a 25 milhões em cinco anos. O uso do fator de correção da ordem de 2,8 vezes na tabela SIGTAP levou a uma maior economia (R\$ 15,6 milhões em 5 anos), fato justificado devido a maiores custos no acompanhamento clínico de pacientes em uso de natalizumabe. Por fim, em análise, mesmo assumindo maior taxa de falha com o uso da cladribina oral (equivalente ao dobro da taxa de surto observada nos estudos clínicos), a estratégia com o uso da cladribina oral seguirá possuindo menor custo em comparação ao natalizumabe (economia de aproximadamente R\$ 719 mil em cinco anos), o que configura importante margem de segurança para adoção da tecnologia no SUS.

Incorporações realizadas em outros países: para EMRR com alta atividade houve decisão de incorporação/reembolso da cladribina oral por parte dos governos na maioria dos países nos quais a cladribina oral obteve aprovação regulatória e de comercialização. Essa decisão de incorporação ocorreu especialmente por meio de autoridades em ATS, como NICE, CADTH, SMC, NCPE Ireland, TLV Sweden, ZIN Netherlands, entre outros.

Considerações finais: Conforme anteriormente apresentado, a existência apenas do natalizumabe como primeira linha terapêutica é um limitante à assistência dos pacientes com EMRR no Brasil, tanto do ponto de vista de acesso e equidade (necessidade de acompanhamento em centro de infusão), quanto do ponto de vista de segurança (risco de rebote e LEMP). A evidência disponível comprova – com alto nível de certeza – a eficácia tanto do natalizumabe, quanto da cladribina oral, em

relação ao placebo no tratamento de EMRR; estimativas apresentadas nos estudos AFFIRM e CLARITY são semelhantes entre si. Apesar da inexistência de estudos comparando diretamente a cladribina oral com o natalizumabe, estudos de comparação indireta apresentam similar efetividade entre cladribina oral e natalizumabe, com moderada certeza da evidência (tendo sido realizado por pessoas com experiência na ferramenta, com transparência nos julgamentos). No preço proposto para incorporação, com desconto de aproximadamente a 52,3% do PMVG, a cladribina geranda economia de aproximadamente R\$ 9,8 milhões em cinco anos para o SUS. Por fim, salientamos a incorporação da tecnologia na maioria dos países na qual a cladribina oral foi registrada.

LISTA DE SIGLAS

ARR	taxa anualizada de surto (<i>annualised relapse rate</i>)
CDP3M	progressão confirmada de incapacidade por 3 meses (<i>3-month confirmed disability progression</i>)
CDP6M	progressão confirmada de incapacidade por 6 meses (<i>6-month confirmed disability progression</i>)
CUA	combinadas únicas ativas
DMD	droga modificadora de doença
DAT	disease activity on treatment
EDSS	Escala Expandida do Estado de Incapacidade (<i>Expanded Disability Status Scale</i>)
EA	evento adverso
EAS	evento adverso sério
EM	esclerose múltipla
EMSP	esclerose múltipla secundariamente progressiva
EMPP	esclerose múltipla primariamente progressiva
EMRR	esclerose múltipla remitente-recorrente
EQ-D5-3L	<i>EuroQol</i> de 5 dimensões e 3 níveis
Gd+	captantes de gadolíneo
GRADE	<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>
HR	<i>hazard ratio</i>
HDA	<i>high disease activity</i>
HRA	<i>high relapse activity</i>
IC 95%	intervalo de confiança de 95%
ICr 95%	intervalo de credibilidade de 95%
IV	infusão intravenosa
ITT	<i>intention to treat</i>
LEMP	leucoencefalopatia multifocal progressiva
QoL	Qualidade de vida
MSFC	<i>Multiple Sclerosis Functional Composite</i>
MSQOL-54	<i>Multiple Sclerosis Quality of Life-54</i>

NMA	metanálise em rede (<i>Network meta-analysis</i>)
NEDA	nenhuma evidência de atividade de doença (<i>no evidence of disease activity</i>)
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	<i>Odds ratio</i>
SNC	sistema nervoso central
SUS	Sistema Único de Saúde
RNM	ressonância magnética
RR	risco relativo
VAS	escala analógica visual

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Fluxograma terapêutico, de acordo com PCDT de esclerose múltipla.	30
Figura 2: Proposição de algoritmo terapêutico para EMRR altamente ativa.	31
Figura 3: Horas estimadas de profissionais de saúde por paciente em tratamento ao longo de quatro anos.....	32
Figura 4: Escala EDSS - escala expandida do estado de incapacidade.	39
Figura 5: Taxa anualizada de surtos de acordo com a atividade da doença.....	55
Figura 6: Risco até o primeiro surto, de acordo com a atividade da doença.....	55
Figura 7: Tempo até piora na escala EDSS de acordo com a atividade da doença.....	57
Figura 8: Redução no número de lesões em ressonância magnética, de acordo com a atividade da doença.	58
Figura 9: Ausência de evidência de atividade, de acordo com a atividade da doença.	59
Figura 10: Modificação no escore MSQoL-54 após 24 meses em uso de cladribina oral.	60
Figura 11: Fluxograma da seleção de estudos da revisão sistemática da cladribina oral.	64
Figura 12: <i>Forest plot</i> dos subgrupos estratificados por características da linha de base relatado no artigo de Giovannoni et al. 2011.	76
Figura 13: Redução de risco da progressão confirmada de EDSS em 6 meses para os subgrupos conforme grupos de atividade da doença relatado em Giovannoni et al. 2019.	78
Figura 14: Taxa anualizada de surtos para os subgrupos conforme atividade da doença relatado em Giovannoni et al. 2019.....	79
Figura 15: Proporção de pacientes com NEDA para os subgrupos conforme atividade da doença relatado em Giovannoni et al. 2019.....	79
Figura 16: Risco relativo de novas lesões captantes de gadolínio em T1 para os subgrupos conforme atividade da doença relatado em Giovannoni et al. 2019.....	80
Figura 17: Impacto do uso da cladribina oral no EQ-5D.....	82
Figura 18: Tempo até primeiro surto considerando o estudo CLARITY e sua extensão.	85

Figura 19: Média do número de lesões T1 realçadas por gadolínio conforme a duração do intervalo entre o CLARITY e início da extensão. As barras de erro indicam o desvio padrão.....	88
Figura 20: Proporção de pacientes sem lesões T1 realçadas por gadolínio de acordo com a duração do intervalo.....	89
Figura 21: Proporção de pacientes com NEDA-3 em 1 ano e 2 anos da extensão do estudo CLARITY.....	90
Figura 22: Componentes individuais do NEDA-3 em 1 ano e 2 anos na extensão do estudo CLARITY. (a) Livre de surto qualificado; (b) Livre de progressão pela escala EDSS de 6 meses; (c) Livre de lesões T1 Gd+; e (d) ausência de lesões T2 ativas.....	91
Figura 23: NEDA-3 em 1 ano e 2 anos na extensão do estudo CLARITY de acordo com o intervalo de transição (\leq 48 semanas ou $>$ 48 semanas) entre o estudo CLARITY e a extensão. ..	92
Figura 24: Componentes individuais do NEDA-3 em 1 ano e 2 anos na extensão do estudo CLARITY de acordo com o intervalo de transição (\leq 48 semanas ou $>$ 48 semanas) entre o estudo CLARITY e sua extensão. (a) Livre de surto qualificado; (b) Livre de progressão em EDSS em 6 meses; (c) Livre de lesões T1 Gd+; e (d) ausência de lesões T2 ativas.....	93
Figura 25: Taxas de surto no mês 6, ano 1 e ano 2 para pacientes tratados com cladribina oral 3,5 mg/kg versus placebo no estudo CLARITY.	95
Figura 26: Taxa anualizada de surto para todos os surtos e surtos graves no estudo CLARITY e na semana 96 da sua extensão (somente no grupo CP 3,5 mg/kg).	98
Figura 27: Pontuação da escala EDSS ao longo do tempo desde o início do estudo CLARITY até o final da extensão.	99
Figura 28: Mudança na pontuação da escala EDSS em cada período de 12 meses até 5 anos nos grupos de pacientes CP 3.5 mg/kg.....	100
Figura 29: Tempo para piora confirmada pela escala EDSS de 3 e 6 meses desde a entrada no estudo CLARITY.	100
Figura 30: Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos.	101
Figura 31: Mudança na contagem de lesões cerebrais entre os períodos ^a de avaliação verificadas em avaliação de 6 meses do estudo MAGNIFY-MS.	109

Figura 32: Mudança na contagem de lesões CUA em relação a avaliação basal, resultados de 2 anos do estudo MAGNIFY-MS.	109
Figura 33: Redução da atividade verificada por RNM nos últimos 6 meses avaliados, em relação a avaliação basal.	110
Figura 34: Braços dos estudos CLARITY e sua extensão, mais o braço contrafactual, analisado, no estudo de Gorrod et al., 2019.	111
Figura 35: Primeira DMD após última dose de medicação recebida no estudo de origem.	113
Figura 36: Desfechos primário e secundário do estudo CLASSIC-MS. A) mobilidade em longo prazo (EDSS < 7). B) Status de incapacidade a longo prazo EDSS < 6).	114
Figura 37: Mudança entre a avaliação basal e de 24 meses, no escore físico e mental do MSQoL-54, de acordo com os subgrupos de pacientes com EM altamente ativa que receberam ou não DMD previamente à cladribina oral.	119
Figura 38: Taxa anualiza de surto qualificados de acordo com os subgrupos de pacientes com EM altamente ativa que receberam ou não DMD previamente à cladribina oral.	120
Figura 39: Escore EDSS de acordo com os subgrupos de pacientes com EM altamente ativa que receberam ou não DMD previamente à cladribina oral.	120
Figura 40: Fluxograma da seleção de estudos na revisão sistemática de natalizumabe.	126
Figura 41: Tempo até a progressão sustentada da incapacidade em pacientes do grupo natalizumabe versus grupo placebo do estudo AFFIRM.	129
Figura 42: Média e erro padrão (gráfico de cima) e mediana (gráfico de baixo) do volume de lesões hiperintensas em T2 na linha de base, ano 1 e ano 2.	137
Figura 43: Média e erro padrão (gráfico de cima) e mediana (gráfico de baixo) do volume de lesões hipointensas em T1 na linha de base, ano 1 e ano 2	138
Figura 44: Mudança média em EDSS entre a avaliação pré-surto e durante o surto na população total e subgrupos do estudo AFFIRM relatadas por Lublin et al., 2014...	139
Figura 45: Probabilidade de recuperação completa, mantida por 12 semanas, em pacientes do estudo AFFIRM com aumento de EDSS durante o surto de (A) $\geq 0,5$ e (B) $\geq 1,0$ pontos.	140

Figura 46: Progressão da incapacidade sustentada em cada subgrupo de pacientes do estudo AFFIRM relatada por Hutchinson et al., 2009	142
Figura 47: Taxa anualizada de surto em cada subgrupo de pacientes do estudo AFFIRM relatada por Hutchinson et al., 2009.....	143
Figura 48: Probabilidade cumulativa em dois anos de progressão de incapacidade sustentada por 24 semanas, em pacientes com EMRR altamente ativa do estudo AFFIRM relatada por Hutchinson et al., 2009	144
Figura 49: Proporção de pacientes sem atividade da doença nos critérios clínicos, radiológicos ou a combinação de ambos, nos diferentes anos do estudo AFFIRM...	146
Figura 50: Proporção de pacientes livres da atividade da doença na combinação de critérios clínicos e radiológicos, em pacientes com e sem doença altamente ativa, nos diferentes anos do estudo AFFIRM.	148
Figura 51: Análise de sensibilidade da melhora sustentada da incapacidade em pacientes do estudo AFFIRM.....	150
Figura 52: Número cumulativo de novas lesões ativas ao longo do tempo por grupo de tratamento.....	153
Figura 53: Proporções de pacientes livres de eventos na semana 24.	156
Figura 54: Fluxo do estudo de extensão.....	158
Figura 55: Taxa anualizada de surto no estudo de extensão de Saida et al. 2017. ...	159
Figura 56: Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos.....	162
Figura 57: Fluxograma de seleção dos estudos.....	170
Figura 58: Desfecho de ARR na população com EMRR altamente ativa em uso de cladribina oral e natalizumabe.	174
Figura 59: Desfecho de CDP6M na população com EMRR altamente ativa em uso de cladribina oral e natalizumabe.	174
Figura 60: Desfecho de CDP3M na população com EMRR altamente ativa em uso de cladribina oral e natalizumabe.	175
Figura 61: Taxa de câncer entre os tratamentos analisados em ensaios clínicos controlados por placebo.....	177
Figura 62: Diferenciação entre evidência indireta e intransitividade.	178
Figura 63: Processo de avaliação da certeza da evidência para metanálise em rede de acordo com a metodologia GRADE.	180

Figura 64: Comparação da sobrevida até falha terapêutica entre natalizumabe e terapias de primeira linha para EMRR altamente ativa.....	190
Figura 65: Parametrização das curvas de manutenção da remissão após o uso de cladribina oral.....	193
Figura 66: Proporção de pacientes em uso de cada regime posológico, de acordo com simulação estocástica.....	201
Figura 67: Estrutura do modelo de avaliação de custos e de impacto orçamentário.....	208
Figura 68: Distribuição do peso (população simulada).....	213
Figura 69: Distribuição do custo total de tratamento com cladribina oral por paciente em cinco anos.....	214
Figura 70: Diferença de custos entre cladribina oral e natalizumabe, por simulação individual.....	215

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Critérios de McDonald 2017 para diagnóstico de esclerose múltipla.....	38
Tabela 2: Incorporação da cladribina oral pelas principais agências regulatórias internacionais	45
Tabela 3: Resultados da metanálise em rede para o desfecho taxa anualizada de surtos, conforme avaliação do NICE.....	46
Tabela 4: Preço proposto para incorporação.....	48
Tabela 5: Estimativas de pacientes com necessidade de tratamento ao longo do tempo.	
.....	56
Tabela 6: Questão de pesquisa estruturada no formato PICOT.	61
Tabela 7: Estratégias de busca completa para identificação de evidência sobre a eficácia e segurança da cladribina oral.....	61
Tabela 8: Características basais clínicas e demográficas dos pacientes incluídos no estudo CLARITY.....	67
Tabela 9: Desfechos clínicos e de imagem avaliados na semana 96 no estudo CLARITY.	
.....	68
Tabela 10: Eventos adversos reportados no estudo CLARITY.	69
Tabela 11: Eventos adversos reportados em mais de 1% dos pacientes em qualquer grupo, e com diferença de frequência duas vezes maior entre os grupos de CLARITY, relatadas no estudo de Cook et al., 2011.....	70
Tabela 12: Eventos adversos sérios na população de CLARITY relatadas no estudo de Cook et al., 2011.....	72
Tabela 13: Gestações que ocorreram na população de CLARITY relatadas no estudo de Cook et al., 2011.....	73
Tabela 14: Proporção de pacientes livres da atividade da doença na semana 96 do estudo CLARITY relatadas no estudo de Giovannoni et al. 2011.....	75
Tabela 15: Eventos adversos conforme classificação de atividade da doença relatado por Giovannoni et al., 2019.	81
Tabela 16: Características basais clínicas e demográficas dos pacientes incluídos na extensão do estudo CLARITY.....	84
Tabela 17: Desfechos de eficácia na extensão do estudo CLARITY.....	84

Tabela 18: Comparação entre grupos em desfechos de eficácia na extensão do estudo CLARITY.....	85
Tabela 19: Eventos adversos relatados pelos pacientes durante extensão do estudo CLARITY.....	86
Tabela 20: Lesões T1 realçadas por gadolínio e T2 ativas no final da extensão CLARITY.....	87
Tabela 21: Efeitos de covariáveis na estimativa da taxa anualizada de surto (qualificação e geral) para surto em geral e graves no ano 2 do estudo CLARITY.....	96
Tabela 22: Taxa anualizada de surto e risco relativo de surto grave no mês 6, ano 1 e ano 2 em pacientes tratados com cladribina oral 3,5 mg/kg versus placebo no estudo CLARITY.....	96
Tabela 23: Avaliação do risco de viés para os desfechos do estudo CLARITY (Giovannoni et al., 2010) de acordo com a ferramenta RoB 2.0.	102
Tabela 24: Avaliação da qualidade da evidência para a efetividade e segurança de cladribina oral em comparação ao placebo, em pacientes com esclerose múltipla remitente-recorrente, de acordo com a metodologia GRADE.....	105
Tabela 25: Avaliação da qualidade da evidência para a efetividade e segurança de cladribina oral em comparação ao placebo, em pacientes com esclerose múltipla remitente-recorrente altamente ativa, de acordo com a metodologia GRADE.	107
Tabela 26: Desfechos da população ITT do CLARITY, extensão, e com as metodologias de ajuste.	111
Tabela 27: Eventos adversos sérios reportados no estudo de Leist et al., 2020.	116
Tabela 28: Eventos adversos sérios de interesse especial reportados no estudo de Leist et al., 2020.	117
Tabela 29: Infecções e infestações de interesse especial reportados no estudo de Leist et al., 2020.	118
Tabela 30: Desfechos de segurança relatados na avaliação de dois anos do estudo CLARIFY.	121
Tabela 31: Questão de pesquisa estruturada no formato PICOT	123
Tabela 32: Estratégias de busca completas para identificação de evidência sobre a eficácia e segurança de natalizumabe.....	123
Tabela 33: Características basais dos participantes do estudo AFFIRM.	127

Tabela 34: Desfechos clínicos e avaliados por ressonância magnética cerebral do estudo AFFIRM.	130
Tabela 35: Eventos adversos no estudo AFFIRM.	132
Tabela 36: Volume das lesões (mm ³) identificadas na ressonância magnética cerebral reportado no estudo de Miller et al., 2007.	135
Tabela 37: Desfechos de eficácia avaliados na população com EMRR altamente ativa do estudo AFFIRM relatada por Hutchinson et al., 2009.	144
Tabela 38: Proporção de pacientes livres de atividade da doença em 2 anos no estudo AFFIRM relatadas por Havrdova et al., 2009.....	145
Tabela 39: Características basais clínicas e demográficas dos pacientes incluídos no estudo de Saida et al., 2017.	151
Tabela 40: Desfechos clínicos e de imagem por RNM avaliados na semana 24 no estudo Saida et al., 2017.	152
Tabela 41: Mudança na escala EDSS no estudo Saida et al., 2017.....	154
Tabela 42: Eventos adversos relatados pelos pacientes durante o estudo Saida et al., 2017.	155
Tabela 43: Probabilidade de ausência de evento para natalizumabe versus placebo (na semana 24) no estudo Saida et al., 2017.	157
Tabela 44: Surtos após 2 anos de tratamento no estudo de extensão de Saida et al. 2017.	158
Tabela 45: Eventos adversos relatados pelos pacientes durante o estudo Saida et al. 2017.	160
Tabela 46: Avaliação da qualidade da evidência para a efetividade e segurança de natalizumabe em comparação ao placebo, de acordo com a metodologia GRADE..	164
Tabela 47: Avaliação da qualidade da evidência para a efetividade e segurança do natalizumabe em comparação ao placebo, em pacientes com esclerose múltipla remitente-recorrente altamente ativa, de acordo com a metodologia GRADE.	166
Tabela 48: Questão de pesquisa estruturada no formato PICOT.	167
Tabela 49: Estratégias de busca completa para identificação de evidência sobre a eficácia e segurança da cladribina oral em comparação ao natalizumabe.....	167
Tabela 50: Desfechos avaliados na revisão sistemática de Siddiqui e colaboradores na população <i>intention to treat</i> (EMRR ativa).	171

Tabela 51: Avaliação da qualidade da evidência para a efetividade e segurança de cladribina em comparação a natalizumabe, de acordo com a metodologia GRADE para metanálises em rede.....	181
Tabela 52: Descrição dos estudos de custo-refetividade que avaliaram cladribina oral e natalizumabe em esclerose múltipla remitente-recorrente.....	184
Tabela 53: Sumário de resultados de avaliações econômicas com comparações diretas entre cladribina oral e natalizumabe na EMRR altamente ativa.....	186
Tabela 54: Componentes da questão de pesquisa.....	187
Tabela 55: Descrição sumarizada do modelo.....	191
Tabela 56: Parâmetros utilizados no modelo de custo-efetividade.....	191
Tabela 57: Estimativas de pacientes com necessidade de tratamento ao longo do tempo, de acordo com parâmetros utilizados na avaliação do NICE.....	192
Tabela 58: Probabilidade de estar em remissão com o uso da cladribina oral.....	194
Tabela 59: Parâmetros de ajuste para parametrização das curvas.....	195
Tabela 60: Custo anual (anos 1 e 2) com o tratamento com cladribina oral.....	195
Tabela 61: Custos com natalizumabe.....	196
Tabela 62: Valores de atendimentos e exames, e sua frequência anual de acordo com intervenção em uso (SUS).....	197
Tabela 63: Custo anual com manejo de eventos adversos (por paciente).....	197
Tabela 64: Microcusteio - episódio de sintomas <i>flu-like</i>	198
Tabela 65: Microcusteio - episódio de hipersensibilidade.....	198
Tabela 66: Microcusteio – evento gastrointestinal.....	198
Tabela 67: Microcusteio – leucoencefalomiopatia multifocal progressiva.....	199
Tabela 68: Microcusteio – infecção severa.....	200
Tabela 69: Resultados da análise de custo-minimização.....	202
Tabela 70: Custos de administração, acompanhamento e manejo de complicações ajustados por um fator de correção de 2,8.....	203
Tabela 71: Resultados da análise de custo-minimização considerando diferentes horizontes temporais.....	204
Tabela 72: Resultados da análise de custo-minimização considerando diferentes distribuições para a parametrização da curva de falha terapêutica.....	205
Tabela 73: Componentes da questão de pesquisa.....	206

Tabela 74: População alvo - projeção (2023-2028).....	210
Tabela 75: Estimativa de pacientes em uso de cladribina oral e natalizumabe.	211
Tabela 76: Custo do tratamento com cladribina oral em cinco anos, de acordo com peso e taxa de falha.....	212
Tabela 77: Estimativa de proporção de pacientes em cada posologia da cladribina oral.	213
Tabela 78: Composição do custo de tratamento com natalizumabe.	214
Tabela 79: Custo médio anual por paciente.....	215
Tabela 80: Estimativa do número de pacientes em uso de natalizumabe e de cladribina oral no SUS (2024 a 2028).	216
Tabela 81: Estimativa do impacto orçamentário (em reais) da incorporação da cladribina oral no SUS (2024 a 2028).	217
Tabela 82: Análise de sensibilidade considerando incremento na taxa de falha da cladribina oral.....	218
Tabela 83: Análise de sensibilidade considerando diferentes taxas de adoção da cladribina oral.....	218
Tabela 84: Estimativa do impacto orçamentário (em reais) da incorporação da cladribina oral no SUS, considerando fator de correção da tabela SIGTAP (2024 a 2028)	219
Tabela 85. Avaliações de ATS realizadas por órgãos nacionais referente a pedidos de incorporação/reembolso da cladribina oral para EMRR.....	222
Tabela 86. Artigos excluídos após leitura do artigo completo da busca cladribina oral versus placebo.....	224
Tabela 87. Artigos excluídos após leitura do artigo completo da busca natalizumabe versus placebo.....	228
Tabela 88: Artigos excluídos após leitura do artigo completo da busca cladribina oral versus natalizumabe.....	229

SUMÁRIO

1. MOTIVAÇÃO PARA O PEDIDO DE INCORPORAÇÃO	28
1.1. <i>Necessidades não atendidas: posologia e carga de monitoramento relacionados ao uso de natalizumabe</i>	<i>31</i>
1.2. <i>Necessidades não atendidas: Risco de Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva (LEMP).....</i>	<i>33</i>
1.3. <i>Necessidades não atendidas: Benefícios adicionais</i>	<i>34</i>
2. DESCRIÇÃO DA PATOLOGIA	36
2.1. <i>Características gerais e fisiopatologia</i>	<i>36</i>
2.2. <i>Epidemiologia.....</i>	<i>37</i>
2.3. <i>Sintomas e diagnóstico</i>	<i>37</i>
2.4. <i>Tratamento</i>	<i>39</i>
2.5. <i>Necessidades não atendidas na esclerose múltipla.....</i>	<i>40</i>
3. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA	43
3.1. <i>Indicação.....</i>	<i>43</i>
3.2. <i>Mecanismo de ação.....</i>	<i>43</i>
3.3. <i>Posologia</i>	<i>44</i>
3.4. <i>Aprovação e registro em outros países e recomendações de agências internacionais</i>	<i>44</i>
3.5. <i>Ficha técnica.....</i>	<i>46</i>
3.6. <i>Preço proposto para incorporação</i>	<i>48</i>
4. EVIDÊNCIAS SOBRE EFICÁCIA E SEGURANÇA.....	49
4.1. <i>Objetivo geral.....</i>	<i>49</i>
4.2. <i>Síntese dos principais resultados.....</i>	<i>49</i>
4.2.1. Cladribina oral em comparação ao placebo.....	49
4.2.2. Natalizumabe em comparação ao placebo	51
4.2.3. Cladribina oral em comparação ao natalizumabe	52

5. EVIDÊNCIAS SOBRE EFICÁCIA E SEGURANÇA DA CLADRIBINA ORAL

54

5.1. Sumário de resultados	54
5.1.1. Surtos	54
5.1.2. Incapacidades (EDSS).....	57
5.1.3. Lesões detectadas por ressonância magnética	58
5.1.4. Ausência de evidência de atividade da doença (NEDA)	58
5.1.5. Qualidade de vida	59
5.1.6. Eventos adversos	60
5.2. Metodologia.....	61
5.2.1. Questão de pesquisa	61
5.2.2. Bases de dados e estratégia de busca	61
5.2.3. Seleção dos estudos, critérios de inclusão e descrição dos artigos incluídos.....	63
5.2.4. Avaliação do risco de viés e da qualidade da evidência.....	63
5.3. Resultados.....	63
5.3.1. Seleção e inclusão de estudos	63
5.3.2. Descrição dos estudos incluídos.....	65
5.3.2.1. Estudo CLARITY (NCT00213135)	66
5.3.2.2. Estudo CLARITY Extension (NCT00641537).....	82
5.3.2.3. Dados dos estudos CLARITY e CLARITY Extension.....	94
5.4. Risco de viés dos estudos incluídos.....	100
5.5. Avaliação da certeza da evidência	103
5.6. Descrição de evidência complementar sobre a cladribina oral	108
5.6.1. Estudo MAGNIFY-MS (NCT03364036).....	108
5.6.2. Gorrod et al., 2020.....	110
5.6.3. Estudo CLASSIC-MS (NCT03961204).....	112
5.6.4. Cook et al., 2019	114
5.6.5. Leist et al., 2020.....	115
5.6.6. CLARIFY (NCT03369665)	118

6. EVIDÊNCIAS SOBRE EFICÁCIA E SEGURANÇA DO NATALIZUMABE 122

6.1.	<i>Sumário de resultados</i>	122
6.2.	<i>Metodologia.....</i>	123
6.2.1.	Questão de pesquisa	123
6.2.2.	Bases de dados e estratégia de busca	123
6.2.3.	Seleção dos estudos, critérios de inclusão e descrição dos artigos incluídos.....	124
6.2.4.	Avaliação do risco de viés e da qualidade da evidência.....	125
6.3.	<i>Resultados.....</i>	125
6.3.1.	Seleção e inclusão de estudos	125
6.3.2.	Descrição dos estudos incluídos.....	126
6.3.2.1.	Estudo AFFIRM (NCT00027300)	126
6.3.2.2.	Saida et al., 2017 (NCT01440101)	150
6.3.2.3.	Saida et al., 2017 (NCT01416155)	157
6.4.	<i>Risco de viés dos estudos incluídos.....</i>	161
6.5.	<i>Avaliação da certeza da evidência</i>	162

7. EVIDÊNCIAS SOBRE EFICÁCIA E SEGURANÇA DE CLADRBINA ORAL EM COMPARAÇÃO AO NATALIZUMABE..... 167

7.1.	<i>Metodologia.....</i>	167
7.1.1.	Questão de pesquisa	167
7.1.2.	Bases de dados e estratégia de busca	167
7.2.	<i>Resultados.....</i>	169
7.2.1.	Seleção e inclusão de estudos	169
7.2.2.	Descrição dos estudos incluídos.....	170
7.2.2.1.	Siddiqui et al., 2018.....	170
7.2.2.2.	Berardi et al., 2019	172
7.2.2.3.	Piasecka-Stryczyńska et al., 2022	175
7.2.2.4.	Śladowska et al., 2022	176
7.2.2.5.	Pakpoor et al., 2015	176

7.2.3.	Avaliação da qualidade da evidência.....	177
8.	AVALIAÇÃO DA CUSTO-EFETIVIDADE	184
8.1.	<i>Revisão de modelos disponíveis na literatura</i>	184
8.2.	<i>Métodos.....</i>	186
8.2.1.	Questão de pesquisa	186
8.2.2.	Racional clínico e econômico.....	187
8.2.3.	Escolha do tipo de avaliação econômica.....	188
8.2.4.	Estrutura do modelo.....	189
8.2.5.	Parâmetros do modelo	191
8.2.5.1.	Dados demográficos.....	192
8.2.5.2.	Taxa de falha terapêutica com cladribina oral.....	192
8.2.5.3.	Custos com a cladribina oral	195
8.2.5.4.	Custos com o natalizumabe	195
8.2.5.5.	Custos com acompanhamento clínico	196
8.2.5.6.	Custos com complicações	197
8.3.	<i>Resultados.....</i>	201
8.3.1.	Simulação estocástica das características populacionais e consumo de cladribina oral	201
8.3.2.	Custo-minimização – resultados primários	201
8.3.3.	Custo-minimização – análise de sensibilidade	202
8.3.3.1.	Considerando apenas custo das tecnologias	202
8.3.3.2.	Considerando fator de correção e custos da tabela SIGTAP	202
8.3.3.3.	Diferentes horizontes temporais	204
8.3.3.4.	Diferentes parametrizações da curva de falha terapêutica	204
9.	AVALIAÇÃO DO IMPACTO ORÇAMENTÁRIO.....	206
9.1.	<i>Contexto e questão de pesquisa.....</i>	206
9.2.	<i>Metodologia.....</i>	207
9.2.1.	Estrutura do modelo.....	207

9.2.2.	Comparação de custos a nível individual	208
9.2.2.1.	Parâmetros demográficos e de falha terapêutica.....	208
9.2.2.2.	Parâmetros de custo	208
9.2.2.3.	Análise de sensibilidade	209
9.2.3.	Impacto orçamentário.....	209
9.2.3.1.	Parâmetros gerais do modelo	210
9.2.3.2.	Estimativa populacional	210
9.2.3.3.	Taxa de adoção da tecnologia.....	210
9.2.3.4.	Análise de sensibilidade: variação da taxa de adoção da tecnologia	211
9.3.	<i>Resultados</i>	212
9.3.1.	Comparação de custos a nível individual	212
9.3.1.1.	Características da população simulada	212
9.3.1.2.	Custos com tratamento por paciente	213
9.3.1.3.	Análise de sensibilidade: horizonte temporal.....	215
9.3.1.4.	Análise de sensibilidade: custos da tabela SIGTAP	216
9.3.2.	Impacto orçamentário.....	216
9.3.2.1.	Cenário base.....	216
9.3.2.2.	Análise de sensibilidade	218
10.	APÊNDICE 1: DECISÕES DE AGÊNCIAS DE ATS SOBRE A INCORPORAÇÃO DA CLADRIBINA ORAL	222
11.	APÊNDICE 2: ARTIGOS EXCLUÍDOS APÓS LEITURA COMPLETA	224
12.	REFERÊNCIAS	230

1. MOTIVAÇÃO PARA O PEDIDO DE INCORPORAÇÃO

Entendemos que existem necessidades não atendidas pelos tratamentos atuais para EMRR altamente ativa, que conta atualmente como tratamento de primeira linha apenas o natalizumabe, com a possibilidade de uso do alentuzumabe como tratamento em segunda linha (Figura 1). Em nossa proposição, a cladribina oral consiste, junto ao natalizumabe, em alternativa terapêutica em primeira linha (Figura 2). Digno de nota, houve decisão de incorporação/reembolso da cladribina oral para EMRR com alta atividade pelos governos na maioria dos países nos quais a cladribina oral obteve aprovação regulatória e de comercialização. Essa decisão de incorporação ocorreu especialmente por meio de autoridades em ATS, como NICE, CADTH, SMC, NCPE Ireland, TLV Sweden, ZIN Netherlands, entre outros.

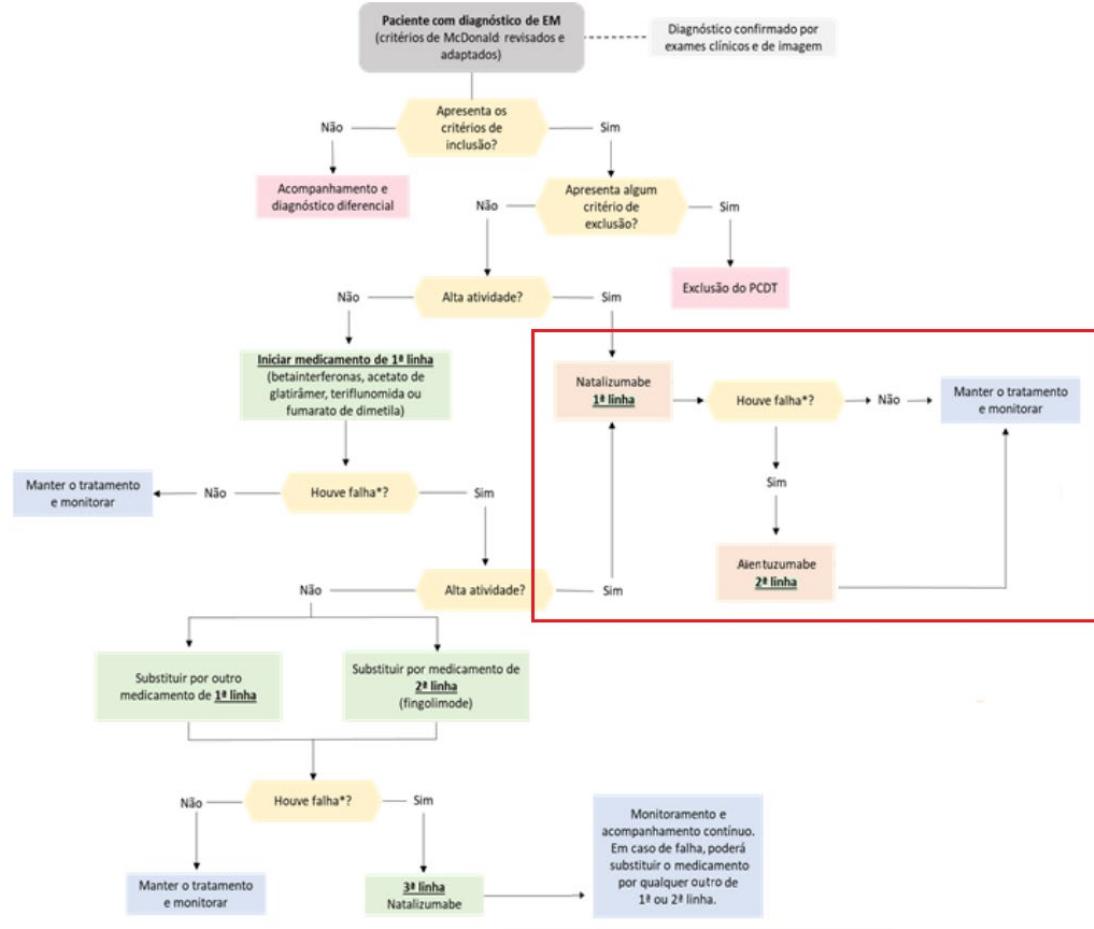
Para endereçar essas necessidades não atendidas ressaltamos nessa submissão que:

- A cladribina oral possui alta certeza da evidência em comparação ao placebo, com avaliações de comparações indiretas mostrando similaridade em relação ao natalizumabe;
- Seu mecanismo de ação único e diferenciado de reconstituição da resposta imune seletiva permite posologia benéfica para pacientes e para o sistema de saúde. Com isso, destacamos os seguintes pontos:
 - Hoje há apenas uma terapia disponível no SUS para pessoas com EMRR altamente ativa em 1^a linha, com restrição de uso após 2 anos por questões de segurança na maior parte da população. Por ser infusional, esse tratamento eleva custos decorrentes da aplicação em ambiente hospitalar e dificulta o acesso em um país continental como o Brasil;
 - A cladribina oral atende às necessidades de segurança e comodidade hoje não atendidas. O medicamento é de uso domiciliar, administrado por apenas 20 dias nos primeiros dois anos, sem a necessidade de tratamento adicional nos anos subsequentes possibilitando maior capilaridade do tratamento, sem necessidade de centros de infusão;

- A eficácia sustentada da cladribina oral foi comprovada por um programa clínico robusto com mais de 15 anos de acompanhamento, incorporação em diversos países, apresentando perfil de segurança consolidado com mais de 56 mil pacientes em uso, sem nenhum caso de leucoencefalopatia multifocal progressiva (LEMP);
- A cladribina oral está associada a menor risco de eventos adversos, situação relevante no tratamento de pacientes com EMRR altamente ativa com sorologia positiva para o vírus JC, que estão em risco de desenvolver Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva (LEMP);
- O estudo CLARITY *extension* demonstrou que 75,6% dos pacientes mantiveram-se livres de surtos nos 2 anos subsequentes ao tratamento com cladribina oral (4 anos no total). Além disso, em uma mediana de 10 anos de acompanhamento, 55,8% dos pacientes tratados com a cladribina oral não precisaram fazer uso de nenhum tratamento adicional da EMRR após os 2 anos iniciais com cladribina;
- A cladribina oral não possui risco de rebote (piora da doença com a interrupção da terapia), conforme evidenciado com natalizumabe;
- O esquema posológico da cladribina oral permite o planejamento familiar das pacientes mulheres, já que 6 meses após a última dose não há contraindicação de gestação, evitando a ocorrência de surtos durante a gestação e no puerpério por falta de tratamento.

Além disso, reforçamos o nosso compromisso com os pacientes com EMRR altamente ativa através de uma proposta de redução de preço da ordem de aproximadamente 52% em relação ao preço máximo de venda ao governo, gerando economia estimada em aproximadamente R\$ 9,8 milhões para o SUS em um horizonte de cinco anos;

Figura 1: Fluxograma terapêutico, de acordo com PCDT de esclerose múltipla.



*A FALHA poderá ser definida como:

- 1) Falha terapêutica (definida como a incidência de pelo menos um surto e evidência de no mínimo 4 novas lesões em T2 no período de 12 meses).
- 2) Intolerância ao medicamento
- 3) Reações adversas não controláveis
- 4) Falta de adesão ao tratamento

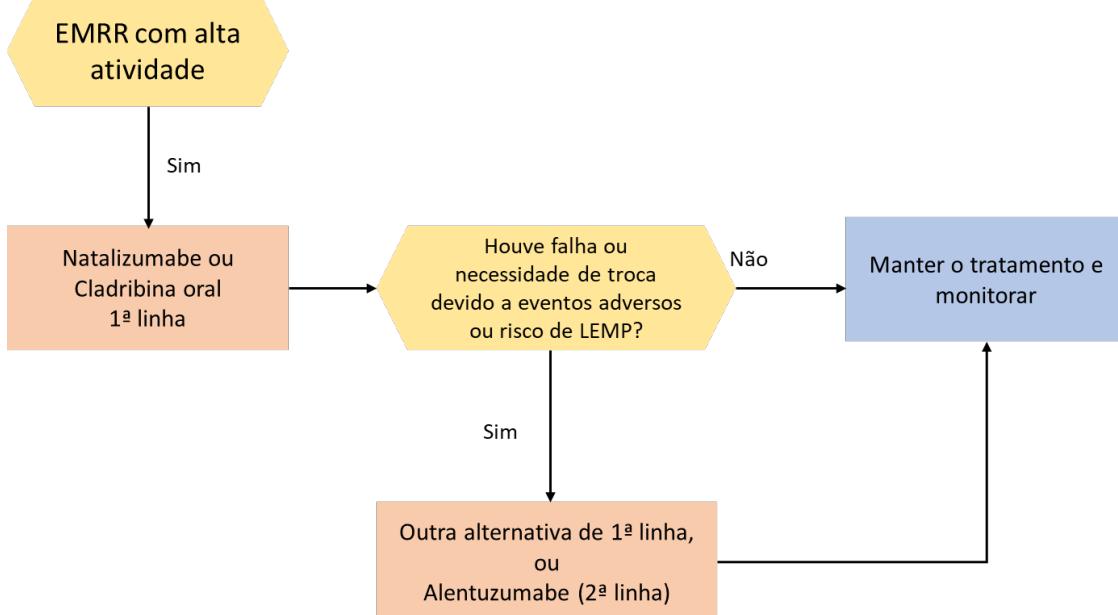
Será considerada alta atividade de doença (com comprovação por exames clínicos e de imagem):

- a. Para vírgens de tratamento: incidência de dois ou mais surtos incapacitantes com resolução incompleta e evidência de pelo menos uma nova lesão captante no gadolinio ou aumento significativo da carga da lesão em T2 no ano anterior;
- b. Para pacientes falhados a outro(s) MMCD: atividade da doença nos últimos 12 meses, durante a utilização adequada de pelo menos um Medicamento Modificador do Curso da Doença (MMCD), na ausência de intolerância ou não adesão, apresentando pelo menos um surto no último ano durante o tratamento e indícios de pelo menos nove novas lesões hiperintensas em T2 ou pelo menos uma nova lesão captante de gadolinio.

Em destaque, tratamento para EMRR altamente ativa

Fonte: PCDT 2022¹

Figura 2: Proposição de algoritmo terapêutico para EMRR altamente ativa.



Fonte: Elaboração própria

1.1. Necessidades não atendidas: posologia e carga de monitoramento relacionados ao uso de natalizumabe

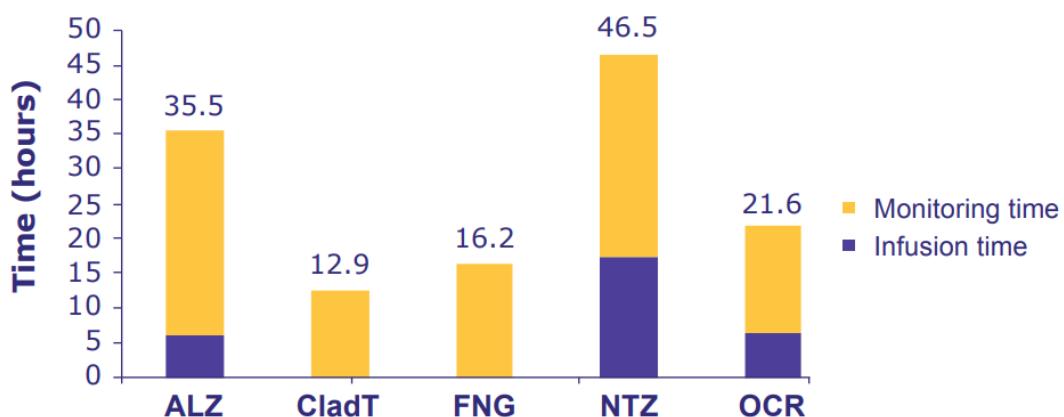
O natalizumabe, a única terapia indicada em primeira linha para EMRR altamente ativa no PCDT, é um medicamento injetável que necessita de infusão intravenosa mensal em ambiente hospitalar. A recomendação de bula é que esta infusão seja administrada por 1 hora, seguida de mais 1 hora de monitoramento para reações de hipersensibilidade em local com recursos para o tratamento de reações de hipersensibilidade.¹⁻⁵ Tais exigências podem acarretar sobrecarga dos centros de infusão do SUS e, consequentemente, atrasos no agendamento do tratamento que podem levar a prejuízo no controle da inflamação da EM.⁶

Além disso, tanto a via de administração quanto os eventos adversos (EA) são fatores que afetam a adesão de pacientes com EMRR. A adesão ao tratamento nesses pacientes é essencial para que os desfechos clínicos sejam alcançados e que se evite progressão da doença.⁷

A cladribina oral é proposta como uma alternativa terapêutica para os pacientes com EMRR altamente ativa tendo em vista, além das questões de segurança

já abordadas, uma posologia facilitada na perspectiva do paciente e do sistema de saúde, uma vez que é um medicamento de administração oral com no máximo 20 dias de tratamento nos dois primeiros anos e efetividade contínua (ou outra palavra) nos anos 3 e 4, e com a menor carga de monitoramento entre os tratamentos de alta eficácia. Após esse tratamento inicial, a maioria dos pacientes mantém efetividade prolongada sem necessidade de tratamento adicional, com 55,8% dos pacientes mantendo a remissão por um período de aproximadamente 10,9 anos.⁸

Figura 3: Horas estimadas de profissionais de saúde por paciente em tratamento ao longo de quatro anos.



ALZ: alemtuzumabe; CladT: cladribina oral; FNG: fingolimode; NTZ: natalizumabe; OCR: ocrelizumabe.
Fonte: Rog 2022⁶

Dentre os benefícios da adoção de uma medicação oral com as características da cladribina oral para os pacientes, em especial para as pessoas em maior vulnerabilidade social, e para o sistema de saúde, podemos elencar:

- A possibilidade de tratamento oral como primeira linha para a EMRR em alta atividade permite maior equidade para os pacientes, uma vez que não limita à necessidade de estar próximo a um centro de infusão, dando maior acesso a pessoas em situação de vulnerabilidade, com menor acesso ao sistema de saúde. Digno de nota, conforme análise interna de bases do DATASUS, 43% dos pacientes em uso de natalizumabe realizam infusão e/ou em uma cidade distinta de sua residência;

- A posologia da cladribina oral evita reações infusoriais, reduz a não-adesão e o risco de interrupção involuntária (por falta a consultas ou indisponibilidade do medicamento), o que pode levar a piores resultados clínicos, além do risco de rebote com a interrupção do uso de natalizumabe, com importante impacto na progressão da doença e na qualidade de vida do paciente. Além disso, a ineficácia devido à falta de adesão pode levar ao uso de medicamentos de segunda linha ou eficácia de tratamento reduzida;
- Redução dos custos diretos do paciente, como transporte e perda de produtividade, que impacta principalmente populações mais vulneráveis e de baixa renda, muitas vezes impactando em uma adesão subótima do tratamento intravenoso;
- Facilitação para o paciente a manutenção de atividades laborais e de estudos, não precisando se ausentar rotineiramente para a administração de medicamentos;
- Redução de custos do sistema de saúde incluindo diferentes fatores como treinamento de profissionais, sobrecarga de serviços de saúde, custos com logística de compra, armazenamento e distribuição do medicamento injetável, entre outros. Um estudo mostra que a composição de custos de infusão de imunobiológicos em um hospital estadual se dá principalmente pela alocação de equipe e de itens consumíveis, e o reembolso repassado pela união sobre apenas 16,3% do custo total do procedimento.⁹

1.2. Necessidades não atendidas: Risco de Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva (LEMP)

A LEMP é uma infecção oportunista causada pelo vírus JC (vírus John Cunningham) que acomete pacientes imunocomprometidos e pode ser fatal ou resultar em incapacidade grave. Essa infecção manifesta-se através de uma ampla gama de sintomas neurológicos, tais como ataxia de tronco e de marcha, diplopia, perda de campo visual, confusão mental, hemiparesia e monoparesia. Sua apresentação clínica depende da localização anatômica acometida. Tal

heterogeneidade faz com que o diagnóstico seja muitas vezes desafiador, especialmente porque as características radiológicas das lesões também podem variar bastante.

Dados atuais demonstram que 57,1% dos pacientes em tratamento para EM no Brasil seja portadora de vírus JC e que uma grande parte tenha feito uso prévio de imunossupressores (DATASUS). São exatamente estes pacientes que estão sob risco aumentado de desenvolver LEMP.⁴

O teste do vírus JC positivo não determina necessariamente o desenvolvimento de LEMP, uma vez que o vírus é amplamente difundido na população. Contudo, conforme descrito no PCDT vigente, são pacientes que apresentam um risco significativamente maior de desenvolver LEMP: presença de anticorpos anti-JCV, mais de 2 anos de tratamento com natalizumabe ou fingolimode e terapia anterior com imunossupressor.¹ No contexto do SUS, o tratamento em primeira linha dos pacientes com esclerose múltipla altamente ativa oferece apenas a opção do natalizumabe, que apesar de geralmente bem tolerado, apresenta riscos específicos à segurança do paciente.¹

Por outro lado, a experiência clínica com uso de cladribina oral para o tratamento da Esclerose Múltipla reúne aproximadamente 56.300 pacientes, dentre os quais não houve nenhum caso de LEMP relatado até o momento.¹⁰

1.3. Necessidades não atendidas: Benefícios adicionais

Importante também salientar alguns benefícios adicionais do uso da cladribina oral em relação ao natalizumabe.

- A cladribina oral possibilita uma janela de oportunidade de vacinação com vacinas vivas atenuadas durante o tratamento, tão logo ocorra a recuperação dos linfócitos aos níveis de normalidade (linfócitos $\geq 1,0 \times 10^9$ células/L);
- A cladribina oral torna possível o planejamento familiar; a gravidez pode ser planejada para seis meses após a administração da última dose de cada ano

de tratamento e a lactação pode ser iniciada 1 semana após cada ciclo de tratamento.

Entendemos que, com um custo de tratamento compatível entre as tecnologias, o sistema de saúde pode se beneficiar da disponibilização de ambos os medicamentos (cladribina oral e natalizumabe) na primeira linha terapêutica, com a possibilidade de individualização terapêutica de acordo com as características dos pacientes.

Assim, com base nessas necessidades, apresentamos uma submissão com o objetivo possibilitar subsídio para adequado processo de tomada de decisão em relação à incorporação da cladribina oral para os pacientes com EMRR de alta atividade, com seguinte estrutura:

- Extensa revisão da literatura, com três revisões sistemáticas independentes, com avaliação da evidência pelo sistema GRADE:
 - Cladribina versus placebo;
 - Natalizumabe versus placebo;
 - Cladribina versus natalizumabe;
- Modelo de custo-minimização;
- Análise do impacto orçamentário.

2. DESCRIÇÃO DA PATOLOGIA



2.1. Características gerais e fisiopatologia

A esclerose múltipla (EM) é uma doença crônica que acomete o sistema nervoso central (SNC), apresentando-se através de lesões inflamatórias desmielinizantes no tronco cerebral, no cerebelo, nos nervos ópticos, substância branca profunda e regiões justacorticais do encéfalo.^{11,12}

A causa da EM ainda não é clara. Entretanto, sabe-se que há uma participação central do sistema imune na patogênese da doença, com células T e B tornando-se auto reativas ao SNC, levando à inflamação que causa o processo desmielinizante.^{12,13}

Dentre os três fenótipos de EM – classificados em EMRR, EM primariamente progressiva (EMPP) e EM secundariamente progressiva (EMSP) –, a EMRR é a mais frequente (aproximadamente 85% dos casos da doença), sendo caracterizada por um curso clínico mais agressivo, com maior frequência de surtos, ainda que com períodos alternados de relativa estabilidade clínica, e acúmulo mais rápido de incapacidade.^{12,14-}

¹⁶

As formas de EM podem ainda ser classificadas de acordo com a atividade (baixa, moderada e alta). A forma altamente ativa caracteriza-se por um subgrupo de pacientes com um curso da doença mais agressivo e marcado por acúmulo de déficit físico e cognitivo rápido.¹⁵ São definidos como pacientes com EMRR altamente ativa: 1) pacientes virgens de tratamento/novos que apresentarem dois ou mais surtos incapacitantes com recuperação incompleta e pelo menos uma lesão captante de gadolínio ou aumento significativo na carga de lesões em T2 no último ano, e 2) atividade/avanço da doença no ano anterior durante o uso adequado de pelo menos uma droga modificadora da doença (DMD) (na ausência de toxicidade – intolerância, hipersensibilidade ou outro efeito adverso ou não adesão ao tratamento), com a presença de pelo menos um surto no último ano durante o tratamento, e indícios de pelo menos nove lesões hiperintensas em T2 ou pelo menos uma lesão captante de gadolínio.^{1,17}

A EM impacta negativamente na qualidade de vida relacionada à saúde dos pacientes, tanto pelos seus sintomas variados quanto pela imprevisibilidade do seu

prognóstico. A redução da qualidade de vida de pacientes com EM tem relação com a incapacidade, com dificuldade de realização de atividades diárias, demanda de ajuda de cuidadores, alterações nas dinâmicas familiares, laborais e sociais.^{18,19} Especificamente para pacientes com EMRR altamente ativa observou-se que a alta atividade da doença mostrou uma associação estatisticamente significativa com a redução do escore EQ-5D (coeficiente: -0,01; p = 0,04).²⁰

2.2. Epidemiologia

Dados de 2020 indicam que aproximadamente 2,8 milhões de pessoas vivam com EM no mundo.²¹⁻²³ No Brasil, dados apontam para uma prevalência de 8,69 casos de esclerose múltipla por cada 100.000 habitantes.¹ Em revisão sistemática da literatura, publicada em 2015, identificou-se que a prevalência é maior na região sul, com 27,2 casos por 100 mil habitantes, e menor na região nordeste, com 1,36 casos por 100 mil habitantes.²²

Especificamente para EMRR altamente ativa, estimou-se a proporção de 11% de indivíduos com alta atividade com base em dados do DATASUS.²⁴

2.3. Sintomas e diagnóstico

Na EMRR os períodos de surto são seguidos de recuperação total ou parcial, com presença de déficits e sequelas. A frequência de surtos em pacientes com EMRR varia, mas em geral não ultrapassa 1,5 surtos por ano. Durante os surtos, os principais sintomas apresentados são: prejuízo ao equilíbrio, fraqueza, alteração da acuidade visual, alterações sensoriais, visão duplicada e alteração da visão de cores. Tais sintomas em geral duram pelo menos 24 horas na ausência de infecções ou desequilíbrio metabólico.^{12,16,25}

Não há um marcador ou um teste específico para o diagnóstico da EM. Desta forma, desenvolveu-se critérios facilitadores do diagnóstico, como os critérios de McDonald, inicialmente descritos em 2001 e periodicamente revisados até sua versão atual, de 2017, que é recomendada pelo PCDT de EM (Tabela 1).¹

Tabela 1: Critérios de McDonald 2017 para diagnóstico de esclerose múltipla.

Número de surtos	Número de lesões com evidência clínica objetiva	Critérios adicionais para o diagnóstico de EM
2 ou mais surtos	2 ou mais lesões	Nenhum ^a
2 ou mais surtos	1 lesão + evidência clara de surto anterior envolvendo uma lesão em localização anatômica distinta	Nenhum ^a
2 ou mais surtos	1 lesão	Disseminação no espaço demonstrada por: Novo surto em localização diferente no SNC, e/ou Ressonância Magnética
1 surto	2 ou mais lesões	Disseminação no tempo demonstrada por: Novo surto, e/ou Ressonância Magnética, e/ou Presença de bandas oligoclonais no LCR ^b
1 surto	1 lesão	Disseminação no espaço demonstrada por: Novo surto em localização diferente no SNC, e/ou Ressonância Magnética E Disseminação no tempo demonstrada por: Novo surto, e/ou Ressonância Magnética, e/ou Presença de bandas oligoclonais no LCR ^b

^a Nos critérios de McDonald originais (revisão de 2017), não são necessários testes adicionais, entretanto, no PCDT adotou-se que qualquer diagnóstico de EM deve ser realizado com acesso à neuroimagem.

^b A presença de bandas oligoclonais no líquor não demonstra disseminação no tempo, contudo pode substituir a demonstração de disseminação no tempo.

EM: Esclerose Múltipla; LCR: Exame do líquido cefalorraquídiano; SNC: Sistema Nervoso Central.

Fonte: adaptada de PCDT Esclerose Múltipla 2022.¹

De uma forma geral, o paciente é diagnosticado com EM quando há documentação de dois ou mais episódios sintomáticos, com duração maior que 24 horas e ocorrência de forma distinta, separados por um período de pelo menos um mês. Ainda, exames laboratoriais e de imagem (principalmente ressonância magnética) podem ser utilizados para compor o diagnóstico junto com as manifestações clínicas, tendo importância especial para eliminar doenças com características clínicas similares.¹

Após diagnóstico da doença, deve-se utilizar a Escala Expandida do Estado de Incapacidade (*Expanded Disability Status Scale – EDSS*) para determinar o estado de

incapacidade, orientando quanto ao estadiamento da doença e monitoramento do paciente. Tal escala permite a quantificação do comprometimento neuronal em oito sistemas funcionais (cerebelar, piramidal, do tronco cerebral, vesical, sensitivo, mental, visual, intestinal e outras funções agrupadas). Seu escore pode variar de zero (normal) a dez (morte), e a cada aumento de 0,5 ponto há aumento do grau de incapacidade do paciente (Figura 4).¹

Figura 4: Escala EDSS - escala expandida do estado de incapacidade.



Referência: Kurtzke. Neurology 1983; 33:1444-52.

Fonte: Garrafiel.²⁶

foto: divulgação

2.4. Tratamento

Devido à complexa manifestação clínica de EM é necessária uma abordagem multidisciplinar de cuidados com a doença, incluindo neurologistas e terapeutas, juntamente com o tratamento farmacológico. No curso natural da EMRR, existe uma janela de oportunidade para que o tratamento ótimo da doença seja realizado. Tal janela se inicia após o primeiro surto/evento desmielinizante e se encerra quando há progressão para EMSP, sendo mais estreita em pacientes com EMRR altamente ativa. A identificação do pequeno intervalo para que o paciente com EMRR altamente ativa receba o tratamento é desafiadora.¹⁵

Esta estratégia terapêutica de abordagem precoce do tratamento da EMRR se baseia no fato de que mesmo em estágios mais iniciais da EM, há uma perda de volume cerebral, e que esta taxa de perda é similar ao apresentado em pessoas com doença mais avançada. Tais achados indicam a necessidade de um tratamento precoce, de forma a prevenir ou desacelerar o dano cerebral antes que ocorram danos

irreparáveis.²⁷ Os estudos mostram que o tratamento com DMDs em estágios iniciais levam a um atraso da progressão da doença e reduzem a incapacidade após seis a dez anos de início da doença quando comparado ao tratamento mais tardio.^{28,29}

O tratamento precoce e direcionado é essencial em pacientes com EMRR altamente ativa, dada a velocidade da progressão da doença e seu risco elevado de progressão precoce.¹⁵ Em 2021, o Ministério da Saúde atualizou o PCDT de EM já segmentando por atividade da doença. Para os pacientes com EMRR altamente ativa, a recomendação para primeira linha de tratamento é o natalizumabe. Para casos de EMRR com alta atividade da doença em que se observou falha terapêutica ou contraindicação presente em bula ao natalizumabe há indicação de uso do alentuzumabe.¹ O alentuzumabe deve ser utilizado apenas nos casos em que a doença permanece com alta atividade após o uso de outra DMD; não deve ser prescrito em pacientes com cardiopatia, distúrbios circulatórios ou de coagulação, ou outras doenças autoimunes além da EM. De acordo com a EMA, de forma a reduzir riscos, seu uso preferencial é em ambiente hospitalar.³⁰

Ambos os medicamentos são de administração intravenosa e possuem importantes considerações quanto a sua segurança. Respectivamente, o natalizumabe e o alentuzumabe possuem riscos aumentados de leucoencefalopatia multifocal progressiva (LEMP) e do desenvolvimento de doenças autoimunes, o que geram necessidade de um monitoramento próximo dos pacientes e que podem limitar o uso.^{5,7,31,32}

2.5. Necessidades não atendidas na esclerose múltipla

Considerando o seu mecanismo de ação inovador, que proporciona a restauração da imunocompetência do paciente em nove meses após a última dose, a cladribina oral satisfaz a uma necessidade atualmente não atendida de todos os pacientes portadores de EMRR altamente ativa e que tem, consequentemente, risco para o desenvolvimento de LEMP devido ao uso de natalizumabe. A LEMP é uma condição grave, com evolução subaguda, gerando cefaleia, convulsões, déficit motor, sensorial e alteração cognitivo-comportamental. É uma doença desmielinizante do sistema nervoso central decorrente da infecção dos oligodendrócitos pelo vírus JC, que

pode ser reativado com o uso do natalizumabe por conta de seu mecanismo de ação que causa uma imunossupressão não seletiva. Estima-se que cerca de 57,1% dos pacientes com esclerose múltipla possuem anticorpos para o vírus JC (além disso, 18,5% dos pacientes com JC-negativo apresentam soroconversão em um período de 22 meses), estando em risco de evoluir para esse quadro sem outras opções terapêuticas que evitem esse desenvolvimento.⁴ Ademais, quando associada ao uso de natalizumabe, a LEMP possui uma taxa mortalidade de aproximadamente 25% dos pacientes, que vão a óbito em média após 4,7 meses após o diagnóstico.³³

Além da presença do vírus JC, outros dois fatores de risco para o desenvolvimento de LEMP em pacientes em tratamento com natalizumabe são o tempo de uso da medicação e uso prévio de imunossupressores. Por conta disso, é recomendado que os pacientes em uso de natalizumabe façam um monitoramento periódico da presença de vírus JC. Também há recomendação de que após dois anos, a continuação da terapia deve ser considerada somente após uma reavaliação do potencial de benefícios e riscos; os pacientes deverão ser informados novamente sobre os fatores de risco de desenvolvimento de LEMP, como duração do tratamento, uso prévio de imunossupressores e presença de anticorpos anti-JC. Por fim, cabe salientar que nos meses seguintes à retirada do natalizumabe existe um risco real de retorno da atividade de doença, em alguns casos inclusive em níveis maiores do que antes do tratamento ("efeito rebote"), o que o torna uma medicação com difícil uso nessa população.^{5,33,34}

A cladribina oral traz importantes benefícios para o paciente e para o sistema de saúde. Por ser uma medicação oral, frente a uma alternativa intravenosa, facilita o tratamento e favorece as pessoas em maior vulnerabilidade social, especialmente por diminuir os deslocamentos ao centro de infusão. Essa redução na necessidade de deslocamento diminui custos diretos do paciente, como com transporte, e custos indiretos, como de perda de produtividade. Além disso, facilita a manutenção de atividades laborais e de estudos do paciente e familiares, por não precisar se ausentar rotineiramente para a administração de medicamentos.

Desse modo, além de possibilitar maior equidade para os pacientes, a posologia da cladribina oral reduz a não-adesão e o risco de interrupção involuntária (por falta a consultas ou indisponibilidade do medicamento). A falta de adesão pode levar a piores

resultados clínicos, com risco de rebote (específico ao natalizumabe), com importante impacto na progressão da doença e na qualidade de vida do paciente, além da necessidade de uso de medicamentos de segunda linha.

Pontua-se ainda como vantagens no uso da cladribina oral:

- O mecanismo de ação da cladribina oral possui, relacionado à depleção e repopulação gradual dos linfócitos, evita os efeitos de “rebote” causados pelo natalizumabe, sendo uma opção segura e conveniente para o paciente, considerando também a necessidade de tratamento a longo prazo dos pacientes com EM e a restrição de uso de natalizumabe por 2 anos na maioria dos pacientes em função dos riscos de LEMP;⁵
- Reduz custos do sistema de saúde incluindo diferentes fatores como treinamento de profissionais, sobrecarga de serviços de saúde, custos com logística de compra, armazenamento e distribuição do medicamento injetável, entre outros – um estudo mostra que a composição de custos de infusão de imunobiológicos em um hospital estadual se dá principalmente pela alocação de equipe e de itens consumíveis, e o reembolso repassado pela união cobre apenas 16,3% do custo total do procedimento;⁹
- A cladribina oral possibilita uma janela de oportunidade de vacinação com vacinas vivas atenuadas durante o tratamento, tão logo ocorra a recuperação dos linfócitos aos níveis de normalidade (linfócitos $\geq 1,0 \cdot 10^9$ células/L);³⁵
- A cladribina oral torna possível o planejamento familiar e a gravidez para as pacientes após seis meses da administração da última dose no segundo ano.³⁵

3. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA



3.1. Indicação

A cladribina oral é indicada para o tratamento de pacientes adultos com esclerose múltipla remitente recorrente altamente ativa, conforme definido por características clínicas ou de imagem.

3.2. Mecanismo de ação

A cladribina oral possui um mecanismo de ação inovador, sendo a única DMD disponível no mercado atualmente que pode ser classificada como uma terapia oral de reconstituição imune seletiva.

A fosforilação da cladribina oral em sua forma ativa de trifosfato, 2-cloro-desoxiadenosina-trifosfato (Cd-ATP), é obtida de forma particularmente eficiente nos linfócitos, devido aos seus níveis altos de desoxicitidina cinase (DCK) e relativamente baixos de 5'-nucleotidase (5'-NTase). Uma razão elevada de DCK para 5'-NTase favorece o acúmulo de Cd-ATP, tornando os linfócitos particularmente suscetíveis à morte celular. Por possuírem uma razão de DCK/5'-NTase mais baixa, as outras células derivadas da medula óssea são menos afetadas do que os linfócitos.

O principal mecanismo de indução da apoptose da Cd-ATP tem ações diretas e indiretas na síntese de DNA e na função mitocondrial. Nas células em divisão, a Cd-ATP interfere com a síntese de DNA através da inibição de ribonucleotídeo redutase. Nas células em repouso, a cladribina oral provoca quebras nas cadeias simples de DNA, consumo rápido de dinucleotídeos de nicotinamida adenina, depleção de ATP e morte celular.

Com este mecanismo, ocorre a morte celular programada (apoptose) de forma seletiva sobre os linfócitos T e B, ambas com envolvimento importante na esclerose múltipla, e com impacto reduzido nas células da imunidade inata (como monócitos, neutrófilos e células NK). Portanto, diferentemente de outras DMD, seu efeito imunossupressor é transitório e a taxa de linfócitos é recuperada aos limites de normalidade dentro de nove meses após a última dose.

3.3. Posologia

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

3.4. Aprovação e registro em outros países e recomendações de agências internacionais

A cladribina oral possui registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) desde 2019 e já é comercializada em mais de 75 países. No EMA³⁶ a cladribina oral foi aprovada em agosto de 2017, e no FDA em março de 2019.³⁷

Agências de avaliação de tecnologias em saúde internacionais como o *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) e *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) avaliaram positivamente a incorporação da cladribina oral (Tabela 2). Digno de nota, houve decisão de incorporação / reembolso por parte dos governos, para EMRR com alta atividade, na maioria dos países nos quais a cladribina oral obteve aprovação regulatória e de comercialização, especialmente por meio de autoridades em ATS, como NICE, CADTH, SMC, NCPE Ireland, TLV Sweden, ZIN Netherlands, entre outros (Apêndice 1).

Tabela 2: Incorporação da cladribina oral pelas principais agências regulatórias internacionais.

País, agência	Ano da incorporação	Indicação
Reino Unido, NICE ³⁸	2019	Pacientes adultos com EMRR altamente ativa incluídos nos subgrupos: -EMRR grave em rápida evolução (definida como pelo menos dois surtos no último ano e uma lesão em T1 intensificada por gadolínio no baseline em ressonância magnética ou uma lesão em T2 comparada com ressonância prévia); ou -EMRR com resposta inadequada a DMD (definido como um surto no último ano e evidência em ressonância de atividade da doença).
Canadá, CADTH ⁴⁰	2018	Pacientes com EMRR (segunda linha).
Escócia, SMC ⁴¹	2018	Pacientes adultos com EMRR altamente ativa.
Irlanda, NCPE ⁴²	2018	Pacientes adultos com EMRR altamente ativa.

CADTH: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; DMD: droga modificadora do curso da doença; EMRR: esclerose múltipla remitente-recorrente; NCPE: National Center of Pharmacoeconomics; NICE: National Institute for Health and Care Excellence; SMC: Scottish Medicines Consortium.

Fonte: elaboração própria.

Sobre a avaliação do NICE, Lambe et al., 2019 descreveram a perspectiva do *Evidence Review Group* em relação ao processo de incorporação da cladribina oral como primeira linha terapêutica no tratamento da EMRR altamente ativa.⁴³ Em relação à evidência, foram considerados os estudos CLARITY, CLARITY-EXT e metanálise de comparação indireta apresentada pela demandante. Em relação à metanálise de comparação indireta, envolvendo também placebo, alemtuzumabe, daclizumabe e fingolimode, a cladribina oral apresentou efetividade semelhante em relação aos demais comparadores (Tabela 3). O NICE *Appraisal Committee* salientou a qualidade do estudo CLARITY, assim como a metodologia adequada utilizada na análise de comparações indiretas, e que, apesar da ausência de evidências diretas frente aos demais comparadores, considerou que apesar das incertezas relacionadas à evidência, a cladribina oral provavelmente representa uma estratégia custo-efetiva no contexto do NHS.

Tabela 3: Resultados da metanálise em rede para o desfecho taxa anualizada de surtos, conforme avaliação do NICE.

Cladribina oral	ITT Mediana RR (ICr 95%)	HDA-EMRR Mediana RR (IC 95%)
Placebo	0,42 (0,32 – 0,54)	0,32 (0,24 – 0,51)
Alentuzumabe	1,31 (0,95 – 1,82)	0,99 (0,59 – 1,66)
Daclizumabe	0,92 (0,67 – 1,26)	---
Fingolimode	0,91 (0,68 – 1,23)	0,95 (0,58 – 1,54)
Natalizumabe	1,24 (0,89 – 1,71)	1,14 (0,70 – 1,84)

HDA-EMRR: esclerose múltipla recorrente-remitente com alta atividade; ICr: intervalo de credibilidade; ITT: população em intenção de tratamento (não considerando apenas os pacientes com HDA-EMRR); RR: razão de taxas anualizadas.

Fonte: Lambe et al., 2019.⁴³

3.5. Ficha técnica

Condição: Esclerose Múltipla Recorrente altamente ativa.

Princípio ativo: Cladribina

Nome comercial: Mavenclad®

Apresentação: Comprimidos 10 mg

Detentor do registro: Merck S.A.

Fabricante: Merck S.A.

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

Precauções: Deve ser realizado o monitoramento hematológico, com contagem de linfócitos, antes do início da administração de cladribina oral no ano 1, no ano 2, e dois e seis meses após o início do tratamento em cada ano do tratamento. Caso a contagem de linfócitos esteja abaixo de 500 células/mm³, ela deve ser ativamente monitorada até que os valores aumentem novamente.

A cladribina oral pode reduzir as defesas imunológicas do organismo e pode aumentar a probabilidade de infecções. Infecções por HIV, tuberculose ativa e hepatite ativa

devem ser excluídas antes do início da cladribina oral. A triagem para infecções latentes, em particular tuberculose e hepatite B e C, deve ser realizada antes do início do tratamento no ano 1 e no ano 2.

Recomenda-se atenção especial em pacientes que não possuem histórico de exposição ao vírus da *Varicella zoster*. Pacientes com contagem de linfócitos abaixo de 500 células/mm³ devem ser ativamente monitorados para sinais e sintomas sugestivos de infecções, em particular *Herpes zoster*.

A realização de exame de imagem por RMN basal deve ser considerada antes do início da cladribina oral para investigação de LEMP, os pacientes também devem ser orientados a seguirem as diretrizes padrão de triagem de câncer.

Os pacientes devem ter seus níveis séricos de aminotransferases, fosfatase alcalina e bilirrubina total avaliados antes do início do tratamento no ano 1 e no ano 2. Quando ocorrerem elevações inexplicáveis das enzimas hepáticas ou sintomas sugestivos de disfunção hepática as transaminases séricas e a bilirrubina total devem ser dosadas imediatamente e o tratamento com cladribina oral deve ser interrompido ou descontinuado, o que for mais apropriado.

As mulheres com potencial para engravidar e os homens que podem potencialmente ter um filho devem ser aconselhados antes do início do tratamento com relação ao risco potencial grave para o feto e à necessidade de métodos contraceptivos eficazes. Mulheres com potencial para engravidar devem evitá-lo durante tratamento com cladribina oral e por pelo menos 6 meses após a última dose, a mesma precaução deve ser adotada por pacientes do sexo masculino para evitar engravidar sua parceira. Com base na experiência em seres humanos com outras substâncias que inibem a síntese de DNA, a cladribina oral pode causar malformações congênitas quando administrada durante a gravidez. Mulheres que engravidarem durante terapêutica com cladribina oral devem descontinuar o tratamento. Não se sabe se a cladribina é excretada no leite materno. Devido ao potencial de reações adversas graves nos lactentes, a amamentação é contraindicada durante o tratamento com cladribina oral e durante 1 semana após a última dose.

Em pacientes que necessitam de transfusão de sangue, a irradiação dos componentes celulares sanguíneos é recomendada antes da administração, para evitar a doença do

enxerto contra hospedeiro relacionada à transfusão. Recomenda-se consulta a um hematologista.

Para mudança de tratamento para cladribina oral ou desta para outro, devem ser considerados o modo de ação e a duração do efeito do outro medicamento antes do início da administração do novo tratamento escolhido. Um efeito aditivo potencial no sistema imune também deve ser considerado quando agentes imunomoduladores ou imunossupressores são utilizados após o tratamento com cladribina oral. Ao se mudar de um agente de EM com risco de LEMP, recomenda-se realizar uma RMN encefálica basal.

A segurança e eficácia da cladribina oral em pacientes pediátricos e com mais de 65 anos com EM não foram estabelecidas. Recomenda-se cautela quando a cladribina oral for utilizada em pacientes idosos, levando em consideração a maior frequência potencial da diminuição da função hepática ou renal, doenças concomitantes e outros tratamentos medicamentosos.

Como não foram conduzidos estudos específicos em pacientes com insuficiência hepática, a cladribina oral não é recomendada em pacientes com insuficiência hepática moderada ou grave (classificação de Child-Pugh de > 6). Por conter sorbitol seu uso não é recomendado em pacientes com intolerância à frutose.

3.6. Preço proposto para incorporação

Na Tabela 4 apresentamos os preços CMED vigentes e o preço proposto para incorporação da cladribina oral para o SUS. O valor proposto de R\$ 3.868,95 corresponde a um desconto de aproximadamente 52,3% frente ao PMVG 0%. Digno de nota, a cladribina oral goza de isenção de PIS/COFINS, sendo um produto de lista positiva. O preço proposto considera a desoneração de ICMS após incorporação do produto.

Tabela 4: Preço proposto para incorporação.

Apresentação	Preço em lista PMVG 18%	Preço em lista PMVG 0%	Preço proposto para a incorporação (sem imposto)
Mavenclad – 10mg cp x 1	R\$ 9.887,59	R\$ 8.107,83	R\$ 3.868,95

Fonte: CMED, 07 de fevereiro de 2023.

4. EVIDÊNCIAS SOBRE EFICÁCIA E SEGURANÇA



4.1. Objetivo geral

O objetivo inicial deste relatório é apresentar, utilizando metodologia de revisão sistemática da literatura e avaliação da qualidade da evidência de acordo com o GRADE, os dados sobre eficácia e segurança da cladribina oral no tratamento de pacientes com EMRR altamente ativa, em comparação ao tratamento vigente atual (natalizumabe).

Digno de nota, antecipamos a inexistência de estudos clínicos comparando diretamente as duas tecnologias. Assim, a comparação deve ser feita, inicialmente, considerando a evidência de cada uma das tecnologias frente a placebo/ausência de tratamento. Após, deve ser considerado o contraste destas tecnologias, considerando metodologia de comparação indireta.

O relatório foi estruturado em três revisões sistemáticas.

- Revisão 1: resultados de eficácia e segurança da cladribina oral em comparação ao placebo ou ausência de tratamento, correspondendo à seção 4 do presente documento;
- Revisão 2: resultados de eficácia e segurança do natalizumabe (tratamento atualmente disponível no SUS) em comparação ao placebo ou ausência de tratamento, correspondendo à seção 6 do presente documento;
- Revisão 3: Busca por estudos que tratam da comparação indireta dos dois tratamentos (cladribina oral *versus* natalizumabe), correspondendo à seção 7 do presente documento.

4.2. Síntese dos principais resultados

4.2.1. Cladribina oral em comparação ao placebo

O estudo CLARITY corresponde a um ensaio clínico randomizado avaliando 433 pacientes com EMRR em uso de cladribina oral (3,5mg/kg) e 437 pacientes com placebo durante 96 semanas.⁴⁴ Comparado a placebo, a cladribina oral reduziu em

57,6% a taxa de surtos (RR 0,42; IC 95% 0,33 a 0,52; taxa anualizada de surtos: 0,14 vs. 0,33; qualidade da evidência alta). Não houve progressão no escorre EDSS em 85,7% dos pacientes tratados com cladribina oral e em 79,4% no grupo placebo (OR 1,55; IC 95% 1,09 a 2,22; qualidade da evidência alta). Ao final de 96 semanas do estudo, 44,3% dos pacientes em uso de cladribina oral e 15,8% dos pacientes em uso de placebo não tinham evidência de atividade da doença (OR 4,28; IC 95% 3,05 a 6,02; qualidade da evidência alta). Cladribina oral também promoveu melhora significativa da qualidade de vida em maior proporção de pacientes (OR 1,26; p = 0,019; qualidade da evidência baixa).

Em relação a avaliação de segurança, houve mais pacientes que relataram eventos adversos entre os que receberam cladribina oral em comparação aos que receberam placebo (80,7% e 73,3%, respectivamente), contudo a proporção de eventos adversos sérios foi semelhante entre os grupos (8,4% nos pacientes que receberam cladribina oral e 6,4% nos pacientes que receberam placebo).⁴⁴ Dados da extensão do estudo CLARITY não demonstraram aumento do risco ao longo do tempo, em especial em desfechos como desenvolvimento de neoplasias. A experiência clínica com uso de cladribina oral para o tratamento da Esclerose Múltipla reúne aproximadamente 56.300 pacientes, dentre os quais não houve nenhum caso de LEMP relatado até o momento.

O estudo Giovanonni e colaboradores avaliou subgrupo de 289 pacientes com EMRR altamente ativa.⁴⁵ A cladribina oral mostrou resultados melhores na população com doença altamente ativa do que na população geral com EMMR. Em relação ao placebo, a cladribina oral reduziu a taxa anualizada de surtos (RR 0,33; IC 95% 0,23 a 0,48; qualidade da evidência alta), aumentou o tempo até o primeiro surto (HR 0,37; IC 95% 0,24 a 0,58; qualidade da evidência alta), reduziu a progressão sustentada da incapacidade medida pelo EDSS (em 3 meses: HR 0,28; IC95% 0,15 a 0,54; em 6 meses HR 0,18; IC95% 0,07 a 0,43; qualidade da evidência alta); aumentou a proporção de pacientes sem evidência de atividade da doença (OR 7,82; IC95% 4,03 a 15,19; qualidade da evidência alta) e reduziu o número de lesões em RNM (RR 0,20; IC 95% 0,14 a 0,29; qualidade da evidência alta).

Ademais, há atualmente disponíveis dados de seguimento de 9 a 15 anos, referentes ao estudo CLASSIC-MS (n=394); nesses estudo após os dois ciclos de

tratamento, 55,8% dos pacientes não necessitaram tratamento adicional em uma mediana de 10,9 anos, 81,2% dos pacientes não necessitavam de dispositivo para apoio à deambulação e 90% dos pacientes não estavam acamados ou em uso de cadeira de rodas.⁸

4.2.2. Natalizumabe em comparação ao placebo

O estudo AFFIRM avaliou 942 pacientes com EMRR, sendo 627 em uso de natalizumabe IV na dose de 300 mg e 315 no grupo placebo, por um período de 116 semanas.⁴⁶ Nesse estudo, o natalizumabe reduziu o risco de surtos em 59% (HR 0,41; IC 95% 0,34 a 0,51; qualidade da evidência alta). A taxa anualizada de surto foi de 0,81 (IC 95% 0,67 a 0,97) no grupo placebo e 0,26 (IC 95% 0,21 a 0,32) com natalizumabe, representando uma redução relativa de 68% com tratamento com natalizumabe (valor p < 0,0010; qualidade da evidência alta). O houve progressão sustentada (EDSS por 3 meses) em 2 anos foi de 29,6% para pacientes que receberam placebo versus 18,7% que receberam natalizumabe, representando uma redução de 42% (HR 0,58; IC 95% 0,43 a 0,77; qualidade da evidência alta). Atribuída ao natalizumabe, houve uma redução de 76% e 83% no número médio de novas lesões hipointensas em T1 e novas lesões em T2, respectivamente (qualidade da evidência alta). A taxa de eventos adversos foi semelhante entre os grupos. O estudo de Saida e colaboradores avaliou apenas 94 pacientes, por um período de 24 semanas, apresentando resultados semelhantes.⁴⁷

O estudo Hutchinson e colaboradores consiste em análise post-hoc do estudo AFFIRM, avaliando subgrupo de 209 pacientes possuíam EMRR altamente ativa.⁴⁸ A definição de doença altamente ativa difere um pouco da atual definição do PCDT (definição no estudo: ≥ 2 surtos no ano anterior ao estudo, além de pelo menos 1 lesão captante de gadolinio em T1). Nesse estudo, em comparação ao placebo, natalizumabe reduziu em 81% (p<0,001) a taxa anualizada de surtos (qualidade da evidência alta), 75% (HR 0,25; IC 95% 0,16 a 0,39) a probabilidade cumulativa de surto (qualidade da evidência alta), reduziu em 64% (HR 0,36; IC95% 0,17 a 0,76) a chance de não apresentar piora sustentada de 6 meses na escala EDSS, além de reduzir também em

69% ($p<0,001$) e em 78% ($p<0,001$) novas lesões T1-hipointensas e lesões T2 respectivamente (qualidade da evidência alta).

4.2.3. Cladribina oral em comparação ao natalizumabe

Identificamos sete metanálises com comparações indiretas que avaliaram cladribina oral e o natalizumabe, sendo que cinco delas apresentavam estimativas comparadas entre ambos.^{49–55} Não há estudos clínicos comparando diretamente a cladribina oral ao natalizumabe.

As principais estimativas foram obtidas através dos estudos de Siddiqui e colaboradores e de Berardi. Na população com EMRR, os resultados foram semelhantes entre cladribina oral e natalizumabe para todos dos desfechos avaliados: progressão sustentada da incapacidade (EDSS) por 3 meses (HR 1,21; ICr95% 0,52 a 2,77; qualidade da evidência moderada), por 6 meses (HR 1,10; ICr95% 0,58 a 2,07; qualidade da evidência moderada), taxa anualizada de surtos (RR 1,22; ICr95% 0,89 a 1,68; qualidade da evidência moderada), ausência de evidência de atividade da doença (OR 0,64; ICr 95% 0,35 a 1,12; qualidade da evidência baixa) e eventos adversos (OR 2,70; ICr95% 0,96 a 7,93; qualidade da evidência moderada). Os resultados foram semelhantes quando avaliado o subgrupo de EMRR altamente ativa: progressão sustentada da incapacidade (EDSS) por 3 meses (HR 1,08; ICr95% 0,53 a 2,21; qualidade da evidência moderada), por 6 meses (HR 0,97; ICr 95% 0,77 a 1,23); qualidade da evidência moderada), taxa anualizada de surtos (RR 1,16; ICr95% 0,89 a 1,53; qualidade da evidência moderada).

O estudo de Piasecka-Stryczyńska e colaboradores combinou dados de estudos observacionais e estudos randomizados com EMRR; em metanálise em rede o uso da cladribina oral indicou probabilidade três vezes maior de melhora da incapacidade sustentada (redução de 1 ponto no EDSS por seis meses) quando comparada ao natalizumabe (HR 3,12 ICr 95% 1,31 a 7,27).

Sladowska e colaboradores avaliaram a segurança dos tratamentos para EMRR. A comparação de eventos adversos entre cladribina oral a natalizumabe resultou em

OR de 1,98 (IC 95% 0,93 a 4,19), em relação a eventos adversos sérios a comparação dos dois tratamentos resultou em OR de 1,79 (IC 95% 0,98 a 3,30), e em relação a descontinuação por eventos adversos, o OR foi de 1,06 (IC 95% 0,29 a 3,86). Também não foi verificada diferença significante na análise de infecções (infecções em geral, nasofaringite e infecção urinária), dor de cabeça e náusea. Digno de nota, a medicação com maior taxa de eventos adversos foi o alemtuzumabe, atual alternativa de segunda linha no PCDT vigente. Pakpoor e colaboradores avaliaram a ocorrência de neoplasias com os tratamentos para EMRR; a taxa de câncer entre os pacientes que receberam cladribina oral no CLARITY foi de 0,34%, e não diferiu da taxa de câncer dos pacientes que receberam outros tratamentos em estudos controlados por placebo (taxa de 0,6%, $p = 0,4631$).

Em resumo, a efetividade dos tratamentos parece ser semelhante, com a única diferença estatisticamente significativa sendo estimada por Piasecka-Stryczyńska, para melhora da incapacidade sustentada, favorecendo a cladribina oral frente ao natalizumabe.

5. EVIDÊNCIAS SOBRE EFICÁCIA E SEGURANÇA DA CLADRIBINA ORAL



5.1. Sumário de resultados

Foram identificados 11 artigos, todos eles correspondendo ao estudo CLARITY ou às suas extensões.⁴⁴ O CLARITY corresponde a um ensaio clínico randomizado avaliando 433 pacientes com EMRR em uso de cladribina oral (3,5mg/kg) e 437 pacientes com placebo durante 96 semanas. Foram randomizados pacientes com pelo menos um surto nos últimos 12 meses, com lesões relacionadas esclerose múltipla em RNM, e escore EDSS de no máximo 5,5.

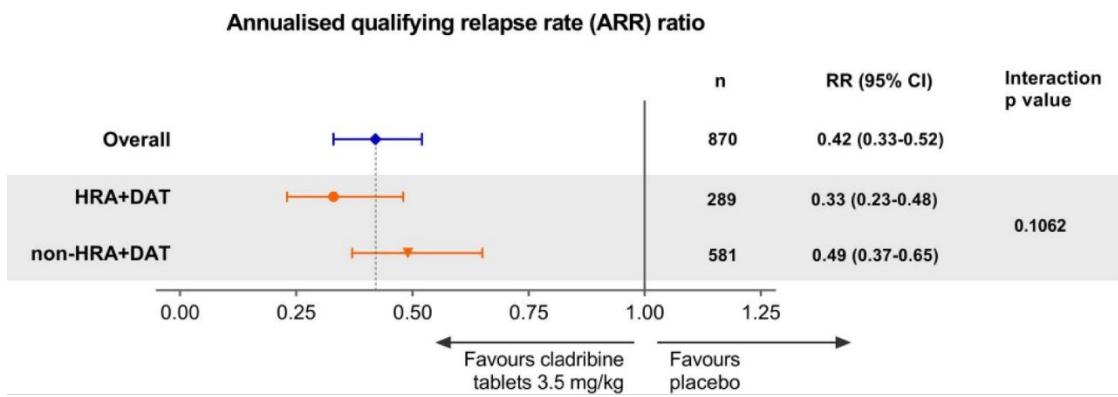
A efetividade em pacientes com alta atividade da doença foi apresentada em análise post hoc.⁴⁵ Nesse estudo, 289 pacientes apresentavam alta atividade da doença (cladribina oral: 140; placebo: 149) de acordo com a classificação do PCDT vigente.⁵⁶ Os resultados de eficácia foram superiores para pacientes com EMRR altamente ativa em todos os desfechos avaliados.

O risco de viés foi avaliado conforme instrumento RoB 2.0, com o estudo apresentando baixo risco de viés para os desfechos avaliados em todos os domínios (processo de randomização, desvios da intervenção pretendida, dados faltantes, aferição dos desfechos, relato dos desfechos).

5.1.1. Surtos

O uso da cladribina oral reduziu em 57,6% a taxa de surtos em relação ao grupo placebo (taxa anualizada de surtos: 0,14 [IC95% 0,12 a 0,17] vs. 0,33 [IC95% 0,29 a 0,38]; p < 0,001; qualidade da evidência alta). Ao considerar apenas os pacientes com atividade alta da doença, os resultados são ainda superiores, com redução de 67% (IC95% 0,23 a 0,48) na taxa anualizada de surtos (Figura 5).

Figura 5: Taxa anualizada de surtos de acordo com a atividade da doença.

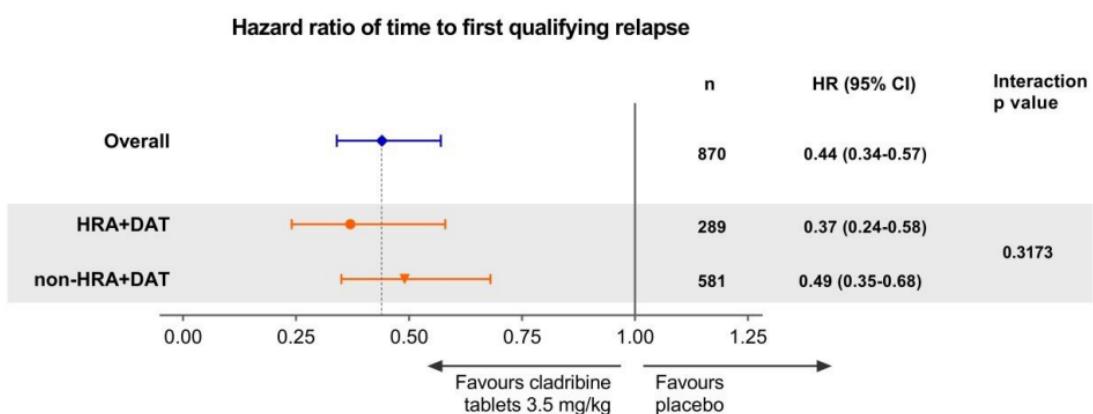


DAT: *disease activity on treatment*; HRA: *high relapse activity*. O grupo HRA + DAT corresponde ao grupo com alta atividade conforme o PCDT vigente.

Fonte: adaptado de Giovannoni et al., 2019.⁴⁵

Dos pacientes em uso de cladribina oral, 79,7% não tiveram surtos ao longo do estudo, frente a 60,9% no grupo placebo (OR 2,53; IC 95% 1,87 a 3,43; $p < 0,001$; qualidade da evidência alta). O tempo até o primeiro surto foi maior entre os pacientes tratados com cladribina oral em comparação ao grupo placebo (HR 0,44; IC 95% 0,34 a 0,58; $p < 0,001$). O efeito no tempo até o primeiro surto foi maior entre pacientes com EMRR altamente ativa do que sem a doença com alta atividade, porém sem diferença estatisticamente significativa (HR 0,37 [IC 95% 0,24 a 0,58] vs. 0,49 [IC 95% 0,35 a 0,68]; p de interação = 0,32; Figura 6).

Figura 6: Risco até o primeiro surto, de acordo com a atividade da doença.



DAT: *disease activity on treatment*; HRA: *high relapse activity*. O grupo HRA + DAT corresponde ao grupo com alta atividade conforme o PCDT vigente.

Fonte: adaptado de Giovannoni et al., 2019.⁴⁵

Um aspecto digno de nota é que, diferentemente do atual medicamento em primeira linha de tratamento (natalizumabe), cladribina oral exerce atividade de reconstituição imune, permitindo estabilização da doença de forma prolongada em um

número relevante de pacientes. Na Tabela 5 é apresentada a probabilidade de surto estimada conforme acompanhamento dos pacientes nos estudos CLARITY e CLARITY-EXT. Após o tratamento completo de 2 anos, até o quinto ano de tratamento apenas 16,7% dos pacientes possuem novo surto. Importante salientar que a ocorrência de surto, por si só, não caracteriza falha terapêutica. De acordo com o PCDT vigente, em linha com a literatura, considera-se falha terapêutica a incidência de pelo menos um surto e evidência de no mínimo quatro novas lesões em T2 ao exame de ressonância magnética no período de um ano, durante tratamento medicamentoso adequado. Assim, a taxa de falha esperada nesse período é ainda inferior.

Tabela 5: Estimativas de pacientes com necessidade de tratamento ao longo do tempo.

	Proporção de pacientes com primeiro episódio de surto após tratamento com cladribina oral	Proporção de pacientes em remissão
Ano 1	--	100%
Ano 2	--	100%
Ano 3	9,3%	90,7%
Ano 4	4,2%	86,5%
Ano 5	3,2%	83,3%
Ano 6	13,4%	69,9%

A proporção considerada entre os anos 3 e 6 corresponde à proporção de pacientes que mantiveram remissão ou que apresentaram o primeiro episódio surto nesse período de acordo com o estudo CLARITY-EXT, necessitando retratamento. Os números são 100% nos anos 1 e 2 porque os pacientes ainda estão em tratamento durante esse período, ou seja, receberão cladribina, conforme posologia recomendada.

Fonte: adaptado de NICE, 2019.⁵⁷

Ademais, há atualmente disponíveis dados de seguimento de 9 a 15 anos, referentes ao estudo CLASSIC-MS.⁸ Nesse estudo salientamos:

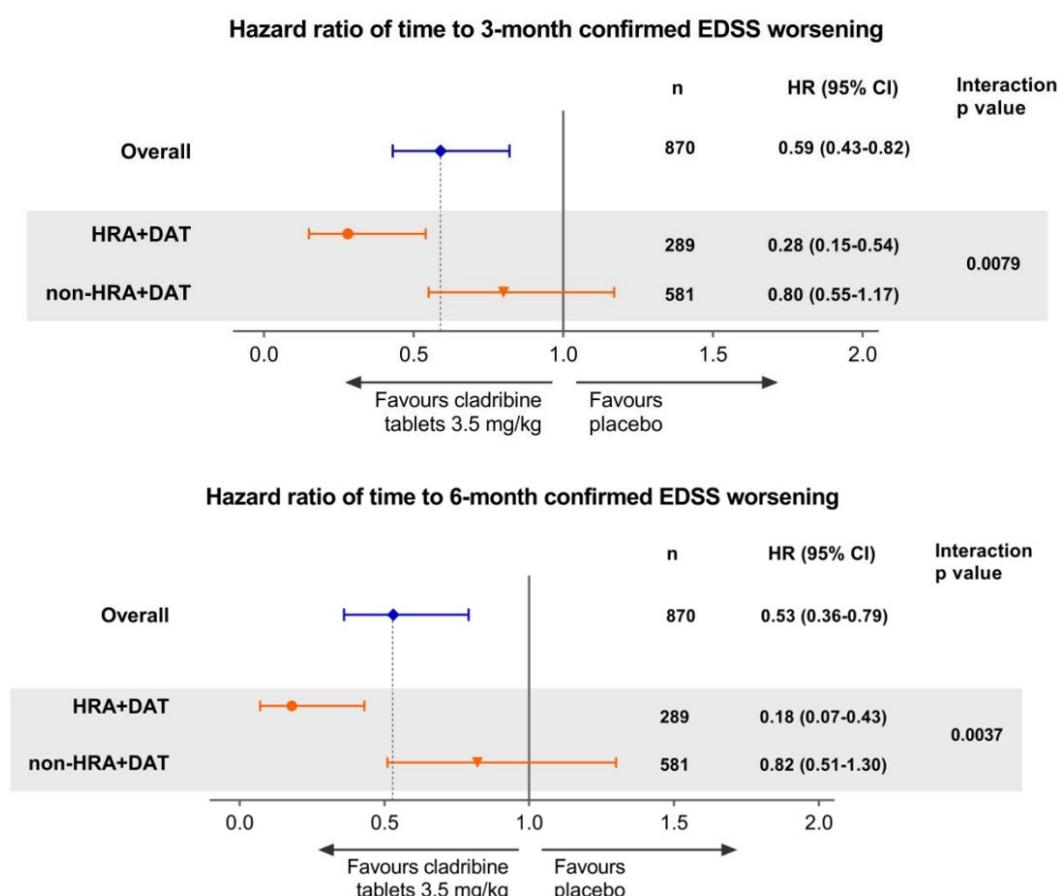
- Foram acompanhados 394 pacientes que utilizaram pelo menos uma dose de cladribina oral;
- O período de seguimento variou de 9 a 15 anos (mediana: 10,9 anos);
- 55,8% dos pacientes não necessitaram tratamento adicional nesse período (ou seja, a taxa de resposta sustentada do curso inicial de cladribina oral foi de 55,8% no período avaliado);
- 81,2% dos pacientes não necessitavam de dispositivo para apoio à deambulação;
- 90% dos pacientes não estavam acamados ou em uso de cadeira de rodas.

5.1.2. Incapacidades (EDSS)

Durante o estudo CLARITY, não houve progressão no escore EDSS em 85,7% dos pacientes tratados com cladribina oral e em 79,4% no grupo placebo (OR 1,55; IC 95% 1,09 a 2,22; $p = 0,02$; considerado como progressão aumento sustentado por três meses; alta qualidade da evidência). O tempo para progressão foi maior entre os pacientes tratados com cladribina oral em comparação ao grupo placebo (HR 0,67; IC 95% 0,48 a 0,93; $p < 0,02$).

Em análise *post hoc*, considerando como progressão o aumento sustentado do escore EDSS por três ou por seis meses, pacientes com alta atividade da doença apresentaram resultados significativamente melhores do que pacientes sem alta atividade da doença (p de interação = 0,008 para três meses e 0,004 para seis meses; Figura 7).

Figura 7: Tempo até piora na escala EDSS de acordo com a atividade da doença.



DAT: *disease activity on treatment*; HRA: *high relapse activity*. O grupo HRA + DAT corresponde ao grupo com alta atividade conforme o PCDT vigente.

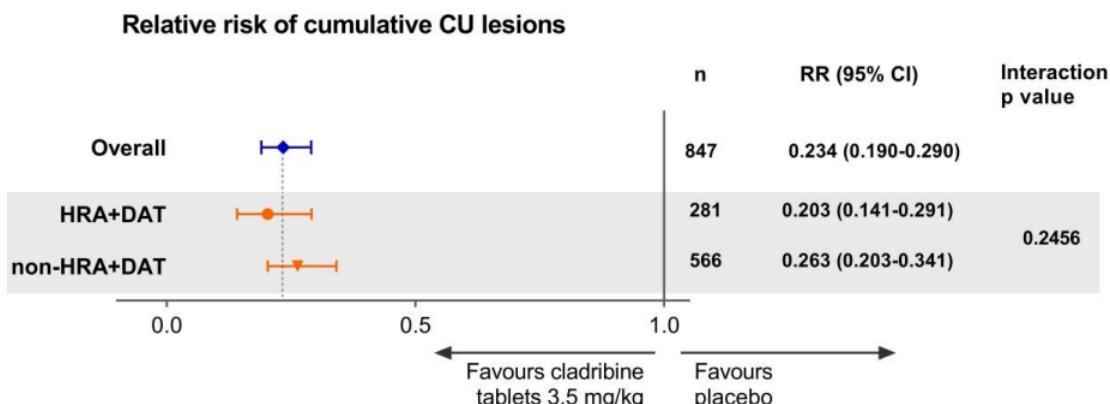
Fonte: adaptado de Giovannoni et al., 2019.⁴⁵

5.1.3. Lesões detectadas por ressonância magnética

No estudo CLARITY, o uso de cladribina oral resultou em redução de 74,4% nas lesões detectadas em ressonância magnética em comparação a placebo (0,43 vs. 1,72; $p < 0,001$; alta qualidade da evidência). A redução foi observada tanto em T1 (redução 85,7%; 0,12 vs. 0,91; $p < 0,001$) quanto em T2 (redução 73,4%; 0,38 vs. 1,43). A redução em pacientes com alta atividade foi levemente superior, contudo, sem diferença estatística em relação a pacientes sem alta atividade (Figura 8).

No estudo MAGNIFY-MS, estudo de intervenção não comparado avaliando 270 pacientes com EMRR altamente ativa que utilizaram cladribina, a proporção de pacientes livres de lesões em RNM aumentou de 47% na avaliação basal para 86,2% após 24 meses de tratamento.

Figura 8: Redução no número de lesões em ressonância magnética, de acordo com a atividade da doença.



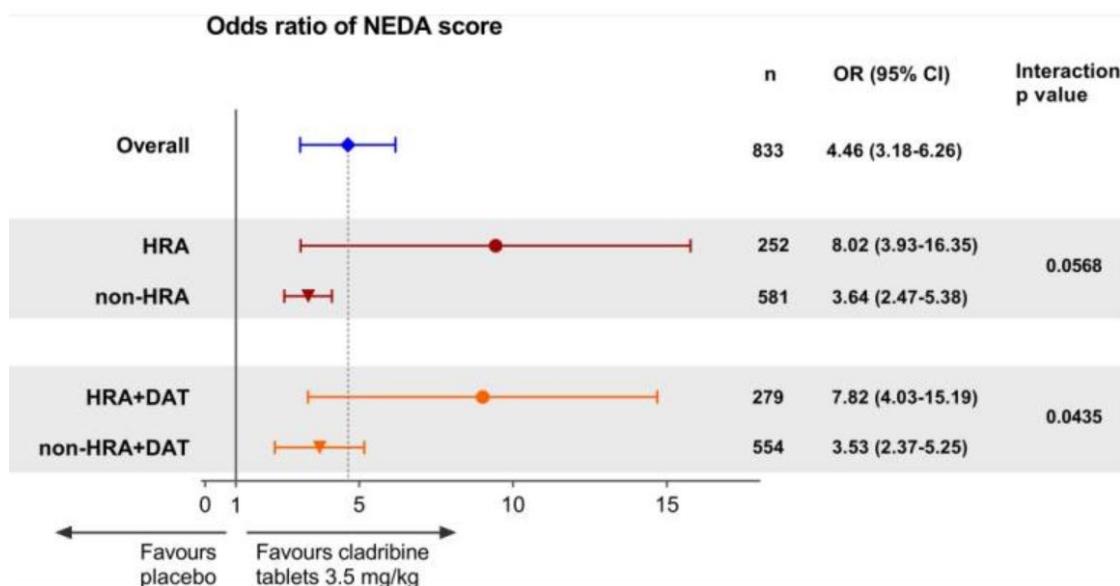
Fonte: adaptado de Giovannoni et al., 2019.⁴⁵

5.1.4. Ausência de evidência de atividade da doença (NEDA)

A ausência de evidência de atividade da doença (NEDA) foi definida como ausência de surtos, ausência de progressão no EDSS e ausência de novas lesões em RNM ao longo do estudo. Ao final de 96 semanas do estudo, 44,3% dos pacientes em uso de cladribina oral e 15,8% dos pacientes em uso de placebo não tinham evidência de atividade da doença (OR 4,28; IC 95% 3,05 a 6,02; $p < 0,0001$; alta qualidade da evidência). Os resultados foram significativamente melhores em pacientes com EMRR

altamente ativa na linha de base (OR 7,82; IC 95% 4,03 a 15,19; p de interação = 0,04; Figura 9).

Figura 9: Ausência de evidência de atividade, de acordo com a atividade da doença.



DAT: *disease activity on treatment*; HRA: *high relapse activity*. O grupo HRA + DAT corresponde ao grupo com alta atividade conforme o PCDT vigente.

Fonte: adaptado de Giovannoni et al., 2019.⁴⁵

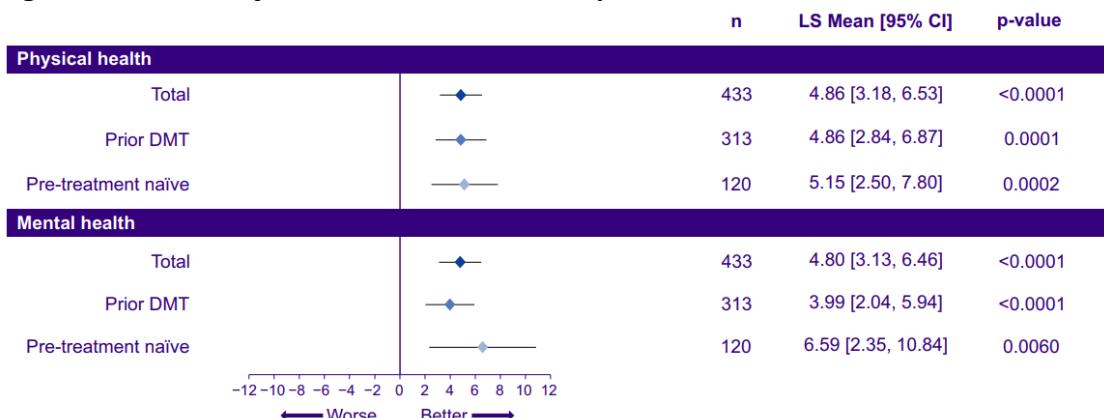
5.1.5. Qualidade de vida

Em relação à qualidade de vida, avaliada por meio do índice EQ-5D, o grupo que recebeu cladribina oral (3,5 mg/kg) apresentou escores médios significativamente mais altos do que o grupo placebo nas semanas 24 ($p = 0,04$), 72 ($p = 0,03$) e 96 ($p = 0,04$).⁵⁸

Assumindo como sendo 0,08 a diferença mínima clinicamente importante para o EQ-5D, o grupo que recebeu cladribina oral apresentou 26% de chance de alcançar uma diferença clinicamente significativa em relação ao grupo placebo (OR 1,26; $p = 0,019$; baixa qualidade da evidência). Ao final de 96 semanas do estudo, 35,7% dos pacientes no grupo cladribina oral e 27,2% no grupo placebo apresentaram um ganho igual ou superior a 0,08 no EQ-5D.^{58,59}

Em relação ao instrumento específico para EM, MSQoL-54, o uso da cladribina oral aumentou em aproximadamente cinco pontos os domínios físico e mental em 24 meses, inclusive em pacientes que já vinham em uso prévio de outros DMDs (Figura 10).⁶⁰

Figura 10: Modificação no escore MSQoL-54 após 24 meses em uso de cladribina oral.



CI, confidence interval; DMT, disease-modifying therapy; LS, least squares; MSQoL-54, Multiple Sclerosis Quality of Life-54 instrument.

Fonte: Solari et al., 2022.⁶⁰

5.1.6. Eventos adversos

Em relação a avaliação de segurança, houve mais pacientes que relataram eventos adversos entre os que receberam cladribina oral em comparação aos que receberam placebo (80,7% e 73,3%, respectivamente). Em relação a eventos mais comuns, dor de cabeça foi o evento mais frequente nos dois grupos (24,2% entre os que receberam cladribina oral e 17,2% no grupo placebo), seguido de linfocitopenia e (21,6%) e nasofaringite no grupo que recebeu cladribina oral (12,9%).

Os eventos adversos sérios mais frequente em ambos os grupos foram as infecções. De forma geral, mais pacientes do grupo cladribina oral, em comparação ao placebo, relataram eventos adversos sérios (8,4% e 6,4%, respectivamente). Herpes-zóster foi observado em oito pacientes tratados no estudo CLARITY (nenhum caso de herpes-zóster disseminado). O impacto absoluto no tratamento foi relativamente pequeno, com eventos adversos que levaram à descontinuação do tratamento ocorrendo em 3,5% dos pacientes que receberam cladribina oral e em 2,1% dos pacientes que receberam placebo. Dados da extensão do estudo CLARITY não demonstraram aumento do risco ao longo do tempo, em especial em desfechos como desenvolvimento de neoplasias.

A qualidade da evidência para a similaridade em eventos adversos entre cladribina oral e placebo é de baixa a moderada.

Por fim, a experiência clínica com uso de cladribina oral para o tratamento da Esclerose Múltipla até 2022 reúne aproximadamente 56.300 pacientes e se assemelha

ao perfil de segurança verificado durante os ensaios clínicos, dentre os quais não houve nenhum caso de LEMP relatado até o momento.¹⁰

5.2. Metodologia

5.2.1. Questão de pesquisa

A pergunta de pesquisa da primeira revisão sistemática, estruturada no formato PICOT (população, intervenção, comparador, desfecho e tipo de estudo), é apresentada na Tabela 6.

Tabela 6: Questão de pesquisa estruturada no formato PICOT.

P (população)	Pacientes com diagnóstico de esclerose múltipla remitente-recorrente altamente ativa
I (intervenção)	Cladribina oral
C (comparador)	Placebo
O (desfecho)	Eficácia primário: surtos (considerando taxa de surtos, recidiva ou manutenção da resposta). Eficácia - secundários: incapacidades (incluindo EDSS), lesões identificadas por ressonância, NEDA, qualidade de vida. Segurança: eventos adversos.
T (tipo de estudo)	Ensaio clínico randomizado, incluindo estudos de extensão.

Fonte: elaboração própria.

5.2.2. Bases de dados e estratégia de busca

Foi realizada busca nas bases de dados MEDLINE (via PubMed), Embase e Cochrane CENTRAL, no dia 28 de novembro de 2022. Não foram incluídos filtros com restrições de data e idioma de publicação. As estratégias de busca completas, para cada base de dados, são apresentadas na Tabela 7.

Tabela 7: Estratégias de busca completa para identificação de evidência sobre a eficácia e segurança da cladribina oral.

Identificador	Estratégia MEDLINE (via PubMed)	Hits
#1 Esclerose múltipla	("Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting"[Mesh] OR "Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting" OR "Multiple Sclerosis, Relapsing Remitting" OR "Remitting-Relapsing Multiple Sclerosis" OR "Multiple Sclerosis, Remitting-Relapsing" OR "Remitting Relapsing Multiple Sclerosis" OR "Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis" OR "Relapsing Remitting Multiple Sclerosis" OR "Multiple Sclerosis, Acute Relapsing" OR "Acute Relapsing Multiple Sclerosis")	10.022

#2 Cladribina	("Cladribine"[Mesh] OR "Cladribine" OR "2-Chlorodeoxyadenosine" OR "2-Chloro-2'-deoxyadenosine" OR "2'-Deoxy-2-chloroadenosine" OR "Mavenclad" OR "movectro" OR "mylinax")	2.610
#3 Ensaios clínicos randomizados	randomized controlled trial[Publication Type] OR randomized[Title/Abstract] OR placebo[Title/Abstract]	980.459
#4 Combinação	#1 AND #2 AND #3	55
Embase		
#1 Esclerose múltipla	'relapsing-remitting' OR 'relapsing remitting multiple sclerosis'/exp OR 'relapsing remitting multiple sclerosis' OR 'relapsing-remitting multiple sclerosis'/exp OR 'relapsing-remitting multiple sclerosis' OR ('multiple sclerosis' AND (relapsing OR remitting)) 'cladribine':ti,ab OR '2 chloro 2` deoxyadenosine':ti,ab OR '2 chlorodeoxyadenosine':ti,ab OR 'deoxyadenosine, 2 chloro':ti,ab OR 'mavenclad':ti,ab OR 'movectro':ti,ab OR 'mylinax':ti,ab OR 'rwj 26251':ti,ab OR 'rwj26251':ti,ab	157.770
#2 Cladribina	chlorodeoxyadenosine':ti,ab OR 'deoxyadenosine, 2 chloro':ti,ab OR 'mavenclad':ti,ab OR 'movectro':ti,ab OR 'mylinax':ti,ab OR 'rwj 26251':ti,ab OR 'rwj26251':ti,ab	3.977
#3 Ensaios clínicos randomizados	'randomized controlled trial':it OR randomized:ti,ab OR placebo:ti,ab	1.082.88 2
#4 Combinação	#1 AND #2 AND #3	356
Cochrane CENTRAL		
#1	MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting] explode all trees	992
#2	"Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis"	2083
#3	"Remitting-Relapsing Multiple Sclerosis"	22
#4	"Relapsing Remitting Multiple Sclerosis"	2083
#5	"Remitting Relapsing Multiple Sclerosis"	22
#6	"Multiple Sclerosis, Relapsing Remitting"	1012
#7	"Multiple Sclerosis, Remitting-Relapsing"	1
#8	"Multiple Sclerosis"	12056
#9	"Acute Relapsing"	11
#10	"Acute Relapsing Multiple Sclerosis"	8
#11 Esclerose múltipla	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	12059
#12	MeSH descriptor: [Cladribine] explode all trees	106
#13	"2-Chlorodeoxyadenosine"	40
#14	"2-Chloro-2'-deoxyadenosine"	11
#15	"2'-Deoxy-2-chloroadenosine"	1
#16 Cladribine	#12 OR #13 OR #14 OR #15	143
#17 Combinação	#11 AND #16	50

Fonte: elaboração própria.

Além disso, foi realizada busca no portal ClinicalTrials.gov, também com estratégia de busca incluindo termos relacionados à doença e a medicação ("Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting", "Highly active multiple sclerosis", cladribine, Mavenclad), para identificar estudos não identificados na busca em bases de dados ou, ainda, estudos em andamento.

5.2.3. Seleção dos estudos, critérios de inclusão e descrição dos artigos incluídos

Os artigos identificados através da busca nas bases de dados foram, primeiramente, avaliados através de leitura de títulos e resumos. Artigos potencialmente relevantes foram selecionados para análise detalhada no formato de texto completo. Aqueles que atenderam aos critérios de elegibilidade foram incluídos na revisão. O processo de seleção de estudos foi realizado por dois revisores independentes, sendo terceiro revisor consultado em casos de discrepância.

Os critérios de inclusão foram: artigos completos de ensaios clínicos randomizados, avaliando a eficácia e/ou segurança da cladribina oral conforme posologia aprovada em bula (3,5mg/kg), em comparação a placebo, em inglês, português, espanhol ou italiano. Não foram realizadas restrições relacionadas à data de publicação.

Os artigos incluídos foram descritos de maneira narrativa. Não foi possível realizar metanálise devido a limitações da evidência disponível na literatura, pois só foi identificado um estudo de interesse.

5.2.4. Avaliação do risco de viés e da qualidade da evidência

A avaliação do risco de viés dos estudos incluídos foi realizada utilizando a ferramenta *Cochrane RoB 2.0*.⁶¹ Além disso, foi realizada avaliação da qualidade da evidência para os desfechos de maior relevância clínica, através da metodologia GRADE.⁶²

As avaliações foram realizadas por dois revisores independentes, com terceiro revisor sendo consultado em caso de discrepancia.

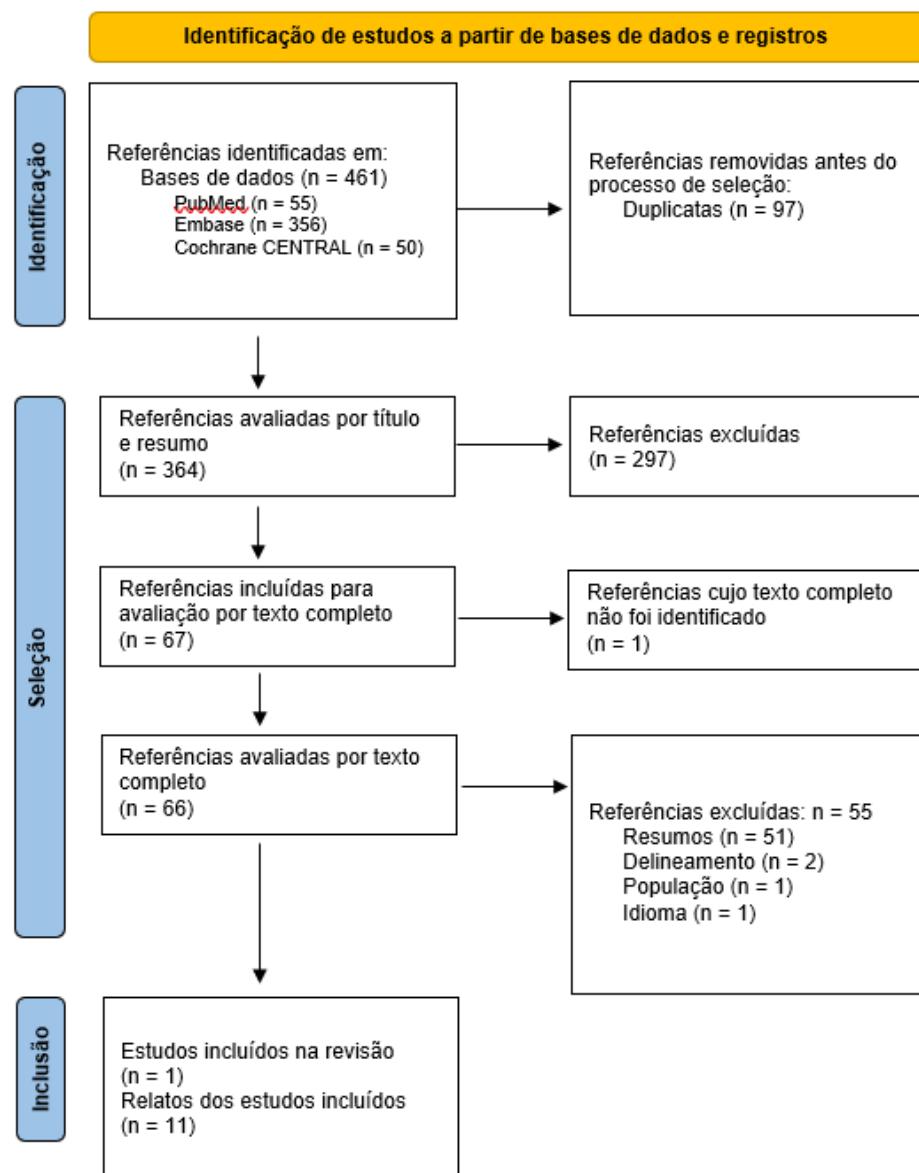
5.3. Resultados

5.3.1. Seleção e inclusão de estudos

A Figura 11 apresenta o fluxo de seleção dos estudos. Em busca na literatura, foram identificadas 364 referências únicas, das quais 67 foram selecionadas para a avaliação do texto completo. Um estudo, o CLARITY,⁴⁴ e sua extensão,⁶³ reportados em

11 publicações, foram incluídos na revisão. A lista completa dos artigos excluídos, com motivo para exclusão, é apresentada no Apêndice (Tabela 87).

Figura 11: Fluxograma da seleção de estudos da revisão sistemática da cladribina oral.



Fonte: elaboração própria.

Em busca no portal ClinicalTrials.gov, foram identificados 02 protocolos de estudos que atenderiam aos critérios de inclusão da presente revisão sistemática. Ambos (NCT00213135 e NCT00641537) já incluídos nessa revisão sistemática.

5.3.2. Descrição dos estudos incluídos

No item 5.3.2.1 são apresentados os dados do estudo pivotal CLARITY, publicados no artigo de Giovannoni e colaboradores,⁴⁴ e em 05 outros artigos complementares:

- *Comi et al, 2013:*⁶⁴ MRI outcomes with cladribine tablets for multiple sclerosis in the CLARITY study;
- *Giovannoni et al, 2011:*⁶⁵ Sustained disease-activity-free status in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis treated with cladribine tablets in the CLARITY study: a post-hoc and subgroup analysis;
- *Giovannoni et al, 2019:*⁴⁵ Efficacy of Cladribine Tablets in high disease activity subgroups of patients with relapsing multiple sclerosis: A post hoc analysis of the CLARITY study;
- *Cook et al, 2011:*⁶⁶ Safety and tolerability of cladribine tablets in multiple sclerosis: the CLARITY (CLAdRlbine Tablets treating multiple sclerosis orally) study;
- *Afolabi et al, 2018:*⁵⁸ Positive impact of cladribine on quality of life in people with relapsing multiple sclerosis.

No item 5.3.2.2 são apresentados os dados de extensão do CLARITY, publicados no artigo de Giovannoni e colaboradores,⁶³ e em 02 outros artigos complementares:

- *Giovannoni et al, 2022:*⁶⁷ Durability of no evidence of disease activity-3 (NEDA-3) in patients receiving cladribine tablets: The CLARITY extension study;
- *Comi et al, 2018:*⁶⁸ Long-term effects of cladribine tablets on MRI activity outcomes in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: The clarity extension study.

No item 5.3.2.3 são descritos dois artigos que apresentam dados tanto do estudo CLARITY como de sua extensão:

- *De Stefano et al, 2022:*⁶⁹ Analysis of frequency and severity of relapses in multiple sclerosis patients treated with cladribine tablets or placebo: The CLARITY and CLARITY Extension studies;
- *Giovannoni et al, 2021:*⁷⁰ Long-Term Disease Stability Assessed by the Expanded Disability Status Scale in Patients Treated with Cladribine Tablets 3.5 mg/kg for Relapsing Multiple Sclerosis: An Exploratory Post Hoc Analysis of the CLARITY and CLARITY Extension Studies.

5.3.2.1. *Estudo CLARITY (NCT00213135)*

O estudo CLARITY⁴⁴ é um ensaio clínico randomizado comparado com placebo, duplo cego de fase III, multicêntrico, que avaliou a eficácia e segurança da cladribina oral após 96 semanas de tratamento em pacientes com esclerose múltipla remitente-recorrente (EMRR). Foram elegíveis pacientes com diagnóstico definido de acordo com os critérios McDonald, com pelo menos um surto nos últimos 12 meses, com lesões compatíveis com esclerose múltipla por RNM, e escore EDSS de no máximo 5,5. Foram excluídos pacientes que falharam a ≥2 terapias modificadoras do curso da doença, que receberam imunoterapia, ou que receberam tratamento baseado em citocina, terapia com imunoglobulina intravenosa, ou plasmaférese, nos três meses anteriores ao estudo.

Os pacientes foram randomizados na proporção de 1:1:1 para receberem placebo, cladribina oral na dose de 3,5 mg/kg ou 5,25 mg/kg, todos por via oral. Entre os 1326 pacientes randomizados, 437 pacientes fizeram parte do grupo placebo, 433 do grupo cladribina oral 3,5 mg/kg e 456 do grupo cladribina oral 5,25 mg/kg. Neste relatório, apenas a dose de 3,5 mg/kg será considerada, por ser a dose recomendada em bula.

O desfecho primário foi a taxa de surto em 96 semanas. O surto foi definido como um aumento de dois pontos em pelo menos um sistema funcional de EDSS, ou aumento de um ponto em pelo menos dois sistemas funcionais, ausência de febre, duração de no mínimo 24 horas, e ter sido precedido por no mínimo 30 dias de estabilidade clínica ou melhora. Os desfechos secundários principais foram a proporção de pacientes livres de surtos e o tempo para progressão de incapacidade sustentada. Desfechos adicionais incluíram tempo para o primeiro surto e a proporção de pacientes recebendo medicação de resgate com interferon beta-1a. Foram avaliados ainda desfechos secundários de RNM e avaliações de segurança. As características basais dos pacientes incluídos no estudo são descritas na Tabela 8.

Após 96 semanas de tratamento, a taxa de anualizada de surtos entre os pacientes que receberam cladribina oral 3,5 mg/kg teve redução significativa de 57,6% em comparação ao grupo placebo (0,14 em comparação a 0,33, respectivamente; p < 0,001). A proporção de pacientes livres de surto foi significativamente maior entre os

pacientes tratados com cladribina oral comparada ao placebo (79,7% em comparação a 60,9%, respectivamente; $p < 0,001$), e o tempo até o primeiro surto foi maior entre os pacientes tratados com cladribina oral em comparação ao grupo placebo (HR 0,44; IC 95% 0,34 a 0,58; $p < 0,001$). Também foi verificada redução de 33% no risco para progressão da incapacidade (HR 0,67; IC 95% 0,48 a 0,93; $p = 0,02$). Esses e os outros desfechos avaliados são apresentados na Tabela 9.

Tabela 8: Características basais clínicas e demográficas dos pacientes incluídos no estudo CLARITY.

	Placebo (n = 437)	Cladribina oral 3,5 mg/kg (n = 433)
Idade (anos)	$38,7 \pm 9,9$ (18 a 64)	$37,9 \pm 10,3$ (18 a 65)
Sexo		
Feminino	288 (65,9)	298 (68,8)
Peso (Kg)	$70,3 \pm 15,4$	$68,1 \pm 14,6$
Raça / cor		
Branca	429 (98,2)	425 (98,2)
Preta	1 (0,2)	2 (0,5)
Outra	7 (1,6)	6 (1,4)
Terapia prévia com medicamento modificador de doença ^a	142 (32,5)	113 (26,1)
Duração da doença desde o primeiro evento	$8,9 \pm 7,4$	$7,9 \pm 7,2$
Variação	0,4 a 39,5	0,3 a 42,3
Escore EDSS ^b		
0	13 (3,0)	12 (2,8)
1	70 (16,0)	75 (17,3)
2	127 (29,1)	133 (30,7)
3	96 (22,0)	108 (24,9)
4	83 (19,0)	71 (16,4)
≥ 5	48 (11,0)	34 (7,9)
Escore médio	$2,9 \pm 1,3$	$2,8 \pm 1,2$
Lesões captantes de gadolíneo em T1		
Pacientes com lesões	128 (29,3)	138 (31,9)
Número de lesões	$0,8 \pm 2,1$	$1,0 \pm 2,7$
Volume médio das lesões T2 ponderadas (mm³)	$14.287,6 \pm 13.104,8$	$14.828,0 \pm 16.266,8$

^a Os medicamentos mais utilizados foram: interferon beta-1a intramuscular (11,2%), interferon beta-1b subcutâneo (9,4%), e acetato de glatirâmer (6,5%).

^b O escore EDSS varia de 0 a 10, com escore mais alto indicando maior grau de incapacidade.

Dados são apresentados como n de pacientes (%) ou média \pm DP.

EDSS: Escala Expandida do Estado de Incapacidade (*Expanded Disability Status Scale*).

Fonte: adaptada de Giovannoni et al., 2010.⁴⁴

Tabela 9: Desfechos clínicos e de imagem avaliados na semana 96 no estudo CLARITY.

	Placebo (n = 437)	Cladribina oral 3,5 mg/kg (n = 433)
Taxa anualizada de surtos (IC 95%)	0,33 (0,29 a 0,38)	0,14 (0,12 a 0,17)
Redução relativa na taxa de surto – claribina oral vs placebo		57,6% p < 0,001
Pacientes livre de surtos	266 (60,9)	345 (79,7)
Odds ratio para cladribina oral vs. placebo (IC 95%)		2,53 (1,87 a 3,43) p < 0,001
Número de surtos em 96 semanas		
0	266 (60,9)	345 (79,7)
1	109 (24,9)	69 (15,9)
2	44 (10,1)	13 (3,0)
3	15 (3,4)	5 (1,2)
≥4	3 (0,7)	1 (0,2)
Necessidade de medicação de resgate		
Pacientes recebendo medicação	27 (6,2)	11 (2,5)
Odds ratio para cladribina oral vs. placebo (IC 95%)		0,40 (0,19 a 0,81) p = 0,01
Tempo até o primeiro surto		
15º percentil de tempo até o evento (meses) ^a	4,6	13,4
Hazard ratio para cladribina oral vs. placebo (IC 95%)		0,44 (0,34 a 0,58) p < 0,001
Tempo até progressão (aumento sustentado do EDSS por 3 meses)		
10º percentil de tempo até o evento (meses) ^a	10,8	13,6
Hazard ratio para cladribina oral vs. placebo (IC 95%)		0,67 (0,48 a 0,93) P = 0,02
Pacientes sem progressão sustentada por 3 meses em EDSS	347 (79,4)	371 (85,7)
Odds ratio para cladribina oral vs. placebo (IC 95%)		1,55 (1,09 a 2,22) p = 0,02
Atividade da lesão – RNM cerebral		
Lesões captantes de gadolíneo em T1 - lesões ponderadas (número médio)	0,91	0,12
Redução relativa		85,7%
Lesões T2 ativas - lesões ponderadas (número médio)	1,43	0,38
Redução relativa		73,4%
Lesões únicas combinadas (número médio)	1,72	0,43
Redução relativa		74,4%

^a Os valores dos percentis 10º e 15º foram estimados da curva Kaplan–Meier de sobrevivência.

Dados são apresentados como n de pacientes (%), exceto quando indicado de outra forma.

EDSS: Scores on the Expanded Disability Status Scale; RNM: ressonânciia magnética.

Fonte: adaptada de Giovannoni et al., 2010.⁴⁴

Em relação a avaliação de segurança, houve mais pacientes que relataram eventos adversos entre os que receberam cladribina oral em comparação aos que receberam placebo (80,7% e 73,3%, respectivamente). Em relação a eventos mais comuns, dor de cabeça foi o evento mais frequente nos dois grupos (24,2% entre os que receberam cladribina oral e 17,2% no grupo placebo), seguido de linfocitopenia, esperado pelo mecanismo terapêutico da droga, e (21,6%) e nasofaringite no grupo que recebeu cladribina oral (12,9%) (Tabela 10).

Mais pacientes do grupo cladribina oral relataram eventos adversos sérios (8,4% dos pacientes que receberam cladribina oral em comparação a 6,4% dos pacientes que receberam placebo), sendo as infecções os eventos sérios mais frequentes em ambos os grupos (Tabela 10).

Tabela 10: Eventos adversos reportados no estudo CLARITY.

	Placebo (n = 435)	Cladribina oral 3,5 mg/kg (n = 430)
Qualquer evento adverso	319 (73,3)	347 (80,7)
Eventos adversos mais comuns^a		
Dor de cabeça	17 (17,2)	104 (24,2)
Linfocitopenia	8 (1,8)	93 (21,6)
Nasofaringite	56 (12,9)	62 (14,4)
Infecção das vias aéreas superiores	42 (9,7)	54 (12,6)
Náusea	39 (9,0)	43 (10,0)
Eventos adversos sérios	28 (6,4)	36 (8,4)
Infecções e infestações	7 (1,6)	10 (2,3)
Neoplasias (benignos, malignos e inespecíficos)	0	6 (1,4)
Óbitos	2 (0,5)	2 (0,5)
Descontinuação devido a eventos adversos	9 (2,1)	15 (3,5)

^aReportados em mais de 10% dos pacientes em qualquer grupo.

Dados são apresentados como n de pacientes (%).

Fonte: adaptada de Giovannoni et al., 2010.⁴⁴

Os eventos adversos levaram a descontinuação do tratamento em 3,5% dos pacientes que receberam cladribina oral e em 2,1% dos pacientes que receberam placebo. A linfocitopenia e leucopenia levaram a descontinuação do tratamento em 0,9% dos pacientes que receberam cladribina oral e não foram motivo de descontinuação no grupo placebo. Houve dois óbitos em cada um dos grupos. As causas dos óbitos foram infarto agudo do miocárdio e carcinoma pancreático metastático no grupo que recebeu cladribina oral, e suicídio e AVC hemorrágico no grupo placebo.

Em artigo publicado por Cook e colaboradores,⁶⁶ são reportados de forma detalhada os eventos adversos que ocorreram no estudo CLARITY. Os eventos que ocorreram em mais de 1% dos pacientes em qualquer grupo do estudo CLARITY, e com diferença de frequência duas vezes maior entre os grupos são apresentados na Tabela 11.

Tabela 11: Eventos adversos reportados em mais de 1% dos pacientes em qualquer grupo, e com diferença de frequência duas vezes maior entre os grupos de CLARITY, relatadas no estudo de Cook et al., 2011.

Termo ^a	Placebo (n = 435)	Cladribina oral 3,5 mg/kg (n = 430)
Desordens hematológicas		
Linfocitopenia	8 (1,8)	93 (21,6)
Leucopenia	3 (0,7)	24 (5,6)
Neutropenia	2 (0,5)	8 (1,9)
Anemia	2 (0,5)	5 (1,2)
Investigações		
Quantidade de linfócitos reduzida	0	13 (3,0)
Quantidade de células brancas reduzidas	0	3 (0,7)
Temperatura corporal aumentada	5 (1,1)	2 (0,5)
Desordens do ouvido e labirinto		
Vertigem	11 (2,5)	14 (3,3)
Zumbido	2 (0,5)	2 (0,5)
Desordens gerais		
Pirexia	8 (1,8)	8 (1,8)
Distúrbios da marcha	2 (0,5)	2 (0,5)
Hipertermia	2 (0,5)	5 (1,2)
Dor	5 (1,1)	2 (0,5)
Desordens de pele e tecidos subcutâneos		
Alopecia	5 (1,1)	15 (3,5)
Rash	5 (1,1)	10 (2,3)
Dermatite alérgica	3 (0,7)	12 (2,8)
Acne	2 (0,5)	12 (2,8)
Infecções e infestações		
Infecção viral do trato respiratório superior	5 (1,1)	13 (3,0)
Herpes zóster	0	8 (1,9)
Infecção vaginal	1 (0,2)	8 (1,9)
Infecção viral	2 (0,5)	6 (1,4)
Infecção viral do trato respiratório	2 (0,5)	6 (1,4)
Infecção micótica vulvovaginal	2 (0,5)	1 (0,2)
Abscesso dentário	3 (0,7)	1 (0,2)
Amigdalite	6 (1,4)	0
Lesões, intoxicações e complicações de procedimentos		
Contusões	3 (0,7)	6 (1,4)
Fratura de tornozelo	5 (1,1)	4 (0,9)

Entorse	6 (1,4)	3 (0,7)
Dor relacionada a procedimento	7 (1,6)	0
Desordens neurológica		
Hipoestesia	4 (0,9)	2 (0,5)
Síncope	3 (0,7)	6 (1,4)
Sonolência	6 (1,4)	3 (0,7)
Parestesia	2 (0,5)	4 (0,9)
Enxaqueca	8 (1,8)	4 (0,9)
Radiculopatia	5 (1,1)	0
Desordens do sistema reprodutivo e mama		
Dismenorreia	3 (0,7)	7 (1,6)
Metrorragia	1 (0,2)	1 (0,2)
Desordens cardíacas		
Angina	3 (0,7)	6 (1,4)
Desordens gastrointestinais		
Boca seca	1 (0,2)	4 (0,9)
Gastrite	9 (2,1)	3 (0,7)
Periodontite	3 (0,7)	6 (1,4)
Flatulência	1 (0,2)	2 (0,5)
Gastrite erosiva	5 (1,1)	1 (0,2)
Desordens respiratórias, torácicas e mediastinais		
Dispneia	4 (0,9)	3 (0,7)
Rinorreia	2 (0,5)	5 (1,2)
Desordens oculares		
Conjuntivite	2 (0,5)	3 (0,7)
Visão embaçada	2 (0,5)	5 (1,2)
Desordens renais e urinárias		
Disúria	2 (0,5)	4 (0,9)
Neoplasias benignas, malignas e inespecíficas (incluindo cistos e pólipos)		
Leiomiora uterino	1 (0,2)	5 (1,2)
Desordens musculoesqueléticas e de tecido conjuntivo		
Espasmo muscular	5 (1,1)	2 (0,5)
Desordens vasculares		
Fogacho	1 (0,2)	1 (0,2)

^a Terminologia do Dicionário Médico para Atividades Regulatórias (MedDRA) v11.0.

Dados são apresentados como n de pacientes (%).

Fonte: adaptada de Cook et al., 2011.⁶⁶

Uma análise específica dos eventos de interesse especial (eventos hematológicos; infecções; neoplasias; alterações em sinais vitais, em eletrocardiograma ou em exames laboratoriais; relação entre quantidade de linfócitos e herpes zóster; gravidez), demonstrou que a linfocitopenia foi o evento hematológico mais frequente no grupo que recebeu cladribina oral (Tabela 11). Durante as 96 semanas de tratamento, três pacientes do grupo que recebeu cladribina oral

apresentaram eventos hematológicos graves, versus nenhum paciente que recebeu placebo (Tabela 12).

Tabela 12: Eventos adversos sérios na população de CLARITY relatadas no estudo de Cook et al., 2011.

Pacientes, n (%)	Placebo (n = 435)	Cladribina oral 3,5 mg/kg (n = 430)
Qualquer EAS	28 (6,4)	36 (8,4)
EAS mais comuns^a que apresentaram diferença entre os grupos^b por sistema		
Neoplasias – benigna, maligna e inespecífica	0	6 (1,4)
Desordens gastrointestinais	2 (0,5)	4 (0,9)
Lesões, intoxicações e complicações de procedimentos	2 (0,5)	9 (2,1)
EAS mais comuns^c que apresentaram diferença entre os grupos^b por termo		
Leiomiorrhabdoma uterino	0	3 (0,7)
Linfocitopenia	0	3 (0,7)
Eventos, n (%)	Placebo (n = 1958)	Cladribina oral (n = 2514)
Qualquer EAS	44 (2,2)	61 (2,4)
EAS mais comuns^a que apresentaram diferença entre os grupos^b por sistema		
Neoplasias – benigna, maligna e inespecífica	0	6 (0,2)
Desordens gastrointestinais	4 (0,2)	5 (0,2)
Lesões, intoxicações e complicações de procedimentos	3 (0,2)	17 (0,7)
EAS mais comuns^c que apresentaram diferença entre os grupos^b por termo		
Leiomiorrhabdoma uterino	0	3 (0,1)
Linfocitopenia	0	3 (0,1)

EAS: evento adverso sério.

^aReportado em > % dos pacientes em qualquer grupo.

^bPercentual de pacientes em um grupo é ≥ 2x o percentual de pacientes do outro grupo.

^cReportado em > 0,5 % dos pacientes em qualquer grupo.

Fonte: adaptada de Cook et al., 2011.⁶⁶

Infecções foram eventos frequentes, porém com pouca diferença na proporção de pacientes que apresentaram esse evento entre o grupo que recebeu cladribina oral (47,7%) e placebo (42,5%). A gravidade das infecções também não diferiu entre os grupos. Infecções foram consideradas leves ou moderadas em 99,0% das que ocorreram em pacientes do grupo placebo e 99,6% no grupo que recebeu cladribina oral. Herpes zóster ocorreu apenas no grupo que recebeu cladribina oral, sendo nenhum caso de herpes zóster disseminado (Tabela 11).

Ainda referente a eventos de interesse especial, em relação às neoplasias, o leiomiorrhabdoma benigno foi reportado em uma paciente (0,2%) do grupo placebo e em cinco (1,2%) do grupo que recebeu cladribina oral, sendo que dessas, em três o

evento adverso foi considerado sério (Tabela 12). Neoplasias malignas foram reportadas apenas no grupo que recebeu cladribina oral na dose de 3,5 mg/kg, sendo três casos (melanoma maligno, carcinoma pancreático e carcinoma ovariano). Em relação a exames laboratoriais fora da normalidade, todos os pacientes que receberam cladribina oral desenvolveram redução na quantidade de linfócitos conforme esperado devido ao mecanismo de ação do medicamento. Dentre as anormalidades laboratoriais graus 3 e 4, a mais frequente foi linfocitopenia em 24,9% e 0,7% dos participantes que receberam cladribina oral e em 0,5% e 0% dos participantes do grupo placebo, respectivamente. Desfechos das gestações durante o estudo CLARITY constam na Tabela 13.

Tabela 13: Gestações que ocorreram na população de CLARITY relatadas no estudo de Cook et al., 2011.

	Placebo	Cladribina oral 3,5 mg/kg
Número de gestações	6	7
Número de pacientes	6	6
Estágio do tratamento no momento da concepção		
Durante tratamento	3	1
Fora de tratamento	3	6
Após o estudo	0	0
Desfechos da gestação		
Aborto	1	1
Aborto eletivo	2	5
Aborto terapêutico	0	0
Gestação ectópica	0	1
Nascimento vivo a termo	3	0

Fonte: adaptada de Cook et al., 2011.⁶⁶

Uma análise *post hoc* dos desfechos de eficácia com avaliação de RNM cerebral, realizada por Comi e colaboradores,⁶⁴ demonstrou consistência na redução de lesões captantes de gadolinio em T1 no grupo que recebeu cladribina oral em relação ao placebo, em períodos sucessivos de tratamento. Ocorreu redução de 82,1% na semana 48 e de 78,9 % na semana 96. A redução no volume de lesões ativas em T2 na RNM cerebral também foi consistente ao longo do tempo de tratamento. A diferença média percentual em relação à linha de base nas semanas 24, 48 e 96 foi de -2,8, -9,3 e -9,5 %, comparada com +2,1, -3,9 e -4,1 % no grupo placebo ($p \leq 0,002$ para todas as comparações versus placebo). O resultado se manteve consistente em análises com ou sem a imputação de dados faltantes.

Na semana 96 de tratamento, a proporção de pacientes livres de lesões captantes de gadolínio em T1, de lesões T2 ativas e de lesões únicas combinadas no grupo que recebeu a dose de 3,5 mg/kg de cladribina foi significativamente maior em relação ao grupo placebo (HR: 7,57; IC95%: 5,37 a 10,67; HR: 4,17; IC95%: 3,13 a 5,55; e HR: 4,51; IC95%: 3,38 a 6,00, respectivamente).

Além dos desfechos de RNM cerebral já apresentados na Tabela 9, a análise *post hoc* realizada por Comi e colaboradores⁶⁴ acrescenta a redução relativa de 2,9% nas lesões T1 hipointensas e redução relativa de 24,0% na redução do volume da lesão T2 na semana 96, no grupo que recebeu cladribina oral em relação ao placebo ($p < 0,001$ em ambas as comparações).

Os desfechos de RNM cerebral também foram analisados em relação ao estágio dos surtos e à quantidade de lesões ativas na linha de base. O resultado manteve-se consistente com a redução na proporção de pacientes com lesões captantes de gadolínio em T1, lesões T2 ativas e lesões únicas combinadas ($p < 0,001$ em todas as comparações com placebo), e aumento da proporção de pacientes livres de lesões na semana 96, no grupo que recebeu cladribina oral em relação ao placebo, independente do status inicial da doença (≤ 1 , 2 ou ≥ 3 surtos), presença ou não de lesões captantes de gadolínio em T1, número de lesões T2 ativas $<$ ou ≥ 9 e volume de lesões ativas em T2 $>$ ou ≤ 5 mL ($p < 0,023$ em todas as comparações com placebo).

Em outra análise *post hoc* do estudo CLARITY,⁶⁵ realizada por Giovannoni e colaboradores, foi avaliado o desfecho de estado livre de atividade da doença dos pacientes, definido pela união de três desfechos: sem novos surtos, sem alteração em EDSS sustentada por 3 meses e sem nova lesão na RNM cerebral (lesões captantes de gadolínio em T1 ou lesões T2 ativas) por 96 semanas ou outro período especificado. A proporção de pacientes livres de atividade da doença na semana 96, foi de 43% no grupo que recebeu cladribina oral (na análise por intenção de tratar), versus 16% no grupo placebo (OR 3,99; IC95% 2,89 a 5,49; $p < 0,0001$). Em todas as análises desfechos relacionados à atividade da doença o grupo que recebeu cladribina oral demonstrou menor atividade da doença em relação ao grupo placebo, na semana 96 (Tabela 14). O efeito da cladribina oral na dose de 3,5 mg/kg foi mantido quando o tempo de progressão na EDSS foi substituído por 6 meses, sendo a proporção de pacientes livres de atividade da doença de 46,8% no grupo que recebeu cladribina oral e 17,4% no

grupo placebo (OR: 4,25, IC: 3,03 a 5,96), p < 0,0001). A proporção de pacientes livres de atividade da doença reduziu ao longo do período de tratamento, quando analisadas as proporções na semana 24, 48 e 96. Porém, o grupo que recebeu cladribina oral manteve-se com proporções sempre significativamente maiores do que o placebo (p <0,001 para todas as comparações).

Tabela 14: Proporção de pacientes livres da atividade da doença na semana 96 do estudo CLARITY relatadas no estudo de Giovannoni et al. 2011.

	Placebo	Cladribina oral 3,5 mg/kg
Pacientes livres de surtos	240/401 (59,9)	327/409 (80,0)
OR (IC 95%)	-	2,69 (1,96 a 3,68), p<0,0001
Pacientes livres de progressão	306/388 (78,9)	349/407 (85,7)
OR (IC 95%)	-	1,62 (1,12 a 2,35), p=0,0105
Pacientes livres de lesões captante de gadolínio em T1	201/424 (47,4)	368/422 (87,2)
OR (IC 95%)		8,14 (5,73 a 11,57), p<0,0001
Pacientes livres de lesões ativas em T2	117/424 (27,6)	261/422 (61,8)
OR (IC 95%)		5,34 (3,60 a 7,91), p<0,0001
Pacientes livres de lesões ativas na RNM^a	108/424 (25,5)	253/422 (60,0)
OR (IC 95%)		5,52 (3,68 a 8,27), p<0,0001
Pacientes livres de surtos e Livre de progressão	205/382 (53,7)	296/404 (73,3)
OR (IC 95%)		2,39 (1,77 a 3,23), p<0,0001
Pacientes livres de surtos e Livre de lesões ativas na RNM	69/398 (17,3)	198/405 (48,9)
OR (IC 95%)		4,60 (3,32 a 6,37), p<0,0001
Pacientes livres de progressão e livres de lesões ativas na RNM	76/382 (19,9)	210/404 (52,0)
OR (IC 95%)		5,19 (3,35 a 8,04), p<0,0001
Pacientes livres de atividade da doença	60/379 (15,8)	178/402 (44,3)
OR (IC 95%)		4,28 (3,05 a 6,02), p<0,0001

^aLivre de lesões ativas na RNM é definido por não ter nova lesão captante de gadolínio em T1 e nenhuma lesão ativa em T2. Análises sem imputação de dados.

Dados são apresentados como n de pacientes com evento/ n de paciente no grupo (%).

OR: *odds ratio* (cladribina oral versus placebo).

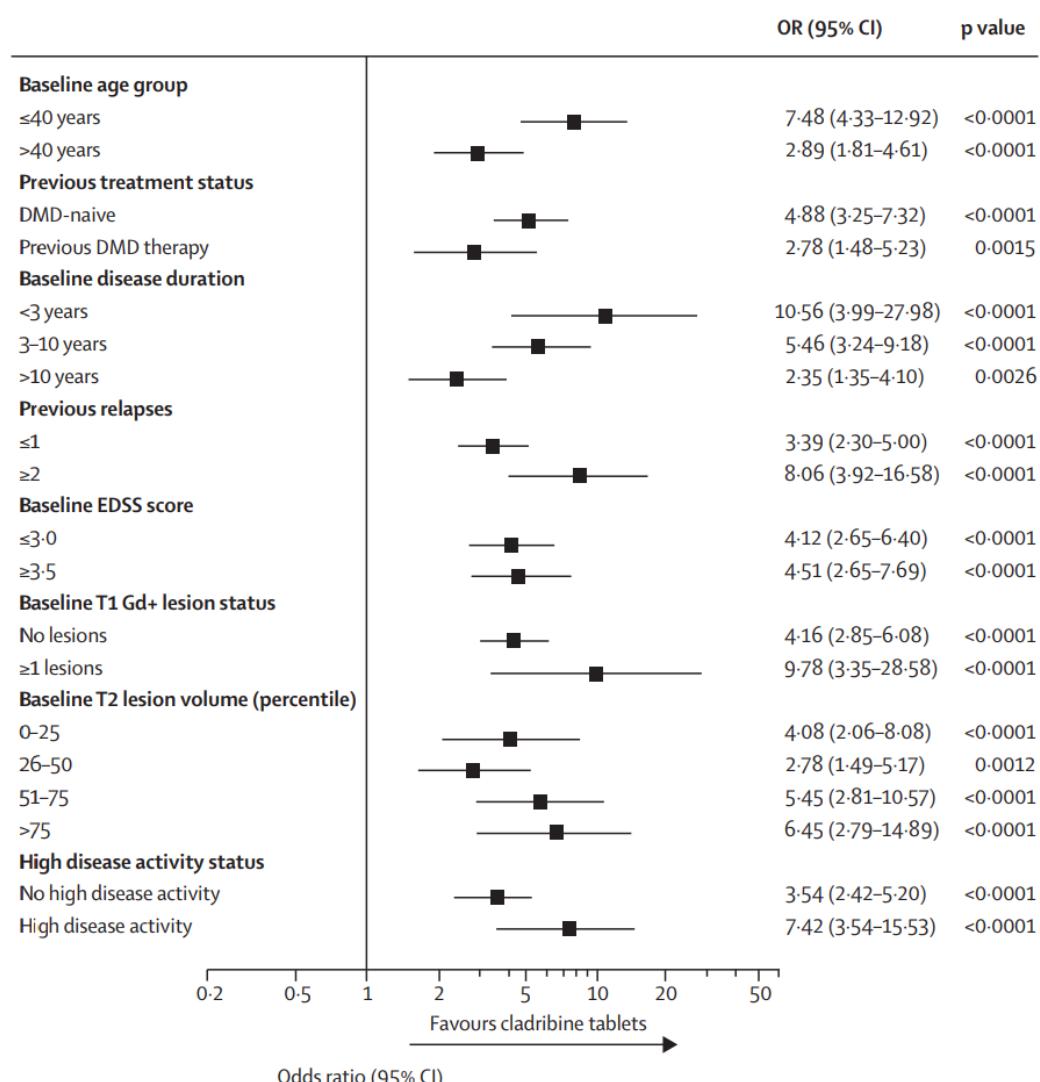
Fonte: adaptada de Giovannoni et al., 2011.⁶⁵

A proporção de pacientes livres de atividade da doença na semana 96, foi analisada em subgrupos estratificados por características da linha de base (idade ≤ ou > que 40 anos; tratamento prévio com drogas modificadoras da doença; duração da doença < 3 anos, 3 a 10 anos e > 10 anos; surtos prévios ≤ 1 e ≥2; EDSS ≤ 3,0 e ≥ 3,5; existência de lesões captante de gadolínio em T1; volume de lesões ativas em T2; doença altamente ativa). A cladribina oral esteve associada a proporções

significativamente mais altas de pacientes livres da atividade da doença em todas os subgrupos (Figura 12).

Destaca-se o resultado do subgrupo de pacientes com doença altamente ativa ($n=46/99$ no grupo cladribina oral e $n=11/105$ no grupo placebo), nesses pacientes, a chance de permanecer livre de atividade da doença foi 7,42 vezes maior com o uso de cladribina oral que com o uso de placebo (OR: 7,42 IC 95%: 3,54 a 15,53]; p -valor<0,0001).

Figura 12: Forest plot dos subgrupos estratificados por características da linha de base relatado no artigo de Giovannoni et al. 2011.



DMD: drogas modificadoras de doença.

Fonte: Giovannoni et al., 2011.⁶⁵

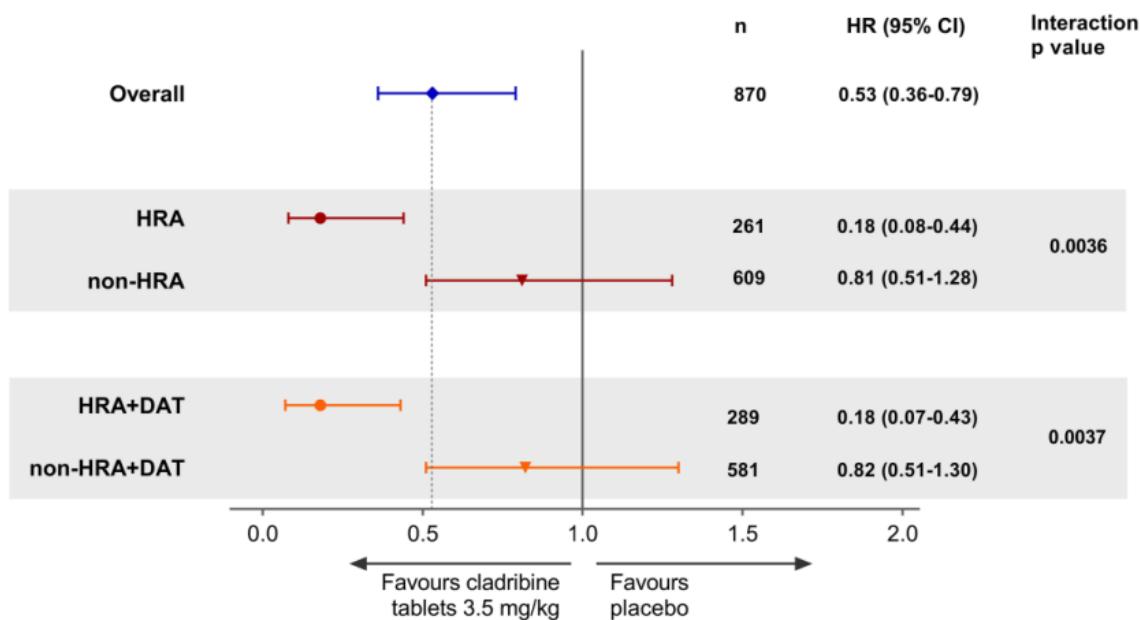
Em outra publicação, Giovannoni e colaboradores⁴⁵ também apresentaram dados de pacientes com EMRR altamente ativa. Em uma análise *post hoc*, foi realizada

avaliação retrospectiva dos desfechos do estudo CLARITY em duas definições de doença altamente ativa (HDA, *high disease activity*) de acordo com apresentação do paciente na linha de base: o subgrupo com alta atividade de surto denominado HRA (*high relapse activity*), composto por pacientes com ≥ 2 surtos no ano anterior ao estudo, em tratamento ou não com DMDs, e o subgrupo composto por pacientes com critérios para HRA mais doença ativa durante o tratamento (DAT, *disease activity on treatment*), denominado HRA+DAT. A DAT foi definida por ≥ 1 surto durante o ano anterior ao estudo, enquanto em terapia ou não, e ≥ 1 lesão captante de gadolínio em T1 ou ≥ 9 lesões ativas em T2. Digno de nota, o grupo HRA + DAT corresponde a atual classificação de alta atividade de acordo com o PCDT vigente de esclerose múltipla.⁵⁶

No subgrupo HRA 131 pacientes receberam placebo e 130 cladribina oral. No subgrupo HRA+DAT 149 pacientes receberam placebo e 140 cladribina oral). Os pacientes também foram classificados nos subgrupos não-HRA (em que 288 receberam placebo e 293 cladribina oral) e não-HRA+DAT (em que 288 receberam placebo e 293 cladribina oral). Desfechos de eficácia e segurança foram comparados entre os subgrupos e em relação à população por intenção de tratar geral do estudo CLARITY (n=870; em que 437 recebeu placebo e 433 cladribina oral).

Foi observada redução de risco de 82% na progressão confirmada na EDSS em 6 meses para a cladribina oral versus placebo nos dois subgrupos de doença altamente ativa. Além de ser uma redução de risco acima da encontrada na população geral do estudo CLARITY, foi significativamente maior em comparação aos subgrupos de pacientes dos subgrupos não-HRA e não-HRA-DAT (Figura 13). O efeito da cladribina oral também foi observado na progressão confirmada na EDSS em 3 meses, com redução de risco de 72% em ambos os subgrupos de HDA e 20% nos dois grupos não-HDA em relação ao placebo.

Figura 13: Redução de risco da progressão confirmada de EDSS em 6 meses para os subgrupos conforme grupos de atividade da doença relatado em Giovannoni et al. 2019.

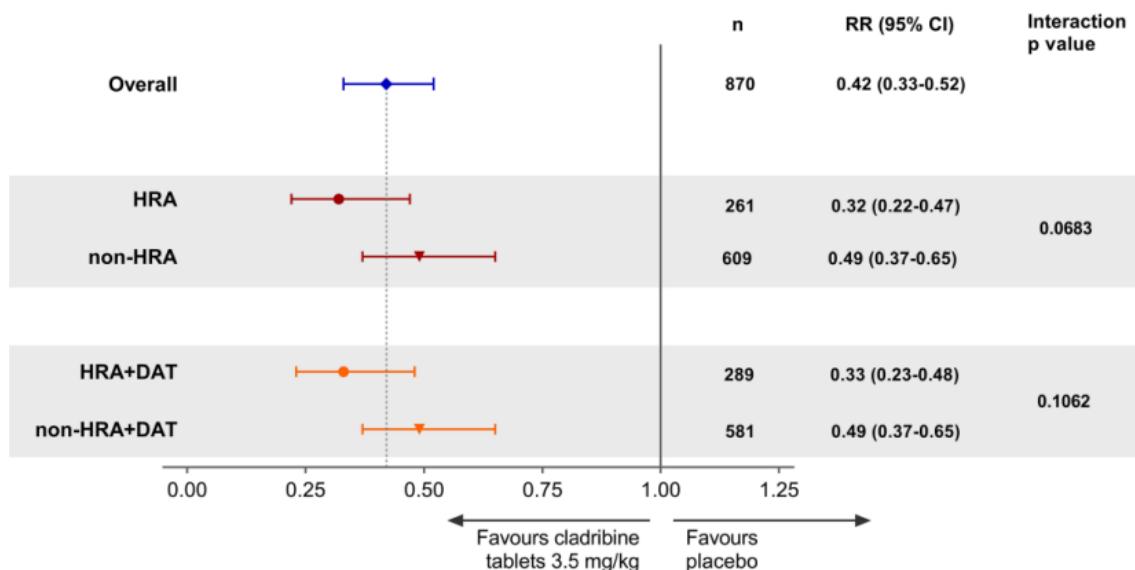


DAT: disease activity on treatment; EDSS: Escala Expandida do Estado de Incapacidade (Expanded Disability Status Scale); HRA: high relapse activity.

Fonte: Giovannoni et al., 2019.⁴⁵

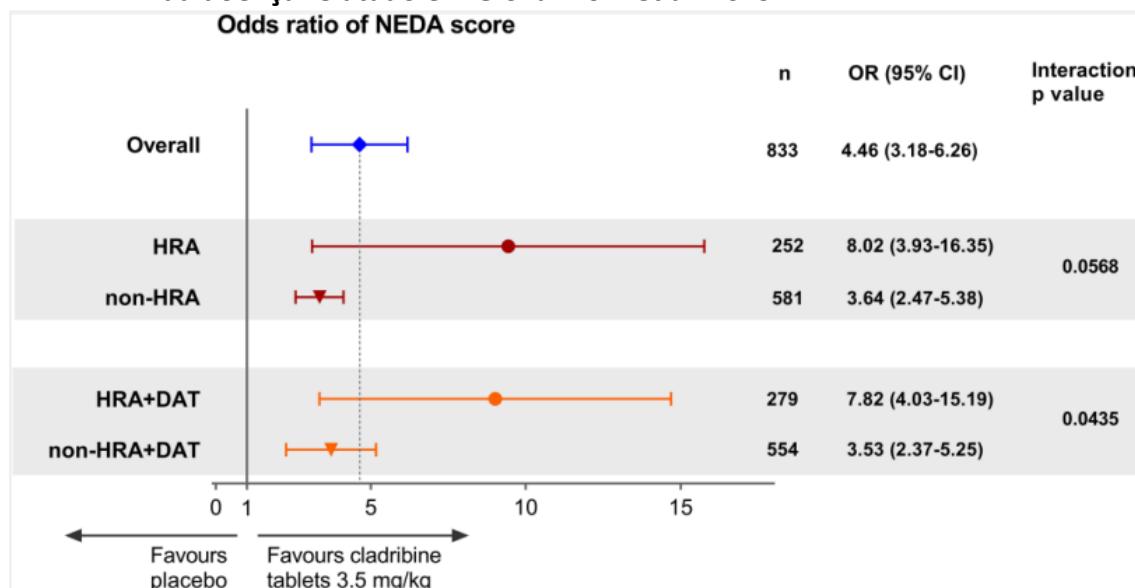
O uso da cladribina oral resultou em melhores desfechos nos subgrupos de HDA, em relação à taxa anualizada de surtos (Figura 14) e proporção de pacientes sem evidência de atividade da doença (NEDA), definida por: paciente sem surto, sem progressão confirmada na EDSS em 3 meses e sem novas lesões captantes de gadolínio em T1 (Figura 15). Porém nestes desfechos não houve diferença significativa em comparação aos subgrupos não-HDA.

Figura 14: Taxa anualizada de surtos para os subgrupos conforme atividade da doença relatado em Giovannoni et al. 2019.



Fonte: Giovannoni et al., 2019.⁴⁵

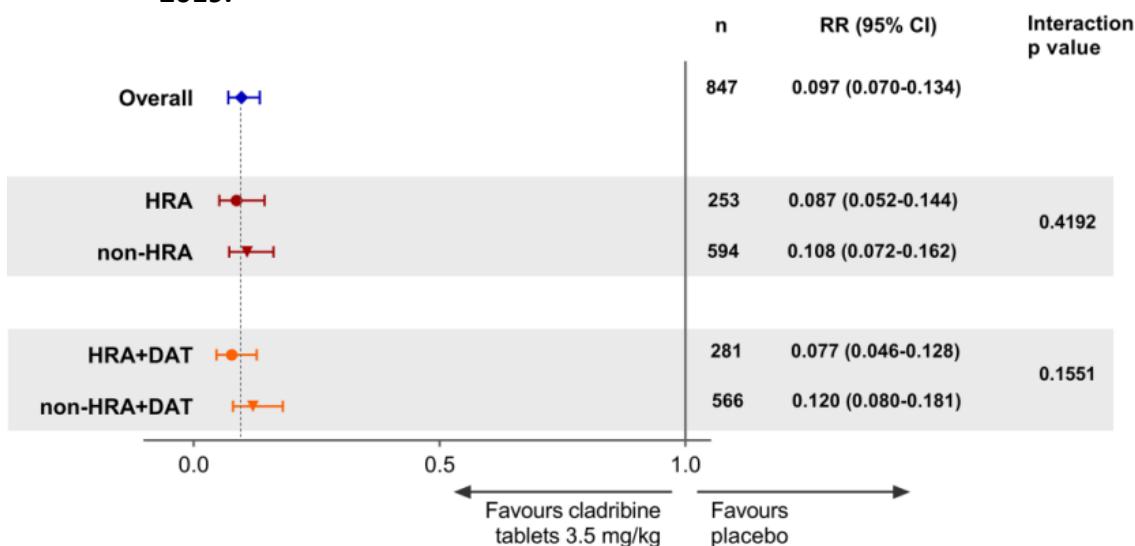
Figura 15: Proporção de pacientes com NEDA para os subgrupos conforme atividade da doença relatado em Giovannoni et al. 2019.



Fonte: Giovannoni et al., 2019.⁴⁵

Para os demais desfechos de RNM cerebral (lesões ativas em T2 e lesões combinadas). O risco cumulativo de novas lesões captantes de gadolínio em T1 de ambos os subgrupos com HDA que receberam cladribina oral foi baixo (Figura 16) e sem diferença entre os subgrupos não-HDA.

Figura 16: Risco relativo de novas lesões captantes de gadolínio em T1 para os subgrupos conforme atividade da doença relatado em Giovannoni et al. 2019.



DAT: *disease activity on treatment*; HRA: *high relapse activity*; NEDA: Nenhuma evidência de atividade da doença.

Fonte: adaptada Giovannoni et al., 2019.⁴⁵

De forma geral, a segurança da cladribina oral para os subgrupos de HDA não diferiu do perfil de segurança descrito para a população geral do estudo CLARITY (Tabela 15).

Os participantes do estudo CLARITY⁴⁴ foram avaliados em relação à qualidade de vida relativa à saúde (QoL), por meio dos instrumentos *EuroQol* de 5 dimensões e 3 níveis (EQ-D5-3L) e do instrumento *Multiple Sclerosis Quality of Life-54* (MSQOL-54), aplicados na linha de base e nas semanas 24, 48, 72 e 96. Para ambos os instrumentos, escores baixos estão relacionados a baixos índices de QoL. Apesar dos dados coletados prospectivamente e apresentados à agência regulatória europeia, o desfecho foi analisado e publicado apenas em 2018 por Afolabi e colaboradores.⁵⁸

A população respondente apresentou dados demográficos comparáveis com a população geral do estudo CLARITY e sem diferenças significativas entre os grupos de tratamento. Não foram imputados dados faltantes nas análises. Na linha de base, participantes com altos escores na escala EDSS apresentaram índices baixos de EQ-5D (correlação de spearman[r_s] = -0,472, n= 430, p<0,001) e EQ-5D-VAS (r_s = -0,442, n=434, p< 0,001), e os índices em EQ-5D e EQ-5D-VAS não diferiam significativamente entre o grupo placebo e cladribina oral.

Em relação à QoL avaliada por meio do índice EQ-5D, o grupo que recebeu cladribina oral (3,5 mg/kg) apresentou escores médios significativamente mais altos do que o grupo placebo nas semanas 24 ($p = 0,04$), 72 ($p = 0,03$) e 96 ($p = 0,04$) (Figura 17).

Tabela 15: Eventos adversos conforme classificação de atividade da doença relatado por Giovannoni et al., 2019.

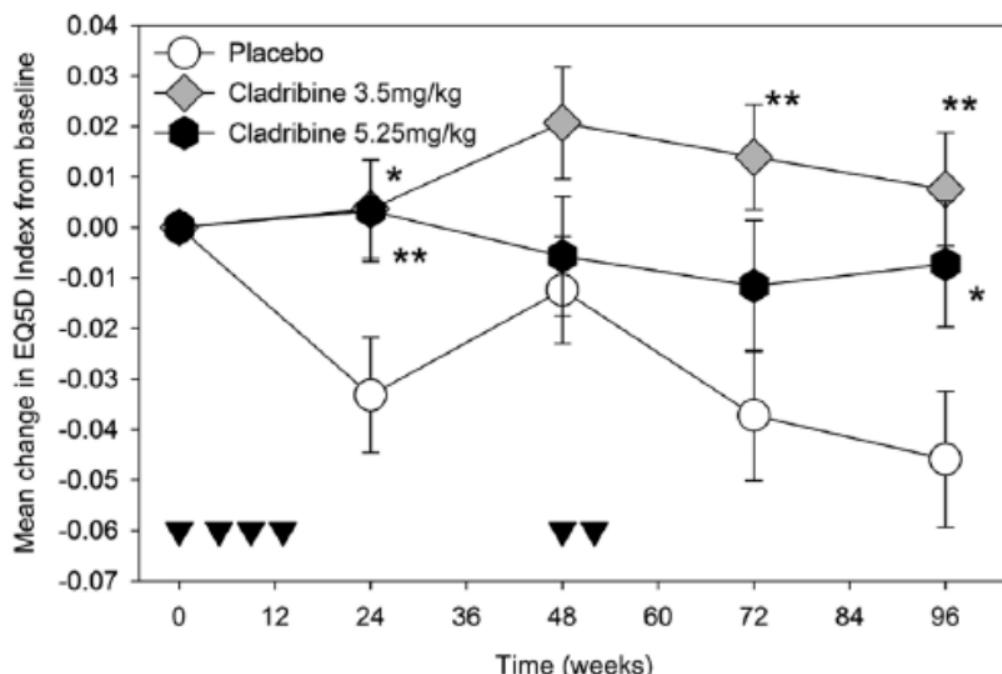
	Placebo			Cladribina oral 3,5 mg/kg		
	Geral (n=433)	HRA (n=131)	HRA+DAT (n=148)	Geral (n=442)	HRA (n=131)	HRA+DAT (n=142)
Qualquer EA emergente do tratamento	317 (73,2)	100 (76,3)	112 (75,7)	359 (81,2)	99 (75,6)	109 (76,8)
IC 95%	68,8 a 77,3	68,1 a 83,3	67,9 a 82,3	77,3 a 84,8	67,3 a 82,7	68,9 a 83,4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

Dados são apresentados como n (%).

DAT: *disease activity on treatment*; EA: evento adverso; HRA: *high relapse activity*; IC: intervalo de confiança.

Fonte: adaptada Giovannoni et al., 2019.⁴⁵

Figura 17: Impacto do uso da cladribina oral no EQ-5D.



Fonte: Afolabi et al., 2018.⁵⁸

De acordo com dados do registro do *North American Research Committee on Multiple Sclerosis*, a diferença mínima clinicamente importante no EQ-5D-3L é estimada entre 0,05 e 0,084.⁵⁹ Os autores, consideraram para o presente estudo, como diferença mínima clinicamente importante como sendo 0,08. O grupo que recebeu cladribina oral apresentou 26% de chance de alcançar uma diferença mínima clinicamente importante no EQ-5D em relação ao grupo placebo (OR 1.26; p = 0,019). Ao final de 96 semanas do estudo, 35,7% dos pacientes no grupo cladribina oral e 27,2% no grupo placebo apresentaram um ganho igual ou superior a 0,08 no EQ-5D.

Já em relação ao índice EQ-5D-VAS, não houve diferença significativa entre os grupos nos períodos avaliados. O número de respondentes do MSQOL-54 foi baixo (n=45 a 65, a depender da semana), também não sendo observadas diferenças significativas.

5.3.2.2. Estudo CLARITY Extension (NCT00641537)

Neste estudo⁶³ de extensão do estudo CLARITY⁴⁴ é avaliada a segurança e eficácia da cladribina oral em pacientes que completaram o estudo anterior, em acompanhamento por mais dois anos. A extensão do estudo não era programada, por

esse motivo, houve um período de intervalo até início da inclusão dos pacientes, com mediana de 40,3 semanas.

Foram elegíveis pacientes que completaram os dois anos do estudo CLARITY, com contagem normal de linfócitos nos 28 dias anteriores a primeira dose da extensão. Pacientes que completaram o CLARITY mas não foram elegíveis à extensão foram acompanhados para segurança. Os pacientes tratados com placebo no CLARITY passaram a receber cladribina oral em dose de 3,5 mg/kg, enquanto os pacientes com tratamento prévio de cladribina oral passaram por nova randomização, na proporção 2:1, para cladribina oral em dose de 3,5mg/kg ou placebo. Neste relatório serão descritos os resultados dos pacientes que receberam a dosagem de cladribina oral conforme posologia aprovada em bula, que são os pacientes que receberam placebo no CLARITY e cladribina oral na extensão (PC 3,5 mg/kg), e os que receberam cladribina oral no CLARITY e placebo na extensão (CP 3,5 mg/kg).

Os desfechos clínicos incluem taxa anualizada de surto, proporção de pacientes livre de surtos qualificados, tempo para o primeiro surto qualificado, e tempo para progressão EDSS. Foram incluídos 867 pacientes na extensão, sendo 61 na população apenas de segurança.

As características dos pacientes incluídos na extensão nos dois grupos de interesse são descritas na Tabela 16. O número de lesões T1 Gd+, assim como o volume dessas lesões, foi maior no grupo PC 3,5 mg/kg.

Ao final da extensão, na semana 120, os pacientes dos dois grupos apresentaram eficácia sustentada, com proporções semelhantes, de cerca de 75%, de pacientes livres de surtos e de pacientes livres de progressão do escore EDSS sustentada em três meses (Tabela 17).

Tabela 16: Características basais clínicas e demográficas dos pacientes incluídos na extensão do estudo CLARITY.

	PC 3,5 mg/kg (n = 244)	CP 3,5 mg/kg (n = 98)
Idade (anos)	41,6 (9,6)	40,7 (10,7)
Sexo		
Feminino	156 (63,9)	67 (68,4)
Peso (kg)	70,68 ± 15,56	67,93 ± 14,89
Raça / cor		
Branca	240 (98,4)	96 (98,0)
Terapia prévia com droga modificadora de doença nos 3 meses anteriores ao estudo	3 (1,2)	0
Uso de terapia com droga modificadora de doença entre CLARITY e a extensão	4 (1,6)	2 (2,0)
Pacientes que recaíram entre CLARITY e a extensão	46 (18,9)	9 (9,2)
Duração da doença (anos)	10,80 ± 6,80	10,07 ± 6,74
Escore EDSS	3,0 (0,0 - 6,5)	2,5 (0,0 - 6,5)
Número de lesões T1 Gd+	0,77 (1,85)	0,27 (0,96)
Volume das lesões T1 Gd+ (mm³)	132,30 ± 415,18	18,45 ± 68,14
Número de lesões T1 hipointensas	13,28 (14,35)	13,53 (13,39)
Volume das lesões hipointensas (mm³ x 10³)	2,31 ± 3,97	2,39 ± 3,15
Volume das lesões T2 (mm³ x 10³)	16,43 ± 13,81	18,57 ± 19,05
Intervalo entre os estudos (semanas)	41,99 ± 27,47 39,71 (0,3 - 118,0)	41,16 ± 26,13 41,29 (0,1 - 116,0)

Dados são apresentados como n de pacientes (%), média ± DP ou mediana (min – máx).

CP: pacientes que receberam cladribina oral no CLARITY, não recebendo tratamento durante a extensão; EDSS: Escala Expandida do Estado de Incapacidade (*Expanded Disability Status Scale*); Gd+: captantes de gadolíneo; PC: pacientes que receberam placebo no CLARITY e cladribina oral na extensão.

Fonte: adaptada de Giovannoni et al., 2018.⁶³

Tabela 17: Desfechos de eficácia na extensão do estudo CLARITY.

	PC 3,5 mg/kg (n = 244)	CP 3,5 mg/kg (n = 98)
Taxa anualizada de surto (IC 95%)	0,10 (0,07 a 0,13)	0,15 (0,09 a 0,21)
Proporção de pacientes livres de surto	180 (79,6)	68 (75,6)
Proporção de pacientes que permaneceram livres de progressão EDSS sustentada por 3 meses	185 (75,8)	71 (72,4)

Dados são apresentados como n de pacientes (%), exceto quando indicado de outra forma.

CP: pacientes que receberam cladribina oral no CLARITY, não recebendo tratamento durante a extensão; PC: pacientes que receberam placebo no CLARITY e cladribina oral na extensão.

Fonte: adaptada de Giovannoni et al., 2018.⁶³

Não houve diferença significativa na comparação dos grupos PC 3,5 mg/kg e CP 3,5 mg/kg nos desfechos de taxa anualizada de surto, proporção de pacientes livres de surto e tempo para progressão do escore EDSS sustentada em três meses (Tabela 18).

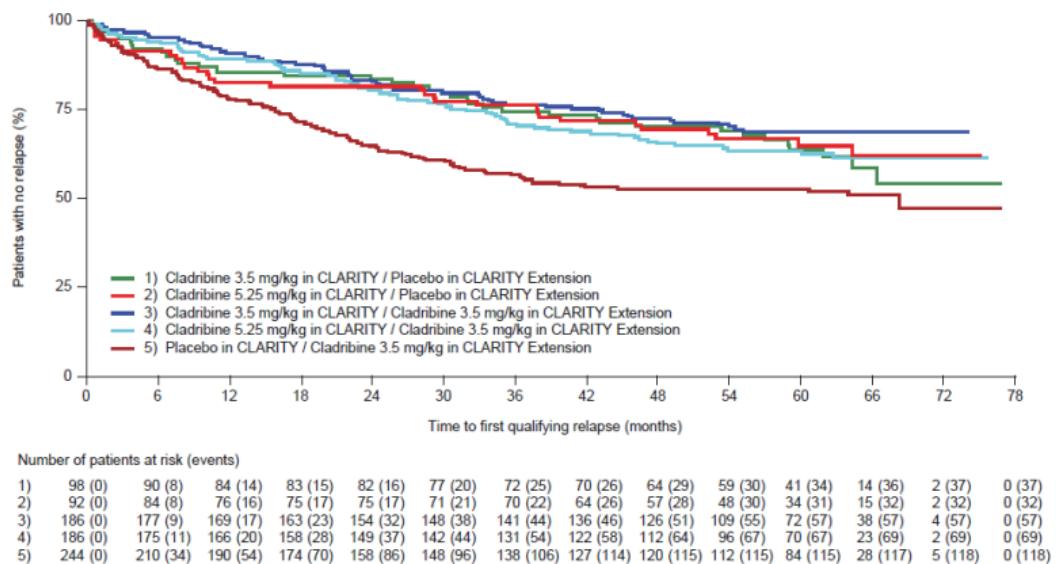
Tabela 18: Comparação entre grupos em desfechos de eficácia na extensão do estudo CLARITY.

		CP 3,5 mg/kg vs PC 3,5 mg/kg
Taxa anualizada de surto		
Redução relativa		31,5%
Risco relativo (IC 95%)		0,68 (0,42 a 1,11)
Proporção de pacientes livres de surto		
Odds ratio (IC 95%)		1,27 (0,62 a 2,47)
Tempo até progressão EDSS sustentada em 3 meses		
Hazard ratio (IC 95%)		0,91 (0,48 a 1,71)

Fonte: adaptada de Giovannoni et al., 2018.⁶³

Não houve diferença no tempo para primeiro surto entre os grupos avaliados durante a extensão. Porém, ao considerar o estudo CLARITY e a extensão juntos, foi verificado que o grupo que recebeu placebo no CLARITY e cladribina oral na extensão (PC 3,5 mg/kg) apresentou menor tempo para o primeiro surto (Figura 18), indicando a importância de não adiar o tratamento com cladribina oral.

Figura 18: Tempo até primeiro surto considerando o estudo CLARITY e sua extensão.



Fonte: adaptada de Giovannoni et al., 2018.⁶³

Na avaliação de segurança, a maioria dos eventos adversos foi classificada como leve ou moderada. Houve frequência semelhante de pacientes que reportaram eventos entre o grupo que recebeu cladribina oral e o grupo que recebeu placebo na extensão. Eventos de linfopenia e neutropenia foram mais frequentes no grupo que

recebeu cladribina oral na extensão (PC 3,5 mg/kg), comparado aos que receberam placebo (CP 3,5 mg/kg), assim como os eventos de linfopenia grau ≥ 3 (Tabela 19).

Tabela 19: Eventos adversos relatados pelos pacientes durante extensão do estudo CLARITY.

	PC 3,5 mg/kg (n = 244)	CP 3,5 mg/kg (n = 98)
Todos os eventos adversos	194 (79,5)	74 (75,5)
Eventos adversos sérios	22 (9,0)	16 (16,3)
Óbitos	0	2 (2,0) ^a
Eventos adversos que levaram a descontinuação do tratamento	26 (10,7)	3 (3,1)
Linfopenia levando a descontinuação do tratamento	17 (7,0)	0
10 eventos adversos mais frequentes (entre os reportados por pelo menos 5% dos pacientes)		
Linfopenia	69 (28,3)	9 (9,2)
Nasofaringite	45 (18,4)	19 (19,4)
Dor de cabeça	38 (15,6)	20 (20,4)
Dor nas costas	28 (11,5)	9 (9,2)
Influenza	17 (7,0)	11 (11,2)
Infecção do trato respiratório superior	19 (7,8)	8 (8,2)
Infecção do trato urinário	17 (7,0)	6 (6,1)
Leucopenia	12 (4,9)	1 (1,0)
Dor nas extremidades	11 (4,5)	8 (8,2)
Bronquite	17 (7,0)	6 (6,1)
Pacientes com linfopenia grau 3 ou 4	61 (25)	5 (5,1)

^a Um óbito por afogamento e um por causa desconhecida.

Dados são apresentados como n (%).

Fonte: adaptada de Giovannoni et al., 2018.⁶³

A maior parte dos pacientes teve linfopenia leve ou moderada, e a maioria dos pacientes que tiveram linfopenia igual ou maior que grau 3 apresentaram recuperação para grau 0-1 até o final da extensão (100% dos pacientes no grupo CP 3,5 mg/kg e 82% no grupo PC 3,5 mg/kg).

Os autores concluem que a segurança e tolerabilidade verificada na extensão são comparáveis aos resultados do CLARITY, sendo linfopenia o evento adverso mais frequente.

Em uma análise adicional de segurança publicada por Comi e colaboradores, foi relatado que dos cinco pacientes do grupo CP 3,5 mg/kg que apresentaram linfopenia grau ≥ 3, todos se recuperaram e evoluíram para grau 0 ou 1 ao final do estudo.⁶⁸

Comi e colaboradores⁶⁸ também descreveram de forma mais detalhada os achados das análises de ressonância magnética realizados na população da extensão

do estudo CLARITY. Foram descritas as características das lesões de 332 pacientes. Na análise, ambos os grupos de tratamento apresentaram uma média no número de lesões T1 Gd+ inferior a 0,30 no final da extensão (Tabela 20), com valor mais alto no grupo CP 3,5 mg/kg (> 43 semanas, n = 42). A proporção de pacientes com um número médio de lesões T1 Gd+ \geq 1,0 no grupo CP 3,5 mg/kg foi de 11,6%. O grupo CP 3,5 mg/kg apresentou a menor proporção de pacientes sem nenhuma lesão T1 Gd+ (Tabela 20). Também, a média do número de lesões T2 ativas foi maior no grupo tratado com placebo na extensão (Tabela 20). A proporção de pacientes sem lesões T2 ativas foi maior em pacientes tratados com cladribina oral na extensão do que naqueles que receberam placebo nessa fase (Tabela 20).

Tabela 20: Lesões T1 realçadas por gadolínio e T2 ativas no final da extensão CLARITY.

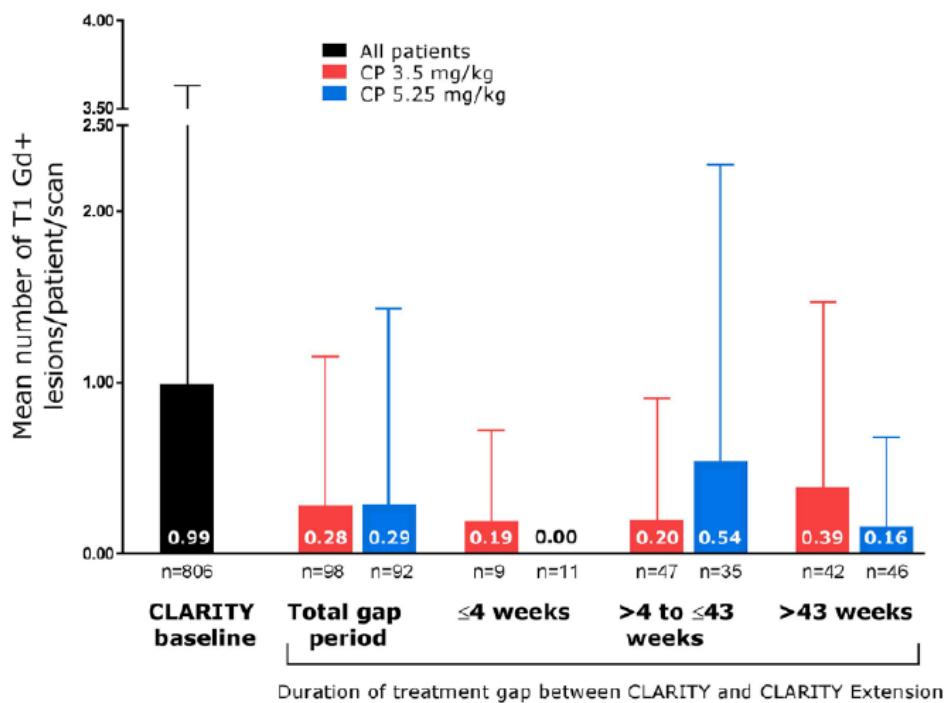
	PC 3,5 mg/kg (n = 244)	CP 3,5 mg/kg (n = 98)
n total (n faltante)	236 (8)	95 (3)
Média do número de lesões T1 Gd+/paciente/cintilografia	$0,07 \pm 0,38$	$0,28 \pm 0,87$
Pacientes sem lesões T1 Gd+	188 (85,1)	65 (73,0)
Média do número de lesões T2 ativas/paciente/cintilografia	$1,07 \pm 1,84$	$1,42 \pm 3,64$
Pacientes sem lesões T2 ativas	91 (40,1)	32 (34,4)

Dados são apresentados como n de pacientes (%) ou n \pm DP, exceto quando indicado de outra forma.
Gd+: captantes de gadolíneo.

Fonte: adaptada de Comi et al., 2018.⁶⁸

No grupo CP 3,5 mg/kg, a média do número de lesões T1 Gd+ permaneceu < 1 em todas as categorias de intervalo entre o CLARITY e a extensão, sendo menor em pacientes que tiveram os intervalos de tratamento mais curtos, com uma sugestão de aumento da atividade identificado na ressonância magnética em alguns pacientes que passaram por um período prolongado sem tratamento ativo (Figura 19). Esse padrão não foi observado no outro grupo de tratamento.

Figura 19: Média do número de lesões T1 realçadas por gadolínio conforme a duração do intervalo entre o CLARITY e início da extensão. As barras de erro indicam o desvio padrão.

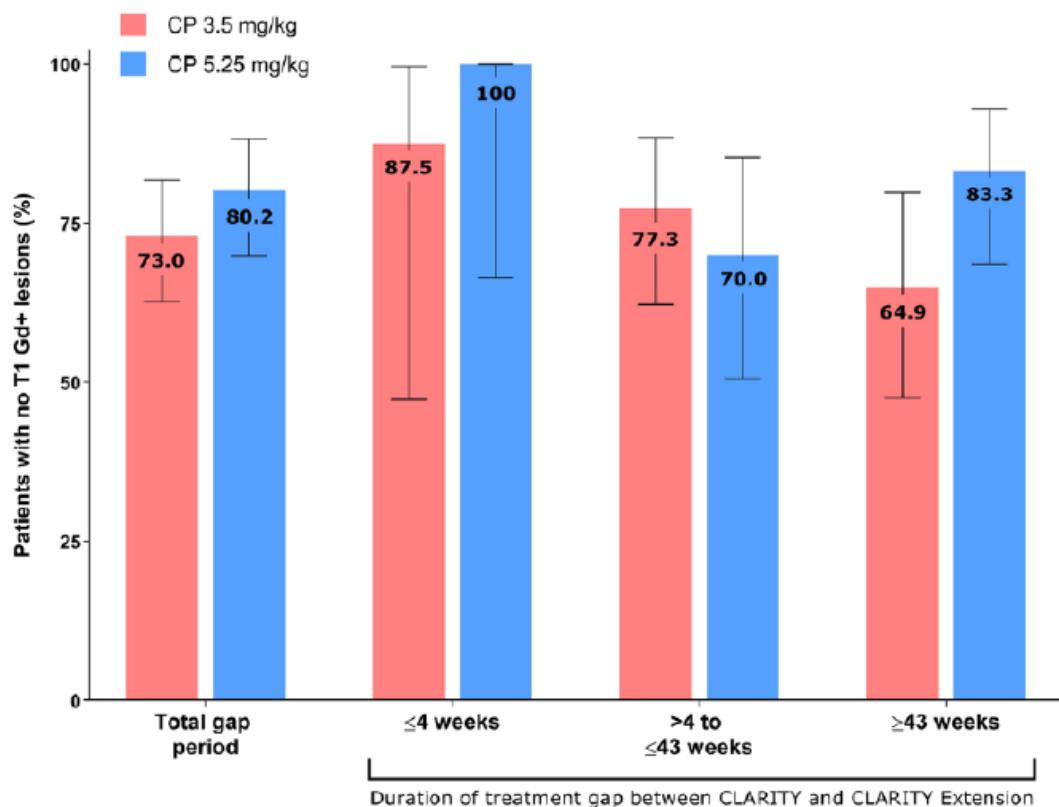


Gd+: captantes de gadolíneo.

Fonte: adaptada de Comi et al., 2018.⁶⁸

Com relação à proporção de pacientes que permaneceram livres de lesões T1 Gd+, no grupo CP 3,5 mg/kg, esse percentual foi maior quando o intervalo entre CLARITY e a extensão foi menor e vice-versa (Figura 20). Novamente, esse padrão não foi observado no outro grupo de tratamento.⁶⁸

Figura 20: Proporção de pacientes sem lesões T1 realçadas por gadolínio de acordo com a duração do intervalo.



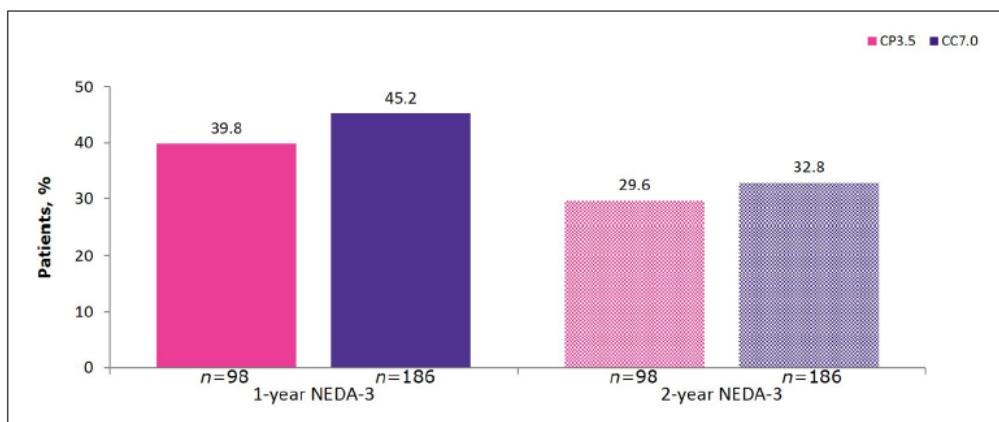
Gd+: captantes de gadolíneo.

Fonte: adaptada de Comi et al., 2018.⁶⁸

Em uma publicação adicional da extensão do estudo CLARITY de Giovannoni de colaboradores,⁶⁷ avaliou-se a durabilidade do desfecho de nenhuma evidência de doença ativa-3 (*no evidence of disease activity-3* – NEDA-3). O desfecho NEDA-3 é definido como uma medida composta pela ausência de surto, progressão confirmada da incapacidade e atividade da ressonância magnética.

No grupo de pacientes que fizeram a transição de comprimidos de cladribina oral 3,5 mg/kg para placebo (CP 3,5 mg/kg), 29,6% dos pacientes apresentaram NEDA-3 em 2 anos da extensão (Figura 21).

Figura 21: Proporção de pacientes com NEDA-3 em 1 ano e 2 anos da extensão do estudo CLARITY

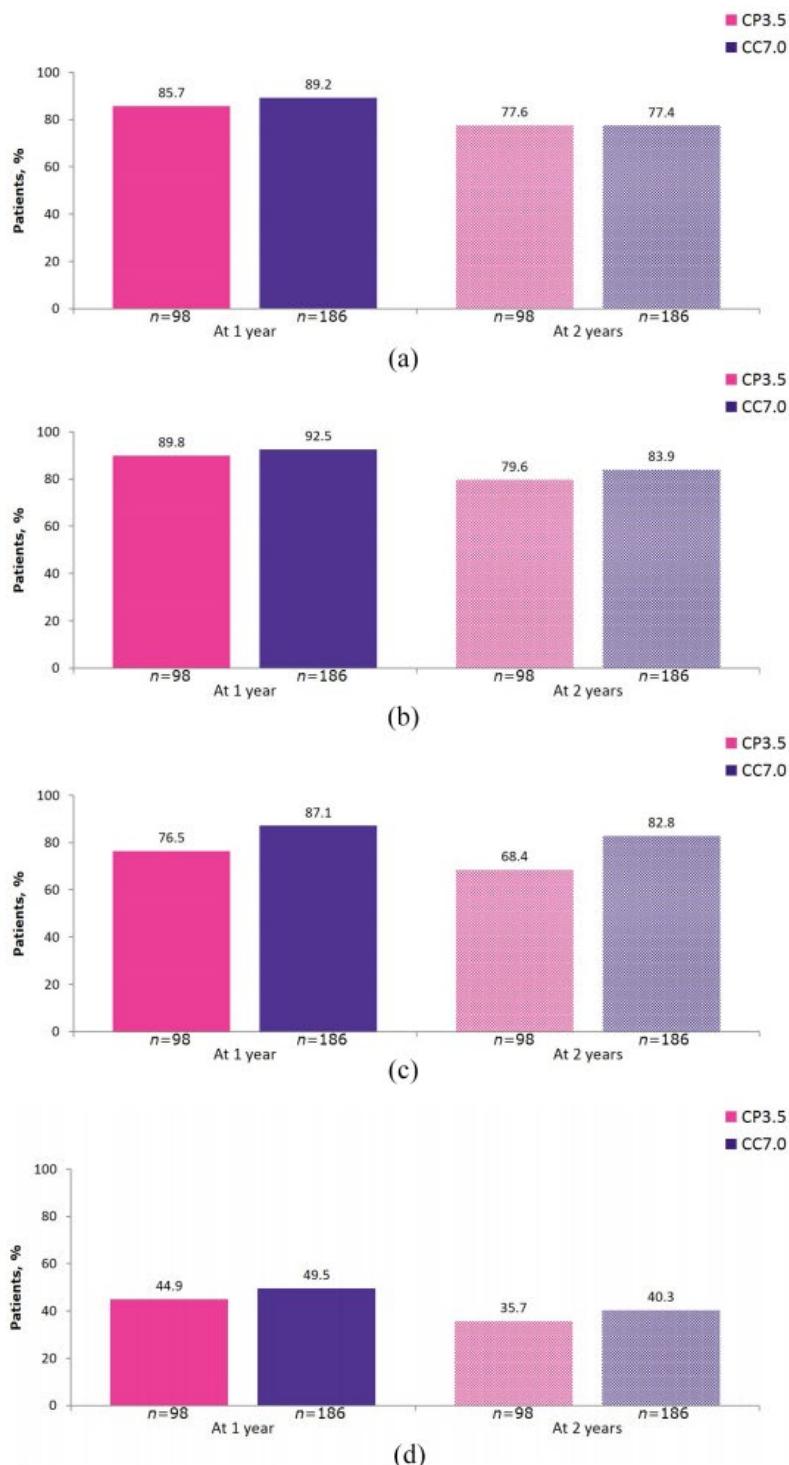


NEDA-3: nenhuma evidência de doença ativa-3 (*no evidence of disease activity*).

Fonte: adaptada de Giovannoni et al., 2022.⁶⁷

Os resultados para a proporção de paciente para cada um dos componentes individuais do NEDA-3 em 1 e 2 anos da extensão do estudo CLARITY são demonstrados na Figura 22.

Figura 22: Componentes individuais do NEDA-3 em 1 ano e 2 anos na extensão do estudo CLARITY. (a) Livre de surto qualificado; (b) Livre de progressão pela escala EDSS de 6 meses; (c) Livre de lesões T1 Gd+; e (d) ausência de lesões T2 ativas.



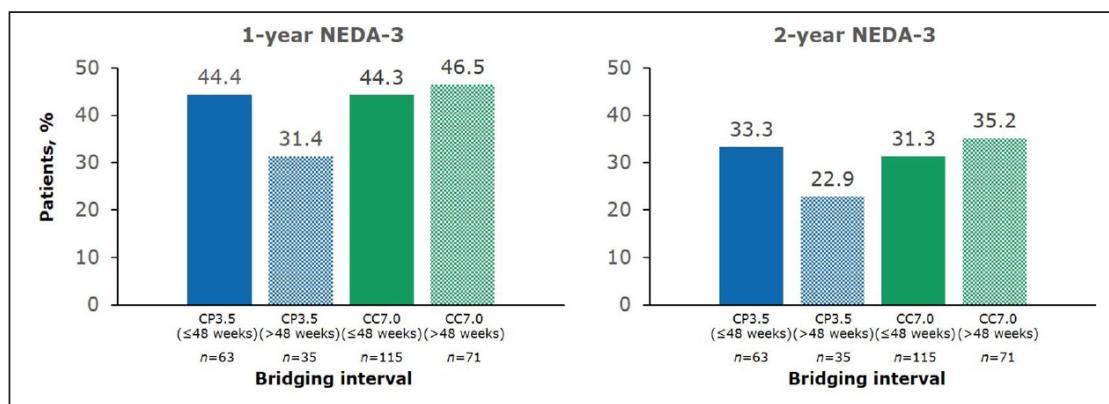
Os *endpoints* de 1 ano e 2 anos são da Semana 48 e Semana 96 da Extensão CLARITY, respectivamente.

EDSS: Escala Expandida do Estado de Incapacidade (*Expanded Disability Status Scale*); Gd+: captantes de gadolíneo; NEDA-3: nenhuma evidência de doença ativa-3 (*no evidence of disease activity*).

Fonte: adaptada de Giovannoni et al., 2022.⁶⁷

Para pacientes que fizeram a transição de comprimidos de cladribina oral 3,5 mg/kg para placebo com um intervalo de transição de \leq 48 semanas, NEDA-3 de 1 ano ocorreu em 44,4% dos pacientes (Figura 23). Isso representa os dados coletados nos anos 3 e 4 após a linha de base do estudo original. Para pacientes desse grupo com um intervalo de transição de > 48 semanas, NEDA-3 de 1 ano foi alcançado por 31,4% dos pacientes (Figura 23). Isso representa os dados coletados nos anos 4 e 5 após a linha de base do estudo original.

Figura 23: NEDA-3 em 1 ano e 2 anos na extensão do estudo CLARITY de acordo com o intervalo de transição (\leq 48 semanas ou > 48 semanas) entre o estudo CLARITY e a extensão.

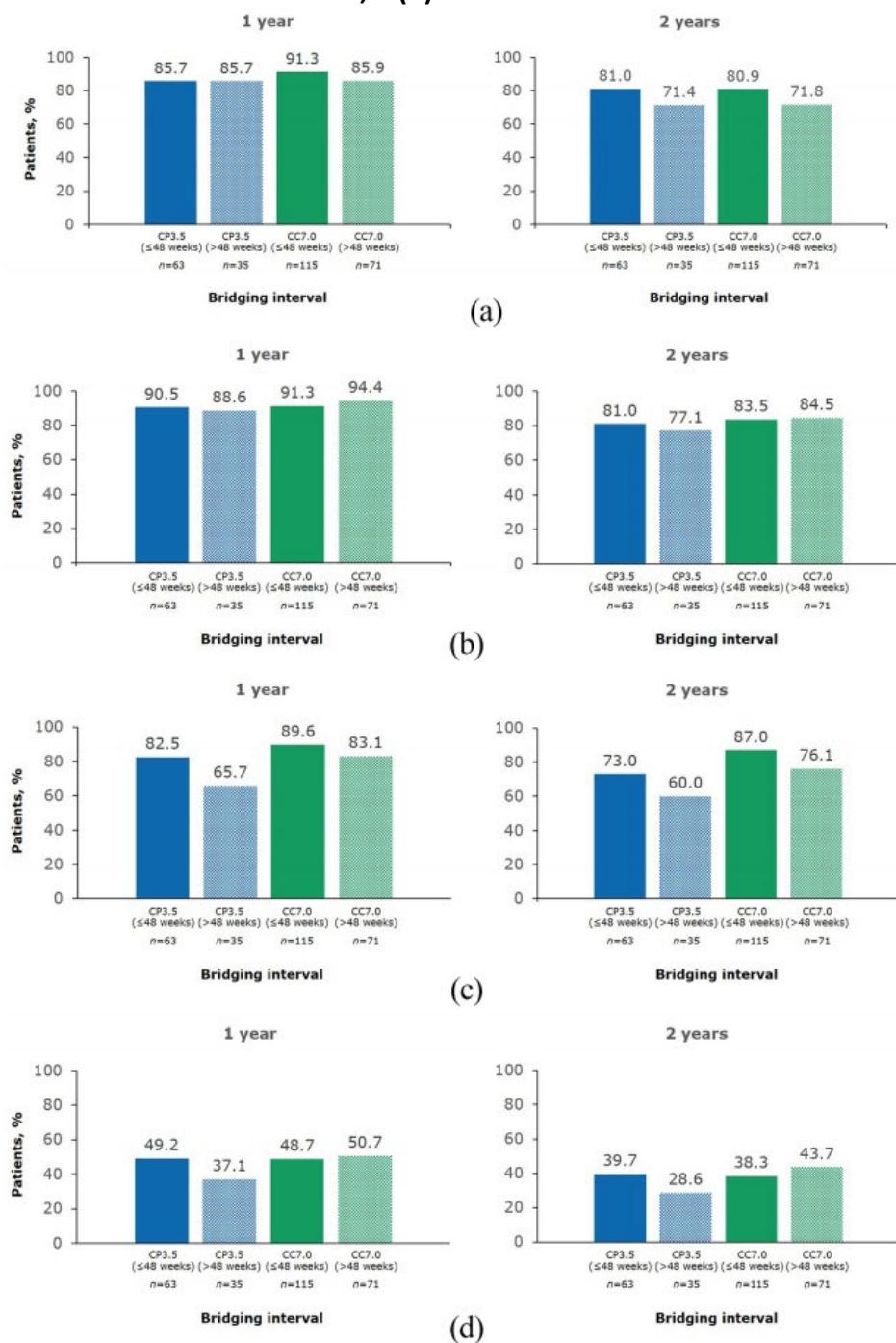


NEDA-3: nenhuma evidência de doença ativa-3 (*no evidence of disease activity*).

Fonte: adaptada de Giovannoni et al., 2022.⁶⁷

Os resultados para a proporção de paciente para cada um dos componentes individuais do NEDA-3 em 1 e 2 anos da extensão do estudo CLARITY de acordo com o intervalo de transição (tempo entre a conclusão do estudo CLARITY e a sua extensão \leq 48 semanas ou > 48 semanas) são demonstrados na Figura 24. No grupo CP 3,5 mg/kg, a proporção de pacientes livre de lesões T1 Gd+, lesões T2 ativas e recidivas foi numericamente menor para aqueles com intervalos de ponte mais longos do que aqueles com intervalos de ponte mais curtos. Em contraste, a proporção de pacientes livres de progressão pela escala EDSS de 6 meses foi numericamente semelhante. No geral, não houve evidência de que o efeito do tratamento no desfecho NEDA-3 difere em relação a duração do intervalo de transição.

Figura 24: Componentes individuais do NEDA-3 em 1 ano e 2 anos na extensão do estudo CLARITY de acordo com o intervalo de transição (≤ 48 semanas ou > 48 semanas) entre o estudo CLARITY e sua extensão. (a) Livre de surto qualificado; (b) Livre de progressão em EDSS em 6 meses; (c) Livre de lesões T1 Gd+; e (d) ausência de lesões T2 ativas.



EDSS: Escala Expandida do Estado de Incapacidade (*Expanded Disability Status Scale*); Gd+: captantes de gadolíneo; NEDA-3: nenhuma evidência de doença ativa-3 (*no evidence of disease activity*).
Fonte: adaptada de Giovannoni et al., 2022.⁶⁷

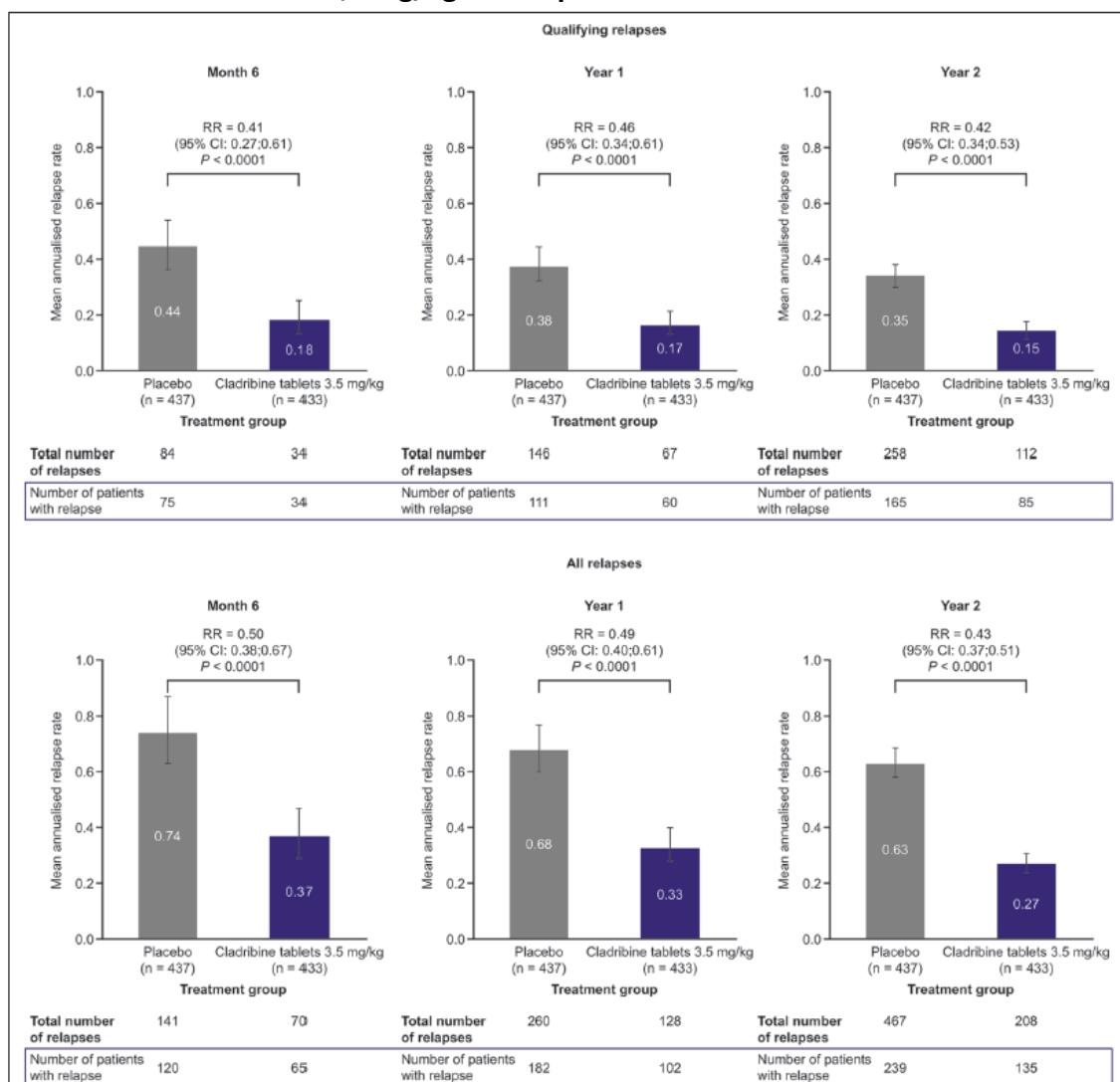
5.3.2.3. **Dados dos estudos CLARITY e CLARITY Extension**

Em análises adicionais,^{69,70} avaliou-se de forma individual e conjunta os dados do estudo CLARITY e de sua extensão para eficácia da cladribina oral pela frequência e gravidade dos surtos e escala EDSS.

De Stefano e colaboradores⁶⁹ avaliaram a frequência e a gravidade dos surtos em pacientes tratados com cladribina oral 3,5mg/kg versus placebo no CLARITY ao longo de 2 anos, no mês 6, ano 1 e ano 2, além da semana 96 da extensão. Os surtos foram avaliados como qualificados e total. Surtos qualificados foram definidos como um aumento de dois pontos em uma ou mais pontuação do *Kurtzke Functional Systems* (KFS), ou um aumento de um ponto em duas ou mais pontuações no KFS (excluindo alterações gastrointestinais, bexiga ou cognição) na ausência de febre com duração de pelo menos 24 horas, e precedido de pelo menos 30 dias de estabilidade ou melhora clínica. Os surtos totais incluíram os qualificados e os não qualificados, que foram os surtos relatados pelo médico que não cumpriam as definições de qualificação. Surtos graves foram definidos por exigirem qualquer tratamento com esteroides ou hospitalização.

Na fase do estudo CLARITY, os pacientes do grupo cladribina oral 3,5 mg/kg tiveram um risco significativamente menor de surto qualificado ou total no mês 6, final do ano 1 e final do ano 2 em comparação com placebo ($p < 0,0001$ para todas as análises; Figura 25). Ao final do ano 2, o risco de surto nos pacientes do grupo cladribina oral 3,5 mg/kg foi semelhante para surto qualificado e total comparado com pacientes recebendo placebo.

Figura 25: Taxas de surto no mês 6, ano 1 e ano 2 para pacientes tratados com cladribina oral 3,5 mg/kg versus placebo no estudo CLARITY.



CI: intervalo de confiança (*confidence interval*); RR: risco relativo.

Fonte: adaptada de Stefano et al., 2021.⁶⁹

No estudo CLARITY, a idade no momento do diagnóstico, a idade no início do estudo e o uso anterior de droga modificadora de doença apresentaram um efeito de covariável significativo na estimativa de taxa anualizada de surto para surto qualificado e total ($p < 0,05$ para todas as análises, Tabela 21). No entanto, nenhuma interação com o tratamento foi observada ($p > 0,05$ para todas as análises), indicando que o efeito do tratamento de comprimidos de cladribina oral 3,5 mg/kg foi independente dessas covariáveis. Não houve efeito estatisticamente significativo para gênero e duração da doença nas taxas anualizadas de surto para surto qualificado e total ($valor-p > 0,05$ para todas as análises).

Tabela 21: Efeitos de covariáveis na estimativa da taxa anualizada de surto (qualificação e geral) para surto em geral e graves no ano 2 do estudo CLARITY.

Covariável	Valor-p do efeito da covariável	Valor-p Interação da covariável com o tratamento
Surto qualificado		
Idade no momento do diagnóstico de esclerose múltipla	0,0011	0,6013
Uso prévio de DMDs	0,0002	0,2738
Duração da doença	0,8770	0,4104
Sexo	0,0783	0,7193
Idade na linha de base	0,0025	0,2911
Total de surtos		
Idade no momento do diagnóstico de esclerose múltipla	0,0096	0,3420
Uso prévio de DMDs	0,0012	0,7858
Duração da doença	0,6667	0,2035
Sexo	0,1538	0,7388
Idade na linha de base	0,0244	0,0843

DMD: droga modificadora de doença.

Fonte: adaptada de Stefano et al., 2021.⁶⁹

Os pacientes no grupo de cladribina oral 3,5 mg/kg tiveram um risco significativamente reduzido de surto (qualificado ou total) que exigiram tratamento com esteroides ou levaram a hospitalização, quando comparados aos pacientes do grupo placebo no mês 6, ano 1 e ano 2 (Tabela 22).

Tabela 22: Taxa anualizada de surto e risco relativo de surto grave no mês 6, ano 1 e ano 2 em pacientes tratados com cladribina oral 3,5 mg/kg versus placebo no estudo CLARITY.

Surto que exigiu:	Tratamento com esteroides		Hospitalização	
	Placebo	Cladribina oral 3,5 mg/kg	Placebo	Cladribina oral 3,5 mg/kg
Surto qualificado				
Mês 6				
ARR (IC 95%)	0,38 (0,30 a 0,48)	0,15 (0,11 a 0,22)	0,23 (0,17 a 0,31)	0,10 (0,06 a 0,16)
RR (IC 95%)	–	0,40 (0,26 a 0,61)	–	0,43 (0,25 a 0,74)
Valor-p	–	<0,0001	–	0,0024
Ano 1				
ARR (IC 95%)	0,32 (0,27 a 0,39)	0,15 (0,11 a 0,19)	0,18 (0,14; 0,22)	0,08 (0,06 a 0,12)
RR (IC 95%)	–	0,45 (0,33 a 0,62)	–	0,46 (0,30 a 0,70)
Valor-p	–	<0,0001	–	0,0004
Ano 2				
ARR (IC 95%)	0,28 (0,25 a 0,32)	0,12 (0,09 a 0,14)	0,16 (0,13; 0,19)	0,06 (0,05 a 0,09)

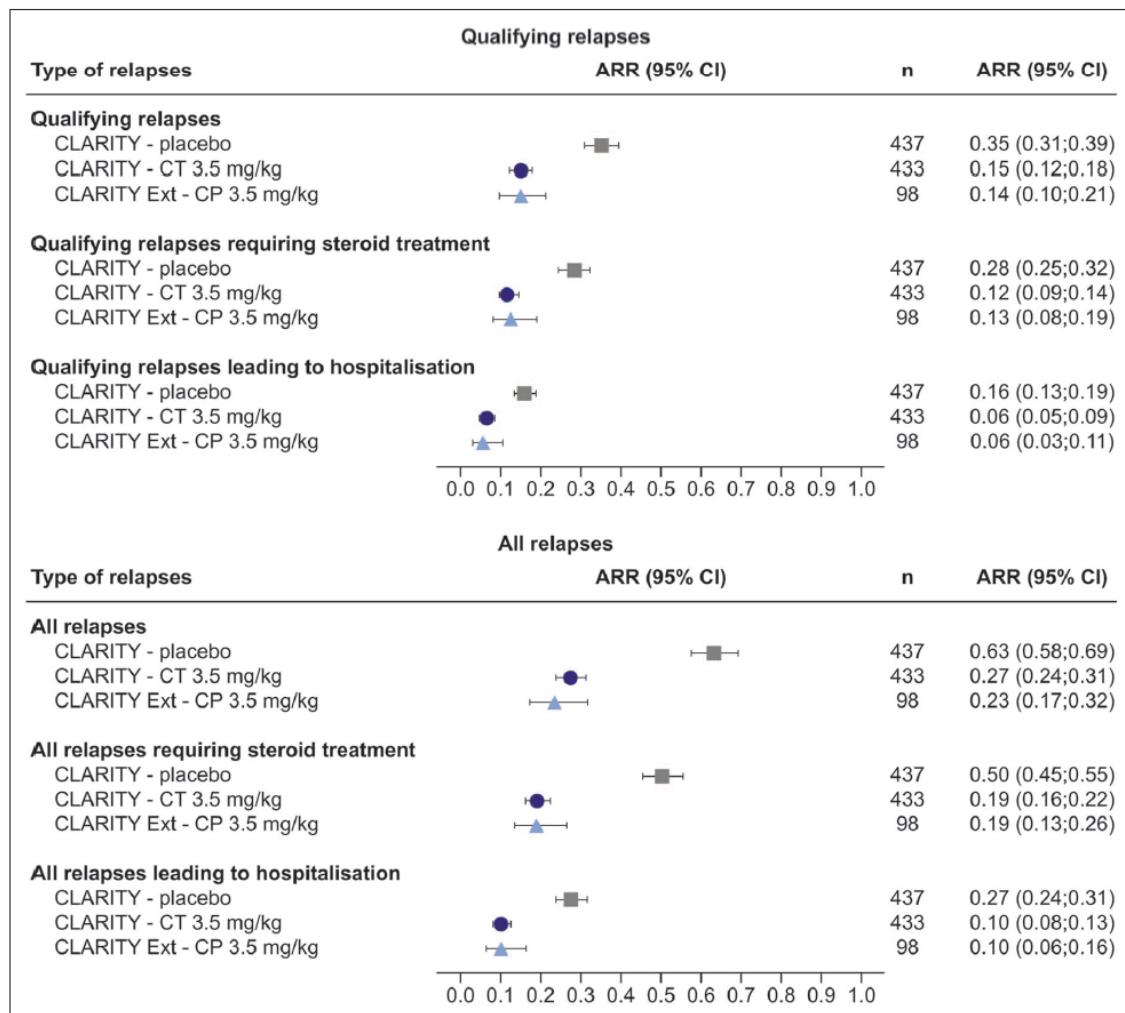
RR (IC 95%)	–	0,41 (0,32 a 0,53)	–	0,41 (0,29 a 0,57)
Valor-p	–	<0,0001	–	<0,0001
Total de surtos				
Mês 6				
ARR (IC 95%)	0,61 (0,51 a 0,73)	0,26 (0,20 a 0,35)	0,35 (0,27; 0,44)	0,15 (0,11 a 0,22)
RR (IC 95%)	–	0,43 (0,31 a 0,60)	–	0,44 (0,29 a 0,68)
Valor-p	–	<0,0001	–	0,0002
Ano 1				
ARR (IC 95%)	0,55 (0,48 a 0,63)	0,23 (0,19 a 0,28)	0,30 (0,25; 0,36)	0,13 (0,09 a 0,17)
RR (IC 95%)	–	0,41 (0,32 a 0,53)	–	0,42 (0,30 a 0,59)
Valor-p	–	<0,0001	–	<0,0001
Ano 2				
ARR (IC 95%)	0,50 (0,45 a 0,55)	0,19 (0,16 a 0,22)	0,27 (0,24; 0,31)	0,10 (0,08 a 0,13)
RR (IC 95%)	–	0,38 (0,31 a 0,46)	–	0,37 (0,29 a 0,48)
Valor-p	–	<0,0001	–	<0,0001

ARR: taxa anualizada de surto (*annualised relapse rate*); IC: intervalo de confiança; RR: risco relativo. O valor-p indica a diferença estatística entre o grupo de cladribina oral 3,5 mg/kg e placebo.

Fonte: adaptada de Stefano et al., 2021.⁶⁹

Na semana 96 da extensão, demonstrou-se que para surto qualificado e total no grupo CP 3,5 mg/kg, 83 (84,7%) e 72 (73,5%) dos pacientes estiveram livres de surto, 85 (86,7%) e 77 (78,6%) estiveram livres de surto que exigiram tratamento com esteroides e 92 (93,9%) e 86 (87,8%) estiveram livres de surto que levaram à hospitalização, respectivamente. Houve uma redução na taxa anualizada de surto qualificado e total no grupo CP 3,5 mg/kg. Esse efeito também foi observado em relação aos episódios de surto qualificado ou total de surtos que requerem tratamento com esteroides ou que levaram à hospitalização (definidos como graves) (Figura 26). As taxas anualizadas de surto total e para surtos qualificados diferiram ligeiramente daquelas publicadas nos estudos de Giovannoni e colaboradores⁴⁴ (CT 3,5 mg/kg: ARR 0,14, IC 95% 0,12 a 0,17) e Giovannoni e colaboradores⁶³ (CP 3,5 mg/ kg: ARR 0,15, IC 95% 0,09 a 0,21). Os seguintes ajustes na metodologia da análise atual explicam essas diferenças: (1) análises do estudo CLARITY: as taxas anualizadas de surto calculadas incluíram dados imputados para pacientes que tiveram episódio de surto após receber medicação de resgate e o modelo de Poisson usado não foi ajustado para a região e (2) análises da extensão do estudo CLARITY: as taxas anualizadas de surto foram calculadas apenas para o período duplo-cego de 96 semanas e não incluíram dados coletados durante o período de intervalo ou 24 semanas período de acompanhamento de segurança.

Figura 26: Taxa anualizada de surto para todos os surtos e surtos graves no estudo CLARITY e na semana 96 da sua extensão (somente no grupo CP 3,5 mg/kg).

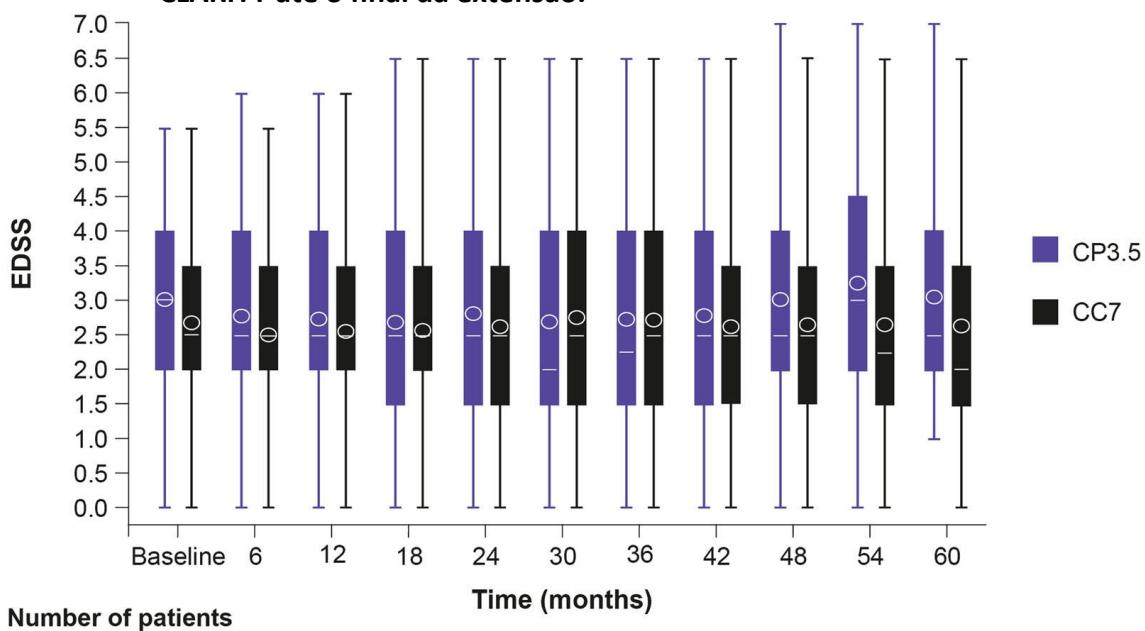


ARR: taxa anualizada de surto (*annualised relapse rate*).

Fonte: adaptada de Stefano et al., 2021.⁶⁹

Na publicação de Giovannoni e colaboradores,⁷⁰ a pontuação da escala EDSS foi realizada em intervalos de 6 meses ao longo de 5 anos no grupo de tratamento CP 3,5 mg/kg, ou seja, do início do estudo CLARITY até a extensão (Figura 27).

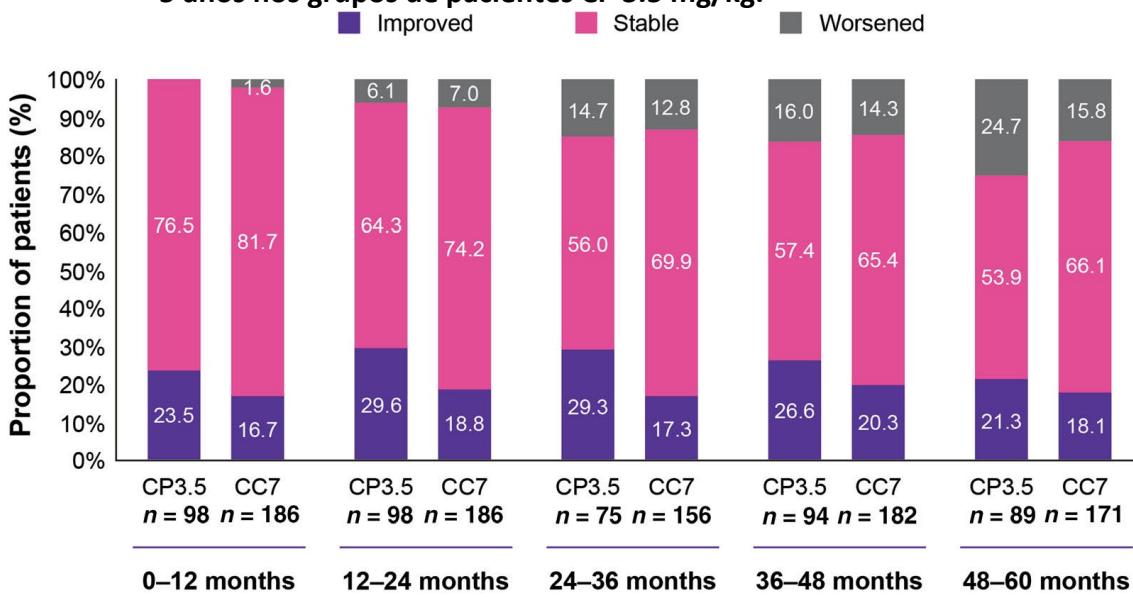
Figura 27: Pontuação da escala EDSS ao longo do tempo desde o início do estudo CLARITY até o final da extensão.



EDSS: Escala Expandida do Estado de Incapacidade (*Expanded Disability Status Scale*).
Fonte: adaptada de Giovannoni et al., 2021.⁷⁰

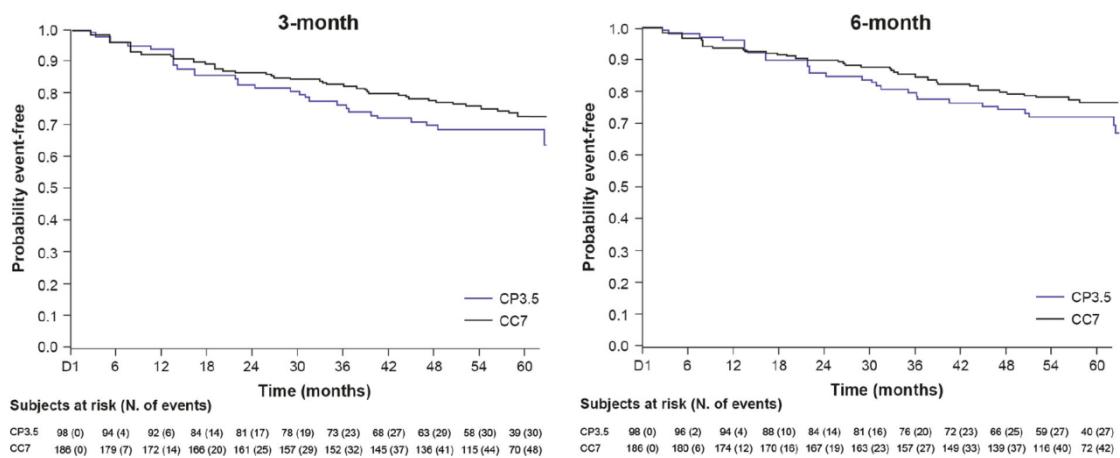
Cinco anos após o início do estudo CLARITY, incluindo o intervalo de transição variável, a pontuação mediana da escala EDSS permaneceu estável em comparação à linha de base para CP 3,5 mg/kg. A mediana da pontuação da escala EDSS permaneceu entre 2,0 e 3,0 até 5 anos no grupo CP 3,5 mg/kg; a média ± DP da pontuação da escala EDSS em 5 anos foi de $3,05 \pm 1,64$ e a média da alteração da linha de base do CLARITY foi de $0,03 \pm 0,98$. A mediana (IC 95%) da pontuação da escala EDSS para pacientes no grupo CP3,5 mg/kg no ano 5 ($n = 69$) foi de 2,5 (2,0 a 3,5) em comparação com 3,0 (2,5 a 3,5) no início do estudo. No grupo CP3,5 mg/kg, a cada ano, a pontuação da EDSS permaneceu estável entre 53,9 a 76,5% dos pacientes, melhorou em 21,3 a 29,6% e piorou em 0 a 24,7% (Figura 28). Nesta análise, a melhora, a piora e a estabilidade do escore EDSS ao longo de 12 meses foram analisadas descritivamente usando o escore mínimo do EDSS para cada período de 12 meses.

Figura 28: Mudança na pontuação da escala EDSS em cada período de 12 meses até 5 anos nos grupos de pacientes CP 3.5 mg/kg.



Durante o ano 5, a estabilidade a partir da escala EDSS foi observada em 48 (53,9%) pacientes, melhora em 19 (21,3%) e piora em 22 (24,7%) no grupo CP 3,5 mg/kg (n = 89). Nesse grupo, menos de 31% dos pacientes atingiram progressão confirmada pela escala EDSS de 3 meses no ano 5 (Figura 29). Um padrão semelhante foi observado com o tempo até a progressão confirmada pela escala EDSS de 6 meses, com menos de 30% dos pacientes tendo uma progressão confirmada no ano 5.

Figura 29: Tempo para piora confirmada pela escala EDSS de 3 e 6 meses desde a entrada no estudo CLARITY.



5.4. Risco de viés dos estudos incluídos

A avaliação do risco de viés do estudo incluído, realizada de acordo com a ferramenta RoB 2.0,⁶¹ é apresentada na Figura 30. No estudo CLARITY foram avaliados os desfechos: pacientes livre de surto, taxa anualizada de surto, EDSS, lesões detectadas por ressonância nuclear magnética, NEDA, qualidade de vida, descontinuação do estudo por qualquer motivo, descontinuação do estudo devido a eventos adversos, e mortalidade.

Quase todos os desfechos citados do estudo CLARITY apresentaram baixo risco de viés em todos os domínios.⁴⁴ A exceção ocorreu no domínio 3, no desfecho de qualidade de vida, por haver dados faltantes. Na Tabela 29 são apresentadas as justificativas da avaliação de cada domínio.

Figura 30: Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos.

	D1	D2	D3	D4	D5	Overall
CLARITY - pacientes livres de surto, taxa anualizada de surto, EDSS, lesões detectadas por RNM, NEDA, descontinuação do estudo por qualquer motivo, descontinuação do estudo devido a eventos adversos, e mortalidade	+	+	+	+	+	+
CLARITY - qualidade de vida	+	+	X	+	+	+

Círculos verdes representam baixo risco de viés, círculos amarelos moderado risco de viés e círculos vermelhos representam alto risco de viés.

D1: Viés no processo de randomização;

D2: Desvios da intervenção pretendida;

D3: Viés devido a dados faltantes;

D4: Viés na aferição dos desfechos;

D5: Viés no relato dos desfechos.

RNM: ressonância nuclear magnética; NEDA: nenhuma evidência de atividade de doença.

Fonte: elaboração própria.

Tabela 23: Avaliação do risco de viés para os desfechos do estudo CLARITY (Giovannoni et al., 2010) de acordo com a ferramenta RoB 2.0.

D1: Processo de randomização	D2: Desvios da intervenção pretendida	D3: Dados faltantes	D4: Mensuração do desfecho	D5: Seleção dos resultados reportados
Baixo risco de viés. A geração da sequência de alocação dos pacientes foi adequada e aleatória e o sigilo de alocação foi mantido. Na linha de base, as diferenças observadas entre os grupos não foram sugestivas de problemas no processo de randomização. <i>"Randomization was performed with the use of a central system and a computer-generated treatment randomization code."</i>	Baixo risco de viés. Houve cegamento dos pacientes e dos investigadores que administraram as intervenções. Não foram identificados desvios da intervenção pretendida e a análise principal do estudo foi por intenção de tratar. <i>"To maintain the double-blind nature of the study, all patients within a weight range received the same number of tablets (cladribine or matched placebo). [...] The intention-to-treat population included all patients who underwent randomization"</i>	Baixo risco de viés. Para todos os desfechos, exceto qualidade de vida (alto risco de viés). Os resultados estavam disponíveis para a maior parte dos pacientes, e as perdas não foram substanciais a ponto de impactar os resultados observados. <i>"Overall, 1184 patients (89.3%) completed the 96-week study (398/433 [91.9%] in the cladribine 3.5-mg group, 406/456 [89.0%] in the cladribine 5.25-mg group, and 380/437 [87.0%] in the placebo group.)"</i>	Baixo risco de viés. Os métodos de mensuração dos desfechos foram adequados e os avaliadores dos desfechos estavam cegados. <i>"[...] at each study site, a treating physician reviewed clinical laboratory results and assessed treatment-emergent adverse events and safety in formation, and an independent evaluating physician who was unaware of study-group assignments performed neurologic examinations and determined whether a clinical event fulfilled criteria consistent with a relapse. Evaluators at a central neuroradiology center assessed MRI evaluations in a blinded fashion."</i>	Baixo risco de viés. O protocolo do estudo disponível na plataforma ClinicalTrials.gov (registro NCT00213135) foi avaliado e todos os desfechos planejados foram reportados pelo estudo.

Fonte: elaboração própria.

5.5. Avaliação da certeza da evidência

A avaliação da certeza da evidência de acordo com o sistema GRADE é apresentada na Tabela 24, considerando a população do estudo CLARITY,⁴⁴ para os desfechos pacientes livre de surto, taxa anualizada de surto, EDSS, lesões detectadas por ressonância nuclear magnética, NEDA, qualidade de vida, descontinuação do estudo devido a eventos adversos, e mortalidade. Nessa análise, para os desfechos disponíveis, foi replicada a avaliação realizada pela diretriz conjunta da EAN com a ECTRIMS.⁷¹ Digno de nota, o grupo elaborador do presente relatório concorda com os julgamentos na avaliação da qualidade da evidência apresentado pela diretriz.

Na análise do risco de viés, os desfechos não foram penalizados na maioria dos domínios, visto que o estudo CLARITY apresentou baixo risco de viés em quase todos os domínios avaliados para os desfechos. A exceção é no desfecho de qualidade de vida, onde não houve descrição adequada sobre as perdas do estudo.

O domínio inconsistência não foi penalizado, visto que a síntese de evidência de todos os desfechos inclui apenas um estudo.⁴⁴

Nenhum desfecho foi penalizado quanto à evidência indireta, visto que os componentes da questão PICO de interesse foram aqueles avaliados pelo estudo incluído.⁴⁴ Digno de nota, dados consistentes foram observados no estudo CLARITY, que avaliou pacientes com diagnóstico de esclerose múltipla remitente-recorrente (população semelhante à do presente pedido de incorporação).

Foram apresentadas limitações no domínio imprecisão para três desfechos avaliados: descontinuação do estudo por qualquer motivo, descontinuação do estudo devido a eventos adversos e mortalidade. O desfecho descontinuação do estudo por qualquer motivo foi penalizado pelo baixo número de eventos; o desfecho descontinuação do estudo devido a eventos adversos foi penalizado pelo baixo número de eventos e amplo intervalo de confiança, e; o desfecho mortalidade foi penalizado pelo baixo número de eventos e amplo intervalo de confiança.

Por fim, não foi observado risco de viés de publicação para nenhum dos desfechos avaliados, visto que apenas um estudo foi incluído na síntese de evidência. Em nossa avaliação, além do estudo CLARITY, não foram identificados outros ensaios clínicos com registro no *clinicaltrials.gov* que fossem elegíveis para inclusão.

Na Tabela 25 apresentamos a avaliação GRADE especificamente para a população com EMRR altamente ativa. A qualidade da evidência foi considerada alta para todos os desfechos de eficácia com dados disponíveis para análise. Digno de nota, apesar do número de pacientes incluídos ser relativamente pequeno, houve grande tamanho de efeito (redução maior de 50% no risco) e consistência com os resultados da população geral apresentando, inclusive, maior tamanho de efeito. Assim, não se reduziu o nível de evidência uma vez que não há imprecisão, seguindo a recente abordagem do GRADE para avaliar a imprecisão.⁷²

Tabela 24: Avaliação da qualidade da evidência para a efetividade e segurança de cladribina oral em comparação ao placebo, em pacientes com esclerose múltipla remitente-recorrente, de acordo com a metodologia GRADE.

n de estudos	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Qualidade da evidência	Sumário da evidência
Livre de surto (seguimento 96 semanas)							
1 ECR	não grave	não grave	não grave	não grave	não detectado	⊕⊕⊕⊕ ALTA	Em comparação ao placebo, cladribina oral aumentou em 153% a chance de estar livre de surto (IC 95% 1,87 a 3,43).
Taxa anualizada de surto (seguimento 96 semanas)							
1 ECR	não grave	não grave	não grave	não grave	não detectado	⊕⊕⊕⊕ ALTA	Em comparação ao placebo, cladribina oral reduziu em 57,6% a taxa anualizada de surto.
EDSS (seguimento 96 semanas)							
1 ECR	não grave	não grave	não grave	não grave	não detectado	⊕⊕⊕⊕ ALTA	Em comparação ao placebo, cladribina oral aumentou em 55% a chance de não apresentar alteração na escala EDSS (IC 95% 1,09 a 0,99).
Lesões detectadas por ressonância nuclear magnética (seguimento 96 semanas)							
1 ECR	não grave	não grave	não grave	não grave	não detectado	⊕⊕⊕⊕ ALTA	Em comparação ao placebo, cladribina oral reduziu em 74,4% as lesões detectadas em ressonância magnética (0,43 vs. 1,72; p < 0,001).
Ausência de evidência de atividade da doença – NEDA (seguimento 96 semanas)							
1 ECR	não grave	não grave	não grave	não grave	não detectado	⊕⊕⊕⊕ ALTA	Em comparação ao placebo, cladribina oral aumentou em 328% a chance apresentar ausência de evidência de atividade da doença (IC 95% 3,05 a 6,02).
Melhora clinicamente importante na qualidade de vida - ganho de 0,08 pontos no EQ-5D (seguimento 96 semanas)							
1 ECR	grave ^c	não grave	não grave	Grave	não detectado	⊕⊕oo BAIXA	Em comparação ao placebo, cladribina oral aumento em 26% a chance de alcançar uma diferença mínima clinicamente importante para o EQ-5D.
Descontinuação do estudo devido a eventos adversos (seguimento 96 semanas)							
1 ECR	não grave	não grave	não grave	muito grave ^{a,b}	não detectado	⊕⊕oo BAIXA	Quinze pacientes descontinuaram o tratamento por evento adverso no grupo cladribina oral e nove pacientes no grupo placebo.
Mortalidade (seguimento 96 semanas)							
1 ECR	não grave	não grave	não grave	muito grave ^{a,b}	não detectado	⊕⊕OO	Houve dois óbitos no grupo cladribina oral e dois óbitos no

BAIXA grupo placebo.^d

^a. Tamanho ótimo da informação não atendido (300 eventos para desfechos dicotômicos, e; 400 participantes para desfechos contínuos).

^b. Os intervalos de confiança incluem um efeito nulo e um benefício importante.

^c. Perdas não adequadamente descritas em relação ao desfecho qualidade de vida.

^d. Não foi observada diferença em relação à mortalidade, contudo esse dado é esperado em linha com a história natural da doença, sendo o período de 96 semanas insuficiente para detectar impacto nesse desfecho.

ECR: ensaio clínico randomizado; IC: intervalo de confiança; RR: risco relativo.

Fonte: adaptado de Montalban et al., 2018.⁷¹

Tabela 25: Avaliação da qualidade da evidência para a efetividade e segurança de cladribina oral em comparação ao placebo, em pacientes com esclerose múltipla remitente-recorrente altamente ativa, de acordo com a metodologia GRADE.

n de estudos	Risco de viés	Inconsistência indireta	Evidência	Imprecisão	Viés de publicação	Qualidade da evidência	Sumário da evidência
Taxa anualizada de surto (seguimento 96 semanas)							
1 ECR (n = 289)	não grave	não grave	não grave	não grave ^a	não detectado	⊕⊕⊕⊕ ALTA	Em comparação ao placebo, cladribina oral reduziu em 67% (RR 0,33; IC 95% 0,23 a 0,48) a taxa anualizada de surtos.
Probabilidade cumulativa de surto (tempo até o surto – seguimento 96 semanas)							
1 ECR (n = 289)	não grave	não grave	não grave	não grave ^a	não detectado	⊕⊕⊕⊕ ALTA	Em comparação ao placebo, cladribina oral reduziu em 63% (RR 0,37; IC 95% 0,23 a 0,48) o tempo até o primeiro surto.
EDSS (seguimento 96 semanas)							
1 ECR (n = 289)	não grave	não grave	não grave	não grave ^a	não detectado	⊕⊕⊕⊕ ALTA	Em comparação ao placebo, cladribina oral reduziu em 72% e 82% a chance de não apresentar piora sustentada de respectivamente 3 e 6 meses na escala EDSS (EDSS – piora 3 meses HR: 0,28 [IC 95% 0,15 a 0,54]; EDSS – piora 3 meses HR: 0,18 [IC 95% 0,07 a 0,43])
Lesões detectadas por ressonância nuclear magnética (seguimento 96 semanas)							
1 ECR (n = 289)	não grave	não grave	não grave	não grave ^a	não detectado	⊕⊕⊕⊕ ALTA	Em comparação ao placebo, cladribina oral reduziu em 80% as lesões detectadas em ressonância magnética (RR 0,20; IC 95% 0,14 a 0,29)
Ausência de evidência de atividade da doença – NEDA (seguimento 96 semanas)							
1 ECR (n = 289)	não grave	não grave	não grave	não grave ^a	não detectado	⊕⊕⊕⊕ ALTA	Em comparação ao placebo, cladribina oral aumentou em 628% as chances de apresentar ausência de evidência de atividade da doença (OR 7,82; IC 95% 3,05 a 6,02).

^a. Apesar do número de pacientes incluídos ser relativamente pequeno, houve grande tamanho de efeito (redução maior de 50% no risco) e consistência com os resultados da população geral apresentando, inclusive, maior tamanho de efeito. Assim, não se reduziu o nível de evidência uma vez que não há imprecisão para mostrar que existe um efeito clinicamente relevante.

ECR: ensaio clínico randomizado; HR: hazard ratio; IC: intervalo de confiança; OR: odds ratio; RR: risco relativo.

Fonte: elaboração própria.

5.6. Descrição de evidência complementar sobre a cladribina oral

Serão descritos nesta seção relatos da evidências de eficácia e segurança da cladribina oral que não preencheram os critérios de seleção das revisões sistemáticas apresentadas, mas que são importantes para compor a evidência sobre a medicação.

5.6.1. Estudo MAGNIFY-MS (NCT03364036)

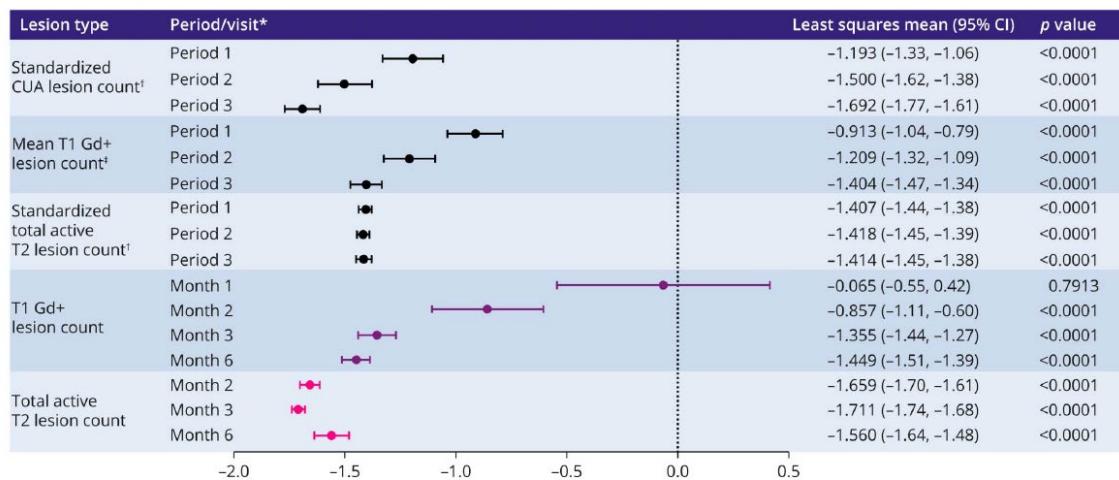
O estudo MAGNIFY-MS (NCT03364036) é um estudo de fase IV, aberto, de braço único (cladribina oral 3,5 mg/kg), que avaliou o início de ação da cladribina oral, em pacientes com EMRR altamente ativa, pela observação de mudanças na contagem de lesões verificadas na RNM cerebral. No artigo de De Stefano e colaboradores⁷³ são relatados resultados dos seis primeiros meses de tratamento.

Foram realizadas RNM no recrutamento, na avaliação basal, e nos meses 1, 2, 3 e 6 após o início do tratamento com cladribina oral, para contagem de lesões combinadas únicas ativas (CUA), definidas pela soma de lesões T1 Gd+ e lesões novas ou lesões T2 crescentes ativas (sem lesões T1 Gd+) durante 6 meses.

Foram incluídos nas análises 270 pacientes que receberam pelo menos uma dose de cladribina oral. A média±DP de idade foi de 37,7±9,75 anos, e a mediana do escore EDSS na avaliação basal foi de 2,0 pontos. Após o início do tratamento foram observadas reduções significativas na média do número de lesões CUA após o mês 1 em comparação a avaliação basal. Entre o mês 1 e o mês 6 (período 1) houve diminuição de 1,193, entre o mês 2 e 6 (período 2) houve diminuição de 1,500, entre o mês 3 e 6 (período 3) houve diminuição de 1,692, todos com p<0,0001 (Figura 31).

A média do número de lesões T1 Gd+ diminuiu a partir do mês 2 quando comparado com a avaliação basal (-0,857 no mês 2, -1,355 no mês 3, e -1,449 no mês 6; todos com p<0,0001). A proporção de pacientes sem lesões CUA aumentou de 52% entre os meses 1 e 6 para 80,5% entre os meses 3 e 6.

Figura 31: Mudança na contagem de lesões cerebrais entre os períodos^a de avaliação verificadas em avaliação de 6 meses do estudo MAGNIFY-MS.



^aPeríodo 1: entre os meses 1-6 pós-baseline; período 2: entre os meses 2-6 pós-baseline; período 3: entre os meses 3-6 pós-baseline.

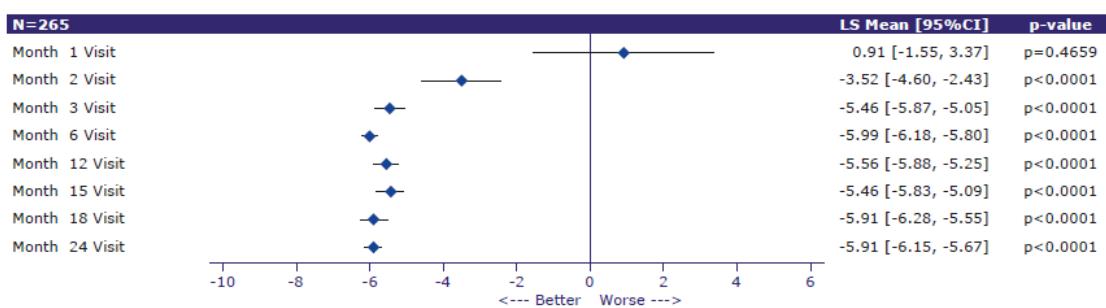
CUA: combinadas únicas ativas; Gd+: captantes de gadolíneo.

Fonte: adaptada de De Stefano et al., 2022.⁷³

Em pôster apresentado por De Stefano e colaboradores⁷⁴ são apresentados os resultados de dois anos do estudo MAGNIFY-MS.

Entre pacientes sem dados perdidos de RNM ($n = 265$) foi verificada redução significativa na contagem anualizada de lesões CUA desde o mês 2, sendo que a maior redução ocorreu no mês 6 e se manteve até a visita do mês 24 (Figura 32). A proporção de pacientes livres de lesões CUA aumentou de 47% na avaliação basal para 86,2% na avaliação de 24 meses.

Figura 32: Mudança na contagem de lesões CUA em relação a avaliação basal, resultados de 2 anos do estudo MAGNIFY-MS.



CUA: combinadas únicas ativas

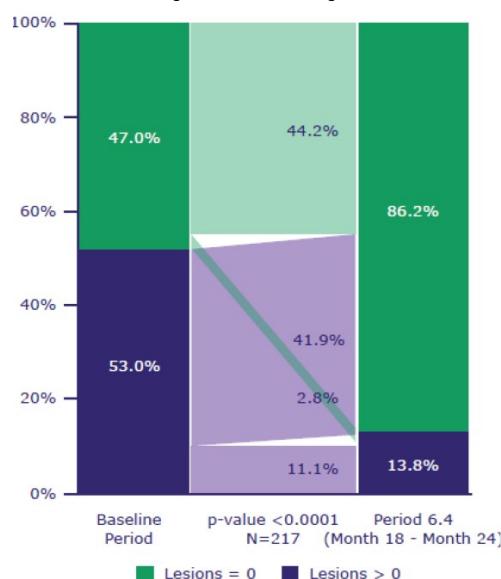
Fonte: adaptada de De Stefano et al., 2022.⁷⁴

A média anualizada de lesões T1 Gd+ e de lesões T2 diminuiu de maneira semelhante ao observado nas lesões CUA, com redução significativa desde o segundo mês de avaliação. Sendo que a proporção de pacientes livres de lesões T1 Gd+ aumentou

de 61,7% na avaliação basal para 92,8% na avaliação de 24 meses. A proporção de pacientes livres de lesões t2 passou de 57,7% para 86,9%.

Redução significante também foi observada na atividade de RNM, com 13,8% pacientes apresentando lesões ao final de 2 anos (Figura 33).

Figura 33: Redução da atividade verificada por RNM nos últimos 6 meses avaliados, em relação a avaliação basal.



RBM: ressonância magnética.

Fonte: adaptada de De Stefano et al., 2022.⁷⁴

São apresentados ainda dados da taxa anualizada de surtos entre os pacientes, que foi de 0,11 (IC 95% 0,08 a 0,15), e do escore EDSS, que se manteve estável na maioria dos pacientes, com mediana de 2,0 pontos.

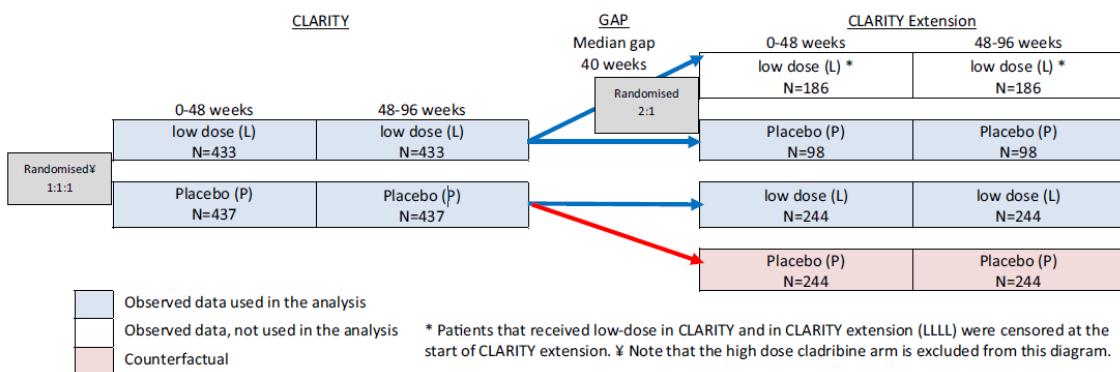
Assim, os autores concluem que o tratamento com cladribina oral mostra um início de ação precoce a partir do segundo mês de administração, com uma redução na contagem de lesões de ressonância magnética (CUA, T1 Gd+ e T2 ativo) verificadas até a última avaliação do mês 24.

5.6.2. Gorrod et al., 2020

Gorrod e colaboradores⁷⁵ apresenta uma análise exploratória usando duas metodologias de ajustes, o *rank preserving structural failure time model* (RPSFTM) e o *iterative parameter estimation* (IPE), para ajuste das trocas de tratamento que ocorreram no CLARITY e sua extensão (pacientes que receberam placebo no CLARITY receberam cladribina oral na extensão, pacientes que receberam cladribina oral no

CLARITY foram randomizados para cladribina oral ou placebo na extensão). O objetivo foi estimar o que teria acontecido após 96 semanas do CLARITY se pacientes que receberam placebo no CLARITY tivessem continuado a usar placebo na extensão (grupo contrafactual, esse cenário não ocorreu por questões éticas), em comparação aos pacientes que receberam cladribina e trocaram para placebo. Esses grupos serão identificados respectivamente por PPPP e LLPP (Figura 34). Os desfechos da comparação desses dois grupos foram progressão da incapacidade em 3 e 6 meses, e primeiro surto qualificado.

Figura 34: Braços dos estudos CLARITY e sua extensão, mais o braço contrafactual, analisado, no estudo de Gorrod et al., 2019.



Fonte: adaptada de Gorrod et al., 2020.⁷⁵

Todas as análises com ajustes (RPSFTM e IPE) geraram HR numericamente menores que os da análise original de ITT (LLPP versus PPPP), embora não haja evidência estatística de redução do benefício do tratamento durante a extensão. As estimativas das análises de RPSFTM e IPE foram semelhantes, porém o HR contrafactual do RPSFTM foi sempre mais próxima a 1, indicando melhor performance (Tabela 26).

Tabela 26: Desfechos da população ITT do CLARITY, extensão, e com as metodologias de ajuste.

	HR (IC 95%)	HR do teste contrafactual
Tempo até progressão de incapacidade de 3 meses		
ITT extensão (LLPP vs. PPPP)	0,67 (0,52 a 0,87)	-
CLARITY ITT (cladribina oral 3,5mg/kg vs. placebo)	0,60 (0,41 a 0,87)	-
RPSFTM (LLPP vs. PPPP)	0,62 (0,46 a 0,84)	1,00
IPE (LLPP vs. PPPP)	0,62 (0,45 a 0,83)	0,94
Tempo até progressão de incapacidade de 6 meses		
ITT extensão (LLPP vs. PPPP)	0,67 (0,50 a 0,90)	-
CLARITY ITT (cladribina oral 3,5mg/kg vs. placebo)	0,58 (0,40 a 0,83)	-
RPSFTM (LLPP vs. PPPP)	0,62 (0,44 a 0,88)	1,01

IPE (LLPP vs. PPPP)	0,62 (0,43 a 0,87)	0,98
Tempo até o primeiro surto qualificado		
ITT extensão (LLPP vs. PPLL)	0,53 (0,43 a 0,67)	-
CLARITY ITT (cladribina oral 3,5mg/kg vs. placebo)	0,44 (0,34 a 0,58)	-
RPSFTM (LLPP vs. PPPP)	0,48 (0,36 a 0,62)	1,00
IPE (LLPP vs. PPPP)	0,48 (0,37 a 0,62)	0,95

HR: *Hazard ratio*; ITT: *intention to treat*; IPE: *iterative parameter estimation*; LLPP: cladribina oral 3,5mg/kg no CLARITY e placebo na extensão; PPLL: placebo no CLARITY e cladribina oral 3,5mg/kg na extensão; PPPP: placebo no CLARITY e na extensão; RPSFTM: *rank preserving structural failure time model*.

Fonte: adaptada de Gorrod et al., 2020.⁷⁵

Os autores concluíram que essas análises ajudam a prover evidência a longo prazo em situações em que não é possível o uso de placebo na extensão do estudo.

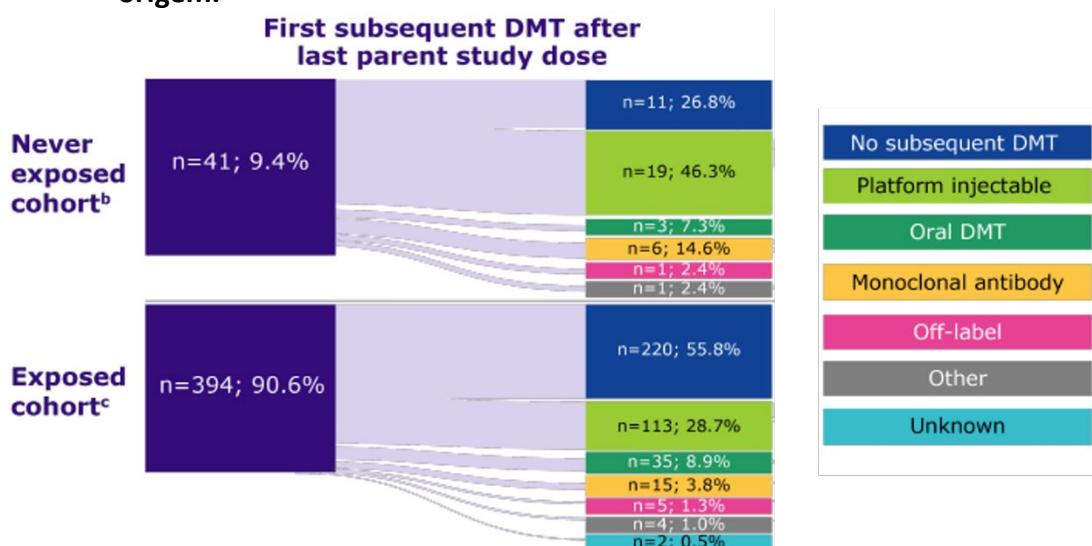
5.6.3. Estudo CLASSIC-MS (NCT03961204)

Ainda em relação a eficácia da cladribina oral, Giovannoni e colaboradores,⁷⁶ publicaram no formato de resumo de congresso, dados do estudo CLASSIC-MS (NCT03961204). O CLASSIC-MS é um estudo de fase IV, conduzido em pacientes com EMRR incluídos nos estudos CLARITY e CLARITY Extension, e pacientes com primeiro evento desmielinizante que participaram do ORACLE-MS. Esta análise inclui pacientes que participaram do CLARITY, independente da participação na extensão do estudo, e que receberam pelo menos um curso de tratamento com cladribina oral ou placebo. O objetivo primário foi avaliar a mobilidade em longo prazo (não haver necessidade de uso de cadeira de rodas ou estar acamado, ou seja, EDSS < 7 nos 3 meses anteriores a primeira visita no CLASSIC-MS), e o desfecho secundário foi o status de incapacidade em longo prazo (não haver necessidade de uso de qualquer dispositivo ambulatorial, ou seja, EDSS < 6 desde a última dose de medicação no estudo de origem).

A população do CLASSIC-MS que participou previamente do CLARITY/extensão foi de 435 pacientes, 67,8% mulheres, que na avaliação basal apresentaram média ± DP do escore EDSS de $3,87 \pm 2,07$, mediana de 20,7 anos (amplitude de 13,9 a 46,5) de duração da doença e mediana de 10,9 anos (amplitude de 9,3 a 14,9) desde a última dose de medicação no estudo de origem. Entre esses pacientes, 90,6% (n=394) foram expostos à cladribina oral durante o CLARITY/extensão, 160 destes na dose aprovada em bula, os 9,4% restantes (n=41) nunca foram expostos a cladribina oral.

Após o tratamento inicial com a cladribina oral, 55,8% dos pacientes mantiveram em remissão (período mediano de 10,9 anos), não necessitando utilizar outra DMD (Figura 35).

Figura 35: Primeira DMD após última dose de medicação recebida no estudo de origem.

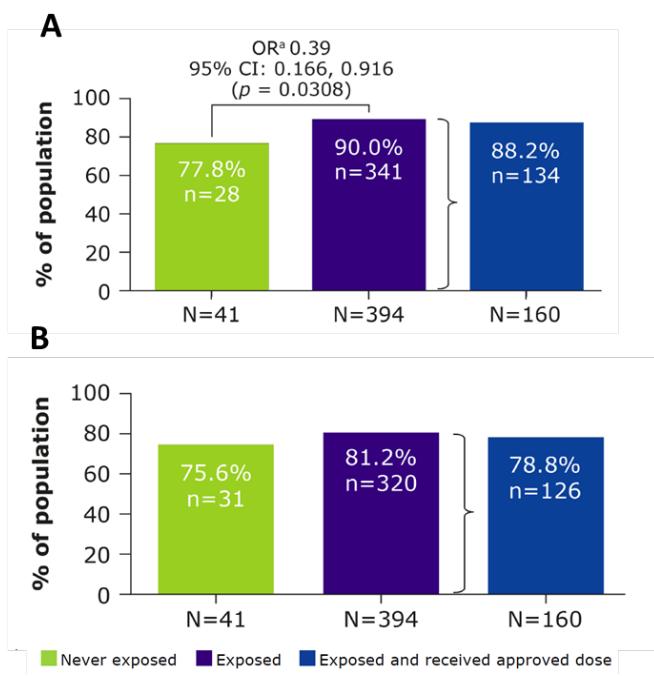


DMD: droga modificadora de doença.

Fonte: adaptada de Giovannoni et al., 2021.⁷⁶

A proporção de pacientes sem uso de cadeira de rodas/acamados nos três meses anteriores à primeira visita do estudo CLASSIC-MS foi de 90% nos pacientes previamente expostos à cladribina oral e de 77,8% entre os não expostos. A proporção de pacientes sem necessidade de uso de qualquer dispositivo ambulatorial desde a última dose do estudo de origem foi de 81,2% nos pacientes previamente expostos à cladribina oral e de 75,6% entre os não expostos (Figura 36).

Figura 36: Desfechos primário e secundário do estudo CLASSIC-MS. A) mobilidade em longo prazo (EDSS < 7). B) Status de incapacidade a longo prazo EDSS < 6).



Fonte: adaptada de Giovannoni et al., 2021.⁷⁶

5.6.4. Cook et al., 2019

Com o objetivo de caracterizar o perfil de segurança de cladribina oral em pacientes com EM Cook e colaboradores⁷⁸ reportaram os resultados de uma análise integrada dos estudos fase III CLARITY, CLARITY *Extension*, ORACLE-MS e do estudo observacional PREMIERE (pacientes identificados como coorte de monoterapia oral). Neste estudo também foram avaliados os eventos reportados em coortes de pacientes expostos à cladribina oral, além do estudo ONWARD (pacientes identificados como coorte de expostos). Na coorte de expostos houve grande heterogeneidade de dose e administração. Portanto, aqui serão descritos dados na coorte de monoterapia oral, por ser a forma de administração aprovada em bula.

Foram incluídos 923 pacientes no grupo cladribina oral e 641 no grupo placebo na coorte de monoterapia oral. As taxas de incidências dos eventos são todas apresentadas com ajuste para 100 pessoas-anos.

A taxa de incidência de eventos adversos foi de 103,29 por 100 pessoas-ano para cladribina oral e de 94,26 por 100 pessoas-ano para placebo. Os eventos adversos emergentes do tratamento com cladribina oral mais comuns foram dor de cabeça (8,71

por 100 pessoas-ano). Considerando eventos hematológicos, a maior taxa foi de linfopenia (7,94 por 100 pessoas-ano).

A taxa de eventos que levaram à descontinuação do tratamento foi baixa em ambos os grupos (2,07 por 100 pessoas-ano para cladribina oral e 1,05 para o placebo). O número de pacientes que foi a óbito por eventos adversos foi semelhante nos dois grupos (0,26 e 0,25 por 100 pessoas-ano para cladribina oral e placebo, respectivamente). Eventos adversos sérios foram reportados em uma taxa de 4,0 por 100 pessoas-ano no grupo cladribina oral e de 3,57 por 100 pessoas-ano para placebo.

As análises finais da segurança da cladribina oral nestes estudo são relatadas por Leist e colaboradores,⁷⁹ descritas a seguir.

Ademais, não houve diferença na incidência de neoplasias nessa análise. Análise suplementar pareada com dados do *Global Cancer Observatory* (GLOBOCAM) mostrou taxas semelhantes de eventos de neoplasia observado com cladribina em relação ao esperado na população geral.⁸⁰

5.6.5. Leist et al., 2020

Em relação a segurança da cladribina oral avaliada a longo prazo, Leist e colaboradores,⁷⁹ reportaram os resultados finais da análise integrada dos estudos CLARITY, CLARITY Extension, ORACLE-MS e PREMIERE.

Uma proporção maior de pacientes tratados com cladribina oral apresentou eventos adversos graves n = 133 (14,4%) quando comparado ao placebo n = 68 (10,6%). Sendo que a taxa de incidência de eventos graves por 100 pessoas-ano foi de 3,8 no grupo cladribina oral e de 3,05 no placebo (Tabela 27).

Tabela 27: Eventos adversos sérios reportados no estudo de Leist et al., 2020.

	Placebo (n = 641)		Cladribina oral (n = 923)			
	n	Total de pessoas-ano	EAs ajustados por 100 pessoas-ano	n	Total de pessoas-ano	EAs ajustados por 100 pessoas-ano
Pelo menos um EA emergente do tratamento	68	2226,2	3,05	133	3498,1	3,80
Doenças cardíacas	6	2410,4	0,25	7	3917,4	0,18
Doenças endócrinas	4	2411,2	0,17	3	3929,3	0,08
Massas tireoidianas	3	2412,2	0,12	1	3934,5	0,03
Doenças do olho	3	2418,2	0,12	3	3927,8	0,08
Doenças gastrointestinais	3	2403,0	0,12	11	3895,9	0,28
Doenças gerais e relacionadas ao local de administração	3	2413,0	0,12	6	3930,4	0,15
Doenças hepatobiliares	3	2413,0	0,12	6	3930,1	0,15
Lesões, envenenamento, e complicações do procedimento	5	2397,6	0,21	17	3885,1	0,44
Investigações	6	2402,7	0,25	14	3883,7	0,36
Aumento da creatinofosfoquinase sérica	4	2418,1	0,17	7	3908,0	0,18
Doenças do tecido músculo esquelético e conectivo	3	2415,7	0,12	6	3919,2	0,15
Doenças do sistema nervoso	6	2411,7	0,25	12	3896,1	0,31
Condições da gravidez, puerpério e perinatal	7	2407,1	0,29	9	3901,8	0,23
Aborto espontâneo	3	2416,6	0,12	2	3935,1	0,05
Gravidez	3	2413,5	0,12	1	3930,5	0,03
Doenças psiquiátricas	5	2411,7	0,21	4	3929,5	0,10
Doenças renais e urinárias	3	2414,1	0,12	3	3927,0	0,08
Doenças do sistema reprodutor e da mama	3	2411,6	0,12	8	3897,1	0,21
Doenças respiratória, torácica e mediastinal	4	2410,3	0,17	8	3903,6	0,20
Procedimentos cirúrgicos e médicos	3	2408,4	0,12	6	3915,6	0,15

EA: evento adverso.

Fonte: adaptado de Leist et al., 2020.⁷⁹

Entre os eventos sérios de interesse especial a linfopenia ocorreu em quatro pacientes no grupo cladribina oral, classificados como graves, não houve casos no grupo placebo. Infecções ocorreram em uma taxa de 0,6 por 100 pessoas ano no grupo cladribina oral e 0,42 no grupo placebo. Dois casos de herpes zóster graves foram reportados, no grupo cladribina oral, não foram reportados casos no grupo placebo (Tabela 28).

Tabela 28: Eventos adversos sérios de interesse especial reportados no estudo de Leist et al., 2020.

	Placebo (n = 641)		Cladribina oral (n = 923)	
	n	Total de pessoas-ano	n	Total de pessoas-ano
Doenças do sangue e do sistema linfático	0	2421,5	0	3912,7 0,26
Linfopenia	0	2421,5	0	3925,4 0,10
Infecções e infestações	10	2395,8	0,42	3857,2 0,60
Abscesso anal	0	2421,5	0	3932,5 0,03
Apendicite	2	2419,0	0,08	3930,8 0,03
Abscesso na mama	0	2421,5	0	3933,2 0,03
Hepatite crônica	1	2414,9	0,04	3936,7 0
Sinusite crônica	1	2419,6	0,04	3936,7 0
Diverticulite	0	2421,5	0	3936,5 0,03
Erisipela	1	2414,5	0,04	3936,7 0
Gastroenterite	0	2421,5	0	3933,2 0,03
Herpes zóster	0	2421,5	0	3929,7 0,05
Infecção	0	2421,5	0	3936,6 0,03
Influenza	0	2421,5	0	3935,2 0,03
Miocardite bacteriana	1	2419,7	0,04	3936,7 0
Peritonite	0	2421,5	0	3929,8 0,03
Cisto pilonidal	0	2421,5	0	3929,0 0,03
Pneumonia	3	2415,2	0,12	3907,4 0,15
Tuberculose pulmonar	0	2421,5	0	3933,6 0,03
Pielonefrite	0	2421,5	0	3927,2 0,05
Salpingo-ooforite	0	2421,5	0	3934,6 0,03
Abscesso subcutâneo	0	2421,5	0	3936,4 0,03
Tuberculose	0	2421,5	0	3936,7 0,03
Abscesso uretral	1	2421,4	0,04	3936,7 0
Infecção do trato urinário	1	2419,9	0,04	3923,4 0,10
Doenças da pele e do tecido subcutâneo	1	2420,5	0,04	3934,5 0,08
Rash generalizado	0	2421,5	0	3936,6 0,03

EA: evento adverso.

Fonte: adaptado de Leist et al., 2020.⁷⁹

A incidência de neoplasias, também considerada de interesse especial, foi equilibrada entre os grupos do estudo, com uma taxa de incidência de 0,26 por 100 pessoas-ano no grupo cladribina oral e de 0,12 por 100 pessoas-ano no placebo.

Não foram observadas diferenças na incidência geral de infecções entre os grupos, exceto para a infecção herpética, que foi mais frequente no grupo cladribina oral (taxa de incidência de 1,61 por 100 pessoas-ano no grupo cladribina oral e de 0,81 por 100 pessoas-ano no placebo) (Tabela 29).

Tabela 29: Infecções e infestações de interesse especial reportados no estudo de Leist et al., 2020.

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

EA: evento adverso.

Fonte: adaptado de Leist et al., 2020.⁷⁹

Os autores concluíram que não houve novos achados maiores de segurança, e as análises ajustadas para pessoas-ano não alteraram significativamente o perfil de segurança de cladribina oral.

5.6.6. CLARIFY (NCT03369665)

O estudo CLARIFY é um estudo de fase IV, multicêntrico, de braço único, que investiga o efeito da cladribina oral na qualidade de vida de pacientes com EMRR altamente ativa. No artigo de Brochet e colaboradores⁸¹ são relatados os dados de uma análise interina de seis meses de tratamento em relação a satisfação ao tratamento, segurança e tolerabilidade à cladribina oral.

A satisfação com o tratamento foi avaliada com o *questionário Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication* (TSQM), o qual possui uma escala de 0 a 100, onde maior pontuação indicação maior satisfação.

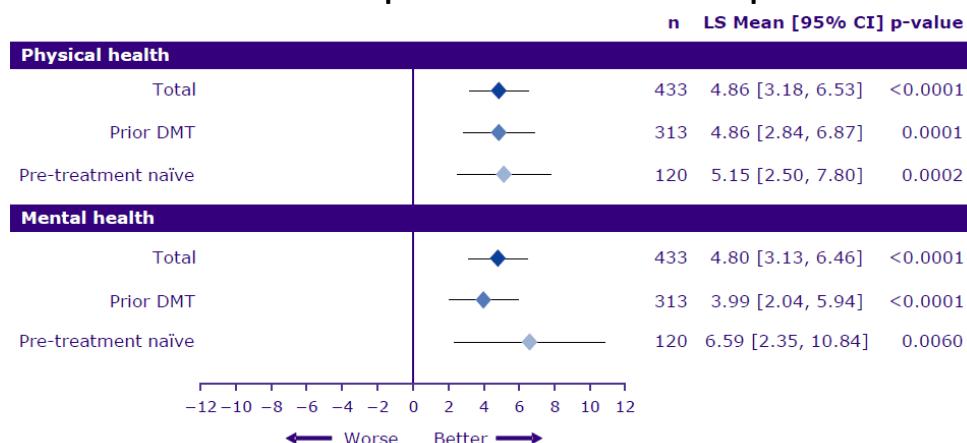
Foram incluídos nesta análise 482 pacientes, com idade média de 37,4 anos, a mediana (intervalo) do EDSS foi de 2,5 (0; 5) e 71% fizeram uso prévio de DMD. Durante os primeiros seis meses de tratamento, o escore médio (DP) global de satisfação foi de 70,4 (18,5). Na população de pacientes sem uso prévio de DMD o escore foi de 69,5 (18,7) e entre os que fizeram uso prévio de DMD o escore foi de 70,8 (18,4).

Um total de 275 pacientes (57,1%) relatou pelo menos um evento adverso e nove pacientes (1,9%) tiveram evento adverso sério, sendo quatro deles considerados relacionados ao tratamento (overdose). A maioria dos casos de linfopenia observados foram de grau 1 ou 2, e nenhuma linfopenia de grau 4 foi relatada. Um paciente teve um evento adverso que levou a descontinuação do tratamento. Não houve óbitos durante o período de análise.

Em pôster apresentado no congresso ECTRIMS por Solari e colaboradores,⁶⁰ são descritos os resultados finais da análise de dois anos de qualidade de vida em pacientes com EM altamente ativa do estudo CLARIFY, avaliada pelo instrumento *Multiple Sclerosis Quality of Life (MSQoL)-54*. Os resultados são apresentados para o total de pacientes avaliados e para dois subgrupos, pacientes que receberam DMD antes da cladribina oral ($n = 348$) e pacientes que não receberam DMD previamente ($n = 134$).

Foi verificada melhora estatisticamente significativa com o uso da cladribina oral ($p \leq 0,0001$) em relação a avaliação basal, tanto para o componente físico do MSQoL-54 como para o mental, nos dois subgrupos avaliados (Figura 37).

Figura 37: Mudança entre a avaliação basal e de 24 meses, no escore físico e mental do MSQoL-54, de acordo com os subgrupos de pacientes com EM altamente ativa que receberam ou não DMD previamente à cladribina oral.

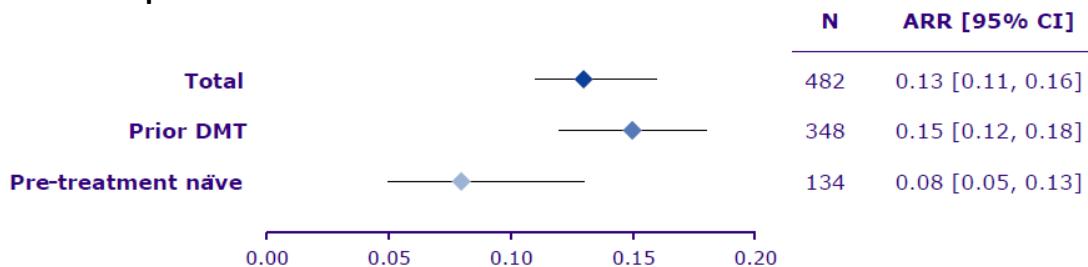


DMD: droga modificadora de doença.

Fonte: adaptada de Solari et al., 2022.⁶⁰

No mesmo pôster, Solari e colaboradores apresentam dados da taxa anualizada de surto (Figura 38) e do escore EDSS ao longo de 24 meses (Figura 39).

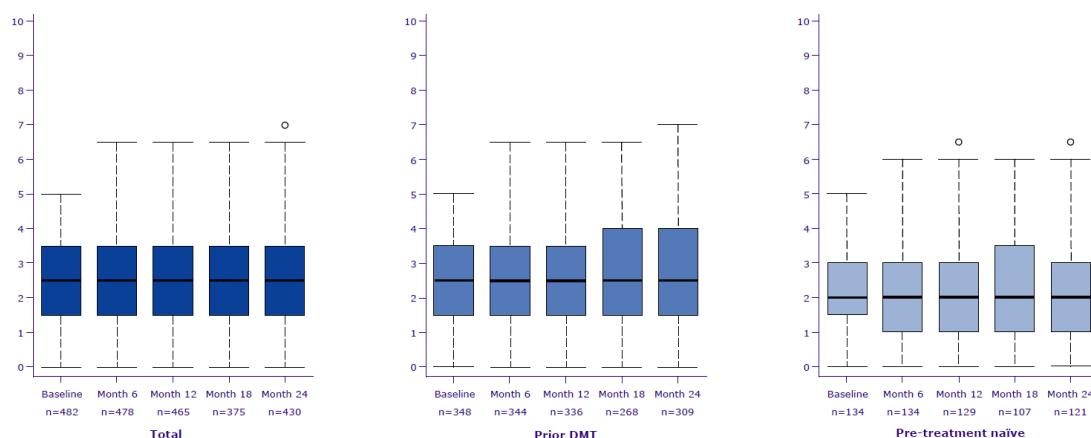
Figura 38: Taxa anualiza de surto qualificados de acordo com os subgrupos de pacientes com EM altamente ativa que receberam ou não DMD previamente à cladribina oral.



DMD: droga modificadora de doença.

Fonte: adaptada de Solari et al., 2022.⁶⁰

Figura 39: Escore EDSS de acordo com os subgrupos de pacientes com EM altamente ativa que receberam ou não DMD previamente à cladribina oral.



EM: esclerose múltipla; EDSS: Escala Expandida do Estado de Incapacidade (*Expanded Disability Status Scale*); DMD: droga modificadora de doença.

Fonte: adaptada de Solari et al., 2022.⁶⁰

Também são relatados dados de segurança, os eventos adversos mais frequentes foram dor de cabeça, linfopenia e nasofaringite. A maior parte dos eventos de linfopenia foram grau 1 ou 2, linfopenia grau 3 foi observada em 19,7% dos pacientes e não houve registro de grau 4. Eventos adversos relacionados ao tratamento ocorreram em 39,4% dos pacientes, sendo a maior parte deles classificados como leve. Eventos adversos sérios relacionados ao tratamento ocorreram em 1,0% dos pacientes, e 1,9% dos pacientes tiveram algum evento que levou a descontinuação permanente do tratamento (Tabela 30).

Tabela 30: Desfechos de segurança relatados na avaliação de dois anos do estudo CLARIFY.

	Sem tratamento prévio (n = 134)	Com tratamento prévio (n = 348)	Total (n = 482)
Qualquer evento adverso	109 (81,3)	267 (76,7)	376 (78,0)
Leve	55 (41,0)	136 (39,1)	191 (39,6)
Moderado	47 (35,1)	122 (35,1)	169 (35,1)
Grave	7 (5,2)	9 (2,6)	16 (3,3)
Evento adverso relacionado ao tratamento	53 (39,6)	137 (39,4)	190 (39,4)
Leve	33 (24,6)	67 (19,3)	100 (20,7)
Moderado	17 (12,7)	66 (19,0)	83 (17,2)
Grave	3 (2,2)	4 (1,1)	7 (1,5)
Qualquer evento adverso sério	8 (6,0)	18 (5,2)	26 (5,4)
Evento adverso sério relacionado ao tratamento	2 (1,5)	3 (0,9)	5 (1,0)
Evento adverso levando a descontinuação do tratamento	1 (0,7)	8 (2,3)	9 (1,9)

DMD: droga modificadora de doença.

Fonte: adaptada de Solari et al., 2022.⁶⁰

6. EVIDÊNCIAS SOBRE EFICÁCIA E SEGURANÇA DO NATALIZUMABE



6.1. Sumário de resultados

Na revisão sistemática foram identificados 10 artigos, correspondendo ao estudo AFFIRM e ao estudo de Saída e colaboradores, e suas extensões.

O estudo AFFIRM avaliou 942 pacientes com EMRR, sendo 627 em uso de natalizumabe IV na dose de 300 mg e 315 no grupo placebo, por um período de 116 semanas. Nesse estudo, o natalizumabe reduziu o risco de surtos em 59% (HR 0,41; IC 95% 0,34 a 0,51; qualidade da evidência alta). A taxa anualizada de surto foi de 0,81 (IC 95% 0,67 a 0,97) no grupo placebo e 0,26 (IC 95% 0,21 a 0,32) com natalizumabe, representando uma redução relativa de 68% com tratamento com natalizumabe (valor $p < 0,0010$; qualidade da evidência alta). O houve progressão sustentada (EDSS por 3 meses) em 2 anos foi de 29,6% para pacientes que receberam placebo versus 18,7% que receberam natalizumabe, representando uma redução de 42% (HR 0,58; IC 95% 0,43 a 0,77; qualidade da evidência alta). Atribuída ao natalizumabe, houve uma redução de 76% e 83% no número médio de novas lesões hipointensas em T1 e novas lesões em T2, respectivamente (qualidade da evidência alta). A taxa de eventos adversos foi semelhante entre os grupos. O estudo de Saida e colaboradores avaliou apenas 94 pacientes, por um período de 24 semanas, apresentando resultados semelhantes.

No estudo AFFIRM, subgrupo de 209 pacientes possuam EMRR altamente ativa, apesar da definição no estudo diferir um pouco da atual definição do PCDT (definição no estudo: ≥ 2 surtos no ano anterior ao estudo, além de pelo menos 1 lesão captante de gadolinio em T1). Nessa população o natalizumabe apresentou resultados semelhantes aos da população geral. Em comparação ao placebo, natalizumabe reduziu em 81% ($p < 0,001$) a taxa anualizada de surtos (qualidade da evidência alta), 75% (HR 0,25; IC 95% 0,16 a 0,39) a probabilidade cumulativa de surto (qualidade da evidência alta), reduziu em 64% (HR 0,36; IC95% 0,17 a 0,76) a chance de não apresentar piora sustentada de 6 meses na escala EDSS, além de reduzir também em 69% ($p < 0,001$) e em 78% ($p < 0,001$) novas lesões T1-hipointensas e lesões T2 respectivamente (qualidade da evidência alta).

6.2. Metodologia

6.2.1. Questão de pesquisa

A pergunta de pesquisa da segunda revisão sistemática, estruturada no formato PICOT (população, intervenção, comparador, desfecho e tipo de estudo), é apresentada na Tabela 31.

Tabela 31: Questão de pesquisa estruturada no formato PICOT

P (população)	Pacientes com diagnóstico de esclerose múltipla remitente-recorrente altamente ativa
I (intervenção)	Natalizumabe
C (comparador)	Placebo
O (desfecho)	Eficácia primário: surtos (considerando taxa de surtos, recidiva ou manutenção da resposta). Eficácia - secundários: incapacidades (incluindo EDSS), lesões identificadas por ressonância, NEDA, qualidade de vida. Segurança: eventos adversos.
T (tipo de estudo)	Ensaio clínico randomizado, incluindo estudos de extensão.

Fonte: elaboração própria.

6.2.2. Bases de dados e estratégia de busca

Foi realizada busca nas bases de dados MEDLINE (via PubMed), Embase e Cochrane CENTRAL, no dia 28 de novembro de 2022. A estratégia de busca foi construída com sensibilidade maximizada. Não foram incluídos filtros com restrições de data e idioma de publicação. As estratégias de busca completas, para cada base de dados, são apresentadas na Tabela 32.

Tabela 32: Estratégias de busca completas para identificação de evidência sobre a eficácia e segurança de natalizumabe.

Identificador	Estratégia	Hits
MEDLINE (via PubMed)		
#1 Esclerose múltipla	("Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting"[Mesh] OR "Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting" OR "Multiple Sclerosis, Relapsing Remitting" OR "Remitting-Relapsing Multiple Sclerosis" OR "Multiple Sclerosis, Remitting-Relapsing" OR "Remitting Relapsing Multiple Sclerosis" OR "Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis" OR "Multiple Sclerosis, Acute Relapsing" OR "Acute Relapsing Multiple Sclerosis")	10.013
#2 natalizumabe	"Natalizumab"[Mesh] OR "Natalizumab" OR "Antegren" OR "tysabri"	3.097
#3 Ensaios clínicos randomizados	randomized controlled trial[Publication Type] OR randomized[Title/Abstract] OR placebo[Title/Abstract]	980.459
#4 Combinação	#1 AND #2 AND #3	132

Embase		
#1 Esclerose múltipla	'relapsing-remitting' OR 'relapsing remitting multiple sclerosis'/exp OR 'relapsing remitting multiple sclerosis' OR 'relapsing-remitting multiple sclerosis'/exp OR 'relapsing-remitting multiple sclerosis' OR ('multiple sclerosis' AND (relapsing OR remitting))	157.770
#2 natalizumabe	'natalizumab':ti,ab OR '100226':ti,ab OR 'an100226':ti,ab OR 'antegren':ti,ab OR 'bg 0002':ti,ab OR 'bg0002':ti,ab OR 'dst356a1':ti,ab OR 'dst356a1':ti,ab OR 'pb 006':ti,ab OR 'pb006':ti,ab OR 'tysabri':ti,ab OR 'natalizumab':ti,ab	6.681
#3 Ensaios clínicos randomizados	'randomized controlled trial':it OR randomized:ti,ab OR placebo:ti,ab	1.082.882
#4 Combinação	#1 AND #2 AND #3	486
Cochrane CENTRAL		
#1	MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting] explode all trees	992
#2	"Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis"	2083
#3	"Remitting-Relapsing Multiple Sclerosis"	22
#4	"Relapsing Remitting Multiple Sclerosis"	2083
#5	"Remitting Relapsing Multiple Sclerosis"	22
#6	"Multiple Sclerosis, Relapsing Remitting"	1012
#7	"Multiple Sclerosis, Remitting-Relapsing"	1
#8	"Multiple Sclerosis"	12056
#9	"Acute Relapsing"	11
#10	"Acute Relapsing Multiple Sclerosis"	8
#11 Esclerose múltipla	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	12059
#12	MeSH descriptor: [Natalizumab] explode all trees	97
#13	"Antegren"	23
#14	"Tysabri"	68
#17	#12 OR #13 OR #14	162
natalizumabe		
#18	#11 AND #17	134
Combinação		

Fonte: elaboração própria.

Além disso, foi realizada busca no portal ClinicalTrials.gov para identificar estudos não identificados na busca em bases de dados ou, ainda, estudos em andamento. A estratégia de busca inclui termos relacionados à doença e a medicação ("Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting", natalizumab, Tysabri) e foi restrita aos estudos fase II e III.

6.2.3. Seleção dos estudos, critérios de inclusão e descrição dos artigos incluídos

Os artigos identificados através da busca nas bases de dados foram, primeiramente, avaliados através de leitura de títulos e resumos. Artigos potencialmente relevantes foram selecionados para análise detalhada no formato de texto completo. Aqueles que atenderam aos critérios de elegibilidade foram incluídos

na revisão. O processo de seleção de estudos foi realizado por dois revisores independentes, sendo terceiro revisor consultado em casos de discrepância.

Os critérios de inclusão foram: artigos completos de ensaios clínicos randomizados, avaliando a eficácia e/ou segurança da natalizumabe conforme posologia aprovada em bula (300 mg a cada 4 semanas), em comparação a placebo, em inglês, português, espanhol ou italiano. Não foram realizadas restrições relacionadas à data de publicação. Os artigos incluídos foram descritos de maneira narrativa.

6.2.4. Avaliação do risco de viés e da qualidade da evidência

A avaliação do risco de viés dos estudos incluídos foi realizada utilizando a ferramenta *Cochrane RoB 2.0*.⁶¹ Além disso, foi realizada avaliação da qualidade da evidência para os desfechos de maior relevância clínica, através da metodologia GRADE.⁶²

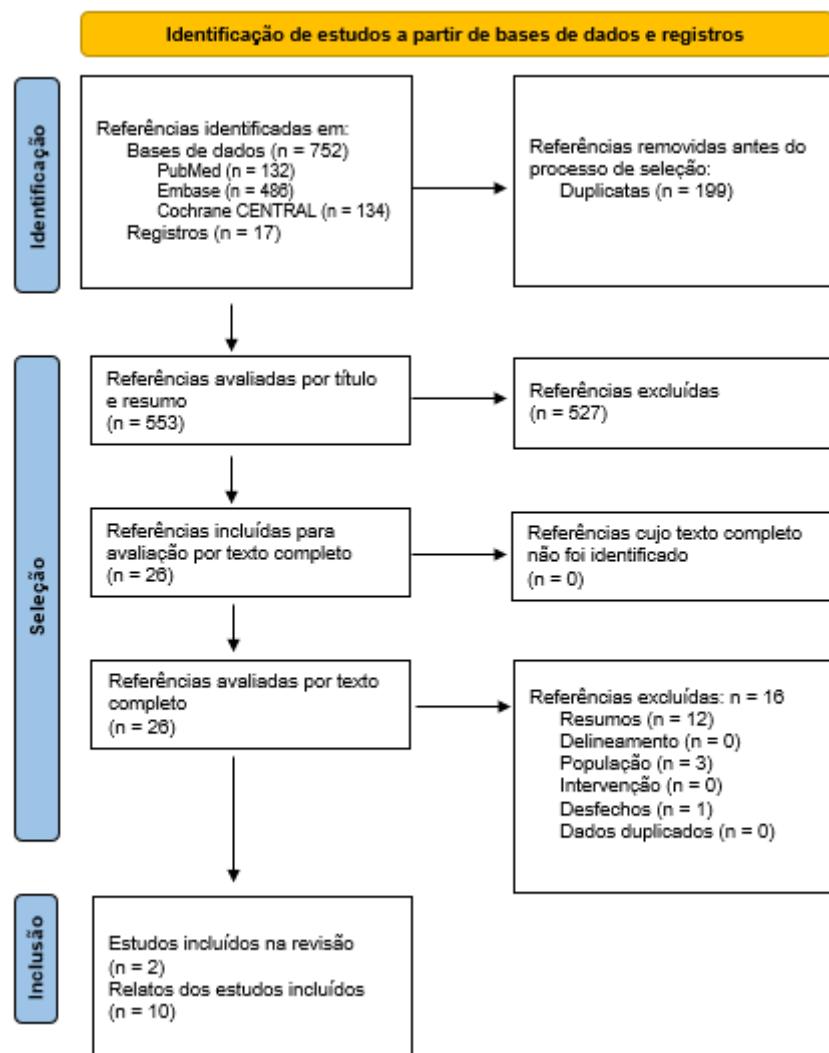
As avaliações foram realizadas por dois revisores independentes, com terceiro revisor sendo consultado em caso de discrepância.

6.3. Resultados

6.3.1. Seleção e inclusão de estudos

A Figura 40 apresenta o fluxo de seleção dos estudos. Em busca na literatura, foram identificadas 553 referências únicas, das quais 26 foram selecionadas para a avaliação do texto completo. Dois estudos, o AFFIRM⁴⁶ e o estudo de Saida e colaboradores,⁴⁷ e suas extensões, reportados em 10 publicações, foram incluídos na revisão. A lista completa dos artigos excluídos, com motivo para exclusão, é apresentada no Apêndice (Tabela 88).

Figura 40: Fluxograma da seleção de estudos na revisão sistemática de natalizumabe.



Fonte: elaboração própria.

Em busca no portal ClinicalTrials.gov, foram identificados 2 protocolos de estudos que atenderiam aos critérios de inclusão da presente revisão sistemática. Ambos (NCT00027300 e NCT01440101) já incluídos nessa revisão sistemática.

6.3.2. Descrição dos estudos incluídos

6.3.2.1. **Estudo AFFIRM (NCT00027300)**

O estudo AFFIRM⁴⁶ é um ensaio clínico fase III, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, multicêntrico, que avaliou a eficácia e segurança de natalizumabe em pacientes com EMRR. Foram elegíveis homens e mulheres entre 18 e 50 anos, com diagnóstico de EMRR conforme critérios de McDonald, com pontuação de 0 a 5,0 na EDSS, com presença de lesões consistentes com EM na RNM cerebral e com

pelo menos um surto documentado nos 12 meses prévios à inclusão no estudo. Foram excluídos pacientes com EM classificada como progressiva primária, progressiva secundária ou recidivas progressivas; com surto até 50 dias antes da administração da primeira dose do medicamento do estudo; em tratamento com ciclofosfamida ou mitoxantrona no ano anterior ou tratamento com interferon beta, acetato de glatiramer, ciclosporina, azatioprina, metotrexato ou imunoglobulina intravenosa nos últimos 6 meses; que receberam tratamento com interferon beta, acetato de glatirâmer, ou ambos por mais de seis meses.

Pacientes foram randomizados na proporção de 2:1 para receberem natalizumabe por infusão intravenosa (IV) na dose de 300 mg ou placebo, a cada 4 semanas, até 116 semanas. Entre os 942 pacientes randomizados, 627 receberam natalizumabe e 315 placebo.

O estudo teve desfechos primários e secundários em dois períodos específicos avaliados em um e dois anos. O desfecho primário de eficácia em um ano foi a taxa anualizada de surtos, e os desfechos secundários foram o número de novas lesões ou aumento no volume das lesões ativas em T2 na RNM, lesões ativas em T2, número de lesões captantes de gadolinio em T1 e a proporção de pacientes livres de surtos. O desfecho primário em dois anos foi a probabilidade cumulativa de progressão sustentada da incapacidade, definida como um aumento maior ou igual a 1,0 ponto no EDSS de uma pontuação inicial maior ou igual a 1,0, ou aumento maior ou igual a 1,5 de uma pontuação inicial de 0, mantido por 12 semanas. Desfechos secundários de eficácia em dois anos foram a taxa de recidiva, a progressão da incapacidade medida pela escala *Multiple Sclerosis Functional Composite* (MSFC) e desfechos de RNM cerebral: volume das lesões em T2, número de novas lesões hipointensas em T1 sem contraste. As características basais dos participantes estão descritas na Tabela 33.

Tabela 33: Características basais dos participantes do estudo AFFIRM.

Características	Natalizumabe (n = 627)	Placebo (n = 315)	Total (n = 942)	Valor p
Idade (anos)				
Média	35,6 ± 8,5	36,7 ± 7,8	36,0 ± 8,3	0,056
Variação	18-50	19-50	18-50	
Sexo masculino				
	178 (28)	104 (33)	282 (30)	0,144
Raça				
Branca	603 (96)	296 (94)	899 (95)	0,126

	Outras	24 (4)	19 (6)	43 (5)	
Critério de McDonald					
1 (≥ 2 surtos, ≥ 2 lesões)	528 (84)	261 (83)	789 (84)	0,938	
2 (≥ 2 surtos, 1 lesão)	72 (11)	40 (13)	112 (12)		
3 (1 surto, ≥ 2 lesões)	18 (3)	10 (3)	28 (3)		
4 (1 surto, 1 lesão)	9 (1)	4 (1)	13 (1)		
Duração da doença (anos)					
Mediana	5,0	6,0	5,0	0,511	
Variação	0-34	0-33	0-34		
Nº de surtos no último ano					
0	6 (<1)	6 (2)	12 (1)		
1	368 (59)	180 (57)	548 (58)		
2	197 (31)	102 (32)	299 (32)		
≥ 3	56 (9)	27 (9)	83 (9)		
Média ± desvio padrão	1,53±0,91	1,50±0,77	1,52±0,86	0,640	
Variação	0-12	0-5	0-12		
Escore EDSS					
0	31 (5)	18 (6)	49 (5)		
1,0-1,5	179 (29)	94 (30)	273 (29)		
2,0-2,5	208 (33)	103 (33)	311 (33)		
3,0-3,5	130 (21)	63 (20)	193 (20)		
4,0-4,5	60 (10)	28 (9)	88 (9)		
5,0	17 (3)	7 (2)	24 (3)		
$\geq 5,5$	2 (<1)	2 (<1)	4 (<1)		
Média ± desvio padrão	2,3±1,2	2,3±1,2	2,3±1,2	0,84	
Variação	0-6	0-6	0-6		
Nº de lesões captantes de gadolínio					
0	307 (49)	170 (54)	477 (51)		
1	115 (18)	55 (17)	170 (18)		
2	66 (11)	24 (8)	90 (10)		
3	38 (6)	18 (6)	56 (6)		
≥ 4	100 (16)	46 (15)	146 (15)		
Dados faltantes	1 (<1)	2 (<1)	3 (<1)		
Média ± desvio padrão	2,2 ± 4,7	2,0±4,8	2,2±4,7	0,511	
Variação	0-36	0-39	0-39		
Nº de lesões em T2					
<9	29 (5)	15 (5)	44 (5)	0,921	
≥ 9	597 (95)	299 (95)	896 (95)		
Dados faltantes	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)		

Dados são apresentados como número de pacientes (%), exceto quando indicado de outra forma.

Percentuais podem não somar 100 por causa do arredondamento.

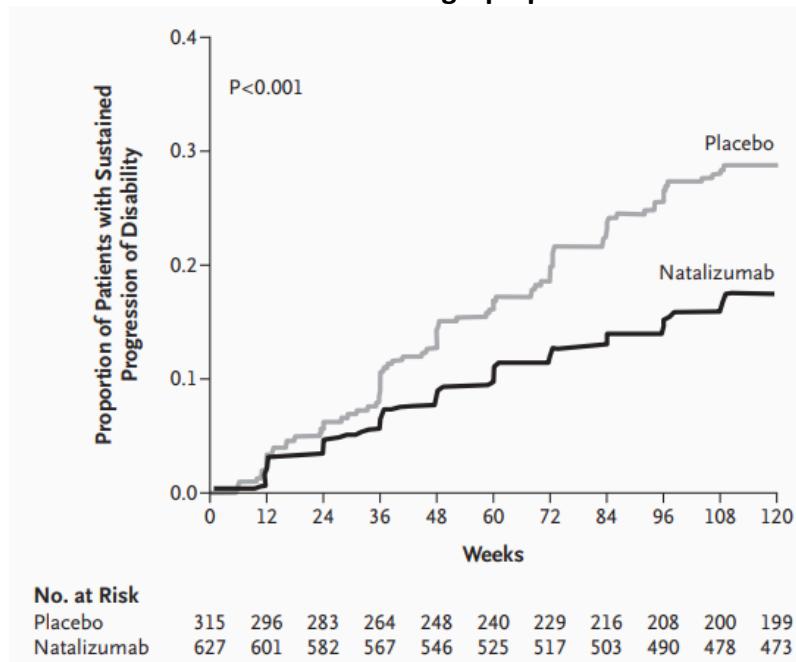
EDSS: *Expanded Disability Status Scale*.

Fonte: adaptada de Polman et al., 2006.⁴⁶

A probabilidade cumulativa de progressão sustentada da incapacidade em dois anos foi de 17% no grupo que recebeu natalizumabe e 29% no grupo placebo. Isso representa uma redução relativa de 42% (HR 0,58; IC 95% 043 a 0,77; P < 0,001) no risco de progressão sustentada da incapacidade em dois anos no grupo que recebeu

natalizumabe em relação ao placebo (Figura 41 e Tabela 34). A taxa anualizada de surtos em um ano foi de 0,26 (IC 95% 0,21 a 0,32) no grupo que recebeu natalizumabe e 0,81 (IC 95% 0,67 a 0,97) no grupo placebo ($p < 0,001$). A redução relativa de 68% ($p < 0,0010$) na taxa anualizada de surtos promovida pelo natalizumabe manteve-se também em dois anos (Tabela 34).

Figura 41: Tempo até a progressão sustentada da incapacidade em pacientes do grupo natalizumabe versus grupo placebo do estudo AFFIRM.



Fonte: Polman et al., 2006.⁴⁶

A proporção de pacientes livres de surtos em um ano foi de 77% no grupo que recebeu natalizumabe versus 56% no grupo placebo ($p < 0,001$), e de 67% versus 41% ($p < 0,001$), respectivamente, em dois anos. O uso de natalizumabe reduziu o risco de surtos em 59% (HR 0,41; IC 95% 0,34 a 0,51; $p < 0,001$) em relação ao placebo. Dentre pacientes que receberam natalizumabe e descontinuaram o tratamento, 25 surtos foram reportados por 15 pacientes (29%), versus 13 surtos em 8 pacientes no grupo placebo (30%). Após a descontinuação do tratamento, a atividade da doença retornou aos níveis basais, porém sem evidência de efeito rebote.

Os desfechos de RNM cerebral apresentados por Polman e colaboradores, estão descritos na Tabela 34.

Tabela 34: Desfechos clínicos e avaliados por ressonância magnética cerebral do estudo AFFIRM.

	1 ano		p	2 anos		p
	Natalizumabe (n = 627)	Placebo (n = 315)		Natalizumabe (n = 627)	Placebo (n = 315)	
Desfecho primário em 2 anos: probabilidade cumulativa de progressão sustentada da incapacidade^a (%)	-	-		17%	29%	<0,001
Desfecho primário em 1 ano: taxa anualizada de surtos – média (IC 95%)^b						
Análise interina	0,26	0,81	<0,001	-	-	
preestabelecida (após 900 pacientes-ano)	(0,21 a 0,32)	(0,67 a 0,97)				
Análise final	0,27 (0,21 a 0,33)	0,78 (0,64 a 0,94)	<0,001	0,23 (0,19 a 0,28)	0,73 (0,62 a 0,87)	<0,001
Número de surtos, n (%)						
0	501 (80)	189 (60)		454 (72)	146 (46)	
1	106 (17)	76 (24)		123 (20)	65 (21)	
2	17 (3)	36 (11)		36 (6)	63 (20)	
≥3	3 (<1)	14 (4)		14 (2)	41 (13)	
Análises de sensibilidade^c						
Taxa anualizada de surtos ajustada	-	-		0,24	0,75	<0,001
Taxa anualizada de surtos não ajustada	-	-		0,22	0,64	<0,001
Taxa média de surtos por paciente ^d	-	-		0,22	0,67	<0,001
Desfecho de Ressonância Magnética	0 – 1 ano			0 – 2 anos		
Número de novas lesões hiperintensas ou lesões em expansão em T2, n (%)			<0,001			<0,001
0	382 (61)	72 (23)		360 (57)	46 (15)	
1	112 (18)	41 (13)		106 (17)	32 (10)	
2	40 (6)	23 (7)		48 (8)	24 (8)	
≥3	93 (15)	179 (57)		113 (18)	213 (68)	
Número de novas lesões hiperintensas ou lesões em expansão em T2, n (%)						
Média ± desvio padrão	1,2 ± 4,7	6,1 ± 9,0		1,9 ± 9,2	11,0 ± 15,7	
Mediana (Mínimo; Máximo)	0 (0; 98)	3,0 (0; 77)		0 (0; 196)	5,0 (0; 91)	
Em 1 ano	Em 2 anos					
Número de lesões captantes de gadolinio			<0,001			<0,001
0	605 (96)	213 (68)		608 (97)	227 (72)	
1	17 (3)	42 (13)		12 (2)	39 (12)	
2	3 (<1)	15 (5)		1 (<1)	9 (3)	
≥3	2 (<1)	45 (14)		6 (<1)	40 (13)	

Número de lesões captantes de gadolinio				
Média ± desvio padrão	0,1 ± 1,3	1,3 ± 3,2	0,1 ± 1,4	1,2 ± 3,9
Mediana (Mínimo; Máximo)	0 (0; 32)	0 (0; 33)	0 (0; 32)	0 (0; 48)

^aProgressão sustentada da incapacidade definida como aumento sustentado por 12 semanas: de 1,0 ou mais pontos, no escore da EDSS (Escala Expandida do Estado de Incapacidade) a partir de um escore basal de 1,0 ou mais pontos ou um aumento de 1,5 ou mais pontos, a partir de um escore basal de zero.

^bSurtos que ocorreram após a progressão sustentada da incapacidade ter sido alcançada e tratamento de resgate ter iniciado (por protocolo) foram censurados.

^cAnálise incluiu surtos que ocorreram após a progressão sustentada da incapacidade ter sido alcançada e tratamento de resgate ter iniciado (por protocolo).

^dMédia de surtos por paciente é o número de surtos para cada paciente dividido pelo total de anos de seguimento.

Dados são apresentados como n de pacientes (%) e média (IC 95%), exceto quando especificado de outra forma.

Fonte: Polman et al., 2006.⁴⁶

Desfechos de segurança foram reportados por Polman e colaboradores (2016). Ao longo de dois anos, 95% dos pacientes que receberam natalizumabe e 96% que receberam placebo relataram pelo menos um evento adverso. O percentual de eventos classificados como leves, moderados e graves foi similar entre os grupos. Eventos adversos graves ocorreram em 19% dos pacientes que receberam natalizumabe e em 24% dos que receberam placebo ($p = 0,06$); os mais frequentes foram surtos da EM, colelitíase e necessidade de terapia de reabilitação. Na Tabela 35 estão descritos os eventos adversos mais frequentes (e que ocorreram em pelo menos dois pacientes no grupo natalizumabe). A incidência geral de infecções foi de 79% em ambos os grupos, as infecções foram geralmente leves a moderadas e não levaram à descontinuação do tratamento. Infecções graves ocorreram em 3,2% dos pacientes que receberam natalizumabe e em 2,6% dos pacientes que receberam placebo. A ocorrência das infecções mais frequentes foi similar entre os grupos. Seis casos de câncer foram relatados, sendo um caso no grupo placebo (carcinoma basocelular) e cinco casos no grupo que recebeu natalizumabe (três casos de câncer de mama, um caso de câncer cervical estágio 0 e um caso de melanoma metastático recém-diagnosticado). Duas mortes ocorreram no estudo (decorrentes de melanoma maligno e de intoxicação alcoólica), ambas no grupo que recebeu natalizumabe.

Tabela 35: Eventos adversos no estudo AFFIRM.

Eventos adversos	Natalizumabe (n = 627)	Placebo (n = 312)	Valor p		Natalizumabe (n = 627)	Placebo (n = 312)	Valor p
Condições gerais				Desordens menstruais (% de mulheres)			
Dor de cabeça	38	33	0,137	Menstruação irregular ou dismenorreia	7	4	0,102
Fadiga	27	21	0,048	Amenorreia	2	1	0,405
Artralgia	19	14	0,106	Condições neurológicas			
Urgência ou frequência urinária	9	7	0,365	Vertigem	6	5	0,779
Reação alérgica	9	4	0,012	Tremor	3	3	0,566
Desconforto torácico	5	3	0,169	Eventos adversos graves			
Sangramento local	3	2	0,386	Surto da esclerose múltipla	6	13	<0,001
Rigor	3	1	0,080	Colelitíase	<1	<1	0,435
Síncope	3	3	0,895	Necessidade de reabilitação	<1	<1	0,999
Infecção				Infecção do trato urinário inferior	<1	0	308
Trato urinário	20	17	0,257	Depressão	<1	<1	0,669
Trato respiratório inferior	17	16	0,644	Reação anafilática	<1	0	0,555
Gastroenterite	11	9	0,328	Reação de hipersensibilidade	<1	0	0,555
Vaginite (% de mulheres)	10	6	0,133	Queda	<1	<1	0,604
Amigdalite	7	5	0,291	Câncer de mama	<1	0	0,999
Condição psiquiátrica (depressão)	19	16	0,197	Reação anafilactóide	<1	0	0,999
Condição gastrointestinal				Convulsão	<1	<1	0,604
Desconforto abdominal	11	10	0,561	Gastrite	<1	0	0,999
Resultados de função hepática anormais	5	4	0,406	Displasia cervical	<1	0	0,999
Pele				Intoxicação alcoólica	<1	<1	0,999
Rash	11	9	0,301	Lesão na cabeça	<1	<1	0,999
Dermatite	7	4	0,053	Queimadura por calor	<1	0	0,999
Prurido	4	2	0,090				

Dados são apresentados como % de pacientes.

Fonte: adaptada de Polman et al. 2006.⁴⁶

Reações à infusão ocorreram em 24% dos pacientes do grupo natalizumabe e em 18% do grupo placebo (p = 0,04). A reação mais comum foi dor de cabeça (5% no grupo

natalizumabe versus 3% no grupo placebo). As reações à infusão não resultaram em descontinuação do tratamento. Reações de hipersensibilidade ocorreram em 4% dos pacientes que receberam natalizumabe, sendo 12 casos de urticária ou urticária generalizada, 1 de dermatite alérgica, 8 denominadas reações de hipersensibilidade e 5 casos de reações anafiláticas ou anafilactoides (urticária mais outros sinais); 1,3% das reações foram consideradas graves, das quais 0,8% foram sistêmicas; 56% das reações de hipersensibilidade ocorreram na segunda infusão.

A descontinuação do tratamento por evento adverso ocorreu em 6% do grupo que recebeu natalizumabe e 4% do grupo placebo. A retirada do estudo por evento adverso ocorreu em 3% do grupo natalizumabe e 2% do grupo placebo.

A proporção de pacientes com alterações clinicamente importantes em valores laboratoriais foi similar entre os grupos. Aumento no número de linfócitos, monócitos, eosinófilos e basófilos ocorreram no grupo natalizumabe (efeito farmacodinâmico conhecido do natalizumabe). Todas as alterações foram reversíveis, não apresentaram sinais clínicos e retornaram aos níveis basais após conclusão do tratamento. Em relação a análise de imunogenicidade, 57 (9%) pacientes do grupo natalizumabe apresentaram anticorpos para natalizumabe detectáveis durante o estudo, sendo 37 (6%) com anticorpos persistentes, o que esteve associado a aumento em eventos adversos relacionados à infusão e a perda de eficácia do natalizumabe.

Miller e colaboradores realizaram uma análise mais abrangente dos desfechos de RNM do estudo AFFIRM.⁸² Em relação à desfechos de RNM em dois anos natalizumabe reduziu em 83% o número médio de lesões hiperintensas novas ou em expansão em T2, em comparação com placebo, sendo que a redução no número médio de lesões foi de 82% (média ± DP de $1,8 \pm 9,0$ no grupo natalizumabe versus $10,2 \pm 14,4$ no grupo placebo; $p < 0,001$) e a redução de lesões em expansão foi de 88% (média ± DP de $0,1 \pm 0,5$ no grupo natalizumabe versus $0,8 \pm 2,2$; $p < 0,001$), apesar do número de novas lesões em dois anos ter sido 10 vezes maior do que o número de lesões em expansão em ambos os grupos; nenhuma lesão hiperintensa nova ou em expansão se desenvolveu em 57% dos pacientes que receberam natalizumabe versus 15% dos pacientes que receberam placebo; 68% do grupo placebo teve pelo menos três novas lesões hiperintensas ou em expansão versus 18% dos pacientes no grupo natalizumabe; 97% dos pacientes que receberam natalizumabe não apresentaram nenhuma lesão

captante de gadolínio versus 72% do grupo placebo. Natalizumabe reduziu o número médio de lesões captantes de gadolínio em 92% em comparação ao placebo ($p < 0,001$) em um e dois anos (Tabela 34).

Nas RNM sem gadolínio, Miller e colaboradores⁸² verificaram que houve redução de 76% no número médio de novas lesões hipointensas em T1 ao longo de dois anos atribuídas ao uso de natalizumabe (média ± DP de $1,1 \pm 3,3$ no grupo natalizumabe, versus $4,6 \pm 7,3$ no grupo placebo; $p < 0,001$), sendo a redução de 74% no primeiro ano de tratamento (média ± DP de $0,6 \pm 1,9$ no grupo natalizumabe, versus $2,3 \pm 4,0$ no grupo placebo; $p < 0,001$) e 83% no segundo ano (média ± DP de $0,4 \pm 1,8$ no grupo natalizumabe, versus $2,3 \pm 4,5$ no grupo placebo; $p < 0,001$). Adicionalmente, 63% dos pacientes que receberam natalizumabe não apresentou nenhuma nova lesão hipointensa em T1, versus 27% dos pacientes que receberam placebo. Três ou mais novas lesões hipointensas T1 foram identificadas em 11% dos pacientes que receberam natalizumabe, versus 44% que receberam placebo. Nas imagens com gadolínio, houve redução de 74% no número médio de novas lesões hipointensas em T1 ao longo de dois anos (média ± DP de $1,0 \pm 2,9$ no grupo natalizumabe, versus $3,8 \pm 5,9$ no grupo placebo; $p < 0,001$).

As alterações nos volumes das lesões ao longo do tratamento foram avaliadas e são apresentadas na Tabela 36. Natalizumabe reduziu em 90% e 83% o volume das lesões captantes de gadolínio em um e dois anos, respectivamente, em relação ao volume das lesões no grupo placebo. Em relação às lesões hiperintensas em T2, natalizumabe conteve o aumento no volume dessas lesões em dois anos, uma vez que se observa aumento do volume no grupo placebo e estabilização do volume no grupo que recebeu natalizumabe ($p < 0,001$) conforme dados da Tabela 36 e Figura 42. Já em relação ao volume das lesões hipointensas em T1, natalizumabe reduziu o volume das lesões no primeiro ano de tratamento em relação ao placebo ($p = 0,004$) e manteve a redução estável ao fim do segundo ano de tratamento, uma vez que o volume dessas lesões aumentou significativamente no grupo placebo ($p < 0,001$), conforme dados da Tabela 36 e Figura 43. A razão entre o volume de lesões hipointensas em T1 e volume total em T2, reduziu em ambos os grupos em dois anos, porém a redução no grupo natalizumabe foi significativamente maior do que no grupo placebo ($p = 0,002$).

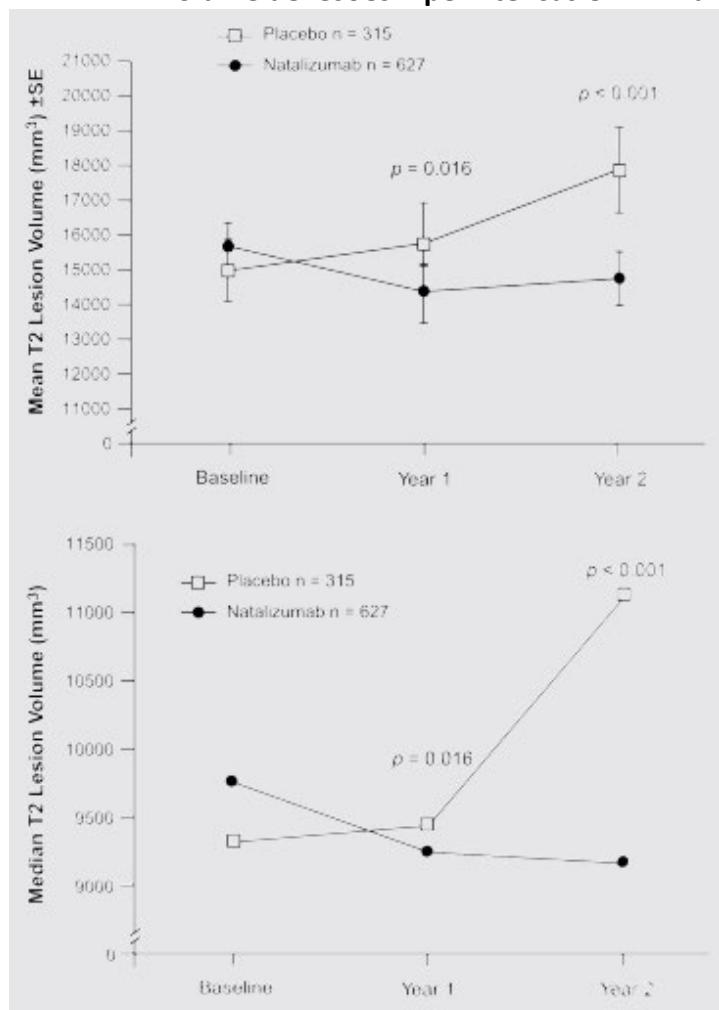
Tabela 36: Volume das lesões (mm³) identificadas na ressonância magnética cerebral reportado no estudo de Miller et al., 2007.

	Linha de base		Ano 1		Ano 2	
	Natalizumabe	Placebo	Natalizumabe	Placebo	Natalizumabe	Placebo
Lesões captantes de Gadolinio						
N (n observado)	627 (626)	315 (313)	627 (605)	315 (295)	627 (580)	315 (282)
Média ± desvio padrão	363,5±797,5	332,7±866,0	20,7±279,2	206,9±671,8	31,8±330,3	191,5±706,4
Mediana	31,0	0	0	0	0	0
Intervalo interquartil	0–353	0–297	0–0	0–88	0–0	0–72
p			0,016		< 0,001	
Comparação com linha de base						
N (n observado)		627 (604)	315 (294)	627 (579)	315 (281)	
Média ± desvio padrão		-342,8 ± 810,8	-125,8 ± 840,1	-331,6 ± 821,5	-141,2 ± 922,0	
Mediana		-11,0	0	0	0	
Intervalo interquartil		-343 a 0	-168 a 0	-334 a 0	-194 a 0	
p			< 0,001		< 0,001	
% de redução comparado com linha de base						
N (n observado)		320 (313)	145 (133)	320 (302)	145 (126)	
Média ± desvio padrão		-93,3 ± 51,7	33,4 ± 448,7	-90,7 ± 61,9	-25,2 ± 188,9	
Mediana		-100,0	-88,3	-100,0	-100,0	
Intervalo interquartil		-100,0 a - 100,0	-100,0 a - 18,1	-100,0 a - 100,0	-100,0 a - 43,1	
p			< 0,001		< 0,001	
Lesões hiperintensas em T2						
N (n observado)	627 (626)	315 (313)	627 (605)	315 (296)	627 (577)	315 (280)
Média ± desvio padrão	15.627,4 ± 17.142,4	14.962,3 ± 15.792,5	14.303,7 ± 20.982,3	15.703,2 ± 21.054,8	14.722,0 ± 18.917,6	17.853,1 ± 21.997,3
Mediana	9.772,0	9.315,0	9.260,0	9.447,0	9.175,0	11.137,0
Intervalo interquartil	3.830 a 21.839	3.790 a 21.022	3.665 a 17.670	3.647 a 20.157	3.611 a 18.699	4.112 a 23.811
p			0,016		< 0,001	
Comparação com linha de base						
N (n observado)		627 (604)	315 (295)	627 (576)	315 (279)	
Média ± desvio padrão		-1.323,7 ± 16.861,0	740,9 ± 13.278,3	-905,4 ± 12.781,2	2.890,8 ± 15.068,4	
Mediana		-819,0	-115,0	-548,0	583,0	
Intervalo interquartil		-2.975 a 202	-1.481 a 1.098	-2.852 a 405	-549 a 3.218	
p			< 0,001		< 0,001	
% de redução comparado com linha de base						
N (n observado)		626 (603)	315 (295)	626 (575)	315 (279)	
Média ± desvio padrão		8,1 ± 160,2	43,5 ± 365,0	10,1 ± 153,8	67,2 ± 412,7	
Mediana		-12,1	-2,3	-9,4	8,8	
Intervalo interquartil		-26,2 a 4,4	-19,2 a 14,8	-22,4 a 6,8	-9,7 a 35,9	
p			< 0,001		< 0,001	

Lesões hipointensas em T1						
N (n observado)	627 (626)	315 (313)	627 (606)	315 (297)	627 (582)	315 (283)
Média ± desvio padrão	5.752,4 ± 8.182,5	5.692,9 ± 7.633,0	4.148,9 ± 5.590,7	4.978,5 ± 7.302,5	4.244,1 ± 5.652,2	6.240,9 ± 14.394,0
Mediana	2.743,0	2.681,0	2.025,0	2.444,0	2.031,0	2.855,0
Intervalo interquartil	870 a 7.132	878 a 7.467	598 a 5.030	846 a 6.137	672 a 5.169	1.026 a 6.801
p			0,004		< 0,001	
Comparação com linha de base						
N (n observado)		627 (605)	315 (296)	627 (581)	315 (282)	
Média ± desvio padrão		-1.603,6 ± 4.677,4	-714,4 ± 5.085,9	-1508,3 ± 4.759,1	548,0 ± 12.314,3	
Mediana		-556,0	-254,0	-449,0	-6,0	
Intervalo interquartil		-1.753 a -55	-1.274 a 106	-1.786 a -3	-881 a 475	
p			< 0,001		< 0,001	
% de redução comparado com linha de base						
N (n observado)		610 (588)	308 (290)	610 (565)	308 (278)	
Média ± desvio padrão		13,6 ± 291,4	74,9 ± 1.072,8	19,6 ± 321,8	109,2 ± 1.362,3	
Mediana		-23,7	-13,1	-23,5	-1,5	
Intervalo interquartil		-46,0 a -6,5	-36,8 a 6,5	-42,9 a -3,7	-27,5 a 24,6	
p			< 0,001		< 0,001	

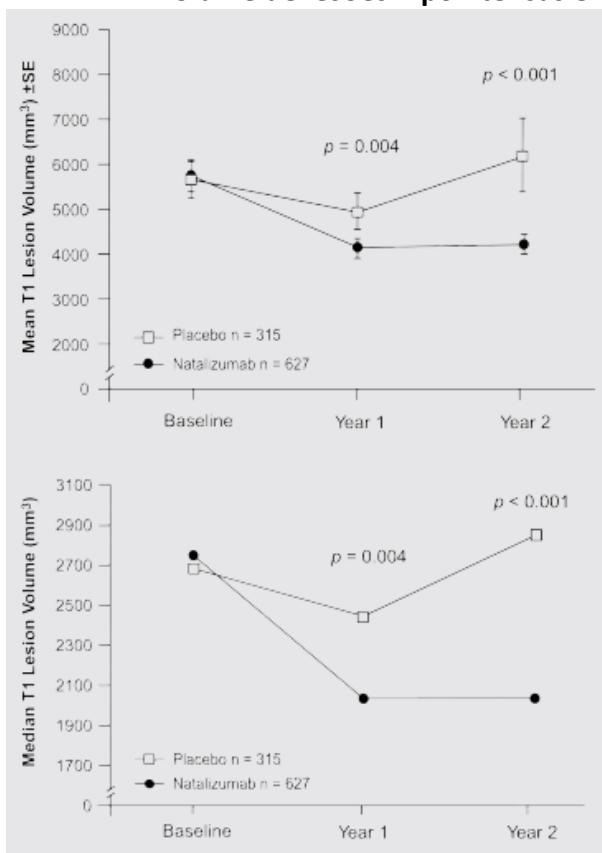
Fonte: adaptada de Miller et al., 2007.⁸²

Figura 42: Média e erro padrão (gráfico de cima) e mediana (gráfico de baixo) do volume de lesões hiperintensas em T2 na linha de base, ano 1 e ano 2.



Fonte: adaptada de Miller et al., 2007.⁸²

Figura 43: Média e erro padrão (gráfico de cima) e mediana (gráfico de baixo) do volume de lesões hipointensas em T1 na linha de base, ano 1 e ano 2 .



Fonte: adaptada de Miller et al., 2007.⁸²

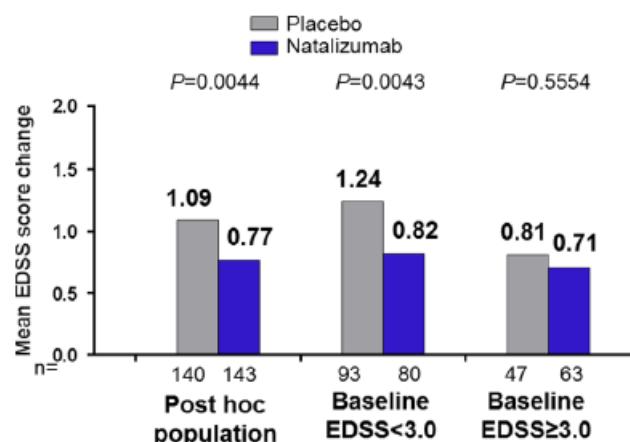
A fração de parênquima encefálico também foi avaliada por Miller e colaboradores e foi observada redução em ambos os grupos: em um ano houve redução de 0,56% no grupo natalizumabe, versus 0,40% no grupo placebo ($p = 0,002$); em dois anos 0,24% no grupo natalizumabe, versus 0,43% no grupo placebo ($p = 0,004$). Os resultados positivos nos desfechos de RNM nos pacientes que receberam natalizumabe em relação aos que receberam placebo, mantiveram-se consistentes quando analisados por subgrupos definidos por características basais (idade < ou ≥ 40 anos; EDSS < ou $\geq 3,5$; ausência ou presença de lesão captante de gadolínio; número de lesões hiperintensas em T2 < ou ≥ 9 ; sexo; 1, 2 ou 3 ou mais surtos no ano anterior à entrada no estudo).

Em análise *post hoc* do estudo AFFIRM,⁴⁶ Lublin e colaboradores⁸³ compararam a gravidade clínica de surtos, incapacidade residual pós-surtos, e a probabilidade de recuperação completa após surtos, entre pacientes que receberam natalizumabe e placebo. Os critérios de inclusão desta análise (paciente com surto no AFFIRM, e com avaliação EDSS, antes, depois e durante o surto) foram preenchidos por 143 pacientes que haviam recebido natalizumabe e 140 que receberam placebo. A gravidade clínica

dos surtos foi definida pela variação do EDSS entre a avaliação pré e durante o surto, a incapacidade residual foi definida pela variação em EDSS medida pré e pós surto, e a recuperação completa foi definida pelo escore EDSS pós-surto menor ou igual ao escore pré-surto, e mantida por 12 ou 24 semanas.

Na análise do desfecho de gravidade dos surtos foi verificada aumento no escore EDSS \geq que 0,5 pontos em 71% dos pacientes que receberam natalizumabe, e em 84% dos pacientes que receberam placebo ($p = 0,0088$). Um aumento \geq que 1,0 ponto ocorreu em 49% dos pacientes que receberam natalizumabe e em 61% dos pacientes que receberam placebo ($p = 0,0349$). O aumento médio entre a avaliação pré e durante o surto foi de 0,77 pontos no grupo natalizumabe e de 1,09 no grupo placebo ($p=0,0044$). Essa avaliação também foi realizada nos subgrupos com pontuação EDSS maior e menor que 3, a diferença entre os dois grupos só foi significativa no subgrupo de pacientes com EDSS < 3,0 (Figura 44).

Figura 44: Mudança média em EDSS entre a avaliação pré-surto e durante o surto na população total e subgrupos do estudo AFFIRM relatadas por Lublin et al., 2014.



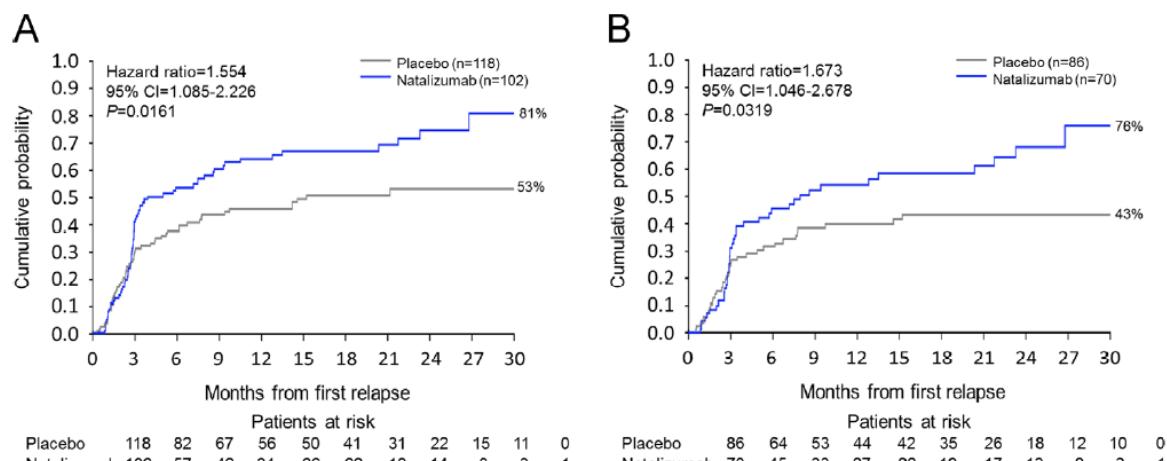
Fonte: adaptada de Lublin et al., 2014.⁸³

A incapacidade residual maior de 0,5 pontos no EDSS se manteve em 31% dos pacientes que receberam natalizumabe e em 45% dos pacientes que receberam placebo ($p = 0,0136$). Assim, no desfecho de incapacidade residual (aumento médio de EDSS pós-surto) houve aumento médio de 0,06 pontos no grupo natalizumabe e de 0,28 no grupo placebo ($p = 0,0170$). Nos subgrupos com pontuação EDSS maior e menor que 3 não houve diferença significativa. Considerando a redução de EDSS \geq 0,5 pontos, houve casos em que o escore EDSS pós-surto foi menor que o de pré-surto, essa redução da

incapacidade foi verificada em 24% dos pacientes do grupo natalizumabe e em 11% do grupo placebo ($p = 0,0078$).

No desfecho de probabilidade de recuperação completa após surtos só foram incluídos pacientes com aumento de EDSS $\geq 0,5$ pontos durante o surto (natalizumabe $n = 102$; placebo $n = 118$) ou $\geq 1,0$ ponto (natalizumabe $n = 70$; placebo $n = 86$). Considerando o período de recuperação mantido por 12 semanas, pacientes com aumento de EDSS $\geq 0,5$ pontos em uso de natalizumabe tiveram aumento de 55% na probabilidade de recuperação completa em comparação ao placebo, enquanto em pacientes com aumento de EDSS $\geq 1,0$ ponto, o aumento na probabilidade de recuperação foi de 67% (Figura 45). Considerando o período de 24 semanas, pacientes em uso de natalizumabe com aumento de EDSS $\geq 0,5$ tiveram probabilidade de recuperação 61% maior que o grupo placebo; e pacientes com aumento de EDSS $\geq 1,0$ ponto tiveram probabilidade de recuperação 66% maior que o grupo placebo.

Figura 45: Probabilidade de recuperação completa, mantida por 12 semanas, em pacientes do estudo AFFIRM com aumento de EDSS durante o surto de (A) $\geq 0,5$ e (B) $\geq 1,0$ pontos.



EDSS: Escala Expandida do Estado de Incapacidade (*Expanded Disability Status Scale*).

Fonte: adaptado de Lublin et al., 2014.⁸³

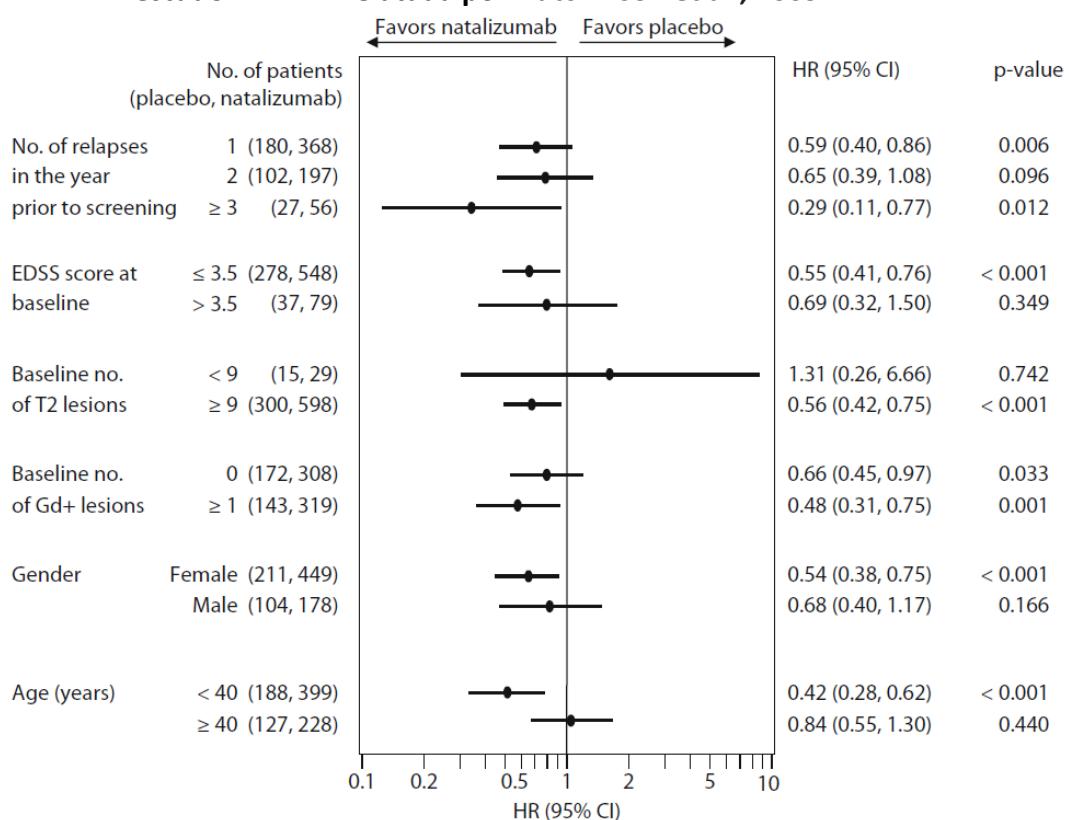
Em análise adicional da população do estudo AFFIRM,⁴⁶ no estudo de Chahin e colaboradores,⁸⁴ foi avaliada a acuidade visual em relação a qualidade de vida (escala *Impact of Visual Impairment Scale*- IVIS e SF-36), a medidas de ressonância magnética e ao escore EDSS. A pontuação de IVIS mostrou correlação significativa entre a função visual reduzida e a piora da qualidade de vida, avaliada pela acuidade visual de baixo e alto contraste na avaliação basal, em 53 e 104 semanas ($p < 0,0001$ para todas

avaliações). O aumento dos volumes de lesões T1 e T2 também foram associados a piora da visão na avaliação basal, em 53 e 104 semanas ($p < 0,0001$). Em relação a acuidade visual e o escore EDSS, foi observada piora da acuidade visual após dois anos mesmo em pacientes sem progressão de EDSS, sendo que a piora da acuidade visual de alto contraste foi significativamente mais frequente em pacientes que progrediram em EDSS em relação aos que não progrediram.

Hutchinson e colaboradores⁴⁸ também apresentam dados adicionais do estudo AFFIRM.⁴⁶ O estudo traz resultados da análise de 13 subgrupos de pacientes com EMRR definidos de acordo com características basais, e uma análise *post hoc* de pacientes com EMRR altamente ativa, a partir dos dados do estudo AFFIRM e SENTINEL.⁸⁵ Neste relatório serão apresentados somente os resultados da análise do AFFIRM, por ter a medicação de interesse. Foram definidos como pacientes com EMRR altamente ativa os que tiveram pelo menos dois surtos no ano anterior ao estudo e pelo menos uma lesão Gd+ em T1 ao entrar no estudo. Os desfechos avaliados foram taxa anualizada de surto e progressão da incapacidade (considerando a mesma definição do AFFIRM), sustentada por 12 semanas. Na população EMRR altamente ativa também houve avaliação do desfecho sustentado por 24 semanas.

Os resultados de natalizumabe em comparação ao placebo para cada subgrupo na valiação da progressão de incapacidade é demonstrado na Figura 46. Os autores citam que o uso de natalizumabe reduziu significativamente o risco de progressão de incapacidade na maioria dos subgrupos, com exceção dos seguintes grupos: dois surtos durante o ano anterior a entrada no estudo, grupo com pontuação EDSS de linha de base $> 3,5$, grupo com < 9 lesões T2, pacientes do sexo masculino e pacientes ≥ 40 anos de idade.

Figura 46: Progressão da incapacidade sustentada em cada subgrupo de pacientes do estudo AFFIRM relatada por Hutchinson et al., 2009.

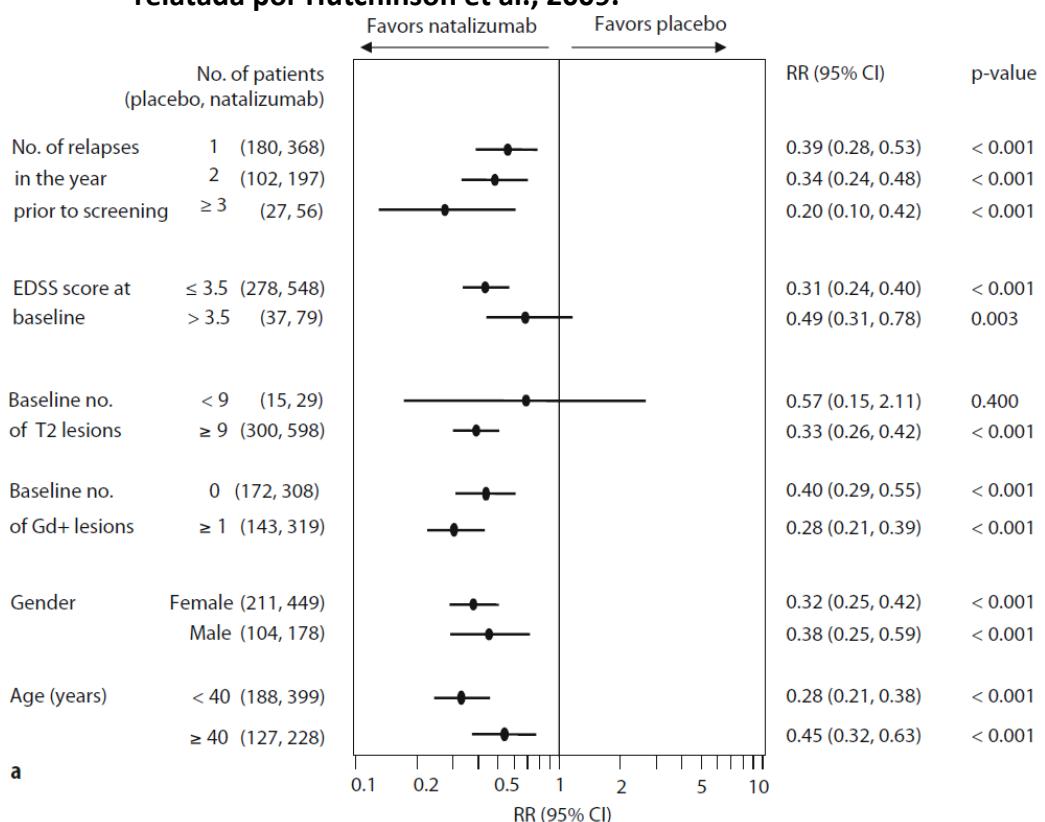


HR: Hazard ratio.

Fonte: adaptada de Hutchinson et al., 2009.⁴⁸

Segundo os autores, o uso de natalizumabe reduziu significativamente o risco da taxa anualizada de surto comparado ao placebo em quase todos os subgrupos, exceto nos subgrupos com menos de nove lesões em T2 na avaliação basal (Figura 47).

Figura 47: Taxa anualizada de surto em cada subgrupo de pacientes do estudo AFFIRM relatada por Hutchinson et al., 2009.



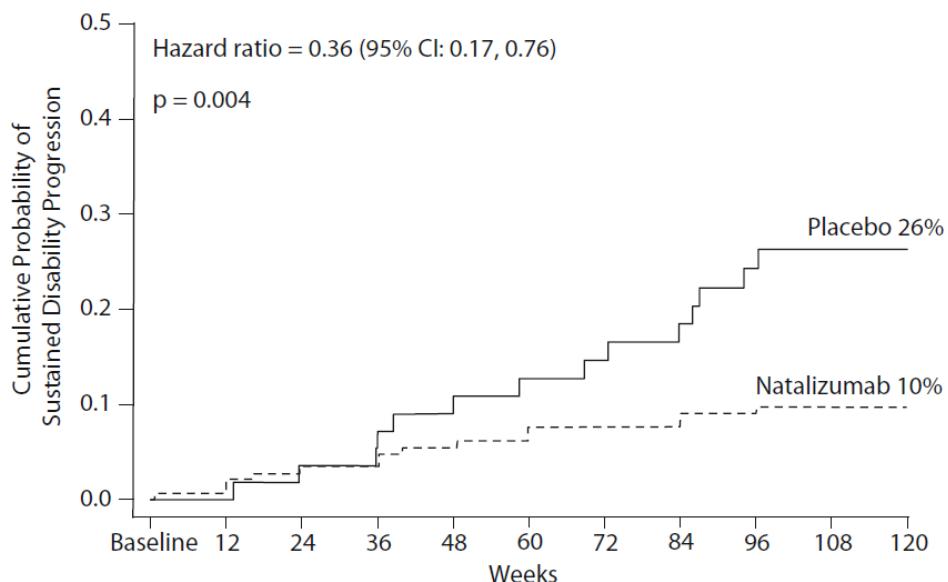
RR: *rate ratio*.

Fonte: adaptada de Hutchinson et al., 2009.⁴⁸

A análise da população com EMRR altamente ativa foi realizada com 148 pacientes que receberam natalizumabe e 61 pacientes que receberam placebo. A idade média (DP) foi de 34,5 (8,42) anos, e o tempo médio (amplitude) desde o diagnóstico foi de 2 anos (0 a 20). No geral, durante no ano anterior a entrada no estudo, 75%, 18% e 7% dos pacientes tiveram 2, 3 e ≥ 4 surtos, respectivamente. O tempo médio desde o último surto foi de 4 meses em ambos os grupos de tratamento.

A probabilidade cumulativa em 2 anos da progressão da incapacidade sustentada por 12 semanas foi de 14% no grupo natalizumabe e de 29% no grupo placebo (HR 0,47; IC 95% 0,24 a 0,93; p = 0,029), o que representa uma redução de 53% com o uso de natalizumabe. Considerando a progressão da incapacidade sustentada por 24 semanas, o uso de natalizumabe resultou numa redução de 64% na probabilidade deste desfecho (Figura 48).

Figura 48: Probabilidade cumulativa em dois anos de progressão de incapacidade sustentada por 24 semanas, em pacientes com EMRR altamente ativa do estudo AFFIRM relatada por Hutchinson et al., 2009.



No. of patients at risk											
Placebo	61	57	54	51	47	46	45	42	39	36	
Natalizumab	148	144	141	140	137	131	130	128	123	123	

EMRR: esclerose múltipla remitente-recorrente.

Fonte: adaptada de Hutchinson et al., 2009.⁴⁸

O uso de natalizumabe resultou em uma redução na taxa anualizada de surto de 81% em comparação ao placebo (taxa média de 0,28 vs. 1,46, respectivamente; $p < 0,001$). Também reduziu a probabilidade cumulativa de surto em 75% (HR 0,25; IC 95% 0,16 a 0,39; $p < 0,001$) e de outros desfechos avaliados, todos com valor $p < 0,001$ (Tabela 37).

Tabela 37: Desfechos de eficácia avaliados na população com EMRR altamente ativa do estudo AFFIRM relatada por Hutchinson et al., 2009.

	Placebo (n = 61)	Natalizumabe (n = 148)	Redução relativa
Desfechos relacionados aos surtos			
Taxa anualizada de surto	1,46	0,28	81%
Probabilidade cumulativa de surto	76%	29%	75%
Taxa anualizada de surto com necessidade de esteroides	0,76	0,15	80%
Taxa anualizada de hospitalização relacionadas a EMRR	0,14	0,02	86%
Desfechos de RNM			
Nº de lesões hiperintensas em T2 novas ou em expansão			
Média ± DP	19,1 ± 23,6	4,2 ± 17,8	78%
Mediana (min; máx)	9,0 (0; 91)	1,0 (0; 196)	
Nº de lesões Gd+ em dois anos			
Média ± DP	3,2 ± 7,4	40,5 ± 2,8	84%
Mediana (min; máx)	0,4 (1; 48)	0 (0; 32)	
Nº de novas lesões hipointensas em T1			

Média ± DP	7,0 ± 8,8	2,2 ± 6,1	69%
Mediana (min; máx)	0 (0; 40)	0 (0; 54)	

EMRR: esclerose múltipla remitente-recorrente; Gd+: captantes de gadolíneo; RNM: ressonância magnética.

Fonte: adaptada de Hutchinson et al., 2009.⁴⁸

Uma análise *post-hoc* do estudo AFFIRM foi realizada por Havrdova e colaboradores,⁸⁶ para verificar se natalizumabe aumentaria a proporção de pacientes livres da atividade da doença em 2 anos, definido por critérios clínicos (ausência de surtos e sem progressão sustentada da incapacidade por 12 semanas) e radiológicos (ausência de lesões captantes de gadolínio e de novas lesões hiperintensas em T2 ou expansão na RNM cerebral), ou um composto dos dois critérios.

A Tabela 38 descreve as proporções de pacientes livres de atividade da doença em 2 anos, para os diferentes critérios clínicos e radiológicos, combinados ou não. O uso de natalizumabe aumentou significativamente a proporção de pacientes livres de atividade da doença em todas as medidas individuais ou combinadas em relação ao placebo ($p < 0,0001$).

Tabela 38: Proporção de pacientes livres de atividade da doença em 2 anos no estudo AFFIRM relatadas por Havrdova et al., 2009.

Critério	Placebo	Natalizumabe	Diferença absoluta (IC 95%)
Sem surto	130/300 (43%)	422/598 (71%)	27,3% (20,6 a 34,0%)
Sem progressão	205/286 (72%)	486/581 (84%)	12,0% (5,9 a 17,9%)
Sem surto e sem progressão (sem atividade clínica)	117/301 (39%)	383/596 (64%)	25,4% (18,7 a 32,1%)
Sem lesões captantes de gadolínio	164/290 (57%)	553/583 (95%)	38,3% (32,3 a 44,3%)
Sem novas lesões ou lesões em expansão em T2	44/296 (15%)	346/593 (58%)	43,4% (37,7 a 49,1%)
Sem lesões captantes de gadolínio e sem novas lesões ou lesões em expansão em T2 (sem atividade radiológica)	42/296 (14%)	342/593 (58%)	43,5% (37,9 a 49,1%)
Sem atividade radiológica e sem surto	25/303 (8%)	244/600 (41%)	32,4% (27,4 a 37,4%)
Sem atividade radiológica e clínica	22/304 (7%)	220/600 (37%)	29,5% (24,7 a 34,3%)

$p < 0,0001$ para a comparação de natalizumabe versus placebo em todos os critérios individuais ou combinados.

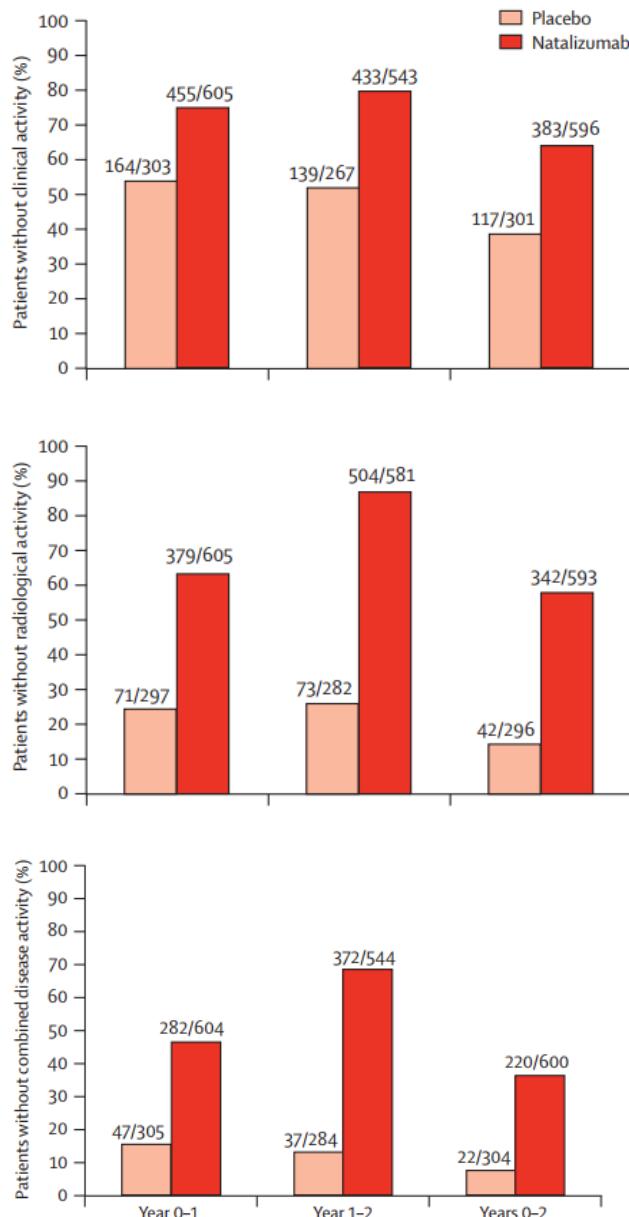
IC: intervalo de confiança.

Fonte: adaptada de Havrdova et al., 2009.⁸⁶

Em relação a diferentes períodos do estudo, a proporção de pacientes livres de atividade da doença, avaliada por critérios clínicos ou por critérios radiológicos, foi significativamente maior no grupo que recebeu natalizumabe em relação ao placebo durante o primeiro e segundo ano de tratamento ($p < 0,001$ em todos os critérios). Na combinação de ambos os critérios, a proporção de pacientes livres de atividade da

doença foi sempre maior no grupo que recebeu natalizumabe em relação ao placebo, mas significativa apenas no segundo ano do estudo ($p < 0,001$) (Figura 49).

Figura 49: Proporção de pacientes sem atividade da doença nos critérios clínicos, radiológicos ou a combinação de ambos, nos diferentes anos do estudo AFFIRM.



Fonte: adaptada de Havrdova et al., 2009.⁸⁶

As análises de sensibilidade incluindo o pior e melhor cenário para imputação de dados faltantes, a probabilidade cumulativa de ausência da atividade em dois anos e a progressão sustentada em 24 semanas foi consistente com as análises primárias, com proporções significativamente maiores de pacientes livres de atividade da doença em 2

anos, por critérios clínicos, radiológicos, ou pela combinação de ambos, no grupo natalizumabe em relação ao placebo.

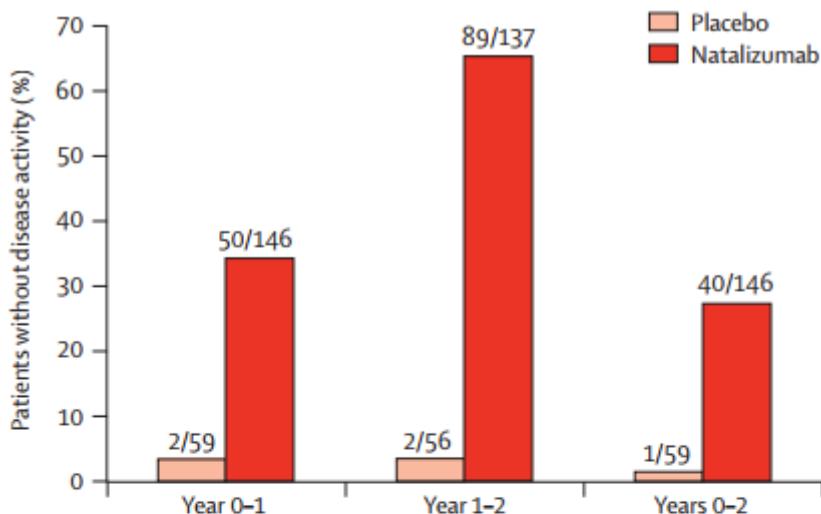
Em relação a atividade da doença, 41% dos pacientes tratados com natalizumabe tinham apenas uma das medidas de doença ativa em 2 anos (de até quatro medidas), com progressivamente menos pacientes com duas ou mais medidas de doença. Já a proporção de pacientes do grupo placebo com uma, duas ou três medidas da doença foi similar (25–32%).

A análise *post-hoc* também verificou os efeitos de natalizumabe em pacientes estratificados por intensidade de atividade da doença na linha de base. Doença altamente ativa foi definida como pelo menos dois surtos no ano anterior à entrada no estudo e pelo menos uma lesão captante de gadolínio na RNM na entrada no estudo; doença não altamente ativa foi definida como menos dois surtos ou nenhuma lesão na RNM na entrada de estudo. Dos 917 pacientes, 206 tinham doença altamente ativa (59 no grupo placebo e 147 no grupo natalizumabe) e 711 tiveram doença ativa (246 no grupo placebo e 465 no grupo natalizumabe).

Em pacientes com doença altamente ativa na linha de base, a proporção de pacientes livres de atividade da doença em 2 anos foi significativamente maior no grupo natalizumabe do que no grupo placebo por critérios clínicos (67% versus 19%; diferença absoluta de 48,5%; IC 95% 36,0 a 61,0%, $p < 0,0001$), radiológicos (38% versus 4%; diferença absoluta de 347%; IC 95% 25,4 versus 44,0%, $p < 0,0001$) ou a combinação de ambos (diferença absoluta de 25,7%; IC 95% 17,7 a 33,7%).

O mesmo ocorreu no subgrupo com doença não altamente ativa na linha de base para critérios clínicos (63% no grupo natalizumabe, versus 44% no grupo placebo; diferença absoluta de 19,5, IC 95% 11,8 a 27,2%, $p < 0,0001$), critérios radiológicos (64% no grupo natalizumabe, versus 17% no grupo placebo; diferença absoluta de 47,2%, IC 95% 40,7 a 53,7%, $p < 0,0001$), ou a combinação de ambos os critérios (diferença absoluta de 31,0%, IC 95% de 25,3 a 36,7%). A Figura 50 demonstra que esse comportamento foi similar em todos os períodos de tratamento nesses subgrupos, na combinação de critérios clínicos e radiológicos, sendo que no grupo natalizumabe a maior proporção de pacientes livres de atividade da doença nos dois subgrupos ocorreu no período entre 1 e 2 anos do tratamento.

Figura 50: Proporção de pacientes livres da atividade da doença na combinação de critérios clínicos e radiológicos, em pacientes com e sem doença altamente ativa, nos diferentes anos do estudo AFFIRM.



A figura superior refere-se aos pacientes com doença altamente ativa na linha de base, e a figura inferior refere-se aos pacientes sem doença altamente ativa na linha de base.

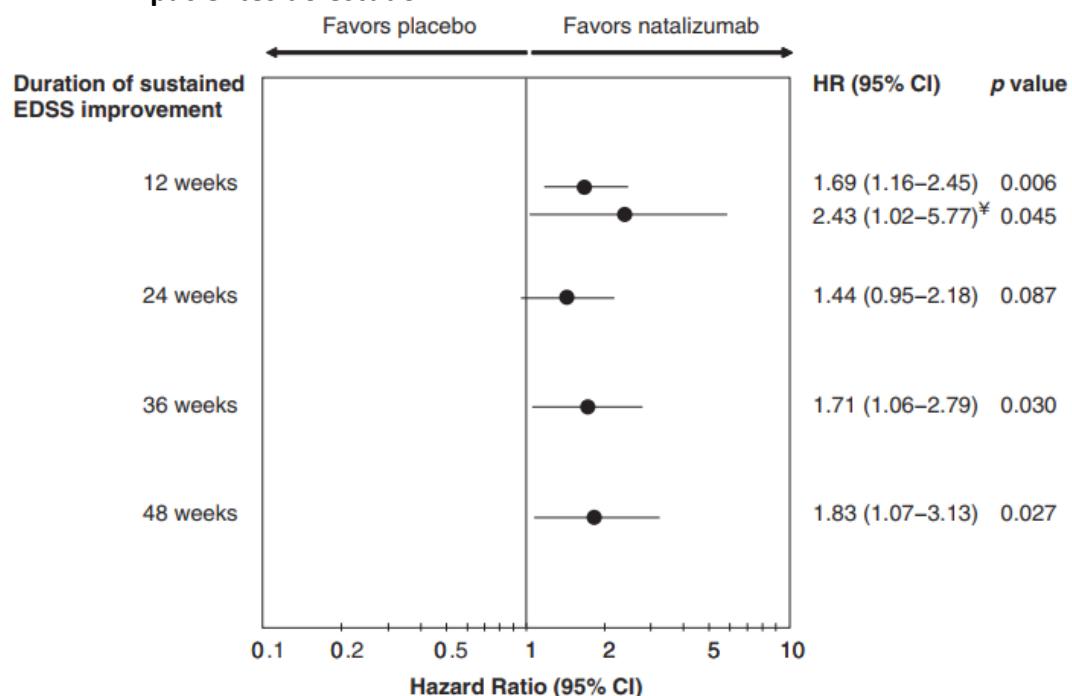
Fonte: Havrdova et al., 2009.⁸⁶

Phillips e colaboradores⁸⁷ realizaram uma análise *post-hoc* para explorar o potencial da melhora sustentada da incapacidade, medida pelo EDSS, nos pacientes do estudo AFFIRM, como um desfecho de melhora funcional para estudos em EM. As análises foram realizadas em pacientes com escore $\geq 2,0$ na linha de base, e a melhora clinicamente significativa foi considerada quando ocorreu redução de 1,0 ponto a partir do escore basal. Um subgrupo adicional de 143 pacientes (40 no grupo placebo, 103 no grupo natalizumabe) com EM altamente ativa também foi incluído nas análises.

Dos 620 pacientes considerados para a análise, 29% dos que receberam natalizumabe e 18% dos que receberam placebo, apresentaram melhora sustentada no escore da EDSS em dois anos; 56% dos que receberam natalizumabe e 55% dos que receberam placebo, mantiveram o escore estável; e 16% dos que receberam natalizumabe e 28% placebo, apresentaram progressão (piora) sustentada em dois anos. As probabilidades cumulativas de melhora sustentada em 2 anos foram de 29,6% para pacientes que receberam natalizumabe versus 18,7% que receberam placebo, representando melhora relativa e significativa de 69% de natalizumabe em relação ao placebo (HR = 1,69; IC 95% 1,16 a 2,45; p = 0,006). O efeito de natalizumabe permaneceu significativo (HR = 1,69; IC 95% 1,16 a 2,47; p = 0,006) após ajuste para covariáveis basais associadas de forma independente à melhora no escore EDSS (pontuações basais mais altas no escore, menor duração da doença, maior fração de parênquima encefálico), e após a retirada da análise de pacientes persistentemente positivos para anticorpos anti-natalizumabe (HR = 1,72; IC 95% 1,18 a 2,50; p = 0,004).

Uma análise de sensibilidade considerando a duração da melhora sustentada além de 12 semanas, demonstrou que o efeito de natalizumabe permaneceu significativo em relação ao placebo nas semanas 36 e 48, assim como no subgrupo de pacientes com doença altamente ativa em 12 semanas (HR 2,43; IC 95% 1,02 a 5,77; p = 0,045; Figura 51).

Figura 51: Análise de sensibilidade da melhora sustentada da incapacidade em pacientes do estudo AFFIRM.



[‡] Esclerose múltipla altamente ativa (pelo menos dois surtos no ano anterior à entrada no estudo e pelo menos uma lesão captante de gadolínio ao entrar no estudo).

EDSS: Escala Expandida do Estado de Incapacidade; HR: *hazard ratio*; IC: intervalo de confiança.

Fonte: adaptada de Phillips et al., 2011.⁸⁷

6.3.2.2. *Saida et al., 2017 (NCT01440101)*

Ensaio clínico randomizado comparado com placebo, duplo-cego de fase II, multicêntrico, que avaliou a eficácia e segurança da natalizumabe após 24 semanas de tratamento em pacientes japoneses com EMRR.⁴⁷ Previamente à análise de eficácia e segurança, o estudo apresentou uma fase de *open-label* para avaliação de desfechos de farmacocinética e farmacodinâmica, que não serão contemplados nesse relatório. Foram elegíveis pacientes japoneses entre 18 e 65 anos com diagnóstico definido de acordo com os critérios McDonald, com pelo menos um surto no ano anterior e escore EDSS de no máximo 5,5. Foram excluídos pacientes outros diagnósticos neurológicos, incluindo esclerose múltipla progressiva primária ou secundária, neuromielite óptica e transtorno do espectro da neuromielite óptica; história de lesão medular longa que se estendia por três ou mais corpos vertebrais na RM da coluna vertebral ponderada em T2 ou teste positivo para anticorpos AQP4. Além desses critérios, tratamento anterior com natalizumabe ou imunossupressores foram excluídos, e o tratamento com medicamentos imunomoduladores (como por exemplo, interferon beta ou acetato de

glatirâmer) não foi permitido dentro de 2 semanas após a inscrição ou durante o estudo. Também, os corticosteroides não foram permitidos dentro de 30 dias após a inscrição ou durante o estudo, com exceção de cursos curtos para tratamento de surto.

Os pacientes foram randomizados na proporção de 1:1 para receberem placebo ou natalizumabe na dose de 300 mg por via intravenosa a cada 4 semanas por 24 semanas. Entre os 94 pacientes randomizados, 47 pacientes fizeram parte do grupo placebo e 47 do grupo natalizumabe. O desfecho primário foi a taxa de desenvolvimento de novas lesões ativas em 24 semanas. Novas lesões ativas foram avaliadas em RNM cerebral, definidas como a soma das lesões Gd+ e quaisquer novas lesões T2 hiperintensas ou recém-aumentadas não captantes. Os desfechos secundários principais foram redução da frequência de surtos, redução do número de lesões Gd+, redução do número de novas lesões T2 hiperintensas ou recém-aumentadas em RNM cerebral, a proporção de participantes livre de surto e melhora da escala analógica visual (VAS), para avaliar a impressão global do participante sobre seu bem-estar. Desfechos adicionais incluíram desfechos para avaliação de tolerabilidade e segurança.

As características basais dos pacientes incluídos no estudo são descritas na Tabela 39. Dos pacientes incluídos, 47 pacientes em cada grupo de tratamento receberam pelo menos 1 dose da medicação do estudo; 46 (98%) e 43 (91%) pacientes completaram o estudo de 6 meses nos grupos natalizumabe e placebo, respectivamente.

Tabela 39: Características basais clínicas e demográficas dos pacientes incluídos no estudo de Saida et al., 2017.

	Natalizumabe (n = 47)	Placebo (n = 47)
Idade (anos)		
Média ± DP	37,7 ± 8,6	35,1 ± 8,2
Mediana (intervalo)	37,0 (22,0 a 62,0)	35,0 (19,0 a 52,0)
Sexo Feminino	34 (72)	32 (68)
Peso (Kg)		
Média ± DP	55,4 ± 9,7	62,6 ± 15,8
Mediana (intervalo)	53,7 (38,0 a 82,0)	53,7 (38,3 a 96,0)
Tempo desde o primeiro sintoma de esclerose múltipla até a randomização (anos)		
Média ± DP	8,7 ± 5,7	6,8 ± 5,5
Mediana (intervalo)	7,0 (1 a 22)	6,0 (0 a 25)
Tempo desde o diagnóstico, anos		
Média ± DP	5,9 ± 5,0	5,1 ± 4,9
Mediana (intervalo)	4,0 (0 a 18)	4,0 (0 a 19)

Terapia anterior para EM	43 (91)	40 (85)
IFNβ-1a	29 (62)	23 (49)
IFNβ-1b	26 (55)	28 (60)
Azatioprina	1 (2)	1 (2)
Fingolimode	2 (4)	1 (2)
Número de surtos no ano anterior		
Média ± DP	2,0 ± 1,2	1,9 ± 1,0
Mediana (intervalo)	2 (1 a 5)	2 (1 a 4)
Escore EDSS^b		
Média ± DP	2,5 ± 1,6	2,1 ± 1,5
Mediana (intervalo)	2,5 (0,0 a 5,5)	2 (0,0 a 5,5)
Lesões captantes de gadolíneo em T1		
Pacientes com lesões	128 (29,3)	138 (31,9)
Número de lesões	0,8 ± 2,1	1,0 ± 2,7
Número de lesões intensificadoras por Gd		
Média ± DP	0,9 ± 2,7	0,7 ± 1,9
Mediana (intervalo)	0 (0 a 13)	0 (0 a 9)

Dados são apresentados como n de pacientes (%), exceto quando indicado de outra forma.

EDSS: Escala Expandida do Estado de Incapacidade (*Expanded Disability Status Scale*); Gd: gadolínio;

IFNβ-1a: interferon beta-1a; IFNβ-1b: interferon beta-1b.

Fonte: adaptada de Saida et al., 2017.⁴⁷

Após 24 semanas de tratamento, a média da taxa de desenvolvimento de novas lesões ativas foi significativamente maior no grupo placebo em comparação ao grupo natalizumabe. O tratamento com natalizumabe reduziu as taxas de novas lesões em 84% em comparação com o placebo. A média do número cumulativo de novas lesões Gd aumentadas foi de 7,4 no grupo placebo e 1,2 no grupo natalizumabe (valor p < 0,001), bem como o número médio de lesões T2 novas ou recém-aumentadas foi 1,1 no grupo placebo e 0,3 no grupo natalizumabe (valor p = 0,006; Tabela 40).

Surtos ocorreram em 27 pacientes no grupo placebo e em 9 pacientes no grupo natalizumabe, com 8 e 2 pacientes, respectivamente, tendo mais de um episódio de surto. Na Semana 24, a taxa anualizada de surto foi de 1,73 (IC 95% 1,22 a 2,45) para placebo e 0,53 (IC 95% 0,29 a 0,99) para natalizumabe, representando uma redução de 69% com tratamento com natalizumabe (valor p < 0,001). A proporção de pacientes livres de surtos foi de 37 (79%) pacientes no grupo natalizumabe em comparação a 18 (38%) pacientes no grupo placebo (valor p < 0,001; Tabela 40).

Tabela 40: Desfechos clínicos e de imagem por RNM avaliados na semana 24 no estudo Saida et al., 2017.

Desfecho	Natalizumabe (n = 47)	Placebo (n = 47)	Valor p
Desfechos primários e de RNM			
Taxa de desenvolvimento de novas lesões ativas ^a	0,06	0,35	< 0,001

Média do número cumulativo de novas lesões ativas ^a	1,5	8,5	< 0,001
Lesões realçadas por Gd	1,2	7,4	< 0,001
Lesões T2	0,3	1,1	0,006
Desfechos clínicos			
ARR ^b	0,53	1,73	0,001
Proporção de pacientes livres de surto ^b	79	38	< 0,001

^a Novas lesões ativas definidas como a soma das lesões hiperintensas em T2 com realce de Gd e novas ou recém-ampliadas, sem realce, durante 24 semanas.

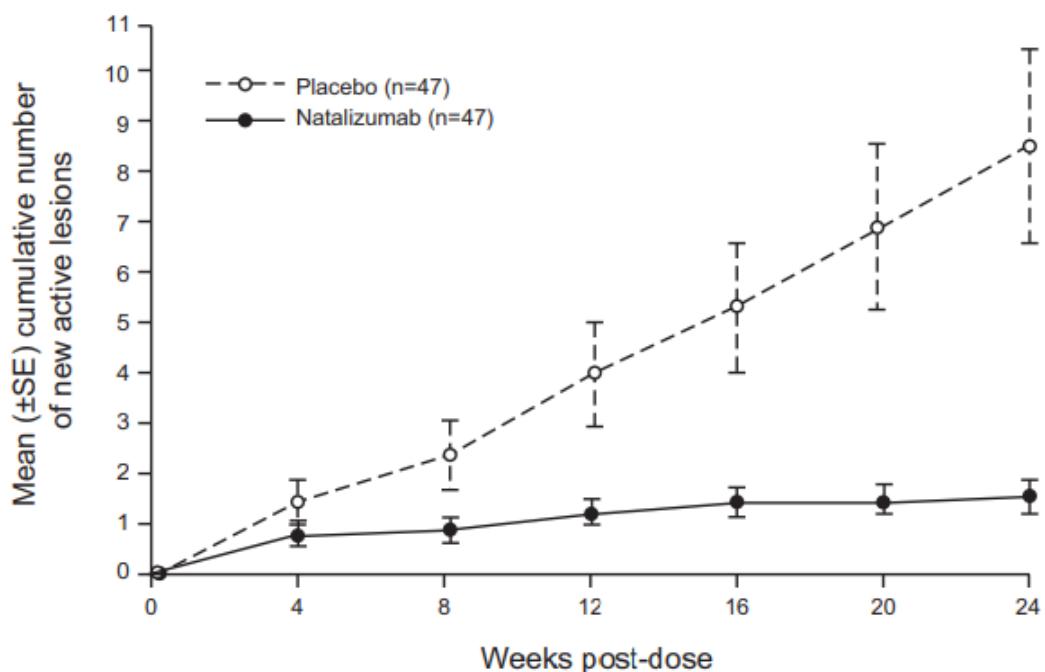
^b Recidivas clínicas (surtos) foram definidas como sintomas neurológicos novos ou recorrentes, não associados a febre ou infecção, com duração de pelo menos 24 horas.

ARR: taxa anualizada de surtos; Gd: gadolínio; RNM: ressonância magnética.

Fonte: adaptada de Saida et al., 2017.⁴⁷

A diferença nos grupos de tratamento foi significativa a partir da semana 8 e continuou até a semana 24. A média do número cumulativo de novas lesões ativas aumentou ao longo do tempo no grupo placebo, mas permaneceu estável no grupo natalizumabe (Figura 52).

Figura 52: Número cumulativo de novas lesões ativas ao longo do tempo por grupo de tratamento.



Novas lesões ativas são a soma de lesões realçadas por gadolínio e quaisquer lesões T2 hiperintensas novas ou recém-ampliadas sem realce.

SE: erro padrão (*standard error*).

Fonte: adaptada de Saida et al., 2017.⁴⁷

Em relação ao EDSS, o escore melhorou desde as primeiras semanas no grupo natalizumabe (média da alteração -0,16 na semana 12 e -0,22 na semana 24) e piorou no grupo placebo (média da alteração 0,19 na semana 12 e 0,19 na semana 24). A comparação entre os grupos de tratamento em relação à média da alteração do EDSS

desde o início do estudo até a semana 24 mostrou significância estatística a favor do natalizumabe (valor $p = 0,019$; Tabela 41), embora essa análise não tenha sido pré-especificada.

Tabela 41: Mudança na escala EDSS no estudo Saida et al., 2017.

	Natalizumabe (n = 46)	Placebo (n = 44)	Valor-p
Pontuação EDSS de linha de base	$2,5 \pm 1,6$	$2,1 \pm 1,5$	
Alteração média de EDSS (linha de base até a semana 12)	$-0,16 \pm 0,7$	$0,19 \pm 0,8$	0,050
Alteração média de EDSS (linha de base até a semana 24)	$-0,22 \pm 0,7$	$0,19 \pm 0,9$	0,019

Dados são apresentados como média \pm DP.

EDSS: Escala Expandida do Estado de Incapacidade (*Expanded Disability Status Scale*).

Fonte: adaptada de Saida et al., 2017.⁴⁷

A avaliação da VAS mostrou alta variabilidade entre os pacientes e ao longo do tempo. A média da alteração na pontuação da VAS desde o início do estudo até a semana 24 foi de -2,9 pontos no grupo placebo e -4,8 pontos no grupo natalizumabe ($p = 0,942$).

Em relação à segurança, 34 (72%) pacientes que receberam natalizumabe e 41 (87%) que receberam placebo tiveram pelo menos um evento adverso (Tabela 42). Dos 94 pacientes do estudo, a maioria dos eventos adversos foi de gravidade leve ou moderada, incluindo reações relacionadas à infusão. Não ocorreram reações de hipersensibilidade e o número de infecções foi semelhante entre os pacientes tratados com natalizumabe e placebo. Dois pacientes tratados com natalizumabe tiveram infecções por herpes zóster; 1 desses eventos foi avaliado como não relacionado ao tratamento com natalizumabe e ambos foram de gravidade leve ou moderada. Nenhum caso suspeito de leucoencefalopatia multifocal progressiva foi relatado. O natalizumabe foi associado a um aumento nos leucócitos circulantes conforme esperado com base em seu mecanismo de ação. No geral, não foram observadas tendências notáveis nos achados do exame físico, resultados laboratoriais, eletrocardiograma ou nos sinais vitais.

O evento adverso grave relatado com mais frequência foi surto (observado em 4 [9%] pacientes tratados com natalizumabe e 10 (21%) pacientes tratados com placebo (Tabela 42). Digno de nota, surto foi considerado duplamente como evento adverso e como desfecho de efetividade. Além disso, 3 pacientes no grupo natalizumabe tiveram

eventos adversos graves de transtorno de Asperger, diarreia e carcinoma basocelular moderado, e 1 paciente no grupo placebo teve eventos adversos graves de transtorno somatoformes e pielonefrite.

Tabela 42: Eventos adversos relatados pelos pacientes durante o estudo Saida et al., 2017.

	Natalizumabe (n = 46)	Placebo (n = 44)
Todos eventos adversos		
Pelo menos um evento adverso	34 (72)	41 (87)
Eventos adversos que levaram a descontinuação do tratamento	0 (0)	1 (2)
Eventos adversos sérios^a	7 (15)	11 (23)
Surto	4 (9)	10 (21)
Eventos adversos frequentes (pelo menos 5% dos pacientes)		
Surto ^b	11 (23)	25 (53)
Dor de cabeça	1 (2)	2 (4)
Nasofaringite	9 (19)	14 (30)
Faringite	3 (6)	2 (4)
Cistite	1 (2)	2 (4)
Insônia	3 (6)	1 (2)
Tensão ocular	0 (0)	3 (6)
Eczema	2 (4)	3 (6)
Dor nas costas	0 (0)	3 (6)
Outras infecções^c		
Herpes zóster	2 (4)	0 (0)
Leucoencefalopatia multifocal progressiva	0 (0)	0 (0)

Dados são apresentados como n (%).

^a Outros eventos adversos graves em pacientes tratados com natalizumabe foram considerados não relacionados ao tratamento do estudo: transtorno de Asperger, diarreia leve e carcinoma basocelular moderado (ocorreu em um paciente que tinha uma lesão leve de lentigo que estava crescendo e hemorrágica antes da inclusão no estudo); nenhuma outra malignidade foi relatada.

^b Surto relatado como um EA a critério do investigador; eventos que se encaixam na definição de surto foram avaliados para eficácia.

^c Nenhuma infecção grave ou severa foi relatada.

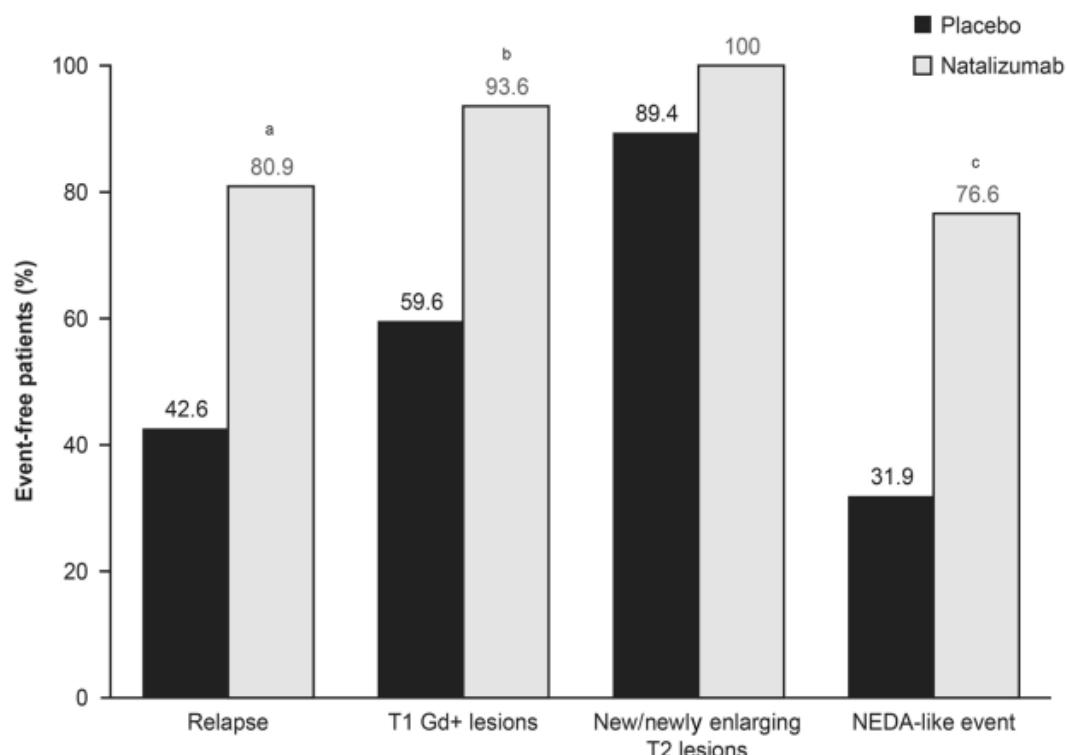
Fonte: adaptada de Saida et al., 2017.⁴⁷

Não houve pacientes no grupo natalizumabe que descontinuaram o tratamento ou retiraram-se do estudo devido a eventos adversos. Um paciente (2%) no grupo placebo descontinuou o tratamento e retirou-se do estudo devido a um evento adverso (distúrbio somatoformes). Um paciente tornou-se positivo para anticorpos anti-natalizumabe durante o estudo, persistindo positivo durante um mês (última infusão do estudo) e na visita da semana 24. O paciente completou o estudo e foi inscrito no estudo de extensão de longo prazo porque o status do anticorpo anti-natalizumabe do paciente era desconhecido no momento da inscrição no estudo de extensão. O paciente teve

duas vezes pirexia leve durante o estudo de extensão e interrompeu o estudo devido a ser positivo persistente para anticorpos anti-natalizumabe após a segunda infusão.

Uma subanálise do estudo com a população japonesa, conduzida por Saida e colaboradores⁴⁷, incluiu dados de todos os pacientes randomizados para natalizumabe ($n = 47$) ou placebo ($n = 47$) no estudo principal para avaliar os efeitos da intervenção na proporção de pacientes em estado de livre de surtos, livre de lesões T1 Gd+ e livre de lesões T2 novas ou recém-aumentadas, definido como status semelhante a NEDA ((NEDA)-like). Na semana 24, uma proporção significativamente maior de pacientes com natalizumabe do que os pacientes com placebo alcançaram os desfechos investigados na subanálise (76,6% e 31,9%, respectivamente; valor $p < 0,0001$; Figura 53).

Figura 53: Proporções de pacientes livres de eventos na semana 24.



^a valor $p = 0,0003$;

^b valor $p = 0,0002$;

^c valor $p < 0,0001$.

Gd+: intensificador de gadolínio; NEDA: nenhuma evidência de doença ativa (*no evidence of disease activity*).

Fonte: adaptada de Saida et al., 2017.⁸⁸

A chance de o paciente estar livre de surtos, livre de lesão T1 Gd+ e livre de lesão T2 nova ou recém-aumentada foi significativamente maior com o tratamento com natalizumabe do que com placebo (OR 6,98; IC 95% 2,80 a 17,38; Tabela 43). No geral,

os pacientes com natalizumabe tiveram sete vezes mais chances de estarem livres de qualquer evento do que os pacientes com placebo. Quando os eventos foram analisados separadamente, os pacientes com natalizumabe tiveram quase seis vezes mais chances de estarem livres de surto e quase dez vezes mais chances de alcançar um estado livre de T1 Gd+ lesões em relação aos pacientes placebo na semana 24 (Tabela 43).

Tabela 43: Probabilidade de ausência de evento para natalizumabe versus placebo (na semana 24) no estudo Saida et al., 2017.

	OR (IC 95%)	Valor p
Surto	5,70 (2,25 a 14,43)	0,0003
Lesão T1 Gd+	9,95 (2,69 a 36,76)	0,0002
Lesões T2 novas/recém-aumentadas^a	N/A	0,0559
Status semelhante ao NEDA	6,98 (2,80 a 17,38)	< 0,0001

^a O OR para estar livre de lesões T2 novas ou recém-aumentadas não foi calculado, porque todos os pacientes com natalizumabe alcançaram estado livre de lesão T2 nova ou recém-aumentada.

IC: intervalo de confiança; Gd+: realce de gadolínio; N/A: não aplicável, OR: chance de risco (*odds ratio*).

Fonte: adaptada de Saida et al., 2017.⁸⁸

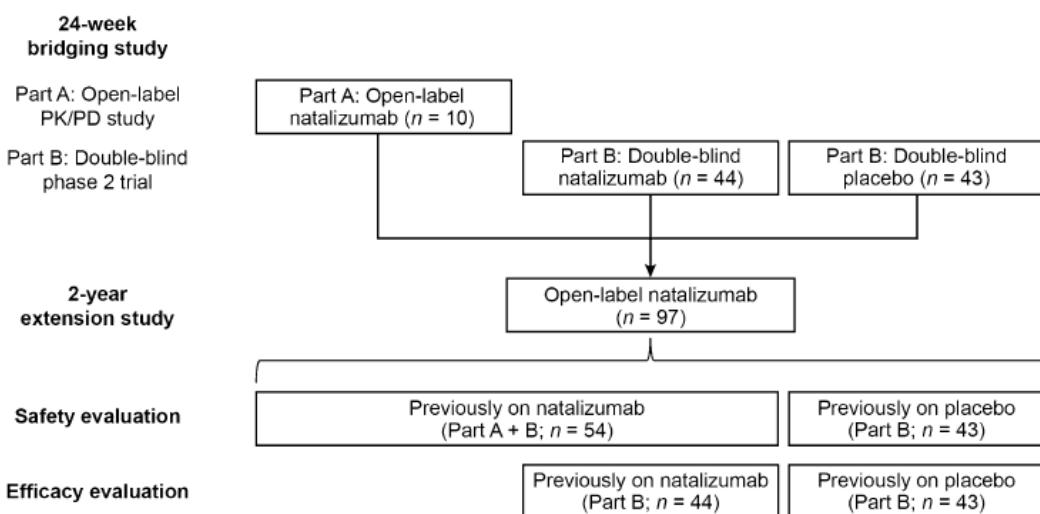
6.3.2.3. *Saida et al., 2017 (NCT01416155)*

Neste estudo de extensão⁸⁹ do estudo principal de Saida e colaboradores⁴⁷ é avaliada a eficácia e segurança do natalizumabe em pacientes que completaram o estudo anterior, em acompanhamento de 2 anos.

Foram elegíveis pacientes que completaram o estudo principal e excluídos os pacientes que estavam em uso concomitante de tratamento imunossupressor ou imunomodulador (incluindo interferon beta e corticosteroides sistêmicos de longo prazo). Os pacientes incluídos foram tratados com 300 mg de natalizumabe a cada 4 semanas na extensão.

Os desfechos de eficácia incluíram taxa anualizada de surtos e avaliação da escala EDSS. Os desfechos de segurança incluem evento adverso, evento adverso grave e interrupções devido a evento adverso. Neste relatório serão descritos os resultados de eficácia, que incluiu os pacientes randomizados para receber natalizumabe ou placebo no estudo principal, e os resultados de segurança, que também incluiu os pacientes da fase *open-label* (n = 12). Foram incluídos 97 pacientes, sendo 43 anteriormente tratados com placebo e 54 com natalizumabe (Figura 54).

Figura 54: Fluxo do estudo de extensão.



PD: farmacodinâmica; PK: farmacocinética.

Fonte: adaptada de Saida et al., 2017.⁸⁹

A Tabela 44 apresenta os resultados de eficácia para surto após 96 semanas no estudo de extensão. Ao final da extensão, na semana 96, a média da taxa anualizada de surtos ajustada foi de 0,30 (IC 95% 0,18 a 0,52) em pacientes que receberam placebo anteriormente e 0,13 (IC 95% 0,05 a 0,29) em pacientes que já haviam recebido natalizumabe (Figura 55).

Tabela 44: Surtos após 2 anos de tratamento no estudo de extensão de Saida et al. 2017.

Desfecho	Anteriormente Placebo (n = 43)	Anteriormente Natalizumabe (n = 44)
Pacientes com surtos	14 (33)	10 (23)
Pacientes com número de surtos		
0 ^a	29 (67)	34 (77)
1	9 (21)	8 (18)
2	3 (7)	2 (5)
3	1 (2)	0 (0)
≥ 4	1 (2)	0 (0)
Total de surtos	27	12
Total de pacientes-ano	85,6	86,3
ARR^b não ajustado	0,32	0,14
ARR^c baseada no paciente	0,40	0,16

^a Inclui pacientes que se retiraram do estudo e não tiveram surto antes da retirada.

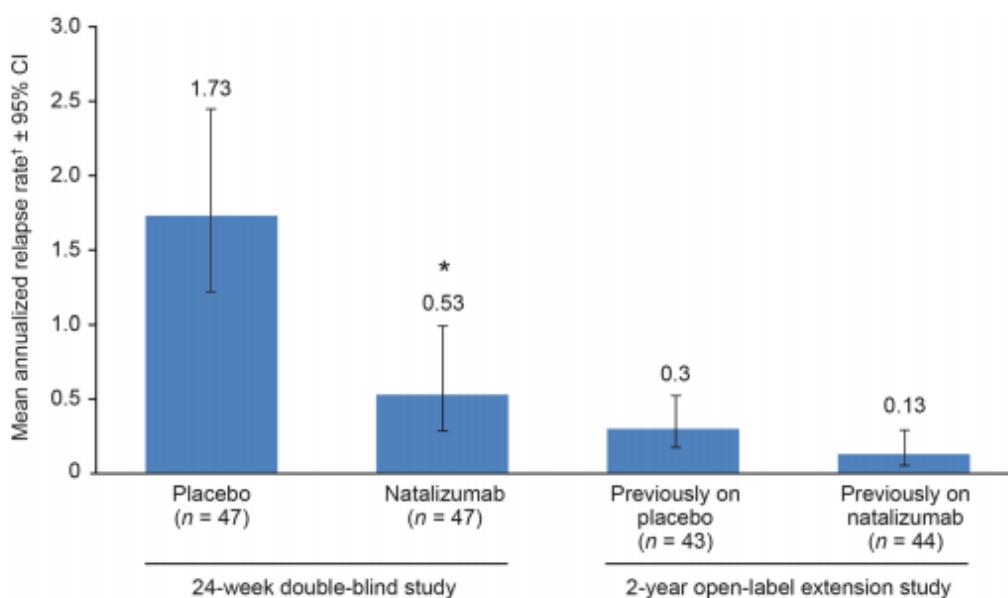
^b Número total de surtos durante o estudo dividido pelo número total de pacientes-anos no estudo.

^c Número de surto para cada paciente dividido pelo número de anos no estudo para aquele paciente.

ARR: Taxa anualizada de surtos (*annualised relapse rate*).

Fonte: adaptada de Saida et al., 2017.⁸⁹

Figura 55: Taxa anualizada de surto no estudo de extensão de Saida et al. 2017.



CI: intervalo de confiança.

Ajustado para a taxa de surto da linha de base.

Fonte: adaptada de Saida et al., 2017.⁸⁹

Na fase de extensão, ao longo de 96 semanas de tratamento aberto com natalizumabe, a proporção de pacientes com *status* de surto conhecido que não teve surto foi de 46% (12 de 26 pacientes) no grupo que recebeu anteriormente placebo e 55% (12 de 22 pacientes) no grupo anteriormente em natalizumabe. O estado livre de surto era desconhecido para outros 17 pacientes anteriormente tratados com placebo e 22 pacientes anteriormente tratados com natalizumabe, o que inclui pacientes que se retiraram do estudo e não apresentaram surto antes da retirada. A média da alteração na pontuação EDSS desde o início até a semana 120 foi -0,03 no grupo placebo e -0,18 no grupo natalizumabe.

A maioria dos pacientes em ambos os grupos de tratamento apresentou pelo menos um evento adverso, incluindo 39 (91%) no grupo placebo e 53 (98%) no grupo natalizumabe. Os eventos relatados com mais frequência foram infecções e infestações, seguidas por distúrbios do sistema nervoso e gastrointestinais, tanto no grupo de placebo quanto no grupo de placebo (Tabela 45). Dezesseis pacientes (37%) no grupo placebo e 17 (31%) no grupo natalizumabe apresentaram eventos que foram considerados relacionados ao tratamento do estudo.

Tabela 45: Eventos adversos relatados pelos pacientes durante o estudo Saida et al. 2017.

	Anteriormente recebendo Placebo (n = 43)	Anteriormente recebendo Natalizumabe (n = 54)
Infecções e infestações	31 (72)	33 (61)
Nasofaringite	23 (53)	26 (48)
Gripe	6 (14)	6 (11)
Faringite	4 (9)	4 (7)
Cistite	3 (7)	2 (4)
Gastroenterite	2 (5)	3 (6)
Infecção do trato respiratório superior	3 (7)	1 (2)
Sistema nervoso	19 (44)	21 (39)
Surto	15 (35)	15 (28)
Dor de cabeça	4 (9)	2 (4)
Tontura	5 (12)	0 (0)
Gastrointestinal	14 (33)	23 (43)
Diarreia	3 (7)	5 (9)
Constipação	3 (7)	4 (7)
Cárie dentária	2 (5)	4 (7)
Gastrite	1 (2)	4 (7)
Estomatite	2 (5)	3 (6)
Náusea	0 (0)	3 (6)
Pele e tecido subcutâneo	12 (28)	19 (35)
Erupção cutânea	5 (12)	4 (7)
Eczema	3 (7)	5 (9)
Tecido musculoesquelético e conjuntivo	6 (14)	15 (28)
Artralgia	0 (0)	4 (7)
Dor nas costas	4 (9)	0 (0)
Rigidez musculoesquelética	0 (0)	4 (7)
Mialgia	0 (0)	4 (7)
Psiquiátrico	7 (16)	14 (26)
Insônia	4 (9)	6 (11)
Depressão	1 (2)	4 (7)
Investigações	4 (9)	13 (24)
A contagem de leucócitos aumentou	1 (2)	3 (6)
Lesões, intoxicações e complicações de procedimentos	8 (19)	11 (20)
Queda	3 (7)	2 (4)
Entorse articular	3 (7)	1 (2)
Olho	7 (16)	7 (13)
Olho seco	1 (2)	3 (6)
Distúrbios gerais e condições no local de administração	6 (14)	7 (13)
Pirexia	3 (7)	3 (6)
Sistema reprodutor e mama	3 (7)	7 (13)
Dismenorreia	0 (0)	3 (6)

Respiratório, torácico e mediastinal	6 (14)	7 (13)
Sanguíneo e linfático	5 (12)	4 (7)
Anemia por deficiência de ferro	3 (7)	0 (0)
Distúrbios hepatobiliares	1 (2)	3 (6)
Sistema imunológico	6 (14)	3 (6)
Alergia sazonal	4 (9)	2 (4)
Distúrbios metabólicos e nutricionais	0 (0)	3 (6)
Distúrbios renais e urinários	1 (2)	3 (6)
Procedimentos cirúrgicos e médicos	0 (0)	3 (6)
Neoplasias benignas, malignas, não especificadas (incluindo cistos e pólipos)	4 (9)	2 (4)
Distúrbios do ouvido e do labirinto	3 (7)	1 (2)

Fonte: adaptada de Saida et al., 2017.⁸⁹

Em relação aos eventos adversos sérios, 12 (28%) pacientes no grupo anteriormente tratado com placebo e 17 (31%) pacientes no grupo anteriormente tratado com natalizumabe apresentaram um evento adverso sério. O evento adverso sério relatado com mais frequência foi surto. Três pacientes anteriormente tratados com placebo (7%) e quatro pacientes anteriormente tratados com natalizumabe (7%) apresentaram evento adverso sério relacionado ao tratamento. No grupo anteriormente tratado com placebo, os três pacientes com evento adverso sério relacionado ao tratamento tiveram meningite e infecção por micoplasma, erupção cutânea e gravidez ectópica, respectivamente. No grupo anteriormente tratado com natalizumabe, cada um dos seguintes eventos adversos sérios relacionados ao tratamento foi relatado em um paciente: úlcera esofágica e eosinofilia, doença pulmonar intersticial, meningite e hipotireoidismo. Nenhuma morte ou caso de leucoencefalopatia multifocal progressiva foi relatado durante o estudo de extensão.

6.4. Risco de viés dos estudos incluídos

A avaliação do risco de viés do estudo incluído, realizada de acordo com a ferramenta RoB 2.0,⁶¹ é apresentada na Figura 56. No estudo AFFIRM e Saida et al., 2017, foram avaliados os desfechos: pacientes livre de surto, taxa anualizada de surto, EDSS, lesões detectadas por ressonância nuclear magnética, NEDA, descontinuação do estudo devido a eventos adversos, e mortalidade.

No estudo AFFIRM,⁴⁶ os desfechos pacientes livre de surto, EDSS, lesões detectadas por ressonância nuclear magnética, descontinuação do estudo devido a

eventos adversos, e mortalidade foram classificados como baixo risco de viés. Para os desfechos taxa anualizada de surto, pacientes livre de surto, lesões detectadas por ressonância nuclear magnética, e descontinuação do estudo devido a eventos adversos, o estudo Saida e colaboradores⁴⁷ apresentou baixo risco de viés.

O desfecho taxa anualizada de surto do estudo AFFIRM,⁴⁶ assim como os desfechos EDSS e NEDA do estudo de Saida e colaboradores^{47,88} foram classificados com algumas preocupações, pois as análises não foram previstas no protocolo.

Figura 56: Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos.

	D1	D2	D3	D4	D5	Overall
Estudo AFFIRM: Pacientes livre de surto, EDSS, lesões detectadas por ressonância nuclear magnética, descontinuação do estudo devido a eventos adversos, e mortalidade	+	+	+	+	+	+
Saida 2017: Taxa anualizada de surto, pacientes livre de surto, lesões detectadas por ressonância nuclear magnética, e descontinuação do estudo devido a eventos adversos	+	+	+	+	+	+
Estudo AFFIRM: Taxa anualizada de surto	+	+	+	+	-	-
Saida 2017: NEDA e EDSS	+	+	+	+	-	-

Círculos verdes representam baixo risco de viés, círculos amarelos moderado risco de viés e círculos vermelhos representam alto risco de viés.

- D1: Viés no processo de randomização;
- D2: Desvios da intervenção pretendida;
- D3: Viés devido a dados faltantes;
- D4: Viés na aferição dos desfechos;
- D5: Viés no relato dos desfechos.

Fonte: elaboração própria.

6.5. Avaliação da certeza da evidência

A avaliação da certeza da evidência de acordo com o sistema GRADE é apresentada na Tabela 46, considerando a população do estudo AFFIRM e do estudo Saida et al., 2017, para os desfechos livre de surto, taxa anualizada de surto, EDSS, lesões detectadas por ressonância nuclear magnética, NEDA, descontinuação do estudo devido a eventos adversos, e mortalidade.

Em geral, a evidência apresentou limitações nos domínios risco de viés e imprecisão.

Na análise do risco de viés, o desfecho taxa anualizada de surto, EDSS e NEDA foram penalizados, visto que o protocolo do estudo AFFIRM⁴⁶ e do Saida e colaboradores⁴⁷ apresentou algumas preocupações no domínio relato seletivo dos resultados. Os demais desfechos (livre de surto, lesões detectadas por ressonância nuclear magnética,

descontinuação do estudo devido a eventos adversos, e mortalidade) não foram penalizados nesse domínio por apresentarem baixo risco de viés em todos os domínios.

O domínio inconsistência não foi penalizado, visto que os estudos incluídos apresentaram resultados semelhantes.

Nenhum desfecho foi penalizado quanto à evidência indireta, visto que os componentes da questão PICO de interesse foram aqueles avaliados pelos estudos incluídos.^{46,47} Digno de nota, dados consistentes foram observados no estudo AFFIRM⁴⁶ e Saida e colaboradores,⁴⁷ que avaliou pacientes com diagnóstico de esclerose múltipla remitente-recorrente.

Foram apresentadas limitações no domínio imprecisão para dois desfechos avaliados: o desfecho NEDA foi penalizado pelo amplo intervalo de confiança, e a descontinuação do estudo devido a eventos adversos pois não foi atendido o tamanho ótimo da informação.

Por fim, não foi observado risco de viés de publicação para nenhum dos desfechos avaliados, visto que apenas dois estudos foram incluídos na síntese de evidência. Em nossa avaliação, além do estudo AFFIRM e Saida et al., 2017, não foram identificados outros ensaios clínicos com registro no *clinicaltrials.gov* que fossem elegíveis para inclusão.

Tabela 46: Avaliação da qualidade da evidência para a efetividade e segurança de natalizumabe em comparação ao placebo, de acordo com a metodologia GRADE.

n de estudos	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Qualidade da evidência	Sumário da evidência
Livre de surto (seguimento 24 e 96 semanas)							
2	não grave	não grave	não grave	não grave	não detectado	⊕⊕⊕ ALTA	No estudo AFFIRM, ⁴⁶ em comparação ao placebo, o natalizumabe reduziu o risco de surtos em 59% (HR 0,41; IC 95% 0,34 a 0,51; valor p < 0,001). No estudo de Saida e colaboradores, ⁴⁷ em comparação ao placebo, o natalizumabe aumentou em 470% a chance de estar livre de surto (IC 95% 2,25 a 14,43).
Taxa anualizada de surto (seguimento 24 e 96 semanas)							
2	não gravea	não grave	não grave	não grave	não detectado	⊕⊕⊕ ALTA	No estudo AFFIRM, ⁴⁶ a taxa anualizada de surto foi de 0,81 (IC 95% 0,67 a 0,97) no placebo e 0,26 (IC 95% 0,21 a 0,32) para natalizumabe, representando uma redução relativa de 68% com tratamento com natalizumabe (valor p < 0,0010). No estudo de Saida e colaboradores, ⁴⁷ a taxa anualizada de surto foi de 1,73 (IC 95% 1,22 a 2,45) para placebo e 0,53 (IC 95% 0,29 a 0,99) para natalizumabe, representando uma redução de 69% com tratamento com natalizumabe (valor p < 0,001).
Progressão da doença - EDSS (seguimento 24 e 96 semanas)							
1	não gravea	não grave	não grave	não grave	não detectado	⊕⊕⊕ ALTA	No estudo AFFIRM, ⁸⁷ houve progressão sustentada (EDSS por 3 meses) em 2 anos foi de 29,6% para pacientes que receberam placebo versus 18,7% que receberam natalizumabe (HR 0,58; IC 95% 0,43 a 0,77). No estudo de Saida e colaboradores, ⁴⁷ o grupo natalizumabe apresentou uma média da alteração do escore EDSS em $-0,22 \pm 0,7$, enquanto o grupo placebo apresentou uma média da alteração de 0,19

							$\pm 0,9$ (valor $p = 0,019$).
Lesões detectadas por ressonância nuclear magnética (seguimento 24 e 96 semanas)							
2	não grave	não grave	não grave	não grave	não detectado	$\oplus\oplus\oplus\oplus$ ALTA	No estudo AFFIRM, ⁸² houve uma redução de 76% no número médio de novas lesões hipointensas em T1 atribuída ao uso de natalizumabe (1,1 no grupo natalizumabe, versus 4,6 no grupo placebo; $p < 0,001$) e redução de 83% (1,9 vs. 11) em novas lesões em T2. No estudo de Saida e colaboradores, ⁴⁷ natalizumabe reduziu em 84% a taxa de novas lesões em comparação com o placebo.
Ausência de evidência de atividade da doença – NEDA (seguimento 24 e 96 semanas)							
1	não gravea	não grave	não grave	graveb	não detectado	$\oplus\oplus\oplus\ominus$ MODERADA	No estudo de Saida e colaboradores, ⁸⁸ natalizumabe aumentou em 598% a chance de apresentar ausência de evidência de atividade da doença (IC 95% 2,80 a 17,38).
Descontinuação do estudo devido a eventos adversos (seguimento 24 e 96 semanas)							
2	não grave	não grave	não grave	gravec	não detectado	$\oplus\oplus\oplus\ominus$ MODERADA	No estudo de Saida e colaboradores, nenhum paciente descontinuou o tratamento por evento adverso no grupo natalizumabe e 1 paciente no grupo placebo.
Mortalidade (seguimento 96 semanas)							
1	não grave	não grave	não grave	não grave	não detectado	$\oplus\oplus\oplus\oplus$ ALTA	No estudo AFFIRM ⁴⁶ houve duas mortes no grupo natalizumabe e nenhuma no grupo placebo. ^d

^a O estudo não informa o planejamento da análise do seu protocolo, contudo, dada à sua consistência com os demais desfechos, optou-se por não reduzir o nível da certeza da evidência.

^b O intervalo de confiança abrange um efeito amplo.

^c Tamanho ótimo da informação não atendido (300 eventos para desfechos dicotômicos, e; 400 participantes para desfechos contínuos).

^d Não foi observada diferença em relação à mortalidade, contudo esse dado é esperado em linha com a história natural da doença, sendo o período de 96 semanas insuficiente para detectar impacto nesse desfecho.

ECR: ensaio clínico randomizado; IC: intervalo de confiança; RR: risco relativo.

Fonte: elaboração própria.

Tabela 47: Avaliação da qualidade da evidência para a efetividade e segurança do natalizumabe em comparação ao placebo, em pacientes com esclerose múltipla remitente-recorrente altamente ativa, de acordo com a metodologia GRADE.

n de estudos	Risco de viés	Inconsistência indireta	Evidência	Imprecisão	Viés de publicação	Qualidade da evidência	Sumário da evidência
Taxa anualizada de surto (seguimento 116 semanas)							
1 ECR (n = 209)	não grave	não grave	não grave ^a	não grave ^b	não detectado	⊕⊕⊕⊕ ALTA	Em comparação ao placebo, natalizumabe reduziu em 81% ($p<0,001$) a taxa anualizada de surtos.
Probabilidade cumulativa de surto (tempo até o surto – seguimento 116 semanas)							
1 ECR (n = 209)	não grave	não grave	não grave ^a	não grave ^b	não detectado	⊕⊕⊕⊕ ALTA	Em comparação ao placebo, natalizumabe reduziu em 75% (HR 0,25; IC 95% 0,16 a 0,39) a probabilidade cumulativa de surto.
EDSS (seguimento 116 semanas)							
1 ECR (n = 209)	não grave	não grave	não grave ^a	não grave ^b	não detectado	⊕⊕⊕⊕ ALTA	Em comparação ao placebo, natalizumabe reduziu em 64% (HR 0,36; IC95% 0,17 a 0,76) a chance de não apresentar piora sustentada de 6 meses na escala EDSS.
Lesões detectadas por ressonância nuclear magnética (seguimento 116 semanas)							
1 ECR (n = 209)	não grave	não grave	não grave ^a	não grave ^b	não detectado	⊕⊕⊕⊕ ALTA	Em comparação ao placebo, natalizumabe reduziu em 69% ($p<0,001$) novas lesões T1-hipointensas e em 78% novas lesões T2.

^a: Apesar da definição de EMRR altamente ativa diferir do PCDT vigente (definição no estudo: ≥ 2 surtos no ano anterior ao estudo, além de pelo menos 1 lesão captante de gadolinio em T1), o perfil de gravidade é semelhante, não tendo sido reduzido o nível de evidência para esse desfecho.

^b: Apesar do número de pacientes incluídos ser relativamente pequeno, houve grande tamanho de efeito (redução maior de 50% no risco) e consistência com os resultados da população geral apresentando, inclusive, maior tamanho de efeito. Assim, não se reduziu o nível de evidência uma vez que não há imprecisão para mostrar que existe um efeito clinicamente relevante.

ECR: ensaio clínico randomizado; HR: hazard ratio; IC: intervalo de confiança; RR: risco relativo.

Fonte: elaboração própria.

7. EVIDÊNCIAS SOBRE EFICÁCIA E SEGURANÇA DE CLADRIBINA ORAL EM COMPARAÇÃO AO NATALIZUMABE



7.1. Metodologia

7.1.1. Questão de pesquisa

A pergunta de pesquisa da terceira revisão sistemática, estruturada no formato PICOT (população, intervenção, comparador, desfecho e tipo de estudo), é apresentada na Tabela 48.

Tabela 48: Questão de pesquisa estruturada no formato PICOT.

P (população)	Pacientes com diagnóstico de esclerose múltipla remitente-recorrente altamente ativa
I (intervenção)	Cladribina oral
C (comparador)	Natalizumabe
O (desfecho)	Eficácia primário: surtos (considerando taxa de surtos, recidiva ou manutenção da resposta). Eficácia - secundários: incapacidades (incluindo EDSS), lesões identificadas por ressonância, NEDA, qualidade de vida.
T (tipo de estudo)	Ensaios clínicos randomizados, revisões sistemáticas, comparações indiretas.

Fonte: elaboração própria.

7.1.2. Bases de dados e estratégia de busca

Foi realizada busca nas bases de dados MEDLINE (via PubMed), Embase e Cochrane CENTRAL, no dia 28 de novembro de 2022. A estratégia de busca foi construída com sensibilidade maximizada. Não foram incluídos filtros com restrições de data e idioma de publicação. As estratégias de busca completas, para cada base de dados, são apresentadas na Tabela 49.

Tabela 49: Estratégias de busca completa para identificação de evidência sobre a eficácia e segurança da cladribina oral em comparação ao natalizumabe.

Identificador	Estratégia	Hits
MEDLINE (via PubMed)		
#1 Esclerose múltipla	("Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting"[Mesh] OR "Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting" OR "Multiple Sclerosis, Relapsing Remitting" OR "Relapsing-Relapsing Multiple Sclerosis" OR "Multiple Sclerosis, Remitting-Relapsing" OR "Remitting Relapsing Multiple Sclerosis" OR "Relapsing-Relapsing Multiple Sclerosis" OR "Multiple Sclerosis, Acute Relapsing" OR "Acute Relapsing Multiple Sclerosis")	10.022
#2 natalizumabe	"Natalizumab"[Mesh] OR "Natalizumab" OR "Antegren" OR "tysabri"	3.097
#3 cladribina	("Cladribine"[Mesh] OR "Cladribine" OR "2-Chlorodeoxyadenosine" OR	2.610

oral	"2-Chloro-2'-deoxyadenosine" OR "2'-Deoxy-2-chloroadenosine" OR "Mavenclad" OR "movectro" OR "mylinax")	
#4 Ensaios clínicos randomizados	randomized controlled trial[Publication Type] OR randomized[Title/Abstract] OR placebo[Title/Abstract]	980.459
#5 Revisões sistemática	((systematic review[ti] OR systematic literature review[ti] OR systematic scoping review[ti] OR systematic narrative review[ti] OR systematic qualitative review[ti] OR systematic evidence review[ti] OR systematic quantitative review[ti] OR systematic meta-review[ti] OR systematic critical review[ti] OR systematic mixed studies review[ti] OR systematic mapping review[ti] OR systematic cochrane review[ti] OR systematic search and review[ti] OR systematic integrative review[ti])) NOT comment[pt] NOT (protocol[ti] OR protocols[ti])) NOT MEDLINE [subset]) OR (Cochrane Database Syst Rev[ta] AND review[pt]) OR systematic review[pt]	249.186
#6 Outras revisões	"Matching-adjusted indirect comparison" OR "multiple comparison" OR "indirect comparison" OR "Meta-Analysis" [Publication Type] OR "Network Meta-Analysis"[Mesh] OR "Meta-Analyses, Network" OR "Meta-Analysis, Network" OR "Network Meta Analysis" OR "Network Meta-Analyses" OR "Multiple Treatment Comparison Meta-Analysis" OR "Multiple Treatment Comparison Meta Analysis" OR "Mixed Treatment Meta-Analysis" OR "Meta-Analysis, Mixed Treatment" OR "Mixed Treatment Meta Analysis" OR "Mixed Treatment Meta-Analyses"	179.815
#7 delineamentos	#4 OR #5 OR #6	1.231.027
#8 Combinação	#1 AND #2 AND #3 AND #7	15
Embase		
#1 Esclerose múltipla	'relapsing-remitting' OR 'relapsing remitting multiple sclerosis'/exp OR 'relapsing remitting multiple sclerosis' OR 'relapsing-remitting multiple sclerosis'/exp OR 'relapsing-remitting multiple sclerosis' OR ('multiple sclerosis' AND (relapsing OR remitting))	157.770
#2 natalizumabe	'natalizumab':ti,ab OR '100226':ti,ab OR 'an100226':ti,ab OR 'antegren':ti,ab OR 'bg 0002':ti,ab OR 'bg0002':ti,ab OR 'dst 356a1':ti,ab OR 'dst356a1':ti,ab OR 'pb 006':ti,ab OR 'pb006':ti,ab OR 'tysabri':ti,ab OR 'natalizumab':ti,ab	6.681
#3 cladribina oral	'cladribine':ti,ab OR '2 chloro 2` deoxyadenosine':ti,ab OR '2 chlorodeoxyadenosine':ti,ab OR '2-chlorodeoxyadenosine':ti,ab OR 'deoxyadenosine, 2 chloro':ti,ab OR 'mavenclad':ti,ab OR 'movectro':ti,ab OR 'mylinax':ti,ab OR 'rwj 26251':ti,ab OR 'rwj26251':ti,ab	3.977
#4 Ensaios clínicos randomizados	'randomized controlled trial':it OR randomized:ti,ab OR placebo:ti,ab	1.082.882
#5 Revisões sistemáticas	'systematic review'/exp OR 'review, systematic' OR 'systematic review' OR 'systematic review (topic)'/exp OR 'systematic review (topic)' OR 'systematic reviews' OR 'systematic reviews as topic' OR 'network meta-analysis'/exp OR 'network meta-analyses' OR 'network meta-analysis' OR 'network metaanalyses' OR 'network metaanalysis' OR 'meta analysis'/exp OR 'analysis, meta' OR 'meta analysis' OR 'meta-analysis' OR 'metaanalysis' OR 'meta analysis (topic)'/exp OR 'meta analysis (topic)' OR 'meta-analysis as topic' OR 'metaanalyses' OR 'mixed treatment comparison'	672.599
6# Outras revisões	'matching adjusted indirect comparison'/exp OR 'matching adjusted indirect comparison' OR "multiple comparison" OR "indirect	9.644

	comparison"	
#7	#4 OR #5 OR #6	
Delinamentos		1.620.313
#8	#1 AND #2 AND #3 AND #7	50
Combinação	Cochrane CENTRAL	
#1	MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting] explode all trees	992
#2	"Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis"	2083
#3	"Remitting-Relapsing Multiple Sclerosis"	22
#4	"Relapsing Remitting Multiple Sclerosis"	2083
#5	"Remitting Relapsing Multiple Sclerosis"	22
#6	"Multiple Sclerosis, Relapsing Remitting"	1012
#7	"Multiple Sclerosis, Remitting-Relapsing"	1
#8	"Multiple Sclerosis"	12056
#9	"Acute Relapsing"	11
#10	"Acute Relapsing Multiple Sclerosis"	8
#11 Esclerose múltipla	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	12059
#12	MeSH descriptor: [Natalizumab] explode all trees	97
#13	"Antegren"	23
#14	"Tysabri"	68
#15	#12 OR #13 OR #14	162
natalizumabe		
#16	MeSH descriptor: [Cladribine] explode all trees	106
#17	"2-Chlorodeoxyadenosine"	40
#18	"2-Chloro-2'-deoxyadenosine"	11
#19	"2'-Deoxy-2-chloroadenosine"	1
#20 cladribina oral	#16 OR #17 OR #18 OR #19	143
#21	#11 AND 15 AND #20	3
combinação		
#22	#21 Cochrane reviews	1

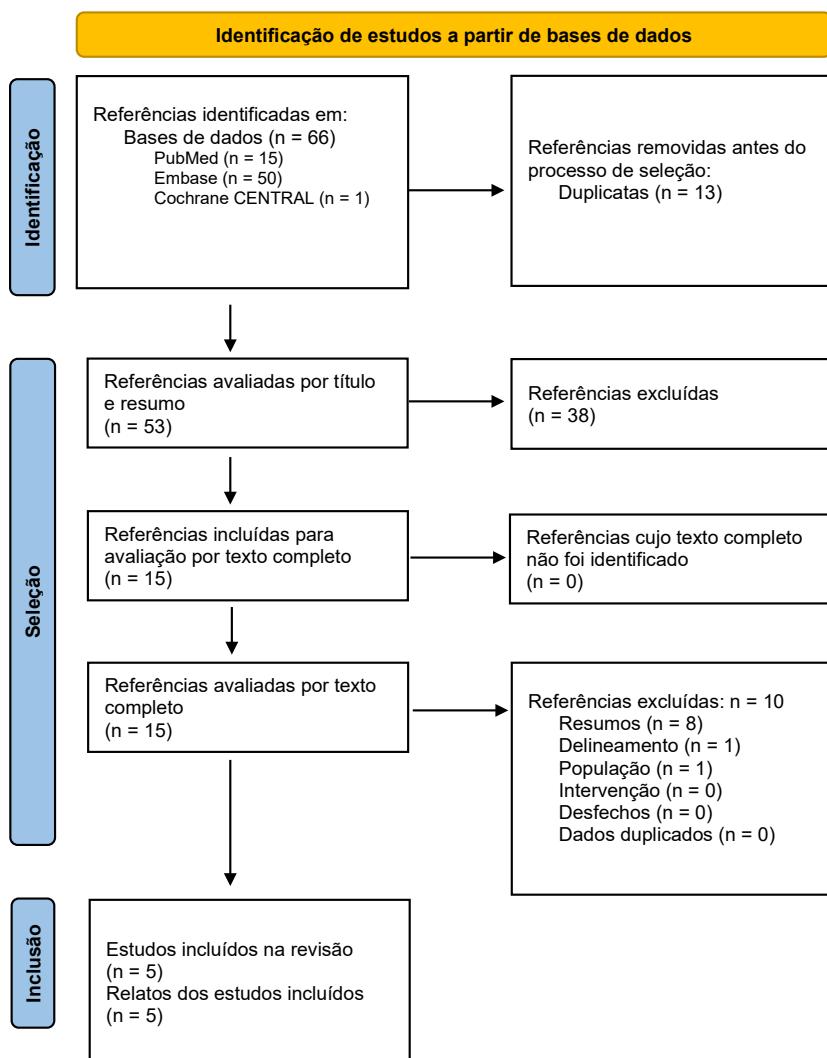
Fonte: elaboração própria.

7.2. Resultados

7.2.1. Seleção e inclusão de estudos

A Figura 57 apresenta o fluxo de seleção dos estudos. Em busca na literatura, foram identificadas 53 referências únicas, das quais 15 foram selecionadas para a avaliação do texto completo. Cinco estudos, foram incluídos na revisão. A lista completa dos artigos excluídos, com motivo para exclusão, é apresentada no Apêndice (Tabela 89).

Figura 57: Fluxograma de seleção dos estudos.



Fonte: elaboração própria.

7.2.2. Descrição dos estudos incluídos

7.2.2.1. *Siddiqui et al., 2018*

Siddiqui e colaboradores⁴⁹ realizaram revisão sistemática da literatura e metanálise bayesiana em rede com o objetivo de comparar a eficácia e segurança da cladribina oral em relação a DMDs em pacientes com EMRR ativa e em subgrupo com doença altamente ativa (HRA + DAT). A população com EMRR ativa (ITT) foi definida como os pacientes com pelo menos um surto no ano anterior e pelo menos dois surtos nos últimos dois anos. Aqui serão descritos apenas os resultados da cladribina oral e natalizumabe.

As buscas por estudos foram realizadas nas bases de dados Embase, MEDLINE, MEDLINE in-Process e Cochrane CENTRAL em janeiro de 2017. Resumos de congressos e registros de ensaios clínicos também foram considerados para extração de dados. Foram incluídos ECR avaliando DMD aprovadas nos EUA ou na Europa, em pacientes adultos com EMRR, ou população formada por pelo menos 80% de pacientes com EMRR. A avaliação de risco de viés foi realizada com *checklists* do NICE, *Institut für Qualitat und Wirtschaftlichkeit im esundheitswesen* (IQWiG), e da *Haute Autorité de Santé* (HAS), e a qualidade da evidência foi avaliada de acordo com o escore Jadad.

Os desfechos avaliados na metanálise foram: taxa anualizada de surto, progressão de incapacidades confirmada (progressão sustentada por três [CDP3M] e seis meses [CDP6M]), NEDA, proporção de pacientes livres de surtos e proporção de pacientes com eventos adversos. As estimativas de efeito foram calculadas como risco relativo (RR) para ARR, *hazard ratio* (HR) para CDP3M e CDP6M, e *odds ratio* para NEDA e desfecho de segurança. Foi adotado o valor $p < 0,05$ para significância estatística. As análises consideraram a população ITT (pacientes com EMRR ativa), e o subgrupo com EMRR altamente ativa, quando possível.

O estudo CLARITY,⁴⁴ foi selecionado para extração de dados da cladribina oral. Para extração de dados do natalizumabe, foram selecionados o estudo AFFIRM⁴⁶ e o estudo de Saida e colaboradores.⁴⁷

Os resultados da comparação da cladribina oral ao placebo e ao natalizumabe são descritos na Tabela 50.

Tabela 50: Desfechos avaliados na revisão sistemática de Siddiqui e colaboradores na população *intention to treat* (EMRR ativa).

	Cladribina oral vs placebo	Cladribina oral vs natalizumabe
Taxa anualizada de surto (RR)	0,42 (0,32 a 0,54)	1,22 (0,89 a 1,68)
CDP3M ^a (HR)	0,60 (0,38 a 0,95)	1,10 (0,58 a 2,07)
CDP6M ^a (HR)	0,54 (0,29 a 0,99)	1,21 (0,52 a 2,77)
NEDA ^a (OR)	4,69 (3,35 a 6,65)	0,64 (0,35 a 1,12)
Pacientes livre de surto ^a (OR)	2,62 (1,79 a 3,82)	0,90 (0,53 a 1,54)
EA (OR)	1,59 (0,76 a 3,34)	2,70 (0,96 a 7,93)

^a Avaliado em 24 meses.

Dados apresentados como estimativa de efeito (IC 95%).

CDP3M: progressão confirmada de incapacidade por 3 meses (*3-month confirmed disability progression*); CDP6M: progressão confirmada de incapacidade por 6 meses (*6-month confirmed disability progression*); EA: *eventos adversos*; HR: *hazard ratio*; NEDA: nenhuma evidência de doença ativa (*no evidence of disease activity*); OR: *odds ratio*; RR: *rate ratio*.

Fonte: elaboração própria.

No desfecho de ARR, a cladribina oral foi associada uma redução significativa de 58% em relação ao placebo (RR 0,42; IC 95% 0,32 a 0,54). Não houve resultado significativo em relação ao natalizumabe (RR 1,22; IC 95% 0,89 a 1,68).

No desfecho de CDP3M verificado em 24 meses, o uso de cladribina oral mostrou resultado significativamente melhor em relação ao placebo (HR 0,60; IC 95% 0,38 a 0,95), e semelhante em relação ao natalizumabe (HR 1,10; IC 95% 0,58 a 2,07).

No desfecho de CDP6M verificado em 24 meses, o uso de cladribina oral mostrou resultado significativamente melhor em relação ao placebo (HR 0,54; IC 95% 0,29 a 0,99), sendo semelhante em relação ao natalizumabe (HR 1,21; IC 95% 0,52 a 2,77).

No desfecho NEDA, avaliado em 24 meses, o uso da cladribina oral mostrou aumento significante na chance de alcançar NEDA em relação ao placebo (OR 4,69; IC 95% 3,35 a 6,65). Na comparação da cladribina oral em relação ao natalizumabe não houve diferença significante (OR 0,64; IC 95% 0,35 a 1,12).

A proporção de pacientes livre de surtos, avaliada em 24 meses, foi significativamente maior entre os pacientes que receberam cladribina oral em comparação ao placebo (OR 2,62; IC 95% 1,79 a 3,82). Não houve diferença significativa em relação ao natalizumabe (OR 0,90; IC 95% 0,53 a 1,54).

Na análise de segurança, não houve diferença estatística na comparação de chance de eventos adversos ocorrerem com o uso da cladribina oral em relação ao placebo (OR 1,59; IC 95% 0,76 a 3,34) e ao natalizumabe (OR 2,70; IC 95% 0,96 a 7,93).

Na população altamente ativa, foram apresentados resultados para os desfechos de taxa anualizada de surto e CDP6M, na comparação da cladribina oral ao placebo. A cladribina oral demonstrou redução significativa de 65% na taxa anualizada de surto ($p < 0,05$) e de 82% na taxa de CDP6M em relação ao placebo.

Análises de sensibilidade foram realizadas e indicaram que os achados para taxa atualizada de surto, CDP3M e CDP6M aos 24 meses são robustos, não houve avaliação de sensibilidade para NEDA pelo número insuficiente de estudos.

7.2.2.2. *Berardi et al., 2019*

O trabalho apresentado por Berardi e colaboradores⁵⁰ utilizou a revisão sistemática realizada por Siddiqui e colaboradores⁴⁹ e realizou meta-regressões com o objetivo de comparar a eficácia da cladribina oral a DMDs em pacientes com EMRR ativa.

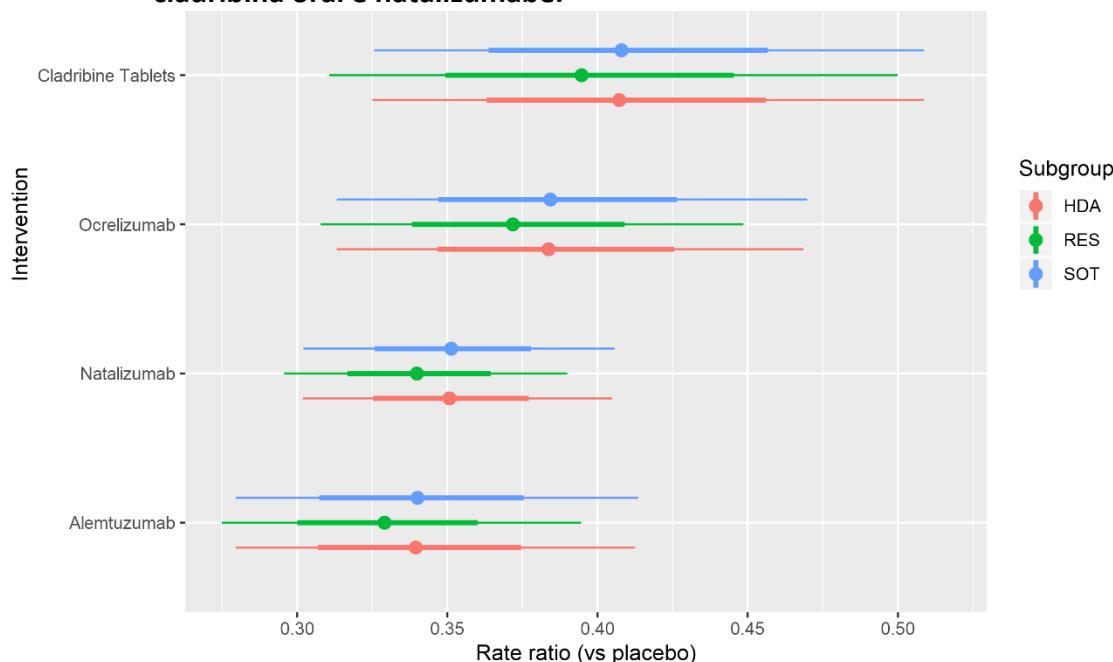
Aqui serão descritos apenas os resultados referentes a cladribina oral e natalizumabe, portanto, não serão relatados dados da comparação feita pela *matching-adjusted indirect comparison* (MAIC).

Foram realizadas meta-regressões para a população ITT (definida por Siddiqui e colaboradores⁴⁹ como pacientes com EMRR ativa) que recebeu cada DMD, e com ajuste de risco basal de acordo com subpopulações da doença, entre elas, a de pacientes com doenças altamente ativa. Foram avaliados desfechos de eficácia CDP3M, CDP6M (avaliados em 24 meses) e ARR. O estudo CLARITY,⁴⁴ foi selecionado para extração de dados da cladribina oral. Para extração de dados do natalizumabe foi selecionado o estudo AFFIRM⁴⁶ (desfecho ARR, CDP3M e CDP6M) e o estudo de Saida e colaboradores⁴⁷ (desfecho ARR).

A estimativa de efeito da comparação entre cladribina oral e natalizumabe em pacientes com EMRR ativa não mostrou diferença significativa entre esses tratamentos nos desfechos de ARR (*Rate ratio* 1,16; IC 95% 0,89 a 1,53), CDP3M (HR 0,97; IC 95% 0,58 a 1,63) e CDP6M (HR 1,08; IC 95% 0,53 a 2,22).

Os resultados da avaliação de cladribina oral e natalizumabe em comparação ao placebo, na subpopulação com doença altamente ativa, mostraram diferença significativa ao comparador nos dois tratamentos para os três desfechos avaliados (ARR, CDP3M e CDP6M) (Figura 58, Figura 59 e Figura 60).

Figura 58: Desfecho de ARR na população com EMRR altamente ativa em uso de cladribina oral e natalizumabe.

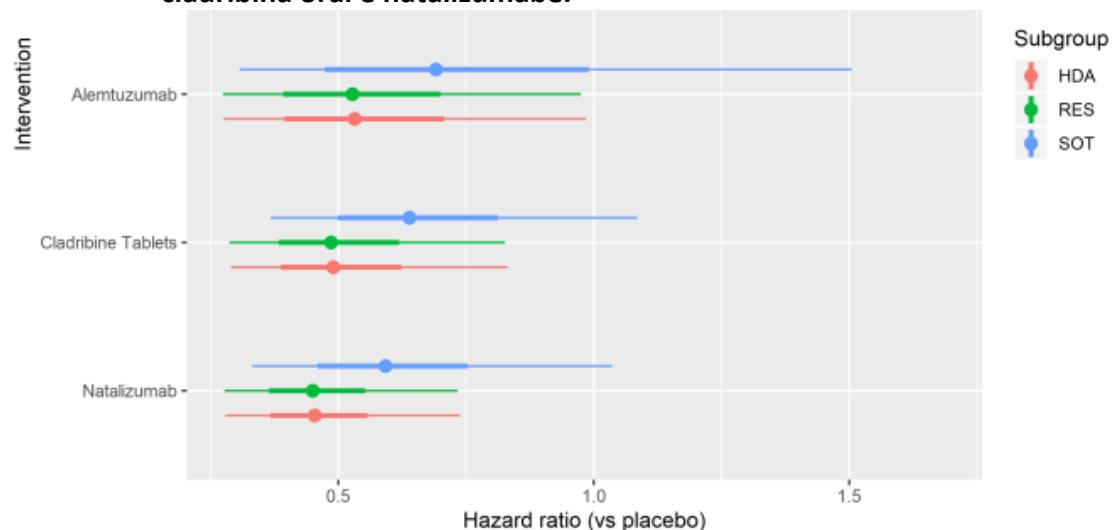


As linhas mais escuras representam o intervalo de confiança de 95%.

ARR: taxa anualizada de surto (*annualised relapse rate*); EMRR: esclerose múltipla remitente-recorrente; HDA: doença altamente ativa (*high disease activity*).

Fonte: adaptada de Berardi et al., 2019.⁵⁰

Figura 59: Desfecho de CDP6M na população com EMRR altamente ativa em uso de cladribina oral e natalizumabe.

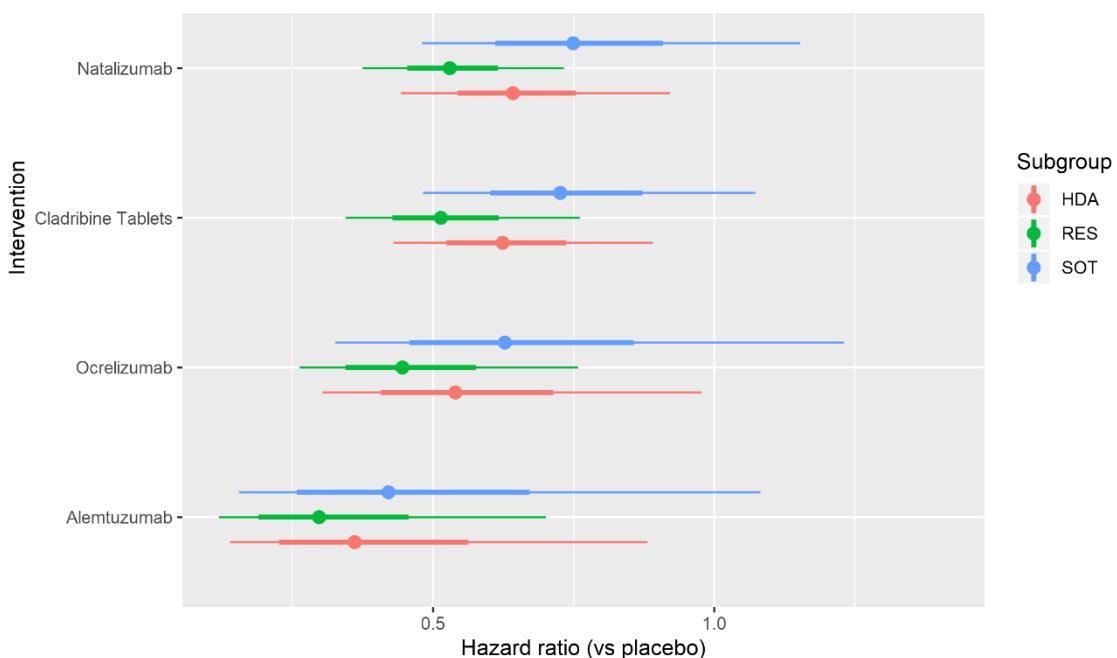


As linhas mais escuras representam o intervalo de confiança de 95%.

CDP6M: progressão confirmada de incapacidade por 6 meses (*6-month confirmed disability progression*); EMRR: esclerose múltipla remitente-recorrente; HDA: doença altamente ativa (*high disease activity*).

Fonte: adaptada de Berardi et al., 2019.⁵⁰

Figura 60: Desfecho de CDP3M na população com EMRR altamente ativa em uso de cladribina oral e natalizumabe.



As linhas mais escuras representam o intervalo de confiança de 95%.

CDP3M: progressão confirmada de incapacidade por 3 meses (*3-month confirmed disability progression*); EMRR: esclerose múltipla remitente-recorrente; HDA: doença altamente ativa (*high disease activity*).

Fonte: adaptada de Berardi et al., 2019.⁵⁰

7.2.2.3. *Piasecka-Stryczyńska et al., 2022*

A revisão sistemática de Piasecka-Stryczyńska e colaboradores⁵¹ compara o uso de cladribina oral a outras DMDs indicadas para EMRR altamente ativa, como fingolimode, alemtuzumabe, natalizumabe e ocrelizumabe, na capacidade de sustentar melhora da incapacidade, medida pelo escore EDSS. Aqui serão apresentados somente os resultados de cladribina oral em comparação ao natalizumabe.

A busca por evidências foi realizada em julho de 2021 nas bases Medline/PubMed-not-MEDLINE, EMBASE e Cochrane CENTRAL. Foram selecionados estudos com dados de EDSS avaliados em seis meses. Os dados relativos à comparação da cladribina oral em relação ao natalizumabe foram extraídos do estudo observacional de Kalincik e colaboradores,⁹⁰ o qual adotou como definição da melhora da incapacidade sustentada uma redução de EDSS ≥ 1 ponto (1,5 pontos para valor basal de 1,5, e 0,5 pontos para valor basal > 6), confirmada em intervalo de no mínimo seis meses. A

população do estudo de Kalincik e colaboradores era formada também por pacientes com EM secundária progressiva, embora a maioria fossem pacientes com EMRR.

A comparação direta de cladribina oral ao natalizumabe mostrou benefício significante com o uso de cladribina oral na probabilidade de sustentar a melhora da incapacidade por no mínimo seis meses (HR 4,00 IC 95% 1,80 a 9,20; p = 0,00099). Na comparação indireta, realizada por NMA, o uso da cladribina oral indicou probabilidade três vezes maior de melhora da incapacidade sustentada quando comparada ao natalizumabe (HR 3,12 ICr 95% 1,31 a 7,27). Esse resultado se manteve nas análises de sensibilidade.

7.2.2.4. *Śladowska et al., 2022*

A revisão de Śladowska e colaboradores⁵² avaliou a segurança de DMD em pacientes com EMRR. Foi realizada busca na literatura nas bases MEDLINE (via PubMed), EMBASE, e Cochrane CENTRAL em novembro de 2021, e selecionados somente ECRs com acompanhamento de pelo menos 1 ano.

A análise dos dados do perfil geral de segurança (EAs, SAEs e descontinuação por EA) foi realizada por NMA, e os tratamentos foram ranqueados conforme o score P, no qual a pontuação mais alta representa maior segurança. Aqui serão descritos somente os resultados referentes à cladribina oral e ao natalizumabe.

A comparação de EAs entre cladribina oral a natalizumabe resultou em OR de 1,98 (IC 95% 0,93 a 4,19), em relação a SAEs a comparação dos dois tratamentos resultou em OR de 1,79 (IC 95% 0,98 a 3,30), e em relação a descontinuação por EAs, o OR foi de 1,06 (IC 95% 0,29 a 3,86). Também não foi verificada diferença significante na análise de infecções (infecções em geral, nasofaringite e infecção urinária), dor de cabeça e náusea.

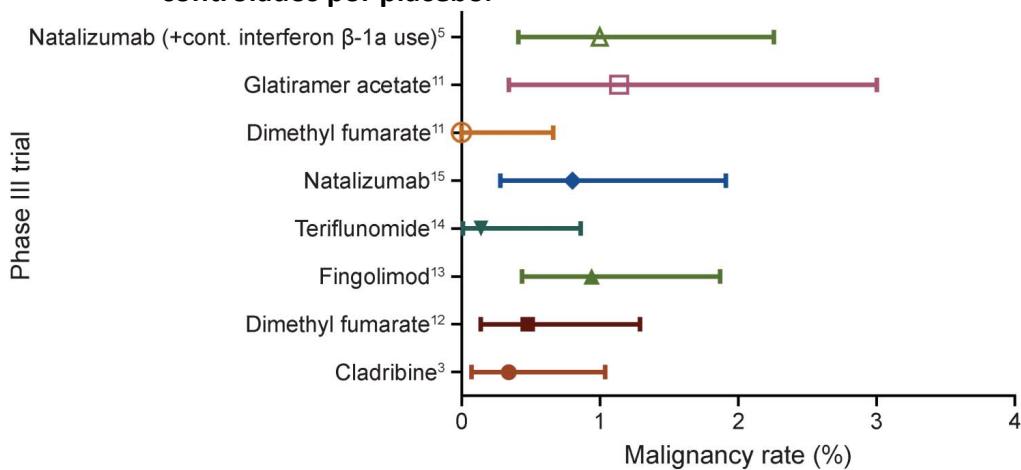
Digno de nota, a medicação com maior taxa de eventos adversos foi o alemtuzumabe, atual alternativa de segunda linha no PCDT vigente.

7.2.2.5. *Pakpoor et al., 2015*

Esta revisão⁵³ compara o risco de câncer entre a cladribina oral e outras DMDs em pacientes com EMRR. Os dados de cladribina oral são referentes ao estudo CLARITY e os de natalizumabe foram extraídos do estudo AFFIRM.

A taxa de câncer entre os pacientes que receberam cladribina oral no CLARITY foi de 0,34%, e não diferiu da taxa de câncer dos pacientes que receberam outros tratamentos em estudos controlados por placebo (taxa de 0,6%, $p = 0,4631$) (Figura 66). Os autores abordam que esse resultado indica que os três casos de câncer que ocorreram no CLARITY não estavam relacionados à medicação.

Figura 61: Taxa de câncer entre os tratamentos analisados em ensaios clínicos controlados por placebo.



Fonte: adaptada de Pakpoor et al., 2015.⁵³

7.2.3. Avaliação da qualidade da evidência

A avaliação na qualidade da evidência foi realizada utilizando o sistema GRADE, específico para comparações indiretas. Sobre esse aspecto, a metodologia GRADE começou a ser desenvolvida há pouco mais de 20 anos e encontra-se em constante aprimoramento.⁹¹ Os primeiros artigos sobre essa metodologia foram publicados no ano de 2008, e desde então já foram publicados pelo menos outros 30 artigos com diretrizes sobre como conduzir a avaliação da qualidade da evidência e desenvolvimento de recomendações. Aqui será sumarizado o desenvolvimento da metodologia para avaliação da evidência proveniente de comparações indiretas, importante para esclarecer por que a avaliação apresentada no relatório deve ser retificada.

Em agosto de 2011 foi publicado o primeiro artigo que detalhou como a avaliação do domínio da metodologia GRADE “evidência indireta” (em inglês, *indirectness*) deveria ser conduzida.⁹² É importante esclarecer que, da concepção da metodologia até o presente, de acordo com a metodologia GRADE, a definição de evidência indireta é

aquela proveniente de estudos que se distanciam da questão de pesquisa de interesse. Entretanto, nesse artigo, os autores também sinalizaram que a evidência proveniente de comparações indiretas é sujeita a problemas quando há diferenças (por exemplo, na população avaliada) entre os estudos que avaliam cada intervenção (o que hoje é conhecido na literatura como intransitividade). Os autores reconheceram que esse era um fator de grande complexidade e muito desafiador de ser avaliado, e, de maneira conservadora, sugeriram que as evidências provenientes de comparações indiretas deveriam ser penalizadas no domínio “evidência indireta” (*indirectness*) devido ao risco de intransitividade. Digno de nota, a “Diretriz Metodológica: Sistema GRADE - manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde” da REBRATS do ano de 2014 apresenta essa abordagem antiga e não mais em uso; tal material carece de atualização.⁹³

Desde então, houve muito avanço nas metodologias referentes a comparações indiretas; acompanhando essa tendência, a metodologia GRADE também sofreu modificações para garantir uma avaliação mais adequada de tal tipo de evidência. Já no fim do ano de 2014, foi publicado o primeiro artigo do grupo GRADE específico para metanálises de comparações indiretas.⁹⁴ Nesse trabalho, os autores esclarecem a distinção entre evidência direta (*indirectness*) e intransitividade, conforme apresentado na Figura 62, abaixo.

Figura 62: Diferenciação entre evidência indireta e intransitividade.

Box 3: Clarification of GRADE rating down for indirectness

Indirectness, a term established by the GRADE Working Group,²⁰ refers to two different concepts.

One concept relates to differences between the question of interest and the body of evidence that is identified and used to inform the question. We may rate down the quality for this type of indirectness when patients of interest (as defined by the question) overlap only partly with patients enrolled in trials (for example, the population of interest is the very elderly, few of who participated in the trials); interventions of interest differ from those regimens tested in trials (for example, the intensity of anticoagulation control differed in trials compared with the community setting); or outcomes of interest differ from those measured in trials (for example, trials in diabetes measured blood glucose, a surrogate endpoint, rather than cardiovascular events).

The second concept on indirectness, particularly relevant for NMA, relates to biased evidence from indirect comparisons. In accordance with the NMA literature, in this article we refer to this second concept as intransitivity (see box 1 for definition of intransitivity).^{15,16}

Fonte: Puhan et al., 2014.⁹⁴

Além disso, no mesmo artigo, os autores apresentam a metodologia específica para avaliação da qualidade da evidência proveniente de comparações indiretas, que inclui a avaliação dos resultados das comparações diretas, das comparações indiretas e da rede, além de acrescentar dois domínios previamente inexistentes na metodologia GRADE: intransitividade e incoerência. Por fim, os autores exemplificam tal metodologia aplicando-a em uma metanálise de intervenções para evitar fratura de quadril, e é

possível observar que para algumas comparações a evidência foi classificada como alta. Desde então, diversos outros artigos sobre a avaliação da qualidade da evidência foram publicados, incluindo artigos sobre como avaliar especificamente a intransitividade e a incoerência, domínios específicos da avaliação desse tipo de evidência.⁹⁵⁻⁹⁷

A metodologia para avaliação da qualidade da evidência proveniente de comparações indiretas é apresentada na Figura 63 e será sumarizada a seguir. Primeiramente, avalia-se a evidência direta entre as intervenções de interesse (no caso, cladribina oral e natalizumabe) e o comparador em comum (no caso, placebo). Essa avaliação inicia como alta se a evidência é formada por ensaios clínicos randomizados e considera os domínios classicamente aplicados na metodologia GRADE - risco de viés, inconsistência, evidência indireta (*indirectness*) e viés de publicação; apenas o domínio imprecisão não é avaliado, e é retomado ao final do processo. A seguir, avalia-se a evidência indireta, iniciando a classificação a partir do menor nível de evidência direta identificado. O domínio avaliado na evidência indireta é o de intransitividade, que avalia o equilíbrio dos fatores modificadores de desfechos entre os estudos que avaliaram cada intervenção em comparação (no caso, avalia se os estudos que avaliaram cladribina oral em comparação a placebo são semelhantes aos estudos que avaliaram natalizumabe em comparação a placebo). Por fim, avalia-se a evidência proveniente da rede quando há evidência direta e indireta para uma mesma comparação. Nessa etapa, avalia-se o domínio incoerência, que é a diferença entre as estimativas diretas e indiretas. A imprecisão é avaliada para a evidência de maior qualidade (direta, indireta ou da rede), chegando então ao final do julgamento.

Figura 63: Processo de avaliação da certeza da evidência para metanálise em rede de acordo com a metodologia GRADE.



Fonte: adaptada de Ministério da Saúde 2021.⁹⁸

Para a avaliação das metanálises em rede, foram utilizadas as estimativas das análises por intenção de tratar (ITT) e também as estimativas considerando o subgrupo de pacientes com EMRR altamente ativa, conforme apresentado nos dois principais estudos: Siddiqui colaboradores e Berardi e colaboradores. É importante ressaltar que essas duas estimativas são muito consistentes entre si, sem diferenças clinicamente relevantes. A avaliação completa, assim como os resultados sumarizados, é apresentada na Tabela 51. As principais limitações observadas foram imprecisão, observada através de intervalos de credibilidade amplos, e evidência indireta para o desfecho “Ausência de atividade da doença”, visto que para esse não havia estimativa considerando apenas o subgrupo de pacientes com EMRR altamente ativa. É bem estabelecido na literatura que o principal fator específico para metanálises em rede que afeta a qualidade da evidência é a intransitividade, que pode ser definida como um desequilíbrio dos modificadores de efeito entre as diferentes comparações da rede. Para a avaliação da intransitividade, os modificadores de efeito considerados foram: idade, sexo e raça dos pacientes, duração da doença e número de surtos no ano anterior, que foram semelhantes nos estudos AFFIRM e CLARITY.

Tabela 51: Avaliação da qualidade da evidência para a efetividade e segurança de cladribina em comparação a natalizumabe, de acordo com a metodologia GRADE para metanálises em rede.

n de estudos	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Intransitividade	Incoerência	Qualidade da evidência	Sumário da evidência
Progressão da incapacidade sustentada em 6 meses									
3 ECRs	não grave ^a	não grave ^b	não grave ^c	grave ^f	não detectado ^g	não grave ^h	não grave ⁱ	⊕⊕⊕○ MODERADA	População ITT: HR 1,21 (ICr 95% 0,52 a 2,77) EMRR altamente ativa: HR 1,08 (ICr 95% 0,53 a 2,21)
Progressão da incapacidade sustentada em 3 meses									
3 ECRs	não grave ^a	não grave ^b	não grave ^c	grave ^f	não detectado ^g	não grave ^h	não grave ⁱ	⊕⊕⊕○ MODERADA	População ITT: HR 1,10 (ICr 95% 0,58 a 2,07) EMRR altamente ativa: HR 0,97 (ICr 95% 0,77 a 1,23)
Taxa anualizada de surtos									
3 ECRs	não grave ^a	não grave ^b	não grave ^c	grave ^f	não detectado ^g	não grave ^h	não grave ⁱ	⊕⊕⊕○ MODERADA	População ITT: RR 1,22 (ICr 95% 0,89 a 1,68) EMRR altamente ativa: RR 1,16 (ICr 95% 0,89 a 1,53)
Ausência de evidência de atividade da doença									
2 ECRs	não grave ^a	não grave ^b	grave ^d	grave ^f	não detectado ^g	não grave ^h	não grave ⁱ	⊕⊕○○ BAIXA	População ITT: OR 0,64 (ICr 95% 0,35 a 1,12) EMRR altamente ativa: não avaliado
Eventos adversos									
3 ECRs	não grave	não grave ^b	não grave ^e	grave ^f	não detectado ^g	não grave ^h	não grave ⁱ	⊕⊕⊕○ MODERADA	OR 2,70 (ICr 95% 0,96 a 7,93)

^a. Os estudos incluídos apresentaram metodologia apropriada, resultando em baixo risco de viés para todos os domínios avaliados. ^b. Apenas um estudo avaliou a comparação cladribina e placebo, e os estudos que avaliaram a comparação natalizumabe e placebo apresentaram resultados consistentes entre si. ^c. Não houve penalização por evidência indireta visto que há estimativa do tamanho de efeito considerando especificamente os pacientes com EMRR altamente ativa. ^d. A estimativa de efeito é baseada na população total do estudo, que incluiu pacientes sem EMRR altamente ativa. ^e. Apesar de a evidência considerar a população total do estudo, que não incluiu apenas pacientes com EMRR altamente ativa, não há motivos para esperar que a incidência de eventos adversos varie de acordo com a atividade da doença. ^f. Intervalo de credibilidade amplos. ^g.

Não foi observada evidência de viés de publicação.^h Os estudos que compararam cladribina e placebo eram semelhantes aos estudos que compararam natalizumabe e placebo.

ⁱ A comparação entre cladribina e natalizumabe é composta apenas por evidência indireta.

Fonte: elaboração própria.

Na análise do GRADE o ponto de partida é a qualidade da evidência da metanálise em pares para cada uma das intervenções, desconsiderando a imprecisão da estimativa, que será avaliada na fase de metanálise em rede. Como apresentado nas seções 5.5 e 6.5, para os desfechos avaliados a qualidade da evidência é alta, não possuindo problemas relacionados a risco de viés, inconsistência, evidência indireta ou viés de publicação.

Após realizada a metanálise de comparações indiretas avalia-se três domínios:

- Incoerência – consiste na avaliação da consistência, em uma metanálise em rede, das medidas da comparação indireta com a da comparação direta. Como nesse caso não é aplicável, não há penalização da evidência para esse domínio.
- Intransitividade – consiste na avaliação da similaridade dos estudos avaliando as intervenções em relação principalmente à população avaliada. Nesse caso, as populações na linha de base possuem similaridade nas principais características relevantes para a doença. O tempo de seguimento até os desfechos avaliados é similar (96 vs. 120 semanas). Uma diferença entre os estudos é a definição de alta atividade, na qual para cladribina oral foi possível utilizar a mesma classificação atualmente adotada no PCDT, enquanto para natalizumabe a classificação é um pouco diferente, apesar de retratar uma população com gravidade semelhante. Dessa forma, optamos por não reduzir a qualidade da evidência.
- Imprecisão – consiste em quão preciso são as estimativas geradas a partir da metanálise. Apesar de ambos os desfechos não possuírem significância estatística, o intervalo de confiança sinaliza a possibilidade de haver efeito clinicamente relevante tanto para natalizumabe quanto para cladribina oral. Dessa forma, reduzimos a qualidade da evidência em um nível.

Assim a resultante da certeza da evidência foi moderada. Importante salientar que para todos os desfechos avaliados, de forma qualitativa, há importante efeito clínico com ambos os medicamentos quando comparado a placebo, apresentando magnitude semelhante.

8. AVALIAÇÃO DA CUSTO-EFETIVIDADE



8.1. Revisão de modelos disponíveis na literatura

Realizamos busca estrutura por estudos de custo efetividade na literatura [Pubmed, 13 de janeiro 2023, estratégia utilizada: (*cladribine AND natalizumab*) AND (*cost-effectiveness OR qaly OR economic*)]. Foram identificados 21 artigos, sendo 10 relevantes para a questão de pesquisa, com nove deles avaliando diretamente a custo-efetividade da cladribina oral e do natalizumabe em EMRR (oito em altamente ativa). Na Tabela 52 descrevemos os resultados dos dez artigos identificados.

Tabela 52: Descrição dos estudos de custo-efetividade que avaliaram cladribina oral e natalizumabe em esclerose múltipla remitente-recorrente.

Estudo	Descrição dos resultados
Matni 2022⁹⁹	Estudo de custo-utilidade comparando a cladribina oral com outras terapias para EMRR altamente ativa, no Líbano. A cladribina oral exerceu dominância forte em relação ao natalizumabe, (USD 234.204 vs. 300.097; 7.186 vs. 6.546 QALY)
Versteegh 2022¹⁰⁰	Estudo de custo-utilidade comparando o escalonamento de 360 esquemas terapêuticos para EMRR no contexto holandês. A sequencia terapêutica mais custo-efetiva foi: PEG-interferon -> glatirâmer -> ocrelizumabe -> cladribina oral -> alemtuzumabe. Não houve
Baharnoori 2022¹⁰¹	Estudo de custo-utilidade, com foco no ofatumumab no tratamento da EMRR no contexto canadense. Dados de custo e de utilidade são disponíveis para cladribina oral e para natalizumabe. Na análise, o natalizumabe foi considerado mais efetivo (9.138 vs. 8.742 QALY), contudo mais caro do que a cladribina oral (CAD 869.833 vs. 715.734), resultando em um ICER de CAD 389.139/QALY (com o natalizumabe não podendo ser considerado custo-efetivo para um limiar de CAD 50.000/QALY)
Avxentyev 2021¹⁰²	Estudo de custo-minimização comparando a cladribina oral com outras terapias para EMRR altamente ativa, na Rússia. Menores custos com cladribina oral em relação ao natalizumabe (RUB 2.019.798 vs. 5.174.237 em 4 anos). Cladribina oral foi considerada como alternativa <i>cost-saving</i> .
Bohlega 2021¹⁰³	Estudo de custo-utilidade comparando a cladribina oral com outras terapias para EMRR altamente ativa, no contexto do pagador para a Arábia Saudita. A cladribina oral apresentou dominância forte em relação ao natalizumabe, com menores custos (USD 302.759 vs. 441.143) e maior efetividade (7.378 vs. 6.703 QALY).
Espinosa 2021¹⁰⁴	Estudo de custo-utilidade comparando a cladribina oral com outras terapias para EMRR altamente ativa, no contexto de saúde pública no Chile. Comparada com natalizumabe, a cladribina oral apresentou maiores custos (USD 289.949 vs. 218.959) e maior efetividade (11.394 vs. 9.519 QALY), resultando em uma RCEI de USD 37.861/QALY.
Mankinen 2020¹⁰⁵	Estudo de custo-minimização comparando a cladribina oral com natalizumabe e fingolimode para EMRR altamente ativa, na Finlândia. Cladribina oral consiste em alternativa <i>cost saving</i> (economia de 54.091 euros em

	comparação ao natalizumabe).
Michels 2019¹⁰⁶	Estudo de custo-utilidade comparando a cladribina oral a outros tratamentos para EMRR altamente ativa no contexto holandês. A cladribina oral apresentou dominância forte em relação ao natalizumabe, com menores custos (EUR 1.436.038 vs. 1.527.896) e maior efetividade (9.417 vs. 8.794 QALY).
Lambe 2019⁴³	Estudo de custo-utilidade comparando a cladribina oral a outros tratamentos para EMRR altamente ativa no contexto do Reino Unido, conforme submissão ao NICE e revisão do <i>Evidence Review Group</i> . O natalizumabe foi considerado mais efetivo (+ 1,65 QALY), contudo mais caro do que a cladribina oral (+ GBP 133.754), resultando em um ICER de GBP 81.050/QALY (com o natalizumabe não podendo ser considerado custo-efetivo para um limiar de GBP 30.000/QALY)
Hettle 2018¹⁰⁷	Estudo de custo-utilidade comparando a cladribina oral a outros tratamentos para EMRR altamente ativa no contexto do Reino Unido. A cladribina oral apresentou dominância forte em relação ao natalizumabe, com menores custos (EUR 92.484 vs. 212.969) e maior efetividade (9.450 vs. 7.739 QALY).

Fonte: elaboração própria.

Em relação aos oito estudos comparando diretamente cladribina oral em relação ao natalizumabe em pacientes com EMRR altamente ativa, temos os seguintes resultados (Tabela 53):

- Dois modelos de custo-minimização com o uso de cladribina oral gerando economia;
- Quatro modelos de custo-utilidade com a cladribina oral exercendo dominância forte (maior efetividade e menores custos);
- Um modelo de custo-utilidade com a cladribina oral sendo superior, porém mais cara, com RCEI de USD 37.861/QALY para cladribina oral em relação ao natalizumabe;
- Um modelo de custo-utilidade com o natalizumabe sendo superior, porém mais cara, com RCEI de USD 37.861/QALY para cladribina oral em relação ao natalizumabe;
- A cladribina oral foi a alternativa mais efetiva em cinco dos seis estudos de custo-utilidade. A diferença de efetividade entre cladribina e natalizumabe foi, em ordem de efetividade, +1.875, +1.711, +0.675, +0.64, +0.623 e -1.65 (média +0.646; mediana +0.6315).

Tabela 53: Sumário de resultados de avaliações econômicas com comparações diretas entre cladribina oral e natalizumabe na EMRR altamente ativa.

Estudo (país)	Tipo de AES	Efetividade	Custo	Resultado
Matni 2022⁹⁹ (Líbano)	Custo-utilidade	Cladribina oral mais efetiva: 0,64 QALY (7.186 vs. 6.546 QALY)	Menores custos com cladribina oral (USD 234.204 vs. 300.097)	Dominância forte para cladribina oral
Avxentyev 2021¹⁰² (Rússia)	Custo-minimização	Considerado equivalente	Menores custos com cladribina oral (RUB 2.019.798 vs. 5.174.237 em 4 anos)	Cladribina oral: <i>cost-saving</i> .
Bohlega 2021¹⁰³ (Arábia Saudita)	Custo-utilidade	Cladribina oral mais efetiva: 0,675 QALY (7,378 vs. 6,703 QALY)	Menores custos com cladribina oral (USD 302.759 vs. 441.143)	Dominância forte para cladribina oral
Espinoza 2021¹⁰⁴ (Chile)	Custo-utilidade	Cladribina oral mais efetiva: 1,875 QALY (11.394 vs. 9.519 QALY)	Maiores custos com cladribina oral (USD 289.949 vs. 218.959)	RCEI de USD 37.861/QALY para cladribina oral em relação ao natalizumabe.
Mankinen 2020¹⁰⁵ (Finlândia)	Custo-minimização	Considerado equivalente	Menores custos com cladribina oral (EUR 54.091 por paciente)	Cladribina oral: <i>cost-saving</i> .
Michels 2019¹⁰⁶ (Holanda)	Custo-utilidade	Cladribina oral mais efetiva: 0,623 QALY (9.417 vs. 8.794 QALY).	Menores custos com cladribina oral (EUR 1.436.038 vs. 1.527.896)	Dominância forte para cladribina oral
Lambe 2019⁴³ (Reino Unido)	Custo-utilidade	Natalizumabe mais efetivo: 1,65 QALY	Maiores custos com natalizumabe (GDP 133.754)	RCEI: GDP 81.050/QALY para natalizumabe em relação a cladribina oral
Hettle 2018¹⁰⁷ (Reino Unido)	Custo-utilidade	Cladribina oral mais efetiva: 1,711 QALY (9,450 vs. 7,739 QALY).	Menores custos com cladribina oral (EUR 92.484 vs. 212.969)	Dominância forte para cladribina oral

Fonte: elaboração própria.

8.2. Métodos

8.2.1. Questão de pesquisa

Para a presente avaliação, a questão de pesquisa foi definida como: “Qual é a custo-efetividade da cladribina oral, comparado ao uso do natalizumabe, em pacientes com esclerose múltipla recorrente remitente (EMRR) com alta atividade?”. Os componentes da questão de pesquisa estão descritos na Tabela 54.

Tabela 54: Componentes da questão de pesquisa.

P (população)	Pacientes com esclerose múltipla recorrente remitente com alta atividade
I (intervenção)	Cladribina oral
C (comparação)	Natalizumabe
O (desfechos)	Diferença de custos

Fonte: elaboração própria.

8.2.2. Racional clínico e econômico

O natalizumabe é um anticorpo monoclonal imunobiológico, agindo como inibidor seletivo da molécula de adesão, impedindo ativação de linfócitos T, responsáveis por lesões na EM. Dessa forma, o natalizumabe demanda tratamento contínuo para o controle da doença.

A cladribina oral tem mecanismo de ação de reconstituição de resposta imune, com ação seletiva sobre linfócitos B e T. A cladribina oral, quando em doses elevadas dentro das células, leva à morte desses linfócitos reduzindo a agressão às células do SNC. Dessa forma, ocorre uma atenuação da resposta imune do indivíduo levando a redução da carga de doença das pessoas com EMRR. Assim, seu uso não necessita ser continuado e, uma vez utilizado, espera-se controle da doença em relevante parcela da população. Pacientes que recidivam após o tratamento com cladribina oral necessitam de tratamento com outra droga modificadora da doença (DMD).

Conforme descrito na avaliação da literatura, não identificamos diferenças clinicamente ou estatisticamente significativas na efetividade em relação ao natalizumabe frente a cladribina oral. Ambos os medicamentos são efetivos frente ao placebo e possuem eficácia semelhante na EMRR altamente ativa, conforme comparações indiretas. Além disso, a recidiva da doença sinaliza a utilização de uma nova DMD, havendo alternativas já incorporadas no SUS.

Assim, um aspecto relevante em uma análise de custo-efetividade é quanto tempo o paciente que utilizou cladribina oral, em média, necessitará de um novo tratamento com DMD. Caso não seja necessária outra DMD, ou haja demora na recidiva com necessidade de tratamento adicional, o cenário tenderá a ser mais custo-efetivo para o medicamento em comparação a um cenário no qual a recidiva seja precoce, necessitando uso de outra DMD antecipadamente. Dessa forma, em uma análise de

custos, é importante avaliar se o gasto inicial com cladribina oral é justificado pela economia futura com natalizumabe.

Outro aspecto relevante do ponto de vista econômico é a variabilidade de custos em relação ao tratamento com a cladribina oral. Enquanto o natalizumabe possui dose independente do peso (300mg IV a cada 4 semanas), de acordo com o peso, pacientes podem necessitar de oito a vinte comprimidos de 10mg de cladribina oral por ano. Essa variabilidade deve ser considerada, não sendo adequado apenas o cálculo com o uso de peso médio de um paciente padrão.

8.2.3. Escolha do tipo de avaliação econômica

Na literatura identificamos oito modelos publicados avaliando a mesma questão de pesquisa, sendo seis de custo-utilidade e dois de custo-minimização.

Entendemos que um modelo de custo-minimização possui limitações analíticas dentro do cenário de custo-efetividade. Contudo, para o cenário de interesse consideramos que o uso de modelo de custo-minimização configura em uma abordagem com interpretação mais pragmática, além de conservadora como apresentamos a seguir:

- Apesar de não estar definida uma equivalência clínica da cladribina oral em análises diretas, frente ao natalizumabe, a evidência disponível, com moderado grau de certeza de acordo com o GRADE, apontam para a ausência de diferenças clinicamente relevantes entre as alternativas. Assim, assumir ambas com efetividade semelhante e fazer a comparação direta de custos entre as alternativas é aceitável e simplifica a tomada de decisão.
- Cinco dos seis modelos de custo-utilidade identificados para a questão de pesquisa mostraram maior efetividade (avaliada por QALYs ganhos) com o uso de cladribina oral.
- Em uma abordagem de custo-utilidade, o uso da medicação oral, por um curso pequeno de tempo, levaria a um incremento de qualidade de vida para o paciente quando comparada a uma intervenção que demanda infusões mensais intravenosas, em serviço de saúde;
- Impactos negativos de LEMP, aplicável apenas ao grupo em uso de natalizumabe, favoreceria o uso da cladribina oral;
- É esperada menor efetividade do natalizumabe devido a potencial impacto na menor adesão do tratamento.
- Carecem estimativas adequadas de utilidade no contexto nacional para a análise de interesse.

8.2.4. Estrutura do modelo

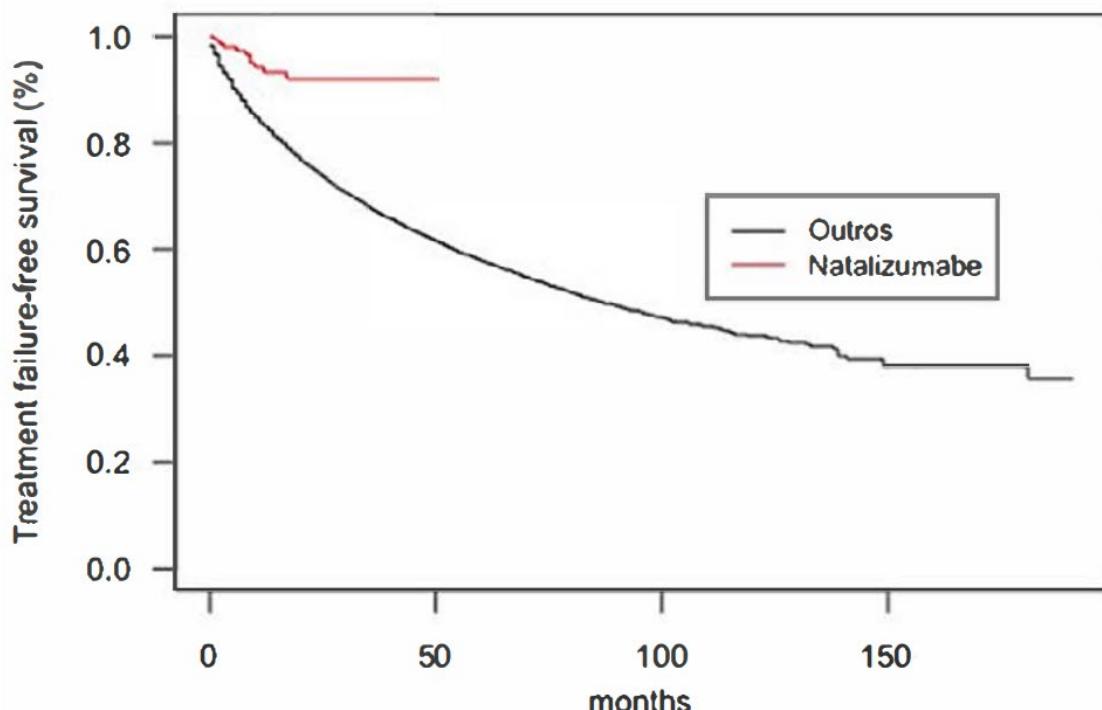
O modelo consiste em análise de custo-minimização, estimada através de modelo de sobrevida particionada, com intervalos de um ano de duração (365,25 dias).

Para a intervenção, o paciente inicia com o uso de cladribina oral, sendo utilizado no ano 1 e no ano 2. No caso de falha terapêutica, o paciente passa a utilizar o natalizumabe. Em relação à falha terapêutica, assumimos de forma conservadora que o paciente passará a utilizar natalizumabe caso haja um novo surto da doença. Digno de nota, conforme PCDT vigente, considera-se falha terapêutica a incidência de pelo menos um surto e evidência de no mínimo quatro novas lesões em T2 ao exame de ressonância magnética no período de um ano, durante tratamento medicamentoso adequado.¹

A estimativa da dose da cladribina oral foi realizada com base em modelo de simulação estocástica, utilizando dados de sexo e peso adequados para a população brasileira.

Como comparador, temos o uso do natalizumabe. De forma a simplificar o modelo, assumimos de forma conservadora que pacientes em uso de natalizumabe não irão apresentar falha terapêutica ao longo do modelo. Essa premissa é conservadora uma vez que o uso da segunda linha terapêutica (alentuzumabe) está associada a maiores custos e eventos adversos. Além disso, o natalizumabe é um medicamento bem tolerado; análise de dados de mundo real com bases do DATASUS mostraram falha terapêutica, em pacientes com EMRR altamente ativa, de apenas 7,2% com natalizumabe em um período de aproximadamente 48 meses (Figura 64).¹⁰⁸

Figura 64: Comparação da sobrevida até falha terapêutica entre natalizumabe e terapias de primeira linha para EMRR altamente ativa.



Fonte: Brasil, 2021.¹⁰⁸

O horizonte temporal foi definido em 10 anos. O racional para essa escolha é baseado no estudo CLASSIC-MS, no qual houve manutenção da efetividade do tratamento em 55,8% dos pacientes após um período mediano de 10,9 anos.⁸ Uma análise de sensibilidade foi realizada considerando horizonte temporal de 5 e de 20 anos.

A taxa de falha da cladribina oral foi obtida através dos dados dos estudos CLARITY e sua extensão, estando disponíveis os dados até o sexto ano, sendo realizada extrapolação de curva para os demais períodos (sendo testadas as seguintes distribuições: exponencial, gama, gama generalizada, Gompertz, log-logística, log-normal e Weibull). Uma análise de sensibilidade foi realizada com as diferentes distribuições de forma a avaliar a consistência dos resultados. A falha é atribuída na metade do intervalo (ciclo), ou seja, após seis meses.

Foi utilizada a perspectiva do pagador público (SUS) na análise. Como desfecho foi avaliada a diferença monetária em reais, sendo aplicada taxa de desconto de 5% ao ano, seguindo as orientações da Diretriz metodológica para estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde no Brasil.¹⁰⁹

Os principais componentes do modelo são apresentados na Tabela 55.

Tabela 55: Descrição sumarizada do modelo.

Componente	Descrição
Questão de pesquisa	Qual é a diferença de custos entre cladribina oral e natalizumabe no tratamento de Esclerose Múltipla Remitente-Recorrente altamente ativa?
População	Pacientes com Esclerose Múltipla Remitente-Recorrente altamente ativa, candidatos a tratamento com primeira linha terapêutica
Intervenção	Cladribina oral (conforme peso), passando a utilizar natalizumabe no caso de falha.
Comparador	Natalizumabe (não sendo contabilizada falha terapêutica)
Desfecho	Diferença monetária em reais
Tipo de avaliação econômica	Custo-minimização
Tipo de modelo	Sobrevida particionada
Duração do intervalo	Um ano (365,25 dias), com falhas atribuídas no meio do intervalo
Perspectiva	SUS
Taxa de desconto	5% ao ano

Fonte: elaboração própria.

8.2.5. Parâmetros do modelo

Os principais parâmetros do modelo estão apresentados na Tabela 56, estando descritos em detalhes a seguir.

Tabela 56: Parâmetros utilizados no modelo de custo-efetividade.

Parâmetro	Valor	Fonte
Sexo feminino	73,3%	Ministério da Saúde ¹¹⁰
Peso	Homens: $74,6 \pm 13,9$ kg Mulheres: $63,8 \pm 13,9$ kg	IBGE – POF 2008-9 ¹¹¹ CLARITY ⁴⁴
Taxa de falha (cladribina oral)	Ano 3: 9,3% Ano 4: 4,2% Ano 5: 3,2% Ano 6: 13,4%	NICE 2019 ⁵⁷
Custo cladribina oral (10mg)	R\$ 3.868,95	Valor proposto
Custo natalizumabe (300mg)	R\$ 1.843,25	Ministério da Saúde ¹¹²
Custo administração natalizumabe (endovenoso)	R\$ 6,93	Estimado (SIGTAP)
Custo acompanhamento clínico		
Cladribina oral (ano)	R\$ 311,08	Estimado (SIGTAP)
Natalizumabe (ano)	R\$ 729,92	Estimado (SIGTAP)
Custo com manejo de complicações		
Cladribina oral (ano)	R\$ 30,29	Estimado (SIGTAP e BPS)
Natalizumabe (ano)	R\$ 17,96	Estimado (SIGTAP e BPS)

Fonte: elaboração própria.

8.2.5.1. *Dados demográficos*

Em nosso modelo consideramos que 73,3% dos pacientes mulheres, de acordo com coorte de pacientes em uso de medicamentos para esclerose múltipla no SUS.¹¹⁰

Consideramos o peso médio de 74,6kg para o sexo masculino e de 63,8kg para o sexo feminino, de acordo com a Pesquisa de Orçamentos Familiares do IBGE, assumindo desvio padrão de 13,9 kg de acordo com o estudo CLARITY.^{44,111}

Esses parâmetros são relevantes para a estimativa do custo de tratamento com a cladribina oral.

8.2.5.2. *Taxa de falha terapêutica com cladribina oral*

Ressaltamos aqui os dados utilizados na avaliação do NICE na sua decisão de incorporação da cladribina oral em 2019. O NICE considerou os dados disponíveis dos estudos CLARITY e CLARITY EXTENSION, consistindo em seis anos de seguimento, conforme apresentado na Tabela 57.⁵⁷

Tabela 57: Estimativas de pacientes com necessidade de tratamento ao longo do tempo, de acordo com parâmetros utilizados na avaliação do NICE.

	Proporção de pacientes com primeiro episódio de surto após tratamento com cladribina oral	Proporção de pacientes em remissão
Ano 1	--	100%
Ano 2	--	100%
Ano 3	9,3%	90,7%
Ano 4	4,2%	86,5%
Ano 5	3,2%	83,3%
Ano 6	13,4%	69,9%

A proporção considerada entre os anos 3 e 6 corresponde à proporção de pacientes que mantiveram remissão ou que apresentaram o primeiro episódio surto nesse período de acordo com o estudo CLARITY-EXT, necessitando retratamento. Os números são 100% nos anos 1 e 2 porque os pacientes ainda estão em tratamento durante esse período, ou seja, receberão cladribina oral, conforme posologia recomendada.

Fonte: adaptado de NICE, 2019.⁵⁷

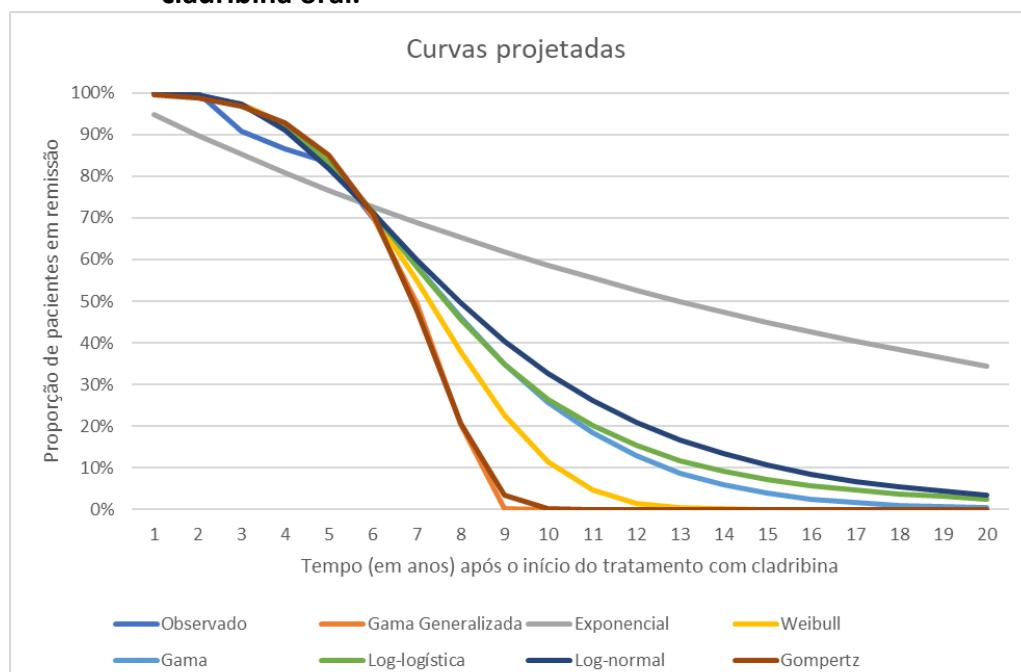
Na tabela é apresentada a probabilidade de surto estimada conforme acompanhamento dos pacientes nos estudos CLARITY e CLARITY-EXT, e que nessa análise os “pacientes elegíveis” foram considerados como pacientes com falha de tratamento com a cladribina oral. Importante salientar que a ocorrência de surto, por si só, não caracteriza falha terapêutica. De acordo com o PCDT vigente, em linha com a literatura, considera-se falha terapêutica a incidência de pelo menos um surto e evidência de no mínimo quatro novas lesões em T2 ao exame de ressonância magnética

no período de um ano, durante tratamento medicamentoso adequado.⁵⁶ Assim, entre os anos 3 e 6, ocorreu o primeiro episódio de surto em 30,1% da população total. Uma vez que os demais critérios não foram considerados, espera-se que a taxa de falha terapêutica nesse período seja ainda inferior, o que confere um benefício consistente a longo prazo na maioria da população. Digno de nota, de forma conservadora, em nosso modelo consideramos como taxas de falha de tratamento a totalidade de pacientes que apresentaram apenas um surto durante o período referido.

Uma vez que as evidências disponíveis de necessidade de novo tratamento a cada ano limitavam-se aos seis anos iniciais, foi realizada extrapolação de curva, sendo testadas as seguintes distribuições: exponencial, gama, gama generalizada, Gompertz, log-logística, log-normal e Weibull (Figura 65 e Tabela 58). A distribuição escolhida foi a log-normal baseada nos seguintes fatores:

- Ajuste visual adequado nos seis primeiros anos, com boa relação com os parâmetros de Akaike e log da verossimilhança (Tabela 59).
- Estimativa de remissão em 10 anos de 32% (mais próxima ao observado na extensão do estudo CLASSIC-MS [55,8% em 10,9 anos] do que as demais distribuições, exceto pela distribuição exponencial, que não apresentou ajuste adequado nos seis anos iniciais, sendo descartada da análise).⁸

Figura 65: Parametrização das curvas de manutenção da remissão após o uso de cladribina oral.



Os dados projetados foram utilizados apenas a partir do sétimo ano, sendo os dados até o sexto ano utilizados conforme observado nos estudos CLARITY e CLARITY-EXT.

Fonte: elaboração própria.

Tabela 58: Probabilidade de estar em remissão com o uso da cladribina oral.

Ano	Observado	Gama Generalizada	Exponencial	Weibull	Gama	Log-logística	Log-normal	Gompertz
1	1	0,999352443	0,948052663	0,99945413	0,999837945	0,999544506	0,999977404	0,995775123
2	1	0,993049276	0,898803852	0,993406379	0,995118461	0,993760661	0,996692711	0,986839693
3	0,907	0,972139974	0,852113385	0,971938306	0,971709667	0,971701409	0,972446389	0,968082276
4	0,865	0,92539252	0,807848363	0,922976537	0,915903364	0,920383758	0,911829826	0,929326682
5	0,833	0,839819185	0,765882792	0,83616799	0,825488497	0,832456668	0,81941744	0,851905875
6	0,699	0,700957009	0,726097221	0,70832582	0,709789712	0,713651867	0,710377906	0,707888064
7		0,493088153	0,688378403	0,548501035	0,583435828	0,581720589	0,59918878	0,47723794
8		0,204299065	0,652618978	0,378666912	0,460265081	0,456242972	0,495439586	0,206151279
9		0,000818268	0,61871716	0,226792606	0,350021564	0,349508871	0,403951886	0,034519073
10	0		0,586576451	0,114426027	0,257693024	0,26504486	0,326213325	0,000768564
11	0		0,556105367	0,047130003	0,184373867	0,200914431	0,26177418	2,33E-07
12	0		0,527217174	0,015326937	0,128630466	0,153181529	0,209242686	7,55E-15
13	0		0,499829645	0,003799225	0,087759618	0,117869166	0,166894607	0
14	0		0,473864826	0,000691718	0,058699179	0,091686951	0,133006116	0
15	0		0,44924881	8,98E-05	0,038572865	0,072138404	0,10601299	0
16	0		0,425911531	7,77E-06	0,024948245	0,057403847	0,08457001	0
17	0		0,403786561	4,41E-07	0,015907143	0,046179215	0,067557562	0
18	0		0,382810924	1,56E-08	0,010012259	0,037534117	0,054063168	0
19	0		0,362924916	3,28E-10	0,00622839	0,03080309	0,043353361	0
20	0		0,344071933	3,92E-12	0,00383331	0,02550711	0,03484391	0

Fonte: elaboração própria.

Tabela 59: Parâmetros de ajuste para parametrização das curvas.

Distribuição	Log-likelihood	AIC
Gama Generalizada	-3,448340383	1984,837282
Exponencial	-3,091006456	2352,720516
Weibull	-3,405622306	1998,217766
Gama	-3,267560815	2007,313094
Log-logistica	-3,361411733	2011,182542
Log-normal	-3,180372367	2011,347947
Gompertz	-3,631629064	1995,638249

Fonte: elaboração própria.

8.2.5.3. *Custos com a cladribina oral*

O valor proposto para incorporação é de R\$ R\$ 3.868,95 por comprimido de 10mg. O custo com a tecnologia ocorrerá apenas nos anos 1 e 2, variando de R\$ 30.951,60 a R\$ 77.379,79 conforme peso (Tabela 60).

Tabela 60: Custo anual (anos 1 e 2) com o tratamento com cladribina oral.

Peso (kg)	Comprimidos/ano	Custo anual (anos 1 e 2)
< 49,9	8	R\$ 30.951,60
50 - 59,9	10	R\$ 38.689,50
60 - 69,9	12	R\$ 46.427,40
70 - 79,9	14	R\$ 54.165,30
80 - 89,9	15	R\$ 58.034,25
90 - 99,9	17	R\$ 65.772,15
100 - 109,9	19	R\$ 73.510,05
≥ 110	20	R\$ 77.379,79

Fonte: elaboração própria.

O custo médio a ser utilizado será determinado por modelo de simulação estocástica, com 5.000 simulações, aleatorizando sexo, peso e taxa de falha terapêutica definida pela ocorrência de surtos, conforme probabilidades pré-definidas.

8.2.5.4. *Custos com o natalizumabe*

Atualmente, o custo de aquisição do natalizumabe (frasco-ampola com 300mg[20mg/ml – 15ml]) pelo SUS é de R\$ 1.843,25.¹¹²

Para o custo com administração de natalizumabe consideramos os seguintes procedimentos conforme Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP):

- 03.01.01.004-8 - Consulta de profissionais de nível superior na atenção especializada (exceto médico): R\$ 6,30
- 03.01.10.001-2 - Administração de medicamentos na atenção especializada: R\$ 0,63

Assim, o valor atribuído para administração de natalizumabe foi estimado em R\$ 6,93.

O custo por administração de natalizumabe está estimado em R\$ 1.850,18, resultando em um custo anual de R\$ 24.134,94.

Tabela 61: Custos com natalizumabe

Medicamento	Custo medicamento	Custo administração	Custo por dose	Frequência de administração	Custo anual ^a
Natalizumabe 300mg	R\$ 1.843,25	R\$ 6,93	R\$ 1850,18	A cada quatro semanas	R\$ 24.134,94

^a Período de 365,25 dias.

Fonte: elaboração própria.

8.2.5.5. *Custos com acompanhamento clínico*

Em relação ao acompanhamento clínico anual, nos baseamos no consumo de recursos com base no PCDT vigente de esclerose múltipla e bula dos medicamentos, sendo validado por especialista.

Em pacientes em uso de natalizumabe, é necessário acompanhamento clínico e laboratorial mais intensivo. Digno de nota, conforme estabelecido no PCDT, “*lesão hepática grave, alteração das enzimas hepáticas e hiperbilirrubinemia podem ocorrer com uso de natalizumabe; foram ainda relatados casos sérios e graves de anemia e anemia hemolítica em pacientes sob tratamento com natalizumabe, daí a necessidade do monitoramento por meio de hemograma mensal.*” Ressonância nuclear magnética, por sua vez, deve ser realizada pelo menos a cada seis meses devido ao risco de LEMP.

Os custos dos procedimentos incluídos no acompanhamento do paciente com EMRR foram identificados no Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP) e estão apresentados na Tabela 62.

Tabela 62: Valores de atendimentos e exames, e sua frequência anual de acordo com intervenção em uso (SUS).

Procedimento	Valor (R\$)	Frequência: Cladribina oral	Frequência: Natalizumabe
03.01.01.007-2 - Consulta médica em atenção especializada	10,00	3	12
02.02.02.038-0 - Hemograma completo	4,11	3	12
02.02.01.064-3 - Dosagem de TGO	2,01	0	2
02.02.01.065-1 - Dosagem de TGP	2,01	0	2
02.02.01.042-2 - Dosagem de fosfatase alcalina	2,01	0	2
02.02.01.020-1 - Dosagem de bilirrubina total e frações	2,01	0	2
02.02.01.046-5 - Dosagem de GGT	3,51	0	2
02.07.01.006-4 – Ressonância magnética de crânio	268,75	1	2
Valor total (anual) conforme SIGTAP		R\$ 311,08	R\$ 729,92

SIGTAP referente a janeiro/2023.

Fonte: elaboração própria.

8.2.5.6. *Custos com complicações*

Na Tabela 63 são apresentados os custos com o manejo de cada evento adverso, assim como sua frequência anual, conforme tratamento em uso. O custo médio anual por paciente com tratamento de eventos adversos foi estimado em R\$ 30,29 e R\$ 17,96 para pacientes em uso de cladribina oral e de natalizumabe, respectivamente. Custos com eventos adversos para o uso de cladribina oral são apenas computados nos anos 1 e 2 de tratamento.

O custo do manejo de eventos adversos foi definido através de microcusteio com padrão de uso de recursos determinado por especialista, sendo apresentados em detalhes da Tabela 63 até a Tabela 68.

Tabela 63: Custo anual com manejo de eventos adversos (por paciente).

Evento	Custo por evento	Frequência anual: cladribina oral (anos 1 e 2)	Frequência anual: natalizumabe
Reação infusional^a	R\$ 10,00	0%	23,6%
Sintomas flu-like	R\$ 29,59	1,3%	0,1%
Hipersensibilidade	R\$ 130,46	0%	4,0%
Evento gastrointestinal	R\$ 86,24	25,0%	0%
LEMP	R\$ 2.440,68	0%	0,2%
Infecção grave	R\$ 287,82	2,9%	1,9%
Total	R\$ 30,29		R\$ 17,96

^a Atribuído valor de consulta médica (SIGTAP 01/23 – 03.01.01.007-2)

LEMP: leucoencefalomiopatia multifocal progressiva.

Fonte: elaboração própria.

Tabela 64: Microcusteio - episódio de sintomas *flu-like*.

Procedimento	Frequência	Quantidade	Valor unitário	Valor total	Código	Fonte
Consulta médica	100%	2	R\$ 10,00	R\$ 20,00	03.01.01.007-2	SIGTAP - 01/23
Hemograma	50%	1	R\$ 4,11	R\$ 2,06	02.02.02.038-0	SIGTAP - 01/23
Velocidade de hemossedimentação (VHS)	50%	1	R\$ 2,73	R\$ 1,37	02.02.02.015-0	SIGTAP - 01/23
Proteína C reativa	50%	1	R\$ 2,83	R\$ 1,42	02.02.03.020-2	SIGTAP - 01/23
Radiografia de tórax	50%	1	R\$ 9,50	R\$ 4,75	02.04.03.015-3	SIGTAP - 01/23
Total				R\$ 29,59		

Fonte: elaboração própria.

Tabela 65: Microcusteio - episódio de hipersensibilidade.

Procedimento	Frequência	Quantidade	Valor unitário	Valor total	Código	Fonte
Hospitalização (tratamento de farmacodermias)	50%	1	R\$ 186,16	R\$ 93,08	03.03.08.008-6	SIGTAP - 01/23
Consulta médica	100%	2	R\$ 10,00	R\$ 20,00	03.01.01.007-2	SIGTAP - 01/23
Hemograma	100%	1	R\$ 4,11	R\$ 4,11	02.02.02.038-0	SIGTAP - 01/23
Glicose	100%	1	R\$ 1,85	R\$ 1,85	02.02.01.047-3	SIGTAP - 01/23
Sódio	100%	1	R\$ 1,85	R\$ 1,85	02.02.01.063-5	SIGTAP - 01/23
Potássio	100%	1	R\$ 1,85	R\$ 1,85	02.02.01.060-0	SIGTAP - 01/23
TGO	100%	1	R\$ 2,01	R\$ 2,01	02.02.01.064-3	SIGTAP - 01/23
TGP	100%	1	R\$ 2,01	R\$ 2,01	02.02.01.065-1	SIGTAP - 01/23
Uréia	100%	1	R\$ 1,85	R\$ 1,85	02.02.01.069-4	SIGTAP - 01/23
Creatinina	100%	1	R\$ 1,85	R\$ 1,85	02.02.01.031-7	SIGTAP - 01/23
Total				R\$ 130,46		

Fonte: elaboração própria.

Tabela 66: Microcusteio – evento gastrointestinal.

Procedimento	Frequência	Quantidade	Valor unitário	Valor total	Código	Fonte
Consulta médica	100%	2	R\$ 10,00	R\$ 20,00	03.01.01.007-2	SIGTAP - 01/23
Loperamida 2mg	100%	60	R\$ 0,09	R\$ 5,40	BR0273264	BPS - 01/03
Escopolamina + dipirona (10mg + 250mg)	100%	15	R\$ 0,37	R\$ 5,55	BR0270620	BPS - 01/03
Metoclopramida 10mg	100%	5	R\$ 0,07	R\$ 0,35	BR0267312	BPS - 01/03

Bromoprída 10mg	100%	5	R\$ 0,18	R\$ 0,90	BR0269954	BPS - 01/03
Hemograma	100%	1	R\$ 4,11	R\$ 4,11	02.02.02.038-0	SIGTAP - 01/23
Glicose	100%	1	R\$ 1,85	R\$ 1,85	02.02.01.047-3	SIGTAP - 01/23
Sódio	100%	1	R\$ 1,85	R\$ 1,85	02.02.01.063-5	SIGTAP - 01/23
Potássio	100%	1	R\$ 1,85	R\$ 1,85	02.02.01.060-0	SIGTAP - 01/23
Uréia	100%	1	R\$ 1,85	R\$ 1,85	02.02.01.069-4	SIGTAP - 01/23
Creatinina	100%	1	R\$ 1,85	R\$ 1,85	02.02.01.031-7	SIGTAP - 01/23
Velocidade de hemossedimentação (VHS)	100%	1	R\$ 2,73	R\$ 2,73	02.02.02.015-0	SIGTAP - 01/23
Ultrassonografia abdominal	100%	1	R\$ 37,95	R\$ 37,95	02.05.02.004-6	SIGTAP - 01/23
Total				R\$ 86,24		

Fonte: elaboração própria.

Tabela 67: Microusteio – leucoencefalomiopatia multifocal progressiva.

Procedimento	Frequência	Quantidade	Valor unitário	Valor total	Código	Fonte
Hospitalização (tratamento de esclerose generalizada progressiva)	100%	1	R\$ 174,84	R\$ 174,84	03.03.04.022-0	SIGTAP - 01/23
Consulta médica	100%	1	R\$ 10,00	R\$ 10,00	03.01.01.007-2	SIGTAP - 01/23
Tomografia computadorizada - crânio	100%	1	R\$ 97,44	R\$ 97,44	02.06.01.007-9	SIGTAP - 01/23
Ressonância Nuclear Magnética - crânio	100%	1	R\$ 268,75	R\$ 268,75	02.07.01.006-4	SIGTAP - 01/23
Punção lombar	100%	1	R\$ 7,04	R\$ 7,04	02.01.01.063-1	SIGTAP - 01/23
Contagem específica da células no líquor	100%	1	R\$ 1,89	R\$ 1,89	02.02.09.005-1	SIGTAP - 01/23
Contagem global da células no líquor	100%	1	R\$ 1,89	R\$ 1,89	02.02.09.006-0	SIGTAP - 01/23
Eletroforese de proteínas - líquor	100%	1	R\$ 5,23	R\$ 5,23	02.02.09.015-9	SIGTAP - 01/23
Pesquisa de caracteres físicos no líquor	100%	1	R\$ 1,89	R\$ 1,89	02.02.09.023-0	SIGTAP - 01/23
Biopsia estereotáxica	100%	1	R\$ 1.744,53	R\$ 1.744,53	02.01.01.053-4	SIGTAP - 01/23
Exame anatomopatológico	100%	1	R\$ 40,78	R\$ 40,78	02.03.02.003-0	SIGTAP - 01/23
Prednisolona 20mg	100%	270	R\$ 0,32	R\$ 86,40	BR0448597	BPS - 01/03
Total				R\$ 2.440,68		

Fonte: elaboração própria.

Tabela 68: Microcusteio – infecção grave.

Procedimento	Frequência	Quantidade	Valor unitário	Valor total	Código	Fonte
Hospitalização (tratamento de infecções virais - pele)	100%	1	R\$ 174,42	R\$ 174,42	03.03.01.013-4	SIGTAP - 01/23
Consulta médica	100%	3	R\$ 10,00	R\$ 30,00	03.01.01.007-2	SIGTAP - 01/23
Hemograma	100%	2	R\$ 4,11	R\$ 8,22	02.02.02.038-0	SIGTAP - 01/23
Velocidade de hemossedimentação (VHS)	100%	2	R\$ 2,73	R\$ 5,46	02.02.02.015-0	SIGTAP - 01/23
Proteína C reativa	100%	2	R\$ 2,83	R\$ 5,66	02.02.03.020-2	SIGTAP - 01/23
Radiografia de tórax	100%	1	R\$ 9,50	R\$ 9,50	02.04.03.015-3	SIGTAP - 01/23
Tomografia computadorizada - tórax	40%	1	R\$ 136,41	R\$ 54,56	02.06.02.003-1	SIGTAP - 01/23
Total				R\$ 287,82		

Fonte: elaboração própria.

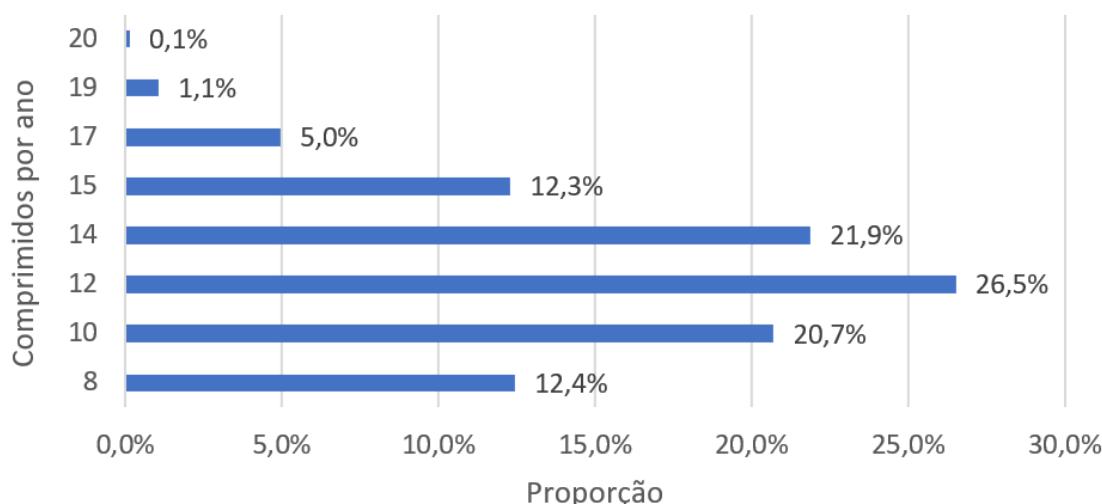
8.3. Resultados

8.3.1. Simulação estocástica das características populacionais e consumo de cladribina oral

Realizamos 5.000 simulações. A população simulada possui características compatíveis com os parâmetros pré-definidos. Das simulações, 73,2% eram mulheres e o peso médio foi de 66,7 kg (AIQ 56,4 a 76,5).

Com base no peso, o consumo médio de cladribina oral foi de $12,23 \pm 2,57$ comprimidos anuais. A distribuição de pacientes em função da dose de cladribina oral é apresentado na Figura 66. Assim, o custo por paciente com o uso de cladribina oral (medicamento somente) é de R\$ $47.311,07 \pm 9.938,57$ nos anos 1 e 2.

Figura 66: Proporção de pacientes em uso de cada regime posológico, de acordo com simulação estocástica.



Fonte: elaboração própria.

8.3.2. Custo-minimização – resultados primários

O custo anual com o uso de natalizumabe, considerando o medicamento, administração, acompanhamento clínico e eventos adversos foi estimado em R\$ 24.882,82. O custo com cladribina oral foi de R\$ 47.652,44 nos anos 1 e 2, passando a ser de R\$ 311,08 nos anos subsequentes nos pacientes que não apresentaram falha terapêutica.

O custo absoluto em 10 anos (sem desconto) com cladribina oral foi de R\$ 160.065,99, considerando que pacientes em falha terapêutica passariam a utilizar natalizumabe. Em relação ao natalizumabe, o custo absoluto em 10 anos foi de R\$ 248.828,17.

Os custos, considerando taxa de desconto anual de 5% foram R\$ 139.512,25 e R\$ 201.745,45 para cladribina oral e para natalizumabe respectivamente. O uso de cladribina oral promoveu uma economia de R\$ 62.233,19 em 10 anos, correspondendo a uma economia de 30,8%.

Tabela 69: Resultados da análise de custo-minimização.

	Custo: sem desconto	Custo: Desconto 5%
Cladribina oral	R\$ 160.065,99	R\$ 139.512,25
Natalizumabe	R\$ 248.828,17	R\$ 201.745,45
Diferença	-R\$ 88.762,18	-R\$ 62.233,19

Fonte: elaboração própria.

8.3.3. Custo-minimização – análise de sensibilidade

Foram realizadas quatro diferentes análises de sensibilidade: a) considerando apenas os custos diretos das tecnologias; b) Considerando fator de correção e custos da tabela SIGTAP; c) considerando diferentes horizontes temporais; d) considerando diferentes distribuições na parametrização das curvas de falha terapêutica. Em todas as análises os resultados permaneceram consistentes.

8.3.3.1. Considerando apenas custo das tecnologias

O resultado do modelo de custo-minimização permaneceu consistente ao considerar apenas o custo direto das tecnologias (desconsiderando despesas com administração, eventos adversos e acompanhamento). Nesse cenário, os custos foram R\$ 135.974,84 e R\$ 194.949,83 para cladribina oral e para natalizumabe respectivamente, com economia de R\$ 58.973,98 com o uso da cladribina oral, correspondendo a 30,3% de economia.

8.3.3.2. Considerando fator de correção e custos da tabela SIGTAP

A exemplo de avaliações recentes da CONITEC, para essa análise de sensibilidade ajustamos (multiplicamos) os valores da tabela SIGTAP por um fator de correção de 2,8,

pois os valores da tabela SIGTAP apresentam a limitação de expressar apenas o reembolso federal.¹¹³ Indo nesse sentido, um estudo mostra que a composição de custos de infusão de imunobiológicos em um hospital estadual se dá principalmente pela alocação de equipe e de itens consumíveis, e o reembolso repassado pela união cobre apenas 16,3% do custo total do procedimento.⁹ Os valores multiplicados por 2,8x consistem em: Custos de administração de natalizumabe (endovenoso); custos anuais de acompanhamento clínico para a cladribina oral e natalizumabe e custos anuais com manejo de complicações para cladribina oral e natalizumabe. Ao aplicar esses ajustes, os custos considerando fator de correção da tabela SIGTAP ficam conforme observado na Tabela 70.

Tabela 70: Custos de administração, acompanhamento e manejo de complicações ajustados por um fator de correção de 2,8.

Parâmetro	Valor	Valor ajustado	Fonte
Custo administração natalizumabe (endovenoso)	R\$ 6,93	R\$ 19,40	Estimado (SIGTAP)
Custo acompanhamento clínico			
Cladribina oral (ano)	R\$ 311,08	R\$ 871,02	Estimado (SIGTAP)
Natalizumabe (ano)	R\$ 729,92	R\$ 2.043,78	Estimado (SIGTAP)
Custo com manejo de complicações			
Cladribina oral (ano)	R\$ 30,29	R\$ 79,28 ^a	Estimado (SIGTAP e BPS)
Natalizumabe (ano)	R\$ 17,96	R\$ 49,97 ^a	Estimado (SIGTAP e BPS)

^a Apenas parâmetros obtidos a partir do SIGTAP tiveram o custo ajustado pelo fator de correção, não tendo sido o mesmo aplicado aos parâmetros obtidos a partir do BPS.

Fonte: elaboração própria.

Nessa análise de sensibilidade, o custo anual com o uso de natalizumabe, considerando o medicamento, administração, acompanhamento clínico e eventos adversos foi estimado em R\$ 26.391,35. O custo com cladribina oral foi de R\$ 48.261,37 nos anos 1 e 2, passando a ser de R\$ 871,02 nos anos subsequentes nos pacientes que não apresentaram falha terapêutica.

O custo absoluto em 10 anos (sem desconto) com cladribina oral foi de R\$ 168.167,41, considerando que pacientes em falha terapêutica passariam a utilizar natalizumabe. Em relação ao natalizumabe, o custo absoluto em 10 anos foi de R\$ 263.913,54.

Os custos, considerando taxa de desconto anual de 5% foram R\$ 145.868,11 e R\$ 213.976,39 para cladribina oral e para natalizumabe respectivamente. O uso de cladribina oral promoveu uma economia de R\$ 68.108,28 em 10 anos, correspondendo a uma economia de 31,8%.

8.3.3.3. *Diferentes horizontes temporais*

Uma vez que uma parcela da população tratada com cladribina oral não demandará de novo tratamento ao longo do tempo, espera-se maior economia com horizontes de tempo maiores. Em um horizonte de tempo de 20 anos, a cladribina oral promoveu uma economia de R\$ 79.573,84; não obstante, economiza com o uso de cladribina oral também foi observado em um período de tempo de 5 anos, apesar de sua magnitude ser menor (Tabela 71)

Tabela 71: Resultados da análise de custo-minimização considerando diferentes horizontes temporais.

	5 anos	10 anos	20 anos
Cladribina oral	R\$100.351,14	R\$139.512,25	R\$246.025,80
Natalizumabe	R\$113.116,06	R\$201.745,45	R\$325.599,65
Diferença	-R\$12.764,91	-R\$62.233,19	-R\$79.573,84

Taxa de desconto de 5% ao ano.

Fonte: elaboração própria.

8.3.3.4. *Diferentes parametrizações da curva de falha terapêutica*

Os resultados permaneceram consistentes, sendo observada economia com todas as distribuições avaliadas na parametrização da curva de falha terapêutica (Tabela 72)

Tabela 72: Resultados da análise de custo-minimização considerando diferentes distribuições para a parametrização da curva de falha terapêutica.

Distribuição	Economia em 10 anos com uso de cladribina oral
Gama Generalizada	R\$ 46.242,62
Exponencial	R\$ 72.057,75
Weibull	R\$ 54.781,83
Gama	R\$ 59.933,39
Log-logistica	R\$ 59.884,02
Log-normal	R\$ 62.233,19
Gompertz	R\$ 46.543,72

Horizonte temporal de 10 anos; taxa de desconto de 5% ao ano.

Fonte: elaboração própria.

9. AVALIAÇÃO DO IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

9.1. Contexto e questão de pesquisa

A avaliação do impacto orçamentário (AIO) pode ser definida como a avaliação das consequências financeiras advindas da adoção de uma nova tecnologia em saúde, dentro de um determinado cenário de saúde com recursos finitos. Esse tipo de estudo é relevante para o planejamento orçamentário quando da incorporação de uma nova tecnologia no sistema de saúde. Para tanto, integra os seguintes elementos:

- O gasto atual com uma dada condição de saúde;
- A fração de indivíduos elegível para a nova intervenção;
- Os custos diretos da nova intervenção;
- Potenciais economias associadas ao uso da intervenção;
- O grau de inserção (velocidade de adoção) da mesma após sua incorporação.

Para o desenvolvimento da análise do impacto orçamentário, foram utilizadas as recomendações contidas na “Diretriz para análises de impacto orçamentário de tecnologias em saúde no Brasil” e do *report* da ISPOR sobre princípios de boas práticas em avaliação do impacto orçamentário.¹¹⁴ A perspectiva de análise foi realizada para o SUS; o horizonte temporal é de cinco anos.¹⁴

Nessa análise tentamos estimar as consequências financeiras na saúde pública, com a inclusão da cladribina oral como opção terapêutica ao natalizumabe, em primeira linha, para pacientes com EMMR altamente ativa. Assim, nos propomos a responder à seguinte pergunta: "Qual é o impacto orçamentário no SUS com a incorporação da cladribina oral para o tratamento de pacientes com esclerose múltipla remitente-recorrente altamente ativa?". Os componentes da questão de pesquisa estão apresentados na Tabela 73.

Tabela 73: Componentes da questão de pesquisa.

P (população)	Pacientes com Esclerose Múltipla Remitente-Recorrente Altamente Ativa, candidatos ao tratamento com primeira linha terapêutica
I (intervenção)	Cladribina oral, com uso posterior de natalizumabe no caso de falha terapêutica
C (comparação)	Natalizumabe
O (desfechos)	Valor monetário em reais por paciente ao longo de cinco anos Valor monetário em reais para a população-alvo ao longo de cinco anos
Horizonte temporal	Cinco anos (2024 a 2028)
Perspectiva	SUS

Fonte: elaboração própria.

9.2. Metodologia

Para a presente análise do impacto orçamentário, inicialmente realizamos estudo de simulação com a comparação de custos, estimando o custo médio por participante em uso de cladribina oral em comparação ao natalizumabe (através de microssimulação). Esse fator é relevante uma vez que o custo do tratamento com a cladribina oral depende da dose do medicamento (influenciada pelo peso do indivíduo) e da manutenção da resposta. Pacientes com maior peso corporal apresentarão custo maior, assim como pacientes que apresentam falha terapêutica precocemente necessitarão de tratamento adicional com outra droga modificadora da doença. Com base nessas estimativas,

Posteriormente, os custos estimados foram transpostos para análise do impacto orçamentário a nível populacional.

9.2.1. Estrutura do modelo

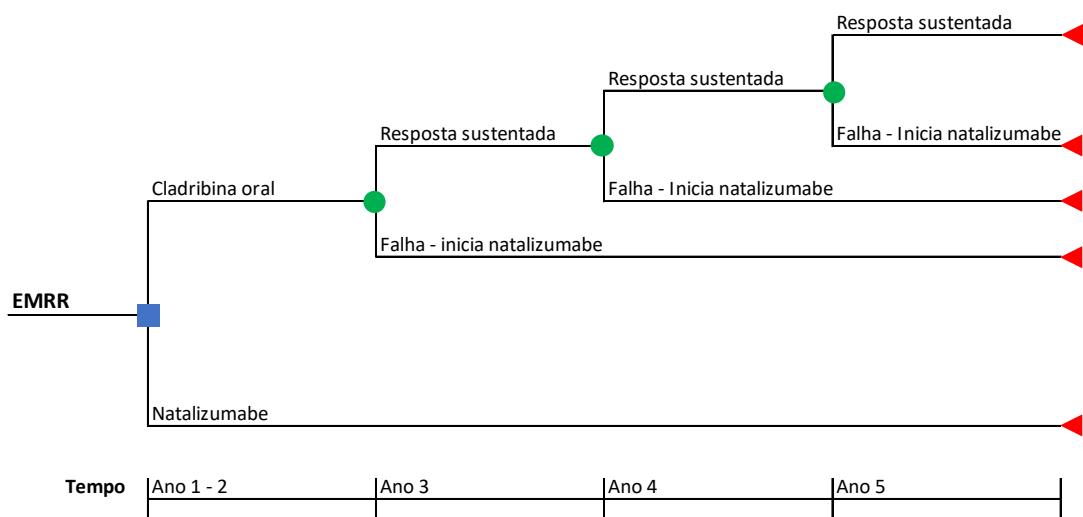
No cenário alternativo, o paciente inicia com o uso de cladribina oral, sendo utilizado no ano 1 e no ano 2 em dose conforme peso. No caso de falha terapêutica, o paciente passa a utilizar o natalizumabe; enquanto apresentar resposta sustentada, o paciente não utilizará nenhum tratamento específico para EM. Em relação à falha terapêutica, assumimos que o paciente passará a utilizar natalizumabe caso haja um novo surto da doença. De forma a simplificar o modelo, assumimos de forma conservadora que pacientes em uso de natalizumabe não irão apresentar falha terapêutica ao longo do modelo.

Essas premissas são conservadoras, uma vez que a ocorrência de surto isoladamente não configura em falha terapêutica conforme PCDT vigente. Além disso, a falha ao natalizumabe configura necessidade de tratamento de segunda linha, implicando em gastos adicionais.

O racional para o modelo e para sua estrutura foram detalhados anteriormente nas seções 8.2.2 e 8.2.4, no capítulo de avaliação da custo-efetividade. A estrutura do modelo está representada na Figura 67. Tanto a simulação estocástica de pacientes individuais quanto a avaliação do impacto orçamentário compartilham a mesma estrutura de modelo.

Figura 67: Estrutura do modelo de avaliação de custos e de impacto orçamentário.

V



Fonte: elaboração própria.

9.2.2. Comparação de custos a nível individual

Desenvolvemos um modelo estocástico de simulação para avaliar a variabilidade e custos da cladribina oral, comparado ao natalizumabe, durante um horizonte maior de tempo. Foram realizadas 5.000 simulações, aleatorizando sexo, peso e taxa de falha terapêutica, conforme probabilidades pré-definidas.

9.2.2.1. *Parâmetros demográficos e de falha terapêutica.*

Adotamos parâmetros em linha com o modelo de custo-efetividade apresentado no capítulo 7.2.3 do presente dossier (seções 8.2.5.1 e 8.2.5.2):

- Sexo: 73,3% mulheres, de acordo com coorte de pacientes em uso de medicamentos para esclerose múltipla no SUS.¹¹⁰
- Peso: peso médio de 74,6kg para o sexo masculino e de 63,8kg para o sexo feminino, de acordo com a Pesquisa de orçamentos familiares do IBGE, assumindo desvio padrão de 13,9 kg de acordo com o estudo CLARITY.⁴⁴
- Taxa de falha terapêutica de 9,3%, 4,2% e 3,2% dos pacientes apresentando surtos nos anos 3, 4 e 5 respectivamente, em linha com premissas utilizadas pelo NICE.⁵⁷

9.2.2.2. *Parâmetros de custo*

A posologia considerada teve como referência a bula dos medicamentos.^{5,35} Os custos seguem os parâmetros e as estimativas realizadas para o estudo de custo efetividade (seções 8.2.5.3 a 8.2.5.6):

- Cladribina oral: R\$ 3.868,95 por comprimido de 10mg;
- Natalizumabe: R\$ 1.843,25 por frasco-ampola de 300mg, acrescido de R\$ 6,93 de custos de administração;
- Acompanhamento clínico anual de R\$ 311,08 e de R\$ 729,92 para cladribina oral e para natalizumabe, respectivamente;
- Custo anual de eventos adversos de R\$ 30,29 para cladribina oral e de R\$ 17,96 para natalizumabe (apenas anos 1 e 2).

Além disso, foi considerado que o paciente falha o tratamento com a cladribina oral na metade do ano correspondente (ou seja, falha implica em uso de natalizumabe em seis meses do ano correspondente e em doze meses nos demais anos). O período de um ano foi considerado como equivalente a 365,25 dias.

9.2.2.3. *Análise de sensibilidade*

Considerada análise de sensibilidade com variação do horizonte temporal para seis anos; a taxa de falha no sexto ano foi atribuída em 13,4%, em linha com a avaliação do NICE.⁵⁷ Também foi considerada análise de sensibilidade com ajuste dos valores da tabela SIGTAP por um fator de correção de 2,8, assim como descrito na seção de análise de custo-minimização com variação dos valores a seguir: custos de administração de natalizumabe (endovenoso); custos anuais de acompanhamento clínico para a cladribina oral e natalizumabe e custos anuais com manejo de complicações para cladribina oral e natalizumabe.

9.2.3. Impacto orçamentário

Realizamos a análise de impacto orçamentário com base nas estimativas de custos por paciente individual. O custo médio foi derivado do modelo de simulação estocástica, no qual a população pode estar utilizando diferentes doses de cladribina oral, conforme distribuição conhecida de sexo e de peso.

Além disso, como descrito anteriormente, é atribuída uma taxa de falha de tratamento a partir do terceiro ano em uso de cladribina oral (esses pacientes passam a tratar com natalizumabe no modelo). Assim, o custo da cladribina oral pode variar de acordo com o ano em uso, dessa forma, é importante saber não somente quantos pacientes estão em uso da cladribina oral por ano, mas também o número de pacientes em cada momento (ano) de tratamento.

9.2.3.1. *Parâmetros gerais do modelo*

Os parâmetros populacionais, taxas de falha e de custos foram os mesmos utilizados na simulação estocástica de pacientes individuais (seção 9.2.2), resultando em custos combinados referentes a cada ano em tratamento.

9.2.3.2. *Estimativa populacional*

Avaliamos, através de bases públicas do DATASUS, a quantidade de pacientes em tratamento para esclerose múltipla. Em junho de 2017 havia 14.129 pacientes únicos em tratamento; em junho de 2022 esse número passou a ser de 21.144, resultando em um incremento anual da ordem de 8,4%. Utilizamos esse mesmo incremento para estimar a população de 2024 a 2028, período coberto pelo modelo. Assumimos também que 11% dos pacientes possuem doença em alta atividade, sendo elegíveis para tratamento com cladribina oral ou natalizumabe (esse número equivale atualmente à proporção em uso de natalizumabe no SUS em tratamento de primeira ou segunda linha terapêutica).

Assim, estimamos a população alvo em 2.733 pacientes para 2024, chegando a 3.481 em 2028 (Tabela 74).

Tabela 74: População alvo - projeção (2023-2028).

Ano	Pacientes com EMRR	Pacientes com alta atividade
2023	22.920	2.521
2024	24.845	2.733
2025	26.932	2.963
2026	29.195	3.211
2027	31.647	3.481
2028	34.305	3.774

Fonte: elaboração própria.

9.2.3.3. *Taxa de adoção da tecnologia*

Há a indicação clínica de interrupção do natalizumabe após dois anos de uso em pacientes com elevado risco para LEMP. Conforme análise dos dados do DATASUS (bases até novembro de 2022), 67,1% dos pacientes estão em uso do medicamento há mais de dois anos. Além disso, estimamos em 57% a prevalência do vírus JC na população. Dessa forma, estimamos que 38,2% ($0,671 * 0,57$) dos casos prevalentes (casos estimados em

2023) sejam pacientes com indicação clínica de cladribina oral, com alta probabilidade de *switch* terapêutico. Para os casos incidentes, consideramos que o natalizumabe e a cladribina oral terão participação de mercado semelhante (50% cada). Assim, esperamos que 1.069 (39,1%) pacientes estejam iniciando cladribina oral em 2024, com o total de pacientes que utilizou cladribina oral até 2028 chegando a 1.589 (42%) (Tabela 75).

Tabela 75: Estimativa de pacientes em uso de cladribina oral e natalizumabe.

	2023	2024	2025	2026	2027	2028
Pacientes totais	2521	2733	2963	3211	3481	3774
Entrantes		212	230	249	270	292
Switch de natalizumabe para cladribina oral	38,2%					
Uso de cladribina oral	963					
Uso de natalizumabe	1558					
Share dos pacientes entrantes	50%	50%	50%	50%	50%	50%
Uso de cladribina oral	106	115	124	135	146	
Uso de natalizumabe	106	115	124	135	146	
Combinado						
Uso de cladribina oral ^a	1069	1184	1308	1443	1589	
Uso de natalizumabe	1664	1779	1903	2038	2184	
Curva de adoção bruta	39,1%	40,0%	40,7%	41,5%	42,1%	

^aEstão contabilizados pacientes que iniciaram cladribina oral e, devido a falha terapêutica, passaram a utilizar natalizumabe.

Fonte: elaboração própria.

9.2.3.4. Análise de sensibilidade: variação da taxa de adoção da tecnologia

Entendemos que a taxa de falha da cladribina oral e a taxa de adoção das tecnologias são os principais aspectos de incerteza que podem modificar os resultados do modelo. De forma a explorar sua influência realizamos as seguintes análises de sensibilidade

- I. Incremento da taxa de falha da cladribina oral:
 - a. 20% (ano 3: 11,16%; ano 4: 5,04%; ano 5: 3,84%, cumulativo: 20,04%);
 - b. 50% (ano 3: 13,95%; ano 4: 6,30%; ano 5: 4,80%, cumulativo: 25,05%);
 - c. 75% (ano 3: 16,28%; ano 4: 7,35%; ano 5: 5,60%, cumulativo: 29,23%);
 - d. 100% (ano 3: 18,60%; ano 4: 8,40%; ano 5: 6,40%, cumulativo: 33,40%),
- II. Cenários alternativos de adoção da tecnologia:
 - a. Casos prevalentes (*switch*) em 38,2% e casos incidentes em 78,5% (correspondendo a 100% dos com vírus JC e 50% dos demais);
 - b. Casos prevalentes e incidentes: 50%;
 - c. Casos prevalentes e incidentes: 78,5%.

9.3. Resultados

9.3.1. Comparação de custos a nível individual

O tratamento em cinco anos com natalizumabe, desconsiderando custos de acompanhamento e eventos adversos, é de R\$ 120.674,69 (incluindo custo de administração). Em contraste, o custo com medicamentos no mesmo período, em um paciente que iniciou uso de cladribina oral, pode variar de R\$ 61.903,20 (no caso de indivíduo com menos de 50 kgs, que apresentou resposta sustentada) até R\$ 215.095,34 (em indivíduos com mais de 110kg e que apresentaram falha terapêutica no terceiro ano de tratamento).

Tabela 76: Custo do tratamento com cladribina oral em cinco anos, de acordo com peso e taxa de falha.

Peso	Cps/ano	Sem falha	Falha ano 3	Falha ano 4	Falha ano 5
40 - 49,9	8	R\$61.903,20	R\$122.240,54	R\$98.105,61	R\$73.970,67
50 - 59,9	10	R\$77.379,00	R\$137.716,34	R\$113.581,41	R\$89.446,47
60 - 69,9	12	R\$92.854,80	R\$153.192,14	R\$129.057,21	R\$104.922,27
70 - 79,9	14	R\$108.330,60	R\$168.667,94	R\$144.533,01	R\$120.398,07
80 - 89,9	15	R\$116.068,50	R\$176.405,84	R\$152.270,91	R\$128.135,97
90 - 99,9	17	R\$131.544,30	R\$191.881,64	R\$167.746,71	R\$143.611,77
100 - 109,9	19	R\$147.020,10	R\$207.357,44	R\$183.222,51	R\$159.087,57
>= 110	20	R\$154.758,00	R\$215.095,34	R\$190.960,41	R\$166.825,47

Cps: comprimidos. Contabilizados custos equivalentes ao natalizumabe no caso de falha terapêutica.

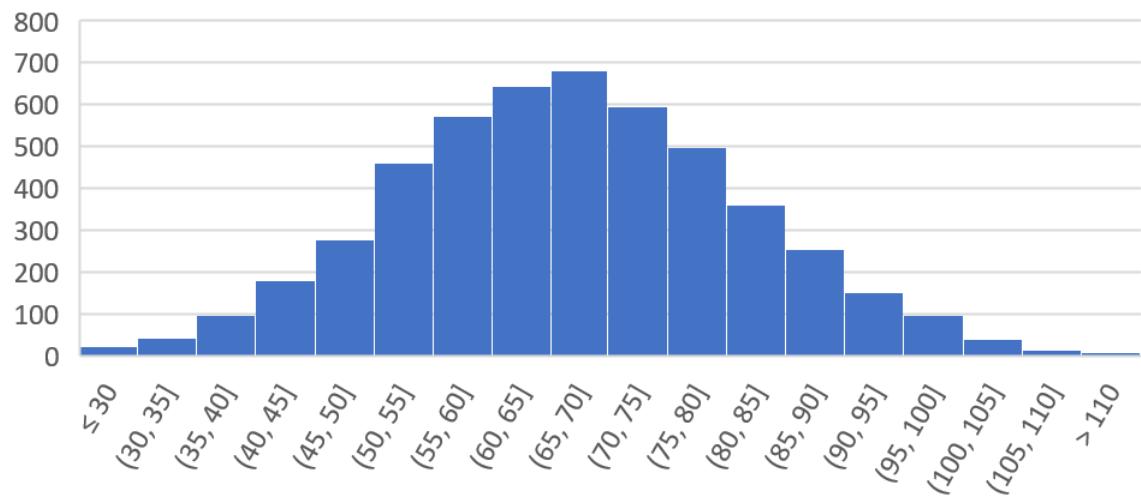
Fonte: elaboração própria.

A seguir apresentamos os resultados do modelo simulação estocástica de pacientes individuais.

9.3.1.1. *Características da população simulada*

A simulação resultou em população com características similares às estimativas ponto definidas nos parâmetros. Das 5000 simulações, 73,2% eram do sexo feminino, e o peso médio era de 66,7kg (DP: 14,7). Em 69,1% das simulações o peso estimado maioria das simulações o peso estimado foi de 50 a 80kgs (Figura 68).

Figura 68: Distribuição do peso (população simulada).



O eixo x corresponde ao peso em kgs e o eixo y corresponde ao número de simulações no intervalo.
Fonte: elaboração própria.

O consumo médio por paciente foi de 12,23 comprimidos ao ano (DP:2,57), com mediana de 12 (AIQ 10 a 14). A proporção de pacientes individuais simulados recebendo cada uma das possíveis posologias é apresentada na Tabela 77.

Tabela 77: Estimativa de proporção de pacientes em cada posologia da cladribina oral.

Comprimidos	Simulações	%
8	622	12,4%
10	1035	20,7%
12	1326	26,5%
14	1094	21,9%
15	615	12,3%
17	248	5,0%
19	53	1,1%
20	7	0,1%

Fonte: elaboração própria.

A taxa de falha terapêutica simulada está em linha com os parâmetros de entrada do modelo, com 9,2%, 4% e 3,5% nos anos 3, 4 e 5 respectivamente.

9.3.1.2. *Custos com tratamento por paciente*

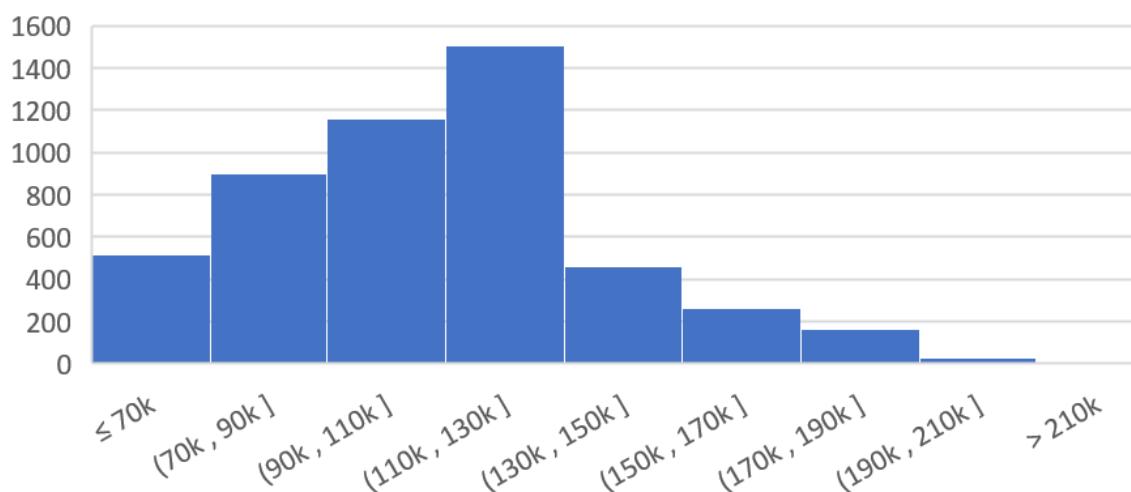
O custo estimado de um paciente em tratamento com natalizumabe é de R\$ 124.414,09 em cinco anos; desse valor, 96,6% correspondem a custos do medicamento e de sua administração. A composição de custos é apresentada na Tabela 78.

Tabela 78: Composição do custo de tratamento com natalizumabe.

Item	Custo anual	Custo (5 anos)	Proporção
Medicamento	R\$ 24.044,54	R\$ 120.222,69	96,6%
Administração	R\$ 90,40	R\$ 452,00	0,4%
Acompanhamento clínico	R\$ 729,92	R\$ 3.649,60	2,9%
Eventos adversos	R\$ 17,96	R\$ 89,80	0,1%
Total	R\$ 24.882,82	R\$ 124.414,09	

Fonte: elaboração própria.

O custo de médio de tratamento com a estratégia de início com cladribina oral foi de R\$ 103.786,55 (DP: 27.316,02) em 5 anos. O custo mediano por paciente foi de R\$ 94.470,78 (AIQ: R\$ 78.994,98 a R\$ 117.684,48); a distribuição de custos variou de R\$ 63.519,18 a R\$ 210.065,42. A distribuição de custos é apresentada na Figura 69.

Figura 69: Distribuição do custo total de tratamento com cladribina oral por paciente em cinco anos.

O eixo x corresponde ao custo em cinco anos (milhares de reais) e o eixo y corresponde ao número de simulações no intervalo de custo apresentado.

Fonte: elaboração própria.

O uso de cladribina oral, em média, resulta em economia de R\$ 20.627,53 em cinco anos quando comparado ao uso de natalizumabe. A economia média anual por paciente ao longo de cinco anos foi estimada R\$ 4.125,51, representando aproximadamente 16,6% dos gastos com natalizumabe (Tabela 79). Em 82,2% dos pacientes simulados, a estratégia do uso da cladribina oral apresentou custo inferior à estratégia de uso do natalizumabe (Figura 70)

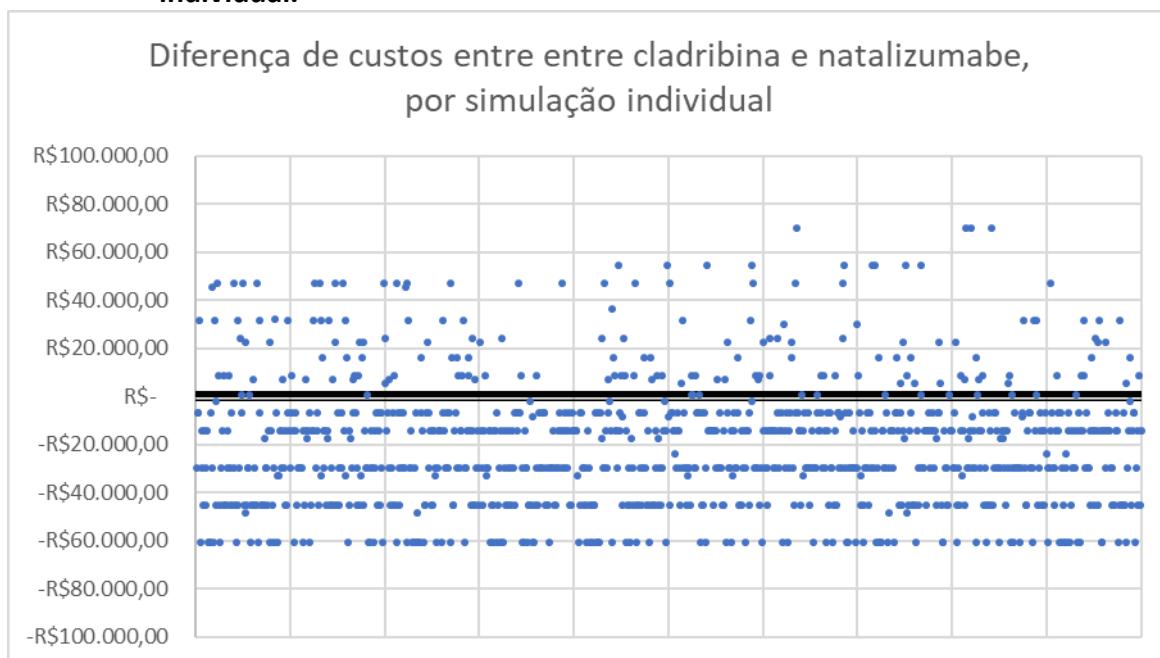
Tabela 79: Custo médio anual por paciente.

	Cladribina oral	Natalizumabe	Diferença
Ano 1	R\$ 47.652,44	R\$ 24.882,82	R\$22.769,62
Ano 2	R\$ 47.652,44	R\$ 24.882,82	R\$22.769,62
Ano 3	R\$ 1.438,92	R\$ 24.882,82	-R\$23.443,89
Ano 4	R\$ 3.058,20	R\$ 24.882,82	-R\$21.824,62
Ano 5	R\$ 3.984,55	R\$ 24.882,82	-R\$20.898,26
Média anual	R\$ 20.757,31	R\$ 24.882,82	-R\$4.125,51

Os custos na estratégia cladribina oral a partir do ano 3 são majoritariamente atribuídos ao uso do natalizumabe.

Fonte: elaboração própria.

Figura 70: Diferença de custos entre cladribina oral e natalizumabe, por simulação individual.



Valores negativos correspondem a simulações nos quais a cladribina oral possui valor inferior ao natalizumabe.

Fonte: elaboração própria.

9.3.1.3. Análise de sensibilidade: horizonte temporal

O aumento do tempo de seguimento favorece a estratégia com uso da cladribina oral, uma vez que parcela dos pacientes segue com resposta sustentada além do quinto ano de tratamento.

Em seis anos, os custos médios com a estratégia de uso da cladribina oral e com o uso de natalizumabe são, respectivamente, R\$ 110.007,14 e R\$ 149.296,90. Com o uso da cladribina oral estima-se uma economia de aproximadamente R\$ 39,3 mil reais por paciente em seis anos. Em 87% das simulações individuais a estratégia que contempla o uso da cladribina oral foi a que resultou em menor custo.

9.3.1.4. Análise de sensibilidade: custos da tabela SIGTAP

A aplicação do multiplicador de 2,8 vezes nos custos da tabela SIGTAP favorece a estratégia com uso da cladribina oral, uma vez existe uma maior carga de custos de acompanhamento dos pacientes que fazem tratamento com natalizumabe. A aplicação desse fator está em linha com outras avaliações realizadas pela CONITEC.¹¹³

Os custos médios com a estratégia de uso da cladribina oral e com o uso de natalizumabe com essa variação são, respectivamente, R\$ 106.975,64 e R\$ 131.956,77. Com o uso da cladribina oral estima-se uma economia de aproximadamente R\$ 25 mil reais por paciente em cinco anos. Em 83,4% das simulações individuais a estratégia que contempla o uso da cladribina oral foi a que resultou em menor custo.

9.3.2. Impacto orçamentário

Para o impacto orçamentário, assumimos os seguintes custos anuais de tratamento, conforme apresentado anteriormente na Tabela 79:

- Natalizumabe (todos os anos): R\$ 24.882,82;
- Cladribina oral - ano 1: R\$ 47.652,44;
- Cladribina oral - ano 2: R\$ 47.652,44;
- Cladribina oral - ano 3: R\$ 1.438,92;
- Cladribina oral - ano 4: R\$ 3.058,20;
- Cladribina oral - ano 5: R\$ 3.984,55.

9.3.2.1. Cenário base

Para a análise principal (taxa de adoção de 38,2% casos prevalentes e de 50% casos incidentes), apresentamos na Tabela 80 a população dos cenários atual e alternativo, de acordo com o medicamento em uso.

Tabela 80: Estimativa do número de pacientes em uso de natalizumabe e de cladribina oral no SUS (2024 a 2028).

	2024	2025	2026	2027	2028
<i>Cenário atual</i>					
Pacientes	2733	2963	3211	3481	3774
Tratados com natalizumabe	2733	2963	3211	3481	3774
Tratados com cladribina oral	0	0	0	0	0

<i>Cenário alternativo</i>					
Pacientes	2733	2963	3211	3481	3774
Tratados com natalizumabe	1664	1779	1903	2038	2184
Tratados com cladribina oral	1069	1184	1308	1443	1589
<i>Ano 1 (2024)</i>	1069	115	124	135	146
<i>Ano 2 (2025)</i>		1069	115	124	135
<i>Ano 3 (2026)</i>			1069	115	124
<i>Ano 4 (2027)</i>				1069	115
<i>Ano 5 (2028)</i>					1069

Fonte: elaboração própria.

Baseado nessas projeções populacionais e de uso dos medicamentos, observamos uma economia a partir do terceiro ano de incorporação. Assim, ao longo de cinco anos, a economia será de aproximadamente R\$ 9,8 milhões (Tabela 81).

Tabela 81: Estimativa do impacto orçamentário (em reais) da incorporação da cladribina oral no SUS (2024 a 2028).

	2024	2025	2026	2027	2028
<i>Cenário atual</i>					
Custo natalizumabe	68.004.547	73.716.929	79.909.151	86.621.519	93.897.727
Custo cladribina oral	0	0	0	0	0
Total cenário atual	68.004.547	73.716.929	79.909.151	86.621.519	93.897.727
<i>Cenário alternativo</i>					
Custo natalizumabe	41.404.982	44.261.173	47.357.284	50.713.469	54.351.573
Custo cladribina oral^a	50.940.136	56.409.953	12.937.298	15.790.987	18.184.121
<i>Pacientes no ano 1</i>	50.940.136	5.469.817	5.929.282	6.427.342	6.967.238
<i>Pacientes no ano 2</i>	0	50.940.136	5.469.817	5.929.282	6.427.342
<i>Pacientes no ano 3</i>	0	0	1.538.199	165.168	179.042
<i>Pacientes no ano 4</i>	0	0	0	3.269.195	351.038
<i>Pacientes no ano 5</i>	0	0	0	0	4.259.462
Total cenário alternativo	92.345.118	100.671.127	60.294.582	66.504.455	72.535.694
Impacto orçamentário	24.340.572	26.954.198	-19.614.569	-20.117.064	-21.362.033
Impacto orçamentário em 5 anos			-9.798.896		

^a Estão contabilizados pacientes que iniciaram cladribina oral e, devido a falha terapêutica, passaram a utilizar natalizumabe.

Fonte: elaboração própria.

Importante salientar que a partir do sexto ano, parcela relevante dos pacientes que utilizaram a cladribina oral não precisarão de tratamento específico, perdurando a economia por um maior período de tempo. Esse impacto não é captado nesse modelo.

9.3.2.2. *Análise de sensibilidade*

Na Tabela 82 apresentamos o resultado da análise de sensibilidade assumindo maior taxa de falha com o uso da cladribina oral. Para o cenário base, em cinco anos a estratégica com o uso da cladribina oral continuará sendo a alternativa mais econômica para o sistema mesmo caso a taxa de falha seja aproximadamente o dobro da taxa de surto observada nos estudos clínicos; nesse caso, haverá uma economia de aproximadamente R\$ 719 mil em cinco anos.

Tabela 82: Análise de sensibilidade considerando incremento na taxa de falha da cladribina oral.

Incremento anual na taxa de falha	Falha em cinco anos (acumulado)	Impacto orçamentário em cinco anos
0% (cenário base)	16,70%	- R\$ 9.798.896
20%	20,04%	- R\$ 8.361.026
50%	25,05%	- R\$ 5.868.025
75%	29,23%	- R\$ 2.523.070
100%	33,40%	- R\$ 718.719

Fonte: elaboração própria.

Na Tabela 83 apresentamos os resultados da análise de sensibilidade considerando taxas de adoção alternativas. Em todos os cenários avaliados há economia, variando de R\$ 4,1 milhões a R\$ 25 milhões em cinco anos.

Tabela 83: Análise de sensibilidade considerando diferentes taxas de adoção da cladribina oral.

Cenário	Impacto orçamentário
Prevalentes: 38,2%; incidentes: 50% (cenário base)	-R\$ 9.798.896
Prevalentes: 38,2%; incidentes: 78,5%	-R\$ 4.060.404
Prevalentes: 50%; incidentes: 50%	-R\$ 15.935.646
Prevalentes: 78,5%; incidentes: 78,5%	-R\$ 25.018.964

Fonte: elaboração própria.

Por fim, considerando o fator de correção de 2,8x da tabela SIGTAP para o impacto orçamentário, a economia prevista é de aproximadamente R\$ 15,6 milhões em 5 anos (Tabela 84). Esse fato é justificável devido aos custos de acompanhamento dos pacientes em uso de natalizumabe serem maiores.

Tabela 84: Estimativa do impacto orçamentário (em reais) da incorporação da cladribina oral no SUS, considerando fator de correção da tabela SIGTAP (2024 a 2028).

	2024	2025	2026	2027	2028
<i>Cenário atual</i>					
Custo natalizumabe	72.127.366	78.186.065	84.753.694	91.873.004	99.590.337
Custo cladribina oral	0	0	0	0	0
Total cenário atual	72.127.366	78.186.065	84.753.694	91.873.004	99.590.337
<i>Cenário alternativo</i>					
Custo natalizumabe	43.915.186	46.944.535	50.228.350	53.788.005	57.646.671
Custo cladribina oral ^a	51.591.078	57.130.792	13.728.079	16.730.100	19.256.993
<i>Pacientes no ano 1</i>	51.591.078	5.539.714	6.005.050	6.509.474	7.056.270
<i>Pacientes no ano 2</i>	0	51.591.078	5.539.714	6.005.050	6.509.474
<i>Pacientes no ano 3</i>	0	0	2.183.315	234.439	254.131
<i>Pacientes no ano 4</i>	0	0	0	3.981.138	427.484
<i>Pacientes no ano 5</i>	0	0	0	0	5.009.634
Total cenário alternativo	95.506.264	104.075.327	63.956.429	70.518.105	76.903.664
Impacto orçamentário	23.378.898	25.889.262	-20.797.265	-21.354.900	-22.686.67
Impacto orçamentário em 5 anos	-15.570.677				

^a Estão contabilizados pacientes que iniciaram cladribina oral e, devido a falha terapêutica, passaram a utilizar natalizumabe.

Fonte: elaboração própria.

10. CONSIDERAÇÕES FINAIS



A esclerose múltipla é uma doença autoimune que impacta negativamente a qualidade de vida e a produtividade dos pacientes, além de gerar um grande impacto econômico nos sistemas de saúde e na sociedade em geral. A forma altamente ativa da doença requer um tratamento imediato e eficaz para evitar a progressão da doença e suas incapacidades associadas.

A incorporação da cladribina oral no SUS pode ser uma solução para essa necessidade terapêutica, pois apresenta alta eficácia e segurança a longo prazo, sem qualquer relato de leucoencefalopatia multifocal progressiva (LEMP) em mais de 56 mil pacientes tratados no mundo todo. Além disso, a administração oral do medicamento reduz significativamente a necessidade de monitoramento e de custo operacional em comparação aos medicamentos intravenosos disponíveis no SUS.

Os estudos CLARITY e AFFIRM mostraram que tanto a cladribina oral quanto o natalizumabe apresentam benefícios consistentes em pacientes com EMRR em relação ao placebo, incluindo redução em surtos, progressão da doença (EDSS) e lesões detectadas por RNM. Análises de subgrupo em pacientes com alta atividade da doença também mostraram resultados semelhantes. Embora não haja estudos clínicos comparando diretamente a cladribina oral ao natalizumabe, a evidência comparativa entre os dois medicamentos sugere que eles são igualmente eficazes, sem diferença estatística nos desfechos avaliados, sendo consistente tanto na população com EMRR geral quanto naqueles com alta atividade da doença.

Considerando a eficácia semelhante dos dois medicamentos, foi realizada uma análise de custo-minimização, que mostrou que a cladribina oral pode gerar economia de R\$ 62.233 por paciente em um horizonte de tempo de 10 anos, em comparação com o natalizumabe (com taxa de desconto de 5% a.a.). Além disso, a análise de impacto orçamentário mostrou que a incorporação da cladribina oral no SUS poderia gerar uma economia de cerca de R\$ 9,8 milhões ao longo de cinco anos, em comparação com o cenário atual. As análises de sensibilidade mostraram resultados consistentes em relação a economia gerada nos desfechos econômicos.

Com base nas evidências clínicas e econômicas apresentadas, é possível concluir que a cladribina oral é uma tecnologia eficaz e segura para o tratamento da EMRR

altamente ativa e deve ser considerada uma opção terapêutica no SUS, visto que a sua incorporação no SUS em primeira linha para pacientes com EMRR altamente ativa poderia trazer benefícios tanto clínicos quanto econômicos para os pacientes e para o sistema de saúde como um todo.

11. APÊNDICE 1: DECISÕES DE AGÊNCIAS DE ATS SOBRE A INCORPORAÇÃO DA CLADRIBINA ORAL

Tabela 85. Avaliações de ATS realizadas por órgãos nacionais referente a pedidos de incorporação/reembolso da cladribina oral para EMRR.

País	Data da avaliação	Decisão de incorporação	Fonte
Alemanha	17/05/2018	Incorporada	www.g-ba.de/beschluesse/3313/
Austrália	01/11/2021	Não incorporada	www.pbs.gov.au/pbs/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2021-11/cladribine-tablet-10-mg-mavenclad
Bulgária	12/11/2017	Incorporada	ncphp.government.bg/index.php?option=com_content&view=article&id=1908&catid=369&Itemid=638&lang=bg
Canada	24/10/2018	Incorporada	www.cadth.ca/cladribine
Coréia do Sul	09/04/2020	Incorporada	www.hira.or.kr/bbsDummy.do?pgmid=HIRAA030014040000&brdScnBltNo=4&brdBltNo=46858&pageIndex=2
Dinamarca	09/11/2017	Incorporada	medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/a-d/cladribin-mavenclad-attakvis-multipel-sklerose
Escócia	12/02/2018	Incorporada	www.scottishmedicines.Org.Uk/medicines-advice/cladribine-mavenclad-fullsubmission-130018/
Espanha	19/06/2018	Incorporada	www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-cladribina-Mavenclad-esclerosis-multiple.pdf?x56915
França	27/05/2020	Incorporada	www.has-sante.fr/jcms/p_3186725/fr/mavenclad
Holanda	24/01/2018	Incorporada	www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2018/01/24/gvs-advies-cladribine-mavenclad
Irlanda	20/07/2018	Incorporada	www.ncpe.ie/Drugs/Cladribine-Mavenclad/
Itália	11/03/2019	Incorporada	www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2019/03/18/19A01792/sg
Portugal	21/05/2018	Incorporada	www.infarmed.pt/web/infarmed/relatorios-de-avaliacao-de-financiamento-publico

Reino Unido	19/12/2019	Incorporada	www.nice.org.uk/guidance/ta616
Romênia	08/11/2018	Não incorporada	www.anm.ro/medicamente-de-uz-uman/evaluare-tehnologii-medicale/rapoarte-de-evaluare-a-tehnologiilor-medicale/

Fonte: Elaboração própria

12. APÊNDICE 2: ARTIGOS EXCLUÍDOS APÓS LEITURA COMPLETA

Tabela 86. Artigos excluídos após leitura do artigo completo da busca cladribina oral versus placebo.

Autor, ano	Título	Motivo da exclusão
Afolabi, 2017 ¹¹⁵	Cladribine tablets treating multiple sclerosis orally (CLARITY): An independent analysis of the quality of life data	Resumo
Bell, 2020 ⁷⁵	Assessing the Long-Term Effectiveness of Cladribine vs. Placebo in the Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis CLARITY Randomized Controlled Trial and CLARITY Extension Using Treatment Switching Adjustment Methods	Delineamento
Beutler, 1996 ¹¹⁶	Treatment of multiple sclerosis and other autoimmune diseases with cladribine	Texto não localizado
Comi, 2009 ¹¹⁷	Magnetic resonance imaging (MRI) outcomes in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) treated with cladribine tablets: Results from the CLARITY study, a 96-week, phase III, double-blind, placebo-controlled trial	Resumo
Comi, 2009 ¹¹⁸	MRI outcomes of short-course oral treatment with cladribine tablets for relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) in the 96-week, phase III, double-blind, placebo-controlled CLARITY study	Resumo
Comi, 2009 ¹¹⁹	Reductions in MRI activity in relapsing-remitting multiple sclerosis achieved with cladribine tablets in the 96-week, phase III, double-blind, placebo-controlled CLARITY study	Resumo
Comi, 2010 ¹²⁰	Consistent MRI benefits with short-course cladribine tablets therapy across the range of patients with relapsingremitting multiple sclerosis in the double-blind, placebocontrolled, 96-week CLARITY study	Resumo
Comi, 2016 ¹²¹	Magnetic resonance imaging (MRI) outcomes in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) treated with cladribine tablets: Results from the 120-week Phase IIIb extension of the CLARITY study	Resumo
Cook, 2009 ¹²²	Safety and tolerability of short-course oral treatment with cladribine tablets for relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) in the 96-week, phase III, double-blind, placebo-controlled CLARITY study	Resumo
Cook, 2009 ¹²³	Safety of Cladribine tablets in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS): Results from the CLARITY study, a 96-week, phase iii, double-blind, placebo-controlled trial	Resumo
Cook, 2009 ¹²⁴	Safety and tolerability of cladribine tablets in relapsing-remitting multiple sclerosis during the 96-week, phase III, double-blind, placebo-controlled CLARITY study	Resumo
Cook, 2011 ¹²⁵	Cladribine tablets in patients who had failed prior treatment with injectable disease-modifying	Resumo

	drugs for relapsing-remitting multiple sclerosis: Evaluation of treatment effect in the CLARITY study	
Cook, 2016¹²⁶	Safety and tolerability of cladribine tablets in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS): Final results from the 120-week phase IIb extension trial to the clarity study	Resumo
Cook, 2016¹²⁷	Safety and tolerability of cladribine tablets in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS): Final results from the 120-week Phase IIb extension trial to the CLARITY study	Resumo
Giovannoni, 2009¹²⁸	Clinical efficacy of cladribine tablet therapy in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS): Results from the CLARITY study, a 96-week, phase III, double-blind, placebo-controlled trial	Resumo
Giovannoni, 2009¹²⁹	Clinical outcomes of short-course oral treatment with cladribine tablets for relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) in the 96-week, phase III, double-blind, placebo-controlled CLARITY study	Resumo
Giovannoni, 2009¹³⁰	Clinical outcomes with cladribine tablets in the 96-week, phase III, double-blind, placebo-controlled CLARITY study in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis	Resumo
Giovannoni, 2009¹³¹	Disease-free status achieved with cladribine tablets in the 96-week, phase III, double-blind, placebo-controlled CLARITY study in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis	Resumo
Giovannoni, 2009¹³²	Results from the CLARITY study: A phase III, randomized, double-blind study to evaluate the safety and efficacy of oral cladribine in relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS)	Resumo
Giovannoni, 2010¹³³	Analysis of clinical and radiological disease activity-free status in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis treated with cladribine tablets, in the double-blind, 96-week CLARITY study	Resumo
Giovannoni, 2010¹³⁴	Analysis of sustained disease activity-free status in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis treated with cladribine tablets, in the double-blind, 96-week CLARITY study	Resumo
Giovannoni, 2010¹³⁵	The first on the stage: Cladribine	Resumo
Giovannoni, 2013¹³⁶	Safety and efficacy of oral cladribine in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Results from the 96 week phase IIIB extension trial to the clarity study	Resumo
Giovannoni, 2016¹³⁷	Benefits of cladribine tablets on the proportion of patients with multiple sclerosis free from clinical and radiological indicators of disease activity in the CLARITY EXTENSION study	Resumo
Giovannoni, 2016¹³⁸	Clinical efficacy of cladribine tablets in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis RRMS: Final results from the 120-week phase IIIB extension trial to the clarity study	Resumo
Giovannoni, 2016¹³⁹	Clinical efficacy of cladribine tablets in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS): Final results from the 120-week Phase IIb extension trial to the CLARITY study	Resumo

Giovannoni, 2016¹⁴⁰	Durable efficacy of cladribine tablets in patients with multiple sclerosis: Analysis of relapse rates and relapse-free patients in the CLARITY and CLARITY Extension studies	Resumo
Giovannoni, 2017¹⁴¹	Cladribine tablets in high disease activity (HDA) subgroups from the CLARITY study of patients with relapsing multiple sclerosis (RMS)	Resumo
Giovannoni, 2017¹⁴²	Effects of cladribine tablets on radiological outcomes in high disease activity (HDA) subgroups of patients with relapsing multiple sclerosis (RMS) in the CLARITY study	Resumo
Giovannoni, 2017¹⁴³	Efficacy of cladribine tablets 3.5 mg/kg in high disease activity (HDA) patient subgroups with relapsing multiple sclerosis (RMS): CLARITY study	Resumo
Giovannoni, 2017¹⁴⁴	Efficacy of cladribine tablets 3.5 mg/kg in high disease activity (HDA) subgroups of patients with relapsing multiple sclerosis (RMS) in the CLARITY study	Resumo
Giovannoni, 2018¹⁴⁵	Analysis of relapse rates and relapse-free patients in the CLARITY and CLARITY Extension studies	Resumo
Giovannoni, 2018¹⁴⁶	Durability of NEDA-3 status in patients with relapsing multiple sclerosis receiving cladribine tablets: CLARITY extension	Resumo
Giovannoni, 2018¹⁴⁷	Efficacy of cladribine tablets in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) in the 120-week extension to the CLARITY study	Resumo
Giovannoni, 2018¹⁴⁸	Efficacy of cladribine tablets 3.5 mg/kg in high disease activity (HDA) subgroups of patients with relapsing multiple sclerosis (RMS) in the CLARITY study	Resumo
Giovannoni, 2018¹⁴⁹	No Evidence of Disease Activity-3 Status Is Durable in Patients with Relapsing Multiple Sclerosis Receiving Cladribine Tablets: Clarity Extension	Resumo
Giovannoni, 2019¹⁵⁰	NEDA-3 durability in CLARITY Extension in patients with relapsing multiple sclerosis receiving cladribine tablets	Resumo
Giovannoni, 2020¹⁵¹	Durable efficacy of cladribine tablets: Cumulative relapse incidence over 5 years in clarity and clarity extension	Resumo
Giovannoni, 2020¹⁵²	Long-term disease stability assessed by the expanded disability status scale in patients treated with cladribine tablets	Resumo
Grieb, 1994¹⁵³	Cladribine treatment of multiple sclerosis	Delineamento
Rammohan, 2009¹⁵⁴	Cladribine tablets produce sustained improvements in relapsing-remitting multiple sclerosis in the 96-week, phase III, double-blind, placebo-controlled CLARITY study	Resumo
Rammohan, 2011¹⁵⁵	Efficacy of cladribine tablets for relapsing-remitting multiple sclerosis in patients with high disease activity: Results from the phase III, 96-week CLARITY study	Resumo
Rammohan, 2011¹⁵⁶	Safety of cladribine tablets for relapsing-remitting multiple sclerosis in patients with high disease activity: Results from the phase III, 96-week CLARITY study	Resumo

Rieckmann, 2010¹⁵⁷	Efficacy of short-course oral therapy with cladribine tablets for relapsing-remitting multiple sclerosis in the 96-week, Phase III, double-blind, placebo-controlled CLARITY study	Resumo
Rieckmann, 2010¹⁵⁸	Safety and tolerability of short-course oral therapy with cladribine tablets for relapsing-remitting multiple sclerosis in the 96-week, Phase III, double-blind, placebo-controlled CLARITY study	Resumo
Schippling, 2018¹⁵⁹	In Clarity the Severity and Frequency of Relapses are Lower in Patients with Relapsing-remitting Multiple Sclerosis Treated with Cladribine Tablets Versus Placebo	Resumo
Schippling, 2019¹⁶⁰	Severity and frequency of relapses in patients with relapsing-remitting MS treated with cladribine tablets in CLARITY and placebo in CLARITY extension	Resumo
Sorensen, 2009¹⁶¹	Effects of cladribine tablets on haematological profiles in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis in the 96-week, phase III, double-blind, placebo-controlled CLARITY study	Resumo
Vermersch, 2009¹⁶²	Early onset of effect of treatment with cladribine tablets for relapsing-remitting multiple sclerosis in the 96-week, phase III, double-blind, placebo-controlled CLARITY study	Resumo
Vermersch, 2009¹⁶³	Rapid and sustained efficacy with cladribine tablet treatment in relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS): Results from the CLARITY study, a 96-week, phase III, double-blind, placebo-controlled trial	Resumo
Vermersch, 2011¹⁶⁴	Tolerability profile of cladribine tablets therapy for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Factors contributing to treatment completion overall and in patients with high disease activity in the 96-week CLARITY study	Resumo
Vermersch, 2018¹⁶⁵	Clinical Efficacy Is Sustained in Relapsing Remitting Multiple Sclerosis Following Treatment Switch to Placebo from Cladribine Tablets in Patients with High Disease Activity at Baseline	Resumo
Vermersch, 2019¹⁶⁶	CLARITY extension: Sustained efficacy in relapsing remitting multiple sclerosis following switch from cladribine tablets to placebo in patients with high disease activity at baseline	Resumo
Vermersch, 2021¹⁶⁷	Efficacy of cladribine tablets in high disease activity patients with relapsing multiple sclerosis: post hoc analysis of subgroups with and without prior disease-modifying drug treatment	População
Weilbach, 1995¹⁶⁸	Cladribine in chronic progressive multiple sclerosis	Idioma
Yamout, 2020¹⁶⁹	Preservation of relapse-free status in Year 2 of treatment with cladribine tablets by relapse-free status in Year 1	Resumo

Fonte: elaboração própria.

Tabela 87. Artigos excluídos após leitura do artigo completo da busca natalizumabe versus placebo.

Autor, ano	Título	Motivo da exclusão
Balcer, 2012 ¹⁷⁰	Low-contrast acuity measures visual improvement in phase 3 trial of natalizumab in relapsing MS	Desfecho
Belachew, 2015 ¹⁷¹	Effect of natalizumab on progression of disability in RRMS patients as measured by the composite EDSSPlus in AFFIRM	Resumo
Chang, 2018 ¹⁷²	Relationship between overall response score of disability in MS with patient-reported outcome SF-36	Resumo
Dalton, 2004 ¹⁷³	Effect of natalizumab on conversion of gadolinium enhancing lesions to T1 hypointense lesions in relapsing multiple sclerosis	População
Dong, 2014 ¹⁷⁴	Natalizumab decreases progression of disability in RRMS patients as measured by the composite EDSSPlus in AFFIRM	Resumo
Doshi, 2015 ¹⁷⁵	Regional efficacy of natalizumab treatment in relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS)	Resumo
Galletta, 2010 ¹⁷⁶	Low-contrast letter acuity and its association with EDSS, quality of life, and MRI measures in the AFFIRM trial	Resumo
Giovannoni, 2009 ¹⁷⁷	Natalizumab improves physical disability in patients with relapsing multiple sclerosis	Resumo
Havrdova, 2013 ¹⁷⁸	Effects of natalizumab treatment on freedom from disease activity by baseline characteristics in AFFIRM	Resumo
Hutchinson, 2014 ¹⁷⁹	Natalizumab increased the probability of clinically important confirmed walking speed improvement in AFFIRM	Resumo
Lublin, 2013 ¹⁸⁰	Natalizumab reduces the disabling amplitude of multiple sclerosis relapses and improves post-relapse residual disability	Resumo
Miller, 2003 ¹⁸¹	A controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis	População
Munschauer, 2009 ¹⁸²	Effects of natalizumab treatment on sustained improvement in physical disability and quality of life in patients with relapsing multiple sclerosis	Resumo
O'Connor, 2004 ¹⁸³	Randomized multicenter trial of natalizumab in acute MS relapses: clinical and MRI effects	População
Rudick, 2014 ¹⁸⁴	No evident disease activity (NEDA) in the AFFIRM study: Association with brain atrophy and functional outcomes	Resumo
Rudick, 2014 ¹⁸⁵	Natalizumab treatment improves walking speed in MS patients: A post hoc analysis of affirm	Resumo

Fonte: elaboração própria.

Tabela 88: Artigos excluídos após leitura do artigo completo da busca cladribina oral versus natalizumabe.

Autor, ano	Título	Motivo da exclusão
Filippini, 2017 ¹⁸⁶	Treatment with disease-modifying drugs for people with a first clinical attack suggestive of multiple sclerosis	População
Khankhel, 2020 ¹⁸⁷	Impact of natalizumab and other high efficacy disease-modifying therapies on productivity loss in multiple sclerosis: A systematic literature review	Resumo
Lambe, 2019 ¹⁸⁸	Cladribine Tablets for the First-Line Treatment of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: An Evidence Review Group Perspective of a NICE Single Technology Appraisal	Delineamento
Lingohr-Smith, 2021 ¹⁸⁹	Disease-Modifying Therapies for the Treatment of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: A Comparison of Their Efficacy for Reducing Relapse Rate	Resumo
Lingohr-Smith, 2021 ¹⁹⁰	PND2 Efficacy and Safety of Disease-Modifying Therapies for the Treatment of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: A Systematic Review	Resumo
Lucchetta, 2018 ¹⁹¹	Immunomodulators and immunosuppressants for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: A network meta-analysis	Resumo
Nixon, 2012 ¹⁹²	Indirect comparisons of oral fingolimod versus natalizumab and cladribine for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis based on data from FREEDOMS, AFFIRM and CLARITY	Resumo
Pakpoor, 2014 ¹⁹³	Is there an increased cancer risk in people with relapsing multiple sclerosis taking cladribine?	Resumo
Pakpoor, 2015 ¹⁹⁴	Cancer risk is not increased in people with relapsing multiple sclerosis taking cladribine	Resumo
Piasecka-Stryczynska, 2020 ¹⁹⁵	Cladribine tablets versus other DMT in achieving disability improvement in relapsing remitting multiple sclerosis patients-network meta-analysis	Resumo

Fonte: elaboração própria.

13. REFERÊNCIAS



1. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria Conjunta nº 03, de 05 de fevereiro de 2021: Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Esclerose Múltipla. 2021;(section)
2. Pitarokoili K, Gold R. Multiple sclerosis: Progressive multifocal leukoencephalopathy risk stratification. *Nat Rev Neurol.* 2017;13(12):710–2.
3. Eng PM, Turnbull BR, Cook SF, Davidson JE, Kurth T, Seeger JD. Characteristics and antecedents of progressive multifocal leukoencephalopathy in an insured population. *Neurology.* 2006;67(5):884–6.
4. Branco LP, Adoni T, Apostolos-Pereira SL, Brooks JBB, Correa EC, Damasceno CA, et al. Serological profile of John Cunningham virus (JCV) in patients with multiple sclerosis. *Arq Neuropsiquiatr.* 2018;76(9):588–91.
5. Biogen Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda. Tysabri: [bula profissional] [Internet]. Consultas - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília; 2022 [cited 2022 May 4]. Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=TYSABRI>.
6. Rog D, Brownlee W, Carod-Artal FJ, Kalra S, Cock ED, Leclerc S, et al. Understanding the administration and monitoring time burden of several disease-modifying therapies for relapsing multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2022;93(9):e2.
7. Inshasi JS, Almadani A, Fahad SA, Noori SI, Alsaadi T, Shakra M, et al. High-efficacy therapies for relapsing-remitting multiple sclerosis: implications for adherence. An expert opinion from the United Arab Emirates. *Neurodegener Dis Manag.* 2020;10(4):257–66.
8. Giovannoni G, Leist T, Aydemir A, Di Cantogno EV. Long-term efficacy for patients receiving cladribine tablets in CLARITY/CLARITY extension: Primary results from 9–15 years of follow-up in the CLASSIC-MS study. *Mult Scler.* 2021;27(2_suppl):792–3.
9. Assunção-Costa LA, Nascimento HF, Pinto CR, Alcantara A, Silva RO, Salles MM, et al. Analysis Of The Reimbursement Amount And The Actual Costs For Infusion Of Immunobiologics In The Brazilian Public Healthcare System. *Value in Health.* 2017;20(9):A516.
10. Giovannoni G, Leist T, Jack D, Galazka A, Nolting A. Updated post-approval safety of cladribine tablets in the treatment of multiple sclerosis, with particular reference to liver safety. *Mult Scler.* 2022;28(3_suppl):364.
11. Ford H. Clinical presentation and diagnosis of multiple sclerosis. *Clin Med (Lond).* 2020;20(4):380–3.
12. Klineova S, Lublin FD. Clinical Course of Multiple Sclerosis. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2018;8(9):a028928.
13. Lassmann H, van Horssen J, Mahad D. Progressive multiple sclerosis: pathology and pathogenesis. *Nat Rev Neurol.* 2012;8(11):647–56.
14. Ohlmeier C, Gothe H, Haas J, Osowski U, Weinhold C, Blauwitz S, et al. Epidemiology, characteristics and treatment of patients with relapsing remitting multiple sclerosis and incidence of high disease activity: Real world evidence based on German claims data. *PLoS One.* 2020;15(5):e0231846.
15. Díaz C, Zarco LA, Rivera DM. Highly active multiple sclerosis: An update. *Mult Scler Relat Disord.* 2019;30:215–24.
16. Thompson AJ, Polman CH, Miller DH, McDonald WI, Brochet B, Filippi M Montalban X, et al. Primary progressive multiple sclerosis. *Brain.* 1997;120 (Pt 6):1085–96.
17. Marques VD, Passos GRD, Mendes MF, Callegaro D, Lana-Peixoto MA, Comini-Frota ER, et al. Brazilian Consensus for the Treatment of Multiple Sclerosis: Brazilian Academy of Neurology and Brazilian Committee on Treatment and Research in Multiple Sclerosis. *Arq Neuropsiquiatr.* 2018;76(8):539–54.
18. Gil-González I, Martín-Rodríguez A, Conrad R, Pérez-San-Gregorio MÁ. Quality of life in adults with multiple sclerosis: a systematic review. *BMJ Open.* 2020;10(11):e041249.
19. Silva M da CN da, Cavalcanti DBA. Avaliação da qualidade de vida em portadores de esclerose múltipla: impacto da fadiga, ansiedade e depressão. *Fisioter Pesqui.* 2019;26(4):339–45.
20. Spelman T, Geale K, Anell B, Hillert J, Wong SL. The Association Between Disease Activity and Health-Related Quality of Life in RRMS Patients. *Value in Health.* 2017;20(9):A728.

21. Multiple Sclerosis International Federation. Number of people with MS [Internet]. Atlas of MS. 2020 [cited 2023 Feb 4]. Available from: <https://www.atlasofms.org/chart/brazil/epidemiology/number-of-people-with-ms>.
22. da Gama Pereira ABCN, Sampaio Lacativa MC, da Costa Pereira FFC, Papais Alvarenga RM. Prevalence of multiple sclerosis in Brazil: A systematic review. *Mult Scler Relat Disord*. 2015;4(6):572–9.
23. Walton C, King R, Rechtman L, Kaye W, Leray E, Marrie RA, et al. Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: Insights from the Atlas of MS, third edition. *Mult Scler*. 2020;26(14):1816–21.
24. Brasil. Ministério da Saúde. Natalizumabe para tratamento da Esclerose Múltipla Remitente-Recorrente após primeira falha terapêutica: relatório de recomendação [Internet]. Brasília: CONITEC; 2020. Available from: http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2020/20201113_Relatorio_de_Recomendacao_569_natalizumabe.pdf.
25. Academia Brasileira de Neurologia. Recomendações-Esclerose múltipla. São Paulo: Omniafarma; 2012.
26. Garrafiel S. O que é EDSS [Internet]. EM em foco. 2018 [cited 2023 Feb 4]. Available from: <https://esclerosemultiplario.com.br/emfoco/o-que-e-edds/attachment/edds/>.
27. Cerqueira JJ, Compston DAS, Geraldes R, Rosa MM, Schmierer K, Thompson A, et al. Time matters in multiple sclerosis: can early treatment and long-term follow-up ensure everyone benefits from the latest advances in multiple sclerosis? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018;89(8):844–50.
28. He A, Merkel B, Brown JW, Zovots Ryerson L, Kister I, Malpas CB, et al. Timing of high-efficacy therapy for multiple sclerosis: a retrospective observational cohort study. *Lancet Neurol*. 2020;19(4):307–16.
29. Chalmer TA, Baggesen LM, Nørgaard M, Koch-Henriksen N, Magyari M, Sorensen PS, et al. Early versus later treatment start in multiple sclerosis: a register-based cohort study. *Eur J Neurol*. 2018;25(10):1262–e110.
30. European Medicines Agency. Lemtrada [Internet]. Medicines. 2019 [cited 2023 Feb 4]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/lemtrada>.
31. Schreiber K, Sorensen PS. Cladribine in the treatment of multiple sclerosis. *Clinical Investigation*. 2011;1(2):317–26.
32. Kelsey R. The risk of natalizumab-associated PML is revealed. *Nature Research*. 2018;S5.
33. Dong-Si T, Gheuens S, Gangadharan A, Wenten M, Philip J, McIninch J, et al. Predictors of survival and functional outcomes in natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Neurovirol*. 2015;21(6):637–44.
34. Sangalli F, Moiola L, Ferrè L, Radaelli M, Barcella V, Rodegher M, et al. Long-term management of natalizumab discontinuation in a large monocentric cohort of multiple sclerosis patients. *Mult Scler Relat Disord*. 2014;3(4):520–6.
35. Merck S/A. Mavenclad: [bula profissional] [Internet]. Consultas - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília; 2022 [cited 2022 May 4]. Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=MAVENCLAD>.
36. European Medicines Agency. Mavenclad [Internet]. EMA. 2022 [cited 2022 Dec 20]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/mavenclad>.
37. U. S. Food and Drug Administration. FDA approves new oral treatment for multiple sclerosis [Internet]. FDA News Release. FDA; 2019 [cited 2023 Feb 4]. Available from: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-oral-treatment-multiple-sclerosis>.
38. National Institute for Health and Care Excellence. Final appraisal document: Cladribine for treating relapsing-remitting multiple sclerosis. London: NICE; 2019.
39. Pharmaceutics Benefits Advisory Committee. Public Summary Document - CLADRBINE Tablet, 10 mg, Mavenclad®, Merck Serono. 2018.
40. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. CADTH Canadian Drug Expert Committee Recommendation (Final) -CLADRBINE (MAVENCLAD — EMD SERONO). 2018.
41. Scottish Medicines Consortium. cladribine (Mavenclad) [Internet]. Healthcare Improvement Scotland. 2018 [cited 2022 Dec 20]. Available from: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/cladribine-mavenclad-fullsubmission-130018/>.

42. National Center of Pharmacoconomics. Cladribine (Mavenclad®) [Internet]. NCPE. 2018 [cited 2022 Dec 20]. Available from: <http://www.ncpe.ie/drugs/cladribine-mavenclad/>.
43. Lambe T, Duarte R, Mahon J, Nevitt S, Greenhalgh J, Boland A, et al. Cladribine Tablets for the First-Line Treatment of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: An Evidence Review Group Perspective of a NICE Single Technology Appraisal. *PharmacoEconomics*. 2019;37(3):345–57.
44. Giovannoni G, Comi G, Cook S, Rammohan K, Rieckmann P, Soelberg Sørensen P, et al. A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2010;362(5):416–26.
45. Giovannoni G, Soelberg Sørensen P, Cook S, Rammohan KW, Rieckmann P, Comi G, et al. Efficacy of Cladribine Tablets in high disease activity subgroups of patients with relapsing multiple sclerosis: A post hoc analysis of the CLARITY study. *Mult Scler*. 2019;25(6):819–27.
46. 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*. 2006;354(9):899–910.
47. Saida T, Kira J, Kishida S, Yamamura T, Sudo Y, Ogiwara K, et al. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of natalizumab in Japanese multiple sclerosis patients: A double-blind, randomized controlled trial and open-label pharmacokinetic study. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2017;11:25–31.
48. 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.
49. Siddiqui MK, Khurana IS, Budhia S, Hettle R, Harty G, Wong SL. Systematic literature review and network meta-analysis of cladribine tablets versus alternative disease-modifying treatments for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Current Medical Research and Opinion*. 2018;34(8):1361–71.
50. Berardi A, Siddiqui MK, Trehanne C, Harty G, Wong SL. Estimating the comparative efficacy of cladribine tablets versus alternative disease modifying treatments in active relapsing-remitting multiple sclerosis: adjusting for patient characteristics using meta-regression and matching-adjusted indirect treatment comparison approaches. *Current Medical Research and Opinion*. 2019;35(8):1371–8.
51. Piasecka-Stryczyńska K, Kaczyński Ł, Rolka M, Homa M, Staśkiewicz W, Paczwa P, et al. Systematic review and network meta-analysis (NMA) for cladribine tablets in achieving sustained disability improvement (SDI) in multiple sclerosis. *Neurol Neurochir Pol*. 2022;56(6):480–9.
52. Śladowska K, Kawalec P, Holko P, Osiecka O. Comparative safety of high-efficacy disease-modifying therapies in relapsing-remitting multiple sclerosis: a systematic review and network meta-analysis. *Neurol Sci*. 2022;43(9):5479–500.
53. Pakpoor J, Disanto G, Altmann DR, Pavitt S, Turner BP, Marta M, et al. No evidence for higher risk of cancer in patients with multiple sclerosis taking cladribine. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2015;2(6):e158.
54. McCool R, Wilson K, Arber M, Fleetwood K, Toupin S, Thom H, et al. Systematic review and network meta-analysis comparing ocrelizumab with other treatments for relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2019;29:55–61.
55. Samjoo IA, Worthington E, Drudge C, Zhao M, Cameron C, Häring DA, et al. Comparison of ofatumumab and other disease-modifying therapies for relapsing multiple sclerosis: a network meta-analysis. *J Comp Eff Res*. 2020;9(18):1255–74.
56. Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Esclerose Múltipla [Internet]. Brasília: CONITEC; 2021 [cited 2023 Jan 14]. (Relatório de recomendação). Report No.: 680. Available from: https://www.gov.br/conitec/pt-br/mídias/relatórios/2022/20220203_relatorio_680_pcdt_emrr_final.pdf.
57. National Institute for Health and Care Excellence. Single technology appraisal: cladribine tablets for treating relapsing- remitting multiple sclerosis [ID64] [Internet]. London: NICE; 2017 [cited 2023 Jan 15]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta616/evidence/committee-papers-for-ta493-pdf-7021081261>.
58. Afolabi D, Albor C, Zalewski L, Altmann DR, Baker D, Schmierer K. Positive impact of cladribine on quality of life in people with relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2018;24(11):1461–8.

59. Kohn CG, Sidovar MF, Kaur K, Zhu Y, Coleman CI. Estimating a minimal clinically important difference for the EuroQol 5-Dimension health status index in persons with multiple sclerosis. *Health Qual Life Outcomes*. 2014;12:66.
60. Solari A, Montalban X, Lechner-Scott J, Piehl F, Brochet B, Langdon D, et al. Improvements in Quality of Life Over 2 Years in Patients Treated With Cladribine Tablets for Highly Active Relapsing Multiple Sclerosis: Final Analysis of CLARIFY-MS. In Amsterdam; 2022.
61. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019;366:l4898.
62. Schünemann H, Brožek J, Guyatt G, Oxman A, editors. GRADE handbook [Internet]. 2013 [cited 2020 Apr 25]. Available from: <https://gdt.gradepro.org/app/handbook/handbook.html>.
63. Giovannoni G, Soelberg Sorensen P, Cook S, Rammohan K, Rieckmann P, Comi G, et al. Safety and efficacy of cladribine tablets in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Results from the randomized extension trial of the CLARITY study. *Mult Scler*. 2018;24(12):1594–604.
64. Comi G, Cook SD, Giovannoni G, Rammohan K, Rieckmann P, Sørensen PS, et al. MRI outcomes with cladribine tablets for multiple sclerosis in the CLARITY study. *J Neurol*. 2013;260(4):1136–46.
65. Giovannoni G, Cook S, Rammohan K, Rieckmann P, Sørensen PS, Vermersch P, et al. Sustained disease-activity-free status in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis treated with cladribine tablets in the CLARITY study: a post-hoc and subgroup analysis. *The Lancet Neurology*. 2011;10(4):329–37.
66. Cook S, Vermersch P, Comi G, Giovannoni G, Rammohan K, Rieckmann P, et al. Safety and tolerability of cladribine tablets in multiple sclerosis: the CLARITY (CLAdRlbine Tablets treating multiple sclerosis orally) study. *Mult Scler*. 2011;17(5):578–93.
67. Giovannoni G, Singer BA, Issard D, Jack D, Vermersch P. Durability of no evidence of disease activity-3 (NEDA-3) in patients receiving cladribine tablets: The CLARITY extension study. *Mult Scler*. 2022;28(8):1219–28.
68. Comi G, Cook S, Rammohan K, Soelberg Sorensen P, Vermersch P, Adeniji AK, et al. Long-term effects of cladribine tablets on MRI activity outcomes in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: the CLARITY Extension study. *Ther Adv Neurol Disord*. 2018;11:175628561775336.
69. De Stefano N, Sormani MP, Giovannoni G, Rammohan K, Leist T, Coyle PK, et al. Analysis of frequency and severity of relapses in multiple sclerosis patients treated with cladribine tablets or placebo: The CLARITY and CLARITY Extension studies. *Mult Scler*. 2022;28(1):111–20.
70. Giovannoni G, Comi G, Rammohan K, Rieckmann P, Dangond F, Keller B, et al. Long-Term Disease Stability Assessed by the Expanded Disability Status Scale in Patients Treated with Cladribine Tablets 3.5 mg/kg for Relapsing Multiple Sclerosis: An Exploratory Post Hoc Analysis of the CLARITY and CLARITY Extension Studies. *Adv Ther*. 2021;38(9):4975–85.
71. Montalban X, Gold R, Thompson AJ, Otero-Romero S, Amato MP, Chandraratna D, et al. ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2018;24(2):96–120.
72. Zeng L, Brignardello-Petersen R, Hultcrantz M, Mustafa RA, Murad MH, Iorio A, et al. GRADE Guidance 34: update on rating imprecision using a minimally contextualized approach. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2022;150:216–24.
73. de Stefano N, Barkhof F, Montalban X, Achiron A, Derfuss T, Chan A, et al. Early Reduction of MRI Activity During 6 Months of Treatment With Cladribine Tablets for Highly Active Relapsing Multiple Sclerosis: MAGNIFY-MS. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2022;9(4):e1187.
74. De Stefano N, Achiron A, Barkhof F, Chan A, Derfuss T, Hodgkinson S, et al. Early Onset of Action and Sustained Efficacy of MRI Outcomes During Cladribine Tablets Treatment in Highly Active Relapsing Multiple Sclerosis: Results of the 2-year MAGNIFY-MS Study. In Amsterdam; 2022.
75. Bell Gorrod H, Latimer NR, Damian D, Hettle R, Harty GT, Wong SL. Assessing the Long-Term Effectiveness of Cladribine vs. Placebo in the Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis CLARITY Randomized Controlled Trial and CLARITY Extension Using Treatment Switching Adjustment Methods. *Adv Ther*. 2020;37(1):225–39.
76. Giovannoni G, Leist T, Aydemir A, Cantogno EVD. Long-Term Efficacy for Patients Receiving Cladribine Tablets in CLARITY/CLARITY Extension: Primary Results from 9–15 Years of Follow-Up in the CLASSIC-MS Study. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2022;59:103633.
77. Giovannoni G, Aydemir A, Cantogno EVD, Leist T. CLASSIC-MS: Long-term Efficacy and Real-World Treatment Patterns for Patients with Relapsing Multiple Sclerosis who Received Cladribine Tablets

- in Phase III Parent Trials (1919). *Neurology* [Internet]. 2021 [cited 2023 Feb 5];96(15 Supplement). Available from: https://n.neurology.org/content/96/15_Supplement/1919.
78. Cook S, Leist T, Comi G, Montalban X, Giovannoni G, Nolting A, et al. Safety of cladribine tablets in the treatment of patients with multiple sclerosis: An integrated analysis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2019;29:157–67.
 79. Leist T, Cook S, Comi G, Montalban X, Giovannoni G, Nolting A, et al. Long-term safety data from the cladribine tablets clinical development program in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2020;46:102572.
 80. Cook S, Leist T, Comi G, Montalban X, Giovannoni G, Nolting A, et al. Safety of cladribine tablets in the treatment of patients with multiple sclerosis: An integrated analysis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2019;29:157–67.
 81. Brochet B, Hupperts R, Langdon D, Solari A, Piehl F, Lechner-Scott J, et al. Treatment satisfaction, safety, and tolerability of cladribine tablets in patients with highly active relapsing multiple sclerosis: CLARIFY-MS study 6-month interim analysis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2022;57:103385.
 82. Miller DH, Soon D, Fernando KT, MacManus DG, Barker GJ, Yousry TA, et al. MRI outcomes in a placebo-controlled trial of natalizumab in relapsing MS. *Neurology*. 2007;68(17):1390–401.
 83. Lublin FD, Cutter G, Giovannoni G, Pace A, Campbell NR, Belachew S. Natalizumab reduces relapse clinical severity and improves relapse recovery in MS. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2014;3(6):705–11.
 84. Chahin S, Balcer LJ, Miller DM, Zhang A, Galetta SL. Vision in a Phase 3 Trial of Natalizumab for Multiple Sclerosis: Relation to Disability and Quality of Life. *Journal of Neuro-Ophthalmology*. 2015;35(1):6–11.
 85. Rudick RA, Stuart WH, Calabresi PA, Confavreux C, Galetta SL, Radue E-W, et al. Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2006;354(9):911–23.
 86. 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. *The Lancet Neurology*. 2009;8(3):254–60.
 87. Phillips JT, Giovannoni G, Lublin FD, O'Connor PW, Polman CH, Willoughby E, et al. Sustained improvement in Expanded Disability Status Scale as a new efficacy measure of neurological change in multiple sclerosis: treatment effects with natalizumab in patients with relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2011;17(8):970–9.
 88. Saida T, Kira J-I, Kishida S, Yamamura T, Ohtsuka N, Dong Q, et al. Natalizumab for Achieving Relapse-Free, T1 Gadolinium-Enhancing-Lesion-Free, and T2 Lesion-Free Status in Japanese Multiple Sclerosis Patients: A Phase 2 Trial Subanalysis. *Neurol Ther*. 2017;6(1):153–9.
 89. Saida T, Kira J-I, Kishida S, Yamamura T, Ohtsuka N, Ling Y, et al. Safety and Efficacy of Natalizumab in Japanese Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: Open-Label Extension Study of a Phase 2 Trial. *Neurol Ther*. 2017;6(1):39–55.
 90. Kalincik T, Jokubaitis V, Spelman T, Horakova D, Havrdova E, Trojano M, et al. Cladribine versus fingolimod, natalizumab and interferon β for multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2018;24(12):1617–26.
 91. Guyatt GH, Oxman AD, Schünemann HJ, Tugwell P, Knottnerus A. GRADE guidelines: a new series of articles in the Journal of Clinical Epidemiology. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(4):380–2.
 92. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Woodcock J, Brozek J, Helfand M, et al. GRADE guidelines: 8. Rating the quality of evidence--indirectness. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(12):1303–10.
 93. Brasil. Ministério da Saíde. Diretrizes metodológicas: sistema GRADE: manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde [Internet]. Brasília: MS; 2014. Available from: <https://rebrats.saude.gov.br/diretrizes-metodologicas?download=61>.
 94. Puhan MA, Schünemann HJ, Murad MH, Li T, Brignardello-Petersen R, Singh JA, et al. A GRADE Working Group approach for rating the quality of treatment effect estimates from network meta-analysis. *BMJ*. 2014;349:g5630.
 95. Brignardello-Petersen R, Bonner A, Alexander PE, Siemieniuk RA, Furukawa TA, Rochwerg B, et al. Advances in the GRADE approach to rate the certainty in estimates from a network meta-analysis. *J Clin Epidemiol*. 2018;93:36–44.

96. Brignardello-Petersen R, Murad MH, Walter SD, McLeod S, Carrasco-Labra A, Rochwerg B, et al. GRADE approach to rate the certainty from a network meta-analysis: avoiding spurious judgments of imprecision in sparse networks. *J Clin Epidemiol.* 2019;105:60–7.
97. Brignardello-Petersen R, Mustafa RA, Siemieniuk RAC, Murad MH, Agoritsas T, Izcovich A, et al. GRADE approach to rate the certainty from a network meta-analysis: addressing incoherence. *J Clin Epidemiol.* 2019;108:77–85.
98. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos em Saúde. Lenalidomida para pacientes com mieloma múltiplo inelegíveis ao transplante de células-tronco hematopoiéticas [Internet]. Brasília: CONITEC; 2021 [cited 2022 May 4]. Available from: http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2021/Relatorio_CP115-2021_lenalidomida_inelegiveis_mieloma_multiplo.pdf.
99. Matni M, Yamout B, Koussa S, Khamis C, Fleifel L, Sharifi S, et al. Economic evaluation of cladribine tablets in high disease activity (HDA) relapsing multiple sclerosis (RMS) patients in Lebanon. *Mult Scler Relat Disord.* 2022;67:104169.
100. Versteegh MM, Huygens SA, Wokke BWH, Smolders J. Effectiveness and Cost-Effectiveness of 360 Disease-Modifying Treatment Escalation Sequences in Multiple Sclerosis. *Value in Health.* 2022;25(6):984–91.
101. Baharnoori M, Bhan V, Clift F, Thomas K, Mouallif S, Adlard N, et al. Cost-Effectiveness Analysis of Ofatumumab for the Treatment of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis in Canada. *Pharmacoecon Open.* 2022;6(6):859–70.
102. Avxentyev NA, Davydovskaya MV, Makarova YV, Frolov MY, Klabukova DL. [Pharmacoeconomic aspects of using cladribine (in tablets) for treatment of adult patients with remitting multiple sclerosis]. *Zh Nevrol Psichiatr Im S S Korsakova.* 2021;121(8):30–6.
103. Bohlega S, Elboghdady A, Al-Johani A, Mahajan K, Mughari MK, Al-Saqa'aby M, et al. Economic Evaluation of Cladribine Tablets in Patients With High Disease Activity-Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis in the Kingdom of Saudi Arabia. *Value Health Reg Issues.* 2021;25:189–95.
104. Espinoza MA, Rojas R, Zaupa A, Balmaceda C. A Model-Based Economic Evaluation of Cladribine Versus Alemtuzumab, Ocrelizumab and Natalizumab for the Treatment of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis with High Disease Activity in Chile. *Pharmacoecon Open.* 2021;5(4):635–47.
105. Mankinen P, Lundström T, Soini E, Sumelahti M-L, Ruutiainen J, Niskala U, et al. Cost Assessment Modelling of Treatments for Highly Active Relapsing Multiple Sclerosis. *Adv Ther.* 2020;37(2):800–18.
106. Michels RE, de Francesco M, Mahajan K, Hengstman GJD, Schijfiers KMH, Budhia S, et al. Cost Effectiveness of Cladribine Tablets for the Treatment of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis in The Netherlands. *Appl Health Econ Health Policy.* 2019;17(6):857–73.
107. Hettle R, Harty G, Wong SL. Cost-effectiveness of cladribine tablets, alemtuzumab, and natalizumab in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis with high disease activity in England. *Journal of Medical Economics.* 2018;21(7):676–86.
108. Brasil. Ministério da Saúde. Avaliação de desempenho de tecnologias no SUS: natalizumabe no tratamento da esclerose múltipla remitente recorrente [Internet]. Brasília: CONITEC; 2021. Available from: https://www.gov.br/conitec/pt-br/mídias/radar/2021/monitoramento_natalizumabe_emrr.pdf.
109. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas: diretriz de avaliação econômica. 2. ed. Brasília: MS; 2014.
110. Brasil. Ministério da Saúde. Avaliação de desempenho de tecnologias no SUS: medicamentos disponíveis como primeira linha de tratamento da Esclerose Múltipla no Sistema Único de Saúde. Brasília: CONITEC; 2021.
111. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa de Orçamentos Familiares: 2008-2009 [Internet]. POR. Rio de Janeiro; 2022 [cited 2023 Jan 16]. Available from: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/educacao/9050-pesquisa-de-orcametos-familiares.html>.
112. Brasil. Ministério da Saúde. Contrato nº 58/2022 [Internet]. 2022 [cited 2023 Feb 5]. Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/acesso-a-informacao/licitacoes-e-contratos/contratos-dlog/dlog-2022/contrato-no-58-2022-processo-no-25000-142260-2021-15-data-24-02-2022>.
113. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos em Saúde. Banlanivimabe/etesevimabe para pacientes adultos de alto risco infectados por SARS-CoV-2 [Internet]. Brasília: CONITEC; 2021 [cited 2023 Jan 15]. Available from:

- https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2021/20210719_relatorio_banlanivimabe_etesevimabe_covid_19_cp65.pdf.
114. Ferreira-Da-Silva AL, Ribeiro RA, Santos VCC, Elias FTS, d’Oliveira ALP, Polanczyk CA. Diretriz para análises de impacto orçamentário de tecnologias em saúde no Brasil. Cad Saude Publica. 2012;28(7):1223–38.
 115. Afolabi D, Albor C, Altmann DR, Zalewski L, Baker D, Schmierer K. Cladribine tablets treating multiple sclerosis orally (CLARITY): An independent analysis of the quality of life data. Mult Scler. 2017;23(3_suppl):423.
 116. Beutler E, Sipe J, Romine J, McMillan R, Zyroff J, Koziol J. Treatment of multiple sclerosis and other autoimmune diseases with cladribine. Semin Hematol. 1996;33(1 Suppl 1):45–52.
 117. Comi G, Cook S, Giovannoni G, Rammohan K, Rieckmann P, Soelberg-Strensen P, et al. Magnetic resonance imaging (MRI) outcomes in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) treated with cladribine tablets: Results from the CLARITY study, a 96-week, phase III, double-blind, placebo-controlled trial. J Neurol. 2009;256(S2):49–50.
 118. Comi G, Cook S, Giovannoni G, Rammohan K, Rieckmann P, Soelberg-Sørensen P, et al. MRI outcomes of short-course oral treatment with cladribine tablets for relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) in the 96-week, phase III, double-blind, placebo-controlled CLARITY study. J Neurol Sci. 2009;285((Comi G.) Institute of Experimental Neurology, University Vita-Salute IRCCS, H San Raffaele, Milan, Italy):S114.
 119. Reductions in MRI activity in relapsing-remitting multiple sclerosis achieved with cladribine tablets in the 96-week, phase III, double-blind, placebo-controlled CLARITY study. Mult Scler. 2009;15(9_suppl):31–150.
 120. Consistent MRI benefits with short-course cladribine tablets therapy across the range of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis in the double-blind, placebocontrolled, 96-week CLARITY study. Mult Scler. 2010;16(10_suppl):7–366.
 121. Comi G, Giovannoni G, Cook S, Rieckmann P, Rammohan K, Soelberg-Sørensen P, et al. Magnetic resonance imaging (MRI) outcomes in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) treated with cladribine tablets: Results from the 120-week Phase IIIb extension of the CLARITY study. Swiss Med Wkly. 2016;146((Comi G.) Department of Neurology and Institute of Experimental Neurology, Università Vita-Salute San Raffaele, Ospedale San Raffaele, Milan, Italy):77S.
 122. Cook S, Vermersch P, Comi G, Giovannoni G, Rammohan K, Rieckmann P, et al. Safety and tolerability of short-course oral treatment with cladribine tablets for relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) in the 96-week, phase III, double-blind, placebo-controlled CLARITY study. J Neurol Sci. 2009;285((Cook S.) New Jersey Medical School, University of Medicine and Dentistry, Newark, United States):S206.
 123. Cook. Safety of Cladribine tablets in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS): Results from the CLARITY study, a 96-week, phase iii, double-blind, placebo-controlled trial. J Neurol. 2009;256(S2):1–266.
 124. Cook. Safety and tolerability of cladribine tablets in relapsing-remitting multiple sclerosis during the 96-week, phase III, double-blind, placebo-controlled CLARITY study. Mult Scler. 2009;15(9_suppl):5–29.
 125. Cook. Cladribine tablets in patients who had failed prior treatment with injectable disease-modifying drugs for relapsing-remitting multiple sclerosis: Evaluation of treatment effect in the CLARITY study. J Neurol. 2011;258(S1):1–295.
 126. Cook S, Comi G, Rieckmann P, Rammohan K, Soelberg-Sørensen P, Vermersch P, et al. Safety and tolerability of cladribine tablets in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS): Final results from the 120-week phase IIIb extension trial to the clarity study. Neurology [Internet]. 2016;86(16). Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L72250376&from=export>.
 127. Cook S, Comi G, Rieckmann P, Rammohan K, Soelberg-Sørensen P, Vermersch P, et al. Safety and tolerability of cladribine tablets in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS): Final results from the 120-week Phase IIIb extension trial to the CLARITY study. Swiss Med Wkly. 2016;146((Cook S.) Rutgers, State University of New Jersey, New Jersey Medical School, Newark, NJ, United States):78S.

128. Giovannoni. Clinical efficacy of cladribine tablet therapy in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS): Results from the CLARITY study, a 96-week, phase III, double-blind, placebo-controlled trial. *J Neurol*. 2009;256(S2):1–266.
129. Giovannoni G, Comi G, Cook S, Rammohan K, Rieckmann P, Soelberg-Sørensen P, et al. Clinical outcomes of short-course oral treatment with cladribine tablets for relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) in the 96-week, phase III, double-blind, placebo-controlled CLARITY study. *J Neurol Sci*. 2009;285((Giovannoni G.) Institute of Cell and Molecular Science, Barts and The London School of Medicine and Dentistry, London, United Kingdom):S114.
130. Giovannoni. Clinical outcomes with cladribine tablets in the 96-week, phase III, double-blind, placebo-controlled CLARITY study in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2009;15(9_suppl):31–150.
131. Giovannoni. Disease-free status achieved with cladribine tablets in the 96-week, phase III, double-blind, placebo-controlled CLARITY study in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2009;15(9_suppl):31–150.
132. Giovannoni. Results from the CLARITY study: A phase III, randomized, double-blind study to evaluate the safety and efficacy of oral cladribine in relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS). *Neurology*. 2009;73(4):330–3.
133. Giovannoni. Analysis of clinical and radiological disease activity-free status in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis treated with cladribine tablets, in the double-blind, 96-week CLARITY study. *European Journal of Neurology*. 2010;17:72–350.
134. Giovannoni. Analysis of sustained disease activity-free status in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis treated with cladribine tablets, in the double-blind, 96-week CLARITY study. *Mult Scler*. 2010;16(10_suppl):7–366.
135. Giovannoni. The first on the stage: Cladribine. *European Journal of Neurology*. 2010;17:1–19.
136. Giovannoni G, Comi G, Cook S, Rammohan K, Rieckmann P, Soelberg-Sørensen P, et al. Safety and efficacy of oral cladribine in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Results from the 96 week phase IIIB extension trial to the clarity study. *Neurology* [Internet]. 2013;80(1). Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L71131626&from=export>.
137. Giovannoni. Benefits of cladribine tablets on the proportion of patients with multiple sclerosis free from clinical and radiological indicators of disease activity in the CLARITY EXTENSION study. *Mult Scler*. 2016;22(3_suppl):88–399.
138. Giovannoni G, Comi G, Cook S, Rieckmann P, Rammohan K, Soelberg-Soerensenn P, et al. Clinical efficacy of cladribine tablets in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis RRMS: Final results from the 120-week phase IIIB extension trial to the clarity study. *Neurology* [Internet]. 2016;86(16). Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L72250309&from=export>.
139. Giovannoni G, Comi G, Cook S, Rieckmann P, Rammohan K, Soelberg-Sørensen P, et al. Clinical efficacy of cladribine tablets in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS): Final results from the 120-week Phase IIIb extension trial to the CLARITY study. *Swiss Med Wkly*. 2016;146((Giovannoni G.) Queen Mary University of London, Blizzard Institute,Barts and The London School of Medicine and Dentistry, London, United Kingdom):79S.
140. Giovannoni. Durable efficacy of cladribine tablets in patients with multiple sclerosis: Analysis of relapse rates and relapse-free patients in the CLARITY and CLARITY Extension studies. *Mult Scler*. 2016;22(3_suppl):7–87.
141. Giovannoni. Cladribine tablets in high disease activity (HDA) subgroups from the CLARITY study of patients with relapsing multiple sclerosis (RMS). *Eur J Neurol*. 2017;24:123–444.
142. Giovannoni. Effects of cladribine tablets on radiological outcomes in high disease activity (HDA) subgroups of patients with relapsing multiple sclerosis (RMS) in the CLARITY study. *Mult Scler*. 2017;23(3_suppl):427–679.
143. Giovannoni G, Rammohan K, Cook S, Comi G, Rieckmann P, Soelberg-Sørensen P, et al. Efficacy of cladribine tablets 3.5 mg/kg in high disease activity (HDA) patient subgroups with relapsing multiple sclerosis (RMS): CLARITY study. *Sinapse*. 2017;17(2):84.
144. Giovannoni G, Rammohan K, Cook S, Comi G, Rieckmann P, Soelberg-Sørensen P, et al. Efficacy of cladribine tablets 3.5 mg/kg in high disease activity (HDA) subgroups of patients with relapsing multiple sclerosis (RMS) in the CLARITY study. *Sinapse*. 2017;17(1):169–70.

145. Giovannoni. Analysis of relapse rates and relapse-free patients in the CLARITY and CLARITY Extension studies. *Mult Scler*. 2018;24(2):NP1–30.
146. Giovannoni. Durability of NEDA-3 status in patients with relapsing multiple sclerosis receiving cladribine tablets: CLARITY extension. *Mult Scler*. 2018;24(2_suppl):328–529.
147. Giovannoni. Efficacy of cladribine tablets in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) in the 120-week extension to the CLARITY study. *Mult Scler*. 2018;24(2):NP1–30.
148. Giovannoni. Efficacy of cladribine tablets 3.5 mg/kg in high disease activity (HDA) subgroups of patients with relapsing multiple sclerosis (RMS) in the CLARITY study. *Mult Scler*. 2018;24(2):NP1–30.
149. Giovannoni G, Keller B, Jack D. No Evidence of Disease Activity-3 Status Is Durable in Patients with Relapsing Multiple Sclerosis Receiving Cladribine Tablets: Clarity Extension. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2018;26:259–60.
150. Giovannoni. NEDA-3 durability in CLARITY Extension in patients with relapsing multiple sclerosis receiving cladribine tablets. *Eur J Neurol*. 2019;26:347–935.
151. Giovannoni. Durable efficacy of cladribine tablets: Cumulative relapse incidence over 5 years in clarity and clarity extension. *Mult Scler*. 2020;26(3_suppl):118–659.
152. Giovannoni G, Comi G, Rammohan K, Rieckmann P, Vermersch P, Dangond F, et al. Long-term disease stability assessed by the expanded disability status scale in patients treated with cladribine tablets. *Neurology* [Internet]. 2020;94(15). Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L633066698&from=export>.
153. Grieb P, Ryba M, Stelmasiak Z, Nowicki J, Solski J, Jakubowska B. Cladribine treatment of multiple sclerosis. *Lancet*. 1994;344(8921):538.
154. Rammohan. Cladribine tablets produce sustained improvements in relapsing-remitting multiple sclerosis in the 96-week, phase III, double-blind, placebo-controlled CLARITY study. *Mult Scler*. 2009;15(9_suppl):151–269.
155. Rammohan. Efficacy of cladribine tablets for relapsing-remitting multiple sclerosis in patients with high disease activity: Results from the phase III, 96-week CLARITY study. *J Neurol*. 2011;258(S1):1–295.
156. Rammohan. Safety of cladribine tablets for relapsing-remitting multiple sclerosis in patients with high disease activity: Results from the phase III, 96-week CLARITY study. *J Neurol*. 2011;258(S1):1–295.
157. Rieckmann. Efficacy of short-course oral therapy with cladribine tablets for relapsing-remitting multiple sclerosis in the 96-week, Phase III, double-blind, placebo-controlled CLARITY study. *Mult Scler*. 2010;16(10):1268–98.
158. Rieckmann. Safety and tolerability of short-course oral therapy with cladribine tablets for relapsing-remitting multiple sclerosis in the 96-week, Phase III, double-blind, placebo-controlled CLARITY study. *Mult Scler*. 2010;16(10):1268–98.
159. Schippling S, Sormani MP, De Stefano N, Giovannoni G, Galazka A, Keller B, et al. In Clarity the Severity and Frequency of Relapses are Lower in Patients with Relapsing-remitting Multiple Sclerosis Treated with Cladribine Tablets Versus Placebo. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2018;26:262.
160. Schippling. Severity and frequency of relapses in patients with relapsing-remitting MS treated with cladribine tablets in CLARITY and placebo in CLARITY extension. *Eur J Neurol*. 2019;26:347–935.
161. Sorensen. Effects of cladribine tablets on haematological profiles in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis in the 96-week, phase III, double-blind, placebo-controlled CLARITY study. *Mult Scler*. 2009;15(9_suppl):31–150.
162. Vermersch. Early onset of effect of treatment with cladribine tablets for relapsing-remitting multiple sclerosis in the 96-week, phase III, double-blind, placebo-controlled CLARITY study. *Mult Scler*. 2009;15(9_suppl):151–269.
163. Vermersch. Rapid and sustained efficacy with cladribine tablet treatment in relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS): Results from the CLARITY study, a 96-week, phase III, double-blind, placebo-controlled trial. *J Neurol*. 2009;256(S2):1–266.
164. Vermersch. Tolerability profile of cladribine tablets therapy for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Factors contributing to treatment completion overall and in patients with high disease activity in the 96-week CLARITY study. *J Neurol*. 2011;258(S1):1–295.
165. Vermersch P, Giovannoni G, Soelberg-sorensen P, Keller B, Jack D. Clinical Efficacy Is Sustained in Relapsing Remitting Multiple Sclerosis Following Treatment Switch to Placebo from Cladribine

- Tablets in Patients with High Disease Activity at Baseline. Multiple Sclerosis and Related Disorders. 2018;26:260.
166. Vermersch. CLARITY extension: Sustained efficacy in relapsing remitting multiple sclerosis following switch from cladribine tablets to placebo in patients with high disease activity at baseline. *Eur J Neurol*. 2019;26:347–935.
 167. Vermersch P, Galazka A, Dangond F, Damian D, Wong SL, Jack D, et al. Efficacy of cladribine tablets in high disease activity patients with relapsing multiple sclerosis: *post hoc* analysis of subgroups with and without prior disease-modifying drug treatment. *Current Medical Research and Opinion*. 2021;37(3):459–64.
 168. Weilbach FX, Hartung HP. [Cladribine in chronic progressive multiple sclerosis]. *Nervenarzt*. 1995;66(4):299–303.
 169. Yamout B, Giovannoni G, Magyari M, Vermersch P, Merino-Plaza E, Alexandri N, et al. Preservation of relapse-free status in Year 2 of treatment with cladribine tablets by relapse-free status in Year 1. *Eur J Neurol*. 2020;27((Yamout B.) American University of Beirut Medical Center, Beirut, Lebanon):482.
 170. Balcer LJ, Galetta SL, Polman CH, Eggenberger E, Calabresi PA, Zhang A, et al. Low-contrast acuity measures visual improvement in phase 3 trial of natalizumab in relapsing MS. *Journal of the Neurological Sciences*. 2012;318(1–2):119–24.
 171. Belachew. Effect of natalizumab on progression of disability in RRMS patients as measured by the composite EDSSPlus in AFFIRM. *Mult Scler*. 2015;21(6):799–838.
 172. Chang. Relationship between overall response score of disability in MS with patient-reported outcome SF-36. *Mult Scler*. 2018;24(2_suppl):328–529.
 173. Dalton CM, Miszkiel KA, Barker GJ, MacManus DG, Pepple TI, Panzara M, et al. Effect of natalizumab on conversion of gadolinium enhancing lesions to T1 hypointense lesions in relapsing multiple sclerosis. *J Neurol*. 2004;251(4):407–13.
 174. Dong. Natalizumab decreases progression of disability in RRMS patients as measured by the composite EDSSPlus in AFFIRM. *Mult Scler*. 2014;20(1_suppl):67–284.
 175. Doshi A, Voysey Z, Bunting E, Malik M, Rashid W. Regional efficacy of natalizumab treatment in relapsing-remitting multiple sclerosis (rrms). *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015;86(11):e4.11-e4.
 176. Galetta. Low-contrast letter acuity and its association with EDSS, quality of life, and MRI measures in the AFFIRM trial. *Mult Scler*. 2010;16(10_suppl):7–366.
 177. Giovannoni. Natalizumab improves physical disability in patients with relapsing multiple sclerosis. *J Neurol*. 2009;256(S2):1–266.
 178. Havrdova. Effects of natalizumab treatment on freedom from disease activity by baseline characteristics in AFFIRM. *Mult Scler*. 2013;19(11_suppl):74–558.
 179. Hutchinson M, Havrdova E, You X, Belachew S. Natalizumab increased the probability of clinically important confirmed walking speed improvement in AFFIRM. *Eur J Neurol*. 2014;21((Hutchinson M.) St. Vincent's Hospital, University College Dublin, Dublin, Ireland):460.
 180. Lublin. Natalizumab reduces the disabling amplitude of multiple sclerosis relapses and improves post-relapse residual disability. *Mult Scler*. 2013;19(11_suppl):74–558.
 181. Miller DH, Khan OA, Sheremata WA, Blumhardt LD, Rice GPA, Libonati MA, et al. A Controlled Trial of Natalizumab for Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2003;348(1):15–23.
 182. Munschauer F, Giovannoni G, O'Connor PW, Phillips JT, Polman CH, Pace A, et al. Effects of natalizumab treatment on sustained improvement in physical disability and quality of life in patients with relapsing multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2009;285((Munschauer F.) Jacobs Neurological Institute, Buffalo, United States):S109.
 183. O'Connor PW, Goodman A, Willmer-Hulme AJ, Libonati MA, Metz L, Murray RS, et al. Randomized multicenter trial of natalizumab in acute MS relapses: Clinical and MRI effects. *Neurology*. 2004;62(11):2038–43.
 184. Rudick. No evident disease activity (NEDA) in the AFFIRM study: Association with brain atrophy and functional outcomes. *J Neurol*. 2014;261(S1):1–524.
 185. Rudick R, Hutchinson M, Havrdova E, You X, Cadavid D, Belachew S. Natalizumab treatment improves walking speed in MS patients: A *post hoc* analysis of affirm. *Neurology* [Internet]. 2014;82(10). Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L71467548&from=export>.

186. Filippini G, Del Giovane C, Clerico M, Beiki O, Mattoscio M, Piazza F, et al. Treatment with disease-modifying drugs for people with a first clinical attack suggestive of multiple sclerosis. Cochrane Multiple Sclerosis and Rare Diseases of the CNS Group, editor. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. 2017 [cited 2023 Feb 6]; Available from: <https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD012200.pub2>.
187. Khankhel. Impact of natalizumab and other high efficacy disease-modifying therapies on productivity loss in multiple sclerosis: A systematic literature review. *Mult Scler.* 2020;26(3_suppl):118–659.
188. Lambe T, Duarte R, Mahon J, Nevitt S, Greenhalgh J, Boland A, et al. Cladribine Tablets for the First-Line Treatment of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: An Evidence Review Group Perspective of a NICE Single Technology Appraisal. *PharmacoEconomics.* 2019;37(3):345–57.
189. Lingohr-Smith. Disease-Modifying Therapies for the Treatment of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: A Comparison of Their Efficacy for Reducing Relapse Rate. *Mult Scler.* 2021;27(1_suppl):15–122.
190. Lingohr-Smith M, Deitelzweig C, Lin G, Lin J. PND2 Efficacy and Safety of Disease-Modifying Therapies for the Treatment of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: A Systematic Review. *Value in Health.* 2021;24:S158.
191. Lucchetta RC, Tonin FS, Borba HH, Leonart LP, Ferreira VL, Bonetti AF, et al. Immunomodulators and immunosuppressants for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: A network meta-analysis. *Value Health.* 2018;21((Lucchetta R.C.; Tonin F.S.; Borba H.H.; Leonart L.P.; Ferreira V.L.; Bonetti A.F.; Riveros B.S.; Pontarolo R.; Wiens A.) Federal University of Parana, Curitiba, Brazil):S203–4.
192. Nixon. Indirect comparisons of oral fingolimod versus natalizumab and cladribine for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis based on data from FREEDOMS, AFFIRM and CLARITY. *J Neurol.* 2012;259(S1):1–236.
193. Pakpoor. Is there an increased cancer risk in people with relapsing multiple sclerosis taking cladribine? *Mult Scler.* 2014;20(1_suppl):285–496.
194. Pakpoor J, Disanto G, Altmann D, Pavitt S, Turner B, Marta M, et al. Cancer risk is not increased in people with relapsing multiple sclerosis taking cladribine. *Neurology* [Internet]. 2015;84((Pakpoor J.; Disanto G.; Altmann D.; Pavitt S.; Turner B.; Marta M.; Juliusson G.; Baker D.; Chataway J.; Schmierer K.)). Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L71922225&from=export>.
195. Piasecka-Stryczynska. Cladribine tablets versus other DMT in achieving disability improvement in relapsing remitting multiple sclerosis patients-network meta-analysis. *Mult Scler.* 2020;26(3_suppl):118–659.