



Brasília, DF | Junho de 2023

Relatório de Recomendação

MEDICAMENTO

em versão preliminar

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

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

2023 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.
A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da Conitec.

Elaboração, distribuição e informações

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde - SECTICS

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde - CGATS

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

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do relatório

Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde – CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

Marco Legal

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

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

Em seu art. 19-R, a legislação prevê que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem.

A Conitec é composta por Secretaria-Executiva e três comitês: Medicamentos, Produtos e Procedimentos e Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. O Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, e o Anexo XVI da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, regulamentam as competências, o funcionamento e o processo administrativo da Comissão. A gestão técnica e administrativa da Conitec é de responsabilidade da Secretaria-Executiva, que é exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SECTICS/MS).

Os Comitês são compostos por quinze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo presidido pelo representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde (SECTICS) – e um representante de cada uma das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), Conselho Nacional de Saúde (CNS), Conselho Nacional de Secretários de Saúde (CONASS), Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde (CONASEMS), Conselho Federal de Medicina (CFM), Associação Médica Brasileira (AMB) e Núcleos de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS), pertencentes à Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde (Rebrats).

O Comitê de Medicamentos é responsável por avaliar produto farmacêutico ou biológico, tecnicamente obtido ou elaborado, para uso com finalidade profilática, curativa ou paliativa, ou para fins de diagnóstico.

Todas as recomendações emitidas pelos Comitês são submetidas à Consulta Pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência quando o prazo poderá ser reduzido a 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e avaliadas pelo Comitê responsável, que emite deliberação final. Em seguida o processo é enviado para decisão do Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde, que pode solicitar a realização de audiência pública. A portaria decisória é publicada no Diário Oficial da União.

Avaliação de Tecnologias em Saúde

De acordo com o Decreto nº 11.358, de 2023, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde (SECTICS) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

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

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

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

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

Sumário

1. Apresentação.....	17
2. Conflito de Interesse.....	17
3. Resumo executivo.....	18
4. Introdução	20
4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença	20
4.2 Tratamento recomendado	23
5. Ficha técnica da tecnologia.....	26
5.1 Preço proposto para incorporação.....	30
6. Evidências clínicas.....	31
6.1 Evidências apresentadas pelo demandante	31
Tabela 1 - Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]).	31
6.2 Desfechos analisados pela evidência Clínica.	33
6.3 Certeza geral das evidências	35
7. Evidências econômicas	18
7.1 Evidências de estudos econômicos	18
7.2. Avaliação econômica.....	18
7.2.1 Resultados.....	22
7.3 Análise de sensibilidade	23
7.4 Impacto orçamentário.....	24
7.4.1 Resultados da análise do impacto orçamentário	28
8. Recomendações de outras agências de ATS	30
9. Monitoramento do horizonte tecnológico.....	31
10. Perspectiva do paciente.....	32
11. Considerações finais	33
12. Recomendação preliminar da Conitec	34
13. Referências bibliográficas	36

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

1. Apresentação

Este relatório se refere à análise crítica das evidências científicas apresentadas em 20/02/2023 pela Merck S/A sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário da cladribina oral para o tratamento de pacientes com esclerose múltipla remitente-recorrente altamente ativa, visando avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

2. Conflito de Interesse

Os autores declararam não possuir conflitos de interesse com o tema.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

3. Resumo executivo

Tecnologia: Cladribina oral (Mavenclad®)

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

Demandante: Merck S.A.

Contexto: A esclerose múltipla é uma doença inflamatória crônica, que afeta o SNC, com quadro clínico incapacitante, como fadiga intensa, fraqueza muscular, alteração do equilíbrio da coordenação motora, disfunção intestinal e da bexiga, e que tem como consequência uma queda na qualidade de vida dos pacientes. Dentre as formas dessa doença há a esclerose múltipla remitente recorrente altamente ativa (EMRRaa). No Sistema Único de Saúde (SUS), os pacientes com EMRRaa possuem como 1ª linha de tratamento, o natalizumabe, que tem contra-indicações para alguns pacientes. Assim, cladribina oral, apresenta-se como uma alternativa terapêutica para os pacientes com EMRRaa, com uma posologia facilitada na perspectiva do paciente e do sistema de saúde, uma vez que é um medicamento de administração oral com até 20 dias de tratamento nos dois primeiros anos, e com a menor carga de monitoramento durante o tratamento.

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

Evidências científicas: As evidências clínicas da comparação entre a cladribina versus o natalizumabe foi apresentada através de uma revisão sistemática com metanálise de comparação indireta, que utilizou o ensaio clínico pivot de cada tecnologia para a metanálise indireta que envolvem a comparação das tecnologias em análise vs placebo. A evidência foi rebaixada no item de precisão e de população diferente da analisada por este dossiê, desta forma, foi classificada como de baixa qualidade na maioria dos desfechos analisados. Os resultados não mostraram diferença estatisticamente significativa no controle de surtos e no acúmulo de disfunção, bem como nos eventos adversos entre a cladribina e o natalizumabe.

Avaliação econômica: O demandante encaminhou uma análise de custo-minimização com a comparação da cladribina vs natalizumabe, para o tratamento de pacientes com esclerose múltipla remitente-recorrente altamente ativa, com horizonte temporal de 10 anos e com taxa de desconto de 5%, sob a perspectiva do SUS. Desta forma o desfecho foi o custo. Para determinar os custos com a cladribina levou-se em consideração as características dos pacientes devido a sua posologia e na falha do tratamento ao longo dos 10 anos os pacientes começaram a receber natalizumabe. No entanto, este pressuposto foi considerado uma alternativa não correta, e desta forma, na falha o uso da cladribina o alentuzumabe foi considerado. Na alternativa do natalizumabe foi considerado que nenhum paciente falhou ao tratamento e recebeu natalizumabe por todo o período. Em ambos os braços foram considerados os custos de acompanhamento ao longo da coorte. Desta forma, o resultado de *cost-saving*/custo-econômico obtido pelo demandante, -R\$ 35.483,57, dado os ajustes da tabela CMED atualizada, do PMVG 18% e do cenário que faz uso do alentuzumabe na falha da cladribina, a análise de custo-minimização teve resultado de custo incremental de R\$ 7.404,40, que mostra mudança não significativa nos resultados da análise.

Avaliação do Impacto Orçamentário: A população elegível ao tratamento foi determinada por meio de uma abordagem mista, utilizando dados de pacientes em tratamento no SUS combinado com dados epidemiológicos, assumindo que 11% dos pacientes com EMRR possuem doença com alta atividade. Para estimar o número de potenciais usuários da cladribina, o demandante utilizou a composição de 2 populações, a primeira chamada de prevalente, tem origem nos pacientes em uso de natalizumabe que após 2 anos de uso é recomendado que pacientes com risco de LEMP parem o uso do medicamento, estes são 67,1% que se encontram fazendo uso há mais de dois anos de natalizumabe e destes, 57% são casos prevalentes de vírus JC que são pacientes com maior risco de desenvolver a LEMP. Para os casos incidentes, considerou-se um compartilhamento de mercado de 50% para cada alternativa. Desta forma, foi estimado, em 2024, que 2733 pacientes estariam sobre tratamento com natalizumabe e que com a incorporação, 1069 pacientes iniciariam o tratamento com cladribina e este número aumentaria até 2028. Assim, ao longo de 5 anos, haveria um impacto incremental de R\$ 24.430.572 e de R\$ 26.954.198 nos dois primeiros anos, com o acumulado de 5 anos ser custo-econômico. No entanto, ajustes dos custos do tratamento foram atualizados, o PMVG18% foi utilizado, e o alentuzumabe

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

foi considerado na falha da cladribina, os resultados do impacto orçamentário passou a ser incremental, R\$ 40.739.973,00 em cinco anos. Em análise de sensibilidade, utilizando taxas de falha, correção da tabela SIGTAP, taxa de adoção e o novo cenário, o impacto orçamentário incremental pode chegar a R\$ 100 milhões.

Experiência Internacional: O Reino Unido, a Austrália, o Canadá, a Escócia e a Irlanda incorporaram a cladribina para o tratamento da EMRR altamente ativa.

Monitoramento do horizonte tecnológico: Não foram detectadas tecnologias para o tratamento da EMRR altamente ativa.

Perspectiva do paciente: A Chamada Pública nº 13, objetivando a inscrição de participantes para a Perspectiva do Paciente referente ao tema, ficou aberta entre 17 e 27 de abril de 2023. Cento e cinco pessoas se inscreveram. A escolha dos representantes titular e suplente para fazer o relato da experiência foi feita a partir de sorteio em plataforma online, cujo link foi disponibilizado para os participantes assistirem em tempo real. O sorteio também foi gravado e posteriormente enviado a todos os inscritos. No relato, o participante, que tinha completado o primeiro ano de uso da cladribina, atualmente com a doença controlada, discorreu sobre os motivos da sua insegurança em relação ao uso do natalizumabe, especialmente o medo dos graves efeitos adversos para quem possui teste positivo para o vírus JC, além de aspectos incômodos da posologia e a duração indefinida do tratamento.

Considerações finais: Não há evidências que a cladribina seja superior ou inferior ao natalizumabe, os estudos de revisão sistemática realizaram metanálise indireta na comparação e não encontraram diferença estatisticamente significativa entre estas duas alternativas de tratamento para pacientes com esclerose múltipla remitente recorrente. Os resultados têm largo intervalo de confiança devido a poucos estudos incluídos na análise e a população envolvida na análise pode ser diferente em relação a atividade da doença, deixando as evidências com incertezas em relação ao verdadeiro tamanho do efeito da comparação realizada. Mesmo assim, o demandante assumiu o pressuposto de não diferença entre a cladribina e o natalizumabe e desenvolveu uma análise econômica com modelo de custo-minimização. Em relação ao preço do medicamento proposto (R\$ 3.868,95), com desconto de 52,3% sobre o PMVG 0%, existem dois pontos a serem considerados, o primeiro é que o PMVG utilizado estava desatualizado no momento desta análise, portanto, foi corrigido para o valor da tabela da CMED atual. Segundo é que a proposta de preço da empresa teve como base o PMVG 0%, no entanto, esse medicamento não é isento de ICMS, portanto, para chegar no preço proposto corrigido (R\$ 4.982,45), foi utilizado o desconto 52,3% sobre o PMVG 18% atualizado da tabela CMED. Além disso, o uso do natalizumabe na falha ao uso da cladribina, não parece ser a melhor estratégia e cenário com alentuzumabe foi incorporado ao modelo. Dado a conversa com especialistas, as evidências analisadas, o custo do medicamento e a perspectiva do SUS, ponto de discussão, é se a cladribina deveria ser uma alternativa a todos os pacientes com EMRRaa ou se deveriam ser somente para os pacientes contraindicados ao uso do natalizumabe.

Recomendação preliminar da Conitec: Os membros do Comitê de Medicamentos da Conitec, presentes na 119ª Reunião Ordinária, realizada no dia 01 de junho de 2023, deliberaram que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação ao SUS da cladribina para tratamento de pacientes com esclerose múltipla remitente recorrente altamente ativa. Os membros da Conitec, consideraram que as evidências da eficácia da cladribina como alternativa ao tratamento da esclerose múltipla remitente recorrente altamente ativa são claras, mas com incerteza na comparação ao natalizumabe e, concordaram ainda, que a proposta de incorporação no cenário proposto pelo demandante, não seja o ideal para o SUS. O Comitê considerou a importância do posicionamento do demandante em relação aos aspectos econômicos encaminhados, para melhor entendimento dos cenários alternativos de incorporação ao SUS, e discussão entre os membros na próxima reunião, após o período de vigência da consulta pública.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

4. Introdução

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

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

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

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

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

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

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

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

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

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

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

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

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

Doença recidivante

Síndrome clinicamente isolada (SCI), é bem definida, como neurite óptica, disfunção do tronco cerebral/cerebelo ou mielite parcial, que não atende aos critérios de disseminação no espaço e no tempo. A SCI pode estar ativa ou não ativa. Se houver novo evento clínico ou atividade radiológica, como hipersinal por gadolínio ou lesões novas/aumentadas em T2, ela passa a ser uma EM remitente-recorrente

Esclerose Multipla Remitente-Recorrente (EMRR): sinais clínicos evidentes e/ou ressonância nuclear magnética (RNM) com sinais de disseminação no espaço e no tempo. Também pode ser caracterizada como ativa ou não ativa dentro de um período não especificado (6 meses, 1 ano)

Doença progressiva

Progressiva primária: acúmulo progressivo de incapacidade desde o início;

Progressiva secundária: acúmulo progressivo de incapacidade após um ciclo recidivante inicial; tem quatro possíveis subclassificações com nível de incapacidade:

Ativa e com progressão

Ativa, mas sem progressão

Não ativa, mas com progressão

Não ativa, mas sem progressão

Entre as apresentações da doença, a esclerose múltipla remitente-recorrente (EMRR) é a mais frequente, aproximadamente 85% dos casos da doença. A EM ainda pode ser classificada quanto a atividade da doença e seu prognóstico. A EMRR contempla o subgrupo de pacientes, classificada como altamente ativa, que tem seu curso marcado por surtos frequentes e graves, com marcado acúmulo de déficit físico e cognitivo. A EMRR altamente ativa (EMRRaa), é a população de interesse deste dossiê. Dentre as discussões e divergências na classificação da EM, no Brasil, as definições de EMRRaa, estão alinhadas entre o PCDT(13) de EM de 2021 e a diretriz da Academia Brasileira de Neurologia de 2018(16), assim, caracteriza-se como EMRRaa quando o paciente apresenta: 1) dois ou mais surtos e pelo menos uma lesão captante de gadolínio ou aumento de pelo menos duas lesões em T2 no ano anterior em pacientes não tratados e 2) atividade da doença no ano anterior durante a utilização adequada de pelo menos um medicamento modificador do curso da doença (MMCD), na ausência de toxicidade (intolerância, hipersensibilidade ou outro evento adverso) ou não adesão ao tratamento, apresentando pelo menos um surto no último ano durante o tratamento, e evidência de pelo menos nove lesões hiperintensas em T2 ou pelo menos uma lesão captante de gadolínio.

No Brasil, um levantamento realizado do DATASUS, estimou que a proporção de EMRRaa foi de 11%(17), prevalência não muito distante dos resultados de um estudo na Alemanha que indicou EMRRaa em 8,5%(18).

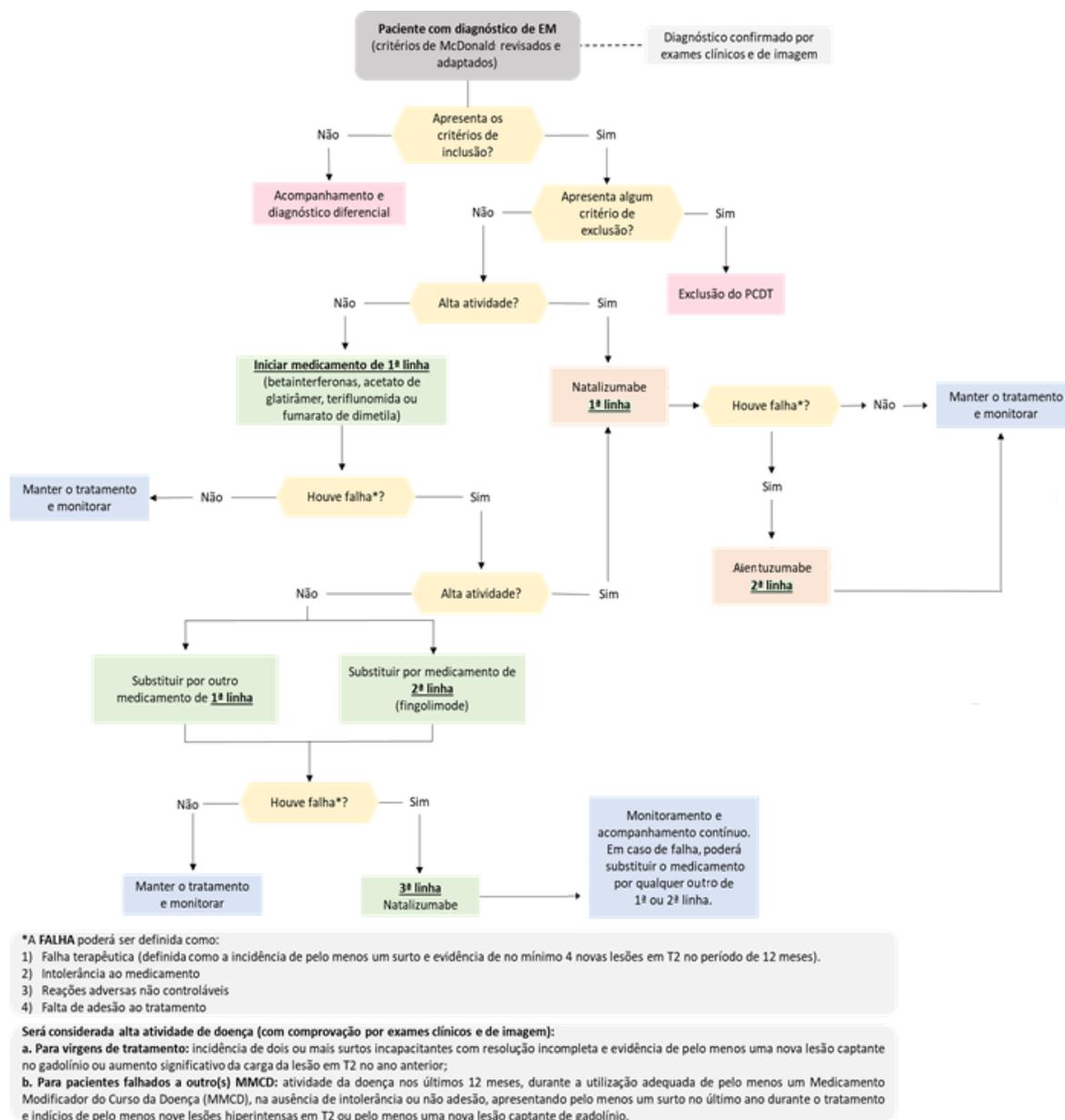
Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

4.2 Tratamento recomendado

Segundo as recomendações do PCDT de EM(13), o tratamento da EM deve envolver múltiplos profissionais da saúde para a implementação de tratamento não medicamentoso e medicamentoso. O tratamento medicamentoso tem como objetivo de curto prazo a melhora clínica e no longo prazo evitar novos surtos evitando o acúmulo de lesão/degeneração do sistema nervoso central (SNC)(16).

O tratamento do surto ou de uma recaída da EM, denominada fase inflamatória, é crucial e a base do tratamento envolve o uso de corticosteroides, em alta dose, com o objetivo de diminuir o processo inflamatório e acelerar a recuperação do paciente. No entanto, o paciente deve ser informado sobre os possíveis efeitos adversos, temporários dos esteroides em alta dose(16,19). A não resposta ao uso de corticosteroides, pode indicar o uso de plasmaferese(20) como terapia adjuvante. Uma segunda fase da doença é a fase degenerativa, caracterizada por degeneração axonal e atrofia cerebral, que está presente desde o início e tem forte influência da fase inflamatória, no entanto, são mais evidentes em estágios posteriores da doença. Estudos tem demonstrado que o número de recorrência de surtos(21), e o menor tempo de intervalo entre os surtos influenciam o resultado de incapacidade da doença ao longo do tempo. Neste sentido, a redução dos surtos se torna primordial, e para isso o tratamento preconizado e o grupo de medicamentos chamados de terapias modificadoras do curso da doença, a saber: betainterferonas(22), acetato de glatirâmer(23), teriflunomida(24), fumarato de dimetila(25), fingolimode(26), natalizumabe(27) e o alentuzimabe. O algoritmo de tratamento, preconizado pelo PCDT pode ser observado na Figura 1. Para o tratamento da EMRRRa a primeira linha de tratamento é o natalizumabe e na falha terapêutica ou contra-indicações, indica-se o alentuzimabe. No entanto, dado o entendimento que o os estágios iniciais da EMRR é uma janela terapêutica para implementar uma terapia precoce, a proposta deste dossiê é analisar uma alternativa ao natalizumabe, na primeira linha de tratamento.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.



Fonte: PCDT – Esclerose Múltipla(28)

Figura 1. Algoritmo terapêutico da EM. Ministério da Saúde, 2021, retirado do PCDT de EM(28).

No contexto do SUS, para o tratamento em primeira linha recomenda-se o uso do natalizumabe, medicamento com apresentação infusional, via intravenosa, 300 mg a cada 4 semanas, e que apesar de bem tolerado, possui risco de desenvolvimento de leucoencefalopatia multifocal progressiva (LEMP), o que pode limitar seu uso(29). Os casos de LEMP estão relacionados a infecção por vírus John Cunningham (JCV) que se reativa durante o tratamento com natalizumabe, por isso é necessário testar a presença de anticorpos anti-JCV antes de iniciar o tratamento com este fármaco, além de considerar os riscos de utilizá-lo em pacientes soropositivos(30). Um estudo no Brasil(31), estimou que cerca de metade dos pacientes (51,2%) em uso de natalizumabe no Brasil são soropositivos JCV e estão sob risco aumentado de desenvolver LEMP, sendo que os 168 pacientes analisados, faziam uso de natalizumabe há $11,2 \pm 6,2$ meses (intervalo, 1-

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

44 meses). No entanto, durante o período da análise dos dados do estudo não houve nenhum caso de LEMP relatado. Além disso, destaca-se que o natalizumabe, é um medicamento com posologia de infusão mensal realizado em ambiente hospitalar e prevê uma alta carga de monitoramento que requer a realização de ressonância magnética de encéfalo a cada 6 meses, repetição do teste anti-JCV e reavaliações clínicas periódicas, visando a identificação precoce dos sinais de LEMP(30).

Neste contexto, cladribina oral, é proposto como uma alternativa terapêutica para os pacientes com EMRRaa, na primeira linha de tratamento, que tem posologia facilitada tanto na perspectiva do paciente como para o sistema de saúde, uma vez que é um medicamento de administração oral com no máximo 20 dias de tratamento divididos nos dois primeiros anos, e com a menor carga de monitoramento entre os tratamentos(32).

No ano de 2022, a cladribina oral foi avaliada pela Conitec, relatório nº 748, e ficou entendido que não havia evidência suficiente de que a cladribina oral fosse similar ao natalizumabe e que mesmo com a nova proposta econômica do demandante, ainda era incerto o impacto orçamentário do SUS e foi recomendado a não incorporação da cladribina oral para o tratamento, de primeira linha, da EMRRaa.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

5. Ficha técnica da tecnologia

Cladribina oral é um nucleosídeo análogo da desoxiadenosina, que é ativado por fosforilação intracelular em células específicas a 2-cloro-desoxiadenosina-trifosfato (Cd-ATP). O acúmulo no meio intracelular de cladribina ativada, ou seja, em sua forma fosforilada, leva a apoptose de linfócitos B e T periféricos. Toda a cadeia envolvida culmina na morte celular por apoptose. No entanto, diferentemente de outras drogas modificadores do curso da doença, seu efeito imunossupressor é transitório e a taxa de linfócitos é recuperada aos limites de normalidade dentro de nove meses após a última dose.

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

Quadro 2. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Cladribina
Nome comercial	Mavenclad®
Apresentação	Comprimidos 10 mg
Detentor do registro	Merck S.A.
Fabricante	Merck S.A.
Indicação aprovada na Anvisa	Tratamento de pacientes adultos com Esclerose Múltipla Recorrente altamente ativa.
Indicação proposta	Tratamento de pacientes adultos com Esclerose Múltipla Recorrente altamente ativa
Posologia e Forma de Administração	3,5 mg/kg de peso corporal em 2 anos, administrada como 1 ciclo de tratamento de 1,75 mg/kg por ano. Cada ciclo de tratamento consiste em 2 semanas de uso do medicamento, o primeiro ciclo no primeiro mês e o segundo ciclo no 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.
Patente	O produto possui Processo nº PI 0517132-6 com data de depósito em 20/12/2005, data da concessão do registro em 18/02/2020 com vigência até 18/02/2030.

Fonte: Bula(32)

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

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

Cuidados e Precauções:

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

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

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

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

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

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

- Transfusões de sangue: Em pacientes que necessitam de transfusão de sangue, a irradiação dos componentes celulares sanguíneos é recomendada antes da administração, para evitar a doença do enxerto contra hospedeiro relacionada à transfusão. Recomenda-se consulta a um hematologista.

- Mudança de tratamento para cladribina ou desta para outro: Em pacientes que foram anteriormente tratados com agentes imunomoduladores ou imunossuppressores, devem ser considerados o modo de ação e a duração do efeito do outro medicamento antes do início de MAVENCLAD®. Um efeito aditivo potencial no sistema imune também deve ser considerado quando estes agentes são utilizados após o tratamento com MAVENCLAD® (ver “Interações

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

medicamentosas”). Ao se mudar de um agente de EM com risco de LEMP, recomenda-se realizar uma RMN encefálica basal (ver o item “Infecções”, acima).

- População pediátrica: A segurança e eficácia de MAVENCLAD® em pacientes pediátricos com EM não foram estabelecidas.

- Idosos: Estudos clínicos com cladribina oral não incluíram pacientes com mais de 65 anos de idade; portanto, não se sabe se eles respondem de forma diferente dos pacientes mais jovens. Recomenda-se cautela quando MAVENCLAD® for utilizado em pacientes idosos, levando em consideração a maior frequência potencial da diminuição da função hepática ou renal, doenças concomitantes e outros tratamentos medicamentosos.

- Insuficiência renal: Não foram conduzidos estudos específicos em pacientes com insuficiência renal. Em pacientes com insuficiência renal leve (depuração de creatinina de 60 a 89 ml/min), nenhum ajuste de dose é considerado necessário (ver “Farmacocinética”). A segurança e eficácia em pacientes com insuficiência renal moderada ou grave não foram estabelecidas. Portanto, MAVENCLAD® é contraindicado nesses pacientes (ver “Contraindicações”).

- Insuficiência hepática: Não foram conduzidos estudos específicos em pacientes com insuficiência hepática.

Embora a importância da função hepática para a eliminação da cladribina seja considerada insignificante (ver “Farmacocinética”), na ausência de dados, o uso de MAVENCLAD® não é recomendado em pacientes com insuficiência hepática moderada ou grave (classificação de Child-Pugh de > 6).

- Intolerância à frutose: MAVENCLAD® contém sorbitol. Portanto, seu uso não é recomendado em pacientes com intolerância à frutose.

- Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas: MAVENCLAD® não possui nenhuma influência sobre a capacidade de dirigir e utilizar máquinas.

- Gravidez e lactação. Contracepção em homens e mulheres: Antes do início do tratamento, tanto no ano 1 quanto no ano 2, as mulheres com potencial para engravidar e os homens que podem potencialmente ter um filho devem ser aconselhados em relação ao risco potencial grave para o feto e à necessidade de utilização de métodos contraceptivos eficazes. Em mulheres com potencial para engravidar, a gravidez deve ser excluída antes do início do MAVENCLAD® no ano 1 e no ano 2, e prevenida através da utilização de métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com cladribina e por pelo menos 6 meses após a última dose. As mulheres que utilizam contraceptivos hormonais com ação sistêmica devem adicionar um método de barreira durante o tratamento com cladribina e por pelo menos 4 semanas após a última dose em cada ano do tratamento (ver “Interações medicamentosas”). Mulheres que engravidarem durante terapêutica com MAVENCLAD® devem descontinuar o tratamento. Como a cladribina interfere com a síntese de DNA, podem ser esperados efeitos adversos na gametogênese humana (ver “Dados de segurança pré-clínica”). Portanto, pacientes do sexo masculino devem tomar precauções para evitar engravidar sua parceira durante tratamento com cladribina e por pelo menos 6 meses após a última dose.

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

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

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

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

O efeito de cladribina na fertilidade masculina é desconhecido.

Eventos adversos: As reações adversas mais clinicamente relevantes relatadas em pacientes com EM que receberam cladribina na dose cumulativa recomendada de 3,5 mg/kg durante 2 anos nos estudos clínicos foram linfopenia e Herpes zoster. A incidência de Herpes zoster foi mais elevada durante o período de linfopenia de grau 3 ou 4 (< 500 a 200 células/mm³ ou < 200 células/mm³) em comparação ao período em que os pacientes não estavam apresentando linfopenia de grau 3 ou 4 (ver “Advertências e precauções”). As reações adversas descritas abaixo são derivadas dos dados agrupados de estudos clínicos na EM nos quais a cladribina oral foi usada como monoterapia em uma dose cumulativa de 3,5 mg/kg. A base de dados de segurança desses estudos compreende 923 pacientes.

As frequências são definidas em: Muito comuns ($\geq 1/10$), Comuns ($\geq 1/100$ e $< 1/10$), Incomuns ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$), Raras ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$), Muito raras ($< 1/10.000$).

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

Infecções e infestações:

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

Muito raro: Tuberculose.

Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático:

Muito comum: Linfopenia*.

Comuns: Diminuição da contagem de neutrófilos**.

Distúrbios do tecido cutâneo e subcutâneo

Comuns: Erupção cutânea, alopecia.

* inclui os termos linfopenia e diminuição da contagem de linfócitos

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

Experiência pós-marketing Distúrbios do sistema imune:

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

Linfopenia: Nos estudos clínicos, 20% a 25% dos pacientes tratados com uma dose cumulativa de cladribina de 3,5 mg/kg durante 2 anos como monoterapia desenvolveram linfopenia transitória de grau 3 ou 4, com base nos valores laboratoriais. A linfopenia grau 4 foi observada em menos de 1% dos pacientes. A maior proporção de pacientes com linfopenia de grau 3 ou 4 foi observada 2 meses após a primeira dose de cladribina em cada ano (4,0% e 11,3% de pacientes com linfopenia de grau 3 no ano 1 e no ano 2; 0% e 0,4% dos pacientes com linfopenia de grau 4 no ano 1 e no ano 2). A previsão é que a maioria dos pacientes retorne às contagens normais de linfócitos ou para linfopenia de grau 1

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

em um período de 9 meses. Para diminuir o risco de linfopenia grave, as contagens de linfócitos devem ser realizadas antes, durante e depois do tratamento com cladribina (ver “Advertências e precauções”) e seguidos rigorosamente os critérios para início e continuação do tratamento com cladribina (ver “Posologia”).

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

5.1 Preço proposto para incorporação

Quadro 3 - Preço proposto pelo demandante para incorporação.

Apresentação	Preço unitário proposto pelo demandante ¹	Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) 18% ²	Preço praticado em compras públicas (SIASG) ³
Cladribina oral, 10mg cp x 1	R\$ 4.982,45 por comprimido, (PMVG 18%)	R\$ 10.441,30 por comprimido	R\$ 9.802,15 em 11/05/2023

¹ Preço apresentado pelo demandante em seu dossiê, preço sem imposto (PIS/COFINS) e ajustado e com PMVG 18%. OBS: A cladribina não se encontra desonerada de ICMS.

² Lista de preços de medicamentos - Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) ICMS 18%, da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), 07 de fevereiro de 2023;

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

No dossiê, o valor proposto pelo demandante foi de R\$ 3.868,95 por comprimido, que corresponderia a um desconto de aproximadamente 52,28% frente ao PMVG 0% (R\$ 8.107,83, CMED em fevereiro de 2023) pois a cladribina oral goza de isenção de PIS/COFINS, sendo um produto de lista positiva e considerou a desoneração de ICMS após incorporação do produto. No entanto, o uso do PMVG 0% não é recomendado, e o desconto de 52,28% foi realizado sobre o PMVG 0% desatualizado, no momento da análise. Desta forma, no Quadro 3, podemos observar os valores ajustados, utilizados na avaliação econômica, com o desconto de 52,28% sobre o PMVG 18% atualizado, no valor de R\$ 4.982,45 por comprimido.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

6. Evidências clínicas

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

6.1 Evidências apresentadas pelo demandante

O demandante realizou revisões sistemáticas para 3 cenários diferentes (Cladribina oral vs placebo; Natalizumabe vs placebo e Cladribina vs Natalizumabe), mas só será considerado as evidências que envolvem o cenário da incorporação, sendo assim o demandante construiu a seguinte pergunta de pesquisa para busca e seleção de evidências, cuja estruturação encontra-se na Tabela 1.

Mesmo entendendo que as evidências primárias de comparação com placebo fazem parte do contexto da pergunta e estarem sintetizadas na revisão sistemática em rede, estas evidências primárias não serão detalhadas neste documento.

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

População	Esclerose múltipla remitente recorrente altamente ativa
Intervenção (tecnologia)	Cladribina oral
Comparador	Natalizumabe
Desfechos (Outcomes)	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.
Tipo de estudo	Ensaio clínico randomizado, revisões sistemáticas com e sem meta-análises, comparações indiretas de ensaios clínicos randomizados.

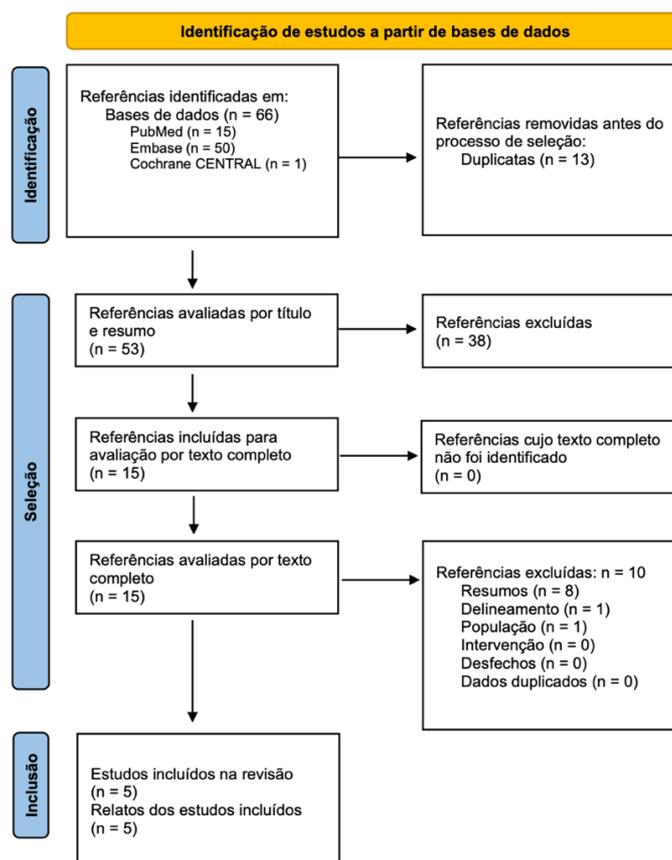
Pergunta: Cladribina oral é eficaz, seguro e custo-efetivo para o tratamento de pacientes com EMRR altamente ativa quando comparado ao natalizumabe?

O demandante realizou as buscas eletrônicas em 28 de novembro de 2022 nas bases de dados MEDLINE (via PubMed), Embase e Cochrane CENTRAL, de forma ampla e com descritores combinados para que a busca fosse altamente sensível. Não foram incluídos filtros com restrições de data e idioma de publicação. As estratégias de busca completas, para cada base de dados, são apresentadas no **Erro! Fonte de referência não encontrada.** e seguiu a estratégia PICO da REF_Ref88200179 \h * MERGEFORMAT Tabela 1. O fluxograma, elaborado pelo demandante, dos estudos selecionados se encontra na

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

Figura 2.

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



A secretaria executiva da CONITEC, mesmo entendendo que a estratégia de busca e seleção dos artigos estava adequada e seguia as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde(33), atualizou a busca nas bases de dados, no dia 28 de março de 2023 e não identificou estudos adicionais que contemplem a pergunta PICO desta demanda.

Após a realização da estratégia de busca nas bases de dados, foram identificadas 53 referências únicas, das quais 15 foram selecionadas para a avaliação do texto completo e 4 estudos foram selecionados como evidências deste dossiê.

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

Estudos selecionados pelo demandante	Avaliação da Secretaria-Executiva da Conitec	
	Incluídos	Excluídos - Motivos
Siddiqui e cols. 2018(34)	X	-

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

Berardi e cols. 2019(35)	X	-
Piasecka-Stryczyńska e cols. 2022(36)	-	NMA estudos observacionais e n pequeno nas comparações e população não específica: alto risco de viés
Śladowska e cols. 2022(37)	X	-
Pakpoor e cols., 2015(38)	X	-

6.2 Desfechos analisados pela evidência Clínica.

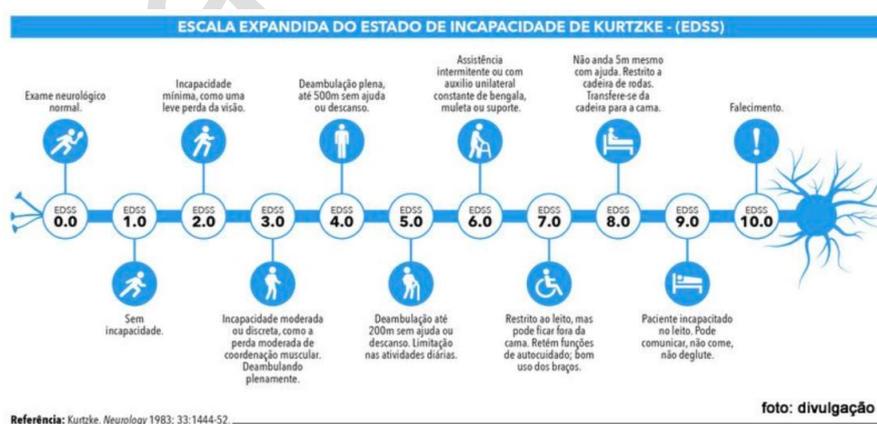
Após seleção dos estudos, identificamos que não há estudos clínicos de comparação direta (*head-to-head*) entre a cladribina oral vs natalizumabe. Assim, as evidências da comparação entre as tecnologias foram feita considerando a as revisões sistemáticas com metanálise de comparação indireta,(34).

Entre os objetivos do manejo no tratamento da doença está o controle dos surtos que levam a progressão da doença, e que também podem estar acompanhadas de alteração da imagem de RM que mostram avanço nas lesões no SNC.

Desta forma, a ocorrência do surto é o desfecho clinicamente relevante(39), e que impactam na escala expandida do estado de incapacidade (EDSS – do inglês *Expanded Disability Status Scale*, escala de 0 a 10, maiores valores indicam mais acometimento), Figura 3.

Outro desfecho secundário, mas importante, é a proporção de pacientes sem surto com progressão sustentada da incapacidade em um tempo determinado (3 e 6 meses), CDP3M e CDP6M. Desfechos de alteração de imagem na ressonância magnética (RM) também são consideradas relevantes pois indicam o avanço da doença, principalmente quando combinada com a ocorrência de surtos. O desfecho NEDA (do inglês, *No Evidence of Disease Activity*) tem surgido como uma medida de desfecho de eficácia por indicar a parada da progressão da doença em todas as suas formas.

Figura 3. Escala EDSS – escala expandida do estado de incapacidade



Fonte: Dossiê do demandante

Os resultados advindos da NMA de Siddiqui e cols.(39) realizaram uma metanálise de forma indireta os resultados dos ensaios clínicos com comparador placebo, e o tamanho do efeito estão apresentados na Tabela 2. Os valores mostram

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

que não houve diferença entre os desfechos analisados, note que o risco relativo (RR), o *Odds Ratio* (OR) e o *Hazard Ratio* (HR) são razões e desta forma, o valor 1 que está dentro do intervalo de confiança de 95% (IC95%) e dado o largo intervalo de confiança, há incerteza sobre qual tecnologia é superior, não inferior ou similar.

Tabela 2. Desfechos avaliados na revisão sistemática de Siddiqui e colaboradores(34) na população intention to treat (ITT), EMRR ativa.

Cladribina oral vs natalizumabe	
Taxa anualizada de surto	RR 1,22 (0,89 a 1,68)
CDP3M ^a	HR 1,10 (0,58 a 2,07)
CDP6M ^a	HR 1,21 (0,52 a 2,77)
NEDA ^a	OR 0,64 (0,35 a 1,12)
Pacientes livre de surtos	OR 0,90 (0,53 a 1,54)
EA	OR 2,70 (0,96 a 7,93)

^a Avaliado em 24 meses. Dados apresentados como estimativa de efeito (ICr 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.

Além disso, os dados apresentados na tabela acima são da população que foi denominada ITT (toda a população com EMRR ativa) e não são do subgrupo de EMRRaa, que é diferente na sua classificação em relação ao número de surtos no ano anterior e ter pelo menos 1 surto mesmo sobre tratamento de algum modificador do curso da doença no ano anterior, portanto, pacientes com menor atividade da doença compõe parte desta população ITT. No entanto, para a população específica de EMRRaa a NMA de Siddiqui e cols. não analisou nenhum desfecho por falta de dados neste subgrupo específico. Neste sentido, Berardi e cols. (35) realizaram uma análise de meta-regressão com modelos ajustados pelas características da linha de base da população ITT do estudo de metanálise de Siddiqui e cols. na tentativa de identificar os pacientes com alta atividade. Nem todos os desfechos puderam ser analisados, mas os desfechos taxa anualizada de surto, CDP3M e CDP6M foram realizadas e obtiveram resultados parecidos com a análise da população ITT, Tabela 3.

Tabela 3. Desfechos avaliados na revisão sistemática de Berardi e cols.(35) na população classificada como EMRR altamente ativa.

Cladribina oral vs natalizumabe	
Taxa anualizada de surto	RR 1,16 (0,88 a 1,53)
CDP3M ^a	HR 0,97 (0,58 a 1,63)
CDP6M ^a	HR 1,08 (0,53 a 2,21)

Os eventos adversos, na comparação entre Cladribina oral vs natalizumabe foram sintetizados de forma mais detalhada e por metodologia de NMA diferente do estudo de Siddiqui e cols(34), pelos autores Śladowska e cols em 2022(37), mas os ensaios clínicos randomizados(40–42) são os mesmos em ambas as revisões. Na Tabela 4 estão os

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

resultados sintetizados das diversas classificações dos eventos adversos. Além disso, Pakpoor e cols.(38) olharam para a taxa de câncer nos pacientes expostos aos medicamentos nos mesmos ensaios clínicos e encontraram que a taxa de câncer foi de 0,34% [IC95% 0,07 a 1,03] para o braço que usou Cladribina e de 0,8% [IC95% 0,27 a 1,91] para o braço que foi exposto ao natalizumabe.

Tabela 4. Desfechos avaliados na revisão sistemática de Śladowska e cols.(37) em pacientes com EMRR.

	Cladribina oral vs natalizumabe
	OR (IC 95%)
Eventos adversos (EA) qualquer	1,98 (0,93 a 4,19)
Eventos adversos sérios (EAS)	1,79 (0,98 a 3,30)
Descontinuação por EA	1,06 (0,29 a 3,86)
EA – Infecções	1,22 (0,80 a 1,88)
EA – Infecções sérias	1,16 (0,32 a 4,19)
EA – Nasofaringite	1,19 (0,73 a 1,94)
EA – Trato urinário	1,05 (0,38 a 2,93)
EA - Fadiga	1,23 (0,53 a 2,85)
EA – Dor de cabeça	2,81 (1,10 a 7,18)

6.3 Certeza geral das evidências

A qualidade das evidências, das revisões sistemáticas(34,43) analisadas, foram avaliadas utilizando a ferramenta Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) para metanálise em rede(44,45).

Inicialmente foi avaliada a evidência direta, constituída de três ensaios clínicos randomizados, um ECR de cladribina oral vs placebo (CLARITY study(46)) e dois ECR natalizumabe vs placebo (40,42). Os estudos são ECR, com baixo risco de viés, e desta forma a avaliação do GRADE para evidência indireta iniciou como alta, a comparação das características dos estudos pode ser vista na Tabela 5, para considerar os domínios aplicados na metodologia GRADE - risco de viés, inconsistência, evidência indireta (*indirectness*), viés de publicação e imprecisão.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

Tabela 5. Características dos ensaios clínicos envolvidos na metanálise de comparação indireta.

Nome do Estudo ou Autor	Fase do Estudo e Duração do cegamento	n randomizados [n que completou o estudo]	Tratamento [n avaliado]	Média idade [anos]	Média da duração da doença [anos]	EDSS Média [DP/EP]	% Mulheres	Previamente tratado, n [%]	Tratados com DMT, n [%]	Surtos no ano anterior, n [%]	Surtos em 2 anos anteriores, n [%]	Surtos no ano anterior Média [DP]
Polman e cols. [AFFIRM]	III, duplo-cego, 120 semanas	942 [856]	Natalizumabe 300mg a cada 4 sem [627]	35,6	NR	2,3 [1,2]	72	53 [8,5]	NR	621 [99,0]	NR	1,5
			Placebo [315]	36,7	NR	2,3 [1,2]	67	26 [8,3]	NR	309 [98,1]	NR	1,5
Giovannoni e cols. [CLARITY]	III, duplo-cego, 96 semanas	1326 [1165]	Cladribine 3,5 mg/kg [433]	37,9	NR	2,8 [1,2]	68,8	NR	113 [26,1]	433 [100]	NR	NR
			Placebo [437]	38,7	NR	2,9 [1,3]	65,9	NR	142 [32,5]	437 [100]	NR	NR
Saida e cols.	II, duplo-cego, 24 semanas	94 [89]	Natalizumabe 300mg a cada 4 sem [47]	37,7	5,9	2,5 [1,6]	72	117 [29]	117 [29]	NR	NR	2 [1,2]
			Placebo [47]	35,1	5,1	2,1 [1,5]	68	113 [27]	113 [27]	NR	NR	1,9 [1]

NR= Não relatado;

Na



Tabela 6 podemos observar os critérios de inclusão da amostra nos ECR, que difere um pouco da população indicada para incorporação no SUS. São pacientes com nível de atividade da doença mais leve, pois necessitavam ter apresentados 1 surto da doença no ano anterior e não há informação sobre o número de surtos em 2 anos anteriores e mesmo no estudo que analisou dados ajustados pela linha de base e classificou os pacientes como EMRR de alta atividade não é claro a definição que foi utilizada neste ajuste.

Versão preliminar

Tabela 6. Critério de inclusão da amostra de pacientes dos estudos que forneceram dados para a metanálise de comparação indireta

Estudo	Critério de inclusão
Polman et al. [AFFIRM]	Pacientes adultos (de 18 a 50 anos) com diagnóstico de EMRR, EDSS= 0 a 5,0, foram submetidos a ressonância magnética (RM) mostrando lesões consistentes com esclerose múltipla e tiveram pelo menos <u>uma recaída clinicamente documentada nos 12 meses anteriores</u> ao início do estudo foram incluídos.
Giovannoni e cols. [CLARITY]	Os pacientes eram elegíveis se tivessem recebido um diagnóstico de esclerose múltipla remitente-recorrente (de acordo com os critérios de McDonald), tivessem lesões consistentes com esclerose múltipla na ressonância magnética (MRI) (de acordo com os critérios de Fazekas), tivessem tido pelo menos <u>uma recaída dentro de 12 meses antes da entrada no estudo</u> , EDSS<5,5.
Saida et al.	Pacientes japoneses com idades (18 a 65 anos) com diagnóstico de EMRR conforme definido pelos critérios revisados de McDonald. EDSS<5,5. Os pacientes deveriam ter experimentado pelo menos <u>uma exacerbação clínica de EM no ano anterior</u> .

Um dos domínios que são avaliados na evidência indireta é o de intransitividade, que avalia possíveis diferenças entre os fatores preditivos de desfechos entre os estudos (cladribina oral em vs placebo e os estudos que avaliaram natalizumabe vs placebo). Se houvesse evidência proveniente da rede de evidência direta avaliaria-se o domínio incoerência, que é a diferença entre as estimativas diretas e indiretas, mas não há estudos de comparação direta para cladribina vs natalizumabe. E então, chega-se ao final do julgamento.

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 e também em relação ao cenário que a evidência está sendo analisada. Para a avaliação da intransitividade, podemos observar na Tabela 5, que foram semelhantes nos estudos AFFIRM, CLARITY e Saida e cols, mas parte dos pacientes podem ter a atividade da doença diferente da população do PICO deste relatório, desta forma, rebaixamos a evidência neste ponto. Algumas limitações foram observadas, no critério de imprecisão, é evidente um amplo intervalo de credibilidade, e no critério de evidência indireta, principalmente para o desfecho “Ausência de atividade da doença” que não foi analisada com dados ajustados e só há resultados da população ITT.



Tabela 7 está o *template* do GRADE mostrando os pontos descritos acima, com o julgamento separado por desfecho.

Algumas limitações foram observadas, no critério de imprecisão, é evidente um amplo intervalo de credibilidade, e no critério de evidência indireta, principalmente para o desfecho “Ausência de atividade da doença” que não foi analisada com dados ajustados e só há resultados da população ITT.

Versão preliminar

Tabela 7. Perfil de evidências sobre a eficácia do tratamento de pacientes com EMRRaa com cladribina, comparado a natalizumabe, a partir da metodologia GRADE.

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efeito		Certainty	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Cladribina	Natalizumabe	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Taxa anualizada de surtos (avaliado com: RR)												
3	ensaios clínicos randomizados	não grave ^a	não grave ^b	grave ^c	grave ^d	nenhum	60/433 (13.9%)	153/674 (22.7%)	RR 1.16 (0.88 para 1.53)	36 mais por 1.000 (de 27 menos para 120 mais)	⊕⊕○○ Baixa	CRÍTICO
Progressão da incapacidade sustentada em 6 meses (seguimento: média 24 meses; avaliado com: HR)												
2	ensaios clínicos randomizados	não grave ^a	não grave ^b	grave ^c	grave ^d	nenhum	443 participantes	674 participantes	HR 1.08 (0.53 para 2.21) [Progressão da incapacidade sustentada em 6 meses]	-- por 1.000 (de -- para --)	⊕⊕○○ Baixa	CRÍTICO
							-	0.0%		-- por 1.000 (de -- para --)		
Progressão da incapacidade sustentada em 3 meses (seguimento: média 24 meses; avaliado com: HR)												
3	ensaios clínicos randomizados	não grave ^a	não grave ^b	grave ^c	grave ^d	nenhum	443 participantes	674 participantes	HR 0.97 (0.58 para 1.63) [Progressão da incapacidade sustentada em 3 meses]	-- por 1.000 (de -- para --)	⊕⊕○○ Baixa	CRÍTICO
							-	0.0%		-- por 1.000 (de -- para --)		
Livre de surto (seguimento: média 24 meses; avaliado com: OR)												
2	ensaios clínicos randomizados	não grave ^a	não grave	grave ^c	grave ^d	nenhum	345/433 (79.7%)	454/627 (72.4%)	OR 0.90 (0.53 para 1.54)	22 menos por 1.000 (de 142 menos para 78 mais)	⊕⊕○○ Baixa	CRÍTICO
							-	0.0%		0 menos por 1.000 (de 0 menos para 0 menos)		

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efeito		Certainty	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Cladribina	Natalizumabe	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

Ausência de evidência de atividade da doença (seguimento: média 24 meses; avaliado com: OR)

2	ensaios clínicos randomizados	não grave ^a	não grave ^b	muito grave ^e	grave ^d	nenhum		0.0%	OR 0.64 (0.35 para 1.12)	1 menos por 1.000 (de 1 menos para 0 menos)	⊕○○○ Muito baixa	CRÍTICO
										0 menos por 1.000 (de 0 menos para 0 menos)		

Efeitos adversos (qualquer) (seguimento: média 24 meses; avaliado com: OR)

2	ensaios clínicos randomizados	não grave ^a	não grave ^b	não grave ^f	grave ^d	nenhum			OR 2.70 (0.35 para 7.93)	3 menos por 1.000 (de 8 menos para 0 menos)	⊕⊕⊕○ Moderada	IMPORTANTE
---	-------------------------------	------------------------	------------------------	------------------------	--------------------	--------	--	--	-----------------------------	--	------------------	------------

Evento adverso sério (seguimento: média 24 meses; avaliado com: OR)

2	ensaios clínicos randomizados	não grave ^a	não grave ^b	não grave ^f	grave ^d	nenhum			OR 1.79 (0.98 para 3.30)	2 menos por 1.000 (de 3 menos para 1 menos)	⊕⊕⊕○ Moderada	CRÍTICO
---	-------------------------------	------------------------	------------------------	------------------------	--------------------	--------	--	--	-----------------------------	--	------------------	---------

Descontinuação por evento adverso (seguimento: média 24 meses; avaliado com: OR)

2	ensaios clínicos randomizados	não grave ^a	não grave	não grave ^f	grave ^d	nenhum			OR 1.06 (0.29 para 3.86)	1 menos por 1.000 (de 4 menos para 0 menos)	⊕⊕⊕○ Moderada	IMPORTANTE
---	-------------------------------	------------------------	-----------	------------------------	--------------------	--------	--	--	-----------------------------	--	------------------	------------

CI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio; OR: Odds ratio; RR: Risk ratio

a. Os estudos incluídos apresentaram metodologia que cumprem os quesitos de baixo risco de viés para todos os domínios avaliados.

b. Não há dados de heterogeneidade calculada. Pois há apenas um estudo que avaliou a comparação cladribina vs placebo, e dois estudos que avaliaram a comparação natalizumabe vs placebo apresentaram resultados similares entre si, apesar da diferença no seguimento.

c. Apesar da estimativa do tamanho de efeito analisado com ajustes, separando uma análise especificamente de pacientes classificados como EMRR altamente ativa, há possibilidade de diferenças da população alvo no contexto do SUS. A saber, nível de atividade da doença, tratamentos prévios e nível de incapacidade no momento (escala EDSS).

d. Como o número de estudos e consequentemente o número de indivíduos expostos aos medicamentos não são grandes, o Intervalo de credibilidade são largos

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

e. A população ITT mistura níveis de atividade da doença, tratamentos prévios e nível de disfunção (escore EDSS)

f. 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

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.



7. Evidências econômicas

7.1 Evidências de estudos econômicos

O demandante realizou 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 8 relevantes para a questão de pesquisa. No entanto modelos de outros países ajudam na modelagem, no entanto, os custos e o sistema de saúde podem ser muito diferentes, desta forma, detalhes desta revisão não serão avaliados por esta comissão e podem ser acessados no dossiê do demandante.

No entanto, importante observar nos achados da busca por estudos econômicos que a análise de custo-efetividade da cladribina no tratamento da EMRR foi o modelo mais utilizado nos estudos, 75%, e somente 25% dos estudos identificados, são estudos de custo-minimização.

7.2. Avaliação econômica

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

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

Parâmetro	Especificação	Comentários
Tipo de estudo	Custo-minimização	O demandante apresentou metanálise indireta na comparação entre a cladribina vs natalizumabe, com resultados de não diferença entre as tecnologias. Desta forma, justificando a escolha do modelo. No entanto, há limitações que colocam incerteza se este é o modelo mais adequado para a análise econômica.
Alternativas comparadas (Tecnologia/intervenção Comparador)	Cladribina oral x Natalizumabe	Adequado, seguindo o atual PCDT-EM
População em estudo e Subgrupos	Esclerose Múltipla Remitente-Recorrente (EMRR) altamente ativa	Adequado, seguindo o atual PCDT-EM
Desfecho(s) de saúde utilizados	Custos de aquisição e administração de medicamentos, monitoramento e efeitos adversos	Assumindo o pressuposto de não superioridade/inferioridade comparado ao natalizumabe, está adequado.
Horizonte temporal	10 anos	O horizonte temporal é sensível para análise, dado a posologia da cladribina que

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

		é realizada nos 2 primeiros anos de tratamento. Além disso, o seguimento de falha a cladribina não está adequado para o atual PCDT-EM. Pelo entendimento do dossiê, a cladribina seria opção de 1ª linha de tratamento e a recorrência não teria como posologia o uso do natalizumabe e sim o alentuzumabe.
Taxa de desconto	5%	Adequado, pois está dentro da recomendação das diretrizes metodológicas
Perspectiva da análise	Sistema Único de Saúde do Brasil (SUS)	Adequado, seguindo o atual PCDT-EM
Medidas da efetividade	Taxa de surto. Foi assumido que é similar ao atual tratamento preconizado pelo PCDT-EM	A não superioridade/inferioridade comparativa ao natalizumabe ainda tem qualidade da evidência muito baixa.
Medidas e quantificação dos desfechos baseados em preferência (utilidades)	Não se aplica.	Foi apresentado o desfecho em diferença monetária em reais (R\$), estudo de custo-minimização.
Estimativa de recursos despendidos e de custos	- Cladribina R\$ 60.762,10 ± 12.949,30 por ano, (posologia são 2 anos de tratamento) para cada paciente.	Os custos não devem ser comparados de forma direta, pois a posologia é diferente de cada tecnologia
Unidade monetária utilizada, data e taxa da conversão cambial (se aplicável)	Não se aplica, dados apresentados em moeda local. Real (R\$)	Adequado
Método de modelagem	Custo-minimização	A análise de custo-minimização tem sido tema de debate, pois assumir similaridade entre a eficácia das tecnologias não é de fácil conclusão/aceitação, principalmente quando a evidência ainda contém incertezas.
Pressupostos do modelo	- Não diferença entre Cladribina (I) e Natalizumabe (C). - Falha da cladribina o paciente receberia a indicação do natalizumabe	Na falha da cladribina, o natalizumabe não deveria ser o medicamento de escolha, e sim o alentuzumabe.
Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio	Univariada	É recomendado uso de método probabilístico em conjunto com univariada.

Uma análise de custo-minimização foi desenvolvida com base na eficácia similar da cladribina oral e o natalizumabe no tratamento da EMRRaa, pois foi assumido que os desfechos são similares na prática clínica. 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. A falha terapêutica, foi assumida quando o paciente tem um novo surto da doença, que é mais sensível/precoce que o critério do PCDT vigente, que se considera falha terapêutica a incidência de pelo menos um surto e evidência de no mínimo quatro novas lesões em T2 ao exame

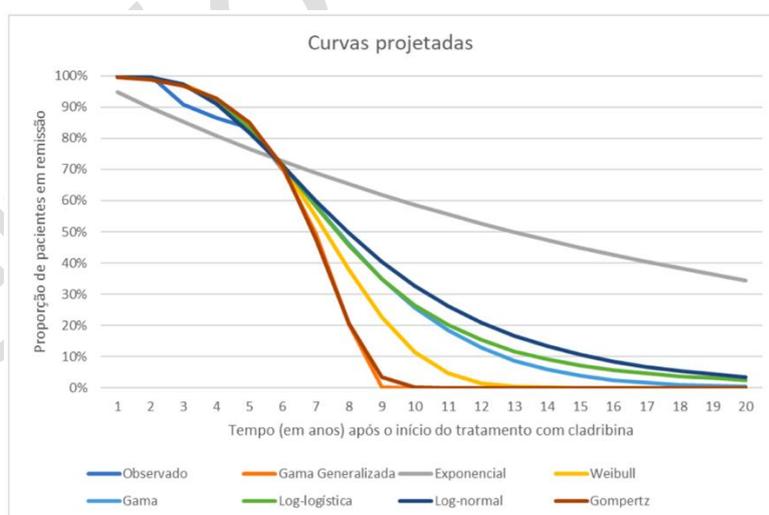
Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

de RM no período de um ano, durante tratamento medicamentoso adequado. No entanto, após discussão com especialista a Conitec entendeu que o uso do natalizumabe na falha a cladribina, colocaria os pacientes sob maior risco do desenvolvimento de LEMP, e assim o alentuzumabe seria o tratamento de escolha para este cenário.

Para o comparador, natalizumabe, foi assumido que pacientes em uso de natalizumabe não iriam apresentar falha terapêutica ao longo do modelo, no entanto, apesar da taxa de falha ser relativamente baixa, o alentuzumabe deveria ser o tratamento de escolha.

O horizonte temporal foi definido, pelo demandante, em 10 anos. A justificativa para essa escolha é que o estudo CLASSIC-MS mostra resultados com mediana de 10,9 anos da manutenção da efetividade do tratamento em 55,8% dos pacientes e foi apresentado uma análise de sensibilidade 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, que tinham dados disponíveis até o sexto ano, e desta forma foi realizada uma extrapolação dos dados com uma curva de distribuição para os demais períodos (testadas as distribuições: exponencial, gama, gama generalizada, Gompertz, log-logística, log-normal e Weibull, Figura 4), a log-normal foi utilizada no caso base, pois o ajuste visual estava mais adequado nos seis primeiros anos de dados de vida real e a 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. Uma análise de sensibilidade foi apresentada com as diferentes distribuições de forma a avaliar a consistência dos resultados. A falha foi atribuída na metade do intervalo (ciclo), ou seja, após seis meses.

Figura 4. 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: Dossiê do demandante.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

Os dados demográficos são importantes para a análise devido a posologia da cladribina oral ter relação com o peso dos indivíduos, Tabela 8. Detalhes dos custos de acompanhamento clínico e de manejo das complicações podem ser encontrados no dossiê do demandante.

Tabela 8. Parâmetros utilizados no modelo de custo-minimização.

Parâmetro	Valor	Fonte
Sexo feminino	73,3%	Ministério da Saúde (47)
Peso	Homens: 74,6 ± 13,9 kg Mulheres: 63,8 ± 13,9 kg	IBGE – POF 2008-9 111 CLARITY (46)
Taxa de falha (cladribina oral)	Ano 3: 9,3%; Ano 4: 4,2%; Ano 5: 3,2%; Ano 6: 13,4%	NICE 2019 (48)
Custo cladribina oral (10mg)	R\$ 3.868,95	Valor proposto
Custo natalizumabe (300mg)	R\$ 1.843,25	Ministério da Saúde (49)
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)

Na Tabela 9 e Tabela 10 estão apresentados os custos anuais com cada alternativa da análise, sem custos de acompanhamento clínico e de manejo das complicações (os custos de acompanhamento clínico e de manejo das complicações estão na Tabela 8). O detalhamento é relevante, devido a posologia de cada medicamento, sendo que os custos da cladribina ocorrerem nos dois primeiros anos e seriam somados aos custos do natalizumabe nos pacientes que apresentarem falha, no cenário encaminhado pelo demandante, ou ao alentuzumabe no cenário identificado como mais correto, e os custos do braço natalizumabe ocorrem em todos os anos que o medicamento estiver sob uso.

O alentuzumabe tem a seguinte posologia: dose recomendada de alentuzumabe é 12 mg/dia, administrada por infusão intravenosa por dois ou mais ciclos de tratamento, sendo o tratamento inicial com dois ciclos (primeiro ciclo de tratamento = 12 mg/dia, durante cinco dias consecutivos [dose total de 60 mg]; e o segundo ciclo de tratamento = 12 mg/dia, durante três dias consecutivos [dose total de 36 mg], administrados doze meses depois do primeiro ciclo de tratamento). Além disso, ciclos adicionais, conforme necessidade, podem ser administrados (terceiro ou quartos ciclos de tratamento = 12 mg/dia, durante três dias consecutivos [dose total de 36 mg], administrados pelo

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

menos 12 meses depois do tratamento anterior). Atualmente o alemtuzumabe está sendo comprado pelo valor de R\$ 9.648,54 com 12 mg de alemtuzumabe. Desta forma, para o tratamento de 2 anos iniciais, o custo do tratamento seria de R\$ 96.485,40.

Tabela 9. Custo anual (anos 1 e 2) com o tratamento com cladribina oral, sem custos de acompanhamento clínico e de manejo das complicações.

Peso (kg)	Comprimidos/ano	Custo anual (anos 1 e 2)
< 49,9	8	R\$ 39.859,60
50 – 59,9	10	R\$ 49.824,50
60 – 69,9	12	R\$ 59.789,40
70 – 79,9	14	R\$ 69.754,30
80 – 89,9	15	R\$ 74.736,75
90 – 99,9	17	R\$ 84.701,65
100 – 109,9	19	R\$ 94.666,55
≥ 110	20	R\$ 99.649,00

Tabela 10. Custos anual com natalizumabe, sem custos de acompanhamento clínico e de manejo das complicações.

Medicamento	Custo medicamento	Custo administração	Custo por dose	Frequência de administração	Custo anual
Natalizumabe 300mg	R\$ 1.843,25	R\$ 6,93	R\$ 1850,18	A cada 28 dias	R\$ 24.134,94

7.2.1 Resultados

O demandante realizou uma simulação estocástica, 5.000 simulações, para obter o valor médio do consumo de cladribina, com o uso das características populacionais do Brasil. Desta forma, o consumo médio de cladribina oral foi de $12,23 \pm 2,57$ comprimidos anuais. Assim, o custo anual com a alternativa do uso de cladribina oral foi de R\$ 60.935,36 nos anos 1 e 2, passando a ser de R\$ 311,08 nos anos subsequentes nos pacientes que não apresentaram falha terapêutica e o custo anual com o uso de natalizumabe, considerando o medicamento, administração, acompanhamento clínico e eventos adversos, o total foi estimado em R\$ 24.882,82.

O custo absoluto em 10 anos, sem desconto e com desconto de 5%, pode ser observado na Tabela 11. O uso de cladribina oral promoveu uma economia de R\$ 61.360,13 no custo sem desconto e uma economia de R\$ 35.483,57 na análise com 5% de desconto em 10 anos, no modelo encaminhado pelo demandante.

Tabela 11. Resultados da análise de custo-minimização, encaminhado pelo demandante, com uso de natalizumabe na falha a cladribina.

Custo: sem desconto

Custo: Desconto 5%

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

Cladribina oral	R\$ 187.468,04	R\$ 166.261,88
Natalizumabe	R\$ 248.828,17	R\$ 201.745,45
Diferença	-R\$ 61.360,13	-R\$ 35.483,57

O custo absoluto em 10 anos, sem desconto e com desconto de 5%, pode ser observado na Tabela 12. O uso de cladribina oral promoveu uma economia de R\$ 1.426,61 no custo sem desconto e um custo incremental de R\$ 7.404,40 na análise com 5% de desconto em 10 anos, no cenário com uso do alentuzumabe na falha da cladribina.

Tabela 12. Resultados da análise de custo-minimização, novo cenário, com uso de alentuzumabe na falha a cladribina.

	Custo: sem desconto	Custo: Desconto 5%
Cladribina oral	R\$247.401,56	R\$209.149,84
Natalizumabe	R\$ 248.828,17	R\$ 201.745,45
Diferença	-R\$1.426,61	R\$7.404,40

7.3 Análise de sensibilidade

O demandante realizou quatro diferentes análises de sensibilidade univariadas: a) considerando apenas os custos diretos das tecnologias; b) Considerando fator de correção e custos da tabela SIGTAP; c) considerando diferentes distribuições na parametrização das curvas de falha terapêutica d) considerando diferentes horizontes temporais. Importante salientar que o valor da cladribina foi ajustado para PMVG 18% atualizados, utilizando o desconto encaminhado pelo demandante. Abaixo estão apresentadas as análises mais relevantes da análise de sensibilidade.

O demandante encaminhou simulação do cenário com horizonte temporal de 5 e 20 anos, que estão apresentados na Tabela 13, com a simulação utilizando o ajuste do PMVG 18%.

Tabela 13. Resultados da análise de custo-minimização considerando diferentes horizontes temporais, com valor ajustado para PMVG 18%.

	5 anos	10 anos	20 anos
Cladribina oral	R\$127.100,76	R\$ 166.261,88	R\$272.775,42
Natalizumabe	R\$113.116,06	R\$ 201.745,45	R\$325.599,65
Diferença	R\$11.786,39	-R\$ 35.483,57	-R\$52.824,22

No entanto, foi realizado uma análise com cenário utilizando o alentuzumabe na falha da cladribina, Tabela 14.

Tabela 14. Resultados da análise de custo-minimização considerando diferentes horizontes temporais, com valor ajustado para PMVG 18% sob o cenário do alentuzumabe na falha a cladribina.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

	5 anos	10 anos	20 anos
Cladribina oral	R\$133.364,92	R\$209.149,84	R\$416.686,05
Natalizumabe	R\$113.116,06	R\$ 201.745,45	R\$325.599,65
Diferença	R\$20.248,86	R\$7.404,40	R\$91.086,40

Os resultados da análise com o uso das diversas distribuições que foram utilizadas para estimar as falhas estão resumidas na Tabela 15, pelo valor da economia em uma simulação de 10 anos.

Tabela 15. Resultados da análise de custo-minimização considerando diferentes distribuições para a parametrização da curva de falha terapêutica, cenário encaminhado pelo demandante (natalizumabe) e cenário com uso do alentuzumabe na falha a cladribina.

Distribuição	Economia em 10 anos com uso de cladribina oral	Alentuzumabe
Gama Generalizada	R\$ 19.493,00	R\$38.784,93
Exponencial	R\$ 45.308,13	-R\$11.875,71
Weibull	R\$ 28.032,21	R\$22.027,24
Gama	R\$ 33.183,77	R\$11.917,62
Log-logística	R\$ 33.134,40	R\$12.014,50
Log-normal	R\$ 35.483,57	R\$7.404,40
Gompertz	R\$ 19.794,10	R\$38.194,05

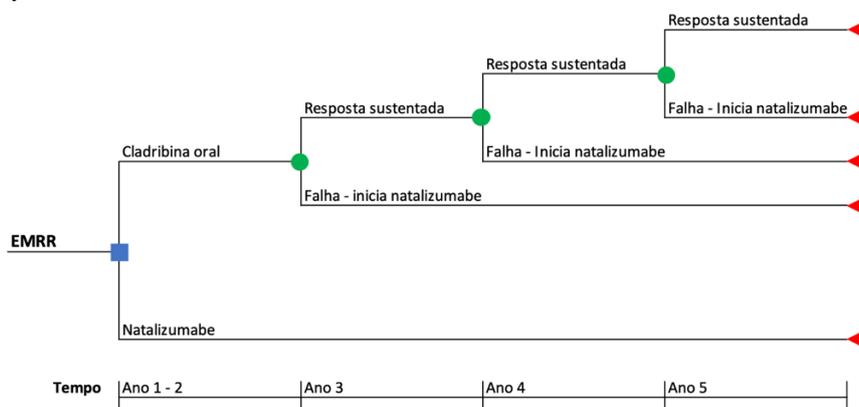
7.4 Impacto orçamentário

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

No cenário alternativo, encaminhado pelo demandante, 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, foi assumido pelo demandante que o paciente passará a utilizar natalizumabe caso haja um novo surto da doença. De forma a simplificar o modelo, foi assumido de forma conservadora que pacientes que farão uso de natalizumabe não irão apresentar falha terapêutica ao longo do modelo. O modelo, encaminhado pelo demandante, está ilustrado na Figura 5.

Figura 5. Estrutura do modelo de avaliação de custos e de impacto orçamentário.

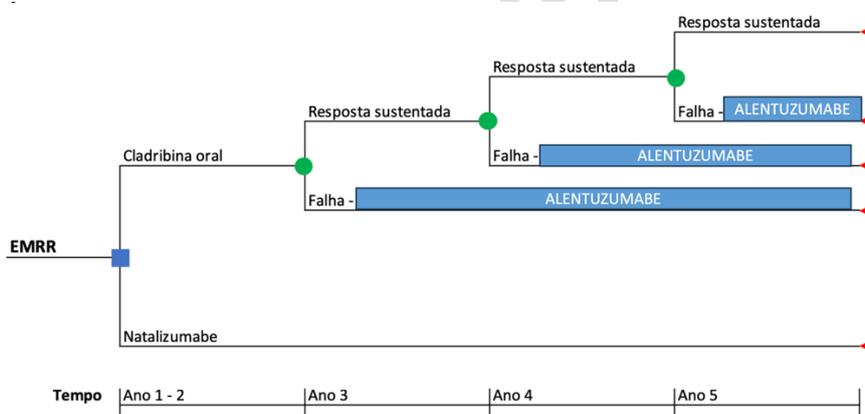
Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.



Fonte: Dossiê do demandante, elaborado pelo demandante

No entanto, após discussão com especialista, a Conitec entendeu que o uso do natalizumabe na falha da cladribina não é a melhor representação da realidade, pois o retorno ao uso do natalizumabe em pacientes sob risco de LEMP, teriam risco aumentado de LEMP com uso do natalizumabe após o uso da cladribina. Desta forma, a Figura 6, mostra como ficaria o cenário.

Figura 6. Estrutura do modelo de avaliação de custos e de impacto orçamentário, modificado para o cenário com alentuzumabe.



Fonte: Dossiê do demandante, modificado para o novo cenário com alentuzumabe

Os dados de custos foram apresentados no capítulo da análise de custo minimização.

A população elegível ao tratamento foi determinada por meio de uma abordagem por demanda aferida combinada com dados epidemiológicos. Para isso, o demandante recorreu a base de dados do DATASUS. O demandante utilizou dados a partir de junho de 2017, que constavam 14.129 pacientes em tratamento e em junho de 2022 esse número passou a ser de 21.144, mostrando um incremento anual da ordem de 8,4%. Desta forma, foi estimado a população de 2024 a 2028, período simulado pelo modelo. Além disso, através de uma estimativa epidemiológica, foi assumido que 11% dos pacientes possuem doença em alta atividade, sendo elegíveis para

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

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, foi estimado uma a população potencial de entrada no modelo de 2.733 pacientes para 2024, chegando a 3.481 em 2028, Tabela 16.

Tabela 16. População alvo - projeção (2023-2028).

Ano	Pacientes com EMRR	Pacientes com alta atividade (11%)
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

Um estudo realizado pelo CMATS do MS utilizou dados administrativos e nacionais de dispensação, extraídos da Sala Aberta de Situação de Inteligência em Saúde (Sabeis), referentes ao período de janeiro de 2017 a dezembro de 2022. Para essa análise foi utilizado o dado atualizado em maio de 2023. A Sala Aberta de Situação em Saúde (Sabeis) é originado dos dados abertos do Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS (SIA/SUS), unindo todos os subsistemas disponíveis, a fim de se obter dados individualizados e anonimizados dos procedimentos registrados na Autorização de Procedimentos Ambulatoriais (Apac).

Os critérios de elegibilidade foram todos os usuários que tinham o registro de retirada de medicamentos Componente Especializado em Assistência Farmacêutica (Ceaf), conforme o SIGTAP, e que a Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com a Saúde (CID-10) era da esclerose múltipla, conforme código G35. Foram excluídos todos os registros que não havia a identificação criptografada do usuário ou que não tinham quantidade aprovada.

Realizou-se uma análise descritiva para verificar a quantidade de usuários totais e novos em uso de natalizumabe ou alentuzumabe para o tratamento da esclerose múltipla por ano. Em seguida, verificou-se a quantidade de usuários totais e novos para todos os medicamentos do Ceaf por ano. Para tal, utilizou-se o PostgreSQL 4.2 para a modelagem dos dados.

Os resultados deste levantamento de dados estão mostrados na Tabela 17 e são dos anos de 2017 até 2022.

Tabela 17. Quantidade de usuários totais em uso de natalizumabe para o tratamento da esclerose múltipla por ano, entre 2017 e 2022, no Sistema Único de Saúde.

Fármacos	2017	2018	2019	2020	2021	2022
Natalizumabe 300mg (por frasco-ampola)	2.600	2.831	2.865	3.045	4.057	5.204

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

Como os dados de crescimento foram muito diferentes entre os anos, utilizamos a mediana de aumento anual, 8,2%, para estimar os potenciais usuários da cladribina para ano de 2024 com 6.086 pacientes e chegando a 8.328 em 2028, Tabela 18. No entanto, não é possível distinguir os usuários de natalizumabe que o utilizam como terceira linha de tratamento para esclerose múltipla de baixa ou moderada atividade daqueles que o utilizam como primeira linha para alta atividade. Desta forma, deixamos os dados explícitos para mostrar que o número de usuários potenciais de cladribina pode extrapolar, em quase 2 vezes, se não utilizado com a indicação proposta neste relatório.

Tabela 18. Quantidade de potenciais usuários de natalizumabe, estimado, para o tratamento da esclerose múltipla por ano, entre 2024 e 2028, no Sistema Único de Saúde.

Fármacos	2024	2025	2026	2027	2028
Natalizumabe 300mg (por frasco-ampola)	6.086	6.582	7.119	7.700	8.328

Para estimar a taxa de adoção da cladribina, foi considerado pelo demandante que:

- Há 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, foi utilizado a estimativa de 57% de prevalência do vírus JC na população. Dessa forma, estima-se que 38,2% ($0,671 * 0,57$) dos casos prevalentes sejam pacientes com indicação clínica de cladribina oral, com alta probabilidade de switch terapêutico.

- Para os casos incidentes, o demandante consideramos que o natalizumabe e a cladribina oral terão participação de mercado semelhante de 50% cada.

Em resumo, na análise do impacto orçamentário apresentada pelo demandante, o pressuposto é que somente os pacientes que estão em uso de natalizumabe a mais de 2 anos e que apresentem o teste positivo para o vírus JC irão migrar para o uso de cladribina, além do compartilhamento de 50% dos novos casos.

Tabela 19. Estimativa de pacientes em uso de cladribina oral e natalizumabe, estimado pelo demandante.

	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				

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

Uso de natalizumabe	1558				
Share dos pacientes entrantes		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%

7.4.1 Resultados da análise do impacto orçamentário

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. O custo médio de tratamento com a estratégia de início com cladribina oral foi de R\$ 139.786,55 em 5 anos. O custo anual é apresentado na Tabela 20.

Tabela 20. Custo médio anual por paciente.

	Cladribina oral	Natalizumabe	Diferença ajustada (PMVG 18%)
Ano 1	R\$ 61.353,46	R\$ 24.882,82	R\$36.470,65
Ano 2	R\$ 61.353,46	R\$ 24.882,82	R\$36.470,65
Ano 3	R\$ 2.569,22	R\$ 24.882,82	-R\$22.313,59
Ano 4	R\$5.928,18	R\$ 24.882,82	-R\$18.954,64
Ano 5	R\$7.834,95	R\$ 24.882,82	-R\$17.047,87
Média anual	R\$27.807,85	R\$ 24.882,82	R\$2.925,04
Total	R\$ 139.039,27	R\$ 124.414,09	R\$ 14.625,19

Para a análise do cenário base (taxa de adoção de 38,2% casos prevalentes e de 50% casos incidentes), a população dos cenários atual e alternativo, de acordo com o medicamento em uso, estão apresentados na Tabela 21.

Tabela 21. Estimativa do número de pacientes em uso de natalizumabe e de cladribina oral no SUS (2024 a 2028).

	2024	2025	2026	2027	2028
Cenário atual					
Pacientes	2733	2963	3211	3481	3774
Tratados com natalizumabe	2733	2963	3211	3481	3774
Tratados com cladribina oral	0	0	0	0	0
Cenário alternativo					
Pacientes	2733	2963	3211	3481	3774
Tratados com natalizumabe	1664	1779	1903	2038	2184
Tratados com Cladribina	1069	1184	1308	1443	1589
Ano 1 (2024)	1069	115	124	135	146

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

Ano 2 (2025)	1069	115	124	135
Ano 3 (2026)		1069	115	124
Ano 4 (2027)			1069	115
Ano 5 (2028)				1069

Baseado nessas projeções populacionais e nos custos dos medicamentos, o cenário alternativo teria um impacto orçamentário de R\$ 38.986.875,00 e de R\$ 43.173.183,00 no primeiro e no segundo ano após incorporação e uma economia de aproximadamente R\$ 14 milhões nos anos consecutivos. Desta forma, ao longo dos 5 anos, um custo incremental de quase R\$ 41 milhões em 5 anos, no cenário proposto pelo demandante, que faz uso do natalizumabe na falha da cladribina, Tabela 22.

Tabela 22. Estimativa do impacto orçamentário (R\$) da incorporação da cladribina oral no SUS (2024 a 2028), cenário com natalizumabe na falha da cladribina.

	2024	2025	2026	2027	2028
Cenário atual					
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
Cenário alternativo					
Custo natalizumabe	41.404.982	44.261.173	47.357.284	50.713.469	54.351.573
Custo cladribina oral^a	65.586.440	72.628.938	17.423.049	15.790.987	26.621.445
Pacientes no ano 1	65.586.440	7.042.499	7.634.069	8.275.330	8.970.458
Pacientes no ano 2	0	65.586.440	7.042.499	R\$7.634.069	8.275.330
Pacientes no ano 3	0	0	2.746.482	294.910	319.682
Pacientes no ano 4	0	0	0	R\$6.337.184	680.470
Pacientes no ano 5	0	0	0	0	4.259.462
Total cenário alternativo	106.991.422	116.890.112	64.780.333	73.254.961	80.973.018
Impacto orçamentário	38.986.875	43.173.183	-15.128.817	-13.366.558	-12.924.709
Impacto orçamentário em 5 anos	R\$ 40.739.973				

No entanto, é importante que seja considerado o cenário com o uso do alentuzumabe, que mostra um custo incremental de R\$ 59.151.723,00 acumulado em 5 anos, Tabela 23.

Tabela 23. Estimativa do impacto orçamentário (R\$) da incorporação da cladribina oral no SUS (2024 a 2028), cenário com alentuzumabe na falha da cladribina.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

	2024	2025	2026	2027	2028
Cenário atual					
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
Cenário alternativo					
Custo natalizumabe	41.404.982	44.261.173	47.357.284	50.713.469	54.351.573
Custo cladribina oral ^a	65.586.440	72.628.938	17.423.049	15.790.987	26.621.445
Pacientes no ano 1	65.586.440	7.042.499	7.634.069	8.275.330	8.970.458
Pacientes no ano 2	0	65.586.440	7.042.499	7.634.069	8.275.330
Pacientes no ano 3	0	0	9.800.748	10.977.510	1.140.778
Pacientes no ano 4	0	0	0		1.178.736
Pacientes no ano 5	0	0	0	0	13.015.831
Total cenário alternativo	106.991.422	116.890.112	71.834.599	78.652.756	86.932.707
Impacto orçamentário	38.986.875	43.173.183	-8.074.551	-7.968.763	-6.965.021
Impacto orçamentário em 5 anos	R\$ 59.151.723				

Análise de sensibilidade

O demandante realizou análise de sensibilidade com a taxa de falha da cladribina oral, com a taxa de adoção das tecnologias e com fator de correção de 2,8x na tabela SIGTAP como os principais aspectos de incerteza que podem modificar os resultados do modelo. De forma a explorar sua influência foi realizado análises de sensibilidade destas variáveis. Como o custo do medicamento é o fator mais relevante de todo o custo do tratamento, poucas modificações foram verificadas em relação ao fator de correção de 2.8x a tabela SIGTAP. Mas fatores como a taxa de adoção da tecnologia, dado a posologia facilitada e o número de pacientes que já estão em uso de natalizumabe atualmente no SUS, o número de pacientes simulados nesta análise pode ser bem diferente, e o impacto orçamentário poderia atingir um incremento no orçamento de mais de R\$ 100 milhões em 5 anos, se a incorporação não estiver bem delineada em relação a população de pacientes com EMRRaa.

8. Recomendações de outras agências de ATS

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

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) - Incorporado em 2019
- Scottish Medicines Consortium (SMC) – Incorporado em 2018

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) – Incorporado em 2018

- The Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS) e Pharmaceutical Management Agency (PHARMAC) – Incorporado em 2018

Tabela 24. Incorporação da cladribina oral pelas principais agências regulatórias

País, agência	Ano da incorporação	Indicação
Reino Unido, NICE (48)	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 (50)	2018	Pacientes com EMRR (segunda linha).
Escócia, SMC (51)	2018	Pacientes adultos com EMRR altamente ativa.
Irlanda, NCPE (52)	2018	Pacientes adultos com EMRR altamente ativa.

9. Monitoramento do horizonte tecnológico

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de se localizar medicamentos potenciais para o tratamento da esclerose múltipla remitente-recorrente (EMRR) altamente ativa. A busca foi realizada em 24 de março de 2023, utilizando-se as seguintes estratégias de busca:

CliniCalTrials: Highly active | Recruiting, Not yet recruiting, Active, not recruiting, Completed, Enrolling by invitation Studies | Interventional Studies | Relapsing Multiple Sclerosis | Adult, Older Adult | Phase 3, 4

Cortellis: Current Development Status (Indication (Multiple sclerosis) Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical)) AND Any Text ("Highly AND Active").

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

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

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

10. Perspectiva do paciente

A Chamada Pública nº 13, objetivando a inscrição de participantes para a Perspectiva do Paciente referente ao tema, ficou aberta entre 17 e 27 de abril de 2023. Cento e cinco pessoas se inscreveram. A escolha dos representantes titular e suplente para fazer o relato da experiência foi feita a partir de sorteio em plataforma online, cujo link foi disponibilizado para os participantes assistirem em tempo real. O sorteio também foi gravado e enviado posteriormente a todos os inscritos.

O representante titular, de 36 anos, relatou que descobriu a doença aos 35 anos, após apresentar uma neurite óptica que, disse, praticamente lhe deixou cego do olho esquerdo. No seu caso, a EM foi classificada como altamente ativa, por conta da existência de outras lesões e, também, porque a avaliação médica concluiu que, antes do diagnóstico, já havia ocorrido dois surtos em um período de seis meses.

Recebeu um prognóstico negativo, tanto por conta do gênero, uma vez que a doença costuma ser mais agressiva em homens, quanto da sua idade no momento em que a doença foi diagnosticada, considerada tardia em relação à média. Além disso, apresentava lesões em áreas consideradas “nobres”, como tronco encefálico e cerebelo.

O mau prognóstico indicava a necessidade de uso de um medicamento de alta eficácia desde o início. A primeira indicação que recebeu foi para uso do natalizumabe, disponível no SUS. Antes, porém, precisou fazer um exame para descartar infecção pelo vírus JC. O médico explicou que o uso do natalizumabe em pessoas infectadas pelo JC poderia provocar o surgimento da LEMP, doença cuja evolução costuma levar à incapacitação. Após diagnóstico positivo para a presença do JC, e diante do seu entendimento de que a LEMP poderia ser até mais grave do que a EM, resolveu procurar outras opções.

Ao buscar uma segunda opinião, o especialista consultado lhe apresentou outros medicamentos de alta eficácia, dentre os quais a cladribina lhe pareceu o mais interessante, especialmente por ser um tratamento não contínuo. Como possuía assistência médica privada e o medicamento não está disponível no SUS, resolveu levar o plano de saúde à justiça para obter o medicamento, conseguindo o acesso por meio de decisão liminar.

Em março deste ano, contou, completou um ano de tratamento com a cladribina. Mas existe a necessidade de fazer, pelo menos, mais um ano de tratamento, e a incerteza em relação à obtenção de mais uma vitória judicial sobre o plano de saúde lhe assusta. Neste sentido, informou que o processo ainda está correndo na justiça e que o plano de saúde está recorrendo da decisão provisória. A continuidade do tratamento ficará garantida, entretanto, se o medicamento se tornar disponível no SUS,

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

A longo do relato, o paciente fez algumas comparações entre a cladribina e o natalizumabe. Mencionou, por exemplo, a necessidade de ir todos os meses a um ambiente específico, possivelmente pelo resto da vida, para fazer a infusão com o natalizumabe. A cladribina, por outro lado, exige apenas a realização de dois ciclos anuais de cinco dias, por meio da ingestão de comprimidos, por um período de dois anos, com a possibilidade, segundo ele, de o tratamento ser encerrado após esse período.

Neste sentido, ele disse que o paciente crônico sonha com a cura e a cladribina é o medicamento que mais chega perto disso, o que traz também um conforto psicológico.

O paciente, que trabalha como professor de escola pública, mencionou que também pesou contra o uso do natalizumabe o aspecto profissional, pois teria de se afastar do trabalho por um dia todos os meses e isso traria prejuízos tanto em termos de seu planejamento quanto do aprendizado dos alunos. A cladribina, por sua vez, por ser de uso oral, envolve um procedimento bem mais simples e possível de fazer em casa, sem necessidade de interrupção das atividades cotidianas.

Finalizou seu relato dizendo que fez o primeiro ano de tratamento e se sente bem. Não sofreu com efeito adversos e que ressonâncias recentes mostraram que a doença está inativa e estabilizada.

Após o relato, um integrante do Comitê de Medicamentos perguntou ao paciente se ele havia conseguido recuperar a visão. Ele respondeu que durante cinco dias teve de fazer um tratamento chamado pulsoterapia, que exige o uso de doses elevadas de corticoides, após o qual, aos poucos foi recuperando a visão, que hoje está íntegra.

Outro questionamento veio de uma especialista presente na reunião. Na introdução da pergunta, ela comentou sobre a importância do tratamento ser apresentado de forma adequada ao paciente. Seguiu explicando que, quando o índice do JC é baixo, um procedimento usual é utilizar o natalizumabe por um tempo para controlar a doença e depois rever o JC. Perguntou, então, se o paciente havia recebido esta informação no momento da determinação do tratamento. O paciente respondeu que, além da sua preocupação em evitar a ausência mensal ao trabalho, seu exame acusou um índice alto de JC. Prosseguiu dizendo que, para quem não tem EM, é possível se apegar ao dado de que o risco de apresentar LEMP é baixo, mas para quem tem a doença é muito difícil conviver com esta insegurança. Finalizou dizendo que confiar no tratamento é importante e, neste sentido, iniciar o uso de um medicamento com o medo do desencadeamento de uma doença fatal é bastante complicado.

A participação do paciente pode ser vista aqui: [119ª Reunião da Conitec dia 31/05/2023 - Comitê de Medicamentos - Tarde](#)

11. Considerações finais

Não há evidências que a cladribina seja superior ou inferior ao natalizumabe, os estudos de revisão sistemática realizaram metanálise indireta na comparação e não encontraram diferença estatisticamente

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

significativa entre estas duas alternativas de tratamento para pacientes com esclerose múltipla remitente recorrente. Os resultados têm largo intervalo de confiança devido a poucos estudos incluídos na análise e a população envolvida na análise pode ser diferente em relação a atividade da doença, deixando as evidências com incertezas em relação ao verdadeiro tamanho do efeito da comparação realizada. Mesmo assim, o demandante assumiu o pressuposto de não diferença entre a cladribina e o natalizumabe e desenvolveu uma análise econômica com modelo de custo-minimização. Em relação ao preço do medicamento proposto (R\$ 3.868,95), com desconto de 52,3% sobre o PMVG 0%, existem dois pontos a serem considerados, o primeiro é que o PMVG utilizado estava desatualizado no momento desta análise, portanto, foi corrigido para o valor da tabela da CMED atual. Segundo é que a proposta de preço da empresa teve como base o PMVG 0%, no entanto, esse medicamento não é isento de ICMSm, portanto, para chegar no preço proposto corrigido (R\$ 4.982,45), foi utilizado o desconto 52,3% sobre o PMVG 18% atualizado da tabela CMED.

No desenvolvimento da modelagem, assumiu-se que os pacientes que falharam ao uso da cladribina passariam a usar o natalizumabe e no braço dos pacientes que usassem natalizumabe não haveria falha no tratamento, pressupostos estes que não estão de acordo com o atual PCDT de tratamento da esclerose múltipla. Após conversa com especialistas, a Conitec entendeu que o uso do natalizumabe não é adequado para o cálculo do custo do tratamento do cenário alternativo, na falha a cladribina e deveria ser utilizado o alentuzumabe. No entanto, como os pressupostos são conservadores em relação aos custos, a modificação destes pressupostos não parece modificar de forma significativa a análise de custo-minimização que mostra que a alternativa da cladribina como alternativa de tratamento como um custo incremental não significativo.

Em discussão com especialistas, analisado as evidências, o custo elevado da nova tecnologia, experiência acumulada com o uso do natalizumabe no SUS e a perspectiva do paciente, ficou evidente que a cladribina é uma alternativa para pacientes que são contraindicados ao uso do natalizumabe e o natalizumabe não deve ser retomado na falha a cladribina.

12. Recomendação preliminar da Conitec

Os membros do Comitê de Medicamentos da Conitec, presentes na 119ª Reunião Ordinária, realizada no dia 01 de junho de 2023, deliberaram que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação ao SUS da cladribina para tratamento de pacientes com esclerose múltipla remitente recorrente altamente ativa. Os membros da Conitec, consideraram que as evidências da eficácia da cladribina como alternativa ao tratamento da esclerose múltipla remitente recorrente altamente ativa são claras, mas com incerteza na comparação ao natalizumabe e, concordaram ainda, que a proposta de incorporação no

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

cenário proposto pelo demandante, não seja o ideal para o SUS. Discutiu-se a importância do posicionamento do demandante em relação aos aspectos econômicos encaminhados, para melhor entendimento dos cenários alternativos de incorporação ao SUS, e discussão entre os membros na próxima reunião, após o período de vigência da consulta pública.

Versão preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

13. Referências bibliográficas

1. Ford H. Clinical presentation and diagnosis of multiple sclerosis. *Clin Med (Lond)*. 2020 Jul 1;20(4):380–3.
2. Franciotta D, Salvetti M, Lolli F, Serafini B, Aloisi F. B cells and multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2008;7(9):852–8.
3. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. Vol. 372, *The Lancet*. Lancet; 2008. p. 1502–17.
4. Chitnis T. The Role of CD4 T Cells in the Pathogenesis of Multiple Sclerosis. Vol. 79, *International Review of Neurobiology*. Int Rev Neurobiol; 2007. p. 43–72.
5. Tizaoui K. Multiple sclerosis genetics: Results from meta-analyses of candidate-gene association studies. Vol. 106, *Cytokine*. Cytokine; 2018. p. 154–64.
6. Wallin MT, Culpepper WJ, Nichols E, Bhutta ZA, Gebrehiwot TT, Hay SI, et al. Global, regional, and national burden of multiple sclerosis 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol*. 2019 Mar 1;18(3):269–85.
7. Multiple Sclerosis International Federation. Atlas of MS - Number of people newly diagnosed with MS each year [Internet]. Available from: <https://www.atlasofms.org/chart/brazil/epidemiology/number-of-people-newly-diagnosed-with-ms>
8. Wallin MT, Culpepper WJ, Campbell JD, Nelson LM, Langer-Gould A, Marrie RA, et al. The prevalence of MS in the United States: A population-based estimate using health claims data. *Neurology*. 2019 Mar 5;92(10):E1029–40.
9. Da Gama Pereira ABCN, Sampaio Lacativa MC, Da Costa Pereira FFC, Papais Alvarenga RM. Prevalence of multiple sclerosis in Brazil: A systematic review. *Mult Scler Relat Disord*. 2015 Nov 1;4(6):572–9.
10. Entidade beneficente sem fins lucrativos. Associação Brasileira de Esclerose Múltipla (ABREM). 2021.
11. Kantarci O, Wingerchuk D. Epidemiology and natural history of multiple sclerosis: new insights. *Curr Opin Neurol*. 2006 Jun;19(3):248–54.
12. Multiple Sclerosis International Federation. Atlas of MS 2013 - Mapping multiple sclerosis around the world. 2013;1–28.
13. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Esclerose Múltipla. Brasília - DF; 2021.
14. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. 2018 Feb 1;17(2):162–73.
15. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 1983;33(11):1444–52.
16. Marques VD, Dos Passos GR, Mendes MF, Callegaro D, Lana-Peixoto MA, Comini-Frota ER, et al. Brazilian Consensus for the Treatment of Multiple Sclerosis: Brazilian Academy of Neurology and Brazilian Committee on Treatment and Research in Multiple Sclerosis. *Arq Neuropsiquiatr*. 2018 Aug 1;76(8):539–54.
17. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Atenção especializada à Saúde. Portaria Conjunta nº 03, de 05 de fevereiro de 2021: Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Esclerose Múltipla. 2020.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

18. 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 May 1;15(5).
19. Kalincik T. Multiple Sclerosis Relapses: Epidemiology, Outcomes and Management. A Systematic Review. *Neuroepidemiology*. 2015 Aug 20;44(4):199–214.
20. Cortese I, Chaudhry V, So YT, Cantor F, Cornblath DR, Rae-Grant A. Evidence-based guideline update: Plasmapheresis in neurologic disorders: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2011 Jan 18;76(3):294–300.
21. Jokubaitis VG, Spelman T, Kalincik T, Lorscheider J, Havrdova E, Horakova D, et al. Predictors of long-term disability accrual in relapse-onset multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2016 Jul 1;80(1):89–100.
22. Zintzaras E, Doxani C, Mprotsis T, Schmid CH, Hadjigeorgiou GM. Network analysis of randomized controlled trials in multiple sclerosis. *Clin Ther*. 2012 Apr;34(4):857–869.e9.
23. Haas J, Korporal M, Balint B, Fritzsching B, Schwarz A, Wildemann B. Glatiramer acetate improves regulatory T-cell function by expansion of naive CD4(+)CD25(+)FOXP3(+)CD31(+) T-cells in patients with multiple sclerosis. *J Neuroimmunol*. 2009 Nov 30;216(1–2):113–7.
24. Klotz L, Eschborn M, Lindner M, Liebmann M, Herold M, Janoschka C, et al. Teriflunomide treatment for multiple sclerosis modulates T cell mitochondrial respiration with affinity-dependent effects. *Sci Transl Med*. 2019 May 1;11(490).
25. Gold R, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Giovannoni G, Selmaj K, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2012 Sep 20;367(12):1098–107.
26. Cohen JA, Barkhof F, Comi G, Hartung HP, Khatri BO, Montalban X, et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2010 Feb 4;362(5):402–15.
27. Engelhardt B, Kappos L. Natalizumab: targeting alpha4-integrins in multiple sclerosis. *Neurodegener Dis*. 2008 Dec;5(1):16–22.
28. MINISTÉRIO DA SAÚDE. PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS ESCLEROSE MÚLTIPLA [Internet]. 2022 [cited 2022 Mar 13]. Available from: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt/arquivos/2022/portal_portaria-conjunta-no-1-pcdt_esclerose-multipla.pdf
29. Dunham SR, Schmidt R, Clifford DB. Treatment of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy Using Immune Restoration. *Neurotherapeutics*. 2020 Jul 1;17(3):955–65.
30. Biogen Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda. TYSABRI® natalizumabe [Bula]. 2021.
31. Fragoso YD, Mendes MF, Arruda WO, Becker J, Brooks JBB, Carvalho M de J, et al. Nearly one-half of Brazilian patients with multiple sclerosis using natalizumab are DNA-JC virus positive. *Arq Neuropsiquiatr*. 2013;71(10):780–2.
32. Merck S/A. Mavenclad® cladribina [Bula]. 2021.
33. Ministério da Saúde (Brasil). Secretária da Ciência-Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos. Brasília - DF: Ministério da Saúde; 2021. p. 122.
34. 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

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

- multiple sclerosis. *Curr Med Res Opin* [Internet]. 2018 Aug 3 [cited 2021 Nov 18];34(8):1361–71. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29149804/>
35. Berardi A, Siddiqui MK, Treharne C, Harty G, Wong SL. Estimating the comparative efficacy of cladribine tablets versus alternative disease modifying treatments in active relapsing-remitting multiple sclerosis: adjusting for patient characteristics using meta-regression and matching-adjusted indirect treatment comparison approaches. *Curr Med Res Opin* [Internet]. 2019 Aug 3 [cited 2021 Nov 18];35(8):1371–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30786783/>
 36. 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* [Internet]. 2022 [cited 2023 Mar 30];56(6):480–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36421066/>
 37. 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* [Internet]. 2022 Sep 1 [cited 2023 Mar 30];43(9):5479–500. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35713731/>
 38. 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. *Neurology(R) neuroimmunology & neuroinflammation* [Internet]. 2015 [cited 2023 Apr 9];2(6). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26468472/>
 39. Giovannoni G, Comi G, Cook S, Rammohan K, Rieckmann P, Sørensen PS, et al. A Placebo-Controlled Trial of Oral Cladribine for Relapsing Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine*. 2010 Feb 4;362(5):416–26.
 40. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Miller DH, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* [Internet]. 2006 Mar 2 [cited 2023 May 12];354(9):899–910. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16510744/>
 41. Giovannoni G, Comi G, Cook S, Rammohan K, Rieckmann P, Sørensen PS, et al. A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* [Internet]. 2010 Feb 4 [cited 2023 May 12];362(5):416–26. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20089960/>
 42. 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. *Mult Scler Relat Disord* [Internet]. 2017 Jan 1 [cited 2023 Mar 30];11:25–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28104251/>
 43. Berardi A, Siddiqui MK, Treharne C, Harty G, Wong SL. Estimating the comparative efficacy of cladribine tablets versus alternative disease modifying treatments in active relapsing-remitting multiple sclerosis: adjusting for patient characteristics using meta-regression and matching-adjusted indirect treatment comparison approaches. *Curr Med Res Opin* [Internet]. 2019 Aug 3 [cited 2021 Nov 18];35(8):1371–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30786783/>
 44. 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* [Internet]. 2014 Sep 24 [cited 2023 May 1];349. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25252733/>

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

45. Brignardello-Petersen R, Bonner A, Alexander PE, Siemieniuk RA, Furukawa TA, Rochweg B, et al. Advances in the GRADE approach to rate the certainty in estimates from a network meta-analysis. J Clin Epidemiol [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2023 Mar 30];93:36–44. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29051107/>
46. CONITEC — Português (Brasil) [Internet]. [cited 2022 Aug 24]. Available from: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>
47. National Institute for Health and Care Excellence [Internet]. Available from: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/evidencereviewgroupreportcc.pdf>
48. Saúde. BrasilM da. Secretaria de Ciência T e IED de C e T. Diretrizes metodológicas : elaboração de pareceres técnico-científicos. 2021. p. 1a edição eletrônica com atualizações da 4a edição.
49. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health [Internet]. Available from: <http://www.cadth.ca/en/products/methods-and-guidelines?q=time+horizon>
50. (SMC). SMC. SMC Advise: vedolizumab (Entyvio). 2015;
51. cladribine (Mavenclad) [Internet]. [cited 2023 Mar 30]. Available from: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/cladribine-mavenclad-fullsubmission-130018/>

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.



**MINISTÉRIO DA
SAÚDE**



DISQUE SAÚDE 136

