



CÂMARA DOS DEPUTADOS
Primeira-Secretaria

Ofício 1ªSec/RI/E/nº 887

Brasília, 08 de agosto de 2022.

A Sua Excelência o Senhor
MARCELO QUEIROGA
Ministro de Estado da Saúde

Assunto: **Requerimento de Informação**

Senhor Ministro,

Nos termos do art. 50, § 2º, da Constituição Federal, encaminho a Vossa Excelência cópia(s) do(s) seguinte(s) Requerimento(s) de Informação:

PROPOSIÇÃO	AUTOR
Requerimento de Informação nº 449/2022	Deputado Capitão Alberto Neto
Requerimento de Informação nº 452/2022	Deputado Capitão Alberto Neto
Requerimento de Informação nº 454/2022	Deputado Alexandre Padilha
Requerimento de Informação nº 455/2022	Deputada Talíria Petrone
Requerimento de Informação nº 459/2022	Deputado Marcelo Calero
Requerimento de Informação nº 467/2022	Deputado Carlos Veras
Requerimento de Informação nº 490/2022	Comissão de Seguridade Social e Família
Requerimento de Informação nº 494/2022	Deputado Ricardo Izar e outros
Requerimento de Informação nº 500/2022	Deputado Capitão Alberto Neto
Requerimento de Informação nº 504/2022	Deputada Tabata Amaral
Requerimento de Informação nº 521/2022	Deputada Adriana Ventura e outros
Requerimento de Informação nº 523/2022	Deputado Capitão Alberto Neto
Requerimento de Informação nº 525/2022	Deputado Túlio Gadêlha
Requerimento de Informação nº 535/2022	Deputado Elias Vaz
Requerimento de Informação nº 544/2022	Deputada Adriana Ventura e outros
Requerimento de Informação nº 545/2022	Deputada Erika Kokay
Requerimento de Informação nº 547/2022	Deputada Marília Arraes

Por oportuno, solicito, na eventualidade de a informação requerida ser de natureza sigilosa, seja enviada também cópia da decisão de classificação proferida pela autoridade competente, ou termo equivalente, contendo todos os elementos elencados no art. 28 da Lei nº 12.527/2011 (Lei de Acesso à Informação), ou, caso se trate de outras

- NOTA: os Requerimentos de Informação, quando de autorias diferentes, devem ser respondidos separadamente.

/DFO





CÂMARA DOS DEPUTADOS
Primeira-Secretaria

Ofício 1ªSec/RI/E/nº 887

Brasília, 08 de agosto de 2022.

hipóteses legais de sigilo, seja mencionado expressamente o dispositivo legal que fundamenta o sigilo. Em qualquer caso, solicito ainda que os documentos sigilosos estejam acondicionados em invólucro lacrado e rubricado, com indicação ostensiva do grau ou espécie de sigilo.

Atenciosamente,

Deputado LUCIANO BIVAR
Primeiro-Secretário

- NOTA: os Requerimentos de Informação, quando de autorias diferentes, devem ser respondidos separadamente.

/DFO



Documento assinado por: Dep. LUCIANO BIVAR
Selo digital de segurança: 2022-PZTR-YGFX-HYFD-MQYL

REQUERIMENTO DE INFORMAÇÃO Nº , DE 2022

(Do Sr. Ricardo Izar e outros)

Solicita ao Excelentíssimo Sr. Ministro da Saúde informações concernentes aos tratamentos para a Esclerose Múltipla ofertados no âmbito do Sistema Único de Saúde, e à não incorporação, pela CONITEC, da terapia para alta atividade da doença.

Senhor Presidente,

Requeiro a V.Ex^{a.}, com fundamento nos art. 49, inciso X, e art. 50, § 2º, da Constituição Federal, e na forma dos arts. 115 e 116 do Regimento Interno da Câmara dos Deputados, que sejam solicitadas ao Ministro da Saúde informações concernentes aos tratamentos para a Esclerose Múltipla ofertados no âmbito do Sistema Único de Saúde e à não incorporação, pela CONITEC, de terapia para alta atividade da doença:

1. O que é oferecido atualmente como alternativas de tratamento incorporado para esclerose remitente recorrente altamente ativa, pacientes que apresentam alto risco de LEMP por ter o vírus JCV+?
2. Considerando a recomendação final emitida pela CONITEC, em reunião realizada no dia 9 de junho de 2022, de não incorporação da cladribina oral, conforme consta da publicação da Pauta pós reunião e divulgação do vídeo da reunião no sítio eletrônico da Comissão, e considerando que os pacientes com esclerose múltipla são jovens e economicamente ativos, que alternativas terapêuticas de uso domiciliar o Ministério da Saúde pretende oferecer como tratamento aos pacientes com a doença altamente ativa?
3. Considerando que o contexto do tratamento da EMRR AA no Brasil, onde os pacientes que muitas vezes possuem mobilidade reduzida e moram longe dos centros de infusão precisam se deslocar todos os meses para receber seu tratamento, quais os critérios socioeconômicos e estudos utilizados para a recomendação de não incorporação, visto as vantagens trazidas pela cladribina oral como: eficácia



reconhecida por agências regulatórias e ATS em diversos países, economia para o sistema, apresentação e posologia que facilita a logística para a assistência farmacêutica, adesão ao tratamento, pontos estes necessários para retirar o paciente do sistema hospitalar em um momento que ainda estamos com aumento de casos de Covid-19?

4. Como as contribuições feitas em consulta pública pelas sociedades médicas, associações de pacientes, pacientes, cuidadores e Secretarias Estaduais foram consideradas pela CONITEC, visto que, de acordo com as 1.008 contribuições realizadas na Consulta Pública nº23/2022, 100% discordaram da recomendação preliminar desfavorável de recomendação de não incorporação de cladribina oral?

JUSTIFICAÇÃO

A esclerose múltipla (EM) é uma doença que acomete o sistema nervoso central (SNC), apresentando-se através de lesões desmielinizantes e inflamatórias. Geralmente acomete adultos em idade produtiva e é uma das principais causas de incapacidade nesta população.

Estima-se que no Brasil a prevalência de EM varia de 8,6 a 25,7 casos por 100 mil habitantes. Dentre os três fenótipos da Esclerose Múltipla, a EMRR é a mais frequente, sendo caracterizada por um curso clínico mais agressivo, com maior frequência de surtos, ainda que em períodos alternados, e acúmulo mais rápido de incapacidade. Estima-se que cerca de 11% dos pacientes com EMRR possuam doença altamente ativa.

Assim, em face da recomendação preliminar de não incorporação da terapia alternativa para Esclerose Múltipla remitente recorrente altamente ativa pela CONITEC, é preocupante qual tratamento será ofertado no âmbito do SUS a esses pacientes, e gostaria de saber se a sociedade médica, associação de pacientes, os pacientes, os cuidadores e as Secretarias Estaduais foram ouvidas pela CONITEC para a tomada da referida decisão. Preocupa-o também a perspectiva de que, mesmo com todas as vantagens que a alternativa proporciona, além da financeira, resta ainda



dúvidas por parte da Plenária visto que a votação desfavorável para este pleito não foi unânime.

Em vista do acima elencado, solicita as informações enumeradas neste Requerimento.

Sala das Sessões, em 28 de junho de 2022.

Deputado **RICARDO IZAR**





Requerimento de Informação (Do Sr. Ricardo Izar)

Solicita ao Excelentíssimo Sr. Ministro da Saúde informações concernentes aos tratamentos para a Esclerose Múltipla ofertados no âmbito do Sistema Único de Saúde, e à não incorporação, pela CONITEC, da terapia para alta atividade da doença.

Assinaram eletronicamente o documento CD223238542400, nesta ordem:

- 1 Dep. Ricardo Izar (REPUBLIC/SP)
- 2 Dep. Célio Silveira (MDB/GO)





Ministério da Saúde
Assessoria Especial de Assuntos Parlamentares

DESPACHO

ASPAR/MS

Brasília, 15 de agosto de 2022.

Ao Gabinete do Ministro

1. Trata-se de **Requerimento de Informação nº 494/2022**, de autoria do **Senhor Deputado Federal Ricardo Izar (Republicanos/SP)**, por meio do qual requisita ao Senhor Ministro de Estado da Saúde, Marcelo Antônio Cartaxo Queiroga, informações **concernentes aos tratamentos para a Esclerose Múltipla ofertados no âmbito do Sistema Único de Saúde e à não incorporação pela CONITEC da terapia para alta atividade da doença.**

2. Em observância ao **Ofício nº 887** (0028603497), proveniente da Primeira Secretaria da Câmara dos Deputados, encaminhamos o Despacho SCTIE/COGAD/SCTIE/GAB/SCTIE/MS (0028247693), elaborado pela **Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde - SCTIE/MS**, acompanhado da NOTA TÉCNICA Nº 246/2022-CITEC/DGITS/SCTIE/MS (0028202044); e Despacho SAES/GAB/SAES/MS (0028231698), elaborado pela **Secretaria de Atenção Especializada à Saúde - SAES/MS**, acompanhado da NOTA TÉCNICA Nº 525/2022-SAES/CGAE/DAET/SAES/MS (0028189740), do PCDT da Esclerose Múltipla (0028101512), da Portaria Conjunta SAES/SCTIE nº 1/2022 (0028116410), do Relatório de Recomendação nº 748/22 (cladribina oral) (0028117345), da Ata 109ª Reunião Ordinária da Conitec (0028202266), da Portaria SCTIE/MS nº 66/2022 (0028118728) e do Relatório de Recomendação Preliminar - cladribina (0028140429).

3. Ressalto que, as informações do referido requerimento, estão sendo remetidas a Primeira Secretaria da Câmara dos Deputados de forma tempestiva, em cumprimento ao prazo determinado pelo § 2º art. 50 da Constituição Federal.

4. Desse modo, no âmbito do Ministério da Saúde, essas foram as informações exaradas pelo corpo técnico sobre o assunto.

PAULO TIAGO ALMEIDA MIRANDA

Chefe da Assessoria Especial de Assuntos Parlamentares

Documento assinado eletronicamente por **Paulo Tiago Almeida Miranda**,



Chefe da Assessoria Especial de Assuntos Parlamentares, em 31/08/2022, às 19:36, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º, do art. 4º, do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.saude.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0028650470** e o código CRC **651F5B2C**.

Referência: Processo nº 25000.094441/2022-17

SEI nº 0028650470



Ministério da Saúde
Assessoria Especial de Assuntos Parlamentares

OFÍCIO Nº 2402/2022/ASPAR/MS

Brasília, 15 de agosto de 2022.

**A Sua Excelência o Senhor
LUCIANO CALDAS BIVAR
Deputado Federal
Primeiro-Secretário da Mesa Diretora
Câmara dos Deputados
Edifício Principal, sala 27
70160-900 Brasília - DF**

Referência: Requerimento de Informação nº 494/2022.

Assunto: Solicita ao Excelentíssimo Sr. Ministro da Saúde informações concernentes aos tratamentos para a Esclerose Múltipla ofertados no âmbito do Sistema Único de Saúde, e à não incorporação, pela CONITEC, da terapia para alta atividade da doença.

Senhor Primeiro-Secretário,

Em resposta ao **Ofício 1ªSec/RI/E/nº 887**, referente ao Requerimento de Informação nº 494/2022, de autoria do Senhor Deputado Federal Ricardo Izar (Republicanos/SP), que requisita informações concernentes aos tratamentos para a Esclerose Múltipla ofertados no âmbito do Sistema Único de Saúde, e à não incorporação, pela CONITEC, da terapia para alta atividade da doença, apresento o Ofício nº 2402/2022/ASPAR/MS, com os esclarecimentos pertinentes.

Atenciosamente,

MARCELO ANTÔNIO CARTAXO QUEIROGA LOPES

Ministro de Estado da Saúde



Documento assinado eletronicamente por **Marcelo Antônio Cartaxo Queiroga Lopes, Ministro de Estado da Saúde**, em 05/09/2022, às 17:56, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º, do art. 4º, do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.saude.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0028657126** e o código CRC **3F9337B1**.

Referência: Processo nº 25000.094441/2022-17

SEI nº 0028657126

Assessoria Especial de Assuntos Parlamentares - ASPAR
Esplanada dos Ministérios, Bloco G - Bairro Zona Cívico-Administrativa, Brasília/DF, CEP 70058-900
Site - saude.gov.br



Ministério da Saúde
Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde
Gabinete
Coordenação de Gestão Técnica e Administrativa

DESPACHO

SCTIE/COGAD/SCTIE/GAB/SCTIE/MS

Brasília, 22 de julho de 2022.

URGENTE

Referência Sei: 0028202044.

Proveniência: Câmara dos Deputados. Deputado Federal Ricardo Izar (Republic/SP).

Assunto: Requerimento de informação nº 494/2022, de autoria do Deputado Federal Ricardo Izar, concernente aos tratamentos para a Esclerose Múltipla ofertados no âmbito do Sistema Único de Saúde e à não incorporação, pela CONITEC, da terapia para alta atividade da doença.

Ciente do teor da Nota Técnica nº 246/2022-CITEC/DGITS/SCTIE/MS (0028202044), elaborada no âmbito do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS), que trata de manifestação acerca "dos tratamentos disponíveis para Esclerose Múltipla Remitente-Recorrente (EMRR) altamente ativa no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) e sobre os critérios utilizados na recomendação de não incorporação da cladribina oral".

Restitua-se à Assessoria Parlamentar (ASPAR), para conhecimento e providências pertinentes.

SANDRA DE CASTRO BARROS

Secretária de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde



Documento assinado eletronicamente por **Sandra de Castro Barros, Secretário(a) de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde**, em 26/07/2022, às 22:40, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º, do art. 4º, do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.saude.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0028247693** e o código CRC **D0025AE9**.



Ministério da Saúde
Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde
Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde
Coordenação de Incorporação de Tecnologias

NOTA TÉCNICA Nº 246/2022-CITEC/DGITS/SCTIE/MS

ASSUNTO: Requerimento de Informação nº 494/2022 – Solicita informações acerca dos tratamentos disponíveis para Esclerose Múltipla Remitente-Recorrente (EMRR) altamente ativa no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) e sobre os critérios utilizados na recomendação de não incorporação da cladribina oral.

NUP: 25000.094441/2022-17.

INTERESSADO: Câmara dos Deputados – Gabinete do Deputado Ricardo Izar.

I. OBJETIVO

Esta Nota Técnica tem por objetivo apresentar informações sobre o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Esclerose Múltipla (EM) e da recomendação de não incorporação da cladribina oral para tratamento da condição.

II. DOS FATOS

Trata-se do Requerimento de Informação nº 494/2022 ([0027900309](#)), de 28/06/2022, que questiona:

- "1. O que é oferecido atualmente como alternativas de tratamento incorporado para esclerose remitente recorrente altamente ativa, pacientes que apresentam alto risco de LEMP por ter o vírus JCV+?"*
- "2. Considerando a recomendação final emitida pela CONITEC, em reunião realizada no dia 9 de junho de 2022, de não incorporação da cladribina oral, conforme consta da publicação da Pauta pós reunião e divulgação do vídeo da reunião no sítio eletrônico da Comissão, e considerando que os pacientes com esclerose múltipla são jovens e economicamente ativos, que alternativas terapêuticas de uso domiciliar o Ministério da Saúde pretende oferecer como tratamento aos pacientes com a doença altamente ativa?"*
- "3. Considerando que o contexto do tratamento da EMRR AA no Brasil, onde os pacientes que muitas vezes possuem mobilidade reduzida e moram longe dos centros de infusão precisam se deslocar todos os meses para receber seu tratamento, quais os critérios socioeconômicos e estudos utilizados para a recomendação de não incorporação, visto as vantagens trazidas pela cladribina oral como: eficácia reconhecida por agências regulatórias e ATS em diversos países, economia para o sistema, apresentação e posologia que facilita a logística para a assistência farmacêutica, adesão ao tratamento, pontos estes necessários para retirar o paciente do sistema hospitalar em um momento que ainda estamos com aumento de casos de Covid-19?"*
- "4. Como as contribuições feitas em consulta pública pelas sociedades médicas, associações de pacientes, pacientes, cuidadores e Secretarias Estaduais foram consideradas pela CONITEC, visto que, de acordo com as 1.008 contribuições realizadas na Consulta Pública nº23/2022, 100% discordaram da recomendação preliminar desfavorável de recomendação de não incorporação de cladribina oral?"*

Os autos foram encaminhados ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE/MS) tendo em vista sua competência para atuar como Secretaria-Executiva da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (SE/Conitec)^[1].

III. DA ANÁLISE

III.1. Dos tratamentos medicamentosos para EMRR altamente ativa em pacientes com alto risco de Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva (LEMP)

Conforme PCDT da EM^[2] ([0028101512](#)), publicado por meio da Portaria Conjunta SAES-SCTIE/MS nº 1/2022^[3] ([0028116410](#)), a EMRR é caracterizada por episódios de piora aguda do funcionamento neurológico (novos sintomas ou piora dos sintomas existentes) com recuperação total ou parcial e sem progressão aparente da doença. A EMRR pode ser estratificada como de baixa, moderada e alta atividade, sendo essa última caracterizada 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.

Para pacientes com EMRR altamente ativa é preconizado o tratamento conforme as linhas terapêuticas a seguir:

- 1ª linha: natalizumabe - para os pacientes que apresentem risco de desenvolver a LEMP, deve-se continuar o tratamento com natalizumabe somente se os benefícios superarem os riscos. O médico deve avaliar o paciente a fim de determinar se os sintomas indicativos de disfunção neurológica são típicos da EM ou sugestivos de LEMP. Os exames periódicos de imagem e a ressonância magnética são os que evidenciam precocemente a LEMP (fls. 20/21 - [0028101512](#)); e
- 2ª linha: alentuzumabe - para os casos de falha terapêutica no tratamento ou contra-indicação presente em bula ao natalizumabe. O monitoramento com ressonância magnética, incluindo antes do início do tratamento com alentuzumabe, pode ser útil para a detecção de sinais que podem ser consistentes com LEMP, e qualquer resultado suspeito deve levar a uma investigação mais aprofundada para possibilitar um diagnóstico precoce de LEMP, se presente (fls. 21/22 - [0028101512](#)).

III.2. Alternativas terapêuticas domiciliares para tratamento da EMRR altamente ativa

Conforme Relatório de Recomendação nº 748/2022^[4] ([0028117345](#)), os membros presentes na 109ª Reunião Ordinária^[5] ([0028202266](#)), no dia 09/06/2022, deliberaram, por maioria simples, recomendar a não incorporação da cladribina oral para o tratamento de pacientes com EMRR altamente ativa no SUS. Considerou-se que "não há evidência suficiente de que a cladribina oral seja similar ao natalizumabe e após discussão das contribuições públicas e nova proposta econômica do demandante, e a incerteza poderia ter impacto orçamentário incerto no SUS."

A Secretária de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE/MS) acatou a recomendação e a tornou pública por meio da Portaria SCTIE/MS nº 66^[6], de 08/07/2022 ([0028118728](#)).

Assim, os medicamentos natalizumabe – solução injetável de 20 mg/mL e alentuzumabe - solução injetável de 10 mg/mL são as terapias preconizadas no PCDT da EM para pacientes com EMRR altamente ativa.

III.3. Dos critérios socioeconômicos e estudos avaliados

A análise de evidências científicas buscou responder a pergunta "Cladribina oral é eficaz, seguro e custo-efetivo para o tratamento de pacientes com EMRR altamente ativa quando comparado ao natalizumabe?".

Não foram identificados ensaios clínicos de comparação direta (*head-to-head*) que contemplem a questão do dossiê. Desta forma, foram analisados os estudos de revisão sistemática com comparação indireta por metanálise de rede: Siddiqui e colaboradores (2018) e Berardi e colaboradores. (2019). Considerou-se que:

"Há dois grandes problemas nestes estudos, uma é a população que contém pacientes com doença ativa misturados com pacientes com EMRR altamente ativa, e as análises deste subgrupo não foram possíveis de serem realizadas, e a comparação indireta destes dois medicamentos foram baseadas em somente 2 ensaios clínicos, tornando a comparação entre a cladribina e o natalizumabe uma evidência de baixa qualidade."

A demandante Merck S/A apresentou novo estudo econômico, de custo-minimização, sobre o pressuposto de similaridade da eficácia da cladribina oral comparada ao natalizumabe. Com o novo preço proposto, um novo modelo de impacto orçamentário foi apresentado, seguindo as mesmas projeções populacionais contidas no relatório preliminar de recomendação [L71 \(0028140429\)](#), sendo a única diferença que o modelo iniciaria em 2023 e não mais em 2022.

O cenário atual considera que os pacientes estarão em uso de natalizumabe; o cenário alternativo considera que uma proporção desses pacientes passará a utilizar a cladribina oral e, no caso de falha de tratamento com a cladribina oral a partir do terceiro ano, utilizará o natalizumabe.

Já a análise de sensibilidade considerando maior taxa de adoção (casos prevalentes: 36%; novos entrantes: 78,5%) resultou em economia de aproximadamente R\$ 630 mil em cinco anos. No entanto, simulações adicionais realizadas pelo parecerista, com cenários de grande adesão ao uso da cladribina oral, indicaram impacto incremental de até R\$ 2 milhões em cinco anos.

III.4. Da análise das contribuições encaminhadas na Consulta Pública (CP) nº 23/2022

Foram encaminhadas 347 contribuições de cunho técnico-científico durante a CP nº 23, referente a cladribina oral no tratamento de pacientes com EMRR altamente ativa. Foram anexados 32 estudos relacionados ao referido medicamento, mas a maioria deles não tinha comparação com o cenário do relatório de recomendação (comparação com o natalizumabe). Desses estudos, oito foram avaliados pela Conitec durante a apreciação inicial do tema, onze não contemplavam a pergunta PICO [\[8\]](#), quatro apresentaram resultados com maior custo com a incorporação no SUS, um contemplava o cenário da saúde suplementar, um não era estudo comparativo, um apresentou os resultados de uma coorte sem grupo comparador, um apresentou desfechos de marcadores do sistema imune e um trouxe a análise *post-hoc* da imagem de ressonância magnética.

Apontou-se que a avaliação da incerteza de evidência estava equivocada. Nesse sentido, foi apresentada uma nova avaliação da incerteza, com as explicações de cada item da avaliação (fls. 44/45 - [0028117345](#)). Os motivos explícitos do rebaixamento da evidência, que impactam todos os desfechos, estão descritos abaixo:

- Limitações do estudo: subpopulação de EMRR altamente ativa está misturada na população dos estudos incluídos, e não foi avaliada de forma isolada;

- Resultados inconsistentes: as estimativas apresentadas são da população em intenção de tratar (ITT) e são advindas de dois ensaios clínicos;
- Evidência indireta: não há estudos de comparação direta, e a estimativa da comparação indireta da revisão sistemática com metanálise em rede foi realizada com a população ITT;
- Imprecisão: as estimativas são baseadas em uma comparação indireta com intervalos de confiança largos;
- Viés de publicação: não há como avaliar, causando incerteza, pois não há estudos de comparação direta identificado e os dois ensaios clínicos envolvidos na metanálise de rede tem conflito de interesse declarado, pois são as empresas que fabricam a tecnologia.

As 661 contribuições recebidas sobre experiência com a tecnologias ou opinião sobre o tema também foram analisadas. Quarenta e quatro indivíduos declararam ter experiência com a tecnologia como cuidador ou responsável e 39 indivíduos como profissional de saúde. Ao total, 95 contribuições indicaram experiência com a tecnologia em análise como pacientes, no entanto, somente 41 utilizaram a cladribina oral.

Após apreciação das contribuições, o Plenário da Conitec entendeu que não houve argumentação suficiente para mudança de entendimento acerca de sua recomendação preliminar. Desse modo, a Comissão recomendou a não incorporação da cladribina oral para o tratamento de primeira linha de pacientes com EMRR.

IV. DA DISPONIBILIZAÇÃO DE INFORMAÇÕES NA INTERNET

As demandas, as consultas públicas e deliberações de matérias submetidas à apreciação da Conitec, bem como os relatórios técnicos e as decisões sobre incorporação de tecnologias ao SUS, podem ser acompanhados por meio de acesso ao endereço eletrônico: <http://conitec.gov.br/>.

V. CONCLUSÕES

Com base no apresentado, o PCDT da EM preconiza o uso dos medicamentos natalizumabe e alentuzumabe, sob monitoramento, em pacientes que apresentem risco de desenvolver a LEMP. Ainda, foram apresentados os critérios utilizados pela Conitec para embasar a recomendação de não incorporação da cladribina oral para o tratamento de pacientes com EMRR altamente ativa no SUS.

CLEMENTINA CORAH LUCAS PRADO
Diretora Substituta
DGITS/SCTIE/MS

[1] Conforme dispõe o parágrafo único do artigo 11 do Anexo XVI da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1/2017 a SE/Conitec é exercida pelo DGITS/SCTIE/MS

[2] http://conitec.gov.br/images/Protocolos/20220201_PORTAL_Portaria_Conjunta_1_PCDT_Esclerose_Multipla.pdf

[3] http://conitec.gov.br/images/Relatorios/Portaria/2022/20220131_Portaria_Conjunta_1.pdf

[4] http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2022/20220711_Relatorio_748_cladribina.pdf

[5] http://conitec.gov.br/images/Reuniao_Conitec/2022/20220720_Atata---109-Reunio-da-Conitec_site.pdf

[6]

http://conitec.gov.br/images/Relatorios/Portaria/2022/20220711_Portaria_66.pdf

[7] http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2022/20220414_Relatorio_cladribina_CP_23.pdf

[8] PICO representa um acrônimo para Pacientes, Intervenção, Comparação e "Outcomes" (desfechos)



Documento assinado eletronicamente por **Clementina Corah Lucas Prado, Diretor(a) do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde substituto(a)**, em 22/07/2022, às 18:27, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º, do art. 4º, do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.saude.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0028202044** e o código CRC **6064C8A5**.

Referência: Processo nº 25000.094441/2022-17

SEI nº 0028202044

Coordenação de Incorporação de Tecnologias - CITEC
Esplanada dos Ministérios, Bloco G - Bairro Zona Cívico-Administrativa, Brasília/DF, CEP 70058-900
Site - saude.gov.br



Ministério da Saúde
Secretaria de Atenção Especializada à Saúde
Gabinete

DESPACHO

SAES/GAB/SAES/MS

Brasília, 22 de julho de 2022.

RESTITUA-SE à Assessoria Parlamentar - ASPAR/GM/MS, para conhecimento e providências relativas à Nota Técnica nº 525/2022-SAES/CGAE/DAET/SAES/MS (0028189740), elaborada pelo Departamento de Atenção Especializada e Temática - DAET, desta Secretaria.

MAÍRA BATISTA BOTELHO

Secretária de Atenção Especializada à Saúde



Documento assinado eletronicamente por **Maíra Batista Botelho,** **Secretário(a) de Atenção Especializada à Saúde,** em 27/07/2022, às 09:47, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º, do art. 4º, do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.saude.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0028231698** e o código CRC **7998D05F**.

Referência: Processo nº 25000.094441/2022-17

SEI nº 0028231698



Ministério da Saúde
Secretaria de Atenção Especializada à Saúde
Departamento de Atenção Especializada e Temática
Coordenação-Geral de Atenção Especializada

NOTA TÉCNICA Nº 525/2022-SAES/CGAE/DAET/SAES/MS

1. ASSUNTO

Trata-se de Requerimento de Informação Nº 494/2022 (SEI 0027900309), de autoria do Senhor Deputado Federal Ricardo Izar (Republicanos/SP), por meio do qual requisita ao Senhor Ministro de Estado da Saúde, Marcelo Antônio Cartaxo Queiroga, informações concorrentes aos tratamentos para a Esclerose Múltipla ofertados no âmbito do Sistema Único de Saúde, e à não incorporação, pela CONITEC, da terapia para alta atividade da doença.

(...)

1. O que é oferecido atualmente como alternativas de tratamento incorporado para esclerose remittente recorrente altamente ativa, pacientes que apresentam alto risco de LEMP por ter o vírus JCV+?

2. Considerando a recomendação final emitida pela CONITEC, em reunião realizada no dia 9 de junho de 2022, de não incorporação da cladribina oral, conforme consta da publicação da Pauta pós reunião e divulgação do vídeo da reunião no sítio eletrônico da Comissão, e considerando que os pacientes com esclerose múltipla são jovens e economicamente ativos, que alternativas terapêuticas de uso domiciliar o Ministério da Saúde pretende oferecer como tratamento aos pacientes com a doença altamente ativa?

3. Considerando que o contexto do tratamento da EMRR AA no Brasil, onde os pacientes que muitas vezes possuem mobilidade reduzida e moram longe dos centros de infusão precisam se deslocar todos os meses para receber seu tratamento, quais os critérios socioeconômicos e estudos utilizados para a recomendação de não incorporação, visto as vantagens trazidas pela cladribina oral como: eficácia reconhecida por agências regulatórias e ATS em diversos países, economia para o sistema, apresentação e posologia que facilita a logística para a assistência farmacêutica, adesão ao tratamento, pontos estes necessários para retirar o paciente do sistema hospitalar em um momento que ainda estamos com aumento de casos de Covid-19?

4. Como as contribuições feitas em consulta pública pelas sociedades médicas, associações de pacientes, pacientes, cuidadores e Secretarias Estaduais foram consideradas pela CONITEC, visto que, de acordo com as 1.008 contribuições realizadas na Consulta Pública nº23/2022, 100% discordaram da recomendação preliminar desfavorável de recomendação de não incorporação de cladribina oral?"

Ressaltam-se as informações constantes no Despacho ASPAR (0027900339), principalmente quanto ao prazo indicado para o encaminhamento da resposta, impreterivelmente, até o dia 22 de julho de 2022, sem possibilidade de prorrogação.

2. DA ANÁLISE

Em atenção aos questionamentos acima, esta Coordenação-Geral de Atenção Especializada - CGAE, presta as informações de sua alçada, nos termos que seguem.

Item 1: Inicialmente, informa-se que a Esclerose Múltipla (EM) é uma doença inflamatória crônica, que afeta o Sistema Nervoso Central (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 Remittente-Recorrente (EMRR) altamente ativa, que possui uma janela de tratamento entre o primeiro evento desmielinizante e a progressão.

O tratamento da EM pode ser complexo, envolvendo ação coordenada de múltiplos profissionais da saúde, com o uso de condutas medicamentosas e não medicamentosas.

O objetivo do tratamento medicamentoso é a melhora clínica, com aumento da capacidade funcional, redução de comorbidades e atenuação de sintomas. Os glicocorticoides são utilizados para tratar os surtos e mostram benefício clínico a curto prazo, ao reduzir a intensidade e duração dos episódios agudos. As terapias modificadoras do curso da doença (MMCD) visam reduzir as células imunogênicas circulantes, suprimir a adesão destas ao epitélio e, conseqüentemente, reduzir a migração para o parênquima e a resposta inflamatória decorrente. Existem ainda os medicamentos para o tratamento dos sintomas relacionados à EM.

Para o tratamento de Esclerose múltipla, o SUS disponibiliza os seguintes medicamentos por meio do Componente Especializado de Assistência Farmacêutica – CEAF:

- Acetato de glatirâmer: solução injetável de 20 mg e 40 mg;
- Alentuzumabe: solução injetável de 10 mg/mL em frasco-ampola contendo 1,2 mL;
- Azatioprina: comprimido de 50 mg;
- Betainterferona 1A: solução injetável de 22 mcg (6.000.000UI), 30 mcg (6.000.000 UI) e de 44 mcg (12.000.000 UI);
- Betainterferona 1B: solução injetável de 300 mcg (9.600.000 UI);
- Fingolimode: cápsula de 0,5 mg;
- Fumarato de dimetila: cápsula de 120 mg e 240 mg;
- Metilprednisolona: frascos contendo 500 mg de pó para solução injetável;
- Natalizumabe: solução injetável de 20 mg/mL; e
- Teriflunomida: comprimido de 14 mg.

Para o tratamento da esclerose múltipla de alta atividade é preconizado o tratamento conforme as linhas terapêuticas a seguir:

- **1ª linha: Natalizumabe**, indicado como primeira opção de tratamento para pacientes com EMRR em alta atividade da doença, com comprovação por meio de relatório médico e exame de neuroimagem (ressonância magnética), sejam eles virgens de tratamento ou estejam em qualquer outra linha de tratamento.

- **2ª linha: Alentuzumabe**, em casos de falha terapêutica no tratamento ou contra-indicação presente em bula ao natalizumabe, indica-se o alentuzumabe.

Após o tratamento e controle da fase de alta atividade da doença, o paciente pode ser realocado para qualquer outra linha de tratamento da EM de baixa ou moderada atividade.

No Sistema Único de Saúde (SUS), os pacientes com EMRR altamente ativa possuem como opção terapêutica o natalizumabe, de administração intravenosa. No entanto, natalizumabe possui questões de segurança relacionadas ao desenvolvimento de leucoencefalopatia multifocal progressiva (LEMP), para pacientes que já tiveram contato com o vírus *John Cunningham* (JCV), o que pode limitar o seu uso em parte dos pacientes com EMRR altamente ativo.

Para os pacientes que apresentem risco de desenvolver a LEMP, deve-se continuar o tratamento com natalizumabe somente se os benefícios superarem os riscos.

Todos os medicamentos descritos como alternativas terapêuticas disponíveis são com base no protocolo clínico da doença. Eles deverão ser submetidos a avaliação de médico assistente ou especialista na área, o qual avaliará a possibilidade de substituição, conforme características próprias e variações individuais, mediante caso clínico, específico para cada paciente.

Item 2: Segundo as recomendações do Protocolo Clínicos e Diretrizes Terapêuticas - PCDT de esclerose múltipla (EM), o tratamento da EM deve envolver múltiplos profissionais da saúde para a implementação de tratamento não medicamentoso e medicamentoso. O tratamento medicamentoso tem objetivo de curto prazo, para melhora clínica e, de longo prazo para evitar novos surtos e o acúmulo de lesão/degeneração do SNC. É consenso, que o objetivo do tratamento é diminuir ou retardar os efeitos acumulativos da doença sobre a incapacidade funcional que a doença acarreta.

No contexto do SUS, o tratamento em primeira linha desses pacientes baseia-se apenas no uso de natalizumabe, medicamento com apresentação infusional, e que apesar de bem tolerado, possui risco de desenvolvimento de leucoencefalopatia multifocal progressiva (LEMP, o que pode limitar seu uso). Os casos de LEMP estão relacionados a infecção por vírus JC (John Cunningham) que se reativa durante o tratamento com natalizumabe, por isso é necessário testar a presença de anticorpos anti-JCV (John Cunningham virus) antes de iniciar o tratamento com este fármaco, além de considerar os riscos de utilizá-lo em pacientes soropositivos.

Importa ressaltar que conforme relatório de recomendação nº 748/2022, as evidências ainda demonstram incerteza na similaridade da cladribina em relação ao natalizumabe, não há um escopo de evidências mais robusta, pois não há estudos de comparação direta, e que envolva a população alvo específica. Desta forma, coloca a análise de custo-minimização em uma posição de risco em assumir a não diferença entre as tecnologias analisadas. Além disso, a análise de custo-minimização apresentada contém inconsistência, com possível subestimação dos valores, e deve ser revista para que os valores projetados fiquem o mais próximo dos dados de vida real. Desta forma, a cladribina, se mostra uma tecnologia dominada pelo natalizumabe, com a ressalva de sua administração via oral que traz comodidade ao portador de EMRR altamente ativa e o impedimento do uso nos casos de risco no desenvolvimento de LEMP.

Com relação especificamente à incorporação do medicamento cladribina oral, destaca-se que a matéria poderá ser submetida a novo processo de avaliação pela CONITEC caso sejam apresentados fatos novos que possam alterar o resultado da análise efetuada.

http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2022/20220711_Relatorio_748_cladribina.pdf

Ministério da Saúde (Brasil). Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Natalizumabe para tratamento da Esclerose Múltipla Remitente-recorrente após primeira falha terapêutica. 2020. □

MINISTÉRIO DA SAÚDE. PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS ESCLEROSE MÚLTIPLA [Internet]. 2022 [cited 2022 Mar 14]. Available from: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizesterapeuticas-pcdt/arquivos/2022/portal_portaria-conjunta-no-1-pcdt_esclerose-multipla.pdf

Itens 3 e 4:

No que diz respeito à incorporação de tecnologias no SUS e atualização de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas por este Ministério da Saúde, informa-se que, de acordo com a Portaria GM/MS nº 1.419, de 8 de junho de 2017, que aprova os Regimentos Internos e o Quadro Demonstrativo de Cargos em Comissão e das Funções de Confiança das unidades integrantes da Estrutura Regimental do Ministério da Saúde, é estabelecido que:

Art. 18. Ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde compete:

I - subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos **na formulação de políticas, diretrizes e metas para a incorporação, a alteração ou a exclusão pelo SUS de tecnologias em saúde;**

II - acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e às demandas da CONITEC;

III - prestar apoio e cooperação técnica para o aperfeiçoamento da capacidade gerencial e operacional dos Estados, dos Municípios e do Distrito Federal para a incorporação de novas tecnologias que sejam relevantes para o cidadão e para o sistema de saúde;

IV - apoiar a estruturação e a qualificação de instituições de ensino, pesquisa e assistência, com vistas a subsidiar a incorporação de tecnologias de interesse para o SUS;

V - fomentar a realização de estudos e pesquisas, por meio de acordos de cooperação com entidades governamentais e não governamentais, que contribuam para o aprimoramento da gestão tecnológica no SUS;

- VI - **realizar a análise técnica dos processos submetidos à CONITEC;**
- VII - coordenar ações de monitoramento de tecnologias novas e emergentes no setor saúde para a antecipação de demandas de incorporação e para a indução da inovação tecnológica;
- VIII - **definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança e custo-efetividade;**
- IX - **articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias, com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas às prioridades do SUS;**
- X - contribuir para a promoção do acesso e do uso racional de tecnologias seguras e eficientes;
- XI - implantar mecanismos de cooperação nacional e internacional para o aprimoramento da gestão e da incorporação tecnológica no SUS;
- XII - promover a disseminação e a difusão de informações sobre gestão e incorporação de tecnologias em saúde;
- XIII - participar de ações de inovação e incorporação tecnológica, no âmbito das atribuições da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos;
- XIV - promover ações que favoreçam e estimulem a participação social na incorporação de tecnologias em saúde no SUS;
- XV - **participar da constituição ou da alteração de protocolos clínicos e de diretrizes terapêuticas voltadas para o SUS;**
- XVI - apoiar o monitoramento e a avaliação da efetividade das tecnologias incorporadas no âmbito do SUS;
- XVII - atuar na construção de modelos de gestão e na incorporação de tecnologias em conjunto com os países vizinhos do continente americano, os países de língua portuguesa e os países do hemisfério sul;
- XVIII - participar da atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais - RENAME; e
- XIX - **realizar a gestão dos processos submetidos à CONITEC.** (*grifo nosso*)

Dessa forma, acredita-se que demais questionamentos sobre incorporação de tecnologias e atualização de PCDT poderão ser oportunamente respondidos conforme a competência da Coordenação de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (DGITS/SCTIE/MS).

3. **CONCLUSÃO**

3.1. No Sistema Único de Saúde (SUS), os pacientes com EMRR altamente ativa possuem como opção terapêutica o natalizumabe, de administração intravenosa. No entanto, natalizumabe possui questões de segurança relacionadas ao desenvolvimento de LEMP, para pacientes que já tiveram contato com o JCV, o que pode limitar o seu uso em parte dos pacientes com EMRR altamente ativo.

3.2. O Protocolo Clínico de Esclerose múltipla está regulamentado por meio da Portaria Conjunta nº 1, de 07 de janeiro de 2022, composto por parâmetros e diretrizes nacionais para diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos indivíduos com esta doença no Brasil.

3.3. Por fim, sugere-se que os questionamentos sejam oportunamente encaminhados ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE/MS), que detém atribuição e competência em atuar como Secretaria-Executiva da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec), para manifestação no que entender pertinente.

Diante do exposto, sugere-se retorno ao GAB/SAES.

ANA PATRÍCIA DE PAULA □
Coordenadora-Geral
Coordenação-Geral de Atenção Especializada
Departamento de Atenção Especializada e Temática
Secretaria de Atenção Especializada à Saúde

Ciente. De acordo. Encaminha-se conforme proposto.

GREGORY DOS PASSOS CARVALHO

Diretor

Departamento de Atenção Especializada e Temática
Secretaria de Atenção Especializada à Saúde



Documento assinado eletronicamente por **Ana Patrícia de Paula, Coordenador(a)-Geral de Atenção Especializada**, em 20/07/2022, às 19:05, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º, do art. 4º, do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



Documento assinado eletronicamente por **Gregory dos Passos Carvalho, Diretor(a) do Departamento de Atenção Especializada e Temática**, em 21/07/2022, às 20:50, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º, do art. 4º, do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.saude.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0028189740** e o código CRC **39EAA668**.

Referência: Processo nº 25000.094441/2022-17

SEI nº 0028189740

Coordenação-Geral de Atenção Especializada - CGAE/SAES
Esplanada dos Ministérios, Bloco G - Bairro Zona Cívico-Administrativa, Brasília/DF, CEP 70058-900
Site - saude.gov.br



MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE ATENÇÃO ESPECIALIZADA À SAÚDE
SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE

PORTARIA CONJUNTA Nº 1, DE 07 DE JANEIRO DE 2022

Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Esclerose Múltipla.

O SECRETÁRIO DE ATENÇÃO ESPECIALIZADA À SAÚDE e o SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE, no uso das atribuições,

Considerando a necessidade de se atualizarem os parâmetros sobre a Esclerose Múltipla no Brasil e diretrizes nacionais para diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos indivíduos com esta doença;

Considerando que os protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas são resultado de consenso técnico-científico e são formulados dentro de rigorosos parâmetros de qualidade e precisão de indicação;

Considerando o Registro de Deliberação Nº 676/2021 e o Relatório de Recomendação nº 680 – Novembro de 2021 da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), a atualização da busca e avaliação da literatura; e

Considerando a avaliação técnica do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE/MS), do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos (DAF/SCTIE/MS) e do Departamento de Atenção Especializada e Temática (DAET/SAES/MS), resolvem:

Art. 1º Fica aprovado o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Esclerose Múltipla.

Parágrafo único. O Protocolo objeto deste artigo, que contém o conceito geral da Esclerose Múltipla, critérios de diagnóstico, critérios de inclusão e de exclusão, tratamento e mecanismos de regulação, controle e avaliação, disponível no sítio <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt>, é de caráter nacional e deve ser utilizado pelas Secretarias de Saúde dos Estados, do Distrito Federal e dos Municípios na regulação do acesso assistencial, autorização, registro e ressarcimento dos procedimentos correspondentes.

Art. 2º É obrigatória a cientificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso de procedimento ou medicamento preconizados para o tratamento da Esclerose Múltipla.

Art. 3º Os gestores estaduais, distrital e municipais do SUS, conforme a sua competência e pactuações, deverão estruturar a rede assistencial, definir os serviços referenciais e estabelecer os fluxos para o atendimento dos indivíduos com essa doença em todas as etapas descritas no anexo a esta Portaria, disponível no sítio citado no parágrafo único do art. 1º.

Art. 4º Fica revogada a Portaria nº 3/SAES e SCTIE/MS, de 05 de fevereiro de 2021, publicada no Diário Oficial da União nº 31, de 17 de fevereiro de 2021, seção 1, páginas 88.

Art. 5º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

SERGIO YOSHIMASA OKANE

HÉLIO ANGOTTI NETO

ANEXO

PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS

ESCLEROSE MÚLTIPLA

1. INTRODUÇÃO

A esclerose múltipla (EM) é uma doença imunomediada, inflamatória, desmielinizante e neurodegenerativa, que envolve a substância branca e a cinzenta do Sistema Nervoso Central (SNC). Sua etiologia não é bem compreendida, envolvendo fatores genéticos e ambientais. Até o momento, as interações entre esses vários fatores parece ser a principal razão para diferentes apresentações da EM, bem como diferentes respostas aos medicamentos¹⁻³.

Essa doença acomete usualmente adultos jovens, dos 20 aos 50 anos de idade, com pico aos 30 anos, sendo mais rara quando se inicia fora dessa faixa etária. Em média, é duas vezes mais frequente em mulheres e apresenta menor incidência na população afrodescendente, oriental e indígena⁴⁻⁶. Estima-se que, no mundo, o número de pessoas que têm EM esteja entre 2,0 e 2,5 milhões. A EM é desigualmente distribuída nas regiões do planeta, haja vista que a prevalência e a incidência tendem a aumentar com a latitude, tanto ao norte quanto ao sul da linha do equador, sendo mais alta na Europa e América do Norte e mais baixa na região da África Subsaariana e na Ásia Oriental. Fatores ambientais podem estar relacionados a essa diferença⁵. O Brasil apresenta uma prevalência média de 8,69/100.000 habitantes, e, assim como no mundo, a prevalência varia de acordo com a região de residência do paciente, sendo menor no Nordeste - 1,36 por 100 mil habitantes, e maior na região Sul - 27,2 por 100 mil habitantes⁷.

A evolução da doença, gravidade e sintomas não são uniformes, daí a EM apresentar-se de diferentes formas clínicas (variações fenotípicas). O quadro clínico se manifesta, na maior parte das vezes, por surtos ou ataques agudos, podendo entrar em remissão de forma espontânea ou com o uso de corticosteroide^{3,8,9}. Os sintomas podem ser graves ou parecer tão triviais que o paciente pode não procurar assistência médica por meses ou anos. Neurite óptica, diplopia, parestesia ou alterações sensitivas e motoras de membros, disfunções de coordenação e equilíbrio, dor neuropática, espasticidade, fadiga, disfunções esfinterianas e cognitivo-comportamentais, de forma isolada ou em combinação, são os principais sintomas^{3,10}.

A identificação de fatores de risco e da doença em seu estágio inicial e o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado dão à Atenção Primária um caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos.

Este Protocolo visa a estabelecer os critérios diagnósticos e terapêuticos da esclerose múltipla. A metodologia de busca e avaliação das evidências estão detalhadas no **Apêndice 2**.

2. CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)

- G35 Esclerose Múltipla

3. DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de EM é complexo, uma vez que não existe marcador ou teste diagnóstico específico⁸. Ao longo da história, vários modelos foram esquematizados e propostos a fim de orientar e facilitar o diagnóstico dessa doença. Atualmente, os critérios de McDonald, descritos em 2001 e revisados em 2005, 2010 e 2017, são mais frequentemente utilizados¹¹⁻¹⁴. Em geral, o diagnóstico é baseado na documentação de dois ou mais episódios sintomáticos, que devem durar mais de 24 horas e ocorrer de forma distinta, separados por período de no mínimo um mês³, ou seja, disseminados

no tempo e no espaço^{13,14}. Exames radiológicos e laboratoriais, em especial a ressonância magnética (RM), podem, em conjunto com as evidências clínicas, ser essenciais para compor o diagnóstico e excluir outras doenças de apresentação semelhante¹¹⁻¹⁴.

O diagnóstico deve ser feito com base nos Critérios de McDonald revisados em 2017¹⁴, descritos no **Quadro 1**. De acordo com esses critérios, não são necessários exames adicionais quando o paciente apresenta dois ou mais surtos; entretanto, qualquer diagnóstico de EM pode contar com exame de neuroimagem (ressonância magnética) e utilizar a presença de bandas oligoclonais (imunoglobulina G - IgG) no líquido em substituição à demonstração de disseminação da doença no tempo.

Quadro 1. Critérios de McDonald 2017 revisados e adaptados

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	Nenhum ^(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 <p style="text-align: center;">OU</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ressonância Magnética^(d)
1 surto	2 ou mais lesões	Disseminação no tempo demonstrada por: <ul style="list-style-type: none"> • Novo surto <p style="text-align: center;">OU</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ressonância Magnética^(e) <p style="text-align: center;">OU</p> <ul style="list-style-type: none"> • Presença de bandas oligoclonais no LCR^(f)
1 surto	1 lesão	Disseminação no espaço demonstrada por: <ul style="list-style-type: none"> • Novo surto em localização diferente no SNC <p style="text-align: center;">OU</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ressonância Magnética^(d) <p style="text-align: center;">E</p> <p>Disseminação no tempo demonstrada por:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Novo surto <p style="text-align: center;">OU</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ressonância Magnética^(e) <p style="text-align: center;">OU</p> <ul style="list-style-type: none"> • Presença de bandas oligoclonais no LCR^(f)

Traduzido de Thompson *et al.*, 2017¹⁴.

EM = Esclerose Múltipla; SNC = Sistema Nervoso Central; LCR = Exame do líquido cefalorraquidiano.

(a) Definição de surto constantes na seção “Diagnóstico” deste PCDT;

(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, para efeito deste PCDT adotou-se que qualquer diagnóstico de EM deve ser realizado com acesso à neuroimagem;

(d) Ressonância Magnética para disseminação no espaço conforme descrito na seção “Diagnóstico” deste PCDT;

(e) Ressonância Magnética para disseminação no tempo conforme descrito na seção “Diagnóstico” deste PCDT;

(f) A presença de bandas oligoclonais no líquido não demonstra disseminação no tempo, contudo pode substituir a demonstração de disseminação no tempo.

De acordo com os critérios de McDonald, é considerado surto todo evento reportado pelo paciente ou objetivamente observado que seja típico de um evento inflamatório desmielinizante agudo com duração de pelo menos 24 horas, na ausência de infecção ou febre. O evento deve ser documentado por exame neurológico realizado na mesma época da sua manifestação clínica. Alguns eventos históricos para os quais não haja achado neurológico documentado, mas que sejam típicos de EM, podem prover evidência suficiente de um evento desmielinizante prévio. Relatos de sintomas paroxísticos (históricos ou correntes) devem, no entanto, consistir em múltiplos episódios com ocorrência em período superior a 24 horas.

Segundo os critérios McDonald (2017)¹⁴, a disseminação no espaço pode ser demonstrada na RM por ≥ 1 lesões hiperintensas em T2, sintomáticas ou assintomáticas, que são característicos de EM, em dois ou mais das seguintes quatro áreas do sistema nervoso central: periventricular, cortical/justacortical, infratentorial e medula espinhal. Já a disseminação no tempo pode ser demonstrada pela presença simultânea de lesões captantes de gadolínio e lesões não captantes em qualquer exame de RM, ou nova lesão hiperintensa em T2 ou captante de gadolínio quanto comparada a um exame de RM prévio, independentemente do momento em que foi realizado¹⁴.

Após o estabelecimento do diagnóstico, a Escala Expandida do Estado de Incapacidade (EDSS, de *Expanded Disability Status Scale*) (**Apêndice 1**) deve ser utilizada para o estadiamento da doença, bem como o monitoramento do paciente¹⁰. Essa escala foi proposta por Kurtzke¹⁵ e permite quantificar o comprometimento neuronal dentro de oito sistemas funcionais: piramidal, cerebelar, 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 paciente¹⁵. É utilizada para o estadiamento da doença e para monitorar o seguimento do paciente.

3.1. Classificação da Esclerose Múltipla

A observação de que a evolução da doença segue determinados padrões clínicos levou à definição de terminologias para descrever os cursos clínicos da doença, de acordo com a ocorrência de surtos e progressão¹⁶. Atualmente, a EM pode ser classificada em^{16,17}:

- **Esclerose Múltipla Remitente-recorrente (EMRR)**, caracterizada por episódios de piora aguda do funcionamento neurológico (novos sintomas ou piora dos sintomas existentes) com recuperação total ou parcial e sem progressão aparente da doença.
- **Esclerose Múltipla Secundária Progressiva (EMSP)**, caracterizada pela fase após um curso inicial de remitente-recorrente, no qual a doença se torna mais progressiva, com ou sem recidivas.
- **Esclerose Múltipla Primária Progressiva (EMPP)**, caracterizada por agravamento progressivo da função neurológica (acúmulo de incapacidade) desde o início dos sintomas.

- **Síndrome Clinicamente Isolada (*Clinically Isolated Syndrome - CIS*)**, que consiste na primeira manifestação clínica que apresenta características de desmielinização inflamatória sugestiva de esclerose múltipla, mas incapaz de cumprir os critérios de disseminação no tempo por neuroimagem ou líquido.

Esses fenótipos podem ainda ser estratificados de acordo com o prognóstico e atividade da doença. A atividade pode ser determinada pela instauração de episódios clínicos ou detecção de achados na ressonância magnética que indiquem lesões captantes de gadolínio ou lesões novas ou em T2. A atividade da doença reflete a existência de um processo neurodegenerativo ou inflamatório ativo, o qual pode afetar o prognóstico, bem como a terapia a ser implementada¹⁶.

As formas recorrentes (EMRR) e progressivas (EMSP e EMPP) podem ser estratificadas em alta, moderada e baixa atividade. A EM de baixa ou moderada atividade é caracterizada por indícios de atividade da doença, contudo sem se enquadrar nos critérios para classificação como de alta atividade¹⁸. Caracteriza-se como EM de alta atividade 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.

4. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste Protocolo os pacientes com diagnóstico de EM pelos critérios de McDonald revisados e adaptados¹⁴, nas formas remitente-recorrente (EMRR) ou secundariamente progressiva (EMSP); com evidência de lesões desmielinizantes comprovadas por neuroimagem (ressonância magnética) e diagnóstico diferencial com exclusão de outras causas.

Para o natalizumabe, devem-se observar os seguintes critérios de classificação da alta atividade da doença em pacientes com EMRR¹⁸:

- Incidência de dois ou mais surtos incapacitantes com resolução incompleta e evidência de pelo menos uma nova lesão captante no gadolínio ou aumento significativo da carga da lesão em T2 no ano anterior em pacientes não tratados; ou
- Atividade da doença no ano anterior, durante a utilização adequada de pelo menos um 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 nova lesão captante de gadolínio.

Para o alentuzumabe, além dos critérios de classificação da alta atividade da doença em pacientes com EMRR (indicados acima), deve-se observar a ocorrência prévia de falha terapêutica ou contraindicação especificado em bula ao uso do natalizumabe.

5. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos deste Protocolo os pacientes com:

- Diagnóstico de EM na forma primariamente progressiva (EMPP);

- Elevação basal das enzimas hepáticas e bilirrubina total acima do limite superior da normalidade (LSN): ALT/TGP e AST/TGO acima de 20 vezes o LSN, Gama GT acima de 10 vezes o LSN e icterícia ou bilirrubina total acima de 10 vezes o LSN;
- Contagem de linfócitos no sangue periférico $< 1.000/mm^3$; ou
- Intolerância, hipersensibilidade ou contraindicação ao uso do respectivo medicamento preconizado neste Protocolo.

Adicionalmente, serão excluídos:

- **Para o uso de fingolimode:** Pacientes com bloqueio atrioventricular de segundo grau Mobitz tipo II ou maior, doença do nó sinusal ou bloqueio cardíaco sinoatrial, doença cardíaca isquêmica conhecida, histórico de infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca congestiva, histórico de parada cardíaca, doença cerebrovascular, hipertensão arterial não controlada, apneia do sono grave não tratada ou uso de medicamentos que alterem o mecanismo de condução cardíaca.
- **Para o uso de natalizumabe:** Pacientes com leucoencefalopatia multifocal progressiva (LEMP), pacientes que apresentem maior risco de infecções oportunistas, como pacientes imunocomprometidos e pacientes com câncer.
- **Para o uso de alentuzumabe:** Pacientes com hipersensibilidade a substância ativa ou a qualquer um dos excipientes, pacientes com vírus da imunodeficiência humana (HIV); infecção ativa grave até a resolução completa da infecção; hipertensão não controlada; história de dissecação de artéria cervicocefálica; história de acidente vascular cerebral; história de angina de peito ou infarto do miocárdio; ou coagulopatia conhecida, em terapia antiplaquetária ou anticoagulante.

Nota: A LEMP é uma infecção oportunista causada pelo vírus JC (vírus John Cunningham ou vírus polioma) que acomete pacientes imunocomprometidos e pode ser fatal ou resultar em incapacidade grave. O teste do vírus JC positivo não determina necessariamente o desenvolvimento de LEMP, uma vez que o vírus é amplamente difundido na população. São pacientes que apresentam um risco significativamente maior de desenvolver LEMP: presença de anticorpos anti-JCV, mais de 2 anos de tratamento com natalizumabe ou fingolimode e terapia anterior com imunossupressor.

6. CASOS ESPECIAIS

6.1 Síndrome clínica isolada de alto risco de conversão para esclerose múltipla

Caracteriza-se pela primeira manifestação clínica sugestiva de desmielinização inflamatória no SNC, em que o paciente apresente uma ou mais lesões típicas em T2 comprovadas por exame de ressonância magnética e inatribuível a outras doenças. Para esses pacientes, o risco de desenvolver EM varia de 48% a 81%, dependendo do número de lesões^{16,18}. Nesta situação, o paciente deverá ser investigado para os diversos diagnósticos diferenciais, incluindo outras doenças autoimunes que acometem o SNC, doenças paraneoplásicas e infecções crônicas do SNC. O diagnóstico deve ser feito de acordo com os critérios de McDonald revisados e adaptados¹⁴. Existem evidências de que a utilização de MMCD, em especial os de primeira linha de tratamento, podem retardar a conversão da CIS (síndrome clinicamente isolada) em EM¹⁰¹⁻¹⁰⁵.

Em termos de tratamento, é importante considerar as quatro medidas principais da atividade da doença: (i) surtos, (ii) lesões a ressonância magnética, (iii) progressão da incapacidade e dano difuso por neurodegeneração e (iv) perda do volume cerebral. Além disso, devem-se considerar os perfis de risco, eficácia do mundo real, preocupações específicas de segurança e riscos associados ao uso de cada medicamento a longo prazo. Uma vez que o paciente tenha o diagnóstico

de CIS, este Protocolo preconiza que o tratamento seja iniciado apenas após a confirmação de EM, conforme os critérios de inclusão nele estabelecidos, bem como que o paciente seja acompanhado a cada 3-6 meses com RM de crânio ou exame do líquido com banda oligoclonal, com o objetivo de identificar o surgimento de novas lesões desmielinizantes ou lesões impregnadas pelo contraste que não apresentavam esta característica antes ou, ainda, o aumento das dimensões de lesões previamente existentes. Qualquer das alterações descritas configura quadro evolutivo, permitindo o diagnóstico precoce de EM.

6.2 Crianças e adolescentes

A EM pode acometer crianças e adolescentes. Nestes casos, recomenda-se que o neurologista solicite uma avaliação para afastar leucodistrofias. Confirmada a doença, pode-se tratar com beta-interferonas (qualquer representante da classe farmacêutica), fingolimode (se o paciente tiver mais de 10 anos de idade) ou glatirâmer. Inexistem ensaios clínicos que tenham incluído doentes desta faixa etária, sendo os melhores estudos de segurança do tratamento de crianças e adolescentes as séries de casos¹⁰⁶⁻¹⁰⁸ em que se demonstra bom perfil de segurança. A teriflunomida, o fumarato de dimetila, o natalizumabe e o alentuzumabe não estão aprovados para uso por menores de 18 anos, não havendo ensaios clínicos com crianças e adolescentes^{39,45,49,52,56}, razões pelas quais não são preconizados neste Protocolo para essa faixa etária.

6.3 Gestantes

Na gestação, as manifestações clínicas da doença ficam mais brandas, com redução relevante da taxa de surtos principalmente no primeiro trimestre; e aumento da incidência de surtos imediatamente após o puerpério¹⁰⁹⁻¹¹². Em casos de evolução favorável da doença (pontuação na EDSS classificada como estável e baixo, baixa taxa de surtos), preconiza-se não usar imunomodulador nem imunossupressor por possuírem perfil de segurança incerto na gestação. A teriflunomida é contraindicada para uso por gestantes³⁹, assim como as beta-interferonas 1a de marca Rebif® e Avonex®^{97,98}. A beta-interferona 1a produzida pelo laboratório Bio-Manguinhos é classificada na categoria de risco B para gravidez, e pode ser utilizada sob recomendação médica¹¹³.

Com relação aos demais MMCD, seu uso deve ser considerado para casos em que a evolução clínica da doença se mostra desfavorável, de forma que os benefícios do tratamento para a mãe superem o risco para o feto. As evidências indicam não haver diferença entre mães expostas ou não expostas a MMCD (IFN-b, glatirâmer e natalizumabe) para a incidência dos desfechos de morte fetal, aborto espontâneo, aborto induzido, anomalias congênitas, nascimentos prematuros e número de nascidos vivos. Na comparação específica entre mães expostas e não expostas ao IFN-1b, foi identificada maior incidência de aborto espontâneo entre as mães que utilizaram IFN-1b durante a gestação. Similarmente, foram identificados mais casos de abortos induzidos entre mães expostas ao glatirâmer durante a gestação, comparativamente as não expostas. Evidências sobre a segurança do uso de fingolimode, fumarato de dimetila e alentuzumabe em mulheres grávidas não foram identificadas. A indicação do tratamento, à luz das evidências, deve ser feita pelo médico assistente, considerando tanto a saúde da mãe quanto a do bebê.

Há dúvidas acerca dos riscos de amamentar, e os dados disponíveis na literatura sobre o assunto são escassos. A beta-interferona 1a produzida pelo laboratório Bio-Manguinhos relata em sua bula que, embora os dados da literatura sobre a transferência de beta-interferona 1a para o leite materno sejam limitados, o benefício e o risco potencial da amamentação devem ser considerados juntamente com a necessidade terapêutica da mãe com o uso de beta-interferona-1a¹¹³. Quanto aos demais MMCD, preconiza-se não amamentar durante o tratamento medicamentoso.

7. TRATAMENTO

O tratamento da EM pode ser complexo, envolvendo ação coordenada de múltiplos profissionais da saúde, com o uso de condutas medicamentosas e não medicamentosas.

7.1. Tratamento medicamentoso

O objetivo do tratamento medicamentoso é a melhora clínica, com aumento da capacidade funcional, redução de comorbidades e atenuação de sintomas. Os glicocorticoides são utilizados para tratar os surtos e mostram benefício clínico a curto prazo, ao reduzir a intensidade e duração dos episódios agudos³. As terapias modificadoras do curso da doença (MMCD) visam reduzir as células imunogênicas circulantes, suprimir a adesão destas ao epitélio e, conseqüentemente, reduzir a migração para o parênquima e a resposta inflamatória decorrente¹⁹. Existem ainda os medicamentos para o tratamento dos sintomas relacionados à EM.

7.1.1. Tratamento do surto na esclerose múltipla

Deve ser considerado um surto ou recaída da EM o surgimento de novos sintomas ou piora dos sintomas existentes com duração superior a 24 horas, na ausência de febre, infecção ou qualquer outra causa, após um período estável de pelo menos um mês. Assim, um surto da EM só é diagnosticado após a exclusão de infecção, principalmente do trato urinário e respiratório, e a diferenciação entre uma recaída e a progressão da doença^{20,21}.

O controle dos surtos é um componente crucial do tratamento da EM. A base do tratamento da recidiva envolve o uso de corticosteroide em altas doses para diminuir a inflamação e acelerar a recuperação do paciente^{20,22}. A posologia de metilprednisolona intravenosa é 1 g diariamente durante 3-5 dias. A equipe multidisciplinar deve ser informada da frequência do surto para que possa avaliar a necessidade de alterar algum tratamento complementar em curso^{20,22}. Ao médico assistente cabe a decisão de escolher e individualizar a duração do tratamento para cada paciente, levando-se em consideração os eventos adversos e seu controle.

O paciente deve ser informado dos possíveis eventos adversos temporários do uso de corticosteroide em altas doses: hipertensão arterial, perturbações gastrointestinais, distúrbios do paladar, palpitação, retenção hídrica, dores no corpo, rubor facial, exacerbação da acne, hiperglicemia e particularmente os efeitos sobre a saúde mental, tais como insônia, labilidade emocional, depressão, confusão e agitação^{20,22}. Os corticoides podem ainda diminuir a resistência imunitária, sendo necessário excluir infecção, principalmente do trato urinário, antes do início da pulsoterapia (metilprednisolona intravenosa em alta dose) e acompanhar o paciente, informando-o sobre a observância de qualquer sinal de infecção²⁰.

A plasmaférese como terapia adjuvante é eficaz no controle das exacerbações nas formas recorrentes de EM, com base em um único ensaio clínico de Fase I (risco baixo de viés e boa qualidade metodológica, de acordo com as Classes de Evidência - CoE). Com base em um único ensaio clínico de Fase II (risco moderadamente baixo de viés e moderada ou pobre qualidade de delineamento, de acordo com as mesmas CoE), a plasmaférese é possivelmente eficaz para doenças desmielinizantes agudas do SNC (incluindo esclerose múltipla, encefalomielite aguda disseminada, neuromielite óptica e mielite transversa) após não responderem ao tratamento com altas doses de corticosteroide. Contudo, este estudo não incluiu subgrupos de pacientes, o que possibilitaria identificar a eficácia em pacientes com diferentes doenças desmielinizantes²³.

7.1.2. Medicamentos modificadores do curso da doença

Beta-interferonas

As interferonas (IFN) são citocinas com funções antivirais, antiproliferativas e imunomoduladoras e podem ser divididas em três classes principais de IFN: tipo 1 (α e β), tipo 2 (γ) e tipo 3 (λ)²⁴. Além disso, as IFN podem ser produzidas por diferentes tipos de células, dependendo da classe; no entanto, tipicamente, os fibroblastos produzem IFN- β e as células dendríticas, IFN- α ²⁵. As beta-interferonas (IFN- β) disponíveis no SUS são: beta-interferona 1a (IFN- β -1a) e beta-interferona 1b (IFN- β -1b).

Embora o mecanismo exato de ação das IFN- β não seja totalmente conhecido, acredita-se que as características anti-inflamatórias, além de seus efeitos nas células endoteliais da barreira hematoencefálica, sejam a causa mais provável de melhora da EM²⁶. Além disso, as IFN- β são capazes de promover o aumento da expressão de interleucina (IL-10), diminuição da proliferação de Th1 e microglia, diminuição da apresentação de antígenos, regulação negativa do complexo principal de histocompatibilidade (MHC) na microglia e limitação do trânsito de células inflamatórias no SNC^{26,27}.

Acetato de glatirâmer

O acetato de glatirâmer (AG) medeia efeitos imunomoduladores pleiotrópicos capazes de alterar as respostas autoimunes específicas da EM^{28,29}. O mecanismo de ação do AG ainda não está completamente elucidado, no entanto, sabe-se que a imunização repetida com AG promove o desenvolvimento de células apresentadoras de antígeno tipo II anti-inflamatórias (Th2) responsáveis pela secreção de interleucina (IL) 4, 5, 10, 13, 27 e fator β de transformação de crescimento (TGF β)^{28,30}. Ademais, estudos demonstraram que, além de induzir a produção de células Th2, o AG também aumenta a frequência e a função das células T reguladoras CD4+ CD25+ FoxP3+³¹⁻³⁵.

Além disso, foi demonstrado que o AG diminui a diferenciação de células T17, considerada um dos principais fatores patogênicos para doenças autoimunes do SNC³⁶.

Teriflunomida

A teriflunomida é um medicamento imunomodulador, com propriedades anti-inflamatórias, que inibe seletiva e reversivelmente a enzima mitocondrial di-hidro-orotato desidrogenase. Essa enzima ocupa a quarta posição na via biossintética da pirimidina, ocasionando, conseqüentemente, a inibição de nova síntese desta substância e um efeito citostático subsequente na proliferação de linfócitos T^{37,38}. No entanto, o mecanismo de ação exato para efeitos terapêuticos em pacientes com EM ainda é desconhecido, e as evidências sugerem que envolve uma redução no número de linfócitos ativados capazes de migrarem para o SNC³⁸⁻⁴⁰.

Fumarato de dimetila

O fumarato de dimetila (DMF, do inglês *Dimethyl Fumarate*) é um medicamento cujo mecanismo de ação pelo qual exerce efeito terapêutico na EM não é totalmente compreendido. No entanto, sua eficácia clínica tem sido atribuída, principalmente, a um efeito modulador nas células T. Foi demonstrado que o fumarato de dimetila diminui o número total de células T circulantes, com uma redução desproporcional do subconjunto CD8+⁴¹. Além desses efeitos diretos nas células T, estudos indicam que o DMF reduz a atividade pró-inflamatória das células apresentadoras de antígeno, como monócitos e células dendríticas^{42,43}.

Ademais, recentemente foi proposto que o mecanismo molecular chave do DMF pode ser decorrente de uma regulação negativa geral de glicólise, especialmente em células com alto *turnover* metabólico, o que explica, de modo plausível, o motivo de o DMF afetar, principalmente, células T efetoras e de memória⁴⁴. Além disso, presume-se que o DMF diminua as respostas inflamatórias por apresentar outras propriedades, incluindo a ativação do fator nuclear eritroide-2 relacionado ao fator 2 (Nrf2) da via de transcrição^{45,46}.

Os dados de efetividade avaliados indicam que o DMF não seja uma opção superior ao fingolimode e natalizumabe, embora haja potenciais benefícios em relação à segurança, além de um melhor perfil de adesão e eventos adversos⁴⁷.

Fingolimode

O fingolimode é indicado nos casos de toxicidade (intolerância, hipersensibilidade ou outro evento adverso) ou histórico de falha nas opções de primeira linha. Trata-se de um composto altamente lipofílico e um pró-fármaco que é metabolizado *in vivo* pela enzima esfingosinaquinase no metabólito ativo fingolimode-fosfato (fingolimod-P), um modulador não seletivo dos receptores de esfingosina-1-fosfato (S1PRs)⁴⁸. Embora não totalmente esclarecida, a atividade moduladora do S1PR se traduz em um bloqueio da migração de linfócitos T dos linfonodos para o SNC, reduzindo assim a atividade inflamatória e as respostas autoimunes específicas da mielina^{48,49}. Desse modo, o fingolimode reduz os surtos e atrasa a progressão da incapacidade em pacientes com EMRR^{48,50}.

Natalizumabe

O natalizumabe é o medicamento preconizado como terceira linha de tratamento de pacientes com EMRR de baixa ou moderada atividade da doença em que se observou toxicidade (intolerância, hipersensibilidade ou outro evento adverso) ou falha terapêutica aos medicamentos de primeira e segunda linhas. Além disso, o natalizumabe é indicado como primeira opção de tratamento para casos de EMRR em alta atividade da doença, sejam eles virgens de tratamento ou não (ou seja, aqueles que já estão em uso de outros MMCD).

Trata-se de um anticorpo monoclonal humanizado que inibe seletivamente molécula de adesão e liga-se à subunidade $\alpha 4\beta 1$ da integrina, altamente expressa na superfície de todos os leucócitos com exceção dos neutrófilos⁵¹. Esta ligação bloqueia a interação entre a integrina e seu receptor cognato, a molécula-1 de adesão às células vasculares (VCAM-1), que se expressa na superfície do endotélio vascular, e ligantes como a fibronectina e a osteopontina^{52,53}.

O mecanismo de ação específico do natalizumabe na EM não foi totalmente definido. No entanto, sabe-se que no quadro da inflamação do SNC, é a interação do $\alpha 4\beta 1$ com a VCAM-1, CS-1 e a osteopontina que intermedeia a adesão e a transmigração de leucócitos para o parênquima cerebral, podendo perpetuar a cascata inflamatória no tecido do SNC⁵². O bloqueio das interações moleculares de $\alpha 4\beta 1$ com os respectivos alvos reduz a atividade inflamatória presente no cérebro devido EM e inibe a progressão do recrutamento de células imunogênicas para os tecidos inflamados, reduzindo assim, a formação ou o aumento das lesões resultantes da EM⁵².

Alentuzumabe

O alentuzumabe é preconizado para casos de EMRR com alta atividade da doença em que se observou falha terapêutica ou contraindicação presente em bula ao natalizumabe.

Trata-se de um anticorpo monoclonal anti-CD52 IgG1 humanizado que tem o papel de inibir as células que expressam CD52 da circulação. O CD52 é uma glicoproteína de superfície celular ligada à membrana celular por uma âncora de glicosilfosfatidilinositol de 12 aminoácidos⁵⁴. O CD52 é uma das glicoproteínas de membrana mais abundantes em linfócitos T e B e é expresso em células natural killer (NK), monócitos, macrófagos, células dendríticas e granulócitos eosinofílicos e em menor extensão em granulócitos neutrofílicos^{54,55}.

A função exata do CD52 é desconhecida, mas sugere-se que a molécula pode estar envolvida na coestimulação de linfócitos T, na indução de linfócitos T reguladores e na migração e adesão de linfócitos T. A administração de alentuzumabe causa uma depleção profunda de linfócitos T e B, células NK, células dendríticas, granulócitos e monócitos

por três mecanismos: citotoxicidade dependente do complemento, citotoxicidade celular dependente de anticorpos e indução de apoptose⁵⁶.

7.1.3. Linhas de tratamento da EMRR com MMCD

Tratamento da esclerose múltipla de baixa ou moderada atividade

Para pacientes com EMRR de baixa ou moderada atividade é preconizado o tratamento conforme as seguintes linhas terapêuticas:

- **1ª linha:** Beta-interferonas, glatirâmer ou teriflunomida ou fumarato de dimetila ou azatioprina, em casos de toxicidade (intolerância, hipersensibilidade ou outro evento adverso), falha terapêutica ou falta de adesão a qualquer medicamento da primeira linha de tratamento, é permitida a troca por outra classe de medicamento de primeira linha. A azatioprina é considerada uma opção menos eficaz e só deve ser utilizada em casos de pouca adesão às formas parenterais; (intramuscular, subcutânea ou endovenosa).
- **2ª linha:** Fingolimode, em casos de falha terapêutica, reações adversas ou resposta sub ótima a qualquer medicamento da primeira linha de tratamento, é permitida a troca por fingolimode.
- **3ª linha:** Natalizumabe, em casos de falha terapêutica no tratamento da segunda linha ou contraindicação ao fingolimode indica-se o natalizumabe.

Tratamento da esclerose múltipla de alta atividade

Para pacientes com EMRR altamente ativa é preconizado o tratamento conforme as linhas terapêuticas a seguir:

- **1ª linha:** Natalizumabe, indicado como primeira opção de tratamento para pacientes com EMRR em alta atividade da doença, com comprovação por meio de relatório médico e exame de neuroimagem (ressonância magnética), sejam eles virgens de tratamento ou estejam em qualquer outra linha de tratamento.
- **2ª linha:** Alentuzumabe, em casos de falha terapêutica no tratamento ou contraindicação presente em bula ao natalizumabe, indica-se o alentuzumabe.

Após o tratamento e controle da fase de alta atividade da doença, o paciente pode ser realocado para qualquer outra linha de tratamento da EM de baixa ou moderada atividade. A **Figura 1** esquematiza o tratamento medicamentoso com MMCD dos pacientes com EM.

7.2. Tratamento dos sintomas

A EM é uma doença do SNC com sintomas variáveis em múltiplos outros sistemas. Entre as principais manifestações da EM estão déficits cognitivos e de memória, disfunção intestinal, tremores, ataxia, espasticidade (que engloba rigidez e espasmos musculares), mobilidade reduzida (a qual pode ocorrer com o declínio gradual da função, devido à fraqueza muscular, espasticidade, alterações de equilíbrio, coordenação e déficits visuais), e fadiga. O tratamento da EM envolve intervenções não medicamentosas que visam à redução da incapacidade e a melhoria da qualidade de vida, o que, em geral, requer uma equipe multidisciplinar que inclua fisioterapeuta, enfermeiros, psicólogo, terapeuta ocupacional, fonoaudiólogo e médicos de diferentes especialidades. A qualidade da evidência para as intervenções é insuficiente, não sendo possível preconizar condutas terapêuticas específicas para a maioria desses sintomas²⁰.

A avaliação e o acompanhamento multiprofissional e multidisciplinar incluem consultas com psicólogo e psiquiatra para tratar depressão e outras manifestações psíquicas; com fisioterapeuta e terapeuta ocupacional, incluindo aconselhamento sobre postura corporal; e com fonoaudiólogo, para distúrbios da fala e complicações afins. Os

profissionais da saúde devem incentivar os pacientes a se exercitarem continuamente para obterem benefícios a longo prazo, alertando que exercícios não supervisionados e treinamento de resistência de alta intensidade se associam a risco de lesões. Mas programas de exercícios supervisionados, envolvendo treinamento de resistência progressivo moderado, exercícios aeróbicos em caso de pacientes com mobilidade reduzida ou fadiga e reabilitação vestibular para aqueles com desordem do equilíbrio, além de alongamento e ioga, podem ser medidas benéficas. As necessidades das pessoas com EM e o tipo de reabilitação apropriada variam. Os fatores que influenciam a reabilitação apropriada incluem a disponibilidade de assistência domiciliar, a localização geográfica, as metas individuais e o tipo de reabilitação necessária. Porém, não se sabe até o momento qual tipo de reabilitação apresenta maior eficácia^{20,57-66}.

Nos casos de fadiga, espasticidade, disfunção intestinal, disfunção erétil e disfunção vesical, devido à complexidade dos sintomas, diagnósticos diferenciais, comorbidades e especificidades da EM, recomenda-se preferencialmente encaminhar o doente para um serviço especializado e que a decisão terapêutica seja individualizada. O tratamento da infecção urinária em pacientes com EM é semelhante ao tratamento de outros pacientes com a mesma infecção. Em geral, o tratamento consiste em uma sucessão ou combinação de antimicrobianos. A determinação do melhor antimicrobiano irá depender dos resultados dos exames do paciente, como por exemplo a urocultura, e da escolha médica⁶⁷⁻⁷⁰.

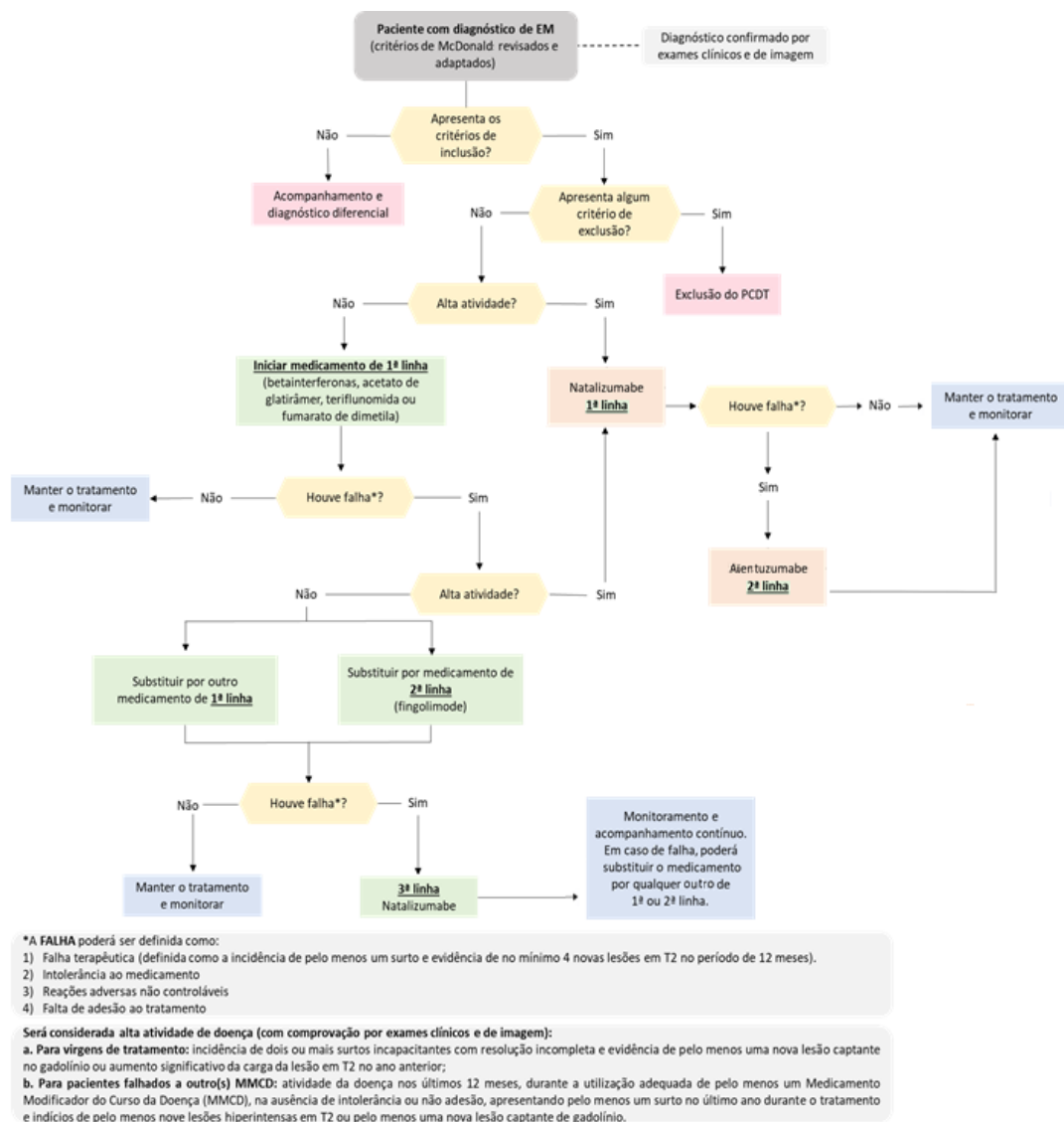


Figura 1 - Algoritmo do tratamento da esclerose múltipla (EM) com medicamentos modificadores do curso da doença (MMCD)

Nota: Após o tratamento e controle da fase de alta atividade da doença, o paciente pode ser realocado para qualquer outra linha de tratamento da EM de atividade baixa ou moderada.

É estimado que a dor crônica afete mais de 40% dos pacientes com EM. Com relação à dor neuropática, os estudos apresentam alto risco de viés e evidência insuficiente. O Ministério da Saúde tem PCDT da Dor Crônica, inclusive da dor neuropática, e, quando necessário, deve-se encaminhar os pacientes para um serviço especializado no tratamento de dor. Deve-se avaliar a dor musculoesquelética, que é comum em pacientes com EM, sendo essa dor usualmente secundária a alterações de mobilidade e postura. A acupuntura é comumente utilizada no tratamento de distúrbios osteomusculares e de dor. Alguns benefícios para função e dor musculoesqueléticas foram demonstrados e alguns eventos adversos foram identificados. A qualidade da evidência para o tratamento com acupuntura foi considerada de nível baixo a muito baixo^{20,71}.

Todos os pacientes com EM devem ser questionados acerca do funcionamento intestinal. A origem da disfunção intestinal é muitas vezes multifatorial, envolvendo o uso de múltiplos medicamentos, efeitos colaterais de medicamentos, dieta pobre em fibras, sedentarismo, elementos comportamentais, dificuldade de acesso ao banheiro e alterações neurológicas. A intervenção inicial consiste em mudanças do estilo de vida, da alimentação e do hábito intestinal. Disfunção neurogênica intestinal ocorre em 50%-80% dos pacientes com EM devido a lesões na inervação do cólon e pode se manifestar com constipação ou incontinência fecal, que muitas vezes coexistem. A constipação decorre usualmente do tempo de trânsito colônico lento e pode ser exacerbada por dissinergia do assoalho pélvico. Ocorre atraso na transmissão do estímulo motor para o esfíncter anal, assemelhando-se aos pacientes com lesão da medula espinal. As primeiras medidas são conservadoras, como modificação da dieta com aumento de consumo de fibras e de líquidos, mas, em casos de constipação mais intensa e persistente, podem ser necessárias outras intervenções, inclusive invasivas^{67,70,72}.

Transtornos do humor, principalmente depressão e ansiedade, são comuns em pacientes com EM e são muitas vezes desencadeados ou agravados por uma dificuldade em lidar com a doença. O transtorno depressivo tem prevalência entre 36% e 54% e está associado com piora da qualidade de vida, dias de trabalho perdidos, diminuição de adesão ao tratamento e aumento do risco cumulativo de suicídio. O funcionamento cognitivo (processamento mental de memória, concentração, raciocínio e julgamento) também pode ser afetado. Portanto, meios de triagem, como o *Beck Depression Inventory* e o *2-question tool*, devem ser considerados para rastrear transtornos depressivos, assim como o *General Health Questionnaire* para detectar transtornos emocionais mais amplos. A assistência psicológica pode ajudar as pessoas com EM inclusive no controle de sintomas como dor e fadiga.

A gravidade da depressão melhorou em nove ensaios clínicos com assistência psicológica, e as intervenções variaram de aconselhamento motivacional à Terapia Cognitivo Comportamental (TCC) em grupo ou individual, sendo que a maioria dos estudos avaliou a TCC. Em meta-análise, foi calculada a média padronizada das diferenças (do inglês, *Standardized Mean Differences - SMD*) e o tamanho do efeito encontrado ao se analisar os nove estudos (SMD= -0,45) indica que as intervenções psicológicas são ao menos moderadamente eficazes para tratar depressão em pacientes com EM [N=307; SMD= -0,45 (IC 95%: -0,74, -0,16)]. Não houve diferença quando se comparou a TCC com outra terapia (p=0,91). Com relação às evidências de intervenções medicamentosas, elas ainda são incipientes e os estudos apresentam pequeno tamanho amostral e muitas limitações. Por isso, muitas vezes os profissionais da saúde se baseiam na literatura da assistência psiquiátrica à população geral; porém, as características da EM podem afetar a segurança, a tolerabilidade e a efetividade do tratamento antidepressivo, sendo necessárias investigações direcionadas e específicas. Até o momento, apenas três ECR, controlados por placebo, foram realizados para avaliar a eficácia do tratamento medicamentoso de transtornos depressivos na EM. Dois fármacos eram inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS) e um era tricíclico^{20,73-86}.

A labilidade emocional, também conhecida como efeito pseudobulbar, necessita ser diferenciada de transtorno de humor, pois requer conduta específica e pode ser debilitante, comprometer a funcionalidade e ser acompanhada de outros

transtornos psiquiátricos. Um ECR cruzado avaliou a eficácia da amitriptilina comparado ao placebo. Foi demonstrado um benefício clínico relevante em relação ao placebo, sem eventos adversos relatados^{78,87-95}.

No SUS, para o tratamento do transtorno depressivo e da labilidade emocional, estão disponíveis a amitriptilina, além de medicamentos tricíclicos e inibidores seletivos da receptação de serotonina, como a fluoxetina e a nortriptilina, pertencentes à mesma classe dos antidepressivos estudados. Recomenda-se que se individualize o tratamento de acordo com as especificidades do paciente, observando a resposta, a tolerabilidade e o acompanhamento clínico em cada caso. Além disso, recomenda-se o atendimento especializado dos pacientes com EM e transtorno depressivo. Há evidência suficiente de que o tratamento psicológico é eficaz em ajudar as pessoas com EM a lidar com a sua condição e em melhorar sintomas de transtornos depressivos^{20,79,84}.

Outras manifestações, como mobilidade prejudicada, oscilopsia, tontura e vertigem devem, se necessário, ser cuidadas conforme a manifestação e as alternativas disponíveis.

7.3. Fármacos

- Acetato de glatirâmer: solução injetável de 20 mg e 40 mg;
- Alentuzumabe: solução de injetável de 10 mg/mL em frasco-ampola contendo 1,2 mL;
- Azatioprina: comprimido de 50 mg;
- Betainterferona 1A: solução injetável de 22 mcg (6.000.000UI), 30 mcg (6.000.000 UI) e de 44 mcg (12.000.000 UI);
- Betainterferona 1B: solução injetável de 300 mcg (9.600.000 UI);
- Fingolimode: cápsula de 0,5 mg;
- Fumarato de dimetila: cápsula de 120 mg e 240 mg;
- Metilprednisolona: frascos contendo 500 mg de pó para solução injetável;
- Natalizumabe: solução injetável de 20 mg/mL; e
- Teriflunomida: comprimido de 14 mg.

7.4. Esquema de Administração

O **Quadro 2** apresenta os medicamentos disponíveis para o tratamento da esclerose múltipla remitente-recorrente (EMRR).

Quadro 2 - Doses e principais eventos adversos dos medicamentos para EMRR.

FÁRMACO	VIA DE ADMINISTRAÇÃO	DOSE INICIAL	PRINCIPAIS EVENTOS ADVERSOS
TRATAMENTO DOS SURTOS			
Metilprednisolona ⁹⁶	Via intravenosa	1g, 1x ao dia, por 3 ou 5 dias EV	Disfunção/distúrbio miccional gastrointestinal funcional, cefaleia, meningite, paraparesia/ paraplegia, convulsões, distúrbios sensitivos.
TRATAMENTO DA EMRR DE BAIXA OU MODERADA ATIVIDADE			
PRIMEIRA LINHA			
Beta-interferona 1a ⁹⁷	Via intramuscular	30 µg (6 MUI), 1x semana	Mialgia, febre, calafrios, sudorese, astenia, cefaleia e náusea.
Beta-interferona 1a ⁹⁸	Via subcutânea	22 µg (6 MUI), 3x semana	

		44 µg (12 MUI), 3x semana	
Beta-interferona 1b ⁹⁹	Via subcutânea	0,25 mg (8 milhões de MUI), em dias alternados	
Acetato de Glatirâmer ²⁹	Via subcutânea	20 mg, 1x ao dia <u>OU</u> 40 mg, 3x por semana	Infecção, gripe, dispneia, náusea, artralgia, dorsalgia, astenia, dor torácica e algia.
Teriflunomida ³⁹	Via oral	14 mg, 1x ao dia	Cefaleia, diarreia, náusea, alopecia e aumento das transaminases hepáticas.
Fumarato de dimetila ⁴⁵	Via oral	120 mg, 2x ao dia por 7 dias; e 240 mg, 2x ao dia	Rubor e eventos gastrointestinais (diarreia, náusea, dor abdominal, dor abdominal superior).
Azatioprina ¹⁰⁰	Via oral	1-3 mg/kg de peso corporal ao dia	Infecções virais, fúngicas e bacterianas; leucopenia, anemia, colestase, hipersensibilidade, disfunção hepática.
SEGUNDA LINHA			
Fingolimode ⁴⁹	Via oral	0,5 mg, 1x ao dia	Tosse com catarro, dor no peito, dor nas costas, febre, vômitos, náusea, diarreia, bradicardia.
TERCEIRA LINHA			
Natalizumabe ⁵²	Via intravenosa	300 mg, a cada 4 semanas	Dor de cabeça, fadiga, artralgia, infecção do trato urinário e respiratório inferior, gastroenterite, vaginite, depressão, dor nas extremidades, desconforto abdominal, diarreia e erupções cutâneas.
TRATAMENTO DA EMRR DE ALTA ATIVIDADE			
PRIMEIRA LINHA			
Natalizumabe ⁵²	Via intravenosa	300 mg, a cada 4 semanas	Dor de cabeça, fadiga, artralgia, infecção do trato urinário e respiratório inferior, gastroenterite, vaginite, depressão, dor nas extremidades, desconforto abdominal, diarreia e erupções cutâneas.
SEGUNDA LINHA			
Alentuzumabe ⁵⁶	Via intravenosa	12 mg/dia <u>Tratamento inicial:</u> 5 dias consecutivos (dose total de 60 mg) <u>Ciclos adicionais:</u> 3 dias consecutivos (dose total de 36 mg), administrados pelo menos 12 meses depois do tratamento anterior	Linfopenia, leucopenia, taquicardia, hipertireoidismo, náusea, pirexia, fadiga, calafrios, infecção do trato urinário, infecção do trato respiratório superior, cefaleia, erupção cutânea, urticária, prurido, erupção cutânea generalizada, ruborização.

7.5. Benefícios esperados do tratamento

- Aumento da sobrevida global (considerando morte e surtos);
- Aumento da sobrevida livre de surtos;

- Ausência de progressão da incapacidade, medida pelo EDSS;
- Ausência de eventos adversos graves, principalmente infecciosos (por exemplo, LEMP).
- Melhora sintomática;
- Diminuição da frequências e gravidade das recorrências; e
- Redução do número de internações hospitalares.

8. MONITORAMENTO

Na maioria dos casos, o monitoramento dos pacientes é clínico-laboratorial. O monitoramento dos eventos adversos dos medicamentos ou classe de medicamentos deve ser feito de acordo com o medicamento específico em uso.

Beta-interferonas

O monitoramento dos pacientes é clínico-laboratorial. Observar as taxas e gravidades dos surtos, pontuação na escala de incapacidade (EDSS) e relatos de eventos adversos. Os seguintes exames básicos devem ser solicitados: hemograma completo (eritrograma, leucograma e plaquetas), enzimas hepáticas (AST/TGO, LT/TGP e fosfatase alcalina), bilirrubina total e TSH (hormônio tireotrófico). As reavaliações deverão ser semestrais, sendo elaborado relatório médico que informe sobre a evolução do paciente (taxa de surtos e pontuação na EDSS calculada a cada 3 meses), relato de eventos adversos e resultados dos exames laboratoriais (a cada 30, 60 e 180 dias do início do uso do medicamento, seguida por monitorização a cada 6 meses).

Os eventos adversos mais frequentes com o uso de beta-interferona são: síndrome gripal ou uma combinação de febre, calafrios, mialgia, indisposição e sudorese; distúrbios psíquicos (depressão, ansiedade e instabilidade emocional); cefaleia; dor abdominal; incontinência urinária; alterações menstruais; erupção cutânea; reação no local de injeção (inflamação, abscesso, necrose ou outro tipo de complicação)^{97-99,113}.

Alterações da função hepática. O uso do medicamento pode causar disfunção hepática com elevação das enzimas e da bilirrubina. Casos de lesão hepática, incluindo hepatite, também foram relatados com o uso de beta-interferona. A ocorrência de elevação nos níveis de enzimas hepáticas e da bilirrubina deve ser investigada e monitorada minuciosamente. Se os níveis se tornarem significativamente elevados ou se existirem sintomas ou sinais clínicos associados, como icterícia, deve-se considerar a interrupção do tratamento. Após a normalização laboratorial da função hepática e na ausência de evidência clínica de lesão hepática, pode-se considerar a reintrodução do medicamento com o acompanhamento apropriado^{97-99,113} (**Quadro 3**).

Quadro 3 - Orientações para monitoramento da função hepática de pacientes em uso de IFN- β

Monitoramento do uso de IFN-β e disfunção hepática ^{78,79}		
Medicamentos	Alterações hepáticas	Monitoramento
IFN- β (1a ou 1b): - IFN-1a (22 mcg) - IFN-1a (30 mcg) - IFN-1a (44 mcg) - IFN-1b (300 mcg)	Grau 1 ALT 1 a ≤ 3 vezes (x) LSN AST 1 a ≤ 3 x LSN FA 1 a $\leq 2,5$ x LSN BT 1 a $\leq 1,5$ x LSN	Manter tratamento e monitorar.

	<p>Grau 2</p> <p>ALT 3 a 5 x LSN</p> <p>AST 3 a 5 x LSN</p> <p>FA 2,5 a 5 x LSN</p> <p>BT 1,5 a 3 x LSN</p>	<p>Interromper a IFN-β, reiniciando seu uso quando as enzimas hepáticas estiverem: ALT e AST abaixo de 3 x LSN; FA abaixo de 2,5 x LSN; BT abaixo de 1,5 x LSN.</p>
	<p>Grau 3</p> <p>ALT >5 a 20 x LSN</p> <p>AST >5 a 20 x LSN</p> <p>FA >5 a 10 x LSN</p> <p>BT >3 a 10 x LSN</p>	<p>Interromper a IFN-β, reiniciando seu uso quando as enzimas hepáticas estiverem: ALT e AST abaixo de 3 x LSN; FA abaixo de 2,5 x LSN; BT abaixo de 1,5 x LSN. Grau 3 de forma recorrente, suspender tratamento.</p>
	<p>Grau 4</p> <p>ALT >20 x LSN</p> <p>AST >20 x LSN</p> <p>FA >20 x LSN</p> <p>BT ou icterícia >10 x LSN</p>	<p>Suspender tratamento.</p>

AST/TGO: aspartato aminotransferase/transaminase glutâmico-oxalacética; ALT/TGP: alanina aminotransferase/transaminase glutâmico-pirúvica; FA: Fosfatase Alcalina; BT: Bilirrubina Total; LSN: limite superior da normalidade.

Alterações da função tireoidiana. Alterações da função tireoidiana foram observadas em pacientes em uso de beta-interferonas¹¹⁴⁻¹¹⁸. Pacientes em tratamento com beta-interferona podem ocasionalmente desenvolver ou agravar distúrbios da tireoide^{97-99,113}. Recomenda-se a realização do exame de TSH e avaliação de função tireoidiana antes de iniciar-se o tratamento e o seu monitoramento, caso estejam fora dos limites normais.

Alterações de hemograma. As anormalidades laboratoriais mais comumente observadas são linfopenia, neutropenia e leucopenia. Essas alterações raramente são graves e sempre reversíveis. Contagens sanguíneas completas e diferenciais devem ser obtidas antes do início do tratamento e acompanhadas regularmente pelo médico assistente. Se as alterações laboratoriais ficarem abaixo dos seguintes limites, a dose deverá ser temporariamente reduzida¹¹⁹⁻¹²¹:

- hemoglobina menor de 10g/dL;
- leucócitos abaixo de 3.000/mm³;
- neutrófilos abaixo de 1.500/mm³;
- linfócitos abaixo de 1.000/mm³; e
- plaquetas abaixo de 75.000/mm³.

Se ocorrerem desvios extremos dos valores normais, preconiza-se a suspensão do medicamento. Quando os valores se normalizam, geralmente é possível um aumento gradual da dose, sem que ocorram complicações ou intercorrências¹²¹.

Acetato de Glatirâmer

O monitoramento é clínico (taxa de surtos, EDSS e eventos adversos) e não são exigidos exames laboratoriais. O medicamento pode apresentar uma reação adversa imediata pós-injeção: vasodilatação, dor torácica, dispneia, palpitação ou taquicardia, ansiedade, sensação de fechamento da garganta e urticária. Em geral, estes sintomas aparecem vários meses após o início do tratamento, embora possam ocorrer no início do tratamento e certos pacientes possam apresentar

um ou vários desses sintomas²⁹. As reavaliações deverão ser semestrais, sendo elaborado relatório médico que informe sobre a evolução do paciente (taxa de surtos e pontuação na EDSS calculada a cada 3 meses) e relato de eventos adversos.

As reações adversas mais frequentes são as que ocorrem no local da injeção: eritema, algia, nódulo, prurido, edema, inflamação, hipersensibilidade e ocorrências de lipoatrofia e necrose de pele. A lipoatrofia é do tipo involucional ou reação de corpo estranho, sendo considerada como permanente. Para auxiliar na possível diminuição desses eventos, o paciente deve ser orientado a seguir adequadamente as técnicas de injeção e fazer rodízio dos locais de injeção diariamente. Os pacientes devem ter os locais de aplicação frequentemente examinados por inspeção visual e palpação^{28,29}.

Os eventos adversos não localizados mais comuns podem ser agrupados de acordo com a seguinte convenção: muito comum (incidência $\geq 10\%$) e comum (incidência entre 1% e 10%). Os eventos adversos muito comuns são: infecção, gripe, ansiedade, depressão, vasodilatação, dispneia, náusea, *rash* cutâneo, artralgia, dorsalgia, astenia, dor torácica e outras algias. Os eventos adversos comuns são: linfadenopatia, aumento de peso, tremor, distúrbios oculares, palpitações, taquicardia, vômitos, distúrbios da pele, calafrios, edema da face e candidíase vaginal. O médico responsável deve considerar a gravidade desses eventos para reduzir a dose preconizada por um determinado período e, paulatinamente, proceder à sua recomposição^{28,29}.

A mudança de frequência na aplicação diária (glatirâmer 20 mg/mL) para três vezes por semana (glatirâmer 40 mg/mL) revelou uma diminuição em 60% na taxa de eventos adversos²⁸.

Fumarato de dimetila

O monitoramento dos pacientes é clínico-laboratorial. Observar taxas e gravidades dos surtos, pontuação na escala de incapacidade (EDSS) e relatos de eventos adversos. Os exames laboratoriais básicos que devem ser solicitados são: hemograma completo (eritrograma, leucograma e plaquetas), enzimas hepáticas (AST/TGO, ALT/TGP/ e fosfatase alcalina) e bilirrubina total. As taxas de surtos e EDSS devem ser verificadas e relatadas a cada 3 meses. Os exames laboratoriais devem ser monitorados a cada 30, 60 e 180 dias do início do uso do medicamento, seguida por monitoramento a cada 6 meses. As reavaliações deverão ser semestrais, sendo elaborado relatório médico que informe sobre a evolução do paciente (taxa de surtos e pontuação na EDSS calculada a cada 3 meses) e relato de eventos adversos.

As reações adversas mais frequentes (incidência $\geq 10\%$) são rubor e eventos gastrointestinais (diarreia, náusea, dor abdominal). Outras reações comuns (incidência entre 1% e 10%) são: leucopenia, linfopenia, sensação de queimação, fogacho, vômito, gastrite, prurido, eritema, proteinúria e aumento de transaminases/aminotransferases^{40,45}.

Há relato de ocorrência de leucoencefalopatia multifocal progressiva (LEMP) em caso de linfopenia prolongada, moderada a grave, após a administração de fumarato de dimetila. A LEMP é uma infecção oportunista causada pelo vírus John-Cunningham (JCV), que pode ser fatal ou resultar em incapacidade grave. Os sintomas progridem ao longo de dias a semanas, incluindo fraqueza progressiva em um lado do corpo, incoordenação dos membros, distúrbio da visão e alterações no pensamento, memória e orientação, levando à confusão e alterações de personalidade. A ocorrência de LEMP com o uso do fumarato de dimetila é considerado um evento adverso muito raro; contudo, ao primeiro sinal ou sintoma sugestivo de LEMP, o medicamento deve ser suspenso e uma investigação diagnóstica apropriada deve ser procedida^{45,47,122}.

Teriflunomida

O monitoramento é clínico-laboratorial. Monitorar a pressão sanguínea, proceder à anamnese e exame físico completos, com histórico de sinais e sintomas de infecção, e solicitar os exames básicos: hemograma completo (eritrograma, leucograma e plaquetometria), enzimas hepáticas (AST/TGO, ALT/TGP e fosfatase alcalina) e bilirrubina

total. Observar taxas e gravidade dos surtos, pontuação na escala de incapacidade (EDSS) e relatos de eventos adversos, que devem ser verificados e relatados a cada 3 meses. Os exames laboratoriais devem ser monitorados a cada 30, 60 e 180 dias do início do uso do medicamento; em seguida, monitoramento a cada 6 meses. Além disso, preconiza-se realizar uma triagem para tuberculose (Tbc) inativa. As reavaliações deverão ser semestrais, sendo elaborado relatório médico que informe sobre a evolução do paciente (taxa de surtos e pontuação na EDSS calculada a cada 3 meses) e relato de eventos adversos.

Doença intersticial pulmonar e piora da doença intersticial pulmonar pré-existente podem ocorrer de forma aguda a qualquer momento durante a terapia com a teriflunomida. Sintomas como tosse e dispnéia, com ou sem febre associada, devem ser investigados e podem ser uma razão para a suspensão do medicamento. Outras reações adversas mais frequentes são: cefaleia, diarreia, náusea e alopecia^{39,40}.

A teriflunomida pode causar a alteração no valor da pressão arterial, que deve ser monitorada ao início e periodicamente durante o tratamento. Também pode causar uma diminuição na contagem das células brancas do sangue, principalmente de neutrófilos e linfócitos. As plaquetas também podem apresentar diminuição na sua contagem, comparativamente aos valores ao início do tratamento. A teriflunomida pode ainda causar elevação das enzimas hepáticas. Os mesmos cuidados de monitoramento do uso de beta-interferona devem ser aplicados^{39,40}.

Fingolimode

O monitoramento dos pacientes é clínico-laboratorial. Observar taxas e gravidade dos surtos; pontuação na escala de incapacidade (EDSS); história pregressa de condição cardíaca, infecções recorrentes e eventos adversos de medicamentos; e monitorar a pressão arterial e eletroencefalograma. Os exames que devem ser solicitados ao início e durante o tratamento: hemograma completo (eritrograma, leucograma e plaquetometria), enzimas hepáticas (AST/TGO, ALT/TGP e fosfatase alcalina) e bilirrubina total^{49,50}. Taxas e gravidade dos surtos, pontuação na escala de incapacidade (EDSS) e relatos de eventos adversos devem ser verificados e relatados a cada 3 meses. A avaliação laboratorial deve ser feita em 30, 60 e 180 dias do início do uso do medicamento, em seguida a cada 6 meses e após 2 meses do término do tratamento. As reavaliações deverão ser semestrais, sendo elaborado relatório médico que informe sobre a evolução do paciente (taxa de surtos e pontuação na EDSS calculada a cada 3 meses) e relato de eventos adversos.

As reações adversas mais graves relacionadas com o uso de fingolimode são: infecções, edema macular e bloqueios atrioventriculares transitórios no início do tratamento. As reações adversas mais frequentes (incidência $\geq 10\%$) são: cefaleia, aumento das enzimas hepáticas, diarreia, tosse, gripe e dor nas costas⁴⁹.

O paciente deve ser monitorado com hemograma completo, antes, durante e após dois meses de finalizado o tratamento. Paciente com infecção ativa grave deve ter o tratamento postergado até a resolução do quadro infeccioso. Deve-se atentar para os sintomas ou resultados de imagem de ressonância magnética que podem ser sugestivos de LEMP. Nesses casos, o tratamento deve ser suspenso até que o diagnóstico de LEMP tenha sido totalmente excluído. Durante o tratamento e até os dois meses subsequentes, as vacinações podem ser menos eficazes^{49,104,123}.

Deve-se monitorizar as enzimas hepáticas e bilirrubina. Sinais e sintomas de disfunção hepática (náusea, vômito, dor abdominal, fadiga, anorexia ou icterícia inexplicados ou urina escura) devem ser averiguados com a repetição das dosagens dessas enzimas e da bilirrubina⁵⁴. O tratamento com o fingolimode deve seguir o mesmo procedimento preconizado para as beta-interferonas em relação a valores alterados.

Devido ao risco de edema macular, pacientes com relato de distúrbios visuais durante a terapia com fingolimode devem ter o fundo dos olhos examinados, incluindo a mácula. Pacientes com histórico de uveíte ou com diabetes melito concomitante à esclerose múltipla devem ser submetidos à avaliação oftálmica antes e durante o tratamento com fingolimode⁴⁹.

O fingolimode é contraindicado em pacientes com infarto do miocárdio recente (ocorrência nos últimos 6 meses), acidente vascular cerebral, angina instável, ataque isquêmico transitório, insuficiência cardíaca descompensada que requer hospitalização, insuficiência cardíaca classe III/IV, histórico ou presença de bloqueio atrioventricular de 2º ou 3º grau com Mobitz tipo II, doença do nó sinusal (exceto o paciente que faz uso de marca-passo), hipertensão arterial não controlada, apneia do sono grave não tratada, uso de fármacos antiarrítmicos classe Ia ou classe III, intervalo de QT maior ou igual a 500 ms ou insuficiência hepática grave (Child-Pugh classe C)⁴⁹.

Preconiza-se a realização de eletrocardiograma (ECG) de repouso antes e após seis horas do término da administração do medicamento na primeira dose ou após 14 dias de suspensão do medicamento. Todos os pacientes devem ser observados, com aferição da pressão arterial e pulsação a cada hora, por um período de 6 horas, para os sinais e sintomas de bradicardia. Caso ocorram sintomas de bradicardia, ações apropriadas devem ser iniciadas e o paciente deve ser observado até a resolução dos sintomas. Se a intervenção medicamentosa for necessária neste período de observação, o paciente deve ser monitorado em um centro médico especializado por ocasião da primeira dose ou após 14 dias de suspensão do fingolimode. São também considerados eventos adversos para o monitoramento em serviço médico especializado^{49,50}:

- Se o ritmo cardíaco em seis horas após a aplicação da dose for abaixo de 45 batimentos por minuto ou for o menor valor pós-dose aplicada (sugerindo que o efeito farmacodinâmico máximo sobre o coração ainda não foi manifestado). Neste último caso, pode-se estender o período de observação por mais duas horas antes de encaminhar o paciente a algum serviço médico.
- Se o ECG de seis horas após a aplicação da primeira dose mostrar novo início de bloqueio atrioventricular de segundo grau ou maior.
- Se o ECG mostrar um intervalo QT igual ou acima de 500 milissegundos na sexta hora após a primeira dose, os pacientes devem ser monitorados por mais 12 horas.

Todos os cuidados que se deve ter com a primeira dose do fingolimode também devem ser tomados na reintrodução do tratamento após 14 dias da interrupção. Finalmente, caso seja interrompido o tratamento com fingolimode, deve-se ter ciência de que a substância permanece na circulação sanguínea e possui efeitos farmacodinâmicos por até dois meses após a última dose⁴⁹.

Natalizumabe

O monitoramento é clínico-laboratorial. Observar taxas e gravidades dos surtos, pontuação na escala de incapacidade (EDSS) e relatos de eventos adversos. Os seguintes exames devem ser solicitados antes e durante o tratamento: hemograma completo (eritrograma, leucograma e plaquetas), enzimas hepáticas (AST/TGO, ALT/TGP e fosfatase alcalina) e bilirrubina total. A avaliação da taxa de surtos e da pontuação na EDSS deve ser realizada e relatada a cada 3 meses. O hemograma deve ser realizado mensalmente antes de cada infusão. Em caso de alteração, deve-se repetir o exame a cada 15-30 dias até a melhora das contagens celulares; se não houver melhora, o medicamento não deve ser utilizado até que haja a sua normalização. Os outros exames laboratoriais devem ser monitorizados a cada 30, 60 e 180 dias do início do uso do medicamento, seguida por monitorização a cada 6 meses. As reavaliações deverão ser semestrais, sendo elaborado relatório médico que informe sobre a evolução do paciente (taxa de surtos e pontuação na EDSS calculada a cada 3 meses) e relato de eventos adversos.

Para os pacientes que apresentem risco de desenvolver a LEMP, deve-se continuar o tratamento com natalizumabe somente se os benefícios superarem os riscos^{52,124}. O médico deve avaliar o paciente a fim de determinar se os sintomas indicativos de disfunção neurológica são típicos da esclerose múltipla ou sugestivos de LEMP. Os exames periódicos de

imagem e a ressonância magnética (RM) são os que evidenciam precocemente a LEMP. Deve-se proceder a uma avaliação minuciosa, incluindo imagens por RM preferencialmente com contraste (para comparação com imagens anteriores ao tratamento), e análise do líquido cefalorraquidiano para a detecção de DNA viral de JC. Assim que o médico tiver excluído completamente a hipótese de LEMP, o tratamento com natalizumabe pode ser retomado^{52,124}. O vírus JC também pode provocar neuropatia de células granulares (NCG), que tem sido relatada em pacientes tratados com natalizumabe. Os sintomas da NCG por JCV são semelhantes aos sintomas de LEMP⁵².

As reações adversas mais comuns (incidência $\geq 10\%$) são: tontura, náusea, urticária, rigidez associada às infusões, dor de cabeça, fadiga, artralgia, gastroenterite, vaginite, depressão, dor nas extremidades, desconforto abdominal e diarreia inespecificada. As reações adversas graves mais comuns são: infecções, infecção do trato urinário, pneumonia, reações de hipersensibilidade aguda (inclusive anafilaxia), depressão e colelitíase. Apendicite também foi uma reação adversa comum em pacientes que receberam natalizumabe⁵².

Lesão hepática grave, alteração das enzimas hepáticas e hiperbilirrubinemia podem ocorrer com uso desse medicamento, devendo-se adotar os mesmos critérios preconizados para as beta-interferonas. Foram ainda relatados casos sérios e graves de anemia e anemia hemolítica em pacientes sob tratamento com natalizumabe, daí a necessidade do monitoramento por meio de hemograma mensal⁵².

Azatioprina

O monitoramento é clínico-laboratorial (taxa de surtos, pontuação na EDSS, eventos adversos, AST/TGO, ALT/TGP, bilirrubina, fosfatase alcalina, gama-GT e hemograma), realizado 30-60 dias após o início e depois de 6/6 meses. As mesmas condutas de monitorização para o uso de beta-interferona devem ser seguidas. As reavaliações deverão ser semestrais¹⁰⁰, sendo elaborado relatório médico que informe sobre a evolução do paciente (taxa de surtos e pontuação na EDSS calculada a cada 3 meses) e relato de eventos adversos.

Alentazumabe

O monitoramento é clínico-laboratorial. Observar taxas e gravidades dos surtos, pontuação na escala de incapacidade (EDSS) e relatos de eventos adversos. Os seguintes exames laboratoriais devem ser conduzidos em intervalos periódicos antes e por até quarenta e oito meses (48 meses) depois do último ciclo de tratamento, a fim de monitorar os sinais iniciais de doença autoimune⁵⁶:

- Hemograma completo com diferencial e transaminases séricas (antes do início do tratamento e em intervalos mensais subsequentes);
- níveis de creatinina sérica (antes do início do tratamento e em intervalos mensais subsequentes);
- exame de urina com contagem de células (antes do início do tratamento e depois em intervalos mensais); e
- teste de função da tireoide, tal como nível de TSH (antes do início do tratamento e a cada três meses subsequentemente).

O tratamento com alentuzumabe pode resultar na formação de autoanticorpos e aumento do risco de condições mediadas por autoimunidade, que podem ser graves e com risco de vida. As condições autoimunes reportadas incluem distúrbios da tireoide, púrpura trombocitopênica idiopática (PTI), ou, raramente, nefropatias (por exemplo, doença antimembrana basal glomerular), hepatite autoimune (AIH), hemofilia adquirida A e púrpura trombocitopênica trombótica (PTT). Os pacientes que desenvolvem autoimunidade devem ser avaliados quanto a outras condições mediadas por esse tipo de imunidade. Pacientes e médicos devem estar informados sobre o potencial aparecimento tardio de distúrbios autoimunes após o período de monitoramento de 48 meses.

Durante o uso pós-comercialização, foram relatados eventos adversos graves, às vezes fatais e imprevisíveis, de vários órgãos e sistemas. Foram relatados casos de hemorragia pulmonar alveolar, isquemia do miocárdio, infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral (incluindo acidente vascular cerebral isquêmico e hemorrágico), dissecação arterial cervicocefálica (por exemplo, vertebral, carótida) e trombocitopenia. As reações podem ocorrer seguidas de qualquer dose durante o curso do tratamento. Na maioria dos casos, o início ocorreu dentro de 1-3 dias após a infusão de alentuzumabe. Os pacientes devem ser informados sobre os sinais e sintomas e aconselhados a procurar assistência médica imediatamente, se quaisquer desses sintomas ocorrerem.

Infecções

Infecções ocorreram em 71% dos pacientes tratados com alentuzumabe 12 mg comparado com 53% dos pacientes tratados com beta-interferona 1a (IFNB-1a) em estudos clínicos controlados de EM com até dois anos de duração e foram de gravidade predominantemente leve a moderada. Além disso, as seguintes infecções devem ser rastreadas:

- **HPV:** É recomendável realizar a triagem anualmente em pacientes do sexo feminino.
- **Herpes:** A profilaxia com agente oral anti-herpes deve ser iniciada no primeiro dia de tratamento com alentuzumabe e mantida por, no mínimo, um mês depois de cada ciclo de tratamento.
- **Citomegalovírus (CMV):** Em pacientes sintomáticos, a avaliação clínica deve ser realizada durante e por pelo menos dois meses após cada ciclo de tratamento com alentuzumabe.
- **Tuberculose:** A triagem para tuberculose deve ser realizada antes do início do tratamento, de acordo com as orientações do Ministério da Saúde.

Leucoencefalopatia multifocal progressiva (LEMP)

O monitoramento com ressonância magnética (RM), incluindo antes do início do tratamento com alentuzumabe, pode ser útil para a detecção de sinais que podem ser consistentes com LEMP, e qualquer resultado suspeito deve levar a uma investigação mais aprofundada para possibilitar um diagnóstico precoce de LEMP, se presente.

Nota: O tratamento inicial com alentuzumabe contempla 2 ciclos de uso do medicamento com o intervalo de 12 meses entre eles. Em alguns pacientes, no entanto, pode ser necessário retratamento com ciclos adicionais (terceiro ou quarto ciclo de tratamento) que devem ser administrados, pelo menos, 12 meses depois do ciclo anterior. Cabe ressaltar que, conforme o Relatório de Recomendação nº 609/2021 da CONITEC, caso o percentual de pacientes que necessite de um terceiro ciclo ultrapasse o teto de 30%, assim como o percentual que necessite de um quarto ciclo ultrapasse o teto de 16%, a fabricante do alentuzumabe fornecerá sem custos os frascos adicionais para complementar o tratamento dos pacientes acompanhados. Dessa forma, estes pacientes devem ser devidamente monitorados para garantir o cumprimento desse acordo.

8.1. Critérios de Interrupção

Serão considerados critérios de interrupção do uso do respectivo medicamento: a incapacidade do paciente de adesão ao tratamento, a impossibilidade de monitorização dos eventos adversos e a toxicidade (intolerância, hipersensibilidade ou outro evento adverso) do medicamento.

O tempo de tratamento ou a troca de medicamento são determinados pela falha terapêutica ou pelo surgimento de eventos adversos intoleráveis, após considerar todas as medidas para sua atenuação. Considera-se falha terapêutica a incidência de pelo menos um surto e evidência de no mínimo quatro novas lesões em T2 ao exame de ressonância magnética no período de um ano, durante tratamento medicamentoso adequado¹²⁵. Tais critérios são válidos para qualquer dos tratamentos preconizados.

Pacientes de ambos os sexos que planejam conceber e engravidar devem observar as seguintes condutas de interrupção: pacientes masculinos e femininos em uso de teriflunomida devem utilizar métodos contraceptivos eficazes para evitar a concepção devido à teratogenicidade desse medicamento; pacientes em uso de beta-interferona-1a (Avonex® ou Rebif®), fumarato de dimetila e fingolimode devem evitar engravidar enquanto estiverem utilizando estes medicamentos; pacientes que planejam a gravidez devem engravidar somente após dois meses de interrupção do tratamento com fingolimode; pacientes que planejam a gravidez devem engravidar somente após quatro meses de interrupção do tratamento com alentuzumabe; pacientes masculinos e femininos devem adotar medidas contraceptivas adequadas em uso de azatioprina^{39,45,49,56,97,100}.

O aleitamento materno deve ser suspenso durante cada ciclo de tratamento com alentuzumabe e por quatro meses depois da última infusão de cada ciclo de tratamento.

9. REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de doentes neste Protocolo, a duração e a monitorização do tratamento, bem como para a verificação periódica das doses de medicamento(s) prescritas e dispensadas e da adequação de uso e do acompanhamento pós-tratamento.

São exigidos relatório médico completo e exames de neuroimagem (ressonância magnética) para comprovação do diagnóstico utilizando os Critérios de McDonald de 2017¹⁴. A EDSS devidamente respondida também deve ser fornecida.

Pacientes com esclerose múltipla devem atendidos em serviços especializados, para seu adequado diagnóstico, inclusão no protocolo de tratamento e acompanhamento, e ser avaliados periodicamente quanto à eficácia do tratamento e desenvolvimento de toxicidade aguda ou crônica. O **Quadro 4** indica em que condições pacientes com EM devem ser acompanhados na APS, em serviços especializados ou serem encaminhados a serviços de emergência.

Quadro 4 - Níveis de atenção à saúde para pacientes com EM e encaminhamento para serviço especializado

Atenção primária à saúde (APS)	<ul style="list-style-type: none"> • Tratamento sintomático (medicamentoso e não medicamentoso) da EM.
Serviço especializado	<ul style="list-style-type: none"> • Suspeita de esclerose múltipla, com necessidade de exames clínicos com especialista, exames de neuroimagem e diagnóstico diferencial; • atividade da doença ou incidência de surto em pacientes já com tratamento clínico otimizado dentro da linha de tratamento preconizado; • episódio de internação hospitalar devido a surto; • sequela de surto; ou • cuidado de pacientes em uso de fingolimode com bradicardia.
Serviço de emergência	<ul style="list-style-type: none"> • Suspeita de surto.

Verificar na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) vigente em qual componente da Assistência Farmacêutica se encontram os medicamentos preconizados neste Protocolo.

Os estados e municípios deverão manter atualizadas as informações referentes aos registros de estoque, distribuição e dispensação do(s) medicamento(s) e encaminhar estas informações ao Ministério da Saúde via Base Nacional de Dados de Ações e Serviços da Assistência Farmacêutica no âmbito do Sistema Único de Saúde (BNAFAR), conforme as normativas vigentes.

Quando da publicação deste PCDT, os pacientes que já estiverem em uso de medicamento biológico para esclerose múltipla deverão ser avaliados para manutenção do tratamento e inclusão neste Protocolo.

10. TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE (TER)

Deve-se informar ao paciente, ou seu responsável legal, sobre os potenciais riscos, benefícios e efeitos adversos relacionados ao uso dos medicamentos preconizados neste Protocolo, levando-se em consideração as informações contidas no TER.

11. REFERÊNCIAS

1. Comini-Frota, E. R., Vasconcelos, C. C. F. & Mendes, M. F. Guideline for multiple sclerosis treatment in Brazil: Consensus from the Neuroimmunology Scientific Department of the Brazilian Academy of Neurology. *Arq. Neuropsiquiatr.* **75**, 57–65 (2017).
2. Gajofatto, A. & Benedetti, M. D. Treatment strategies for multiple sclerosis: When to start, when to change, when to stop? *World J. Clin. Cases* **3**, 545 (2015).
3. HAUSER, S. L.; GOODIN, D. *Esclerose Múltipla e Outras Doenças Desmielinizantes*. In: BRAUNWALD, E. et al. *Medicina Interna de Harisson*. 18. ed. Porto Alegre: Artmed Editora. (2013).
4. Annibaldi, V. et al. IFN- β and multiple sclerosis: From etiology to therapy and back. *Cytokine Growth Factor Rev.* **26**, 221–228 (2015).
5. Multiple Sclerosis International Federation (MSIF). *Atlas da Esclerose Múltipla*. (2013).
6. OLIVEIRA, E. & SOUZA, N. Esclerose Múltipla. *Rev. Neurociências* **6**, 114–118 (1998).
7. da Gama Pereira, A. B. C. N., Sampaio Lacativa, M. C., da Costa Pereira, F. F. C. & Papais Alvarenga, R. M. Prevalence of multiple sclerosis in Brazil: A systematic review. *Mult. Scler. Relat. Disord.* **4**, 572–579 (2015).
8. MACHADO et al. *Recomendações Esclerose Múltipla*. São Paulo: Omnifarma (2012).
9. NETTER, F. H; ROYDEN, J. (Ed.). Esclerose Múltipla e Outros Transtornos Autoimunes do sistema Nervoso Central. in In: NETTER, H. et al. *Coleção Netter de Ilustrações Médicas: Sistema Nervoso -Cérebro -Parte I*. 2. ed. Rio de Janeiro: Elsevier. 247–272 (2014).
10. BRASIL. Secretaria de Atenção à Saúde. *Portaria nº 391, de 5 de maio de 2015. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Esclerose Múltipla*. Brasília: Diário Oficial da União. (2015).
11. McDonald, W. I. et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines from the international panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann. Neurol.* **50**, 121–127 (2001).
12. Polman, C. H. et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the “McDonald Criteria”. *Ann. Neurol.* **58**, 840–846 (2005).
13. Polman, C. H. et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria. *Ann. Neurol.* **69**, 292–302 (2011).
14. Thompson, A. J. et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol.* **17**, 162–173 (2018).
15. Kurtzke, J. F. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: An expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* **33**, 1444–1444 (1983).
16. Jacques, F. H. & Lublin, F. D. Defining the clinical course of multiple sclerosis: The 2013 revisions. *Neurology* **84**, 963–963 (2015).
17. COSTELLO et al. *THE USE OF DISEASE-MODIFYING THERAPIES IN MULTIPLE SCLEROSIS: Principles and Current Evidence. A Consensus Paper by the Multiple Sclerosis Coalition*. (2019).
18. Marques, V. D. 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.* **76**, 539–554 (2018).
19. Tabansky, I. et al. Advancing drug delivery systems for the treatment of multiple sclerosis. *Immunol. Res.* **63**, 58–69 (2015).
20. NICE. National Institute for Health and Care Excellence. Multiple sclerosis in adults: management. *NICE Clin. Guidel.* 28 (2014).
21. Oliveri, R. L. et al. Pulsed methylprednisolone induces a reversible impairment of memory in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Acta Neurol. Scand.* **97**, 366–369 (1998).
22. Kalincik, T. Multiple Sclerosis Relapses: Epidemiology, Outcomes and Management. A Systematic Review. *Neuroepidemiology* **44**, 199–214 (2015).
23. Cortese, I. et al. Evidence-based guideline update: Plasmapheresis in neurologic disorders: Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* **76**, 294–300 (2011).
24. Knuth, A.-K. et al. Interferons Transcriptionally Up-Regulate MLKL Expression in Cancer Cells. *Neoplasia* **21**, 74–81 (2019).
25. Reder, A. T. & Feng, X. How Type I Interferons Work in Multiple Sclerosis and Other Diseases: Some Unexpected Mechanisms. *J. Interf. Cytokine Res.* **34**, 589–599 (2014).

26. Rafiee Zadeh, A. *et al.* Mechanism and adverse effects of multiple sclerosis drugs: a review article. Part 2. *Int. J. Physiol. Pathophysiol. Pharmacol.* **11**, 105–114 (2019).
27. CCATES (Centro Colaborador do SUS). Boletim Esclerose Múltipla. Volume 6. (2016).
28. BRASIL. Ministério da Saúde. *Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Relatório de recomendação: Acetato de Glatirâmer 40 mg no tratamento da Esclerose Múltipla Remitente-recorrente.* (2018).
29. TEVA Pharmaceuticals LTDA. Bula: COPAXONE (acetato de glatirâmer)®. (2014).
30. Prod'homme, T. & Zamvil, S. S. The Evolving Mechanisms of Action of Glatiramer Acetate. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* **9**, a029249 (2019).
31. Haas, J. *et al.* Glatiramer acetate improves regulatory T-cell function by expansion of naive CD4+CD25+FOXP3+CD31+ T-cells in patients with multiple sclerosis. *J. Neuroimmunol.* **216**, 113–117 (2009).
32. Hong, J., Li, N., Zhang, X., Zheng, B. & Zhang, J. Z. Induction of CD4+CD25+ regulatory T cells by copolymer-I through activation of transcription factor Foxp3. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **102**, 6449–6454 (2005).
33. Jee, Y. *et al.* CD4+CD25+ regulatory T cells contribute to the therapeutic effects of glatiramer acetate in experimental autoimmune encephalomyelitis. *Clin. Immunol.* **125**, 34–42 (2007).
34. Traub, J. *et al.* Dimethyl fumarate impairs differentiated B cells and fosters central nervous system integrity in treatment of multiple sclerosis. *Brain Pathol.* **29**, 640–657 (2019).
35. Weber, M. S. *et al.* Type II monocytes modulate T cell-mediated central nervous system autoimmune disease. *Nat. Med.* **13**, 935–943 (2007).
36. Aharoni, R. *et al.* Glatiramer acetate reduces Th-17 inflammation and induces regulatory T-cells in the CNS of mice with relapsing–remitting or chronic EAE. *J. Neuroimmunol.* **225**, 100–111 (2010).
37. Klotz, L. *et al.* Teriflunomide treatment for multiple sclerosis modulates T cell mitochondrial respiration with affinity-dependent effects. *Sci. Transl. Med.* **11**, eaao5563 (2019).
38. Scott, L. J. Teriflunomide: A Review in Relapsing–Remitting Multiple Sclerosis. *Drugs* **79**, 875–886 (2019).
39. GENZYME A Sanofi Company. *AUBAGIO® teriflunomida.* (2016).
40. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos Esplanada. Relatório de Recomendação: Teriflunomida para primeira linha de tratamento da Esclerose Múltipla Remitente-recorrente. Brasília -. (2017).
41. Spencer, C. M., Crabtree-Hartman, E. C., Lehmann-Horn, K., Cree, B. A. C. & Zamvil, S. S. Reduction of CD8 + T lymphocytes in multiple sclerosis patients treated with dimethyl fumarate. *Neurol. - Neuroimmunol. Neuroinflammation* **2**, e76 (2015).
42. Michell-Robinson, M. A. *et al.* Effects of fumarates on circulating and CNS myeloid cells in multiple sclerosis. *Ann. Clin. Transl. Neurol.* **3**, 27–41 (2016).
43. Schulze-Topphoff, U. *et al.* Dimethyl fumarate treatment induces adaptive and innate immune modulation independent of Nrf2. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **113**, 4777–4782 (2016).
44. Kornberg, M. D. *et al.* Dimethyl fumarate targets GAPDH and aerobic glycolysis to modulate immunity. *Science (80-.)*. **360**, 449–453 (2018).
45. BIOGEN Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda. *TECFIDERATM fumarato de dimetila.* (2015).
46. Linker, R. A. *et al.* Fumaric acid esters exert neuroprotective effects in neuroinflammation via activation of the Nrf2 antioxidant pathway. *Brain* **134**, 678–692 (2011).
47. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos Esplanada. Relatório de Recomendação: Fumarato de dimetila no tratamento da Esclerose Múltipla Remitente-recorrente após falha com betainterferona ou glatirâmer. 1–99 (2017).
48. Volpi, C. *et al.* Preclinical discovery and development of fingolimod for the treatment of multiple sclerosis. *Expert Opin. Drug Discov.* **14**, 1199–1212 (2019).
49. NOVARTIS Biociências LTDA. *GILENYA® cloridrato de fingolimode.* (2015).
50. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos Esplanada. Relatório de Recomendação: Fingolimode no tratamento da esclerose múltipla remitente-recorrente após falha terapêutica com betainterferona ou glatirâmer. (2017).
51. Engelhardt, B. & Kappos, L. Natalizumab: Targeting α_4 -Integrins in Multiple Sclerosis. *Neurodegener. Dis.* **5**, 16–22 (2008).
52. BIOGEN Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda. *TYSABRI® natalizumabe.* (2018).
53. Iannetta, M. *et al.* Dynamic changes of MMP-9 plasma levels correlate with JCV reactivation and immune activation in natalizumab-treated multiple sclerosis patients. *Sci. Rep.* **9**, 311 (2019).
54. Van Der Zwan, M., Baan, C. C., Teun Van Gelder, • & Hesselink, D. A. Review of the Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Alemtuzumab and Its Use in Kidney Transplantation. *Clin. Pharmacokinet.* **57**, (2017).
55. Ambrose, L. R., Morel, A.-S. & Warrens, A. N. Neutrophils express CD52 and exhibit complement-mediated lysis in the presence of alemtuzumab. *Blood* **114**, 3052–3055 (2009).
56. ANVISA, A. N. de V. S.-. Bula do LEMTRADA® (alentuzumabe). (2019). Available at: https://consultas.anvisa.gov.br/api/consulta/medicamentos/arquivo/bula/parecer/eyJhbGciOiJIUzUxMiJ9.eyJqdGkiOiIxMzIwODgzMyIsIm5iZiI6MTYwOTM0NTUzOSwiZXhwIjoxNjA5MzQ1ODM1fQ.KKxyKkHmmsS AkQEcgMvwnOKPy790XXOx_s52ly-45_ED6Zzyy4O_KQ7HyL-L-ZOamfP_0AgRzIVrJ4YMsl5n. (Accessed: 30th December 2020)
57. Prakash, R. S., Schirda, B., Valentine, T. R., Crotty, M. & Nicholas, J. A. Emotion dysregulation in multiple

- sclerosis: Impact on symptoms of depression and anxiety. *Mult. Scler. Relat. Disord.* **36**, 101399 (2019).
58. Wiles, C. M. Controlled randomised crossover trial of the effects of physiotherapy on mobility in chronic multiple sclerosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **70**, 174–179 (2001).
 59. Gervasoni, E., Cattaneo, D. & Jonsdottir, J. Effect of treadmill training on fatigue in multiple sclerosis. *Int. J. Rehabil. Res.* **37**, 54–60 (2014).
 60. Velikonja, O., Čurić, K., Ožura, A. & Jazbec, S. Š. Influence of sports climbing and yoga on spasticity, cognitive function, mood and fatigue in patients with multiple sclerosis. *Clin. Neurol. Neurosurg.* **112**, 597–601 (2010).
 61. Romberg, A., Virtanen, A. & Ruutiainen, J. Long-term exercise improves functional impairment but not quality of life in multiple sclerosis. *J. Neurol.* **252**, 839–845 (2005).
 62. Bjarnadottir, O. H., Konradsdottir, A. D., Reynisdottir, K. & Olafsson, E. Multiple sclerosis and brief moderate exercise. A randomised study. *Mult. Scler. J.* **13**, 776–782 (2007).
 63. Ahmadi, A., Arastoo, A. A., Nikbakht, M., Zahednejad, S. & Rajabpour, M. Comparison of the Effect of 8 weeks Aerobic and Yoga Training on Ambulatory Function, Fatigue and Mood Status in MS Patients. *Iran. Red Crescent Med. J.* **15**, 449–454 (2013).
 64. Hayes, K. Impact of extended-release dalfampridine on walking ability in patients with multiple sclerosis. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* **7**, 229 (2011).
 65. Hebert, J. R., Corboy, J. R., Manago, M. M. & Schenkman, M. Effects of Vestibular Rehabilitation on Multiple Sclerosis-Related Fatigue and Upright Postural Control: A Randomized Controlled Trial. *Phys. Ther.* **91**, 1166–1183 (2011).
 66. Francabandera, F. L., Holland, N. J., Wiesel-Levison, P. & Scheinberg, L. C. Multiple Sclerosis Rehabilitation: Inpatient vs. Outpatient. *Rehabil. Nurs.* **13**, 251–253 (1988).
 67. Coggrave, M., Norton, C. & Cody, J. D. Management of faecal incontinence and constipation in adults with central neurological diseases. *Cochrane Database Syst. Rev.* CD002115 (2014). doi:10.1002/14651858.CD002115.pub5
 68. McClurg, D. *et al.* Abdominal massage for neurogenic bowel dysfunction in people with multiple sclerosis (AMBER — Abdominal Massage for Bowel Dysfunction Effectiveness Research): study protocol for a randomised controlled trial. *Trials* **18**, 150 (2017).
 69. Preziosi, G., Gordon-Dixon, A. & Emmanuel, A. Neurogenic bowel dysfunction in patients with multiple sclerosis: prevalence, impact, and management strategies. *Degener. Neurol. Neuromuscul. Dis.* **Volume 8**, 79–90 (2018).
 70. Wiesel, P. H. Gut focused behavioural treatment (biofeedback) for constipation and faecal incontinence in multiple sclerosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **69**, 240–243 (2000).
 71. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. *PORTARIA Nº 1083, DE 02. DE OUTUBRO DE 2012. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Dor Crônica.* Brasília. 1–25 (2012).
 72. Patel, A. S., Saratzis, A., Arasaradnam, R. & Harmston, C. Use of Antegrade Continence Enema for the Treatment of Fecal Incontinence and Functional Constipation in Adults. *Dis. Colon Rectum* **58**, 999–1013 (2015).
 73. Thomas, P. W., Thomas, S., Hillier, C., Galvin, K. & Baker, R. Psychological interventions for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* (2006). doi:10.1002/14651858.CD004431.pub2
 74. Cooper, C. L. *et al.* Computerised cognitive behavioural therapy for the treatment of depression in people with multiple sclerosis: external pilot trial. *Trials* **12**, 259 (2011).
 75. Lincoln, N. B. *et al.* Evaluation of an adjustment group for people with multiple sclerosis and low mood: a randomized controlled trial. *Mult. Scler. J.* **17**, 1250–1257 (2011).
 76. Nordin, L. & Rorsman, I. Cognitive behavioural therapy in multiple sclerosis: A randomized controlled pilot study of acceptance and commitment therapy. *J. Rehabil. Med.* **44**, 87–90 (2012).
 77. Bombardier, C. H. *et al.* Telephone-based physical activity counseling for major depression in people with multiple sclerosis. *J. Consult. Clin. Psychol.* **81**, 89–99 (2013).
 78. Raissi, A. *et al.* Exploration of Undertreatment and Patterns of Treatment of Depression in Multiple Sclerosis. *Int. J. MS Care* **17**, 292–300 (2015).
 79. Minden, S. L. *et al.* Evidence-based guideline: Assessment and management of psychiatric disorders in individuals with MS: Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* **82**, 174–181 (2014).
 80. Hind, D. *et al.* Cognitive behavioural therapy for the treatment of depression in people with multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry* **14**, 5 (2014).
 81. Graziano, F., Calandri, E., Borghi, M. & Bonino, S. The effects of a group-based cognitive behavioral therapy on people with multiple sclerosis: a randomized controlled trial. *Clin. Rehabil.* **28**, 264–274 (2014).
 82. Larcombe, N. A. & Wilson, P. H. An Evaluation of Cognitive-Behaviour Therapy for Depression in Patients with Multiple Sclerosis. *Br. J. Psychiatry* **145**, 366–371 (1984).
 83. Mohr, D. C. *et al.* Telephone-administered cognitive-behavioral therapy for the treatment of depressive symptoms in multiple sclerosis. *J. Consult. Clin. Psychol.* **68**, 356–361 (2000).
 84. Mohr, D. C., Boudewyn, A. C., Goodkin, D. E., Bostrom, A. & Epstein, L. Comparative outcomes for individual cognitive-behavior therapy, supportive-expressive group psychotherapy, and sertraline for the treatment of depression in multiple sclerosis. *J. Consult. Clin. Psychol.* **69**, 942–949 (2001).
 85. Mohr, D. C. *et al.* Telephone-Administered Psychotherapy for Depression. *Arch. Gen. Psychiatry* **62**, 1007

- (2005).
86. Forman, A. & Lincoln, N. Evaluation of an adjustment group for people with multiple sclerosis: a pilot randomized controlled trial. *Clin. Rehabil.* **24**, 211–221 (2010).
 87. Pérez, L. P., González, R. S. & Lázaro, E. B. Treatment of Mood Disorders in Multiple Sclerosis. *Curr. Treat. Options Neurol.* **17**, 323 (2015).
 88. Skokou, M., Soubasi, E. & Gourzis, P. Depression in Multiple Sclerosis: A Review of Assessment and Treatment Approaches in Adult and Pediatric Populations. *ISRN Neurol.* **2012**, 1–6 (2012).
 89. MARRIE et al. The burden of mental comorbidity in multiple sclerosis: frequent, underdiagnosed, and undertreated. *Mult. Scler.* **15**, 385–392 (2009).
 90. Koch, M. W., Glazenborg, A., Uyttenboogaart, M., Mostert, J. & De Keyser, J. Pharmacologic treatment of depression in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* (2011). doi:10.1002/14651858.CD007295.pub2
 91. Fiest, K. M. et al. Systematic review and meta-analysis of interventions for depression and anxiety in persons with multiple sclerosis. *Mult. Scler. Relat. Disord.* **5**, 12–26 (2016).
 92. Ehde, D. M. et al. Efficacy of paroxetine in treating major depressive disorder in persons with multiple sclerosis. *Gen. Hosp. Psychiatry* **30**, 40–48 (2008).
 93. Schiffer, R. B., Herndon, R. M. & Rudick, R. A. Treatment of Pathologic Laughing and Weeping with Amitriptyline. *N. Engl. J. Med.* **312**, 1480–1482 (1985).
 94. Siniscalchi, A., Gallelli, L., Tolotta, G. A., Loiacono, D. & De Sarro, G. Open, uncontrolled, nonrandomized, 9-month, off-label use of bupropion to treat fatigue in a single patient with multiple sclerosis. *Clin. Ther.* **32**, 2030–2034 (2010).
 95. Nathoo, N. & Mackie, A. Treating depression in multiple sclerosis with antidepressants: A brief review of clinical trials and exploration of clinical symptoms to guide treatment decisions. *Mult. Scler. Relat. Disord.* **18**, 177–180 (2017).
 96. WYETH. SOLU-MEDROL® succinato sódico de metilprednisolona. 1–6 (2018).
 97. BIOGEN Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda. AVONEX® betainterferona 1a. (2017).
 98. MERCK S.A. Rebif® betainterferona-1a recombinante. 1–12 (2014).
 99. BAYER S.A. Betaferon® betainterferona 1b. (2016).
 100. ASPEN Pharma Indústria Farmacêutica Ltda. IMURAN® azatioprina. 1–8 (2014).
 101. Comi, G. et al. Effect of early interferon treatment on conversion to definite multiple sclerosis: a randomised study. *Lancet* **357**, 1576–1582 (2001).
 102. Comi, G. et al. Effect of glatiramer acetate on conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndrome (PreCISe study): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* **374**, 1503–1511 (2009).
 103. Comi, G. et al. Effects of early treatment with glatiramer acetate in patients with clinically isolated syndrome. *Mult. Scler. J.* **19**, 1074–1083 (2013).
 104. Butzkueven, H. et al. Long-term safety and effectiveness of natalizumab treatment in clinical practice: 10 years of real-world data from the Tysabri Observational Program (TOP). *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **91**, 660–668 (2020).
 105. Miller, A. E. et al. Oral teriflunomide for patients with a first clinical episode suggestive of multiple sclerosis (TOPIC): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol.* **13**, 977–986 (2014).
 106. Banwell, B. et al. Safety and tolerability of interferon beta-1b in pediatric multiple sclerosis. *Neurology* **66**, 472–476 (2006).
 107. Ghezzi, A. et al. Long-term results of immunomodulatory treatment in children and adolescents with multiple sclerosis: the Italian experience. *Neurol. Sci.* **30**, 193–199 (2009).
 108. Tenenbaum, S. N. & Segura, M. J. Interferon beta-1a treatment in childhood and juvenile-onset multiple sclerosis. *Neurology* **67**, 511–513 (2006).
 109. Alroughani, R., Alwayesh, M. S., Ahmed, S. F., Behbehani, R. & Al-Hashel, J. Relapse occurrence in women with multiple sclerosis during pregnancy in the new treatment era. *Neurology* **90**, e840–e846 (2018).
 110. Confavreux, C., Hutchinson, M., Hours, M. M., Cortinvis-Tourniaire, P. & Moreau, T. Rate of Pregnancy-Related Relapse in Multiple Sclerosis. *N. Engl. J. Med.* **339**, 285–291 (1998).
 111. Finkelsztejn, A., Brooks, J., Paschoal, F. & Frago, Y. What can we really tell women with multiple sclerosis regarding pregnancy? A systematic review and meta-analysis of the literature. *BJOG An Int. J. Obstet. Gynaecol.* **118**, 790–797 (2011).
 112. LORENZI, AR; FORD, H. *Neurology and Pregnancy. Neurology and Pregnancy: Clinical Management* (CRC Press, 2012). doi:10.1201/b14988
 113. Bio-Manguinhos. Betainterferona 1a Bio-Manguinhos Solução Injetável 22 mcg ou 44 mcg. 1–19 (2020).
 114. Annunziata, P. et al. Early synthesis and correlation of serum anti-thyroid antibodies with clinical parameters in multiple sclerosis. *J. Neurol. Sci.* **168**, 32–36 (1999).
 115. Coles, A. J. et al. Pulsed monoclonal antibody treatment and autoimmune thyroid disease in multiple sclerosis. *Lancet* **354**, 1691–1695 (1999).
 116. Durelli, L. Thyroid Function and Autoimmunity during Interferon -1b Treatment: A Multicenter Prospective Study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **86**, 3525–3532 (2001).
 117. Karni, A. & Abramsky, O. Association of MS with thyroid disorders. *Neurology* **53**, 883–883 (1999).

118. Seyfert, S., Klapps, P., Meisel, C., Fischer, T. & Junghan, U. Multiple sclerosis and other immunologic diseases. *Acta Neurol. Scand.* **81**, 37–42 (2009).
119. Bayas, A. & Rieckmann, P. Managing the Adverse Effects of Interferon-?? Therapy in Multiple Sclerosis. *Drug Saf.* **22**, 149–159 (2000).
120. Moses, H. & Brandes, D. W. Managing adverse effects of disease-modifying agents used for treatment of multiple sclerosis. *Curr. Med. Res. Opin.* **24**, 2679–2690 (2008).
121. Walther, E. U. & Hohlfeld, R. Multiple sclerosis: Side effects of interferon beta therapy and their management. *Neurology* **53**, 1622–1622 (1999).
122. Linker, R. A. & Haghikia, A. Dimethyl fumarate in multiple sclerosis: latest developments, evidence and place in therapy. *Ther. Adv. Chronic Dis.* **7**, 198–207 (2016).
123. Cohen, J. A. *et al.* Oral Fingolimod or Intramuscular Interferon for Relapsing Multiple Sclerosis. *N. Engl. J. Med.* **362**, 402–415 (2010).
124. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos Esplanada. Relatório de Recomendação: Natalizumabe 300mg (Tysabri®) para Esclerose Múltipla Remitente-recorrente em segunda linha de tratamento. (2013).
125. Sormani, M. P. *et al.* Scoring treatment response in patients with relapsing multiple sclerosis. *Mult. Scler. J.* **19**, 605–612 (2013).

TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

ALENTUZUMABE, AZATIOPRINA, BETA-INTERFERONAS, FINGOLIMODE,
FUMARATO DE DIMETILA, GLATIRÂMER, NATALIZUMABE E TERIFLUNOMIDA.

Eu, (nome do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre benefícios, riscos, contraindicações e principais eventos adversos relacionados ao uso de alentuzumabe, azatioprina, beta-interferonas, fingolimode, fumarato de dimetila, glatirâmer, natalizumabe e teriflunomida, indicados para o tratamento de esclerose múltipla.

Os termos médicos foram explicados e todas as dúvidas foram resolvidas pelo médico (nome do médico que prescreve).

Assim, declaro que fui claramente informado(a) de que o medicamento que passo a receber pode trazer as seguintes melhoras:

- melhora dos sintomas;
- redução do número de internações hospitalares.

Fui também claramente informado(a) a respeito das seguintes contraindicações, potenciais eventos adversos e riscos do uso do medicamento:

- não se sabe ao certo os riscos do uso da beta-interferona, teriflunomida, fumarato de dimetila, fingolimode, natalizumabe e alentuzumabe na gravidez; portanto, caso engravide, devo avisar imediatamente o médico;

- há evidências de riscos ao bebê com o uso de azatioprina, mas um benefício potencial pode ser maior que os riscos;

- é pouco provável que o glatirâmer apresente risco para o bebê; os benefícios potenciais provavelmente sejam maiores que os riscos;

- eventos adversos da azatioprina: diminuição das células brancas, vermelhas e plaquetas do sangue, náusea, vômitos, diarreia, dor abdominal, fezes com sangue, problemas no fígado, febre, calafrios, diminuição de apetite, vermelhidão de pele, queda de cabelo, aftas, dores nas juntas, problemas nos olhos (retinopatia), falta de ar, pressão baixa;

- eventos adversos das beta-interferonas: reações no local de aplicação, sintomas de tipo gripal, distúrbios menstruais, depressão (inclusive com ideação suicida), ansiedade, cansaço, perda de peso, tonturas, insônia, sonolência, palpitações, dor no peito, aumento da pressão arterial, problemas no coração, diminuição das células brancas, vermelhas e plaquetas do sangue, falta de ar, inflamação na garganta, convulsões, dor de cabeça e alterações das enzimas do fígado;

- eventos adversos do glatirâmer: dor e irritação no local da injeção, dor no peito e dores difusas, aumento dos batimentos do coração, dilatação dos vasos, ansiedade, depressão, tonturas, coceira na pele, tremores, falta de ar e suor;

- eventos adversos da teriflunomida: cefaleia, diarreia, náusea, alopecia e aumento da enzima alanina aminotransferase (ALT/TGP);

- eventos adversos do fumarato de dimetila: rubor, eventos gastrointestinais (diarreia, náusea, dor abdominal, dor abdominal superior), linfopenia, leucopenia, sensação de queimação, fogacho, vômito, gastrite, prurido, eritema, proteinúria e aumento de aminotransferases. Leucoencefalopatia multifocal progressiva (LEMP) reação adversa grave, já foi relatada, portanto, os pacientes devem ser monitorizados regularmente para que sejam detectados quaisquer sinais ou sintomas que possam sugerir LEMP, como infecções e reações de hipersensibilidade;

- eventos adversos do fingolimode: dor de cabeça, dor nas costas, diarreia, tosse, tontura, fraqueza, queda de cabelo, falta de ar, elevação das enzimas do fígado, infecções virais, sinusite, problemas de visão e diminuição dos batimentos no coração que podem acontecer logo após a administração da primeira dose do medicamento e até seis horas

após. LEMP, já foi relatada, portanto, os pacientes devem ser monitorizados regularmente para que sejam detectados quaisquer sinais ou sintomas que possam sugerir LEMP, como infecções e reações de hipersensibilidade;

- eventos adversos do natalizumabe: dor de cabeça, tontura, vômitos, náusea, alergias, arrepios, cansaço e alterações nas enzimas do fígado. LEMP, já foi relatada, portanto, os pacientes devem ser monitorizados regularmente para que sejam detectados quaisquer sinais ou sintomas que possam sugerir LEMP, como infecções e reações de hipersensibilidade.

- eventos adversos do alentuzumabe: linfopenia, leucopenia, taquicardia, hipertireoidismo, náusea, pirexia, fadiga, calafrios, infecção do trato urinário, infecção do trato respiratório superior, cefaleia, erupção cutânea, urticária, prurido, erupção cutânea generalizada, ruborização. O tratamento com alentuzumabe pode resultar na formação de autoanticorpos e aumento do risco de condições mediadas por autoimunidade, que podem ser graves e com risco de vida. LEMP foi relatada na pós-comercialização, portanto, os pacientes devem ser monitorizados regularmente para que sejam detectados quaisquer sinais ou sintomas que possam sugerir LEMP, como infecções e reações de hipersensibilidade

Estou ciente de que o medicamento somente pode ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo caso não queira ou não possa utilizá-lo ou se o tratamento for interrompido. Sei também que continuarei a ser atendido(a), inclusive em caso de desistir de usar o medicamento.

Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazerem uso de informações relativas ao meu tratamento, desde que assegurado o anonimato. () Sim () Não

O meu tratamento constará do seguinte medicamento:

- () alentuzumabe
- () azatioprina
- () beta-interferona 1a
- () beta-interferona 1b
- () fingolimode
- () fumarato de dimetila
- () glatirâmer
- () natalizumabe
- () teriflunomida

Local:		Data:	
Nome do paciente:			
Cartão Nacional de Saúde:			
Nome do responsável legal:			
Documento de identificação do responsável legal:			
_____ Assinatura do paciente ou do responsável legal			
Médico responsável:	CRM:	UF:	
_____ Assinatura do paciente ou do responsável legal			

Nota 1: Verificar na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) vigente em qual componente da Assistência Farmacêutica se encontram os medicamentos preconizados neste Protocolo.

Nota 2: A administração intravenosa de metilprednisolona é compatível com o procedimento 03.03.02.001-6 - Pulsoterapia I (por aplicação), da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais do SUS.

APÊNDICE 1

ESCALA DE EDSS – SISTEMAS FUNCIONAIS (SF) PARA A ESCALA EDSS

FUNÇÕES PIRAMIDAIAS:	
Normal.	0
Sinais anormais sem incapacidade.	1
Incapacidade mínima.	2
Discreta ou moderada paraparesia ou hemiparesia; monoparesia grave.	3
Paraparesia ou hemiparesia acentuada; quadriparesia moderada; ou monoplegia.	4
Paraplegia, hemiplegia ou acentuada quadriparesia.	5
Quadriplegia.	6
Desconhecido.	(*)
FUNÇÕES CEREBELARES:	
Normal.	0
Sinais anormais sem incapacidade.	1
Ataxia discreta em qualquer membro.	2
Ataxia moderada de tronco ou de membros.	3
Incapaz de realizar movimentos coordenados devido à ataxia.	4
Desconhecido.	(*)
FUNÇÕES DO TRONCO CEREBRAL:	
Normal.	0
Somente sinais anormais.	1
Nistagmo moderado ou outra incapacidade leve.	2
Nistagmo grave, acentuada paresia extraocular ou incapacidade moderada de outros cranianos.	3
Disartria acentuada ou outra incapacidade acentuada.	4
Incapacidade de deglutir ou falar.	5
Desconhecido.	(*)
FUNÇÕES SENSITIVAS:	
Normal	0
Diminuição de sensibilidade ou estereognosia em 1-2 membros.	1
Diminuição discreta de tato ou dor, ou da sensibilidade posicional ou diminuição moderada da vibratória ou estereognosia em 1-2 membros; ou diminuição somente da vibratória em 3-4 membros.	2
Diminuição moderada de tato ou dor, ou posicional, ou perda da vibratória em 1-2 membros; ou diminuição discreta de tato ou dor ou diminuição moderada de toda propriocepção em 3-4 membros.	3
Diminuição acentuada de tato ou dor, ou perda da propriocepção em 1-2 membros; ou diminuição moderada de tato ou dor ou diminuição acentuada da propriocepção em mais de 2 membros.	4
Perda da sensibilidade de -2 membros; ou moderada diminuição de tato ou dor ou perda da propriocepção na maior parte do corpo abaixo da cabeça.	5
Anestesia da cabeça para baixo.	6
Desconhecido.	(*)
FUNÇÕES VESICAIS:	
Normal.	0
Sintomas urinários sem incontinência.	1
Incontinência menor ou igual uma vez por semana.	2
Incontinência maior ou igual uma vez por semana.	3
Incontinência diária ou mais que uma vez por dia.	4

Caracterização contínua.	5
Grau 5 para bexiga e grau 5 para disfunção retal.	6
Desconhecido.	(*)
FUNÇÕES INTESTINAIS:	
Normal.	0
Obstipação menos que diária sem incontinência.	1
Obstipação diária sem incontinência.	2
Incontinência menos de uma vez semana.	3
Incontinência mais de uma vez semana, mas não diária.	4
Sem controle de esfíncter retal.	5
Grau 5 para bexiga e grau 5 para disfunção retal.	6
Desconhecido .	(*)
FUNÇÕES VISUAIS:	
Normal.	0
Escotoma com acuidade visual (AV) igual ou melhor que 20/30.	1
Pior olho com escotoma e AV de 20/30 a 20/59.	2
Pior olho com grande escotoma, ou diminuição moderada dos campos, mas com AV de 20/60 a 20/99.	3
Pior olho com diminuição acentuada dos campos a AV de 20/100 a 20/200; ou grau 3 com AV do melhor olho igual ou menor que 20/60.	4
Pior olho com AV menor que 20/200; ou grau 4 com AV do melhor olho igual ou menor que 20/60.	5
Grau 5 com AV do melhor olho igual ou menor que 20/60.	6
Desconhecido.	(*)
FUNÇÕES MENTAIS	
Normal.	0
Alteração apenas do humor.	1
Diminuição discreta da mentação.	2
Diminuição normal da mentação.	3
Diminuição acentuada da mentação (moderada síndrome cerebelar crônica).	4
Demência ou grave síndrome cerebral crônica.	5
Desconhecido.	(*)
OUTRAS FUNÇÕES:	
Nenhuma.	0
Qualquer outro achado devido à EM.	1
Desconhecido.	(*)

A soma dos escores é expressa como (*), quando a informação é desconhecida e, portanto, não soma valor.

INTERPRETAÇÃO DOS SISTEMAS FUNCIONAIS E ESCALA DE EDSS	EDSS
Exame neurológico normal (todos SF grau 0; Grau 1 SF mental é aceitável).	0
Nenhuma incapacidade, sinais mínimos em 1 SF. (por ex.: sinal de Babinski ou diminuição da sensibilidade vibratória).	1
Nenhuma incapacidade, sinais mínimos em mais de 1 SF.	1,5
Incapacidade mínima em 1 SF (1 SF grau 2, outros 0 ou 1).	2,0
Incapacidade mínima em 2 SF (2 SF grau 2, outros 0 ou 1).	2,5
Incapacidade moderada em 1 SF (1 SF grau 3, outros 0 ou 1), ou incapacidade discreta em 3 ou 4 SF (3 ou 4 SF grau 2, outros 0 ou 1).	3,0
Pode caminhar a distância que quiser. Incapacidade moderada em 1 SF (grau 3) e 1 ou 2 SF grau 2; ou 2 SF grau 3; ou 5 SF grau 2 (outros 0 ou 1).	3,5

Pode caminhar sem ajuda ou descanso até 500m. Auto-suficiente. (1 SF grau 4 (outros 0 ou 1), ou vários graus 3 ou menores).	4,0
Pode caminhar sem ajuda ou descanso até 300m. Hábil para trabalhar todo o dia, podendo apresentar alguma limitação ou requerer mínima assistência. (1 SF grau 4 - outros 0 ou 1 - ou combinação de graus menores que excedam limites de estágios anteriores).	4,5
Pode caminhar sem ajuda ou descanso até 200m. Apresenta incapacidade que compromete as atividades diárias. (1 SF grau 5 - outros 0 ou 1 - ou combinação de graus menores que excedam especificações para o grau 4).	5,0
Pode caminhar sem ajuda ou descanso até 100m. Incapacidade grave suficiente para impedir a realização das atividades diárias. (1 SF grau 5 - outros 0 ou 1 - ou combinação de graus menores que excedam especificações para o grau 4).	5,5
Auxílio intermitente ou unilateral constante (bengalas, muletas) para caminhar cerca de 100m com ou sem descanso. (Combinações de SF com mais de 2 com grau 3.)	6,0
Auxílio bilateral constante para caminhar 20m sem descanso. (Combinações de SF com mais de 2 com grau 3.)	6,5
Incapacidade para caminhar mais de 5m, mesmo com auxílio; uso de cadeira de rodas; capaz de entrar e sair da cadeira sem ajuda. (Combinações com mais de 1 SF grau 4; mais raramente, SF piramidal grau 5 isolado.)	7,0
Não consegue dar mais do que alguns poucos passos, essencialmente restrito à cadeira de rodas; pode precisar de ajuda para entrar e sair da cadeira; não consegue permanecer na cadeira de rodas comum o dia inteiro (somente na motorizada). Combinações com mais de 1 SF grau 4.	7,5
Essencialmente confinado à cadeira de rodas ou à cama. Consegue se locomover com a cadeira de rodas, porém não consegue ficar fora da cama por muito tempo. Consegue realizar algumas funções de sua higiene e mantém o uso dos braços. (Combinações, geralmente grau 4 em várias funções.)	8,0
Permanece na cama a maior parte do dia; consegue realizar algumas funções para cuidar de sua própria higiene e mantém algum uso dos braços. (Combinações, geralmente grau 4 em várias funções.)	8,5
Acamado e incapacitado; consegue se comunicar e comer. Não realiza higiene própria (combinações, geralmente grau 4 em várias funções).	9,0
Totalmente incapacitado; não consegue se comunicar efetivamente ou de comer/engolir. (Combinações, geralmente grau 4 em várias funções.)	9,5
Morte devido envolvimento tronco ou falência respiratória; ou morte consequente longo tempo acamado no leito com pneumonia, sepsis, uremia ou falência respiratória.	10

Fonte: Chaves MLF, Finkelsztejn A, Stefani MA. Rotinas em Neurologia e Neurocirurgia. Porto Alegre. Artmed, 2008. Capítulo “Escalas em Neurologia”.

APÊNDICE 2
METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

**Atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Esclerose Múltipla após a incorporação do
alantuzumabe - 2021**

1. Escopo e finalidade do Protocolo

A atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Esclerose Múltipla foi motivada pela incorporação no SUS do medicamento alentuzumabe, por meio da Portaria N° 15/SCTIE/MS, de 28 de abril de 2021 (Relatório de Recomendação N° 609, de abril de 2021, da CONITEC), como tratamento de pacientes com esclerose múltipla remitente-recorrente com alta atividade da doença em falha terapêutica ao natalizumabe conforme estabelecido no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT).

Assim, devido à inclusão desse medicamento, foram atualizadas as sessões: tratamento, critérios de inclusão, critérios de exclusão, monitoramento, critérios de interrupção e Termo de Esclarecimento e Responsabilidade.

Cabe destacar a atualização na sessão Tratamento – Linhas de tratamento da EMRR com MMCD: partindo da premissa de que, na versão vigente do PCDT, foi contemplado o conceito de “linhas de tratamento” por “atividade da doença”, a sessão foi reorganizada com subtópicos a partir desses conceitos. Também foi inserido o medicamento alentuzumabe como segunda linha em caso de doença de alta atividade e revisado o fluxograma de tratamento com MMCD de forma a contemplar essas alterações.

2. Equipe de elaboração e partes interessadas

O Protocolo foi atualizado pela Coordenação de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (CPCDT/DGITIS) com a revisão externa de especialistas da área.

Avaliação da Subcomissão Técnica de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas

A atualização do PCDT da Esclerose Múltipla foi apresentada à 92ª Reunião da Subcomissão Técnica de PCDT, da Conitec, em 17 de agosto de 2021. Não houve apontamentos quanto às alterações realizadas no texto.

Consulta pública

A Consulta Pública n° 78/2021 do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Esclerose Múltipla foi realizada entre os dias 10 e 29 de setembro de 2021. Foram recebidas 358 contribuições, que podem ser verificadas em:

http://conitec.gov.br/images/Consultas/Contribuicoes/2021/20210930_CP_CONITEC_78_2021_PCDT_Esclerose.pdf

Deliberação Final

Os membros da Conitec presentes à 103ª Reunião Ordinária, realizada nos dias 10 e 11 de novembro de 2021, deliberaram, por unanimidade, recomendar a aprovação do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Esclerose Múltipla, encaminhando o tema para a decisão do Secretário da SCTIE. Foi assinado o Registro de Deliberação n° 676/2021.

3. Busca da evidência e recomendações

Foi utilizada como base a versão vigente do PCDT da Esclerose Múltipla (Portaria Conjunta N° 3/SAES-SCTIE/MS, de 5 de fevereiro de 2021), a qual manteve sua estrutura metodológica e foram acrescentadas informações

referentes à tecnologia incorporada (alentuzumabe), conforme o Relatório de Recomendação N° 609, de abril de 2021, da CONITEC, e diretrizes internacionais.

Para efeito de registro, mantém-se o registro da atualização do PCDT em 2020, a seguir.

Atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Esclerose Múltipla após a incorporação do fumarato de dimetila - 2020

1. Escopo e finalidade do Protocolo

A atualização do PCDT da Esclerose Múltipla é uma demanda proveniente da Portaria SCTIE/MS n° 65, de 27 de dezembro de 2019, que incorporou o fumarato de dimetila para tratamento de primeira linha da esclerose múltipla remitente-recorrente no SUS (Relatório de Recomendação n° 582, da CONITEC).

As questões tratadas neste documento foram estabelecidas em reunião de escopo, realizada em setembro de 2019, que teve a participação de médicos neurologistas, representantes de sociedade médica e de pacientes, representantes do Ministério da Saúde (MS) e do grupo elaborador. O escopo deste PCDT foi redigido abrangendo 10 questões clínicas e foram validadas pelo painel de especialistas.

2. Equipe de elaboração e partes interessadas

A reunião presencial para definição do escopo do Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica (PCDT) foi conduzida com a presença de membros do Grupo Elaborador e do Ministério da Saúde. Todos os participantes preencheram o formulário de Declaração de Conflitos de Interesse, que foram enviados ao Ministério da Saúde como parte dos resultados.

Atores envolvidos na atualização do Protocolo

Além dos representantes do Ministério da Saúde do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde do Ministério da Saúde (DGITIS/MS), participaram metodologistas do Centro Colaborador do SUS (CCATES/UFMG), colaboradores e especialistas no tema.

Avaliação da Subcomissão Técnica de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas

A proposta de atualização do PCDT da Esclerose Múltipla foi apresentada em reunião extraordinária da Subcomissão Técnica de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas, realizada dia 22 de setembro de 2020. A reunião teve a participação de representantes do Departamento de Gestão, Incorporação e Inovação de Tecnologias em Saúde (DGITIS/SCTIE), Departamento de Ciência e Tecnologia (DECIT/SCTIE), Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos (DAF/SCTIE), Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS) e Secretaria de Atenção Especializada à Saúde (SAES). Após a subcomissão, os ajustes necessários foram realizados e, em seguida, a proposta foi apresentada aos membros do Plenário da Conitec em sua 91ª Reunião Ordinária, os quais recomendaram favoravelmente o texto.

Consulta pública

A Consulta Pública n° 54 do PCDT da Esclerose Múltipla foi realizada entre os dias 27/10/2020 a 23/11/2020. Foram recebidas 165 contribuições no total e salienta-se que todas foram analisadas. O conteúdo integral das contribuições encontra-se disponível na página da Conitec em: http://conitec.gov.br/images/Consultas/Contribuicoes/2020/CP_CONITEC_54_2020_PCDT_EscleroseMultipla.pdf.

Deliberação Final

Os membros da CONITEC presentes à reunião do plenário da CONITEC, realizada nos dias 08 e 09 de dezembro de 2020, deliberaram, por unanimidade, recomendar a aprovação do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Esclerose Múltipla. O tema será encaminhado para a decisão do Secretário da SCTIE. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 577/2020.

3. Busca da evidência

Para elaborar este Protocolo, foram realizadas duas revisões sistemáticas (RS): uma sobre o uso de natalizumabe como primeira escolha de tratamento para a Esclerose Múltipla Remitente-recorrente (EMRR) em pacientes com alta atividade da doença (AA), e outra sobre a utilização dos medicamentos modificadores do curso da doença (MMCDs) em gestantes. As revisões foram realizadas por dois revisores que avaliaram independentemente os títulos e resumos dos artigos, determinaram a elegibilidade e extraíram os dados. Os dados extraídos foram sumarizados. A evidência foi sintetizada narrativamente e resumida usando estatísticas descritivas. Quando possível, foi realizada meta-análise utilizando modelo de efeitos aleatórios, sendo realizadas análises de sensibilidade quando adequado. A heterogeneidade entre os estudos foi avaliada utilizando o teste I-quadrado.

Para responder à questão sobre o uso de natalizumabe como primeira escolha para EMRR em pacientes com alta atividade da doença foi realizada uma RS com meta-análise. A busca de literatura foi realizada nas bases de dados MEDLINE (via PubMed), EMBASE e The Cochrane Library. Em caráter complementar, foi realizada a busca manual por estudos relevantes entre as referências dos estudos inicialmente selecionados. Entre os desfechos avaliados estão taxa anualizada e incidência de surtos, progressão da incapacidade, atividade radiológica, sobrevivência, incidência de eventos adversos graves e de leucoencefalopatia multifocal progressiva (**Quadro A**).

Para responder à questão sobre uso de medicamentos modificadores do curso da doença para tratamento da EMRR em gestantes, foi realizada uma RS com meta-análise. A busca de literatura foi realizada nas bases de dados MEDLINE (via PubMed), EMBASE e The Cochrane Library. Em caráter complementar, foi realizada a busca manual por estudos relevantes entre as referências dos estudos inicialmente selecionados. Entre os desfechos avaliados estão mortalidade materna e fetal/neonatal, intercorrências na gestação, abortos, nascimentos prematuros, malformações (**Quadro B**). As estratégias de busca encontram-se descritas nos **quadros C e D**.

Quadro A - Pergunta estruturada utilizada para responder à questão sobre uso de natalizumabe para EMRR em alta atividade

P	População	Pacientes adultos (> 18 anos) com esclerose múltipla remitente-recorrente (EMRR) em alta atividade da doença
I	Intervenção	Natalizumabe
C	Comparadores	<ul style="list-style-type: none"> • Outros medicamentos modificadores da doença (MMDs) disponíveis no SUS: <ul style="list-style-type: none"> ○ Beta-interferonas (IFN-1a e 1b) ○ Acetato de Glatirâmer (AG) ○ Teriflunomida ○ Fumarato de Dimetila (DMF) ○ Fingolimode
O	(Outcomes) Desfechos	<p>Eficácia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Taxa anualizada de surtos (definida como o número médio de surtos confirmados por paciente, ajustada pela duração do acompanhamento para anualizá-la); • Proporção de pacientes livres de progressão da incapacidade avaliada pelo EDSS; • Proporção de pacientes sem evidência de atividade da doença (NEDA-3, do inglês <i>No Evidence of Disease Activity</i>), um desfecho composto que avalia ausência de atividade radiológica, surtos e progressão da incapacidade; • Outros desfechos relevantes de eficácia.

		Segurança: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalidade; • Eventos adversos graves; • Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva (LEMP).
S	(Study) Tipo de estudo	Revisões Sistemáticas (RS) com ou sem meta-análise, Ensaios Clínicos Randomizados (ECR) de fase III e estudos observacionais.

Quadro B - Pergunta estruturada utilizada para responder à questão sobre uso de medicamentos modificadores do curso da doença para tratamento da EMRR em gestantes

P	População	Mulheres adultas (≥ 18 anos), grávidas, diagnosticadas com EMRR
I	Intervenção	<ul style="list-style-type: none"> • Medicamentos modificadores da doença (MMDs) disponíveis no SUS, sem contra-indicação em bula para uso por gestantes: <ul style="list-style-type: none"> ○ Beta-interferona (IFN-1b) ○ Glatirâmer (AG) ○ Natalizumabe ○ Fumarato de dimetila (DMF) ○ Fingolimode
C	Comparadores	<ul style="list-style-type: none"> • MMDs disponíveis no SUS, sem contra-indicação em bula para uso por gestantes; • Não tratar.
O	(Outcomes) Desfechos	Segurança: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalidade; • Intercorrências no bebê; • Intercorrências na gestante.
S	(Study) Tipo de estudo	Revisões Sistemáticas (RS) com ou sem meta-análise, Ensaios Clínicos Randomizados (ECR) de fase III e estudos observacionais.

Quadro C - Estratégias de busca de evidências nas bases de dados

Bases	Estratégia de Busca	Artigos Recuperados
Medline (via Pubmed)	Search (((("Multiple Sclerosis"[Mesh] OR "Sclerosis, Multiple" OR "Sclerosis, Disseminated" OR "Disseminated Sclerosis" OR "MS (Multiple Sclerosis)" OR "Multiple Sclerosis, Acute Fulminating" OR "Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting"[Mesh] OR "Multiple Sclerosis, Relapsing Remitting" OR "Remitting-Relapsing Multiple Sclerosis" OR "Multiple Sclerosis, Remitting-Relapsing" OR "Remitting Relapsing Multiple Sclerosis" OR "Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis" OR "Relapsing Remitting Multiple Sclerosis" OR "Multiple Sclerosis, Acute Relapsing" OR "Acute Relapsing Multiple Sclerosis")) AND (("Natalizumab"[Mesh] OR "Tysabri" OR "Antegren"))) AND (("Interferon beta-1b"[Mesh] OR "Beta-IFN-1b" OR "Interferon beta 1b" OR "Betaferon" OR "Beta-Seron" OR "Beta Seron" OR "Extavia" OR "Betaferon" OR "Interferon beta-1a"[Mesh] OR "beta-1a, Interferon" OR "Interferon beta 1a" OR "beta 1a, Interferon" OR "Avonex" OR "Rebif" OR "Avonex" OR "Glatiramer Acetate"[Mesh] OR "Acetate, Glatiramer" OR "Copaxone" OR "Glatiramer" OR "Teriflunomide" [Supplementary Concept] OR "Dimethyl Fumarate"[Mesh] OR "Fumarate, Dimethyl" OR "Dimethylfumarate" OR "Tecfidera" OR "Fingolimod Hydrochloride"[Mesh] OR "Hydrochloride, Fingolimod" OR "Fingolimod" OR "Gilenia" OR "Gylenia"))	666
EMBASE	S1 Search for: ab(EMB.EXACT.EXPLODE("multiple sclerosis")) OR (Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting) OR (Multiple Sclerosis, Relapsing Remitting) OR (Remitting-Relapsing Multiple Sclerosis) OR (Multiple Sclerosis, Remitting-Relapsing) S2 Search for: EMB.EXACT.EXPLODE("natalizumab") S3 Search for: ab(EMB.EXACT.EXPLODE("glatiramer") OR EMB.EXACT.EXPLODE("recombinant beta interferon") OR EMB.EXACT.EXPLODE("interferon beta serine") OR EMB.EXACT.EXPLODE("teriflunomide") OR EMB.EXACT.EXPLODE("beta interferon") OR EMB.EXACT.EXPLODE("fumaric acid dimethyl ester") OR EMB.EXACT.EXPLODE("fingolimod") OR EMB.EXACT.EXPLODE("beta1a interferon") OR ("disease modifying therapy")) S4 Search for: S3 AND S2 AND S1	1716
The Cochrane Library	#1 MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis] this term only #2 MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting] explode all trees #3 #1 OR #2 #4 MeSH descriptor: [Natalizumab] explode all trees #5 MeSH descriptor: [Interferon beta-1a] explode all trees #6 MeSH descriptor: [Interferon beta-1b] explode all trees #7 MeSH descriptor: [Glatiramer Acetate] explode all trees #8 MeSH descriptor: [Dimethyl Fumarate] explode all trees #9 MeSH descriptor: [Fingolimod Hydrochloride] explode all trees #10 ("teriflunomide") (Word variations have been searched) #11 #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 #12 #3 AND #4 AND #11	23

Quadro D - Estratégias de busca de evidências nas bases de dados

Bases	Estratégia de Busca	Artigos Recuperados
Medline (via Pubmed)	Search (((("Multiple Sclerosis"[Mesh] OR "Sclerosis, Multiple" OR "Sclerosis, Disseminated" OR "Disseminated Sclerosis" OR "MS (Multiple Sclerosis)" OR "Multiple Sclerosis, Acute Fulminating" OR "Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting"[Mesh] OR "Multiple Sclerosis, Relapsing Remitting" OR "Remitting-Relapsing Multiple Sclerosis" OR "Multiple Sclerosis, Remitting-Relapsing" OR "Remitting Relapsing Multiple Sclerosis" OR "Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis" OR "Multiple Sclerosis, Acute Relapsing" OR "Acute Relapsing Multiple Sclerosis")) AND (("Pregnancy"[Mesh] OR Pregnancies OR Gestation))) AND (((("Natalizumab"[Mesh] OR "Tysabri" OR "Antegren")) OR ("Interferon beta-1b"[Mesh] OR "Beta-IFN-1b" OR "Interferon beta 1b" OR "Betaseron" OR "Beta-Seron" OR "Beta Seron" OR "Extavia" OR "Betaferon" OR "Interferon beta-1a"[Mesh] OR "beta-1a, Interferon" OR "Interferon beta 1a" OR "beta 1a, Interferon" OR "Avonex" OR "Rebif" OR "Avonex" OR "Glatiramer Acetate"[Mesh] OR "Acetate, Glatiramer" OR "Copaxone" OR "Glatiramer" OR "Teriflunomide" [Supplementary Concept] OR "Dimethyl Fumarate"[Mesh] OR "Fumarate, Dimethyl" OR "Dimethylfumarate" OR "Tecfidera" OR "Fingolimod Hydrochloride"[Mesh] OR "Hydrochloride, Fingolimod" OR "Fingolimod" OR "Gilenia" OR "Gylenia"))	172
EMBASE	#S1 Searched for: ((EMB.EXACT.EXPLODE("multiple sclerosis")) OR (Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting) OR (Multiple Sclerosis, Relapsing Remitting) OR (Remitting-Relapsing Multiple Sclerosis) OR (Multiple Sclerosis, Remitting-Relapsing)) #S2 Searched for: EMB.EXACT.EXPLODE("natalizumab") OR (EMB.EXACT.EXPLODE("glatiramer") OR EMB.EXACT.EXPLODE("recombinant beta interferon") OR EMB.EXACT.EXPLODE("interferon beta serine") OR EMB.EXACT.EXPLODE("teriflunomide") OR EMB.EXACT.EXPLODE("beta interferon") OR EMB.EXACT.EXPLODE("fumaric acid dimethyl ester") OR EMB.EXACT.EXPLODE("fingolimod") OR EMB.EXACT.EXPLODE("beta1a interferon") OR ("disease modifying therapy")) #S3 Searched for: EMB.EXACT.EXPLODE("pregnancy") #S4 Searched for: S3 AND S2 AND S1	732
The Cochrane Library	#1 MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis] this term only #2 MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting] explode all trees #3 #1 OR #2 #4 MeSH descriptor: [Natalizumab] explode all trees #5 MeSH descriptor: [Interferon beta-1a] explode all trees #6 MeSH descriptor: [Interferon beta-1b] explode all trees #7 MeSH descriptor: [Glatiramer Acetate] explode all trees #8 MeSH descriptor: [Dimethyl Fumarate] explode all trees #9 MeSH descriptor: [Fingolimod Hydrochloride] explode all trees #10 ("teriflunomide") (Word variations have been searched) #11 #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 #12 MeSH descriptor: [Pregnancy] explode all trees	1

	#13 #3 AND #11 AND #12	
--	------------------------	--

SELEÇÃO DAS EVIDÊNCIAS

Para responder à questão sobre uso de natalizumabe para EMRR em alta atividade como primeira linha de tratamento

Após a realização da busca nas bases de dados, 2.404 publicações foram recuperadas, 534 tratava-se de duplicatas e 59 foram lidas na íntegra. Dois revisores independentes selecionaram estudos para leitura na íntegra aplicando os critérios de elegibilidade e, nos casos de divergências, um terceiro revisor realizou a avaliação. Dos 59 estudos lidos na íntegra, 12 cumpriram os critérios de elegibilidade e foram incluídos na análise, sendo um estudo de eficácia (revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados) e onze de efetividade (estudos observacionais) (**Figura A**).

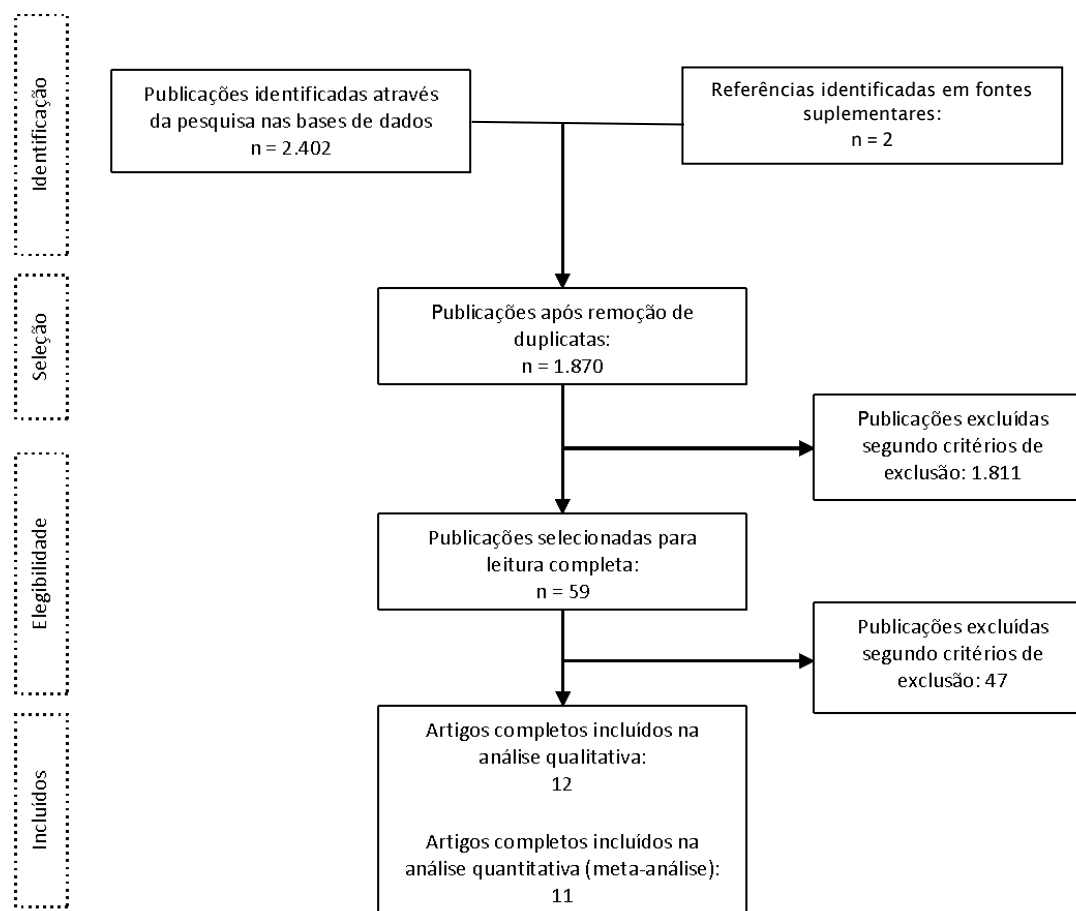


Figura A - Fluxograma de seleção dos estudos sobre o uso de natalizumabe para EMRR em alta atividade como primeira linha de tratamento

Para responder à questão sobre uso de medicamentos modificadores do curso da doença para tratamento da EMRR em gestantes

A partir da busca na literatura, foram recuperadas 905 publicações, das quais 182 eram duplicatas. Após a seleção por títulos e resumos, 66 estudos passaram por análise do texto na íntegra, dos quais 16 cumpriram os critérios de elegibilidade e foram incluídos na análise. Toda a etapa de seleção foi realizada por dois revisores independentes e, nos casos de divergências, um terceiro revisor foi acionado. Foram excluídos os artigos nos quais as pacientes saíram do estudo no início da gestação e/ou os dados destas pacientes não foram apresentados. Também foram excluídos os estudos

em que as pacientes usaram os medicamentos apenas no período pré- ou pós-gestacional, ou os que avaliavam apenas desfechos relacionados à eficácia dos medicamentos, pois este não era o objetivo da revisão. (**Figura B**)

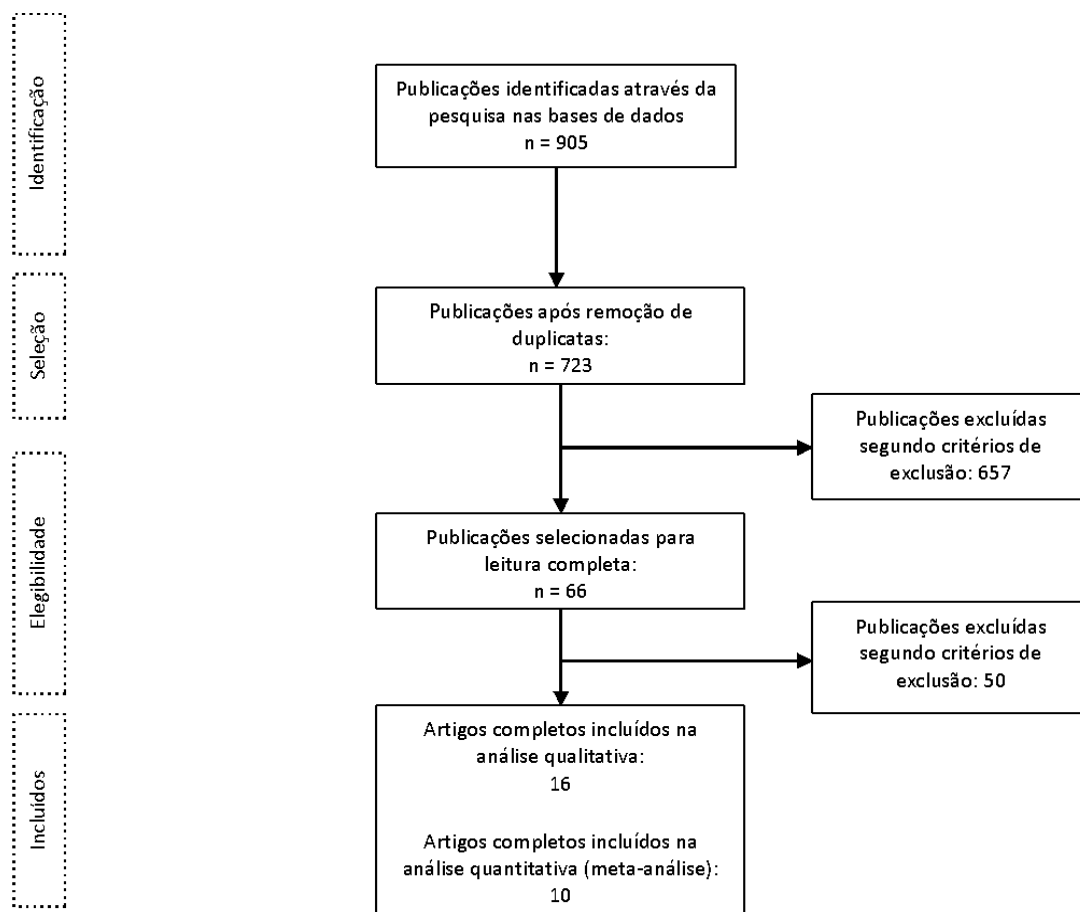


Figura B - Fluxograma de seleção dos estudos sobre o uso de MMCD para tratamento da EMRR em gestantes

DESCRIÇÃO DAS EVIDÊNCIAS SELECIONADAS NA BUSCA

Uso de natalizumabe para EMRR em alta atividade como primeira linha de tratamento

Após busca sistemática na literatura, foram incluídos 12 estudos na análise qualitativa. Uma revisão sistemática avaliou a eficácia do natalizumabe *versus* fingolimode no tratamento da EMRR de alta atividade, por meio de uma meta-análise em rede de ensaios clínicos randomizados. Além desse estudo, 11 coortes avaliaram a efetividade do natalizumabe em pacientes com EMRR de alta atividade, quando comparado ao fingolimode.

Eficácia

Huisman e colaboradores (2016)⁹² realizaram uma revisão sistemática da literatura, seguida de uma metanálise em rede, a fim de avaliar e comparar a eficácia do fingolimode com relação às demais terapias modificadoras da doença, no tratamento das formas *highly-active* (alta atividade - HA) e *rapidly evolving severe* (evolução rápida grave - RES) da EMRR. No estudo, HA EMRR é definida como taxa de surtos inalterada ou aumentada, ou surtos graves contínuos no

último ano, apesar do tratamento com pelo menos um medicamento modificador da doença. Já a RES é definida como dois ou mais surtos no último ano e uma ou mais lesões identificadas na ressonância com gadolínio, ou aumento na carga da lesão em T2, comparada com a ressonância anterior.

A busca da literatura foi conduzida em 2010, seguindo os critérios do protocolo PRISMA, e atualizada em 2014, nas bases de dados MEDLINE, EMBASE e Cochrane Library. Foram selecionados ensaios clínicos randomizados, que avaliaram desfechos funcionais e resultados de MRI em pacientes adultos com HA EMRR ou RES EMRR tratados com fingolimode, IFN, AG, natalizumabe, teriflunomida, DMF ou alentuzumabe. Os estudos foram selecionados após leitura de título e resumo por dois revisores independentes, e as divergências resolvidas por um terceiro revisor. O mesmo processo foi seguido para leitura e seleção de texto completo. O estudo considerou apenas medicamentos recomendados para reembolso pelo Serviço Nacional de Saúde da Inglaterra (NHS, do inglês *National Health Service*), não considerando natalizumabe como comparador para os pacientes com HA EMRR, já que não há tal indicação do NHS.

A extração dos dados dos estudos foi realizada em formulário próprio, por um revisor e certificado por um segundo revisor, e a qualidade metodológica dos estudos incluídos foi avaliada seguindo o *checklist* do *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) adaptada do *checklist* para ECR do *Centres for Reviews and Dissemination* (CRD). Para reduzir viés devido à inconsistência entre estudos incluídos na meta-análise em rede, foram considerados apenas estudos com desenho, população e definições de subgrupo semelhantes. Os desfechos de eficácia avaliados foram: taxa de surto anualizada (ARR) aos 12 e 24 meses, ARR a qualquer momento relatado, diferença na mudança da pontuação inicial da Escala Expandida do Estado de Incapacidade de Kurtzke (EDSS) em 12 ou 24 meses, diferença na pontuação inicial da EDSS a qualquer momento, e *hazard ratio* (HR) de progressão da incapacidade confirmada em 3 e 6 meses. Foi utilizada uma abordagem bayesiana com intervalos de credibilidade (ICr) para a meta-análise. Para cada desfecho avaliado, foram considerados ambos modelos de efeitos fixos e randômicos, entretanto, os modelos de efeitos fixos foram escolhidos, dado o pequeno número de estudos incluídos. Foram calculadas as probabilidades de cada tratamento específico ser superior a outro – ranqueadas pela mediana com 95% ICr – a probabilidade P-best e a medida SUCRA.

Foram retornados 4.715 artigos pela estratégia de busca, excluídas as duplicatas. Destes, 8 artigos que reportaram resultados por grupo de pacientes com HA (n=5) e/ou RES (n=4) foram identificados, sendo todos análises post hoc de subgrupos de ensaios clínicos randomizados, multicêntricos, duplo-cegos, de fase três. Dados para análise de eficácia do natalizumabe, fingolimode e DMF foram extraídos dos ECR AFFIRM, FREEDOMS/FREEDOMS II e DEFINE/CONFIRM, respectivamente. Para avaliação dos pacientes com HA, o fingolimode pôde ser comparado ao dimetil-fumarato utilizando o placebo como comparador comum, enquanto para o grupo RES, o fingolimode pôde ser comparado ao natalizumabe, utilizando também dados de placebo como comparador comum. O risco de viés para as análises de subgrupo foi incerto.

O resultado da metanálise em rede mostrou que, para o subgrupo de pacientes com a forma RES da doença, não houve diferença estatisticamente significativa na taxa anualizada de surto aos 24 meses entre fingolimode (0,5 mg, MID) e natalizumabe (300 mg BID) (HR 1,72; 95% ICr 0,84 - 3,53). O valor SUCRA (%) para o desfecho de TAS aos 24 meses foi de 96,5 (posição no rank; 95% ICr 1 - 2) e 53,4 (posição no rank; 95% ICr 1 - 2) para natalizumabe e fingolimode, respectivamente, e de 89,0 (posição no rank 1; 95% ICr 1 - 2) para natalizumabe e 46,1 (posição no rank 2; 95% ICr 1 - 3) para fingolimode, no desfecho de 3 meses de progressão da incapacidade aos 24 meses.

QUALIDADE METODOLÓGICA DO ESTUDO INCLUÍDO

A avaliação da qualidade metodológica da revisão sistemática foi realizada com a ferramenta AMSTAR 2. O instrumento é composto por sete domínios que abrangem 16 itens que devem ser respondidos como “sim”, que corresponde a um resultado positivo, “sim parcialmente”, “não” e “não se aplica”. Destes, sete domínios são considerados

críticos na avaliação, sendo estes: o registro de protocolo (item 2), a adequação da busca na literatura (item 4), a justificativa para a exclusão de estudos individuais (item 7), a avaliação do risco de viés (item 9), a adequação da meta-análise (item 11), a consideração do risco de viés na interpretação dos resultados (item 13) e a avaliação da presença e do impacto do risco de viés (item 15). A confiança nos resultados da revisão avaliada pode ser categorizada em alta quando nenhuma ou apenas uma fraqueza não crítica está presente, moderada quando há mais de uma fraqueza não crítica, baixa quando o estudo apresenta uma falha crítica, e criticamente baixa quando mais de uma falha crítica pode ser identificada⁹³. A avaliação da RS seguida de meta-análise de Huisman e colaboradores (2016), segundo o AMSTAR-2, está sintetizada no **Quadro E**, e a confiança no resultado do estudo foi classificada como criticamente baixa, já que os itens 2, 7 e 15 (considerados críticos) apresentaram falhas.

Quadro E - Parâmetros para avaliação da qualidade da revisão sistemática incluída, segundo AMSTAR 2

Item	Atendido?
1. A pergunta de pesquisa e os critérios de inclusão abrange os componentes do PICO?	Sim
2. O relato da revisão contém uma declaração explícita de que os métodos foram estabelecidos antes da sua realização e uma justificativa para qualquer desvio do protocolo?	Não
3. Os autores explicaram a seleção dos desenhos do estudo para inclusão na revisão?	Sim
4. Os autores utilizaram uma estratégia de busca abrangente?	Sim
5. Os autores realizaram a seleção dos estudos de forma duplicada?	Sim
6. Os autores realizaram a extração de dados de forma duplicada?	Sim
7. Os autores forneceram uma lista de estudos excluídos e justificaram as exclusões?	Não
8. Os autores descreveram os estudos incluídos com detalhamento adequado?	Sim
9. Os autores utilizaram uma técnica satisfatória para avaliar o risco de viés nos estudos individuais que foram incluídos na revisão?	Sim, parcialmente
10. Os autores relataram as fontes de financiamento para os estudos incluídos na revisão?	Não
11. Se a meta-análise foi justificada, os autores da revisão utilizaram métodos apropriados para a combinação estatística de resultados?	Sim
12. Se a meta-análise foi realizada, os autores avaliaram o impacto potencial do risco de viés nos estudos individuais sobre os resultados da meta-análise ou outra síntese de evidências?	Não
13. Os autores levaram em consideração o risco de viés dos estudos individuais ao interpretar/discutir os resultados da revisão?	Sim
14. Os autores forneceram uma explicação e uma discussão satisfatória para qualquer heterogeneidade observada nos resultados da revisão?	Não
15. Se realizaram síntese quantitativa, os autores fizeram uma investigação adequada do viés de publicação (pequeno viés de estudo) e discutiram seu provável impacto nos resultados da revisão?	Não
16. Os autores relataram quaisquer fontes potenciais de conflito de interesses, incluindo qualquer financiamento recebido para a realização da revisão?	Sim

EVIDÊNCIAS DE MUNDO REAL

Foram incluídos na RS e meta-análise 11 estudos de vida real, comparando natalizumabe e fingolimode para tratamento de pacientes com EMRR de alta atividade. As características gerais dos estudos incluídos estão sumarizadas no **Quadro F**. A partir dos resultados extraídos desses estudos, foram realizadas meta-análises para os desfechos de efetividade e segurança com dados quantitativos disponíveis (seção 2.3.1.2.1).

Quadro F - Quadro de sumarização das características dos estudos observacionais incluídos

ESTUDO	DELINEAMENTO	DESFECHOS	QUALIDADE
<p>Barbin et al., 2016 ⁹⁴</p> <p><u>Participantes:</u> Total: 629 Natalizumabe: 326 Fingolimode: 303</p> <p><u>Características dos pacientes na linha de base:</u> EDSS médio (DP): 2,6 (1,3) Surto no ano anterior – n (%): • ≥ 1: 526 (83,6%) • ≥ 2: 311 (49,4%)</p>	<p>Estudo observacional retrospectivo conduzido em 27 hospitais universitários na França, a partir da base de dados <i>European Database for Multiple Sclerosis Software</i>.</p> <p>Critérios de elegibilidade definidos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Idade entre 18 e 65 anos; • Pontuação na escala (EDSS) variando entre 0 e 5,5, • Início de uso do natalizumabe ou fingolimode entre 1 de janeiro de 2011 e 1 de janeiro de 2013 • Ter ressonância magnética e avaliação do EDSS no ano anterior ao início do tratamento disponível; <p>Pacientes com histórico de uso prévio de medicamentos modificadores do curso da doença não foram incluídos.</p>	<p><u>Desfecho primário de efetividade:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Proporção de pacientes com pelo menos uma recidiva no primeiro ano de tratamento. <p><u>Desfechos secundários:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Proporção de pacientes com pelo menos uma recaída aos 2 anos de tratamento; • Proporção de pacientes com progressão da incapacidade definida por qualquer aumento na pontuação do EDSS aos 12 e 24 meses (mais ou menos 3 meses) em comparação com a linha de base; • Proporção de pacientes com pelo menos uma lesão aumentada do gadolínio em comparação com a ressonância magnética na linha de base; • Proporção de pacientes com pelo menos uma nova lesão T2 em ressonância magnética realizada aos 12 e 24 meses (mais ou menos 3 meses) em comparação com a ressonância magnética na linha de base. 	<p>BAIXA</p>
<p>Baroncini et al., 2016 ⁹⁵</p> <p>266 participantes inicialmente - Coorte não ajustada Natalizumabe: 126 Fingolimode: 140</p> <p>204 participantes - Coorte ajustada Natalizumabe: 102 Fingolimode: 102</p>	<p>Estudo observacional prospectivo conduzido em dois centros italianos de esclerose múltipla.</p> <p>102 pacientes em cada braço depois de um ajustamento por escores de propensão.</p> <p>Pacientes com EMRR que iniciaram fingolimode ou natalizumabe devido à falha no uso de agentes injetáveis de primeira linha (IFNs ou AG) com seguimento de 24 meses.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Os critérios de exclusão foram idade < 18 anos, • Tratamento com imunossuppressores no ano anterior, • EM primariamente progressiva • Tratamento prévio com fingolimode ou natalizumabe. 	<p><u>Desfechos primários</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Tempo da primeira recaída; e • Taxa de recaída anualizada (ARR) após 12 e 24 meses. <p><u>Desfechos Secundários</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pontuação no EDSS aos 12 e 24 meses; • Tempo para agravamento da incapacidade - definido como aumento da pontuação no EDSS de ≥ 1 ponto (≥ 1,5 pontos se o EDSS da linha de base = 0 e ≥ 0,5 pontos se o EDSS linha base = 5,5) confirmada após 6 meses; • Tempo para melhoria da incapacidade - definido como uma diminuição do escore EDSS de ≥ 1 ponto nos pacientes com EDSS basal ≥ 1,5, confirmada após 6 meses; • Percentual de pacientes com atividade cerebral 	<p>BOA</p>

		<p>comprovada por RM (ressonância magnética)</p> <ul style="list-style-type: none"> - definida como a presença de ≥ 1 nova/crescente Lesão T2 em relação à RM cerebral anterior e/ou a presença de ≥ 1 lesão marcada por gadolínio (gadolínio +) - aos 12 e 24 meses; <ul style="list-style-type: none"> • Tempo para a primeira evidência de atividade da doença de acordo com nenhuma evidência de atividade da doença (NEDA-3: sem recidivas, sem atividade de ressonância magnética cerebral e nenhuma piora da deficiência previamente definida) 	
<p>Curti et al., 2019 ⁹⁶</p> <p>281 pacientes (157 natalizumabe; 124 fingolimode). Após a correspondência do escore de propensão, os grupos da coorte ajustada apresentam 102 pacientes para natalizumabe e 102 para fingolimode.</p> <p><u>Características dos indivíduos na linha de base:</u></p> <p>Natalizumabe: 102 participantes Tempo de tratamento - média (DP): 36,3 (8,59) Sexo (%F): 70,6 Centro de Tratamento (PA/MO/FE/%): (32,3/27,5/40,2) Lesões de gadolínio de baseline (%): 22,5 Critério de alta atividade (%): 81,4 Números de surtos no ano anterior - média (DP): 1,35 (0,93) EDSS de base - média (DP): 3,1 (1,35) Duração da doença - média (DP): 91,5 (90,1)</p> <p>Fingolimode: 102 participantes Tempo de tratamento - média (DP): 38,2 (9,06) Sexo (%F): 70,6 Centro de Tratamento (PA/MO/FE/%): (34,3/28,4/37,3)</p>	<p>Estudo observacional, retrospectivo, multicêntrico, envolvendo três centros de EM no norte da Itália (Parma - PA, Modena - MO e Ferrara - FE), aprovados pelos comitês de ética locais.</p> <p>Incluídos pacientes com EM remitente-recorrente (RR) de acordo com o critério de McDonald (2005-2010) que foram tratados com pelo menos uma dose de natalizumabe ou fingolimode, de acordo com os critérios de elegibilidade de doença altamente ativa fornecidos pela Agência Europeia de Medicamentos (EMA).</p> <p>Foram excluídos pacientes com dados incompletos.</p>	<p><u>Desfechos primários</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Taxa de recaída anualizada (ARR) após 12 e 24 meses. • Tempo da primeira recaída. <p><u>Desfechos secundários</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Proporção de pacientes com ≥ 1 recaída após 12 e 24 meses. • Proporção de pacientes com progressão da doença após 12 e 24 meses, confirmados após 6 meses (definido como EDSS aumentado ≥ 1 ponto se o escore EDSS basal for $<5,5$ ou $\geq 0,5$ ponto se o EDSS basal pontuação $\geq 5,5$, sem recidivas). • Proporção de pacientes com regressão da doença após 12 e 24 meses, confirmados após 6 meses (definido como diminuição de ≥ 1 EDSS ponto se o escore EDSS basal for $<5,5$ ou $\geq 0,5$ ponto se o EDSS basal for $\geq 5,5$, sem recidivas). • Número médio de lesões T2 / gadolínio novas / ampliadas no seguimento da RM após 12 e 24 meses. • Proporção de pacientes com ≥ 1 lesão T2 e gadolínio 	BOA

<p>Lesões de gadolínio de baseline (%): 22,5 Critério de alta atividade (%): 90,2 Números de surtos no ano anterior - média (DP): 1,23 (0,91) EDSS de base - média (DP): 3,2 (1,58) Duração da doença - média (DP): 115,9 (81,33)</p>		<p>nova/aumentada na RM após 12 e 24 meses (Atividade Única Combinada, CUA).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Proporção de pacientes com “Nenhuma evidência de atividade da doença” (NEDA-3), definida como ausência de recidivas clínicas, CUA e doenças confirmadas progressão da capacidade (CDP) após 12 e 24 meses de terapia. 	
<p>Gajofatto et al., 2014 ⁹⁷</p> <p>57 indivíduos que receberam natalizumabe e 30 que receberam fingolimode por um período médio de 23 (1 a 63) e 22 (2 a 35) meses, respectivamente foram incluídos.</p> <p><u>Características dos indivíduos na linha de base:</u></p> <p>Natalizumabe: 57 participantes Idade, anos - média (DP): 38,0 (9,3) Duração da doença - mediana: 8,4 (0,5-35,1) Sexo (%F): 75,4 Surtos no ano anterior - mediana: 2 (0-4) EDSS de base - mediana: 3 (2-8) Lesões de gadolínio (%): Presente 40,4 Ausente 59,6 Tratamento prévio (%): 0 medicamento 8,8 / 1 medicamento 52,6 / igual ou mais de 2 medicamentos 38,6 Tratamento no ano prévio (%): Sim 91,2 / Não 8,8</p> <p>Fingolimode: 30 participantes Idade, anos - média (DP): 39,0 (7,8) Duração da doença - mediana: 11,1 (1,1-30,2) Sexo (%F): 70,0</p>	<p>Estudo observacional retrospectivo, com base em dados clínicos e de ressonância magnética coletados prospectivamente.</p> <p>Pacientes com EMRR tratados com natalizumabe ou fingolimode no Hospital Verona, Itália.</p>	<p><u>Desfechos de efetividade:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Tempo para recidiva; • Taxa de recidiva; • Mudança no escore da escala EDSS; • Novas lesões que aumentam T2/gadolínio na RM. 	<p>BAIXA</p>

<p>Surtos no ano anterior - mediana: 1 (0-2) EDSS de base - mediana: 2.5 (0-5,5) Lesões de gadolínio (%): Presente 26,7 Ausente 73,3 Tratamento prévio (%): 0 medicamento 3,3 / 1 medicamento 66,6 / igual ou mais de 2 medicamentos 30,1 Tratamento no ano prévio (%): Sim 96,7 / Não 3,3</p>			
<p>Koch-Henriksen et al., 2017⁹⁸ Tempo médio de acompanhamento: 1,8 anos <u>Participantes (após pareamento):</u> Natalizumabe: 464 Fingolimode: 464 <u>Características dos indivíduos na linha de base:</u> <u>Taxa de surto antes do tratamento (média ± DP):</u> Natalizumabe: 1,06 ± 0,95 Fingolimode: 1,05 ± 1,10 <u>Score do EDSS (média ± DP):</u> Natalizumabe: 3,15 ± 1,60 Fingolimode: 3,08 ± 1,50</p>	<p>Estudo observacional prospectivo, conduzido a nível nacional na Dinamarca. <u>Critério de elegibilidade:</u> ● Pacientes que iniciaram o tratamento com natalizumabe ou fingolimode entre 1 de julho de 2011 e 31 de março de 2015. Os pacientes dos dois grupos de tratamento foram pareados por <i>Propensity Score Matching</i>, comparando as variáveis da linha de base que provaram ser preditores das taxas de surto e da escolha do medicamento de segunda linha com um valor-p < 0,10.</p>	<p><u>Desfechos de efetividade:</u> ● Taxa anualizada de surtos (ARR); ● Incidência de surtos (sintomas neurológicos novos ou agravantes, que ocorrem em dias ou semanas, com duração de pelo menos 24 horas na ausência de febre); ● Taxas de surtos tratados com esteroides; ● Proporção de pacientes livres de surtos; ● Tempo até o primeiro surto; ● Proporção de pacientes com piora ou melhora do EDSS e relação à linha de base.</p>	BOA
<p>Preziosa et al., 2019⁹⁹ Tempo de seguimento: 24 meses <u>Participantes - n (%):</u> Natalizumabe: 30 (54,5) Fingolimode: 25 (45,5) <u>Características dos indivíduos na linha de base:</u> <u>AAR no ano anterior (média ± DP):</u> Natalizumabe: 1,20 ± 0,81 Fingolimode: 1,00 ± 0,82 <u>AAR nos 2 anos anteriores (média ± DP):</u> Natalizumabe: 0,82 ± 0,55 Fingolimode: 0,88 ± 0,60 <u>EDSS (média ± DP):</u> Natalizumabe: 2,36 ± 1,26 Fingolimode: 2,63 ± 1,46 <u>Lesões hiperintensas em T2 (média ± DP):</u> Natalizumabe: 9,40 ± 11,40 Fingolimode: 9,20 ± 8,90</p>	<p>Estudo prospectivo, longitudinal, aberto e não randomizado, conduzido em um único centro. <u>Critérios de inclusão:</u> ● pacientes com EMRR, falhados ao tratamento de primeira linha, iniciando tratamento com natalizumabe ou fingolimode ● idade entre 18 e 65 anos; ● EDSS < 6,0. <u>Critérios de exclusão:</u> ● tratamento sintomático estável por menos de 3 meses; ● contraindicação à realização de ressonância magnética; ● presença de outras comorbidades; ● histórico de abuso de drogas ou álcool; ● gravidez ou lactação.</p>	<p><u>Desfechos de efetividade:</u> ● Alterações no EDSS e MFSC; ● Incidência de surto; ● Taxa Anualizada de Surto; ● NEDA-3 (No Evidence of Disease Activity); ● Desempenho cognitivo; ● Fadiga; ● Depressão; ● Alterações radiológicas.</p>	BOA

<p>Pacientes com lesões pelo gadolínio (n %): Natalizumabe: 8 27% Fingolimode: 4 16%</p>			
<p>Prosperini et al., 2017 ¹⁰⁰</p> <p>n = 783 participantes Tempo de seguimento: 24 meses</p> <p>Características dos indivíduos na linha de base:</p> <p>GRUPO A Natalizumabe: 215 (37,9%) Fingolimode: 202 (35,6%) GA ou IFN-B: 150 (26,5%) Após pareamento, todos os grupos ficaram com 110 participantes</p> <p>Escore EDSS (média ± DP): Natalizumabe não-pareados (pareados): 2,6 ± 1,2 (2,7 ± 1,1) Fingolimode não-pareados (pareados): 2,7 ± 1,3 (2,6 ± 1,1) GA ou IFN-B não-pareados (pareados): 2,5 ± 1,2 (2,7 ± 1,3)</p> <p>Número de surtos no ano anterior (média ± DP): Natalizumabe não-pareados (pareados): 1,7 ± 0,7 (1,4 ± 0,5) Fingolimode não-pareados (pareados): 1,4 ± 0,8 (1,4 ± 0,6) GA ou IFN-B não-pareados (pareados): 1,3 ± 0,5 (1,4 ± 0,5)</p> <p>Lesão pelo gadolínio (n %): Natalizumabe não-pareados (pareados): 142 66% (67 60,9%) Fingolimode não-pareados (pareados): 105 52% (66 60%) GA ou IFN-B não-pareados (pareados): 93 62% (69 62,7%)</p> <p>GRUPO B Natalizumabe: 60 (27,8%) Fingolimode: 63 (29,2%) GA ou IFN-B: 93 (43,0%) Após pareamento, todos os grupos ficaram com 40 participantes</p> <p>Escore EDSS (média ± DP): Natalizumabe não-pareados (pareados): 2,8 ± 1,4 (2,1 ± 0,8) Fingolimode não-pareados (pareados): 2,5 ± 1,1 (2,1 ± 0,9) GA ou IFN-B não-pareados (pareados): 1,8 ± 0,8 (2,1 ± 0,9)</p> <p>Número de surtos no ano anterior (média ± DP):</p>	<p>Estudo observacional, retrospectivo e multicêntrico, da fase pós-comercialização dos medicamentos fingolimode e natalizumabe.</p> <p>Os participantes incluídos foram divididos em dois grupos:</p> <p>1. GRUPO A (não respondedores): pacientes com EMRR que apresentaram ≥ 2 recaídas, ou 1 recaída associada a um escore residual de EDSS > 2,0 no ano anterior ao estudo, enquanto em uso de GA ou IFNB e, portanto, iniciaram tratamento com NTZ ou FNG. Pacientes com exposição prévia a DMDs não foram considerados para este estudo.</p> <p>2. GRUPO B (pacientes com alta atividade e virgens de tratamento): pacientes com EMRR que nunca haviam sido tratados com outro DMD e tiveram ≥ 2 surtos no ano anterior e ≥ 1 lesão que aumentada pelo gadolínio na ressonância magnética. Esses pacientes foram submetidos ao início do natalizumabe ou FNG como primeiro tratamento. Também incluímos um grupo de pacientes que atenderam ao mesmo critério, mas iniciaram IFNB-1b ou GA (INJ) em altas doses devido à preferência do paciente ou à indisponibilidade de uma DMD alternativa.</p>	<p>Desfechos de efetividade:</p> <ul style="list-style-type: none"> • NEDA-3 (do inglês, <i>No Evidence of Disease Activity</i>, definida como ausência de surtos, piora da incapacidade e atividade radiológica); • Tempo até o surto (surto definido como qualquer novo sintoma neurológico, não associado a outras causas, com duração de pelo menos 24 horas e acompanhado por novos sinais neurológicos); • Piora da incapacidade (definida como aumento de ≥ 1,5 pontos se EDSS basal = 0, aumento de ≥ 1,0 pontos se EDSS basal < 5,5) ou aumento de ≥ 0,5 pontos se o EDSS basal era ≥ 5,5 confirmado com 6 meses de intervalo); • Melhora da incapacidade (definida como uma diminuição sustentada de ≥ 1 ponto no EDSS, confirmada no final do seguimento de 24 meses); • Atividade radiológica (definida como a ocorrência de ≥ 1 lesão aumentada pelo gadolínio, ou ≥ 1 nova lesão hiperintensa em T2). 	<p>BOA</p>

<p>Natalizumabe não-pareados (pareados): 2,1 ± 0,8 (2,1 ± 0,7) Fingolimode não-pareados (pareados): 2,0 ± 0,7 (2,1 ± 0,6) GA ou IFNB não-pareados (pareados): 2,1 ± 0,5 (2,2 ± 0,6)</p>			
<p>Totaro et al., 2015 ¹⁰¹</p> <p>391 participantes</p> <p>Características dos indivíduos na linha de base: Natalizumabe: 197 Fingolimode: 194</p> <p><u>EDSS no ano precedente ao tratamento:</u> Natalizumabe: 2,3 ± 0,95 Fingolimode: 2,5 ± 1,14</p> <p><u>ARR no ano precedente ao tratamento:</u> Natalizumabe: 1,9 ± 0,72 Fingolimode: 1,1 ± 0,74</p> <p><u>Pacientes com atividade à imagem de RM:</u> Natalizumabe: 96,4% Fingolimode: 70,7%</p>	<p>Estudo longitudinal, prospectivo e observacional, conduzido em quatro centros.</p> <p><u>Crítérios de elegibilidade:</u></p> <p>1. <u>GRUPO A</u> (Natalizumabe)</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Pacientes que já faziam uso de imunomoduladores há pelo menos 12 meses e: tiveram dois surtos no último ano ou um surto com recuperação incompleta e disfunção residual (EDSS ≥ 2.0); com no mínimo 9 lesões T2 (RM), ou aumento na carga de uma lesão, ou pelo menos uma lesão aumentada pelo gadolínio. Ou ● Pacientes com EM grave em rápida evolução, mesmo que não tratados previamente com imunomoduladores e: com ≥ 2 surtos com aumento de disfunção no último ano (EDSS ≥ 2.0); e com novas lesões T2 ou aumentadas pelo gadolínio nos últimos 12 meses. <p>2. <u>GRUPO B</u> (Fingolimode):</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Pacientes que já faziam uso de imunomoduladores há pelo menos 12 meses e: tiveram pelo menos um surto no último ano; e com no mínimo 9 lesões T2 (RM), ou aumento na carga de uma lesão, ou pelo menos uma lesão aumentada pelo gadolínio. Ou ● Pacientes com EM grave em rápida evolução, mesmo que não tratados previamente com imunomoduladores e: com ≥ 2 surtos com aumento de disfunção no último ano; e com novas lesões T2 ou aumentadas pelo gadolínio nos últimos 12 meses. 	<ul style="list-style-type: none"> ● % de pacientes livres de atividade da doença; ● % de pacientes livres de evolução em pelo menos 1.0 no EDSS; ● % de pacientes livres de novas lesões T2 ou aumentadas pelo gadolínio; ● Variações na ARR. 	<p>BAIXA</p>
<p>Frisell et al., 2015 ¹⁰²</p> <p>1516 participantes Natalizumabe: 640 Fingolimode: 876</p>	<p>Estudo observacional, longitudinal prospectivo, com apresentação dos resultados para os primeiros 12 meses de tratamento.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● Descontinuação do tratamento; ● Motivo da descontinuação do tratamento. 	<p>BOA</p>

<p><u>Características dos indivíduos na linha de base:</u> <u>Média do EDSS:</u> Natalizumabe (SD): 2,4 (1,7) Fingolimode (SD):2,5 (1,7)</p>	<p>Foram incluídos todos os participantes de um outro estudo (MS Epidemiology Study) que iniciaram tratamento com natalizumabe ou fingolimode entre 1 de agosto de 2011 até 31 de outubro de 2013.</p> <p>Os dados dos pacientes foram coletados no baseline e em intervalos de seis meses.</p>		
<p>Braune et al., 2013¹⁰³</p> <p>427 participantes Natalizumabe: 237 Fingolimode: 190</p> <p><u>Características dos indivíduos na linha de base:</u> <u>Média do EDSS:</u> Natalizumabe: 3,3 ± 1,8 Fingolimode: 2,3 ± 1,6</p> <p><u>Média anual de surtos:</u> Natalizumabe: 0,42 ± 0,84 Fingolimode: 0,34 ± 0,69</p>	<p>Estudo longitudinal observacional e prospectivo, com 24 meses de acompanhamento. Foram incluídos pacientes alemães que faziam parte da rede NeuroTransConcept.</p> <p>Os dados foram coletados nas consultas clínicas, que aconteciam com frequência trimestral.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● Taxa de surto no primeiro ano de tratamento; ● Piora na escala EDSS (1 ponto se linha de base menor que 5,5; ou 0,5 ponto se linha de base igual ou superior a 5,5). 	BOA
<p>Kalincik et al., 2015¹⁰⁴</p> <p>792 participantes, dos quais 578 foram pareados.</p> <p>Natalizumabe não-pareados (pareados): 560 (407) Fingolimode não-pareados (pareados): 232 (171)</p> <p><u>Média anual de surtos no baseline:</u> Natalizumabe não-pareados (pareados): 1.68 ± 1.09 (1.53 ± 1.04) Fingolimode não-pareados (pareados): 1.20 ± 0.85 (1.29 ± 0.86)</p>	<p>Estudo observacional longitudinal prospectivo. Foi multicêntrico (ao todo, 66 centros especializados em EM).</p> <p><u>Critérios de inclusão:</u> Foram selecionados indivíduos com EM remitente-recorrente que abandonaram o tratamento com interferon-beta ou AG (devido à presença de surtos ou progressão da doença nos últimos seis meses) e migraram para fingolimode ou natalizumabe, desde que o intervalo entre os medicamentos tenha sido inferior a 3 meses.</p> <p><u>Critérios de exclusão:</u> Indivíduos que participaram de ensaios clínicos envolvendo o uso de teriflunomida, DMF, fingolimode, cladribina, mitoxantrona ou natalizumabe.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● Taxa anual de surto; ● Proporção de indivíduos livres de surtos; ● Proporção de pacientes livres de progressão da doença; ● Descontinuação do tratamento. 	BOA

RESULTADOS DE EFETIVIDADE E SEGURANÇA

a) Taxa anualizada de surto (ARR, do inglês *annualized relapse rate*)

Para o desfecho taxa anualizada de surtos, foi realizada uma meta-análise comparando a efetividade do natalizumabe *versus* fingolimode após um período de tratamento de 12 meses. Nessa meta-análise foram incluídos quatro estudos⁹⁶⁻⁹⁹, totalizando 1267 participantes. A ARR representa a incidência média de surtos ajustada por ano. Dessa forma, a intervenção favorecida é aquela que apresenta a menor taxa, ou seja, menor incidência de surto. Na comparação entre natalizumabe e fingolimode, não foi observada diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos após 12 meses de tratamento, com uma diferença média (DM) de surtos de -0,13 [(IC95%: - 0,26 – 0,00) I²= 65%; p = 0,05]. A alta heterogeneidade identificada ocorre em função do estudo Koch-Henriksen et al. (2017)⁹⁸, que apresenta diferente sentido do efeito, com alto peso na meta-análise, em função do estreito intervalo de confiança. Retirando esse estudo, a heterogeneidade é anulada [DM = -0,20 (IC95%: -0,32 – -0,09) I²= 0%; p = 0,0006] e o resultado torna-se significativo estatisticamente, favorecendo o natalizumabe (**Figura C**).

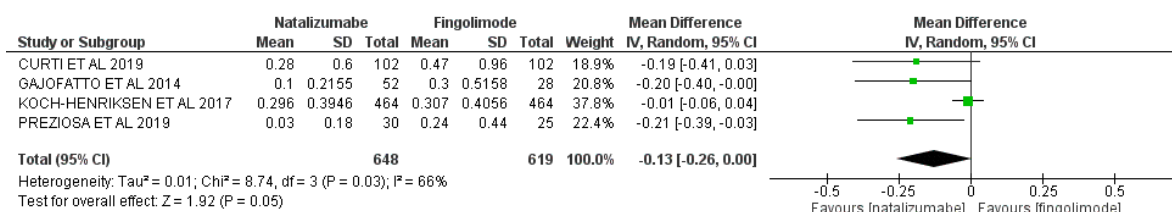


Figura C - *Forest-plot* da meta-análise direta do desfecho de taxa anualizada de surto em 12 meses

Fonte: Centro Colaborador do SUS (CCATES/UFMG), em 2020.

A taxa anualizada de surtos após 24 meses de tratamento também foi meta-analisada. Contudo, só foram incluídos dois estudos^{96,99} que avaliaram este desfecho, chegando a uma população total de 259 indivíduos. Igualmente ao que havia sido demonstrado no primeiro ano de tratamento, não foi observada diferença estatisticamente significativa entre os grupos de pacientes tratados com natalizumabe ou fingolimode [DM = -0,02 (IC95%: -0,20 – 0,17), p = 0,86]. Nesta meta-análise, entretanto, os estudos apontaram efeitos em direções opostas, o que conferiu maior heterogeneidade ao resultado encontrado (I² = 75%) (**Figura D**).

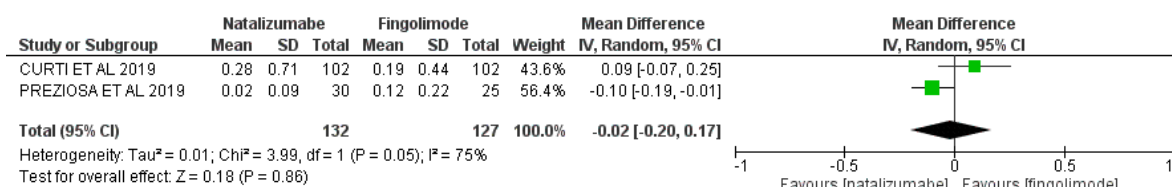


Figura D - *Forest-plot* da meta-análise direta do desfecho de taxa anualizada de surto em 24 meses

Fonte: Centro Colaborador do SUS (CCATES/UFMG), em 2020.

b) Ausência de surto

O desfecho ausência de surto após seis meses de tratamento foi analisado, sendo incluídos dois estudos^{99,104} que contaram com 633 participantes. A meta-análise apontou que os pacientes que foram tratados com natalizumabe

apresentaram menor chance de ocorrência de surtos do que aqueles que receberam fingolimode [Odds Ratio (OR) = 2,85 (IC95%: 1,19 – 6,81) $I^2 = 13\%$, $p = 0,02$]. Apesar do amplo intervalo de confiança encontrado em Preziosa et al., houve significância estatística no resultado final desta meta-análise (**Figura E**).

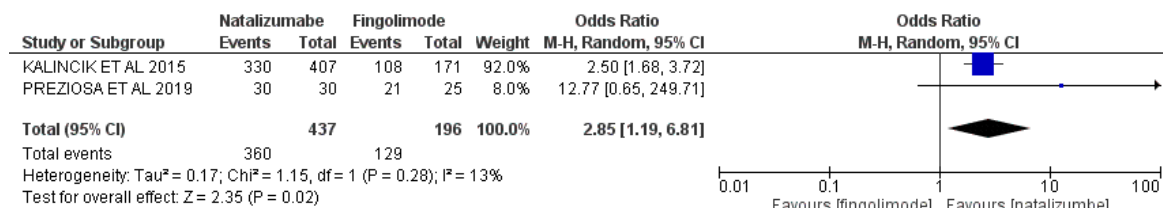


Figura E - Forest-plot da meta-análise direta do desfecho de ausência de surto em seis meses

Fonte: Centro Colaborador do SUS (CCATES/UFGM), em 2020.

Da mesma maneira, a ausência de surto após 12 meses de tratamento também foi meta-analisada (9 estudos^{94-97,99-101,103,104}, 2.796 participantes), demonstrando novamente com significância estatística que os indivíduos tratados com natalizumabe têm menores chances de ocorrência de surtos, quando comparados àqueles em uso do fingolimode [OR = 1,69 (IC95%: 1,15 – 2,47) $I^2 = 74\%$, $p = 0,007$]. Contudo, este desfecho apresentou alta heterogeneidade, o que pode ser explicado pela dispersão nos resultados individuais de cada estudo (**Figura F**).

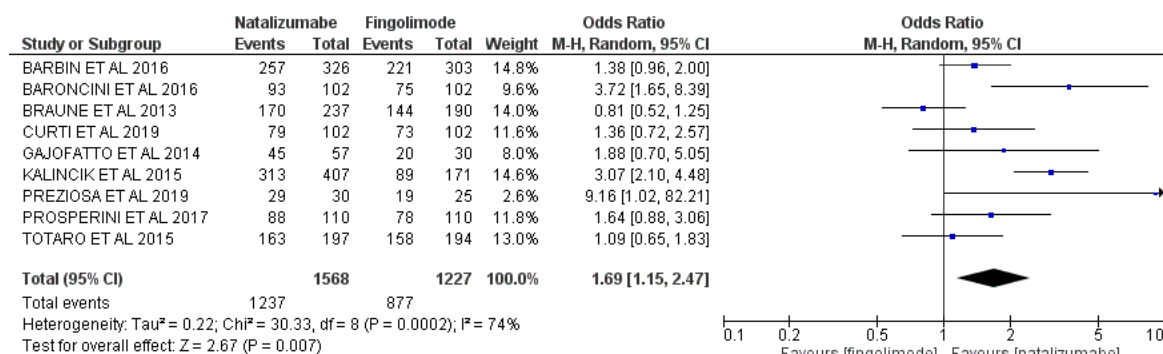


Figura F - Forest-plot da meta-análise direta do desfecho de ausência de surto em 12 meses

Fonte: Centro Colaborador do SUS (CCATES/UFGM), em 2020.

Também foi realizada uma meta-análise para a ausência de surto após 24 meses de tratamento. Neste desfecho foram incluídos 4 estudos^{94-96,99} que totalizaram 1092 indivíduos. A exemplo dos resultados anteriores, os pacientes tratados com natalizumabe apresentaram menores chances de ocorrência de surto do que aqueles tratados com fingolimode [OR = 2,28 (IC95%: 1,25 – 4,13), $I^2 = 67\%$, $p = 0,007$]. Este resultado foi estatisticamente significativo (**Figura G**).

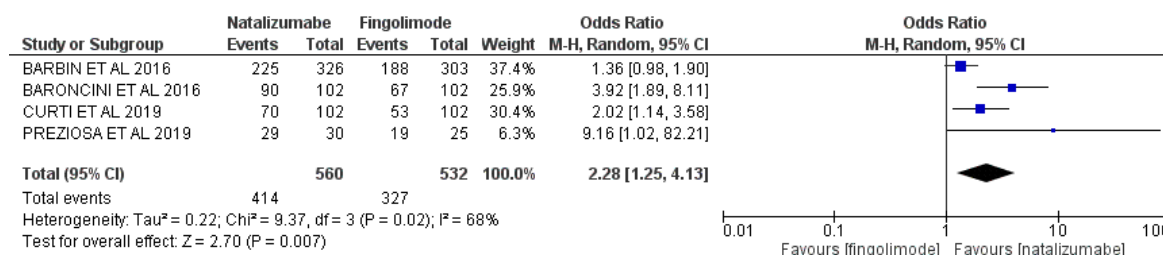


Figura G - Forest-plot da meta-análise direta do desfecho de ausência de surto em 24 meses

Fonte: Centro Colaborador do SUS (CCATES/UFMG), em 2020.

c) Número de lesões aumentadas no gadolínio

Não foi possível meta-analisar o número de lesões aumentadas no gadolínio após 12 e 24 meses, uma vez que só dois estudos^{96,99} retrataram este desfecho e, em um deles, não foi possível realizar estimativa de efeito, conforme demonstrado nas **figuras H e I**.

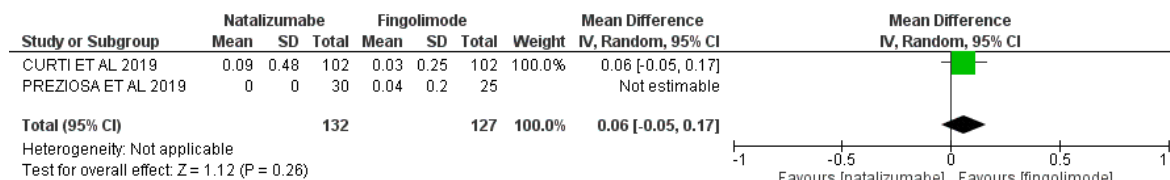


Figura H - Forest-plot da meta-análise direta do desfecho de número de lesões aumentadas no gadolínio em 12 meses

Fonte: Centro Colaborador do SUS (CCATES/UFMG), em 2020.

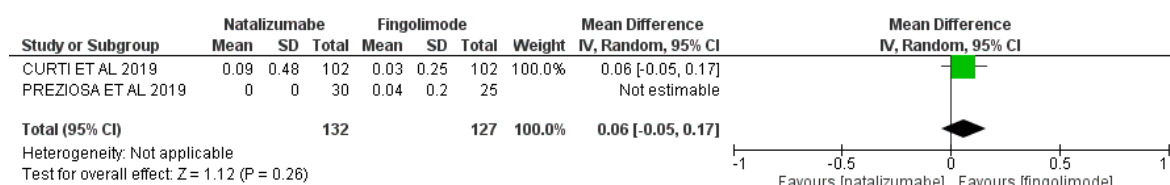


Figura I - Forest-plot da meta-análise direta do desfecho de número de lesões aumentadas no gadolínio em 24 meses

Fonte: Centro Colaborador do SUS (CCATES/UFMG), em 2020.

d) Pacientes com lesão aumentada no gadolínio

Para o desfecho número de pacientes com lesão aumentada no gadolínio, foram realizadas duas meta-análises comparando o uso de natalizumabe com o de fingolimode - uma após 12 meses de tratamento e outra após 24 meses. Nos primeiros 12 meses, foram analisados três estudos^{94,97,99} que contemplaram 473 indivíduos. Observou-se menores chances de detecção de lesões realçadas/aumentadas pelo gadolínio no grupo tratado com natalizumabe [OR = 0,17 (IC95%: 0,07 – 0,41) I² = 6%, p < 0,0001] (**Figura J**). Apesar do amplo intervalo de confiança de dois estudos incluídos, o resultado final foi estatisticamente significativo. Na análise do desfecho após 24 meses de tratamento foram incluídos dois estudos^{94,99} com 346 indivíduos onde, de maneira similar aos 12 meses, foram demonstradas menores chances de detecção de lesões realçadas/aumentadas pelo gadolínio no grupo tratado com natalizumabe [OR = 0,40 (IC95%: 0,20 – 0,78) I² = 6%, p < 0,0001] (**Figura K**).

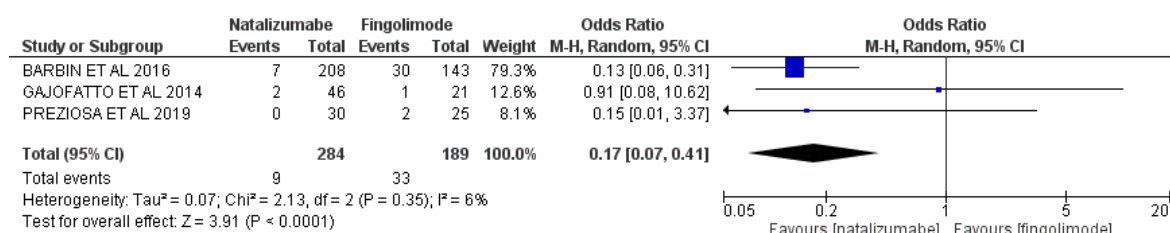


Figura J - *Forest-plot* da meta-análise direta do desfecho de número de pacientes com lesões aumentadas no gadolínio em 12 meses Fonte: Centro Colaborador do SUS (CCATES/UFMG), em 2020.

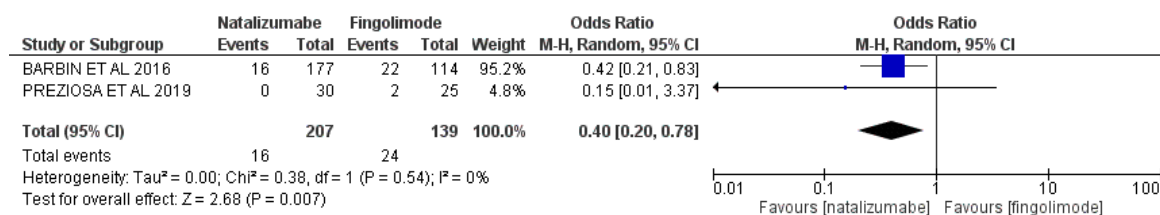


Figura K - *Forest-plot* da meta-análise direta do desfecho de número de pacientes com lesões aumentadas no gadolínio em 24 meses Fonte: Centro Colaborador do SUS (CCATES/UFMG), em 2020.

e) Número de lesões novas ou aumentadas em T2

Para o desfecho de número de lesões novas ou aumentadas em T2, foi realizada uma meta-análise para 12 meses e outra para 24 meses de tratamento, ambas abrangendo dois estudos^{96,99} e 259 participantes. Aos 12 meses, não foi identificada diferença estatisticamente significativa entre natalizumabe e fingolimode para a incidência de lesões em T2 [OR= -0,13 (IC95%: -0,39 – 0,13) I²= 0%; p=0,32] (**Figura L**). Já aos 24 meses, a meta-análise favoreceu o natalizumabe, com uma diferença média estatisticamente significativa no número de lesões novas ou aumentadas em T2 [OR= -0,51, (IC95%: -0,86 – -0,17) I²= 4%; p=0,003] comparado ao fingolimode (**Figura M**).

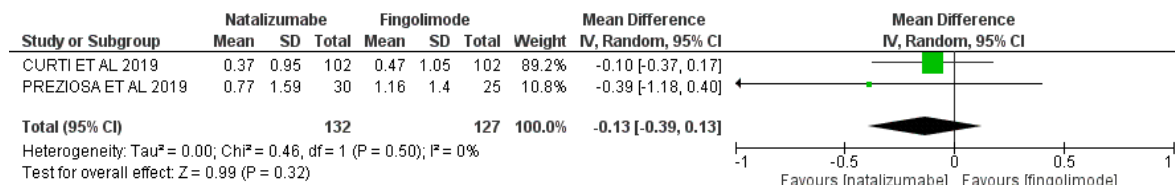


Figura L - *Forest-plot* da meta-análise direta do desfecho de número de lesões novas ou aumentadas em T2 em 12 meses
 Fonte: Centro Colaborador do SUS (CCATES/UFMG), em 2020.

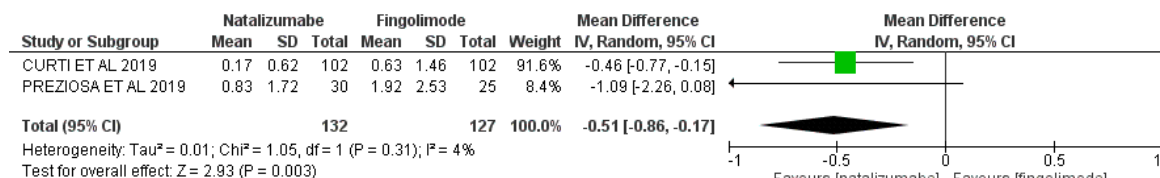


Figura M - *Forest-plot* da meta-análise direta do desfecho de número de lesões novas ou aumentadas em T2 em 24 meses
 Fonte: Centro Colaborador do SUS (CCATES/UFMG), em 2020.

f) Pacientes com lesões hiperintensas novas ou aumentadas em T2

Foram realizadas duas meta-análises para o desfecho de número de pacientes com lesões hipertensas novas ou aumentadas em T2, uma aos 12 meses (4 estudos^{94,95,97,99}, 672 participantes) e outra aos 24 meses (3 estudos, 259 participantes) de tratamento. Em 12 meses, o natalizumabe apresentou efeito protetor, reduzindo a chance de surgimento de lesões em T2 com significância estatística [OR=0,33 (IC95%: 0,16 – 0,68) I²= 54%; p=0,002] (**Figura N**). A heterogeneidade identificada se deu em função do estudo Baroncini et al., que ao ser retirado resulta em um I² de 0%, sem alterar a significância estatística. Os mesmos resultados foram encontrados na meta-análise aos 24 meses de tratamento^{94,95,99}, favorecendo o natalizumabe em comparação ao fingolimode com significância estatística [OR=0,23 (IC95%: 0,07 – 0,79) I²= 82%; p=0,02] (**Figura O**). Da mesma forma que aos 12 meses, o estudo de Baroncini et al. foi o responsável pela alta heterogeneidade. Uma vez removido esse estudo, o I² se igualou a 0.

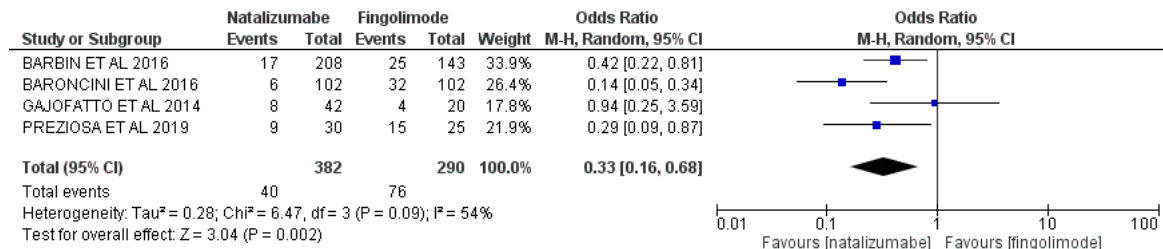


Figura N - Forest-plot da meta-análise direta do desfecho de número de pacientes com lesões novas ou aumentadas em T2 em 12 meses

Fonte: Centro Colaborador do SUS (CCATES/UFMG), em 2020.

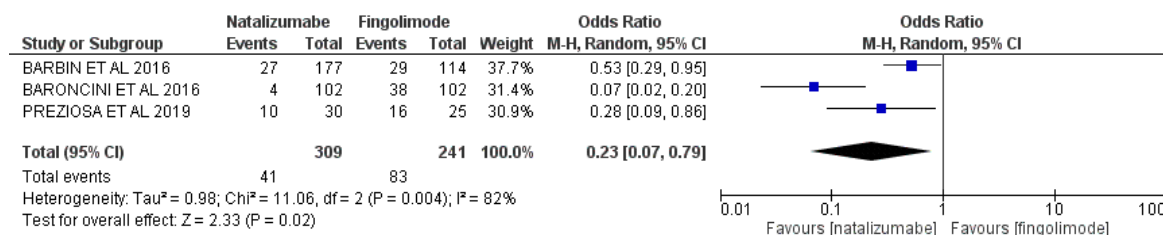


Figura O - Forest-plot da meta-análise direta do desfecho de número de pacientes com lesões novas ou aumentadas em T2 em 12 meses

Fonte: Centro Colaborador do SUS (CCATES/UFMG), em 2020.

g) Ausência de atividade radiológica em 12 meses

Para o desfecho de ausência de atividade radiológica em 12 meses, foram incluídos na meta-análise dois estudos^{100,101} e 611 participantes. O resultado favoreceu o natalizumabe, com significância estatística [OR=2,73 (IC95%: 1,86 – 4,02) I²= 0%; p<0,00001], com maior chance de os pacientes não apresentarem atividade radiológica em comparação ao fingolimode (**Figura P**).

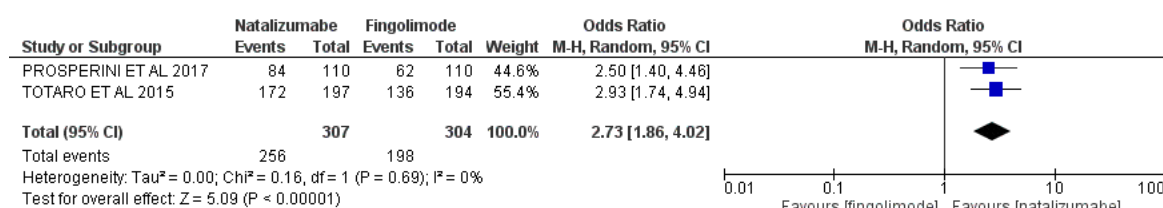


Figura P - Forest-plot da meta-análise direta do desfecho de ausência de atividade radiológica em 12 meses

Fonte: Centro Colaborador do SUS (CCATES/UFMG), em 2020.

h) Pacientes sem evidência de atividade da doença

A meta-análise do número de pacientes que atingiram o desfecho de ausência de evidência de atividade da doença (NEDA-3, do inglês *No Evidence of Disease Activity*) foi realizada para a comparação entre natalizumabe e fingolimode aos 12 (cinco estudos^{95,96,99-101} e 1.074 participantes) e 24 meses de tratamento (três estudos^{95,96,99} e 463 participantes). O NEDA-3 é um desfecho composto, que considera três parâmetros: ausência de atividade radiológica, ausência de progressão da incapacidade e ausência de surtos. Aos 12 meses, o tratamento com natalizumabe foi estatisticamente favorecido [OR=2,12 (IC95%: 1,59 – 2,84) I²= 20%; p<0,00001], aumentando a chance de atingir NEDA-3 em mais de duas vezes em comparação ao fingolimode (**Figura Q**). A meta-análise de NEDA-3 aos 12 meses também favoreceu o natalizumabe, com significância estatística [OR=3,07 (IC95%: 2,05 – 4,59) I²= 0%; p<0,00001], em comparação ao fingolimode (**Figura R**).

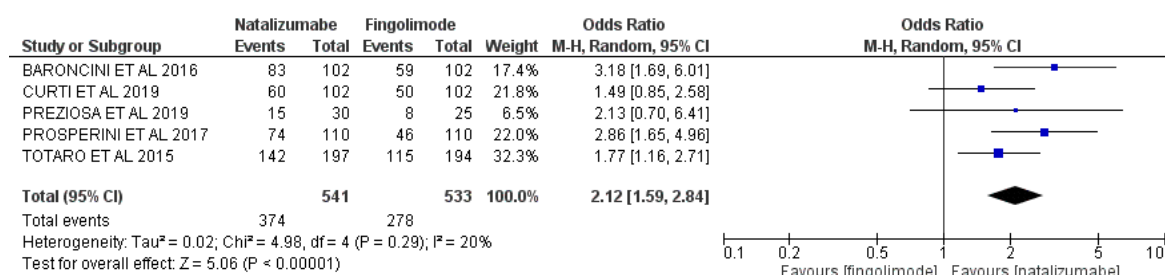


Figura Q - Forest-plot da meta-análise direta do desfecho de número de pacientes que atingiram NEDA-3 em 12 meses

Fonte: Centro Colaborador do SUS (CCATES/UFMG), em 2020.

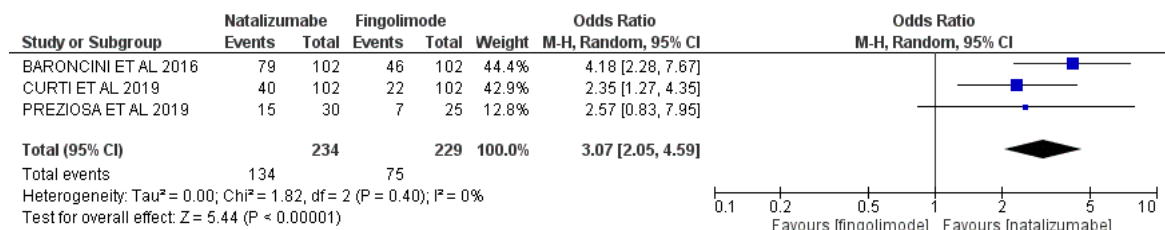


Figura R - Forest-plot da meta-análise direta do desfecho de número de pacientes que atingiram NEDA-3 em 24 meses

Fonte: Centro Colaborador do SUS (CCATES/UFMG), em 2020.

i) Pacientes com melhora do EDSS em 12 meses

A meta-análise do número de pacientes com melhora do EDSS em 12 meses incluiu dois estudos^{94,98} e 1.458 participantes. Não foi identificada diferença entre os tratamentos com natalizumabe e fingolimode para esse desfecho [OR=1,00 (IC95%: 0,81 – 1,25) I²= 0%; p = 0,98]. Foi identificada, ainda, imprecisão na estimativa de efeito, evidenciada pelos amplos intervalos de confiança dos estudos (**Figura S**).

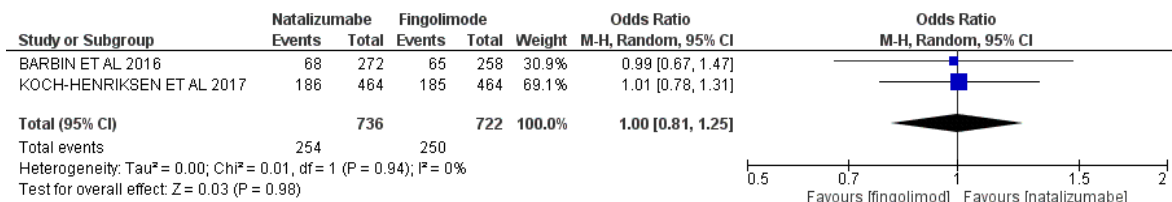


Figura S - Forest-plot da meta-análise direta do desfecho de número de pacientes com melhora do EDSS em 12 meses

Fonte: Centro Colaborador do SUS (CCATES/UFMG), em 2020.

j) Pacientes com estabilização no EDSS em 24 meses

A meta-análise do número de pacientes com estabilização do EDSS em 24 meses incluiu dois^{98,101} estudos e 1.319 participantes. Não foi identificada diferença entre os tratamentos com natalizumabe e fingolimode para esse desfecho [OR=1,10 (IC95%: 0,66 – 1,85) I²= 51%; p = 0,71]. Muito embora apenas dois estudos tenham sido incluídos nessa meta-análise, uma alta heterogeneidade foi identificada. Provavelmente isso ocorreu em função de os estudos incluídos apresentarem diferentes magnitudes e direções do efeito, além de diferentes amplitudes no intervalo de confiança; impactando tanto na precisão quanto na consistência da estimativa de efeito (**Figura T**).

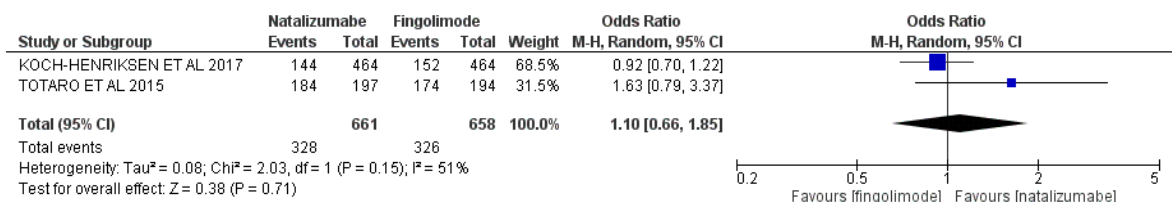


Figura T - Forest-plot da meta-análise direta do desfecho de número de pacientes com estabilização do EDSS em 24 meses

Fonte: Centro Colaborador do SUS (CCATES/UFMG), em 2020.

k) Progressão da incapacidade

O desfecho de progressão da incapacidade foi avaliado aos 12 e 24 meses de tratamento. Para a meta-análise de progressão em 12 meses, foram incluídos seis estudos^{95,96,99,100,103,104} e 1688 participantes. Não foi identificada diferença estatisticamente significativa entre os tratamentos para esse desfecho [OR=1,05 (IC95%: 0,36 – 1,31) I²= 35%; p = 0,83] (**Figura U**). Aos 24 meses^{95,96,99} também não foi identificada diferença estatisticamente significativa na progressão da incapacidade entre natalizumabe e fingolimode [OR=0,96 (IC95%: 0,50 – 1,86) I²= 0%; p = 0,90] (**Figura V**).

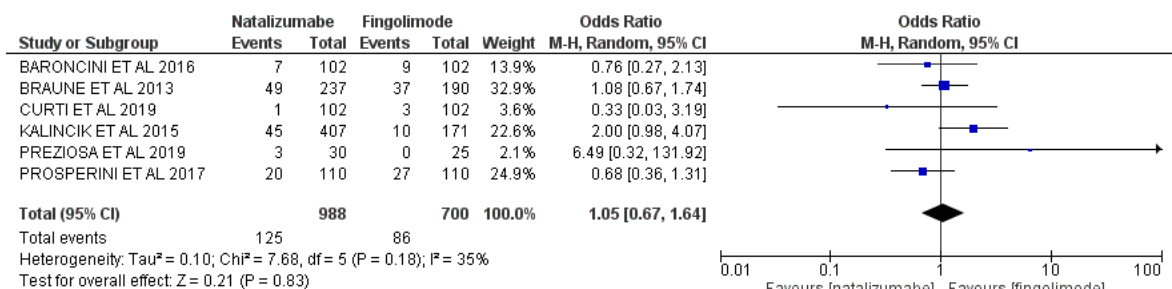


Figura U - *Forest-plot* da meta-análise direta do desfecho de número de pacientes com progressão da incapacidade em 12 meses Fonte: Centro Colaborador do SUS (CCATES/UFMG), em 2020.

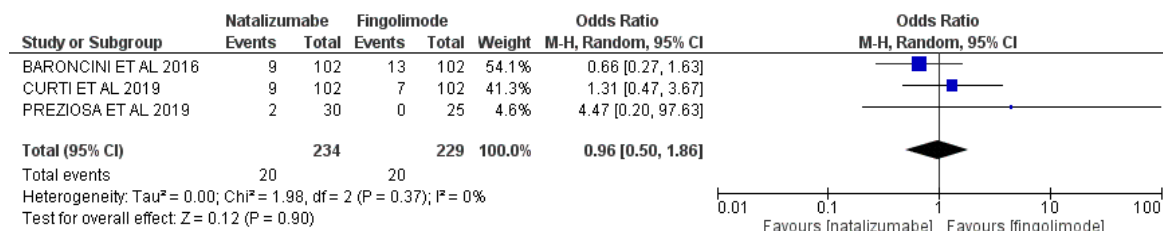


Figura V - *Forest-plot* da meta-análise direta do desfecho de número de pacientes com progressão da incapacidade em 24 meses Fonte: Centro Colaborador do SUS (CCATES/UFMG), em 2020.

I) Descontinuação do tratamento em 12 meses

A meta-análise de descontinuação do tratamento em 12 meses incluiu três estudos^{97,102,104} e 2.181 participantes. Não foi identificada diferença estatisticamente significativa entre o tratamento com natalizumabe e fingolimode para esse desfecho [OR=0,86 (IC95%: 0,68 a 1,53), I² = 82%, p = 0,68] (**Figura X**). Cabe ressaltar a alta heterogeneidade identificada, decorrente dos estudos com diferentes magnitudes e direções de efeito, além de ser observada também grande imprecisão na estimativa de efeito.

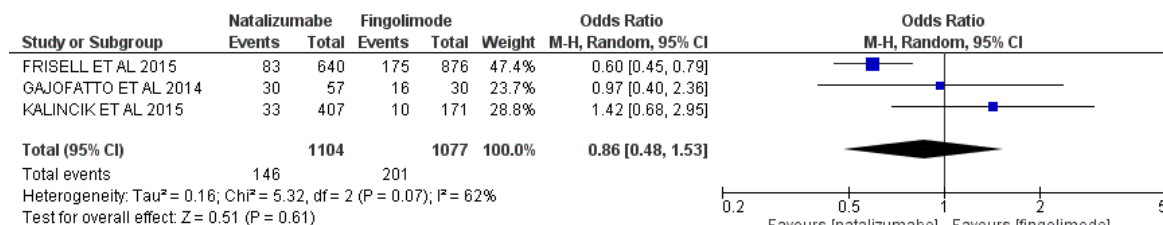


Figura X - *Forest-plot* da meta-análise direta do desfecho de número de pacientes que descontinuaram o tratamento em 12 meses Fonte: Centro Colaborador do SUS (CCATES/UFMG), em 2020.

AValiação da Qualidade Metodológica dos Estudos Incluídos

Para avaliar a qualidade metodológica dos estudos observacionais incluídos, foi utilizada a escala de Newcastle-Ottawa¹⁰⁵. A maioria dos estudos foi classificada como de qualidade alta segundo os parâmetros avaliados pela ferramenta (**Quadro G**).

Quadro G - Parâmetros para avaliação da qualidade dos estudos observacionais do tipo coorte incluídos, segundo Newcastle-Ottawa

Parâmetros*	Seleção	Comparabilidade	Desfecho	Qualidade*
				*

Barbin et al., 2016	☆☆☆☆	-	☆☆	BAIXA
Baroncini et al., 2016	☆☆☆☆	☆☆	☆☆☆	BOA
Curti et al., 2019	☆☆☆☆	☆☆	☆☆☆	BOA
Gajofatto et al., 2014	☆☆☆	-	☆☆	BAIXA
Koch-Henriksen et al., 2017	☆☆☆☆	☆☆	☆☆☆	BOA
Preziosa et al., 2019	☆☆☆	☆	☆☆	BOA
Prosperini et al., 2017	☆☆☆☆	☆☆	☆☆☆	BOA
Totaro et al., 2015	☆☆☆	-	☆☆	BAIXA
Frisell et al., 2015	☆☆☆☆	☆	☆☆	BOA
Braune et al., 2013	☆☆☆☆	☆	☆☆	BOA
Kalincik et al., 2015	☆☆☆☆	☆☆	☆☆☆	BOA

*Um estudo pode receber no máximo uma estrela para uma das subcategorias de “seleção” e “desfecho” (1 ao 4 e 6 ao 7), e no máximo duas estrelas para a subcategoria de “comparabilidade” (item 5).

** Boa qualidade: 3 ou 4 estrelas em seleção E 1 ou 2 estrelas em comparabilidade E 2 ou 3 estrelas em desfecho;
Moderada: 2 estrelas em seleção E 1 ou 2 estrelas em comparabilidade E 2 ou 3 estrelas em desfecho

AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA

A qualidade da evidência para os desfechos meta-analisados foi avaliada através do método GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*)¹⁰⁶. Todos os desfechos avaliados estão descritos abaixo, com as justificativas para rebaixar a qualidade, quando aplicável (Tabela A).

Tabela A. Sumarização dos resultados dos estudos incluídos (*Summary Of Findings [SOF]* do software GRADEpro)

Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Certainty assessment					Nº de pacientes		Efeito		Certainty	Importância
		Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Natalizumabe	outros DMDs no SUS	Relativo(95% CI)	Absoluto(95% CI)		
ARR em 12 meses												
4	estudo observacional	grave ^a	grave ^{b,c,d}	não grave	muito grave ^{e,f}	nenhum	648	619	-	MD 0.13 menor (0.26 menor para 0)	⊕○○ ○ MUITO BAIXA	CRÍTICO
ARR em 24 meses												
2	estudo observacional	não grave	muito grave ^{b,g,h}	não grave	muito grave ^{g,i}	nenhum	132	127	-	MD 0.02 menor (0.2 menor para 0.17 mais alto)	⊕○○ ○ MUITO BAIXA	CRÍTICO
Ausência de surto em 12 meses												
9	estudo observacional	muito grave ^j	muito grave ^{b,g,h}	não grave	grave ^e	nenhum	1237/1568 (78.9%)	877/1227 (71.5%)	OR 1.69 (1.15 para 2.47)	94 mais por 1.000 (de 28 mais para 146 mais)	⊕○○ ○ MUITO BAIXA	IMPORTANTE
Ausência de surto em 24 meses												
4	estudo observacional	grave ^a	grave ^{b,h}	não grave	grave ^e	nenhum	414/560 (73.9%)	327/532 (61.5%)	OR 2.28	170 mais por 1.000	⊕○○ ○ MUITO BAIXA	IMPORTANTE

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efeito		Certainty	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Natalizumabe	outros DMDs no SUS	Relativo(95% CI)	Absoluto(95% CI)		
									(1.25 para 4.13)	(de 51 mais para 254 mais)	MUITO BAIXA	

Ausência de surto em 6 meses

2	estudo observacional	não grave	não grave	não grave	grave ^e	nenhum	360/437 (82.4%)	129/196 (65.8%)	OR 2.85 (1.19 para 6.81)	188 mais por 1.000 (de 38 mais para 271 mais)	⊕○○ ○ MUITO BAIXA	IMPORTANTE
---	----------------------	-----------	-----------	-----------	--------------------	--------	-----------------	-----------------	------------------------------------	---	-------------------------	------------

Progressão da incapacidade em 12 meses

6	estudo observacional	não grave	muito grave ^{g,k}	não grave	muito grave ^e	nenhum	125/988 (12.7%)	86/700 (12.3%)	OR 1.05 (0.67 para 1.64)	5 mais por 1.000 (de 37 menos para 64 mais)	⊕○○ ○ MUITO BAIXA	IMPORTANTE
---	----------------------	-----------	----------------------------	-----------	--------------------------	--------	-----------------	----------------	------------------------------------	---	-------------------------	------------

Progressão da incapacidade em 24 meses

3	estudo observacional	não grave	muito grave ^{ng}	não grave	grave ^e	nenhum	20/234 (8.5%)	20/229 (8.7%)	OR 0.96 (0.50 para 1.86)	3 menos por 1.000 (de 42 menos para 64 mais)	⊕○○ ○ MUITO BAIXA	IMPORTANTE
---	----------------------	-----------	---------------------------	-----------	--------------------	--------	---------------	---------------	------------------------------------	--	-------------------------	------------

Número de novas lesões hiperintensas em T2 em 12 meses

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efeito		Certainty	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Natalizumabe	outros DMDs no SUS	Relativo(95% CI)	Absoluto(95% CI)		
2	estudo observacional	não grave	não grave	não grave	muito grave ^{e,f}	nenhum	132	127	-	MD 0.13 menor (0.39 menor para 0.13 mais alto)	⊕○○ ○ MUITO BAIXA	NÃO IMPORTANTE

Novas lesões hiperintensas em T2 em 24 meses

2	estudo observacional	não grave	não grave	não grave	grave ^e	nenhum	132	127	-	MD 0.51 menor (0.86 menor para 0.17 menor)	⊕○○ ○ MUITO BAIXA	NÃO IMPORTANTE
---	----------------------	-----------	-----------	-----------	--------------------	--------	-----	-----	---	--	-------------------------	----------------

Nº de pacientes com novas lesões em T2 em 12 meses

4	estudo observacional	grave ^a	grave ^{b,h}	não grave	grave ^e	nenhum	40/382 (10.5%)	76/290 (26.2%)	OR 0.33 (0.16 para 0.68)	157 menos por 1.000 (de 208 menos para 68 menos)	⊕○○ ○ MUITO BAIXA	NÃO IMPORTANTE
---	----------------------	--------------------	----------------------	-----------	--------------------	--------	----------------	----------------	------------------------------------	--	-------------------------	----------------

Nº de pacientes com novas lesões em T2 em 24 meses

3	estudo observacional	muito grave ^j	muito grave ^{b,h}	não grave	grave ^l	nenhum	41/309 (13.3%)	83/241 (34.4%)	OR 0.23 (0.07 para 0.79)	237 menos por 1.000 (de 309 menos para 51 menos)	⊕○○ ○ MUITO BAIXA	NÃO IMPORTANTE
---	----------------------	--------------------------	----------------------------	-----------	--------------------	--------	----------------	----------------	------------------------------------	--	-------------------------	----------------

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

Nº de pacientes com lesões aumentadas no gadolínio em 12 meses

3	estudo observacional	muito grave ^j	grave ^h	não grave	muito grave ^e	nenhum	9/284 (3.2%)	33/189 (17.5%)	OR 0.17 (0.07 para 0.41)	140 menos por 1.000 (de 160 menos para 95 menos)	⊕○○ ○ MUITO BAIXA	IMPORTANTE
---	----------------------	--------------------------	--------------------	-----------	--------------------------	--------	--------------	----------------	------------------------------------	--	-------------------------	------------

Nº de pacientes com lesões aumentadas no gadolínio em 24 meses

2	estudo observacional	muito grave ^j	não grave	não grave	grave ^l	nenhum	16/207 (7.7%)	24/139 (17.3%)	OR 0.40 (0.20 para 0.78)	96 menos por 1.000 (de 133 menos para 33 menos)	⊕○○ ○ MUITO BAIXA	IMPORTANTE
---	----------------------	--------------------------	-----------	-----------	--------------------	--------	---------------	----------------	------------------------------------	---	-------------------------	------------

Ausência de atividade radiológica

2	estudo observacional	muito grave ^j	não grave	não grave	não grave	nenhum	256/307 (83.4%)	198/304 (65.1%)	OR 2.73 (1.86 para 4.02)	185 mais por 1.000 (de 125 mais para 231 mais)	⊕○○ ○ MUITO BAIXA	NÃO IMPORTANTE
---	----------------------	--------------------------	-----------	-----------	-----------	--------	-----------------	-----------------	------------------------------------	--	-------------------------	----------------

Número de pacientes com NEDA-3 em 12 meses

5	estudo observacional	grave ^a	não grave	não grave	grave ^e	nenhum	374/541 (69.1%)	278/533 (52.2%)	OR 2.12 (1.59 para 2.84)	176 mais por 1.000	⊕○○ ○ MUITO BAIXA	IMPORTANTE
---	----------------------	--------------------	-----------	-----------	--------------------	--------	-----------------	-----------------	------------------------------------	---------------------------	-------------------------	------------

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efeito		Certainty	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Natalizumabe	outros DMDs no SUS	Relativo(95% CI)	Absoluto(95% CI)		
										(de 113 mais para 234 mais)	MUITO BAIXA	

Número de pacientes com NEDA-3 em 24 meses

3	estudo observacional	não grave	não grave	não grave	grave ^e	nenhum	134/234 (57.3%)	75/229 (32.8%)	OR 3.07 (2.05 para 4.59)	272 mais por 1.000 (de 172 mais para 363 mais)	⊕○○○ ○ MUITO BAIXA	IMPORTANTE
---	----------------------	-----------	-----------	-----------	--------------------	--------	-----------------	----------------	------------------------------------	--	--------------------------	------------

Descontinuação do tratamento em 12 meses

3	estudo observacional	muito grave ^j	muito grave ^{b,g,h}	não grave	muito grave ^m	nenhum	146/1104 (13.2%)	201/1077 (18.7%)	OR 0.86 (0.48 para 1.53)	22 menos por 1.000 (de 87 menos para 73 mais)	⊕○○○ ○ MUITO BAIXA	IMPORTANTE
---	----------------------	--------------------------	------------------------------	-----------	--------------------------	--------	------------------	------------------	------------------------------------	---	--------------------------	------------

Número de pacientes com melhora do EDSS em 12 meses

2	estudo observacional	muito grave ^j	não grave	não grave	grave ^m	nenhum	254/736 (34.5%)	250/722 (34.6%)	OR 1.00 (0.81 para 1.25)	0 menos por 1.000 (de 46 menos para 52 mais)	⊕○○○ ○ MUITO BAIXA	CRÍTICO
---	----------------------	--------------------------	-----------	-----------	--------------------	--------	-----------------	-----------------	------------------------------------	--	--------------------------	---------

Número de pacientes com estabilização do EDSS em 24 meses

2	estudo observacional	muito grave ^j	muito grave ^{b,g,h}	não grave	muito grave ^m	nenhum	328/661 (49.6%)	326/658 (49.5%)	OR 1.10	24 mais por 1.000	⊕○○○ ○	IMPORTANTE
---	----------------------	--------------------------	------------------------------	-----------	--------------------------	--------	-----------------	-----------------	----------------	--------------------------	-----------	------------

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efeito		Certainty	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Natalizumabe	outros DMDs no SUS	Relativo(95% CI)	Absoluto(95% CI)		
									(0.66 para 1.85)	(de 102 menos para 150 mais)	MUITO BAIXA	

USO DE MEDICAMENTOS MODIFICADORES DA DOENÇA EM GESTANTES

Evidências de mundo real

Após busca sistemática na literatura, foram incluídos 16 estudos observacionais na análise qualitativa. Destes, seis tratavam-se de estudos sem comparador e, portanto, não foram incluídos nas meta-análises. Foram extraídos os dados dos dez estudos restantes, com realização de meta-análise dos desfechos possíveis. As meta-análises foram feitas em subgrupos, por medicamento. A população exposta foi considerada como aquela que utilizou MMCD durante o primeiro trimestre da gestação. Abaixo estão sumarizadas as características dos estudos incluídos (**Quadro H**).

Quadro H - Sumarização das características dos estudos observacionais incluídos.

ESTUDO	DELINEAMENTO	DESFECHOS	QUALIDADE
<p>Geiss et al., 2018¹⁰⁷</p> <p>Participantes:</p> <p>Total: 1246 gestações e 1255 lactentes registradas na base de dados Desfecho conhecido: 717 gestações e 725 lactentes Nascidos vivos: 488 gestações e 494 lactentes Desfecho desconhecido/pendente: 91 gestações Perda de acompanhamento: 301</p> <p>Características dos pacientes na linha de base:</p> <p>Em ambos estudos, mais de 75% dos pacientes foram expostos ao fingolimode dentro de 8 semanas antes ou durante da DUM ou durante o primeiro trimestre.</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Gilenya® Registry n = 113 Idade na DUM (anos), média ± DP: 31,7 ± 4,6 ● PRIM n = 674 Idade na DUM (anos), média ± DP: 31,6 ± 5,6 	<p>Estudo observacional prospectivo realizado a partir da coleta de dados até fevereiro de 2017 proveniente de base da Novartis, que apresenta diferentes fontes:</p> <p>1) Gilenya® Pregnancy Exposure Registry - lançado em maio de 2011 para coletar dados prospectivos de segurança materna, fetal e do lactente associados ao uso do fingolimode durante a gestação ou 8 semanas antes da data da última menstruação (DUM);</p> <p>2) Pregnancy outcomes Intensive Monitoring (PRIM) - instituído em 1o de março de 2014 para coletar prospectivamente informação de pacientes gestantes relatadas para a Novartis que não estavam inscritas no programa 1.</p> <p>3) Outros casos relatados além desses programas, por uma variedade de fontes, incluindo ensaios clínicos, estudos observacionais, programas de vigilância e relatos espontâneos.</p>	<p>Desfecho primário de segurança: Prevalência de malformações congênicas importantes, definidas como defeitos estruturais com importância cirúrgica, médica e cosmética, segundo os protocolos da European Surveillance of Congenital Anomalies (EUROCAT). Prevalência de malformações congênicas menores, que são as que não apresentam consequência médica ou cosmética para a criança.</p> <p>Desfechos secundários de segurança: Medidas de outros desfechos como abortos espontâneos e eletivos, natimortos, mortes neonatais (contadas com nascidos vivos), e nascimentos a termo e pré-termo com ou sem malformações congênicas.</p>	BOA
<p>Coyle et al., 2014¹⁰⁸</p> <p>Participantes:</p> <p>Total: 99 gestantes Três tiveram perda de acompanhamento.</p>	<p>Estudo prospectivo observacional realizado de 2006 a 2011, a partir do registro de mulheres expostas antes da concepção ou durante a gestação (mas antes ou sem anomalias pré-natais no rastreamento neonatal).</p>	<p>Desfecho primário de segurança: Taxa de malformações congênicas significativas em lactentes expostos ao IFN-1b durante a gestação, definida a qualquer momento após a DUM.</p>	BOA

ESTUDO	DELINEAMENTO	DESFECHOS	QUALIDADE
<p>99 nascimentos (3 gêmeos), incluindo 86 (86.9%) nascidos vivos.</p> <p>Características dos pacientes na linha de base: Idade (média, DP): 30,9 (5,29) Idade (mediana, variação): 31,0 (19–44) 95 gestantes foram expostas ao IFN-1b ainda durante o 1o trimestre e uma gestante durante o terceiro trimestre.</p>	<p>O seguimento foi realizado do cadastro até o nascimento para a gestante e para os lactentes, do cadastro até a visita pediátrica do 4o mês de vida do lactente.</p> <p>Critérios de elegibilidade definidos:</p> <ul style="list-style-type: none"> Mulheres gestantes expostas ao uso IFN-1b a qualquer momento após a DUM ou durante a gestação, mas antes de qualquer rastreamento pré-natal (ultrassom e amniocentese); Mulheres com exposição similar submetidas a teste pré-natal e sem achados sugestivos de anormalidade fetal; Foram excluídas gestantes que já apresentavam achados sugestivos de anormalidades fetais ou que registraram após o parto. 	<p>Desfechos secundários de segurança: Prevalência de aborto espontâneo ou desfecho negativo gestacional em mulheres expostas. Prevalência de aborto eletivo, natimorto, gestação ectópica, morte neonatal e morte materna.</p>	
<p>Herbstritt et al., 2015¹⁰⁹</p> <p>Participantes: Total: 246 gestantes com EM Expostas ao AG: 151 Não expostas a MMCD: 95</p> <p>Características dos pacientes na linha de base: Idade na concepção em anos (média, DP): 31,91 (3,71) dos expostos ao AG e 32,20 (4,08) dos não expostos. Valor de p = 0,579.</p>	<p>Estudo observacional prospectivo de gestantes expostas ao AG e de gestantes não expostas a MMCD. As mulheres foram cadastradas no registro alemão de EM e gestação (<i>German Multiple Sclerosis and Pregnancy registry</i>) de 2008 a 2013.</p> <p>Um questionário padronizado foi aplicado durante o período gestacional e a pós-parto. Cadastro foi feito em qualquer momento da gestação.</p> <p>Gestantes foram recrutadas ativamente por clínicos ou enfermeiras ou procuraram os pesquisadores devido a anúncios. O cadastro foi financiado pela indústria, mas os patrocinadores não tiveram envolvimento no delineamento do castro, na coleta de dados, na análise e na disseminação dos resultados.</p> <p>O registro foi aprovado pelo comitê institucional da universidade Bochum de Ruhr. Todas as mulheres assinaram consentimento informado.</p>	<p>Desfecho primário de segurança: Nascidos vivos com uma ou mais anomalias congênitas. Anomalias congênitas importantes foram consideradas como alterações na organogênese, defeitos estruturais do corpo e/ou de órgão que comprometem a viabilidade e requerem intervenção. Anomalias menores foram definidas como alterações estruturais pequenas que não comprometam a viabilidade e não necessitem ser tratadas. As anomalias congênitas foram classificadas e pontuadas de acordo com os protocolos do EUROCAT (<i>European surveillance of Congenital Anomalies</i>, ou Vigilância Européia das Anomalias Congênitas) pelos teratologistas.</p> <p>Desfechos secundários de segurança: Aborto; morte fetal; morte neonatal precoce; parto pré-termo. Aborto eletivo e gestação ectópica também foram documentados. Peso e comprimento ao nascer dos neonatos foram analisados nos relatórios dos registros dos cuidados gestacional e neonatal.</p>	BOA
<p>Salminem et al., 2010¹¹⁰</p> <p>Participantes: 14 gestantes expostas ao AG.</p>	<p>Estudo observacional de série de casos prospectivos para relatar a experiência preliminar do uso</p>	<p>Desfecho primário de segurança:</p>	MODERADA

ESTUDO	DELINEAMENTO	DESFECHOS	QUALIDADE
<p>13 nascidos vivos, incluindo um casal de gêmeos e dois abortos espontâneos. Quatro gestantes interromperam o uso do AG até a 20a semana de gestação. Uma usou antes e durante a gestação. Nove continuaram o uso desde antes da gestação até o período pós-parto.</p> <p>Características dos pacientes: Pacientes do sexo feminino com surgimento agressivo de EM (acometimento físico tipicamente frequente, relapsos, recuperação incompleta, alto nível de lesão cerebral na RM), em uso de AG e que continuaram durante a gestação. Idade materna média no parto (variação): 31,6 anos (25-41 anos).</p>	<p>AG durante a concepção, gestação e período pós-parto.</p> <p>Critérios de elegibilidade definidos: Pacientes acompanhadas em serviço de saúde pública inglês desde 2004 em uso de AG e que engravidaram em seguida foram acompanhadas sistematicamente até o pós-parto.</p>	<p>O principal resultado de interesse foi a taxa de anomalias congênitas e aborto espontâneo.</p> <p>Desfechos secundários de segurança: Complicações da EM, definida pelo número de surtos. Peso ao nascer, idade gestacional no momento do parto. História da EM foi coletada de prontuários clínicos e o resultado foi coletado pela entrevista por telefone realizada por um único entrevistador.</p>	
<p>Nguyen et al., 2019¹¹</p> <p>Participantes: Total: 18767 mulheres foram triadas no registro da base de dados da EM inicialmente. 9098 (48%) apresentaram os critérios de elegibilidade, contabilizando um seguimento total de 36043 pacientes-anos. 1178 (13%) mulheres tiveram 1521 gestações registradas, contabilizando um total observado de 7445 de pacientes-ano, incluindo o período pré e pós-gestacional. Das 1521 gestações, 588 não foram expostas a MMCD no ano anterior. 298 descontinuaram MMCD no ano anterior. 635 estavam em uso de MMCD no momento da gestação:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 125 IFN-1a IM • 61 IFN-1b • 164 IFN-1a S.C • 137 GA • 104 Natalizumabe • 17 DMF 	<p>Estudo de coorte observacional internacional a partir do registro da Base de Dados da EM (com coleta de dados prospectivos por longo tempo em 33 países), criada em 2004.</p> <p>Dois períodos foram escolhidos: 1o de janeiro de 2005 a 31 de dezembro de 2010 e 1o de janeiro de 2011 a 31 de dezembro de 2016, um período de quase seis anos cada.</p> <p>Critérios de elegibilidade definidos: Os critérios de inclusão compreenderam mulheres com idade de 15–45 anos, prospectivamente inscritas na Base da EM entre 1o de janeiro de 2005 a 5 de outubro de 2016, com o diagnóstico de EM remitente-recorrente (2005 ou 2010 revisado por critério de McDonald). Mulheres que converteram para EM secundária progressiva continuaram na análise. Pacientes com síndrome isolada clínica foram excluídas. Gestações antes de 2005 ou antes do diagnóstico de EM remitente-recorrente também foram excluídas.</p>	<p>Desfechos de segurança: Número de nascidos vivos, parto a termo, parto pré-termo (com menos de 37 semanas), abortos espontâneos, aborto induzido, desfechos desconhecidos (não relatados, seguimento perdido, mulheres que continuavam gestantes no momento da extração dos dados).</p>	BOA

ESTUDO	DELINEAMENTO	DESFECHOS	QUALIDADE
<ul style="list-style-type: none"> • 21 Fingolimode • 4 Azatioprina • 2 Rituximabe <p><u>Características dos pacientes na linha de base:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 2005-2010: 410 mulheres/478 gestações; mediana da idade em anos (variação): 31,3 (18,6-42,5). Fenótipo da EM na gestação: 96,4% EM remitente-recorrente e 3,6% EM secundária progressiva; mediana da duração da doença (variação): 4,0 (0,1-24,7); EDSS mediana (variação): 1,5 (0-6,5) • 2011-2016: 867 mulheres/ 1043 gestações; mediana da idade em anos (variação): 31,9 (15,4-43,8). Fenótipo da EM na gestação: 99,5% EM remitente-recorrente e 0,5% EM secundária progressiva; mediana da duração da doença (variação): 5,6 (0,2-22,7); EDSS mediana (variação): 1,5 (0-7,5). 			
<p>Fragoso et al., 2013 ¹¹²</p> <p><u>Participantes:</u> Total: 152 gestações em 132 mulheres com EM. 89 gestantes não expostas aos MMCD durante a gestação. 61 gestações ocorreram com ao menos 8 semanas de exposição: AG (n = 41) IFN-1b (n = 17) Pulsoterapia de imunoglobulina (n=2) Corticóide oral em alta dose (n=1)</p> <p><u>Características dos pacientes na linha de base:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Idade na gestação: Controle: 28,6 ± 4,6 anos Expostos a droga: 30,3 ± 5,6 anos. • Apresenta ção clínica da EM 	<p>Estudo do tipo “coorte histórica”, utilizando registro médico de pacientes de quatro países Brasil, Reino Unido, México e Argentina.</p> <p>Critérios de elegibilidade definidos: Pacientes foram incluídos se tivessem ao menos uma gestação com dados completos após a EM ter sido diagnosticada de acordo com o critério de McDonald revisado em 2010 e se pertencessem a um dos seguintes grupos: (1) grupo controle - nenhuma exposição a MMCD por no mínimo três meses antes da gestação; (2) grupo exposto a droga - um mínimo de oito semanas de exposição contínua a qualquer MMCD no início da gestação (incluindo o período de maior susceptibilidade aos eventos adversos, da concepção às oito semanas subsequentes).</p>	<p><u>Desfechos de segurança:</u> Complicações obstétricas e neonatais; peso ao nascer; altura ao nascer; Apgar; taxas de relapso; progressão da EM pelo EDSS.</p>	<p>BOA</p>

ESTUDO	DELINEAMENTO	DESFECHOS	QUALIDADE
<p>Controle: 84 remitante-recorrente, 2 secundária progressiva, 1 primária progressiva</p> <p>Expostos a droga: 52 remitante-recorrente, 4 secundária progressiva.</p>			
<p>Hellwig et al., 2012¹¹³</p> <p><u>Participantes:</u> Total: 335 gestantes Não expostas a MMCD: 216 gestantes Em uso de IFN-1b: 78 gestantes Em uso de AG: 41 gestantes.</p> <p><u>Características dos pacientes na linha de base:</u> Idade média: não expostos 31,01 (± 4,57) anos; IFN-1b 31,03 (± 4,05) anos; AG 31,29 (± 3,42) anos.</p>	<p>Estudo prospectivo de gestantes com EM que faziam parte de base de dados nacional da Alemanha. Foram analisados dados do banco de dados nacional de mulheres com EMRR com gestação ou parto durante os últimos 10 anos. Foram avaliados cada trimestre de gestação e até três meses após o parto através de entrevistas telefônicas ou de consultas clínicas no ambulatório universitário. Todas as informações foram obtidas por entrevistas padronizadas estruturadas.</p>	<p><u>Desfechos de segurança:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ● Anormalidades dos neonatos/ alterações congênitas. ● Características do neonato (peso, comprimento e idade gestacional no parto). ● Taxa de relapso anual (<i>Annualized Relapse Rate - ARR</i>): <ul style="list-style-type: none"> ○ durante os três trimestres da gestação e nos primeiros 3 meses após o parto; ○ comparando-se os grupos que amamentaram exclusivamente, os que não amamentaram exclusivamente e os que não amamentaram. 	BOA
<p>Weber et al., 2009¹¹⁴</p> <p><u>Participantes:</u> 1- Grupo comparativo saudável: n=1556; 2- Grupo com EM não exposto ao IFN-1b ou ao AG: n=64; 3- Expostos ao IFN-1b: n=69; 4- Expostos ao AG: n=31.</p> <p><u>Características dos pacientes na linha de base:</u> Grupo saudável (1): mediana de idade - 31 anos Grupo com EM sem droga (2): mediana de idade - 32 anos Em uso de IFN (3): mediana de idade - 30 anos Em uso de AG (4): mediana de idade - 31 anos</p>	<p>Estudo observacional de coorte prospectiva realizado com pacientes inscritos em um Serviço de Informação de Teratologia para avaliação de risco de droga, em Berlim, de 1996 a 2007</p> <p>A informação do acompanhamento foi obtida em questionários estruturados: detalhes de exposição à droga (tempo de gestação, dose e duração), dados demográficos, médicos e história obstétrica materna.</p>	<p>Nos casos de múltiplas gestações, cada nascido vivo foi incluído individualmente na análise.</p> <p><u>Desfecho primário de segurança:</u> Taxa de anormalidades congênitas importantes, definidas como anormalidades estruturais de relevância médica, cirúrgica ou cosmética. Todas as anormalidades congênitas foram classificadas de acordo com Merks et al. e Rasmussen, et al.</p> <p><u>Desfechos secundários de segurança:</u> Taxas de abortos, natimortos, parto prematuro (<37 semanas), idade gestacional no parto, e peso ao nascer.</p>	BOA
<p>Lu et al., 2012¹¹⁵</p> <p><u>Participantes:</u> 4855 mulheres nas bases de dados. 553 nascimentos de 406 gestantes. Incluídas: 311 gestantes com EMRR/418 neonatos. 1. 80 neonatos de mães que usaram</p>	<p>Estudo de análise retrospectiva de duas bases de dados populacionais da mesma província do Canadá. Os dados coletados corresponderam ao período entre abril de 1998 e março de 2009. Os grupos foram divididos entre gestantes com EMRR expostos e não expostos a MMCD. A exposição a dois</p>	<p><u>Desfechos de segurança:</u> Desfechos da gestação incluíram duração do segundo estágio do trabalho de parto, parto vaginal que necessitou assistência (extração à vácuo e/ou fórceps), e cesariana (emergencial ou eletiva). Cesariana foi analisada apenas entre os partos de primíparas, pois um parto prévio</p>	BOA

ESTUDO	DELINEAMENTO	DESFECHOS	QUALIDADE
<p>MMCD, mas interromperam o uso até um mês antes da concepção.</p> <p>2. 317 neonatos de mulheres que nunca usaram MMCD.</p> <p>3. 21 neonatos expostos MMCD no período gestacional (um mês antes da concepção ou durante a gestação).</p> <p>3.1) 15 neonatos expostos ao Interferon beta.</p> <p>3.2) 6 neonatos expostos ao AG.</p> <p>Características dos pacientes na linha de base: Comparáveis entre os três grupos (expostos a MMCD, tratados previamente e sem tratamento), exceto pela duração da EM e da disfunção (medido pelo escore EDSS), o qual foi mais baixo no grupo nunca tratado por MMCD (grupo 2) ($p < 0,05$).</p>	<p>medicamentos durante a gestação foi analisada: IFN-1b e AG.</p> <p>Critérios de elegibilidade: Nascimentos individuais na BC entre 1o de abril de 1988 (quando os bancos de dados registraram pela primeira vez nascimentos de pacientes com EM) e 31 de março de 2009 foram incluídos se a mãe estivesse registrada em uma das quatro clínicas de EM, e tivessem diagnóstico antes do parto de EMRR definida clinicamente com evidência laboratorial (critérios de Poser ou McDonald). Foram excluídos nascimentos não individuais (por exemplo, gêmeos, trigêmeos) devido à tendência de serem pré-termo e/ou baixo peso. Nascimentos de mulheres com EM primária progressiva ou um curso da doença desconhecido/indeterminado foram excluídos; nenhum MMCD tinha sido aprovado para ser utilizado na EM primária progressiva.</p>	<p>por cesariana aumenta a chance de um próximo parto por cesariana. Desfechos neonatais incluíram peso ao nascer, idade gestacional, escore de Apgar aos 5 minutos para nascidos vivos apenas. Anomalias congênitas (principais e menores) foram relatadas para nascidos vivos e natimortos.</p>	
<p>Ebrahimi et al., 2015¹¹⁶</p> <p>Participantes:</p> <p>1. Gestantes com EM remitente-recorrente expostas ao natalizumabe durante o primeiro trimestre de gestação: $n = 101$. Neonatos: $n = 77$.</p> <p>2. Gestantes do grupo com EM equivalente quanto à doença ao grupo 1, exposto a outra MMCD ou não exposto: $n = 78$. Neonatos: $n = 69$.</p> <p>3. Gestantes com grupo controle saudável: $n = 97$. Neonatos: $n = 92$.</p> <p>Características dos pacientes na linha de base: O grupo 2 (com EM equivalente) foi significativamente mais velho comparado ao grupo controle e aos expostos ao natalizumabe ($p < 0.001$). A taxa de exposição ao álcool foi significativamente maior nos controles do que nos grupos com EM e nos expostos ($p = 0.003$). Não houve diferenças entre os grupos quanto à idade</p>	<p>Estudo prospectivo que visou comparar os desfechos gestacionais em mulheres com EMRR expostas ao natalizumabe durante o início da gestação, com grupos de gestantes com doença equivalente não expostas ao natalizumabe e controles saudáveis.</p> <p>Foram selecionadas gestantes registradas na base de dados de EM em Bochum, na Alemanha, diagnosticadas com EM remitente-recorrente, recrutadas entre 2006 e 2013.</p> <p>Para o acompanhamento, gestantes realizaram entrevistas a cada três meses em consultas ambulatoriais universitárias em Bochum ou por telefone. As mulheres foram acompanhadas até seis meses após o parto. Todos os dados relatados pelas gestantes foram coletados a partir de questionários padronizados.</p> <p>A exposição foi definida como tratamento com natalizumabe a partir de oito semanas antes da data da última menstruação em diante.</p>	<p>Desfechos de segurança: Desfechos da gestação coletados incluíram malformações congênitas, abortos espontâneos, abortos terapêuticos, idade gestacional da perda gestacional, idade gestacional ao nascimento, peso ao nascer, circunferência cefálica, comprimento ao nascer, gênero, e forma de parto. Detalhes da saúde neonatal e das anomalias congênitas foram confirmados pelo médico da criança por carta de comunicação.</p>	BOA

ESTUDO	DELINEAMENTO	DESFECHOS	QUALIDADE
gestacional do recrutamento, IMC antes da gestação, tabagismo, ou história obstétrica.			
<p>Karlsson et al., 2014¹⁷</p> <p><u>Participantes:</u> Total: 89 gestações de mulheres com relapso de EM foram relatadas pelo programa clínico de fingolimode em gestante. Grupo do tratamento com fingolimode: 74 gestantes. Todas as gestações prévias das mulheres deste grupo não foram expostas ao fingolimode. 8 não receberam fingolimode durante o período uterino e 66 receberam fingolimode no período uterino. Grupo placebo: 11 gestantes.</p> <p><u>Características dos pacientes na linha de base:</u> O total de exposição ao fingolimode para mulheres até 50 anos de idade foi aproximadamente 7702 pacientes-ano, com 25% (n=1116/4444) das pacientes tratadas por três anos ou mais. Em contraste, a exposição ao placebo e interferon beta-1a foi de aproximadamente 733 (n=437) e 210 (n=211) pacientes-ano, respectivamente.</p>	<p>Estudo prospectivo que objetivou relatar os resultados de nove ensaios clínicos fase II, III e IV realizados em pacientes com surto da EM durante o desenvolvimento do programa de fingolimode na EM. Todos os estudos tiveram extensões opcionais em que as pacientes receberam fingolimode. Foi desenvolvido um programa para avaliar os desfechos das gestações que ocorreram durante a realização desses ensaios clínicos, com exposição ao fingolimode durante período uterino até 31 de outubro de 2011. A exposição ao fingolimode durante o período uterino foi definida como tratamento com fingolimode no momento da concepção ou em até seis semanas antes da concepção.</p> <p>Critérios de elegibilidade: Critérios de inclusão para entrada em todos os estudos de fingolimode na EM consistiram em mulheres com teste de gravidez negativo antes da entrada no estudo, que tiveram que usar duas formas de contracepção efetiva durante o tratamento por 3 meses após a descontinuação do medicamento do estudo.</p> <p>No entanto, os investigadores foram solicitados para informarem eventuais gestações que ocorressem durante os estudos, apesar dos requerimentos do protocolo dos ensaios clínicos.</p> <p>A data da concepção foi estimada como duas semanas após a data da última menstruação.</p>	<p><u>Desfechos de segurança:</u></p> <p>Nascidos vivos (com ou sem alterações congênitas, como acrania e curvatura pósteromedial unilateral da tíbia), abortos espontâneos e abortos eletivos (devido à tetralogia de Fallot, morte intrauterina, gestação ectópica/tubária, gestação não desenvolvendo de acordo com o padronizado).</p>	BOA
<p>Fragoso et al., 2013¹⁸</p> <p><u>Participantes:</u> 152 gestações (132 mulheres) Grupo exposto aos MMCD: 61 gestações</p>	<p>Estudo observacional retrospectivo cujos dados foram coletados de registros médicos, de quatro países (Brasil, México, Argentina e Reino Unido).</p>	<p><u>Desfechos analisados:</u></p> <p>Os desfechos analisados incluíram: idade em que os sintomas de EM começaram, idade gestacional, número de</p>	BOA

ESTUDO	DELINEAMENTO	DESFECHOS	QUALIDADE
Grupo controle: 89 gestações	Os dados foram coletados por meio de um questionário enviado aos médicos dispostos a participar do estudo. Critérios de elegibilidade definidos: 1. pacientes com pelo menos uma gravidez e com dados completos após o diagnóstico de EM, de acordo com o Critérios McDonald 2010; 2. para integrar o grupo controle a paciente não deveria ser exposta a nenhum MMCD por no mínimo três meses antes da gravidez; 3. para integrar o grupo de exposição a paciente deveria ter no mínimo oito semanas de exposição contínua a qualquer MMCD no início da gravidez.	gravidezes antes do diagnóstico da EM, número de gestações após o diagnóstico de EM, complicações obstétricas, complicações neonatais, taxas de recidiva anterior, durante e após a gravidez, e pontuação média do EDSS.	
Boskovic et al, 2005 ¹¹⁹ <u>Participantes:</u> Total: 46 participantes 1. Mulheres expostas a IFN na gravidez: 16 participantes 2. Mulheres que interromperam a IFN ou o Copaxone antes da concepção: 12 participantes 3. Pessoas que telefonavam para a linha de apoio: 18 participantes	Trata-se de uma coorte cujas participantes do estudo foram selecionadas dentre as mulheres do Programa Motherisk, um serviço de informações e aconselhamento sobre teratógenos no Hospital for Sick Children, em Toronto. Critérios de elegibilidade definidos: • mulheres que usaram a IFN-1b na gravidez; • mulheres que interromperam a IFN ou o Copaxone antes da concepção; • controles saudáveis.	<u>Desfechos analisados:</u> Os desfechos analisados incluíram: número de abortos espontâneos, número de mortes fetais, número de malformações graves, número de nascimentos prematuros, número de fumantes, número de mães que relataram ingestão de álcool, idade no momento da gestação, peso antes da gravidez, ganho de peso na gravidez, idade gestacional no momento da ligação telefônica, peso da criança ao nascer e idade gestacional.	MODERADA

RESULTADOS DE SEGURANÇA

Beta-interferona 1b vs. não expostos

a) **Morte fetal**

Para o desfecho de morte fetal, apesar de três estudos reportarem resultado, não foi possível estimar o efeito nos grupos exposto vs. não exposto (**Figura W**). Avaliando os resultados reportados nos estudos individuais, identifica-se que nos estudos de Fragoso et al.^{112,118} não houve incidência de morte fetal em nenhum dos grupos avaliados. Já o estudo de Boskovic et al¹¹⁹ reporta maior risco de incidência do desfecho no grupo exposto, sem significância estatística [OR = 2,87 (IC95%: 0,11 – 74,28) p = 0,53].

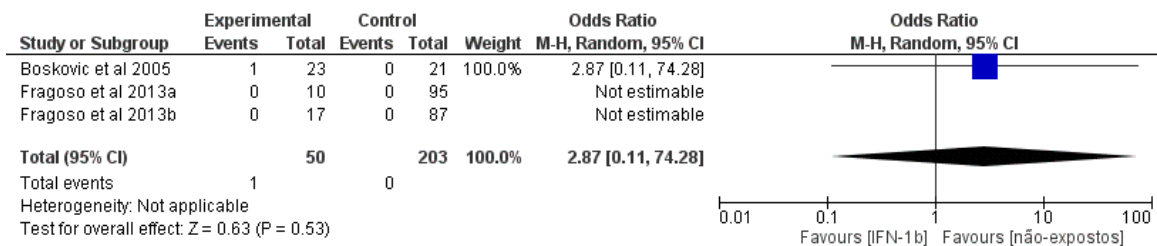


Figura W - *Forest-plot* da meta-análise direta do desfecho de morte fetal para a comparação IFN-1b vs. não expostos
 Fonte: Centro Colaborador do SUS (CCATES/UFGM), em 2020.

b) Aborto espontâneo

Para o desfecho de incidência de aborto espontâneo, foram incluídos cinco estudos^{112,114,117-119} (349 participantes). A meta-análise favoreceu o grupo não exposto à IFN-1b [OR = 2,58 (IC95%: 1,07 – 6,24) I² = 0%, p = 0,03], com menor risco de aborto espontâneo em comparação às gestantes expostas ao medicamento (**Figura Y**).

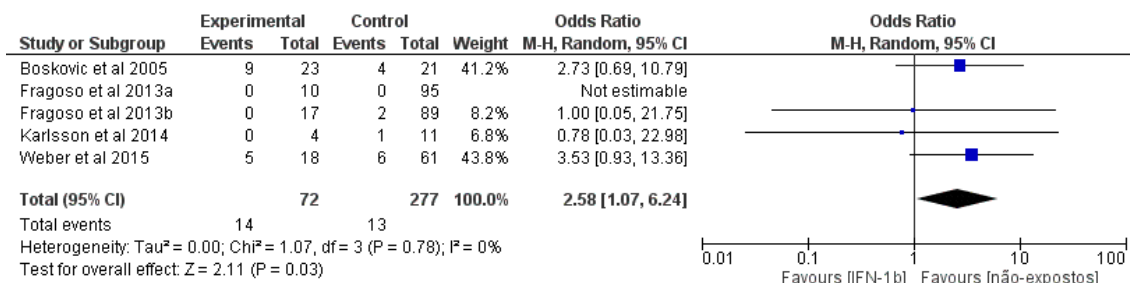


Figura Y - *Forest-plot* da meta-análise direta do desfecho de aborto espontâneo para a comparação IFN-1b vs. não expostos
 Fonte: Centro Colaborador do SUS (CCATES/UFGM), em 2020.

c) Aborto induzido

A meta-análise do desfecho de número de abortos induzidos incluiu dois estudos^{114,117} (306 participantes). Muito embora quatro estudos^{112,114,117,118} tenham reportado esse desfecho, apenas dois contribuíram para a estimativa de efeito, uma vez que não foi possível estimar o OR para os estudos de Fragoso et al.^{112,118}. O resultado obtido na meta-análise não favoreceu nenhum dos dois grupos [OR = 1,00 (IC95%: 0,07 – 13,49) I² = 67%, p = 1,00], uma vez que os estudos incluídos apresentaram sentidos de efeito divergentes, justificando também a alta heterogeneidade identificada (**Figura Z**).

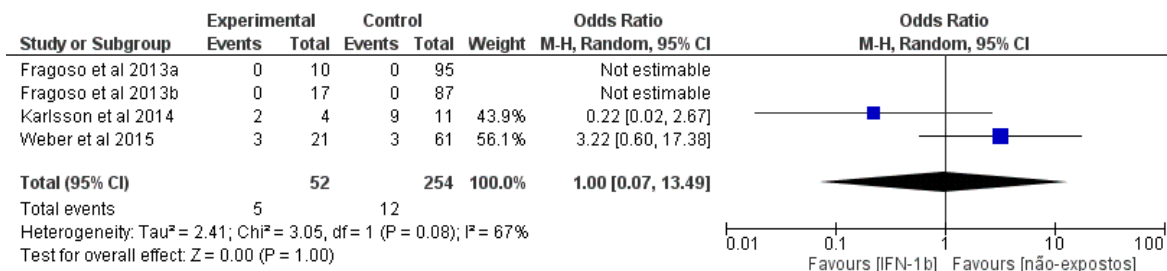


Figura Z - *Forest-plot* da meta-análise direta do desfecho de aborto induzido para a comparação IFN-1b vs. não expostos
 Fonte: Centro Colaborador do SUS (CCATES/UFGM), em 2020.

d) Anomalias congênitas ou malformações

Para o desfecho de anomalias congênitas (dois estudos^{114,119}, 236 participantes), a meta-análise não demonstrou diferença entre expostos e não expostos ao IFN-1b na incidência de malformações [OR = 1,18 (IC95%: 0,22 – 6,19) I² = 0%, p = 0,84] (**Figura A1**). Nesse caso também, embora quatro estudos tenham reportado o desfecho, apenas dois contribuíram para a estimativa de efeito, uma vez que nos estudos de Fragoso et al.¹¹⁸ e Karlsson et al.¹¹⁷ não foi relatado evento em nenhum dos grupos comparados.

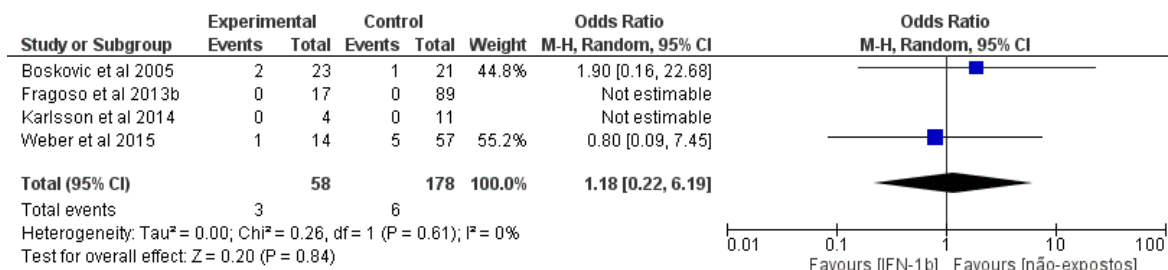


Figura A1 - *Forest-plot* da meta-análise direta do desfecho de incidência de anomalias congênitas ou malformações para a comparação IFN-1b vs. não expostos
Fonte: Centro Colaborador do SUS (CCATES/UFMG), em 2020.

e) Nascimento prematuros

Para o desfecho de nascimentos prematuros (quatro estudos^{112,114,118,119}, 323 participantes), não houve diferença estatisticamente significativa na meta-análise entre expostos e não expostos à IFN-1b durante a gestação [OR = 1,39 (IC95%: 0,33 – 5,75) I² = 39%, p = 0,65] (**Figura A2**). Além de heterogeneidade moderada, a meta-análise apresentou imprecisão e inconsistência na estimativa de efeito para a incidência de prematuridade.

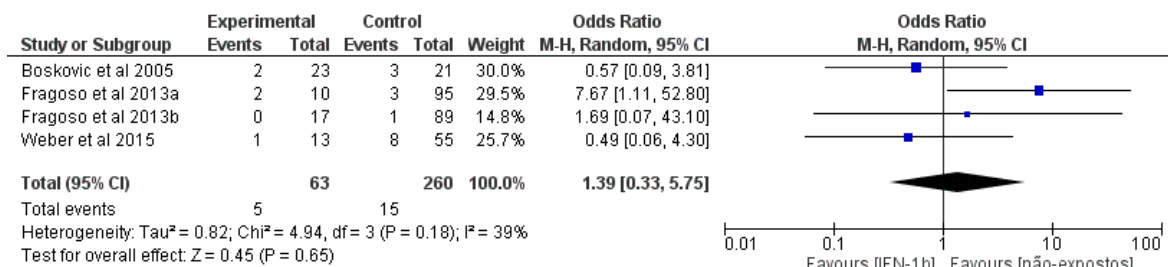


Figura A2 - *Forest-plot* da meta-análise direta do desfecho de nascimentos prematuros para a comparação IFN-1b vs. não expostos
Fonte: Centro Colaborador do SUS (CCATES/UFMG), em 2020.

f) Nascidos vivos

Não foi possível meta-analisar o desfecho de número de nascidos vivos. Apesar de dois estudos^{112,114} reportarem esse dado, apenas em um foi estimado o efeito do uso de IFN-1b para esse desfecho (**Figura A3**), já que em Fragoso et al.¹¹² o número de eventos foi igual ao total de indivíduos de cada grupo. Dessa forma, embora nesse estudo não tenha sido identificada diferença entre expostos e não expostos, o estudo de Weber et al.¹¹⁴ evidencia maior incidência de nascidos vivos entre os não-expostos, comparado às mulheres que usaram IFN-1b durante a gestação [OR = 0,25 (IC95%: 0,07 – 0,82) p = 0,02], com significância estatística.

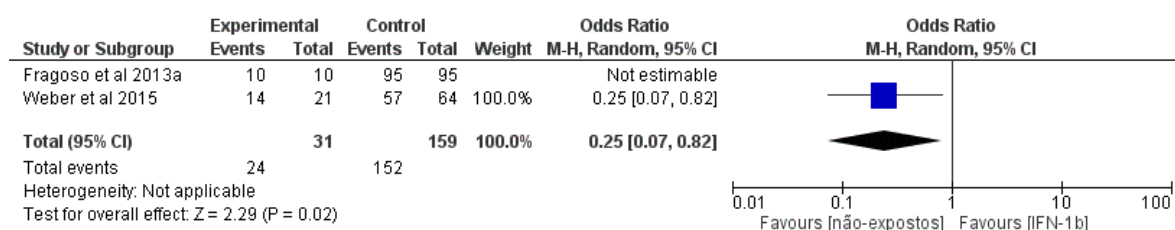


Figura A3 - Forest-plot da meta-análise direta do desfecho de nascidos vivos para a comparação IFN-1b vs. não expostos

Fonte: Centro Colaborador do SUS (CCATES/UFMG), em 2020.

Glatirâmer vs. não expostos

a) Morte fetal

Para o desfecho de morte fetal, não foi possível realizar a meta-análise da comparação entre expostos e não expostos ao AG. Dos dois estudos^{112,118} que reportavam esse desfecho, apenas em Fragoso et al.¹¹⁸ o OR pôde ser estimado, uma vez que no outro estudo não foram relatados eventos nem entre expostos, nem entre não-expostos. Mesmo quando avaliado individualmente, Fragoso et al.¹¹⁸ não identificou diferença entre os grupos na incidência de morte fetal [OR = 6,63 (IC95%: 0,26 – 166,27) p = 0,25] (**Figura A4**).

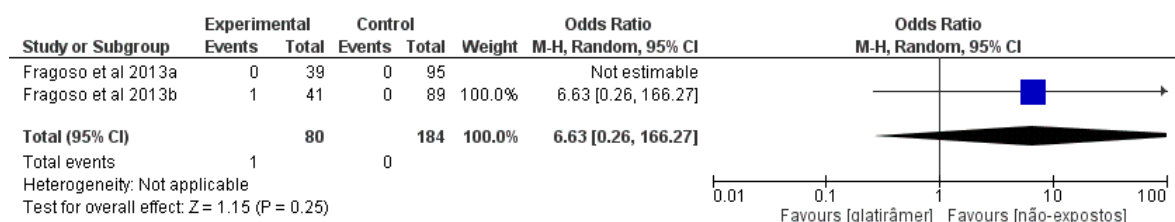


Figura A4 - Forest-plot da meta-análise direta do desfecho de morte fetal para a comparação AG vs. não expostos

Fonte: Centro Colaborador do SUS (CCATES/UFMG), em 2020.

b) Aborto espontâneo

Para o desfecho de incidência de aborto espontâneo, foram incluídos três estudos^{109,114,118} (493 participantes). A meta-análise não demonstrou diferença entre os expostos e não expostos ao AG para esse desfecho [OR = 1,25 (IC95%: 0,54 – 2,85) I² = 0%, p = 0,60] (**Figura A5**). Não foi possível estimar o efeito relatado para esse desfecho em um dos estudos de Fragoso et al.¹¹² e, portanto, esse trabalho não contribuiu para a estimativa final da meta-análise.

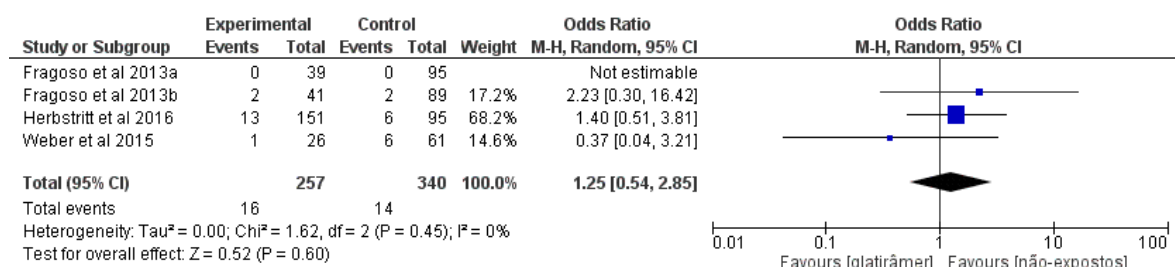


Figura A5 - Forest-plot da meta-análise direta do desfecho de incidência de aborto espontâneo para a comparação AG vs. não expostos

Fonte: Centro Colaborador do SUS (CCATES/UFMG), em 2020.

c) Aborto induzido

A meta-análise do desfecho de casos de aborto induzido abrangeu dois estudos^{114,118} e 195 participantes. O estudo de Fragoso et al 2013.¹¹² não contribuiu para a estimativa de efeito, uma vez que não foram relatados eventos em nenhum dos grupos. O resultado da meta-análise favoreceu os não-expostos ao AG, com significância estatística [OR = 5,19 (IC95%: 1,36 – 19,88) I²= 0%, p = 0,02], demonstrando menor incidência de abortos induzidos entre não-expostos quando comparados aos que utilizaram o medicamento (**Figura A6**).

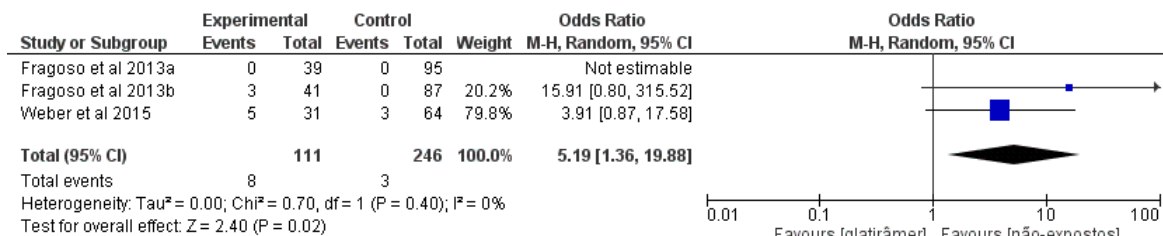


Figura A6 - Forest-plot da meta-análise direta do desfecho de casos de aborto induzido para a comparação AG vs. não expostos
 Fonte: Centro Colaborador do SUS (CCATES/UFGM), em 2020.

d) Anomalias congênitas ou malformações

Para o desfecho de incidência de anomalias congênitas foram incluídos cinco estudos^{109,113–115,118} (1.039 participantes). A meta-análise não demonstrou diferença entre expostos e não expostos para esse desfecho [OR = 0,84 (IC95%: 0,35 – 2,01) I²= 6%, p = 0,70], não favorecendo, portanto, nenhum grupo (**Figura A7**). Ressalta-se, entretanto, que embora a heterogeneidade estatística tenha se mostrado baixa, existem divergências na magnitude e sentido do efeito. Além disso, podemos identificar alta imprecisão na estimativa de efeito, evidenciada pelos amplos intervalos de confiança dos estudos incluídos, que reduzem a certeza da estimativa.

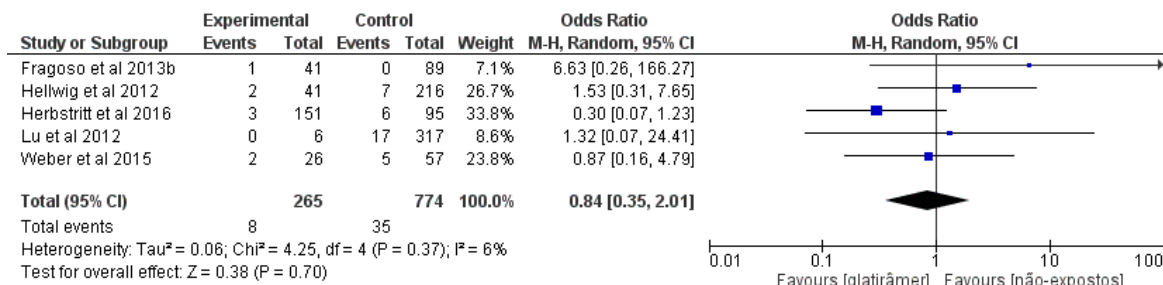


Figura A7 - Forest-plot da meta-análise direta do desfecho de incidência de anomalias congênitas para a comparação AG vs. não expostos
 Fonte: Centro Colaborador do SUS (CCATES/UFGM), em 2020.

e) Nascimento prematuro

Foram incluídos quatro estudos^{109,112,114,118} e 590 participantes na meta-análise da incidência de nascimentos prematuros entre expostos e não-expostos ao AG. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos [OR = 0,57 (IC95%: 0,27 – 1,17) I²= 0%, p = 0,13]. Muito embora o estudo de Herbstritt et al.¹⁰⁹ apresente o maior peso para a estimativa de efeito, com maior representatividade amostral, magnitude de efeito e menor intervalo de confiança, a imprecisão dos demais estudos impactou fortemente no resultado da meta-análise (**Figura A8**).

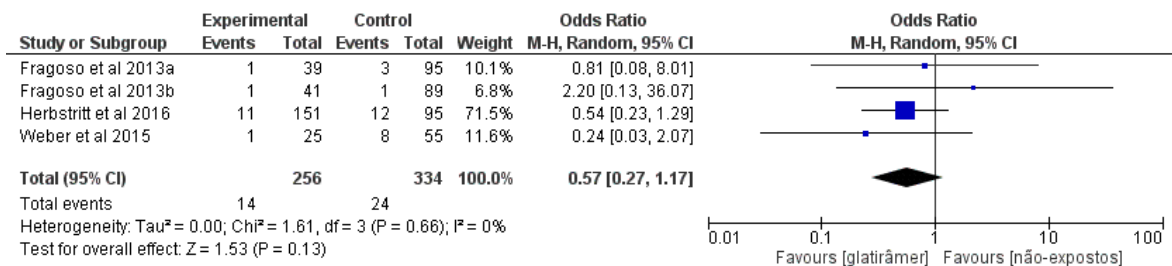


Figura A8 - Forest-plot da meta-análise direta do desfecho de nascimentos prematuros para a comparação AG vs. não expostos
 Fonte: Centro Colaborador do SUS (CCATES/UFGM), em 2020.

f) Nascidos vivos

Para o desfecho de nascidos vivos, foram incluídos dois estudos^{109,114} (326 participantes) para a comparação entre expostos e não-expostos ao AG, uma vez que não foi possível estimar o efeito nos estudos de Fragoso et al.¹¹² e Hellwig et al.¹¹³. Não foi identificada diferença estatisticamente significativa no número de nascidos vivos entre expostos e não-expostos ao AG [OR = 0,63 (IC95%: 0,30 – 1,32) I²= 0%, p = 0,22] (**Figura A9**).

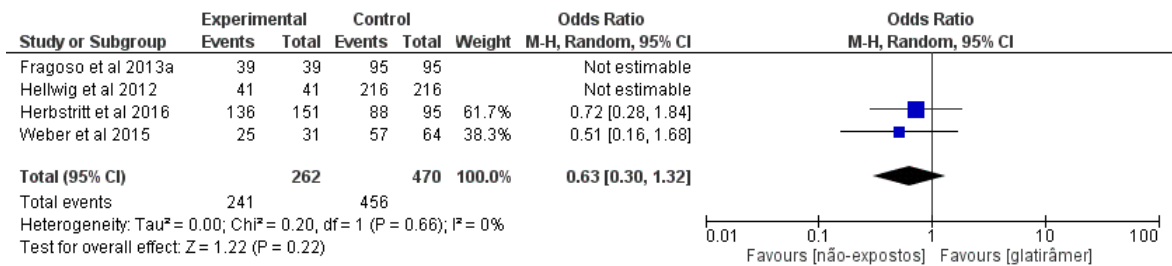


Figura A9 - Forest-plot da meta-análise direta do desfecho de nascidos vivos para a comparação AG vs. não expostos
 Fonte: Centro Colaborador do SUS (CCATES/UFGM), em 2020.

Natalizumabe vs. outros MMCD

a) Aborto espontâneo

A meta-análise da incidência de aborto espontâneo entre mulheres expostas ao natalizumabe *versus* expostas a outros MMCD incluiu 2 estudos^{111,116} e 709 participantes. Não foi identificada diferença na chance de ocorrência de aborto espontâneo entre as duas exposições (natalizumabe e outros MMCD) [OR = 1,09 (IC95%: 0,54 – 2,21) I²= 40%, p = 0,80] (**Figura A10**). A heterogeneidade estatística foi moderada, principalmente em função dos estudos incluídos apresentarem diferentes sentidos da estimativa de efeito, diminuindo a certeza no resultado.

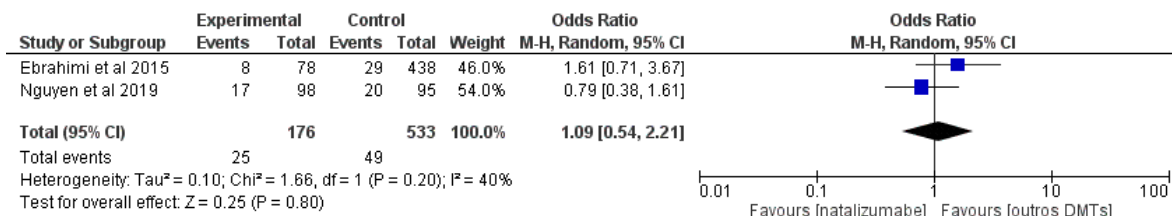


Figura A10 - Forest-plot da meta-análise direta do desfecho de incidência de aborto espontâneo para a comparação natalizumabe vs. outros MMCD
 Fonte: Centro Colaborador do SUS (CCATES/UFGM), em 2020.

b) Aborto induzido

Assim como para o desfecho de aborto espontâneo, a meta-análise de casos de aborto induzido^{111,116} não demonstrou diferença estatisticamente significativa entre expostos ao natalizumabe e expostos a outros MMCD [OR = 1,61 (IC95%: 0,30 – 8,59) I²= 82%, p = 0,58] (**Figura A11**). Foi identificada elevada heterogeneidade na meta-análise, uma vez que os estudos incluídos apresentavam diferentes sentidos na estimativa de efeito; além de haver também importante imprecisão no resultado, evidenciada pelo amplo intervalo de confiança da estimativa de efeito e pela pouca sobreposição entre os intervalos de confiança dos estudos individuais.

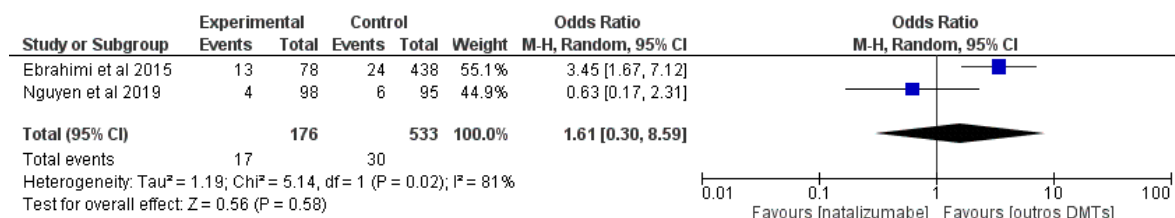


Figura A11 - *Forest-plot* da meta-análise direta do desfecho de abortos induzidos para a comparação natalizumabe vs. outros MMCD Fonte: Centro Colaborador do SUS (CCATES/UFMG), em 2020.

Nascimento prematuro

A meta-análise da incidência de nascimentos prematuros incluiu dois estudos^{111,116} e 659 participantes. Não foi identificada diferença na chance de ocorrência de prematuridade entre os filhos de mães expostas ao natalizumabe *versus* expostas a outros MMCD [OR = 0,82 (IC95%: 0,41 – 1,63) I²= 32%, p = 0,57] (**Figura A12**). A heterogeneidade estatística para essa meta-análise foi moderada, em função de os estudos apresentarem diferentes sentidos e magnitudes na estimativa de efeito.

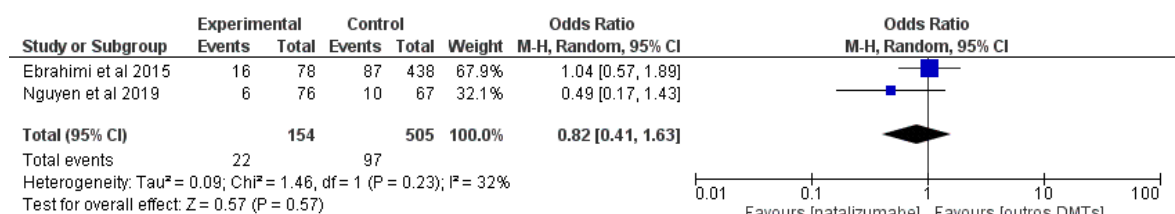


Figura A12 - *Forest-plot* da meta-análise direta do desfecho de nascimentos prematuros para a comparação natalizumabe vs. outros MMCD Fonte: Centro Colaborador do SUS (CCATES/UFMG), em 2020.

Qualquer medicamento modificador do curso da doença vs. não expostos

a) Morte fetal

Dos três estudos selecionados que reportavam o desfecho de morte fetal entre mães expostas a algum MMCD *versus* não-expostas, apenas dois^{118,119} (187 participantes) foram incluídos na meta-análise. O estudo de Frago et al.¹¹² não contribuiu para a estimativa de efeito, pois não foram relatados eventos em nenhum dos grupos avaliados. Não foi identificada diferença estatisticamente significativa na incidência de morte fetal entre expostos e não-expostos aos MMCDs [OR = 3,80 (IC95%: 0,39 – 37,52) I²= 0%, p = 0,25] (**Figura A13**). Cabe ressaltar, entretanto, que há importante imprecisão na estimativa de efeito, que pode reduzir a certeza no resultado encontrado.

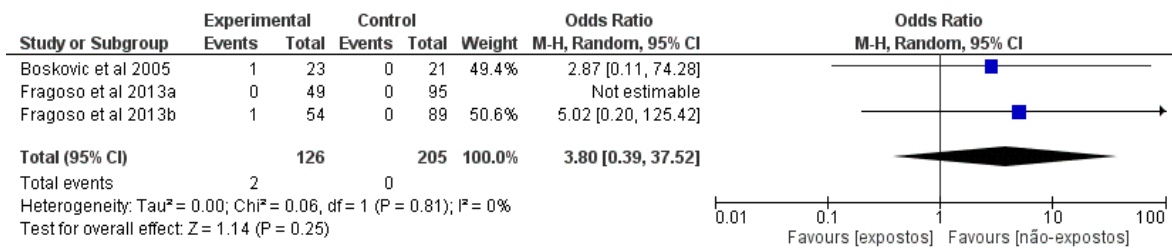


Figura A13 - Forest-plot da meta-análise direta do desfecho de morte fetal para a comparação uso de MMCD vs. não expostos

Fonte: Centro Colaborador do SUS (CCATES/UFGM), em 2020.

b) Aborto espontâneo

Para o desfecho de incidência de aborto espontâneo, foram incluídos 6 estudos^{109,114,116-119} (820 participantes). O estudo de Fragoso et al.¹¹², apesar de reportar o desfecho, não contribui para a estimativa de efeito por não relatar evento em nenhum dos grupos. Não foi identificada diferença estatisticamente significativa entre mães expostas e não-expostas aos MMCDs na chance de ocorrência de aborto espontâneo [OR = 1,17 (IC95%: 0,74 – 1,87) I²= 0%, p = 0,50] (**Figura A14**).

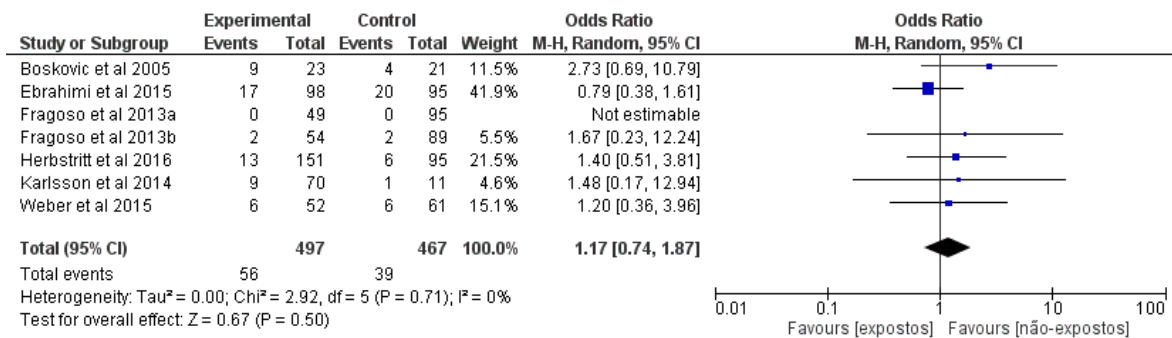


Figura A14 - Forest-plot da meta-análise direta do desfecho de incidência de aborto espontâneo para a comparação uso de MMCD vs. não expostos

Fonte: Centro Colaborador do SUS (CCATES/UFGM), em 2020.

c) Aborto induzido

A meta-análise do desfecho de casos de aborto induzido entre mães expostas e não-expostas aos MMCDs abrangeu quatro estudos^{114,116-118} e 528 participantes. Assim como no desfecho de aborto espontâneo, o estudo de Fragoso et al.¹¹², apesar de reportar o desfecho, não contribui para a estimativa de efeito por não relatar evento em nenhum dos grupos. Não foi identificada diferença estatisticamente significativa na incidência de abortos induzidos entre os grupos [OR = 1,10 (IC95%: 0,20 – 6,03) I²= 76%, p = 0,91] (**Figura A15**). A alta heterogeneidade estatística identificada pode ser atribuída à divergência no sentido das estimativas de efeito dos estudos individuais. Além de heterogeneidade, ressalta-se também imprecisão nos resultados, evidenciada tanto pelos amplos intervalos de confiança nas estimativas individuais, quanto pela pouca sobreposição entre os ICs dos estudos.

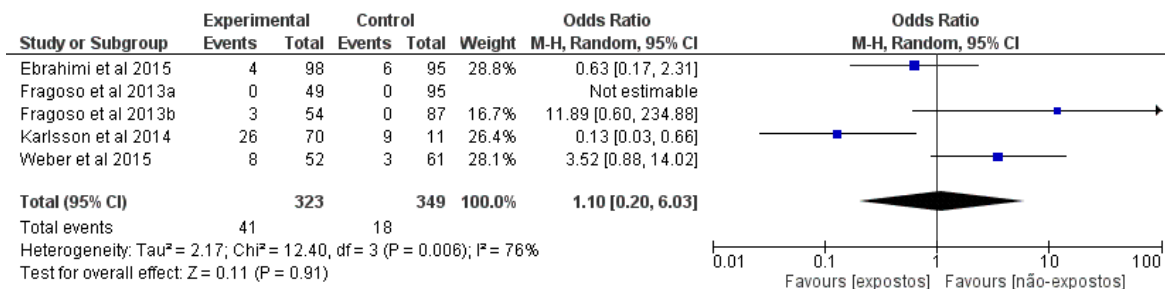


Figura A15 - Forest-plot da meta-análise direta do desfecho de casos de aborto induzido para a comparação uso de MMCD vs. não expostos

Fonte: Centro Colaborador do SUS (CCATES/UFMG), em 2020.

d) Anomalias congênitas ou malformações

Para o desfecho de incidência de anomalias congênitas nos filhos de mães expostas aos MMCDs foram incluídos oito estudos^{109,113-119} e 1.364 participantes na meta-análise. Não foi identificada diferença estatisticamente significativa na chance de ocorrência de malformações entre expostos e não-expostos aos MMCDs [OR = 0,82 (IC95%: 0,42 – 1,60) I² = 0%, p = 0,57] (**Figura A16**). É importante, entretanto, destacar que existe imprecisão na estimativa de efeito, com amplos intervalos de confiança e estudos com diferentes magnitudes e sentidos do efeito.

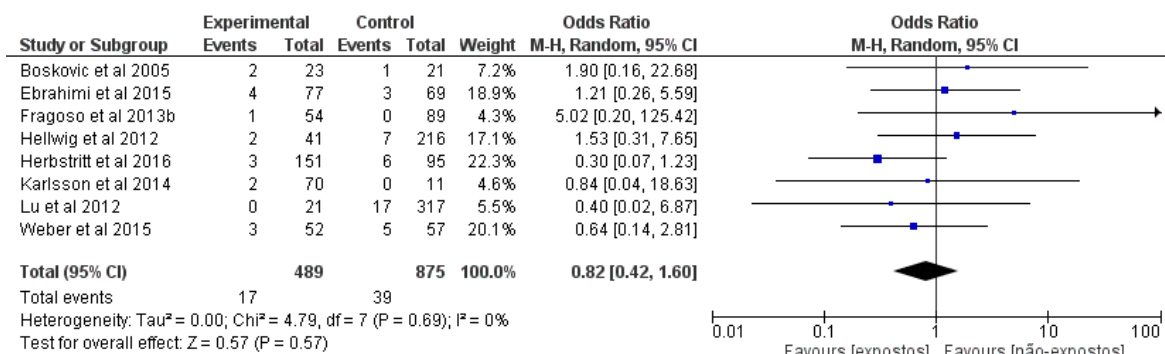


Figura A16 - Forest-plot da meta-análise direta do desfecho de incidência de anomalias congênitas para a comparação uso de MMCD vs. não expostos

Fonte: Centro Colaborador do SUS (CCATES/UFMG), em 2020.

e) Nascimento prematuro

A meta-análise do desfecho de nascimentos prematuros em mães expostas aos MMCDs incluiu 6^{109,112,114,116,118,119} estudos e 825 participantes. O resultado encontrado não favorece nenhum dos dois grupos avaliados, com um intervalo de confiança limítrofe para a significância estatística [OR = 0,58 (IC95%: 0,34 – 1,00) I² = 0%, p = 0,05] (**Figura A17**).

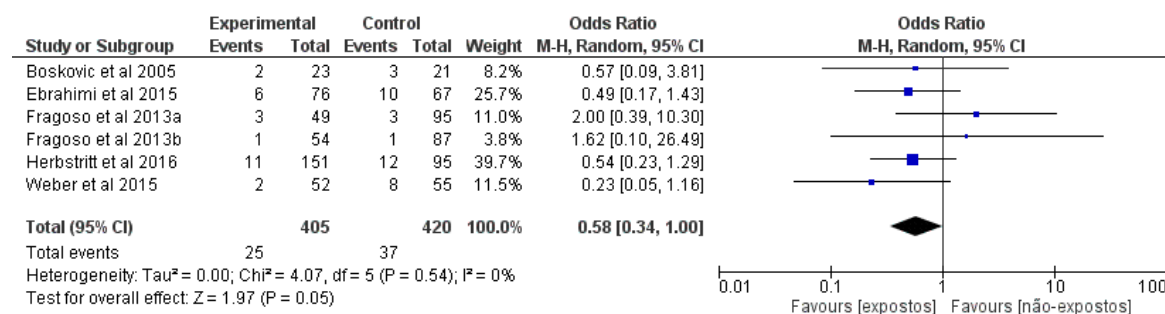


Figura A17 - Forest-plot da meta-análise direta do desfecho de nascimentos prematuros para a comparação AG vs. não expostos
 Fonte: Centro Colaborador do SUS (CCATES/UFMG), em 2020.

f) Nascidos vivos

A meta-análise do desfecho de nascidos vivos entre mães expostas aos MMCDs incluiu três estudos^{109,114,116} e 555 participantes. Os estudos de Fragoso et al.¹¹² e Hellwig et al.¹¹³ não contribuíram para a estimativa de efeito, pois não relataram evento nem no grupo exposto, nem no não-exposto aos MMCDs. Não foi identificada diferença estatisticamente significativa no número de nascidos vivos entre expostos e não-expostos aos MMCDs [OR = 0,77 (IC95%: 0,36 – 1,67) I²= 59%, p = 0,51] (**Figura A18**). A alta heterogeneidade estatística pode ser justificada pelas diferenças entre os estudos incluídos, tanto no sentido quanto na magnitude de efeito. Há, também, pouca sobreposição entre os intervalos de confiança dos estudos individuais.

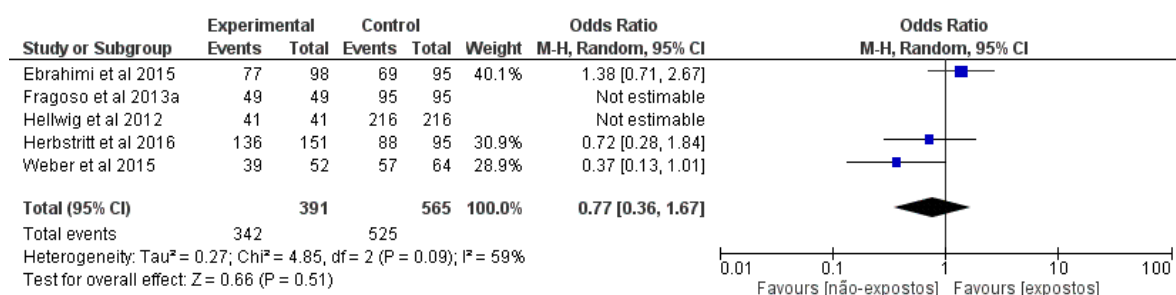


Figura A18 - Forest-plot da meta-análise direta do desfecho de nascidos vivos para a comparação AG vs. não expostos
 Fonte: Centro Colaborador do SUS (CCATES/UFMG), em 2020.

Avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos

A avaliação da qualidade dos estudos encontra-se resumida no **Quadro I**.

Quadro I - Avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos

Parâmetros*	Seleção	Comparabilidade	Desfecho	Qualidade**
Geiss et al, 2018 ¹⁰⁷	☆☆☆	☆☆	☆☆	BOA
Coyle et al, 2014 ¹⁰⁸	☆☆	☆☆	☆☆☆	BOA
Herbstritt et al, 2015 ¹⁰⁹	☆☆☆☆	☆☆	☆☆☆	BOA
Salminem et al, 2010 ¹¹⁰	☆☆	☆	☆☆	MODERADA
Nguyen et al, 2019 ¹¹¹	☆☆☆☆	☆☆	☆☆☆	BOA
Fragoso et al, 2013a ¹¹²	☆☆☆	☆☆	☆☆	BOA
Hellwig et al, 2012 ¹¹³	☆☆☆☆	☆☆	☆☆☆	BOA
Weber et al, 2009 ¹¹⁴	☆☆☆☆	☆☆	☆☆☆	BOA

Lu et al, 2012 ¹¹⁵	☆☆☆☆	☆☆	☆☆☆	BOA
Ebrahimi et al, 2015 ¹¹⁶	☆☆☆	☆☆	☆☆☆	BOA
Karlsson et al, 2014 ¹¹⁷	☆☆☆	☆☆	☆☆	BOA
Fragoso et al, 2013 ¹¹⁸	☆☆☆	☆☆	☆☆	BOA
Boskovic et al, 2005 ¹¹⁹	☆☆	☆☆	☆☆	MODERADA

*Um estudo pode receber no máximo uma estrela para uma das subcategorias de “seleção” e “desfecho” (1 ao a e 6 ao 7), e no máximo duas estrelas para a subcategoria de “comparabilidade” (item 5).

** Boa qualidade: 3 ou 4 estrelas em seleção E 1 ou 2 estrelas em comparabilidade E 2 ou 3 estrelas em desfecho; Moderada: 2 estrelas em seleção E 1 ou 2 estrelas em comparabilidade E 2 ou 3 estrelas em desfecho.

4. REFERÊNCIAS

- HAUSER, S. L.; GOODIN, D. *Esclerose Múltipla e Outras Doenças Desmielinizantes*. In: BRAUNWALD, E. et al. *Medicina Interna de Harisson*. 18. ed. Porto Alegre: Artmed Editora. (2013).
- COMINI-FROTA et al. Guideline for multiple sclerosis treatment in Brazil: Consensus from the neuroimmunology scientific department of the Brazilian academy of Neurology. *Arq. Neuropsiquiatr.* **75**, 57–65 (2017).
- GAJOFATTO, A; BENEDETTI, M. Treatment strategies for multiple sclerosis: When to start, when to change, when to stop? *World J. Clin. Cases* **3**, 545 (2015).
- ANNIBALI et al. IFN- β and multiple sclerosis: From etiology to therapy and back. *Cytokine Growth Factor Rev.* **26**, 221–228 (2015).
- Multiple Sclerosis International Federation (MSIF). *Atlas da Esclerose Múltipla*. (2013).
- OLIVEIRA, E. & SOUZA, N. Esclerose Múltipla. *Rev. Neurociências* **6**, 114–118 (1998).
- PEREIRA et al. Prevalence of multiple sclerosis in Brazil: A systematic review. *Mult. Scler. Relat. Disord.* **4**, 572–579 (2015).
- NETTER, F. H; ROYDEN, J. (Ed.). Esclerose Múltipla e Outros Transtornos Autoimunes do sistema Nervoso Central. in In: NETTER, H. et al. *Coleção Netter de Ilustrações Médicas: Sistema Nervoso - Cérebro -Parte I. 2. ed.*Rio de Janeiro: Elsevier. 247–272 (2014).
- MACHADO et al. *Recomendações Esclerose Múltipla*. São Paulo: Omnifarma (2012).
- BRASIL. Secretaria de Atenção à Saúde. *Portaria nº 391, de 5 de maio de 2015. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Esclerose Múltipla*. Brasília: Diário Oficial da União. (2015).
- BRASIL. Ministério da Saúde. *Diretriz Metodológica de Elaboração de Diretrizes Clínicas*. Brasília. (2016).
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria da Ciência Tecnologia E Insumos Estratégicos. Departamento De Ciência E Tecnologia. *Diretrizes Metodológicas: elaboração de revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizado*. vol. 80 (2012).
- NICE. National Institute for Health and Care Excellence. Multiple sclerosis in adults: management. *NICE Clin. Guidel.* 28 (2014).
- SCHÜNEMANN et al. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. Updated October 2013. The GRADE Working Group, 2013. Available from guidelinedevelopment.org/handbook. (2019).
- GRADEpro GDT: GRADEpro Guideline Development Tool [Software]. McMaster University, 2015 (developed by Evidence Prime, Inc.). Available from gradepro.org. (2019).
- MCDONALD et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines from the International Panel on the Diagnosis of Multiple Sclerosis. *Ann. Neurol.* **50**, 121–127 (2001).
- POLMAN et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria. *Ann. Neurol.* **69**, 292–302 (2011).
- POLMAN et al. Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: 2005 Revisions to the “McDonald Criteria”. *Am. Neurol. Assoc.* **58**, 7 (2005).
- Thompson, A. J. et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol.* **17**, 162–173 (2018).
- KURTZKE, J. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology.* **Nov**; **33**, 1444–52. (1983).
- LUBLIN, FD; REINGOLD, S. Defining the clinical course of multiple sclerosis: Results of an international

- survey. *Neurology* **84**, 963 (1996).
22. LUBLIN et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: The 2013 revisions. *Neurol. Am. Acad. Neurol.* **83**, (2014).
 23. COSTELLO et al. *THE USE OF DISEASE-MODIFYING THERAPIES IN MULTIPLE SCLEROSIS: Principles and Current Evidence. A Consensus Paper by the Multiple Sclerosis Coalition.* (2019).
 24. MARQUES 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.* **76**, 539–554 (2018).
 25. TABANSKY et al. Advancing drug delivery systems for the treatment of multiple sclerosis. *Immunol. Res.* **63**, 58–69 (2015).
 26. KALINCIK, T. Multiple Sclerosis Relapses: Epidemiology, Outcomes and Management. A Systematic Review. *Neuroepidemiology* **44**, 199–214 (2015).
 27. CORTESE et al. Evidence-based guideline update: Plasmapheresis in neurologic disorders: Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* **76**, 294–300 (2011).
 28. KNUTH et al. Interferons Transcriptionally Up-Regulate MLKL Expression in Cancer Cells. *Neoplasia (United States)* **21**, 74–81 (2019).
 29. REDER, A; FENG, X. How type I interferons work in multiple sclerosis and other diseases: Some unexpected mechanisms. *J. Interf. Cytokine Res.* **34**, 589–599 (2014).
 30. ZADEH et al. Mechanism and adverse effects of multiple sclerosis drugs: a review article. Part 2. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol* **11**, 105–114 (2019).
 31. CCATES (Centro Colaborador do SUS). Boletim Esclerose Múltipla. Volume 6. (2016).
 32. TEVA Pharmaceuticals LTDA. COPAXONE (acetato de glatirâmer)®. (2014).
 33. BRASIL. Ministério da Saúde. *Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Relatório de recomendação: Acetato de Glatirâmer 40 mg no tratamento da Esclerose Múltipla Remitente-recorrente.* http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Relatorio_Glatiramer_EMRR.pdf (2018).
 34. PROD'HOMME, T; SAMVIL, S. The evolving mechanisms of action of glatiramer acetate. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* **9**, (2019).
 35. HONG et al. Induction of CD4+CD25+ regulatory T cells by copolymer-I through activation of transcription factor Foxp3. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **102**, 6449–6454 (2005).
 36. JEE et al. CD4+CD25+ regulatory T cells contribute to the therapeutic effects of glatiramer acetate in experimental autoimmune encephalomyelitis. *Clin. Immunol.* **125**, 34–42 (2007).
 37. TRAUB et al. Dimethyl fumarate impairs differentiated B cells and fosters central nervous system integrity in treatment of multiple sclerosis. *Brain Pathol.* **29**, 640–657 (2019).
 38. HAAS et al. Glatiramer acetate improves regulatory T-cell function by expansion of naive CD4+CD25+FOXP3+CD31+ T-cells in patients with multiple sclerosis. *J. Neuroimmunol.* **216**, 113–117 (2009).
 39. WEBER et al. Type II monocytes modulate T cell-mediated central nervous system autoimmune disease. *Nat. Med.* **13**, 935–943 (2007).
 40. AHARONI et al. Glatiramer acetate reduces Th-17 inflammation and induces regulatory T-cells in the CNS of mice with relapsing-remitting or chronic EAE. *J. Neuroimmunol.* **225**, 100–111 (2010).
 41. SCOTT, L. Teriflunomide: A Review in Relapsing–Remitting Multiple Sclerosis. *Drugs* **79**, 875–886 (2019).
 42. KLOTZ et al. Teriflunomide treatment for multiple sclerosis modulates T cell mitochondrial respiration with affinity-dependent effects. *Sci. Transl. Med.* **11**, (2019).
 43. GENZYME A Sanofi Company. *AUBAGIO® teriflunomida.* (2016).
 44. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos Esplanada. Relatório de Recomendação: Teriflunomida para primeira linha de tratamento da Esclerose Múltipla Remitente-recorrente. Brasília -. (2017).
 45. SPENCER et al. Reduction of CD8 + T lymphocytes in multiple sclerosis patients treated with dimethyl fumarate. *Neurol. Neuroimmunol. NeuroInflammation* **2**, e76 (2015).
 46. MICHELL-ROBINSON et al. Effects of fumarates on circulating and CNS myeloid cells in multiple sclerosis. *Ann. Clin. Transl. Neurol.* **3**, 27–41 (2016).
 47. SCHULZE-TOPPHOFF et al. Dimethyl fumarate treatment induces adaptive and innate immune modulation independent of Nrf2. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **113**, 4777–4782 (2016).
 48. KORNBERG et al. Dimethyl fumarate targets GAPDH and aerobic glycolysis to modulate immunity. *Nature* **453**, 449–453 (2018).
 49. LINKER et al. Fumaric acid esters exert neuroprotective effects in neuroinflammation via activation of the Nrf2 antioxidant pathway. *Brain* **134**, 678–692 (2011).
 50. BIOGEN Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda. TECFIDERATM fumarato de dimetila. (2015).
 51. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos Esplanada. Relatório de Recomendação: Fumarato de dimetila no tratamento da Esclerose Múltipla Remitente-recorrente após falha com betainterferona ou glatirâmer. 1–99 (2017).
 52. VOLPI et al. Preclinical discovery and development of fingolimod for the treatment of multiple sclerosis. *Expert Opin. Drug Discov.* **14**, 1199–1212 (2019).
 53. NOVARTIS Biociências LTDA. GILENYA® cloridrato de fingolimode. (2015).

54. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos Esplanada. Relatório de Recomendação: Fingolimode no tratamento da esclerose múltipla remitente-recorrente após falha terapêutica com betainterferona ou glatirâmer. (2017).
55. ENGELHARDT, B; KAPPOS, L. Natalizumab: Targeting α 4-integrins in multiple sclerosis. *Neurodegener. Dis.* **5**, 16–22 (2007).
56. BIOGEN Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda. TYSABRI® natalizumabe. (2018).
57. IANNETA et al. Dynamic changes of MMP-9 plasma levels correlate with JCV reactivation and immune activation in natalizumab-treated multiple sclerosis patients. *Sci. Rep.* **9**, 1–9 (2019).
58. BIOGEN Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda. AVONEX® betainterferona 1a. (2017).
59. MERCK S.A. Rebif® betainterferona-1a recombinante. 1–12 (2014).
60. BAYER S.A. Betaferon® betainterferona 1b. (2016).
61. ASPEN Pharma Indústria Farmacêutica Ltda. IMURAN® azatioprina. 1–8 (2014).
62. WYETH. SOLU-MEDROL® succinato sódico de metilprednisolona. 1–6 (2018).
63. JACOBS et al. Intramuscular Interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in Multiple Sclerosis. *N. Engl. J. Med.* **343**, 898–904 (2000).
64. COMI et al. Effect of early interferon treatment on conversion to definite multiple sclerosis: A randomised study. *Lancet* **357**, 1576–1582 (2001).
65. COMI et al. Effect of glatiramer acetate on conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndrome (PreCISE study): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* **374**, 1503–1511 (2009).
66. COMI et al. Comparison of two dosing frequencies of subcutaneous interferon beta-1a in patients with a first clinical demyelinating event suggestive of multiple sclerosis (REFLEX): A phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Neurol.* **11**, 33–41 (2012).
67. KAPPOS et al. Treatment with interferon beta-1b delays conversion to clinically definite and McDonald MS in patients with clinically isolated syndromes. *Neurology* **67**, 1242–1249 (2006).
68. MILLER et al. Oral teriflunomide for patients with a first clinical episode suggestive of multiple sclerosis (TOPIC): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2014; *13* 977–86 *Publ.* doi:10.1016/S1474-4422(14)70191-7.
69. ZIEMSEN et al. Optimizing therapy early in multiple sclerosis: An evidence-based view. *Mult. Scler. Relat. Disord.* **4**, 460–469 (2015).
70. BANWELL et al. Safety and tolerability of interferon beta-1b in pediatric multiple sclerosis. *Neurology* **66**, 472–476 (2006).
71. TENENBAUM, SN; SEGURA, M. Interferon beta-1a treatment in childhood and juvenile-onset multiple sclerosis. 511–514 (2006).
72. GHEZZI et al. Long-term results of immunomodulatory treatment in children and adolescents with multiple sclerosis: The Italian experience. *Neurol. Sci.* **30**, 193–199 (2009).
73. ALROUGHANI et al. Relapse occurrence in women with multiple sclerosis during pregnancy in the new treatment era. *Neurology* **90**, e840–e846 (2018).
74. CONFAVREUX et al. Rate of pregnancy-related relapse in multiple sclerosis. *N. Engl. J. Med.* **339**, 285–291 (1998).
75. LORENZI, AR; FORD, H. Multiple sclerosis and pregnancy. *Neurol. Pregnancy Clin. Manag.* 214–221 (2012) doi:10.1201/b14988.
76. FINKELSZTEIN et al. What can we really tell women with multiple sclerosis regarding pregnancy? A systematic review and meta-analysis of the literature. *BJOG An Int. J. Obstet. Gynaecol.* **118**, 790–797 (2011).
77. Bio-Manguinhos. Betainterferona 1a Bio-Manguinhos Solução Injetável 22 mcg ou 44 mcg. 1–19 (2020).
78. CAI et al. Pretreatment data is highly predictive of liver chemistry signals in clinical trials. *Drug Des. Devel. Ther.* **6**, 359–369 (2012).
79. ANDRADE et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Drug-induced liver injury. *J. Hepatol.* **70**, 1222–1261 (2019).
80. ANNUNZIATA et al. Early synthesis and correlation of serum anti-thyroid antibodies with clinical parameters in multiple sclerosis. *J. Neurol. Sci.* **168**, 32–36 (1999).
81. COLES et al. Pulsed monoclonal antibody treatment and autoimmune thyroid disease in multiple sclerosis. **354**, 1691–1695 (1999).
82. DURELLI et al. Thyroid function and autoimmunity during interferon β -1b treatment: A multicenter prospective study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **86**, 3525–3532 (2001).
83. KARNI, A; ABRAMSKY, O. Association of MS with thyroid disorders. *Neurology* **53**, 883–885 (1999).
84. SEYFERT et al. Multiple sclerosis and other immunologic diseases. *Acta Neurol. Scand.* **81**, 37–42 (1990).
85. WALTHER, EU; HOHFELD, R. Multiple sclerosis: Side effects of interferon beta therapy and their management. *Neurology* **53**, 1622–1627 (1999).
86. BAYAS, A; RIECKMANN, P. Managing the adverse effects of interferon- β therapy in multiple sclerosis. *Drug Saf.* **22**, 149–159 (2000).
87. MOSES, H; BRANDES, D. Managing adverse effects of disease-modifying agents used for treatment of multiple sclerosis. *Curr. Med. Res. Opin.* **24**, 2679–2690 (2008).

88. LINKER, R; HAGHIKIA, A. Dimethyl fumarate in multiple sclerosis: latest developments, evidence and place in therapy. *Ther. Adv. Chronic Dis.* **7**, 198–207 (2016).
89. COHEN et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N. Engl. J. Med.* **362**, 402–415 (2010).
90. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos Esplanada. Relatório de Recomendação: Natalizumabe 300mg (Tysabri®) para Esclerose Múltipla Remitente-recorrente em segunda linha de tratamento. (2013).
91. Sormani, M. P. *et al.* Scoring treatment response in patients with relapsing multiple sclerosis. *Mult. Scler. J.* **19**, 605–612 (2013).
92. Huisman, E. *et al.* Systematic literature review and network meta-analysis in highly active relapsing-remitting multiple sclerosis and rapidly evolving severe multiple sclerosis. *BMJ Open* **7**, 1–10 (2017).
93. Shea, B. J. *et al.* AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ* (2017).
94. Barbin et al. Comparative efficacy of fingolimod vs natalizumab: A French multicenter observational study. *Neurology* **87**, 1066 (2016).
95. Baroncini, D. *et al.* Natalizumab versus fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis non-responding to first-line injectable therapies. *Mult. Scler.* **22**, 1315–1326 (2016).
96. Curti, E. *et al.* The real-world effectiveness of natalizumab and fingolimod in relapsing-remitting multiple sclerosis. An Italian multicentre study. *Mult. Scler. Relat. Disord.* **33**, 146–152 (2019).
97. Gajofatto, A., Bianchi, M. R., Deotto, L. & Benedetti, M. D. Are natalizumab and fingolimod analogous second-line options for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis? A clinical practice observational study. *Eur. Neurol.* **72**, 173–180 (2014).
98. Koch-Henriksen, N., Magyari, M., Sellebjerg, F. & Soelberg Sørensen, P. A comparison of multiple sclerosis clinical disease activity between patients treated with natalizumab and fingolimod. *Mult. Scler.* **23**, 234–241 (2017).
99. Preziosa, P. *et al.* Effects of Natalizumab and Fingolimod on Clinical, Cognitive, and Magnetic Resonance Imaging Measures in Multiple Sclerosis. *Neurotherapeutics* (2019) doi:10.1007/s13311-019-00781-w.
100. Prosperini, L. *et al.* Real-world effectiveness of natalizumab and fingolimod compared with self-injectable drugs in non-responders and in treatment-naïve patients with multiple sclerosis. *J. Neurol.* **264**, 284–294 (2017).
101. Totaro et al. Efficacy of Natalizumab and Fingolimod in Relapsing Remitting Multiple Sclerosis in Real World Clinical Setting. *J. Neurol. Neurophysiol.* **06**, (2015).
102. Frisell, T. *et al.* Comparative analysis of first-year fingolimod and natalizumab drug discontinuation among Swedish patients with multiple sclerosis. *Mult. Scler.* **22**, 85–93 (2016).
103. Braune, S., Lang, M. & Bergmann, A. Second line use of Fingolimod is as effective as Natalizumab in a German out-patient RRMS-cohort. *J. Neurol.* **260**, 2981–2985 (2013).
104. Kalincik, T. *et al.* Switch to natalizumab versus fingolimod in active relapsing-remitting multiple sclerosis. *Ann. Neurol.* **77**, 425–435 (2015).
105. Wells, G. *et al.* The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analysis [manuals and scales]. (2008).
106. Guyatt, G. H. *et al.* GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* **336**, (2008).
107. Geissbühler et al. Evaluation of pregnancy outcomes in patients with multiple sclerosis after fingolimod exposure. *Ther Adv Neurol Disord* **11**, 1–9 (2018).
108. Coyle, P. K. *et al.* Final results from the Betaseron (interferon β -1b) Pregnancy Registry: A prospective observational study of birth defects and pregnancy-related adverse events. *BMJ Open* **4**, 1–8 (2014).
109. Herbstritt, S. *et al.* Glatiramer acetate during early pregnancy: A prospective cohort study. *Mult. Scler.* **22**, 810–816 (2015).
110. Salminen, H. J., Leggett, H. & Boggild, M. Glatiramer acetate exposure in pregnancy: Preliminary safety and birth outcomes. *J. Neurol.* **257**, 2020–2023 (2010).
111. Nguyen, A. L. *et al.* Incidence of pregnancy and disease-modifying therapy exposure trends in women with multiple sclerosis: A contemporary cohort study. *Mult. Scler. Relat. Disord.* **28**, 235–243 (2019).
112. Fragoso, Y. D. *et al.* Long-term effects of exposure to disease-modifying drugs in the offspring of mothers with multiple sclerosis: A retrospective chart review. *CNS Drugs* **27**, 955–961 (2013).
113. Hellwig, K., Haghikia, A., Rockhoff, M. & Gold, R. Multiple sclerosis and pregnancy: Experience from a nationwide database in Germany. *Ther. Adv. Neurol. Disord.* **5**, 247–253 (2012).
114. Weber-Schoendorfer, C. & Schaefer, C. Multiple sclerosis, immunomodulators, and pregnancy outcome: A prospective observational study. *Mult. Scler.* **15**, 1037–1042 (2009).
115. Lu et al. Perinatal outcomes in women with multiple sclerosis exposed to disease-modifying drugs. *Mult. Scler. J.* **18**, 460–467 (2012).
116. Ebrahimi, N. *et al.* Pregnancy and fetal outcomes following natalizumab exposure in pregnancy. A prospective, controlled observational study. *Mult. Scler. J.* **21**, 198–205 (2015).
117. Karlsson, G. *et al.* Pregnancy outcomes in the clinical development program of fingolimod in multiple sclerosis. *Neurology* **82**, 674–680 (2014).

118. Fragoso, Y. D. *et al.* The effects of long-term exposure to disease-modifying drugs during pregnancy in multiple sclerosis. *Clin. Neurol. Neurosurg.* **115**, 154–159 (2013).
119. Boskovic, R., Wide, R., Wolpin, J., Bauer, D. J. & Koren, G. The reproductive effects of beta interferon therapy in pregnancy: A longitudinal cohort. *Neurology* **65**, 807–811 (2005).

RETIFICAÇÃO

No Anexo I da Portaria GM/MS nº 3.612, de 15 de dezembro de 2021, publicada no Diário Oficial da União (DOU) nº 241, de 23 de dezembro de 2021, Seção 1, páginas 512 e 513,

Onde se lê:

UF	IBGE	MUNICÍPIO	CNES	GESTÃO	Nº PROPOSTA SAIPS	DESCRIÇÃO	CÓDIGO E DESCRIÇÃO DO INCENTIVO	AMAZÔNIA LEGAL	NUP-SEI	VALOR ANUAL
GO	520995	INDIARA	6870856	MUNICIPAL	148269	USA	82.51 - CENTRAL DE REGULAÇÃO DAS URGÊNCIAS SAMU 192 E UNIDADES MÓVEIS QUALIFICADAS	NÃO	25000.065107/2017-81	R\$ 105.528,00
GO Total										R\$ 105.528,00

Leia-se:

UF	IBGE	MUNICÍPIO	CNES	GESTÃO	Nº PROPOSTA SAIPS	DESCRIÇÃO	CÓDIGO E DESCRIÇÃO DO INCENTIVO	AMAZÔNIA LEGAL	NUP-SEI	VALOR ANUAL
GO	520995	INDIARA	6870856	MUNICIPAL	148269	USB	82.51 - CENTRAL DE REGULAÇÃO DAS URGÊNCIAS SAMU 192 E UNIDADES MÓVEIS QUALIFICADAS	NÃO	25000.065107/2017-81	R\$ 105.528,00
GO Total										R\$ 105.528,00

RETIFICAÇÃO

No art. 2º da Portaria GM/MS nº 3.777, de 21 de dezembro de 2021, publicada no Diário Oficial da União (DOU) nº 241, de 23 de dezembro de 2021, Seção 1, página 518, onde se lê: "no montante de R\$ 46.272.000,00 (quarenta e seis milhões duzentos e setenta e dois mil reais)", leia-se: "no montante de R\$ 29.808.000,00 (vinte e nove milhões, oitocentos e oito mil reais)".

SECRETARIA DE ATENÇÃO ESPECIALIZADA À SAÚDE

PORTARIA CONJUNTA Nº 1, DE 7 DE JANEIRO DE 2022

Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Esclerose Múltipla.

O SECRETÁRIO DE ATENÇÃO ESPECIALIZADA À SAÚDE e o SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE, no uso das atribuições,

Considerando a necessidade de se atualizarem os parâmetros sobre a Esclerose Múltipla no Brasil e diretrizes nacionais para diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos indivíduos com esta doença;

Considerando que os protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas são resultado de consenso técnico-científico e são formulados dentro de rigorosos parâmetros de qualidade e precisão de indicação;

Considerando o Registro de Deliberação Nº 676/2021 e o Relatório de Recomendação nº 680 - Novembro de 2021 da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), a atualização da busca e avaliação da literatura; e

Considerando a avaliação técnica do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE/MS), do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos (DAF/SCTIE/MS) e do Departamento de Atenção Especializada e Temática (DAET/SAES/MS), resolvem:

Art. 1º Fica aprovado o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Esclerose Múltipla.

Parágrafo único. O Protocolo objeto deste artigo, que contém o conceito geral da Esclerose Múltipla, critérios de diagnóstico, critérios de inclusão e de exclusão, tratamento e mecanismos de regulação, controle e avaliação, disponível no sítio <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt>, é de caráter nacional e deve ser utilizado pelas Secretarias de Saúde dos Estados, do Distrito Federal e dos Municípios na regulação do acesso assistencial, autorização, registro e ressarcimento dos procedimentos correspondentes.

Art. 2º É obrigatória a identificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso de medicamento ou medicamento preconizados para o tratamento da Esclerose Múltipla.

Art. 3º Os gestores estaduais, distrital e municipais do SUS, conforme a sua competência e pactuações, deverão estruturar a rede assistencial, definir os serviços referenciais e estabelecer os fluxos para o atendimento dos indivíduos com essa doença em todas as etapas descritas no anexo a esta Portaria, disponível no sítio citado no parágrafo único do art. 1º.

Art. 4º Fica revogada a Portaria nº 3/SAES e SCTIE/MS, de 05 de fevereiro de 2021, publicada no Diário Oficial da União nº 31, de 17 de fevereiro de 2021, seção 1, páginas 88.

Art. 5º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

SERGIO YOSHIMASA OKANE
Secretário de Atenção Especializada à Saúde

HÉLIO ANGOTTI NETO
Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde

PORTARIA CONJUNTA Nº 2, DE 11 DE JANEIRO DE 2022

Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Raquitismo e Osteomalácia.

O Secretário de Atenção Especializada à Saúde e o Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, no uso de suas atribuições,

Considerando a necessidade de se atualizarem os parâmetros sobre o Raquitismo e Osteomalácia no Brasil e diretrizes nacionais para diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos indivíduos com esta doença;

Considerando que os protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas são resultado de consenso técnico-científico e são formulados dentro de rigorosos parâmetros de qualidade e precisão de indicação;

Considerando o Registro de Deliberação nº 688/2021 e o Relatório de Recomendação nº 692 - Dezembro de 2021 da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), a atualização da busca e avaliação da literatura; e

Considerando a avaliação técnica do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE/MS), do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos (DAF/SCTIE/MS) e do Departamento de Atenção Especializada e Temática (DAET/SAES/MS), resolvem:

Art. 1º Fica aprovado o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Raquitismo e Osteomalácia.

Parágrafo único. O Protocolo objeto deste artigo, que contém o conceito geral do Raquitismo e Osteomalácia, critérios de diagnóstico, critérios de inclusão e de exclusão, tratamento e mecanismos de regulação, controle e avaliação, disponível no sítio <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt>, é de caráter nacional e deve ser utilizado pelas Secretarias de Saúde dos Estados, do Distrito Federal e dos Municípios na regulação do acesso assistencial, autorização, registro e ressarcimento dos procedimentos correspondentes.

Art. 2º É obrigatória a identificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso de medicamento ou medicamento preconizados para o tratamento do Raquitismo e Osteomalácia.

Art. 3º Os gestores estaduais, distrital e municipais do SUS, conforme a sua competência e pactuações, deverão estruturar a rede assistencial, definir os serviços referenciais e estabelecer os fluxos para o atendimento dos indivíduos com essa doença em todas as etapas descritas no anexo a esta Portaria, disponível no sítio citado no parágrafo único do art. 1º.

Art. 4º Fica revogada a Portaria SAS/MS nº 451, de 29 de abril de 2016, publicada no Diário Oficial da União (DOU) nº 82, de 02 de maio de 2016, seção 1, páginas 53.

Art. 5º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

SERGIO YOSHIMASA OKANE
Secretário de Atenção Especializada à Saúde

HÉLIO ANGOTTI NETO
Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde

PORTARIA CONJUNTA Nº 3, DE 18 DE JANEIRO DE 2022

Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Atrofia Muscular Espinhal 5q tipos 1 e 2.

O SECRETÁRIO DE ATENÇÃO ESPECIALIZADA À SAÚDE e o SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE, no uso de suas atribuições,

Considerando a necessidade de se atualizarem os parâmetros sobre a Atrofia Muscular Espinhal 5q tipos 1 e 2 e no Brasil e diretrizes nacionais para diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos indivíduos com esta doença;

Considerando que os protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas são resultado de consenso técnico-científico e são formulados dentro de rigorosos parâmetros de qualidade e precisão de indicação;

Considerando o Registro de Deliberação nº 687/2021 e o Relatório de Recomendação nº 691 - Dezembro de 2021 da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), a atualização da busca e avaliação da literatura; e

Considerando a avaliação técnica do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE/MS), do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos (DAF/SCTIE/MS) e do Departamento de Atenção Especializada e Temática (DAET/SAES/MS), resolvem:

Art. 1º Fica aprovado o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Atrofia Muscular Espinhal 5q tipos 1 e 2.

Parágrafo único. O Protocolo objeto deste artigo, que contém o conceito geral da Atrofia Muscular Espinhal 5q tipos 1 e 2, critérios de diagnóstico, critérios de inclusão e de exclusão, tratamento e mecanismos de regulação, controle e avaliação, disponível no sítio <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt>, é de caráter nacional e deve ser utilizado pelas Secretarias de Saúde dos Estados, do Distrito Federal e dos Municípios na regulação do acesso assistencial, autorização, registro e ressarcimento dos procedimentos correspondentes.

Art. 2º É obrigatória a identificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso de medicamento ou medicamento preconizados para o tratamento da Atrofia Muscular Espinhal 5q tipos 1 e 2.

Art. 3º Os gestores estaduais, distrital e municipais do SUS, conforme a sua competência e pactuações, deverão estruturar a rede assistencial, definir os serviços referenciais e estabelecer os fluxos para o atendimento dos indivíduos com essa doença em todas as etapas descritas no anexo a esta Portaria, disponível no sítio citado no parágrafo único do art. 1º.

Art. 4º Fica revogada a Portaria Conjunta nº 15/SAES e SCTIE/MS, de 22 de outubro de 2019, publicada no Diário Oficial da União (DOU) nº 206, de 23 de outubro de 2019, seção 1, página 47.

Art. 5º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

SERGIO YOSHIMASA OKANE
Secretário de Atenção Especializada à Saúde

HÉLIO ANGOTTI NETO
Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde

SECRETARIA DE ATENÇÃO PRIMÁRIA À SAÚDE

RETIFICAÇÃO

Na portaria GAB/SAPS nº 3, de 20 de janeiro de 2022, publicada no Diário Oficial da União nº 15, de 21 de janeiro de 2022, Seção 1, página 198.

Onde se lê:

PORTARIA GAB/SAPS Nº 3, DE 20 DE JANEIRO DE 2022

Leia-se:

PORTARIA GAB/SAPS Nº 3, DE 12 DE JANEIRO DE 2022



Nº 748

Junho de 2022

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

Brasília – DF

2022

2022 Ministério da Saúde.

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde

Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias em Saúde

Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde

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

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-3466

Site: <http://conitec.gov.br/>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do Relatório

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

Elaboração da Análise Crítica

Henry Dan Kiyomoto - CMATS/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Monitoramento do Horizonte Tecnológico

Laís Lessa Neiva Pantuzza – CGITIS/DGITIS/SCTIE/MS

Coordenação

Priscila Gebrim Louly - CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Supervisão

Clementina Corah Lucas Prado - DGITIS/SCTIE/MS

Vania Cristina Canuto Santos - DGITIS/SCTIE/MS

MARCO LEGAL

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

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

Em seu art. 19-R, a legislação prevê que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem. Ou seja, a partir do momento em que o demandante protocola um pedido de análise para a Conitec, até a decisão final, o prazo máximo é de 270 (duzentos e setenta) dias.

A estrutura de funcionamento da Conitec é composta por Plenário e Secretaria-Executiva, definidas pelo Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, que regulamenta, também, suas competências, seu funcionamento e seu processo administrativo. A gestão e a coordenação das atividades da Conitec, bem como a emissão do relatório de recomendação sobre as tecnologias analisadas são de responsabilidade da Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE/MS).

O Plenário é composto por 13 (treze) membros: representantes de cada uma das 07 (sete) Secretarias do Ministério da Saúde – sendo o presidente do Plenário, o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) – e 01 (um) representante das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa; Agência Nacional de Saúde Suplementar – ANS; Conselho Nacional de Saúde – CNS; Conselho Nacional de Secretários de Saúde – Conass; Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde – Conasems; e Conselho Federal de Medicina - CFM.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas no relatório final da Conitec, que é encaminhado ao Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

O Decreto nº 7.646/2011 estipulou o prazo de 180 (cento e oitenta) dias para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas ao SUS e a efetivação de sua oferta à população brasileira.

AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

De acordo com o Decreto nº 9.795/2019, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto

orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que tem como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população¹.

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

Dessa forma, as demandas elegíveis para a avaliação pelo DGITIS são aquelas que constam no Decreto nº 7.646/2011 e devem ser baseadas nos estudos apresentados no Quadro 1 que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

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

Tipo de Estudo	Descrição
Revisão Sistemática com ou sem meta-análise	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Parecer Técnico-científico	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Avaliação econômica completa (estudos de custo-efetividade, custo-utilidade, custo-minimização e custo-benefício)	Estudo que avalia a eficiência da tecnologia em saúde, por meio de análise comparativa que pondera os custos dos recursos aplicados e os desfechos em termos de saúde
Análise de Impacto Orçamentário	Estudo que avalia o incremento ou redução no desembolso relacionado à incorporação da tecnologia em saúde
Monitoramento do Horizonte Tecnológico	a) Alertas: Estudos que avaliam uma tecnologia nova ou emergente para uma condição clínica. b) Informes: Estudos detalhados que apresentam o cenário de potenciais medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para uma condição clínica. c) Seções de MHT nos relatórios de recomendação: Estudos que apontam os medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para a condição clínica abordada nos relatórios de recomendação de medicamentos em análise pela Conitec.

As tecnologias a serem avaliadas devem ser relevantes para o cidadão e para o sistema de saúde. Destaca-se que não compete ao DGITIS a realização de estudos epidemiológicos primários, que objetivam avaliar a incidência e prevalência de determinada condição clínica; avaliação de desempenho de tecnologias; e estudos que visam a regulação sanitária ou precificação das tecnologias.

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

TABELA

Tabela 1 - Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) elaborada pelo demandante.	14
Tabela 2. Perfil de evidências sobre a eficácia do tratamento de pacientes com EMRR altamente ativa com cladribina, comparado a natalizumabe, a partir da metodologia GRADE. Elaboração própria, a partir de GRADE handbook(39). .24	24
Tabela 3. Custo de aquisição de medicamentos.	26
Tabela 4. Parâmetros gerais.	26
Tabela 5. Resultados da avaliação econômica conduzida pelo demandante.	27
Tabela 6. Comprimidos de cladribina por peso e semana de tratamento (bula)	27
Tabela 7. Padrão de uso de recursos e custos do monitoramento	28
Tabela 8. Custo do manejo de eventos adversos.....	28
Tabela 9. Resultados da análise de custo-minimização realizada pelo demandante (Cenário base).....	29
Tabela 10. Parâmetros avaliados em análise de sensibilidade univariada.....	29
Tabela 11. Dados históricos – pacientes tratados com natalizumabe (2016-2020).	31
Tabela 12. Projeção da população elegível (Ano 1 - 5).....	31
Tabela 13. Participação de mercado global (virgens de tratamento + tratados).	32
Tabela 14. Impacto orçamentário (em R\$) realizado pelo demandante.	33
Tabela 15 - Contribuições técnico-científicas da consulta pública nº 23/2022, de acordo com a origem.	38
Tabela 16 - Características demográficas dos participantes da consulta pública nº 23/2022, no formulário técnico-científico.	39
Tabela 17. Resultados da análise de custo-minimização, considerando taxa de desconto de 5%, produzido pelo demandante	43
Tabela 18. Estimativa do número de pacientes em uso de natalizumabe e de cladribina no SUS (2023 a 2027), elaborado pelo demandante.....	43
Tabela 19. Estimativa do impacto orçamentário da incorporação da cladribina no SUS (2023 a 2027), elaborado pelo demandante.	44
Tabela 20. Contribuições de experiência ou opinião da consulta pública nº 23/2022, de acordo com a origem.....	44
Tabela 21. Características demográficas dos participantes da consulta pública nº 23/2022, no formulário de experiência ou opinião.....	45

QUADRO

Quadro 1. Critérios de McDonald 2017 (revisado e adaptado). Traduzido de Thompson e cols., 2017(14) e retirado do PCDT-EM(13).	11
---	----

Quadro 2. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.	15
Quadro 3 - Preço da tecnologia proposta pelo demandante.	19
Quadro 4 - Avaliação da Secretaria-Executiva da Conitec sobre os estudos apresentados pelo demandante.	15
Quadro 5. Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante.....	25

FIGURA

Figura 1. Algoritmo terapêutico da EM. Ministério da Saúde, 2021, retirado do PCDT de EM(29).....	14
Figura 2. Fluxograma de seleção dos estudos conduzida pelo demandante. Reproduzido a partir do dossiê do demandante, Merck.....	15
Figura 3. Diagrama de tornado: Cladribina vs. natalizumabe.	30
Figura 4. Nuvem de palavras produzida através das descrições advindas das contribuições da consulta pública.....	48

Sumário

1.	APRESENTAÇÃO	6
2.	CONFLITOS DE INTERESSE	6
3.	RESUMO EXECUTIVO	7
4.	INTRODUÇÃO.....	10
	4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença	10
	4.2 Tratamento recomendado.....	13
5.	FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA	15
	5.1 Preço proposto para incorporação	19
6.	EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	14
	6.1 Evidências apresentadas pelo demandante	14
	6.2 Evidência Clínica	16
	6.3 Certeza geral das evidências (GRADE).....	18
7.	EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS.....	24
	7.1 Avaliação econômica	24
	7.2 Impacto orçamentário	31
8.	RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS	33
9.	MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO.....	34
10.	PESPECTIVA DO PACIENTE	34
11.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	36
12.	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC.....	37
13.	CONTRIBUIÇÕES CONSULTA PÚBLICA	37
	12.1 Contribuições técnico-científicas	38
	12.2 Contribuições sobre experiência ou opinião	44
	12.3 Avaliação global das contribuições.....	49
13	RECOMENDAÇÃO FINAL.....	49
14	DECISÃO	50
15	REFERÊNCIAS	43
16	ANEXOS	46

1. APRESENTAÇÃO

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

2. CONFLITOS DE INTERESSE

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

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Cladribina oral (Mavenclad®)

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

Demandante: Merck S.A.

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

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

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

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

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

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

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

Perspectiva do paciente: A chamada pública de número 51/2021 para participar da Perspectiva do Paciente sobre o tema foi aberta de 13/09/2021 a 27/09/2021 e quarenta e duas pessoas se inscreveram. A indicação dos representantes titular e suplente para fazer o relato da experiência foi feita a partir de sorteio realizado em plataforma digital com transmissão em tempo real acessível a todos os inscritos. No relato, a participante descreveu como o uso do medicamento em avaliação teve bons resultados no seu caso, destacando a comodidade do uso e a ausência de efeitos adversos.

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

Recomendação Preliminar: o Plenário da Conitec, em sua 106ª Reunião Ordinária, no dia 09 de março de 2022, deliberou que a matéria fosse disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação, da cladribina oral para o tratamento de primeira linha da esclerose múltipla remitente-recorrente de pacientes com alta atividade da doença com opção de tratamento de natalizumabe no SUS. Os membros da Conitec consideraram que a evidência científica ainda é inconsistente, que há problemas na análise econômica e que mesmo subestimada é uma tecnologia dominada, dada a opção de uso do natalizumabe.

Consulta Pública: Houve 1008 opiniões sobre a recomendação preliminar da Conitec, sendo 347 pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 661 pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. Sendo que 1 concordou e 1007 discordaram. As 1007 contribuições foram avaliadas por descreverem os motivos de sua opinião em relação à recomendação inicial da Conitec. Os assuntos abordados pelos participantes foram: carga da doença da esclerose múltipla, preço do medicamento, acesso à saúde pelo SUS, pouco efeito colateral, facilidade na posologia e planejamento familiar.

Recomendação Final: o Plenário da Conitec, em sua 109ª Reunião Ordinária, no dia 09 de junho de 2022, deliberou por maioria simples, recomendar a não incorporação da cladribina oral para o tratamento de pacientes com esclerose múltipla remitente recorrente altamente ativa no SUS. Os membros da Conitec consideraram que não há evidência suficiente de que a cladribina oral seja similar ao natalizumabe e após discussão das contribuições públicas e nova proposta econômica

do demandante, e a incerteza poderia ter impacto orçamentário incerto no SUS. Por fim, foi assinado o Registro de Deliberação nº 745/2022.

Decisão: Não incorporar a cladribina oral para o tratamento de primeira linha de pacientes com esclerose múltipla remitente/recorrente altamente ativa, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS conforme a Portaria nº 66, publicada no Diário Oficial da União nº 129, seção 1, página 77, em 11 de julho de 2022.

4. INTRODUÇÃO

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

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

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

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

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

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

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

Número de surtos ^(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) Disseminação no tempo demonstrada por: <ul style="list-style-type: none"> • Novo surto ou • Ressonância Magnética ^(e) • 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.

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

1. Doença recidivante

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

2. Doença progressiva

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

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

Este fenótipo, EMRR, caracteriza-se por períodos de surto, seguidos de recuperação total ou parcial, com acúmulo de déficits e sequelas. A frequência de surtos pode variar, mas em geral não ultrapassa 1,5 surtos por ano, mas as

altamente ativas apresentam mais surtos ao longo do ano. Em média, os sintomas durante o surto duram pelo menos 24 horas(17).

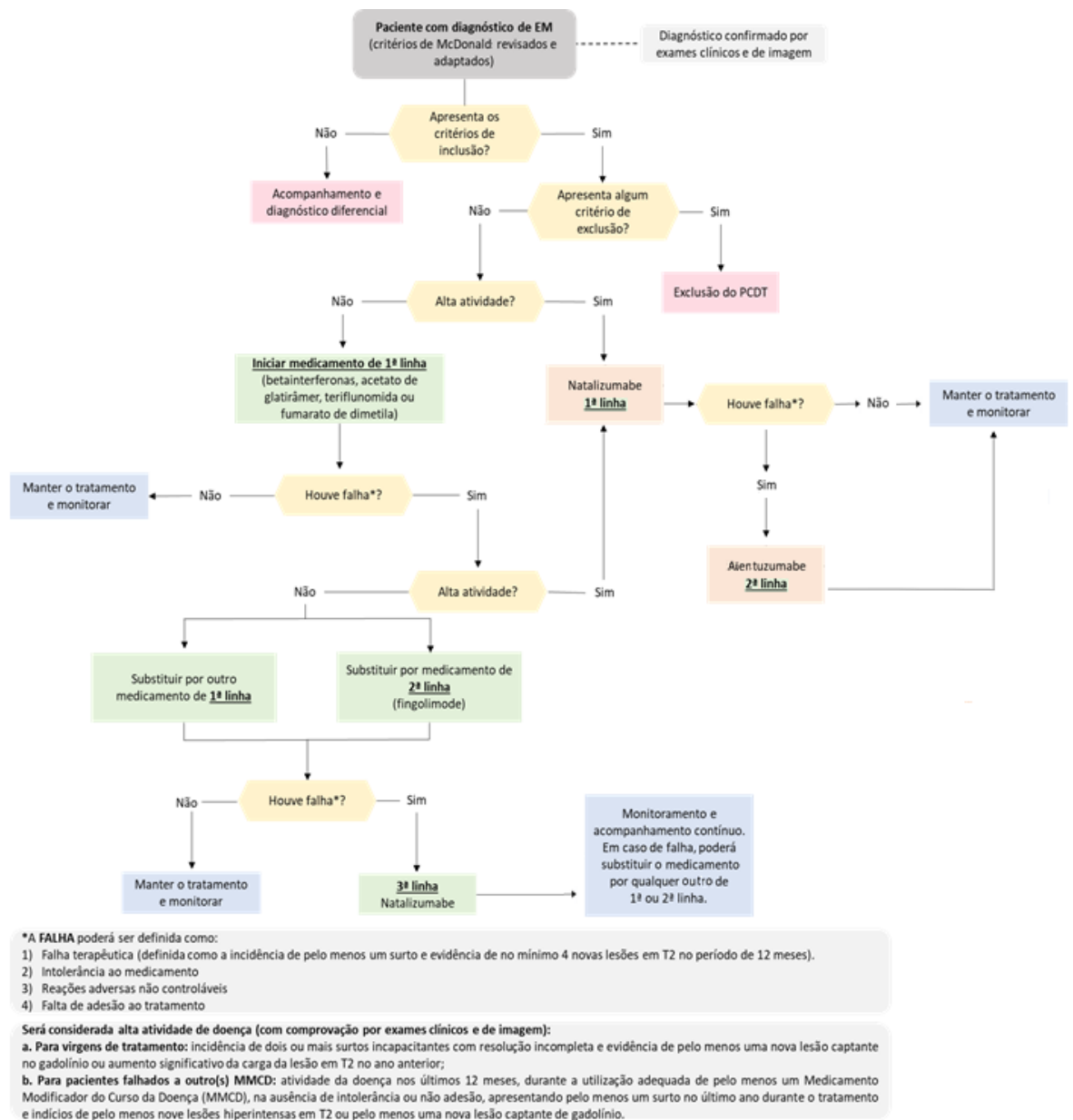
No Brasil, um levantamento realizado do DATASUS, estimou-se a proporção, de EMRR altamente-ativa, foi de 11%(18), prevalência não muito distante dos resultados de um estudo da Alemanha, que indicou EERR altamente ativa em 8,5%(19).

4.2 Tratamento recomendado

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

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

Figura 1. Algoritmo terapêutico da EM. Ministério da Saúde, 2021, retirado do PCDT de EM(29).



No contexto do SUS, o tratamento em primeira linha desses pacientes baseia-se apenas no uso de natalizumabe, medicamento com apresentação infusional, e que apesar de bem tolerado, possui risco de desenvolvimento de leucoencefalopatia multifocal progressiva (LEMP, o que pode limitar seu uso(30). Os casos de LEMP estão relacionados a infecção por vírus JC (John Cunningham) que se reativa durante o tratamento com natalizumabe, por isso é necessário testar a presença de anticorpos anti-JCV (John Cunningham virus) antes de iniciar o tratamento com este fármaco, além de considerar os riscos de utilizá-lo em pacientes soropositivos(31). Um estudo no Brasil(32), estimou que cerca de metade dos pacientes (51,2%) em uso de natalizumabe no Brasil são soropositivos JCV e estão sob risco de desenvolver LEMP. Neste estudo, os 168 pacientes analisados, com duração média do uso de natalizumabe de $11,2 \pm 6,2$ meses (intervalo, 1-44 meses). Durante o período da análise dos dados do estudo não houve nenhum caso de LEMP relatado.

Além disso, destaca-se que o medicamento, natalizumabe, como um medicamento injetável, necessita de infusão mensal em ambiente hospitalar e prevê uma alta carga de monitoramento que requer a realização de RNM de encéfalo no mínimo a cada 6 meses, repetição do teste anti-JCV e reavaliações clínicas periódicas, visando a identificação precoce dos sinais de LEMP(31).

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

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

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

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

Quadro 2. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.

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, uma no início do primeiro mês e outra no início do segundo mês do respectivo ano de tratamento. Cada semana de tratamento consiste em 4 ou 5 dias nos quais o paciente recebe 10 mg ou 20 mg (um ou dois comprimidos) como dose única diária, em função do peso corporal.
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(33)

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

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

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

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

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

Eventos adversos: As reações adversas mais clinicamente relevantes relatadas em pacientes com EM que receberam cladribina na dose cumulativa recomendada de 3,5 mg/kg durante 2 anos nos estudos clínicos foram linfopenia e *Herpes zoster*. A incidência de *Herpes zoster* foi mais elevada durante o período de linfopenia de grau 3 ou 4 (< 500 a 200 células/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 em um período de 9 meses. Para diminuir o risco de linfopenia grave, as contagens de linfócitos devem ser realizadas antes, durante e depois do tratamento com cladribina (ver “Advertências e precauções”) e seguidos rigorosamente os critérios para início e continuação do tratamento com cladribina (ver “Posologia”).

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

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

5.1 Preço proposto para incorporação

Quadro 3 - Preço da tecnologia proposta pelo demandante.

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

¹ Preço apresentado pelo demandante em seu dossiê;

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

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).

6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

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

6.1 Evidências apresentadas pelo demandante

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

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

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

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

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

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

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

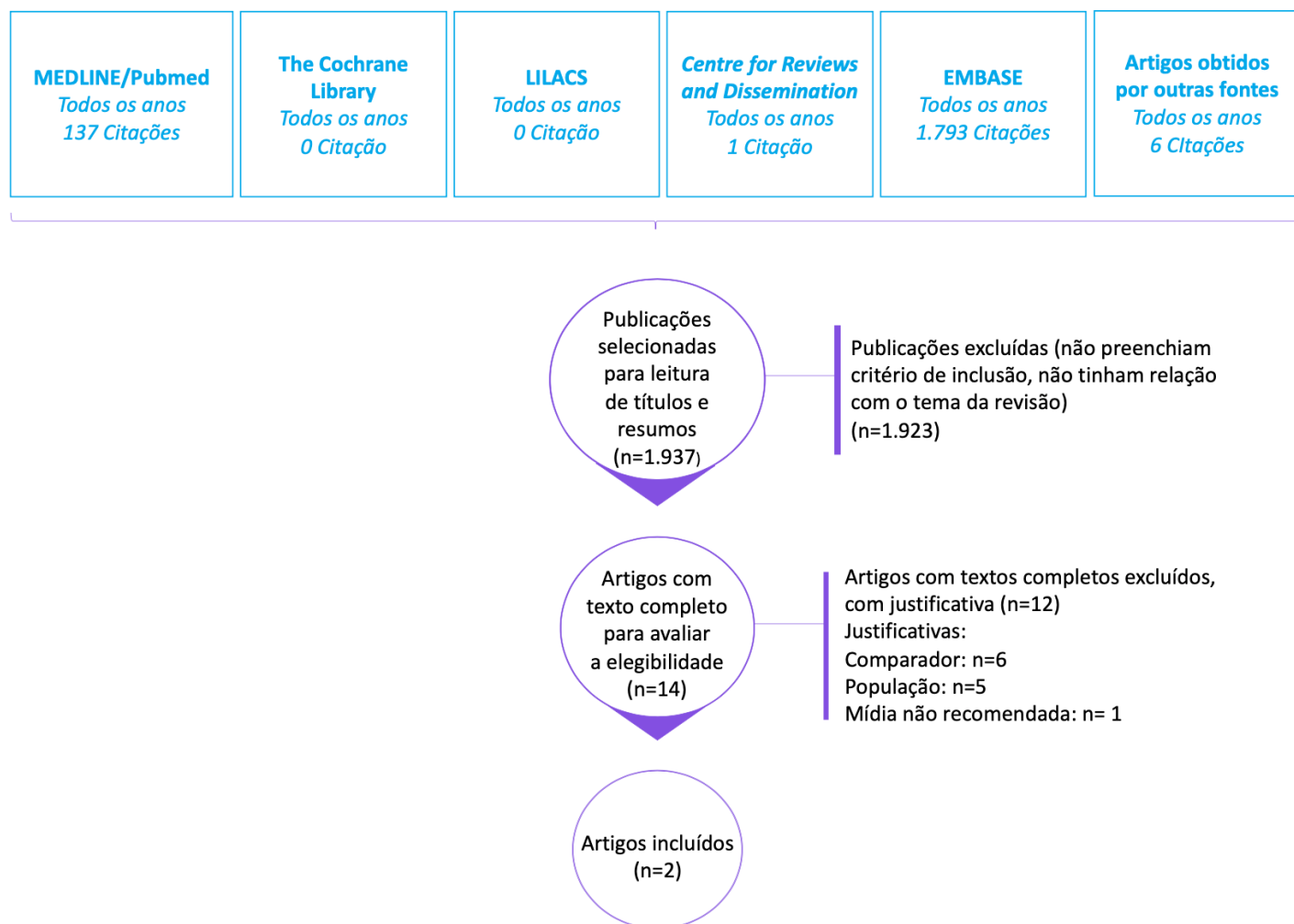


Figura 2. Fluxograma de seleção dos estudos conduzida pelo demandante. Reproduzido a partir do dossiê do demandante, Merck.

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

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

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

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

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

6.2 Evidência Clínica

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

Siddiqui e cols., 2018 (35)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Berardi e cols., 2019(36)

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

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

Em relação ao desfecho progressão da incapacidade sustentada em três e seis meses, cladribina não se mostrou diferente do natalizumabe, *hazard ratio* (HR) 0,97 [ICr 95%: 0,058 a 1,63]) e HR 1,080 [ICr 95%: 0,530 a 2,215]),

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

6.3 Certeza geral das evidências (GRADE)

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

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

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

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

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

^a Não há dados, mostrados, da heterogeneidade calculada

^b A comparação é indireta e baseada em 2 estudos. Desta forma o ICr95% ficaram largos

7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

7.1 Avaliação econômica

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

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

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

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

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

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

Tabela 3. Custo de aquisição de medicamentos.

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

*Preço proposto para incorporação

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

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

Tabela 4. Parâmetros gerais.

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

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

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

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

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

Tabela 5. Resultados da avaliação econômica conduzida pelo demandante.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Tabela 8. Custo do manejo de eventos adversos

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

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

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

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

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

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

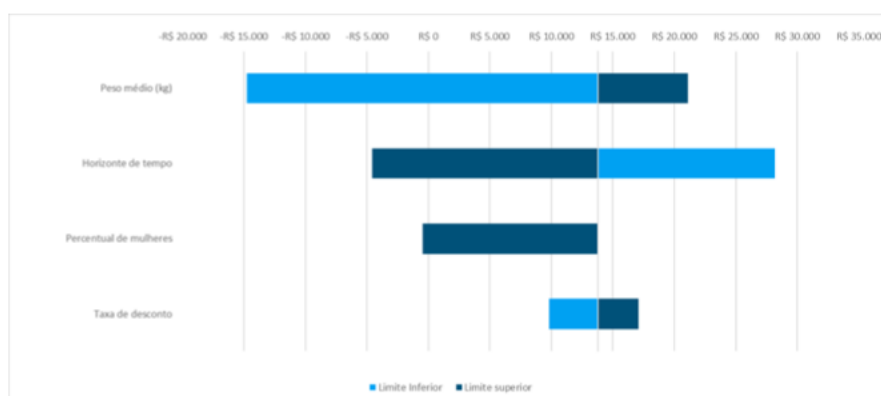
Tabela 10. Parâmetros avaliados em análise de sensibilidade univariada.

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

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

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

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



7.2 Impacto orçamentário

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

8. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

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

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

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

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

9. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de se localizar medicamentos potenciais para o tratamento da esclerose múltipla remitente-recorrente (EMRR) altamente ativa. A busca foi realizada em fevereiro de 2022, utilizando-se as seguintes estratégias de busca:

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

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

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

10. PERSPECTIVA DO PACIENTE

Foi aberta chamada pública para inscrição de participantes para a Perspectiva do Paciente de 13/09/2021 a 27/09/2021. Quarenta e duas pessoas se inscreveram e os relatores titular e suplente foram definidos a partir de sorteio realizado em plataforma digital com transmissão em tempo real acessível a todos os inscritos.

A participante declara não ter vínculo com a indústria e inicia seu relato informando que tem 25 anos, é casada e se formou na faculdade há um ano e meio. Ela conta que a doença começou a se manifestar há cerca de cinco anos, quando, ao usar desodorante nas axilas, não mais sentia a sensação de frio provocada pelo antitranspirante. De todo modo, ela não procurou saber o que causava aquilo e não teve mais preocupações, já que os episódios ocorriam por um tempo, cessavam e depois retornavam. Posteriormente, ela começou a namorar e seu namorado morava em outro estado. Durante uma viagem que fez para visitá-lo, perdeu toda a sensibilidade do lado direito do corpo. Naquele momento foi ao hospital e chegaram a cogitar que seu caso se tratava de um Acidente Vascular Cerebral (AVC), o que demandaria internação. Ali foi submetida a uma série de exames e a uma consulta com um cardiologista, que não constatou qualquer problema no coração. Ela voltou para sua cidade e naquele momento os sintomas cessaram.

Alguns meses depois, novos sintomas apareceram e a orientação médica foi de tratá-los como labirintite, ainda que nunca houvesse recebido tal diagnóstico. De todo modo, não teve maiores preocupações, já que sua avó tinha essa condição de saúde.

Posteriormente, foi fazer uma apresentação de trabalho, quando começou a perder o movimento dos olhos e não conseguia sequer olhar para o lado. A seguir, começou a ter visão dupla e o quadro foi piorando, o que fez com que fosse com sua família a um oftalmologista. Nesse atendimento, observou-se que a visão dupla se manifestava apenas quando os dois olhos estavam abertos, ou seja, quando um estava vedado, a visão se normalizava. O médico que a atendeu disse que provavelmente sua questão era neurológica, já que não havia nenhum problema ocular, e solicitou a realização de uma tomografia. No mesmo dia ela foi para o hospital e fez a tomografia, porém a ressonância magnética só poderia ser feita dois dias depois, o que fez com que fosse internada. Com a realização da ressonância, chegou-se ao diagnóstico de EM e foi constatada uma série de lesões cerebrais. Por causa disso, ela precisou ficar uma semana internada para ser tratada.

A médica responsável por seu tratamento à época sugeriu que ela procurasse um profissional médico em Belo Horizonte (MG), capital do estado. Ela, então, buscou os especialistas em EM na capital e escolheu uma profissional que a acompanha há cerca de dois anos. Essa médica constatou que ela já tinha mais de 15 lesões cerebrais e mais de três surtos em menos de um ano, de forma que já se podia concluir que se tratava de um caso de EMRR altamente ativa. Além disso, depois do episódio da visão dupla, sua visão não voltou a ser exatamente como era antes, o que já demonstrava ser uma “sequela”.

Diante do exposto, a médica colocou como possibilidades a condução do tratamento via SUS e via plano de saúde. Na primeira opção, o tratamento se iniciaria com um medicamento “mais fraco” e, caso falhasse, outros medicamentos seriam indicados. No entanto, por se tratar de um caso de EMRR altamente ativa, já se sabia que os medicamentos inicialmente oferecidos não teriam um bom resultado. O mesmo problema ocorreria no caso da segunda alternativa, já que ela também precisaria iniciar o tratamento com um medicamento mais fraco para comprovar que ele não surtiu efeito. Com isso, a participante foi ficando angustiada, pois já havia visto na internet e nas mídias sociais falas de pacientes na sua faixa de idade que teriam começado o tratamento com medicamentos de “alta eficácia” e que obtiveram bons resultados.

Ela, então, questionou sua médica acerca de qual medicamento ela escolheria, se estivesse na sua situação. Diante da pergunta, a médica teria dito que, dentro dos medicamentos de maior eficácia, ela escolheria a cladribina. As justificativas seriam as seguintes: seriam só cinco comprimidos por ano, nos dois primeiros anos, sem necessidade de medicamento no terceiro e quarto ano, o que diminuiria a ocorrência e a gravidade dos efeitos adversos, bem como evitaria o uso de medicamentos injetáveis. A paciente relata que se sente muito desconfortável com injeções e que já havia solicitado que o medicamento indicado não fosse administrado dessa maneira.

Ela conta que acompanhou casos de pessoas que faziam uso semanal de medicamentos injetáveis e soube que tinham muitos efeitos adversos. . Sendo assim, a médica prescreveu a cladribina. Contudo, o medicamento não estava disponível no SUS e o seu plano de saúde também não o oferecia. Devido a isso, ela precisou pedir dinheiro emprestado para fazer o primeiro ano de tratamento e solicitou o acesso ao medicamento por via judicial. No segundo ano, ela obteve o medicamento por essa via.

Além disso, a participante falou sobre o contato com outras pessoas com EM e deu o exemplo de uma amiga que fazia uso do natalizumabe (administrado na veia) e que agora não consegue mais usá-lo, pois suas veias estão muito finas, o que inviabiliza a aplicação. Dessa forma, essa paciente fica sem alternativas terapêuticas, visto que não há no SUS um medicamento que seja efetivo no seu caso e que não seja administrado na veia.

Ela segue falando do exemplo dessa amiga, que tem a mesma idade que ela e já está aposentada por invalidez devido à forte progressão da doença. Nesse sentido, questiona o porquê de não se iniciar o tratamento com a melhor alternativa terapêutica, de modo a evitar que os danos causados pela doença venham com tamanha intensidade e em tão curto prazo.

O Plenário questionou a participante sobre o tempo em que usa a cladribina e a resposta foi dezembro de 2020. Ela explicou que usou o medicamento em dezembro de 2020, janeiro de 2021, dezembro de 2021 e janeiro de 2022, quando o ciclo se encerrou. No terceiro e quartos anos permanecerá sem fazer uso do medicamento e diz que pretende engravidar nesse período, já que não precisará usar a medicação e estará protegida da ocorrência de novos surtos. Quando questionada sobre a quantidade de comprimidos usados, relatou que tomou onze comprimidos no primeiro ano e dez comprimidos no segundo ano. Perguntaram ainda sobre os efeitos adversos e a participante respondeu que não teve nenhum e que, inclusive, se casou e viajou por todo o Brasil (o marido é caminhoneiro) e não precisou se preocupar com a necessidade do uso frequente do medicamento ou com efeitos indesejáveis ligados ao seu uso.

Durante esse período, ela fez ressonâncias e no primeiro ano não apresentou nenhuma lesão ativa, diferentemente do que ocorreu quando fez a primeira ressonância magnética. Com o advento da medicação, ela não teve qualquer progressão da doença ou nova lesão e ainda no primeiro ano foi observada a redução das lesões já existentes. A situação permaneceu estável no segundo ano de uso.

11. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A segurança da cladribina oral está relacionada aos efeitos adversos esperados pela sua ação. Quando comparados ao natalizumabe, houve uma tendência a apresentar, numericamente, mas não estatisticamente significativa, mais chances de efeitos adversos. No entanto, natalizumabe possui questões de segurança relacionadas ao desenvolvimento de LEMP, para pacientes que já tiveram contato com o JCV, o que pode limitar o seu uso em parte dos pacientes com EMRR altamente ativo. Os dados de eficácia mostram grande tamanho de efeito da cladribina quando comparados ao placebo, no entanto, não há ensaios clínicos com evidência de comparação direta de eficácia comparativa

com o natalizumabe. Desta forma, foi apresentado uma metanálise de rede, com meta-regressão, que apresentaram resultados comparando a cladribina oral versus o natalizumabe. Há dois grandes problemas nestes estudos, uma é a população que contém pacientes com doença ativa misturados com pacientes com EMRR altamente ativa, e as análises deste subgrupo não foram possíveis de serem realizadas, e a comparação indireta destes dois medicamentos foram baseadas em somente 2 ensaios clínicos, tornando a comparação entre a cladribina e o natalizumabe uma evidência de baixa qualidade.

Assumindo não inferioridade da cladribina em relação ao natalizumabe, pois não houve diferença estatisticamente significativa, e, entendendo o grau de incerteza sobre o pressuposto de similaridade, foi apresentado uma avaliação econômica de custo-minimização.

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

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

12. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Pelo exposto, o Plenário da Conitec, em sua 106ª Reunião Ordinária, no dia 09 de março de 2022, deliberou que a matéria fosse disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação, da cladribina oral para o tratamento de primeira linha da esclerose múltipla remitente-recorrente de pacientes com alta atividade da doença com opção de tratamento de natalizumabe no SUS. Os membros da Conitec consideraram que a evidência científica ainda é inconsistente, que há problemas na análise econômica e que mesmo subestimada é uma tecnologia dominada, dada a opção de uso do natalizumabe.

13. CONTRIBUIÇÕES CONSULTA PÚBLICA

A Consulta Pública nº 23/20222 foi realizada entre os dias 18/04/2022 e 09/05/2022. Foram recebidas 1008 contribuições, sendo 347 pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 661 pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou

pessoas interessadas no tema. Foram consideradas apenas as contribuições encaminhadas no período estipulado e por meio do site da Conitec, em formulário próprio.

O formulário de contribuições técnico-científicas é composto por duas partes, sendo a primeira sobre as características do participante, e a segunda sobre a contribuição propriamente dita, acerca do relatório em consulta, estruturada em cinco blocos de perguntas sobre: evidências clínicas; avaliação econômica; impacto orçamentário; recomendação preliminar da Conitec; e aspectos além dos citados.

O formulário de experiência ou opinião também é composto por duas partes, sendo a primeira sobre as características do participante, e a segunda sobre a contribuição propriamente dita, acerca do relatório em consulta, que está estruturada em três blocos de perguntas sobre: a recomendação preliminar da Conitec; a experiência prévia do participante com o medicamento em análise; e a experiência prévia do participante com outros medicamentos para tratar a doença em questão.

As características dos participantes foram quantificadas, agrupadas e estratificadas de acordo com os respectivos formulários. As contribuições foram quantitativamente e qualitativamente avaliadas, considerando as seguintes etapas: a) leitura de todas as contribuições, b) identificação e categorização das ideias centrais, e c) discussão acerca das contribuições. A seguir, é apresentado um resumo da análise das contribuições recebidas. O conteúdo integral das contribuições se encontra disponível na página da Conitec (<http://conitec.gov.br/index.php/consultas-publicas>).

12.1 Contribuições técnico-científicas

Das 347 contribuições de cunho técnico-científico recebidas, 347 foram analisadas. No total, 1 concordou com a recomendação inicial da Conitec, 345 não concordaram e 1 não concordou e não discordou.

Perfil dos participantes

Na tabela **Tabela 15** estão as características dos participantes que fizeram contribuição técnico-científica.

Tabela 15 - Contribuições técnico-científicas da consulta pública nº 23/2022, de acordo com a origem.

Característica	Número absoluto (%)
Pessoa física	345 (99,4)
Paciente	125 (36,2)
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	99 (28,7)
Profissional de saúde	106 (30,7)
Interessado no tema	15 (4,3)

Pessoa jurídica	2 (0,6)
Empresa	1 (50)
Empresa fabricante da tecnologia avaliada	1 (50)
Sociedade médica	0 (0)
Outra	0 (0)

Tabela 16 - Características demográficas dos participantes da consulta pública nº 23/2022, no formulário técnico-científico.

Característica	Número absoluto (%)
Sexo	
Feminino	234 (67)
Masculino	113 (33)
Cor ou Etnia	
Amarelo	9 (3)
Branco	257 (74)
Indígena	0 (0)
Pardo	65 (19)
Preto	16 (5)
Faixa etária	
Menor de 18 anos	1 (0,3)
18 a 24 anos	26 (8)
25 a 39 anos	163 (53)
40 a 59 anos	98 (32)
60 anos ou mais	21 (7)
Regiões brasileiras	
Norte	2 (1)
Nordeste	40 (13)
Sul	60 (19)

Evidências clínicas

Foram anexados 32 estudos nos formulários técnicos científicos. Estes estudos, eram relacionados a cladribina, mas a maioria deles não tinham comparação com o cenário deste relatório, comparação com o natalizumabe. Os estudos estão listados na tabela abaixo:

Ano	Primeiro autor	Tipo de estudo	Análise
2021	Samjoo e cols.(42)	RS e NMA	Estudo já foi considerado na apreciação inicial
2022	Brochet e cols.(43)	Coorte, single-arm, satisfação com o tratamento	Estudo não comparativo
2018	Giovannon cols.(44)	CLARITY – pivot trial	Estudo já foi considerado na apreciação inicial
2020	Jalkh e cols.(45)	Revisão de eventos adversos	Estudo já foi considerado na apreciação inicial
2020	Giovannoni e cols (46)	Poster com seguimento de 10 anos de uso de	Resultados de uma coorte sem grupo comparador
2017	Montalban e cols.(47)	ECTRIMS/EAN Guideline	Estudo já foi considerado na apreciação inicial
2020	Rammohan e cols (48)	Revisão sobre Cladribina	Estudo já foi considerado na apreciação inicial
2010	Cook e cols. (49)	Análise de segurança do estudo CLARITY	Estudo já foi considerado na apreciação inicial
2019	Stuve e cols.(50)	Análise entendida do estudo CLARITY	Desfechos de marcadores do sistema imune
2018	Montalban e cols. (51)	Ensaio clínico com uso de Cladribina + IFN-beta	Não contempla o PICO
2014	Leist e cols. (52)	ORACLE MS – ensaio clínico	Não contempla o PICO
2020	Sorensen e cols (53)	Expert opinion	Estudo já foi considerado na apreciação inicial
2021	Giovannoni e cols (54)	NEDA-3: The CLARITY extension study	Análise post-hoc da imagem de ressonância magnética
2018	Marques e cols.(55)	Brazilian Consensus	Estudo já foi considerado na apreciação inicial
2021	Jabase e cols (56)	Impacto orçamentário na saúde suplementar	Estudo no cenário da saúde suplementar
2021	Giovannoni e cols (57)	PosterECTRIMS 2021: Cladribina / COVID-19	Não contempla o PICO
2020	Leist e cols. (48)	Long-term safety: Cladribine	Não contempla o PICO e segurança já discutido
2018	Harty e cols.(58)	Impacto orçamentário na Inglaterra: Cladribina vs Natalizumabe	Difícil uso dos resultados no cenário brasileiro, pois o modelo apresentado pelo demandante mostra maior custo com a incorporação no SUS
2019	Michels e cols (59)	Custo-efetividade: Cladribina vs Natalizumabe na Holanda	Difícil uso dos resultados no cenário brasileiro, pois o modelo apresentado pelo demandante mostra maior custo com a incorporação no SUS
2018	Hettle e cols. (58)	Custo-efetividade: Cladribina vs Natalizumabe na Inglaterra	Difícil uso dos resultados no cenário brasileiro, pois o modelo apresentado pelo demandante mostra maior custo com a incorporação no SUS
2020	Mankinen e cols. (60)	Custo-efetividade: Cladribina vs Natalizumabe na Finlândia	Difícil uso dos resultados no cenário brasileiro, pois o modelo apresentado pelo demandante mostra maior custo com a incorporação no SUS
2020	Patti e cols. (61)	CLARINET-MS: Italian Registry	Não contempla o PICO
2021	Butzkueven e cols (62)	MSBase registry: 9 países	Não contempla o PICO
2019	Palacios e cols. (64)	Impacto orçamentário na Argentina: Cladribina vs	Não contempla o PICO
2021	Stangel e cols. (65)	Expert opinion	Não contempla o PICO
2022	Pfeuffer e cols.(66)	Real word study: Impacto do uso da Cladribina	Não contempla o PICO
2019	Poveda e cols.(67)	Custo-efetividade: Cladribina vs Fingolimode na	Não contempla o PICO

Em relação a avaliação crítica das evidências, e os diversos apontamentos de segurança e eficácia da cladribina oral no tratamento da EMRR, comparado ao placebo, são claras a eficácia e a segurança da tecnologia. No entanto, o SUS já conta com o Natalizumabe para o tratamento da EMRR e o ponto central da análise crítica é a comparação da cladribina oral vs natalizumabe. Neste ponto, o retorno da consulta pública do demandante apontou que a avaliação da incerteza da evidência estava equivocada. Neste sentido, abaixo encontra-se uma nova avaliação realizado pelo técnico do DGITS com as explicações de cada item da avaliação, para que a incerteza na evidência, fique mais transparente.

O estudo avaliado, a revisão sistemática com metanálise de rede, Siddiqui e cols (2018), os autores realizaram uma revisão sistemática com metanálise em rede (NMA de Network Meta-Analysis) de ensaios clínicos que envolviam pacientes com esclerose múltipla remitente recorrente e que pelo menos um dos braços de tratamento foi o uso de cladribina oral. Os autores definiram uma população que chamou de ITT (todos os pacientes com EMRR ativa) e uma subpopulação que chamou de HRA+DAT (pacientes com doença altamente ativa, de High Disease Activity + Disease Activity on Treatment). Na análise da comparação entre a cladribina oral vs natalizumabe, dois ensaios clínicos foram incluídos, um que comparava cladribina oral vs placebo (CLARITY study(37)) e o outro que comparava natalizumabe vs placebo(38). Os ensaios clínicos, CLARITY e o de Polman e cols. (2006), teve como critério de inclusão pacientes com diagnóstico de EMRR independente do “nível” de atividade da doença, com o EDSS (de Expanded Disability Status Scale) de 0 a 5. Neste dossiê, que tem a solicitação de incorporação para uma subpopulação de pacientes com EMRR altamente ativa, é importante que os dados desta subpopulação seja o foco da análise, e nesta perspectiva, o estudo de Sissiqui e cols. (2018) de NMA não analisou a subpopulação de EMRR altamente ativa, na comparação com o natalizumabe para nenhum desfecho, e os resultados são da população ITT. Ainda que, considerarmos a análise da população ITT, a análise de perspectiva Bayesiana, indicou que o Natalizumabe tem maior probabilidade de ser mais eficaz que a cladribina oral, para o desfecho ARR (de Annualized Relapse Rate), RR 1,22 [ICr 95% 0,89 a 1,68] e para o CDP6 (de Confirmed Disease progression for 6 months) com HR 1,21 [ICr 95% 0,52 a 2,77]. Além disso, não há análise de sensibilidade de comparação direta e indireta, pois não há comparação direta entre cladribina oral e natalizumabe.

Desta forma, a Conitec, entende que a evidência de que a eficácia das tecnologias é similar ou não inferior da comparação entre a cladribina oral vs natalizumabe, tem baixa qualidade, e seguindo as orientações do manual de uso do GRADE (de Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation), podemos afirmar que pesquisas adicionais provavelmente terão impacto sobre a nossa confiança na estimativa do efeito, podendo modificar a estimativa. Entre os cinco possíveis pontos a serem considerados na análise(68), a saber: limitações da evidência, resultados inconsistentes, evidência indireta, imprecisão e viés de publicação, os motivos explícitos do rebaixamento da evidência, que impactam todos os desfechos, estão descritos abaixo:

- Limitações do estudo: Subpopulação de EMRR altamente ativa está misturada na população dos estudos incluídos, e não foi avaliada de forma isolada;

- Resultados inconsistentes: As estimativas apresentadas são da população ITT e são advindas de dois ensaios clínicos;

- Evidência indireta: Não há estudos de comparação direta, e a estimativa da comparação indireta da NMA foi realizada com a população ITT;

- Imprecisão: As estimativas são baseadas em uma comparação indireta com intervalos de confiança largos;

- Viés de publicação: Não há como avaliar, causando incerteza, pois não há estudos de comparação direta identificado e os dois ensaios clínicos envolvidos NMA de rede tem conflito de interesse declarado, pois são as empresas que fabricam a tecnologia.

Em relação a resposta sustentada, profissionais da saúde contribuíram com relatos de experiência com o uso da tecnologia e em conjunto com o demandante encaminharam uma publicação de um estudo observacional, o trabalho intitulado “Long-Term Efficacy for Patients Receiving Cladribine Tablets in CLARITY/CLARITY Extension: Primary Results from 9–15 Years of Follow-up in the CLASSIC-MS Study”(23), apresentado em outubro de 2021 noECTRIMS (European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis) 2021 Congress, mostrando que em uma mediana de 10,9 anos 44,2% dos pacientes precisaram de terapia adicional para controle dos surtos.

Avaliação econômica

O demandante apresentou novo estudo econômico, de custo-minimização, sobre o pressuposto de similaridade da eficácia da cladribina oral comparada ao natalizumabe. O estudo mostra que, no momento o natalizumabe frasco-ampola 300mg é comprado por R\$ 1.843,25 e que o custo médio do natalizumabe é de R\$ 25.071,27 por ano, por paciente. A cladribina, por sua vez, foi oferecido com 50% de desconto do valor PMVG 0% da tabela CMED, com valor proposto de R\$ 4.051,26 por comprimido, e como possui uma variabilidade importante no seu custo de tratamento, sendo condicionado por tempo de resposta e peso do paciente. Assim, o custo em cinco anos poderia variar de R\$ 64.820,16 a R\$ 222.917,13, e com custo médio anual (em cinco anos) de R\$ 21.657,51, considerando o cenário base apresentado. Um modelo de simulação variando os pressupostos, mostrou que 81,6% das simulações mostravam que a cladribina oral poderia ser econômica para o SUS.

Tabela 17. Resultados da análise de custo-minimização, considerando taxa de desconto de 5%, produzido pelo demandante

	Horizonte: 5 anos	Horizonte: 10 anos	Horizonte: 20 anos
Cladribina	R\$104.742,59	R\$144.167,14	R\$251.475,76
Natalizumabe	R\$113.972,75	R\$203.273,38	R\$328.065,60
Diferença	-R\$9.230,16	-R\$59.106,24	-R\$76.589,84

Fonte: elaborado pelo demandante

Impacto orçamentário

Com o novo preço proposto pelo demandante, um novo modelo de impacto orçamentário foi apresentado, seguindo as mesmas projeções populacionais contidas no relatório preliminar de recomendação, com a única diferença sendo que o modelo iniciaria em 2023, e não mais em 2022. O horizonte temporal assumido foi de cinco anos.

O cenário atual considera que os pacientes estarão em uso de natalizumabe; o cenário alternativo considera que uma proporção desses pacientes passará a utilizar a cladribina oral e, no caso de falha de tratamento com a cladribina oral a partir do terceiro ano, utilizará o natalizumabe.

Considerando que a incidência de pacientes brasileiros JC positivo e uma estimativa de compartilhamento de mercado de 50% para a cladribina oral nos novos entrantes no sistema (2023 a 2027), a curva composta resulta nas seguintes taxas de adoção entre o ano 1 e o ano 5: 36,9%, 37,7%, 38,5%, 39,2% e 39,9% com análise de sensibilidade para taxas de adoção do ano 1 e o ano 5: 38,7%, 41,2%, 43,6%, 45,8% e 49,8%.

Tabela 18. Estimativa do número de pacientes em uso de natalizumabe e de cladribina no SUS (2023 a 2027), elaborado pelo demandante.

	2023	2024	2025	2026	2027
<i>Cenário atual</i>					
Pacientes	2208	2358	2518	2689	2871
Tratados com natalizumabe	2208	2358	2518	2689	2871
Tratados com cladribina	0	0	0	0	0
<i>Cenário alternativo</i>					
Pacientes	2208	2358	2518	2689	2871
Tratados com natalizumabe	1393	1468	1548	1634	1725
Tratados com cladribina	814	889	969	1055	1146
<i>Ano 1</i>	814	75	80	85	91
<i>Ano 2</i>	0	814	75	80	85
<i>Ano 3</i>	0	0	814	75	80
<i>Ano 4</i>	0	0	0	814	75
<i>Ano 5</i>	0	0	0	0	814

Fonte: Elaborado pelo demandante

Com a estimativa da população potencial que utilizaria a cladribina oral, a tebal xxx mostra o impacto orçamentário sobre o SUS.

Tabela 19. Estimativa do impacto orçamentário da incorporação da cladribina no SUS (2023 a 2027), elaborado pelo demandante.

	2023	2024	2025	2026	2027
<i>Cenário atual</i>					
Custo natalizumabe	55.352.158	59.109.569	63.122.039	67.406.884	71.982.593
Custo cladribina	0	0	0	0	0
Total cenário atual	55.352.158	59.109.569	63.122.039	67.406.884	71.982.593
<i>Cenário alternativo</i>					
Custo natalizumabe	34.932.782	36.811.488	38.817.723	40.960.145	43.248.000
Custo cladribina	40.635.497	44.374.207	8.899.226	10.861.198	12.419.424
Ano 1	40.635.497	3.738.710	3.992.501	4.263.519	4.552.935
Ano 2	0	40.635.497	3.738.710	3.992.501	4.263.519
Ano 3	0	0	1.168.016	107.464	114.759
Ano 4	0	0	0	2.497.714	229.805
Ano 5	0	0	0	0	3.258.406
Total cenário alternativo	75.568.279	81.185.694	47.716.949	51.821.343	55.667.423
Impacto orçamentário	20.216.121	22.076.126	-15.405.090	-15.585.541	-16.315.169
Impacto orçamentário em 5 anos			-5.013.554		

Fonte: Elaborado pelo demandante

Análise de sensibilidade considerando maior taxa de adoção (casos prevalentes: 36%; novos entrantes: 78,5%) resultará em economia de aproximadamente R\$ 630 mil em cinco anos. No entanto, simulações realizadas pelo técnico, com simulação de cenários de grande adesão ao uso da cladribina oral de impacto incremental de até R\$ 2 milhões em cinco anos.

12.2 Contribuições sobre experiência ou opinião

Das 661 contribuições recebidas sobre experiência com a tecnologia ou opinião sobre o tema, 661 foram analisadas. No total, 0 concordaram com a recomendação inicial da Conitec, 661 discordaram.

Perfil dos participantes

Tabela 20. Contribuições de experiência ou opinião da consulta pública nº 23/2022, de acordo com a origem.

Característica	Número absoluto (%)
Pessoa física	648 (99,5)

Paciente	302 (45,9)
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	212 (32,2)
Profissional de saúde	54 (8,2)
Interessado no tema	90 (13,7)
<hr/>	
Pessoa jurídica	3 (0,5)
Empresa	2 (66,6)
Empresa fabricante da tecnologia avaliada	1 (33,4)
Grupos/associação/organização de pacientes	0 (0)

Tabela 21. Características demográficas dos participantes da consulta pública nº 23/2022, no formulário de experiência ou opinião.

Característica	Número absoluto (%)
<hr/>	
Sexo	
Feminino	435 (65,8)
Masculino	226 (34,2)
<hr/>	
Cor ou Etnia	
Amarelo	15 (2)
Branco	483 (73)
Indígena	1 (0,1)
Pardo	129 (20)
Preto	33 (5)
<hr/>	
Faixa etária	574
Menor de 18 anos	2 (0,1)
18 a 24 anos	60 (10)
25 a 39 anos	296 (52)
40 a 59 anos	185 (32)
60 anos ou mais	31 (5)

Regiões brasileiras	575
Norte	8 (1)
Nordeste	64 (11)
Sul	74 (13)
Sudeste	353 (61)
Centro-oeste	76 (13)

Experiência com a tecnologia

44 indivíduos declaram ter experiência com a tecnologia como cuidador ou responsável e 39 indivíduos como profissional de saúde. 95 indivíduos indicaram experiência com a tecnologia em análise, como pacientes, no entanto, somente 41 foi com a cladribina oral.

Experiência como paciente

Efeitos positivos

“Tenho diagnóstico de Esclerose Múltipla tipo Remitente Recorrente há 6 anos, Já tive surto utilizando outras medicações. A Cladribina oral está sendo um excelente medicamento para tratamento da Esclerose Múltipla. Fiz uso do primeiro ciclo e meus exames indicaram estabilização da doença”.

“O medicamento Mavenclad (Cladribina) é um tratamento de alta eficácia para esclerose múltipla que se for utilizado precocemente é ainda mais eficaz. Além disso é um tratamento que não tem risco de ter LEMP com o vírus JC positivo igual quando se trata com o Natalizumabe disponibilizado pelo SUS”.

“Posologia facilitada (via oral, sem necessidade de uso diário), que não atrapalha rotina de trabalho e convívio. O medicamento me proporcionou melhor qualidade de vida. Após uso do medicamento houve redução do tamanho e número das lesões da EM nas RM que realizei e não apresentei novos sintomas.”

Efeitos negativos

“Não tive nenhum efeito colateral, a comodidade posológica é incrível, todos merecem ter esse acesso para não esperarem uma falha terapêutica para então ter a possibilidade de mudar o tratamento. Além disso, se existe a possibilidade de não precisar de injeções frequentes, por que não? Todos merecem!”

“Durante o tratamento é necessário cuidado e atenção redobrada, afinal a queda de linfócitos é algo importante. Porém, com todo o auxílio, fui muito bem cuidado e autocuidado”.

Experiência como familiar, amigo ou cuidador de paciente

Efeitos positivos

“Acredito que deve ser incorporado no SUS, uma vez que nem todos os pacientes possuem acesso devido ao alto preço, além disso, trata-se de um medicamento administrado via oral, diferente dos demais medicamentos no mercado que são injetáveis, aumentando a facilidade de administração e adesão”.

“Minha esposa é portadora de esclerose múltipla há anos, fazia tratamento com as injeções disponibilizadas na Farmácia de Minas, a Beta interferon ou REBIFE, sem melhoras. Após a alteração para a Cladribina a doença estabilizou e não houve mais surtos, uma melhora significativa e louvável. Obrigado”.

Efeitos negativos

“Um produto pouco conhecido e muito caro!”

“O valor é caríssimo e vejo que uma pessoa simples não teria condições de adquirir!”

Experiência como profissional de saúde

Efeitos positivos

““Estudos já comprovam a eficácia da medicação Cladribina em paciente com esclerose múltipla surto-remissão com alta atividade de doença, além disso é uma medicação de fácil posologia e pode fazer com que o paciente não necessite de outra medicação por 4 anos, diminuindo impacto econômico e social”.

Houve 1008 opiniões sobre a recomendação preliminar da Conitec, sendo que 1 concordou e 1007 discordaram. As 1007 contribuições foram avaliadas por descreverem os motivos de sua opinião em relação à recomendação inicial da Conitec. Os assuntos abordados pelos participantes foram: carga da doença da esclerose múltipla, preço do medicamento, acesso à saúde pelo SUS, pouco efeito colateral, facilidade na posologia e planejamento familiar.

12.3 Avaliação global das contribuições

Após apreciação das contribuições recebidas na Consulta Pública, o Plenário da Conitec entendeu que não houve argumentação suficiente para mudança de entendimento acerca de sua recomendação preliminar. Desse modo, a Comissão recomendou a não incorporação da cladribina oral para o tratamento de primeira linha de pacientes com esclerose múltipla remitente recorrente altamente ativa.

13 RECOMENDAÇÃO FINAL

Pelo exposto, o Plenário da Conitec, em sua 109ª Reunião Ordinária, no dia 09 de junho de 2022, deliberou por maioria simples, recomendar a não incorporação da cladribina oral para o tratamento de pacientes com esclerose múltipla remitente recorrente altamente ativa no SUS. Os membros da Conitec consideraram que não há evidência suficiente de que a cladribina oral seja similar ao natalizumabe e após discussão das contribuições públicas e nova proposta econômica do demandante, e a incerteza poderia ter impacto orçamentário incerto no SUS. Por fim, foi assinado o Registro de Deliberação nº 745/2022.

14 DECISÃO

PORTARIA SCTIE/MS Nº 66, DE 8 DE JULHO DE 2022

Torna pública a decisão de não incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, a cladribina oral para o tratamento de primeira linha de pacientes com esclerose múltipla remitente-recorrente altamente ativa.

Ref.: 25000.131368/2021-82, 0027921771.

A SECRETÁRIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais, e nos termos dos arts. 20 e 23 do Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Não incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, a cladribina oral para o tratamento de primeira linha de pacientes com esclerose múltipla remitente-recorrente altamente ativa.

Art. 2º A matéria poderá ser submetida a novo processo de avaliação pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - Conitec, caso sejam apresentados fatos novos que possam alterar o resultado da análise efetuada.

Art. 3º O relatório de recomendação da Conitec sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: <http://conitec.gov.br/>.

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

SANDRA DE CASTRO BARROS

15 REFERÊNCIAS

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

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

31. Biogen Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda. TYSABRI® natalizumabe [Bula]. 2021.
32. Fragozo YD, Mendes MF, Arruda WO, Becker J, Brooks JBB, Carvalho M de J, et al. Nearly one-half of Brazilian patients with multiple sclerosis using natalizumab are DNA-JC virus positive. *Arq Neuropsiquiatr* [Internet]. 2013 [cited 2021 Nov 18];71(10):780–2. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24212514/>
33. Merck S/A. Mavenclad® cladribina [Bula]. 2021.
34. Ministério da Saúde (Brasil). Secretária da Ciência-Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos. Brasília - DF: Ministério da Saúde; 2021. p. 122.
35. Siddiqui MK, Khurana IS, Budhia S, Hettle R, Harty G, Wong SL. Systematic literature review and network meta-analysis of cladribine tablets versus alternative disease-modifying treatments for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Curr Med Res Opin* [Internet]. 2018 Aug 3 [cited 2021 Nov 19];34(8):1361–71. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29149804/>
36. Berardi A, Siddiqui MK, Treharne C, Harty G, Wong SL. Estimating the comparative efficacy of cladribine tablets versus alternative disease modifying treatments in active relapsing-remitting multiple sclerosis: adjusting for patient characteristics using meta-regression and matching-adjusted indirect treatment comparison approaches. *Curr Med Res Opin* [Internet]. 2019 Aug 3 [cited 2021 Nov 19];35(8):1371–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30786783/>
37. Giovannoni G, Comi G, Cook S, Rammohan K, Rieckmann P, Sørensen PS, et al. A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* [Internet]. 2010 Feb 4 [cited 2021 Nov 22];362(5):416–26. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20089960/>
38. Polman CH, O’Connor PW, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Miller DH, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* [Internet]. 2006 Mar 2 [cited 2021 Nov 22];354(9):899–910. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16510744/>
39. Schünemann H, Brožek J, Guyatt G, Oxman A. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. The GRADE Working Group, 2013. p. Available from guidelinedevelopment.org/handbook.
40. Departamento de Análise em Saúde e Vigilância de Doenças não Transmissíveis. Vigitel Brasil. Secretaria de Vigilância em Saúde. Ministério da Saúde. Brasil. Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquerito telefônico. G. Estatística e Informação em Saúde. 2018.
41. Ministério da Saúde (Brasil). Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Natalizumabe para tratamento da Esclerose Múltipla Remitente-recorrente após primeira falha terapêutica. 2020.
42. Samjoo IA, Worthington E, Drudge C, Zhao M, Cameron C, Häring DA, et al. Efficacy classification of modern therapies in multiple sclerosis. *J Comp Eff Res* [Internet]. 2021 Apr 1 [cited 2022 Jun 21];10(6):495–507. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33620251/>
43. Brochet B, Hupperts R, Langdon D, Solari A, Piehl F, Lechner-Scott J, et al. Treatment satisfaction, safety, and tolerability of cladribine tablets in patients with highly active relapsing multiple sclerosis: CLARIFY-MS study 6-month interim analysis. *Mult Scler Relat Disord* [Internet]. 2022 Jan 1 [cited 2022 Jun 21];57. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35158476/>
44. Giovannoni G, Soelberg Sorensen P, Cook S, Rammohan K, Rieckmann P, Comi G, et al. Safety and efficacy of cladribine tablets in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Results from the randomized extension trial of the CLARITY study. *Mult Scler* [Internet]. 2018 Oct 1 [cited 2022 Jun 21];24(12):1594–604. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28870107/>
45. Jalkh G, Abi Nahed R, Macaron G, Rensel M. Safety of Newer Disease Modifying Therapies in Multiple Sclerosis. *Vaccines* [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2022 Jun 21];9(1):1–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33375365/>
46. Cree BAC, Cutter G, Wolinsky JS, Freedman MS, Comi G, Giovannoni G, et al. Safety and efficacy of MD1003 (high-dose biotin) in patients with progressive multiple sclerosis (SPI2): a randomised, double-blind, placebo-controlled,

- phase 3 trial. *Lancet Neurol* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2022 Jun 21];19(12):988–97. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33222767/>
47. X M, SL H, L K, DL A, A B-O, G C, et al. Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* [Internet]. 2017 [cited 2022 Jun 21];376(3):30–1. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28002688/>
48. Rammohan K, Coyle PK, Sylvester E, Galazka A, Dangond F, Grosso M, et al. The Development of Cladribine Tablets for the Treatment of Multiple Sclerosis: A Comprehensive Review. *Drugs* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2022 Jun 21];80(18):1901–28. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33247831/>
49. Cook S, Vermersch P, Comi G, Giovannoni G, Rammohan K, Rieckmann P, et al. Safety and tolerability of cladribine tablets in multiple sclerosis: the CLARITY (CLAdRibine Tablets treating multiple sclerosis orally) study. *Mult Scler* [Internet]. 2011 [cited 2022 Jun 21];17(5):578–93. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21228029/>
50. Stuve O, Soelberg Soerensen P, Leist T, Giovannoni G, Hyvert Y, Damian D, et al. Effects of cladribine tablets on lymphocyte subsets in patients with multiple sclerosis: an extended analysis of surface markers. *Ther Adv Neurol Disord* [Internet]. 2019 Jun 1 [cited 2022 Jun 21];12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31244898/>
51. Kappos L, Bar-Or A, Cree BAC, Fox RJ, Giovannoni G, Gold R, et al. Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase 3 study. *Lancet (London, England)* [Internet]. 2018 Mar 31 [cited 2022 Jun 21];391(10127):1263–73. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29576505/>
52. Leist TP, Comi G, Cree BAC, Coyle PK, Freedman MS, Hartung HP, et al. Effect of oral cladribine on time to conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with a first demyelinating event (ORACLE MS): a phase 3 randomised trial. *Lancet Neurol* [Internet]. 2014 Mar [cited 2022 Jun 21];13(3):257–67. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24502830/>
53. Sørensen PS, Centonze D, Giovannoni G, Montalban X, Selchen D, Vermersch P, et al. Expert opinion on the use of cladribine tablets in clinical practice. *Ther Adv Neurol Disord* [Internet]. 2020 [cited 2022 Jun 21];13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32636933/>
54. Giovannoni G, Comi G, Rammohan K, Rieckmann P, Dangond F, Keller B, et al. Long-Term Disease Stability Assessed by the Expanded Disability Status Scale in Patients Treated with Cladribine Tablets 3.5 mg/kg for Relapsing Multiple Sclerosis: An Exploratory Post Hoc Analysis of the CLARITY and CLARITY Extension Studies. *Adv Ther* [Internet]. 2021 Sep 1 [cited 2022 Jun 21];38(9):4975–85. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34370275/>
55. Marques VD, Dos Passos GR, Mendes MF, Callegaro D, Lana-Peixoto MA, Comini-Frota ER, et al. Brazilian Consensus for the Treatment of Multiple Sclerosis: Brazilian Academy of Neurology and Brazilian Committee on Treatment and Research in Multiple Sclerosis. *Arq Neuropsiquiatr* [Internet]. 2018 Aug 1 [cited 2022 Jun 21];76(8):539–54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30231128/>
56. Naorungroj T, Serpa Neto A, Yanase F, Bittar I, Eastwood GM, Bellomo R. NephroCheck® Quality Test. *Blood Purif* [Internet]. 2021 Jul 1 [cited 2022 Jun 21];50(4–5):489–91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33291111/>
57. Tallantyre EC, Vickaryous N, Anderson V, Asardag AN, Baker D, Bestwick J, et al. COVID-19 Vaccine Response in People with Multiple Sclerosis. *Ann Neurol* [Internet]. 2022 Jan 1 [cited 2022 Jun 21];91(1):89–100. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34687063/>
58. Hettle R, Harty G, Wong SL. Cost-effectiveness of cladribine tablets, alemtuzumab, and natalizumab in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis with high disease activity in England. *J Med Econ* [Internet]. 2018 Jul 3 [cited 2022 Jun 21];21(7):676–86. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29618273/>
59. Michels RE, de Fransesco M, Mahajan K, Hengstman GJD, Schiffers KMH, Budhia S, et al. Cost Effectiveness of Cladribine Tablets for the Treatment of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis in The Netherlands. *Appl Health Econ Health Policy* [Internet]. 2019 Dec 1 [cited 2022 Jun 21];17(6):857–73. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31444659/>

60. Mankinen P, Lundström T, Soini E, Sumelahti ML, Ruutiainen J, Niskala U, et al. Cost Assessment Modelling of Treatments for Highly Active Relapsing Multiple Sclerosis. *Adv Ther* [Internet]. 2020 Feb 1 [cited 2022 Jun 21];37(2):800–18. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31873868/>
61. Negri L, Minacapelli E, Bassi M, Cilia S, Falautano M, Grobberio M, et al. Italian validation of the caregiving tasks in multiple sclerosis scale (CTiMSS). *Neurol Sci* [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2022 Jun 21];41(7):1881–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32095946/>
62. Andersen JB, Sharmin S, Lefort M, Koch-Henriksen N, Sellebjerg F, Sørensen PS, et al. The effectiveness of natalizumab vs fingolimod-A comparison of international registry studies. *Mult Scler Relat Disord* [Internet]. 2021 Aug 1 [cited 2022 Jun 21];53. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34116480/>
63. Lizak N, Hodgkinson S, Butler E, Lechner-Scott J, Slee M, McCombe PA, et al. Real-world effectiveness of cladribine for Australian patients with multiple sclerosis: An MSBase registry substudy. *Mult Scler* [Internet]. 2021 Mar 1 [cited 2022 Jun 21];27(3):465–74. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32530363/>
64. Garay OU, Palacios A, Pichon-Riviere A, Augustovski F, Martí SG, Hernández-Vásquez A, et al. The Cost-Effectiveness of Continuous Versus Intermittent Renal Replacement Therapies in Acute Kidney Injury: Perspective of the Social Services for the Elderly in Argentina. *Value Heal Reg issues* [Internet]. 2019 Dec 1 [cited 2022 Jun 21];20:142–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31426017/>
65. Wiendl H, Gold R, Berger T, Derfuss T, Linker R, Mäurer M, et al. [Multiple sclerosis treatment consensus group (MSTCG): position paper on disease-modifying treatment of multiple sclerosis 2021 (white paper)]. *Nervenarzt* [Internet]. 2021 Aug 1 [cited 2022 Jun 21];92(8):773–801. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34297142/>
66. Pfeuffer S, Rolfes L, Hackert J, Kleinschnitz K, Ruck T, Wiendl H, et al. Effectiveness and safety of cladribine in MS: Real-world experience from two tertiary centres. *Mult Scler* [Internet]. 2022 Feb 1 [cited 2022 Jun 21];28(2):257–68. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33975489/>
67. Poveda JL, Trillo JL, Rubio-Terrés C, Rubio-Rodríguez D, Polanco A, Torres C. Cost-effectiveness of Cladribine Tablets and fingolimod in the treatment of relapsing multiple sclerosis with high disease activity in Spain. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* [Internet]. 2020 May 3 [cited 2022 Jun 21];20(3):295–303. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31220959/>
68. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Vist GE, Falck-Ytter Y, Schünemann HJ. What is “quality of evidence” and why is it important to clinicians? *BMJ* [Internet]. 2008 May 1 [cited 2022 Jun 20];336(7651):995–8. Available from: <https://www.bmj.com/content/336/7651/995>

16 ANEXOS

ANEXO 1. Descritores utilizados na estratégia de busca

PUBMED

- **BUSCA SIMPLES**

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

Resultados: 137 títulos.

LILACS

- **BUSCA SIMPLES**

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

Resultado: 0 títulos.

- **BUSCA SIMPLES**

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

Resultados: 1 título.

EMBASE

▪ BUSCA SIMPLES

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

Resultados: 1.793 títulos.

COCHRANE

▪ BUSCA SIMPLES

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

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

#3 #1 OR #2

#4 MeSH descriptor: [Cladribine] explode all trees

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

#6 #4 OR #5

#7 #3 AND #6

Resultados: 0 títulos (revisão completa).

ANEXO 2. Estudos avaliados na íntegra e excluídos

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

ANEXO 3. Avaliação da qualidade da revisão sistemática/metanálise - AMSTAR-2

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

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

Sim
 Não

Se Sim,

População
 Intervenção
 Grupo comparador
 Desfecho

Opcional (recomendado),

Períodos de seguimento

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

Sim parcial
 Sim
 Não

Sim parcial,

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

Sim,

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

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

Para Sim, a revisão deve satisfazer UM dos seguintes:

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

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

Sim parcial
 Sim
 Não

Para Sim parcial (todos os seguintes):

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

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

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

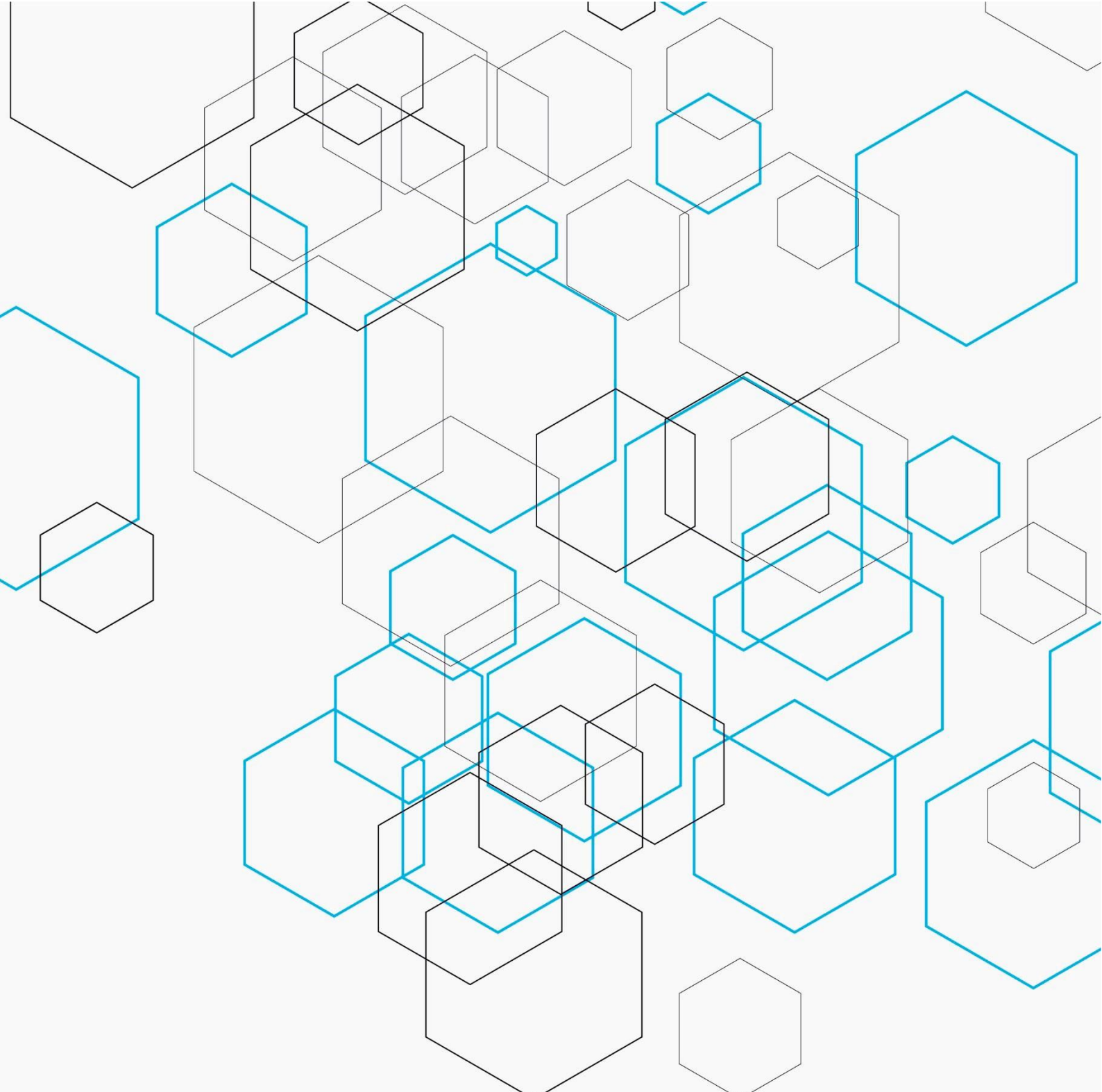
5. Os autores da revisão realizaram a seleção do estudo em duplicata?

Sim
 Não

Para Sim, um dos seguintes:

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





Ata da 109ª Reunião Ordinária da Conitec

Membros do Plenário – 08 de junho de 2022

Presentes: SCTIE, SGTES, SESAI, SAES, SAPS, SVS, ANS, CNS, CFM, CONASS e CONASEMS.

Ausentes: SE e Anvisa.

As reuniões da Conitec têm ocorrido, desde a 107ª Reunião Ordinária, em formato híbrido. Essa reunião foi gravada em vídeo e está disponibilizada no sítio eletrônico da Comissão.

Assinatura das atas da 9ª Reunião Extraordinária e da 108ª Reunião Ordinária da Conitec.

Apreciação inicial da alfa-*gl*licosidase como terapia de reposição enzimática para tratamento de pacientes com diagnóstico confirmado de doença de Pompe de início tardio (DPIT).

Título do tema: alfa-*gl*licosidase como terapia de reposição enzimática para tratamento de pacientes com diagnóstico confirmado de doença de Pompe de início tardio (DPIT).

Tecnologia: alfa-*gl*licosidase

Indicação: tratamento de pacientes com diagnóstico confirmado de doença de Pompe de início tardio (DPIT).

Solicitação: Incorporação.

Demandante: SANOFI.

Apresentação: A apresentação foi feita por representante técnico do Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde – NATS UNIFESP Diadema.

ATA: A apresentação foi iniciada com a contextualização e o histórico de demandas anteriores para a mesma tecnologia, bem como a ficha técnica apresentada pelo demandante para esta nova demanda. A análise crítica realizada apresenta como pergunta PICO: “O uso de alfa-*gl*licosidase é eficaz e seguro no tratamento de pacientes com doença de Pompe de início tardio comparado às terapias disponíveis no SUS?”, comparando a tecnologia com placebo ou ausência de tratamento. As evidências científicas apresentadas foram consideradas de baixa qualidade, não havendo novos estudos para embasar o pleito quando comparado a demandas anteriores. Na avaliação econômica foi realizado um modelo de custo-efetividade, o qual demonstrou efetividade mais elevada e custo mais alto que o comparador. A análise de impacto orçamentário concluiu por uma economia de R\$ 104,2 milhões aos cofres públicos, frente ao cenário de judicialização, isto é, levando-se em conta os valores dispendidos pelos entes públicos em razão de demandas pela via judicial. Na seção de monitoramento do horizonte



tecnológico, foi realizada uma pesquisa com base nos pré-requisitos determinados. Foram identificados dois medicamentos, sendo uma delas uma terapia combinada sem registro na Anvisa e a outra a alfa-avalglicosidase, com registro em 2021. Esta última apresenta em bula a possibilidade de ocorrência de reações anafiláticas graves, reações associadas à infusão e risco de falência cardiorrespiratória aguda em pacientes susceptíveis. Foi apresentada a perspectiva do paciente com base na Chamada Pública nº 12, de 2022, a qual ficou aberta de 15 à 28 de março de 2022 e teve 13 inscritos à fala. A paciente declarou não possuir vínculo com a indústria farmacêutica e descreveu seu histórico com a doença. Não houve perguntas à paciente. O representante do Conselho Nacional de Secretários de Saúde – Conass questionou alguns pontos apresentados na avaliação econômica, sendo a efetividade da análise baseada em evidências de baixa qualidade, e no impacto orçamentário, que trouxe como comparador as demandas atendidas em razão do processo de judicialização. Solicitou inclusive a retirada do termo do relatório final. A presidente do Plenário concluiu que na avaliação econômica deve ser respeitada a hierarquia de evidências com o intuito de minimizar os erros intrínsecos à análise. Por fim, ela indicou o encaminhamento à consulta pública com parecer desfavorável à incorporação. Todos os presentes declararam não possuir conflito de interesses com o tema.

Recomendação preliminar: Os membros do Plenário, presentes na 109ª Reunião Ordinária, realizada no dia 08 de junho de 2022, deliberaram que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação no SUS da alfa-avalglicosidase como terapia de reposição enzimática para tratamento de pacientes com diagnóstico confirmado de doença de Pompe de início tardio (DPIT) no Sistema Único de Saúde.

Apreciação inicial do certolizumabe pegol para tratamento de pacientes acima de 18 anos com psoríase em placas moderada a grave e peso inferior à 90kg que não responderam ao tratamento com adalimumabe.

Tecnologia: Certolizumabe pegol.

Indicação: Pacientes acima de 18 anos com psoríase em placas moderada a grave e peso inferior a 90 kg que não responderam ao tratamento com adalimumabe.

Solicitação: Ampliação de uso.

Demandante: UCB Biopharma Ltda.

Apresentação: Colaboradores do Programa de Evidências para Políticas e Tecnologias em Saúde da Fundação Oswaldo Cruz - Brasília (PEPTS/Fiocruz-Brasília) e do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde do Ministério da Saúde (DGITIS/SCTIE/MS).



ATA: Inicialmente, foi informado que não houve inscritos para a seção de perspectiva do paciente. Na sequência, a colaboradora do PEPTS/Fiocruz-Brasília apresentou os principais aspectos clínicos e epidemiológicos da psoríase em placas, além do diagnóstico e do algoritmo de tratamento preconizados no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Psoríase (PCDT). Destacou brevemente algumas questões técnicas da tecnologia, tais como a peguilação, a indicação e a apresentação. O preço unitário proposto pelo demandante foi de R\$ 491,23 para a solução injetável em seringa de vidro preenchida de 1 mL, contendo 200 mg/mL de certolizumabe pegol, correspondendo a um custo anual de tratamento por paciente estimado entre R\$ 12.771,98 e R\$ 25.543,96, a depender da posologia e da fase do tratamento, se indução ou manutenção. De acordo com a população proposta e as estimativas calculadas, o certolizumabe pegol tende a apresentar o menor custo anual de tratamento diante dos comparadores disponíveis no SUS, quais sejam, risanquizumabe, secuquinumabe e ustequinumabe. O certolizumabe pegol para psoríase em placas fora apreciado pela Conitec em 2021, com recomendação final de não incorporação. Na ocasião, a população não era restrita a pacientes com peso inferior a 90 kg que não responderam ao tratamento com adalimumabe; as evidências clínicas apontaram para maior eficácia para o risanquizumabe, o secuquinumabe e o ustequinumabe frente ao certolizumabe pegol no que tange à redução no Índice de Gravidade da Área da Psoríase maior que 90% (PASI 90), e a ausência de diferenças entre a intervenção e os demais comparadores com relação aos Eventos Adversos (EA) graves e de vantagens econômicas do certolizumabe pegol diante dos mesmos comparadores. Para a demanda atual, a colaboradora do PEPTS/Fiocruz-Brasília destacou que o conjunto da evidência clínica é oriundo de três revisões sistemáticas (RS) com meta-análise em rede. Nenhuma RS selecionada abordou resultados específicos para a população proposta pelo demandante. Certolizumabe pegol foi menos eficaz que risanquizumabe com relação à qualidade de vida, menos eficaz que risanquizumabe e secuquinumabe com relação ao PASI 75 e ao PASI 100 e menos eficaz que risanquizumabe, secuquinumabe e ustequinumabe com relação ao PASI 90. Não foram identificadas diferenças estatisticamente significativas para outros desfechos de eficácia. Ademais, não foram identificadas diferenças estatisticamente significativas entre certolizumabe pegol e os comparadores no que tange a segurança. A certeza da evidência foi avaliada como de baixa a moderada para os desfechos PASI 90 e EA graves e baseou-se na única RS de alta qualidade metodológica, uma vez que as outras duas RS foram consideradas de baixa qualidade metodológica, apesar de avaliarem o certolizumabe pegol por dose. A avaliação econômica (AE) proposta pelo demandante apontou que o certolizumabe pegol foi a opção com menor efetividade em anos de vida ajustados pela qualidade e menor custo diante dos comparadores,



risanquizumabe, secuquinumabe e ustequinumabe, considerando a população com peso inferior a 90 kg. Contudo, ao atualizar os valores unitários de aquisição do ustequinumabe de R\$ 3.920,54 para R\$ 3.866,08 e do risanquizumabe de R\$ 8.935,41 para R\$ 2.425,51, e ao considerar a dose ponderada devido ao peso do paciente para o certolizumabe pegol e o ustequinumabe, o secuquinumabe passou a ser dominante e o certolizumabe pegol permaneceu com menor custo e menor efetividade diante do risanquizumabe e do ustequinumabe, mas com uma razão de custo-efetividade incremental diferente da apresentada pelo demandante. Na análise de impacto orçamentário (AIO), considerando uma abordagem epidemiológica, o demandante apontou uma possível economia de recursos de aproximadamente R\$ 65 milhões ao final de cinco anos. No entanto, ao atualizar os custos do risanquizumabe e do ustequinumabe e ao assumir a dose ponderada por peso do certolizumabe pegol e do ustequinumabe, assim como realizado na AE, além de propor uma difusão menor para o certolizumabe pegol, considerando a sua eficácia menor, a nova AIO variou de uma economia de recursos de aproximadamente R\$ 7,5 milhões a um incremento de recursos de aproximadamente R\$ 2,3 milhões ao final de cinco anos, de acordo com os cenários estimados. As agências de avaliação de tecnologias em saúde CADTH, NICE, PBAC e SMC recomendam o certolizumabe pegol para psoríase em placas moderada a grave, mas com algumas considerações distintas entre elas, como a falha de outras terapias sistêmicas, os custos e os critérios de interrupção. Ademais, o PBAC foi desfavorável a utilização da dose de certolizumabe pegol de 200 mg na indução, independente do peso do paciente. Os colaboradores do PEPTS/Fiocruz-Brasília concluíram que não foram encontradas evidências clínicas que respaldassem a proposta de incorporação do certolizumabe pegol para pacientes com peso inferior a 90 kg, que a AE e a AIO apresentaram incertezas consideráveis e que não ficaram claras as vantagens econômicas do certolizumabe pegol frente a risanquizumabe, ao secuquinumabe e ao ustequinumabe para o tratamento de pacientes com psoríase em placas moderada a grave sob a perspectiva do SUS. No monitoramento do horizonte tecnológico, a colaboradora do DGITIS apontou o tildrakizumab como possível opção terapêutica para os pacientes que não responderam a outros tratamentos sistêmicos e informou que não foram encontradas tecnologias apresentando como critério o peso corpóreo inferior a 90 kg. O Plenário da Conitec discutiu algumas questões, como: (i) a ausência de elementos que justifiquem uma nova avaliação do certolizumabe pegol para a psoríase em placas moderada a grave; (ii) a ausência de fundamentos clínicos que justifiquem a incorporação da tecnologia para pacientes com peso inferior a 90 kg; (iii) as dificuldades organizacionais do serviço quando se considera uma subpopulação específica nas incorporações de tecnologia; (iv) as incertezas na AE e na AIO,



considerando a restrição de uso do certolizumabe pegol pelo peso corpóreo e a atualização dos custos de aquisição dos comparadores; e (v) a dificuldade de se ponderar entre a provável perda de efetividade e a possível redução de custos com o certolizumabe pegol diante da pergunta proposta e das evidências apresentadas. Todos os presentes declararam não possuir conflito de interesses com o tema.

Recomendação preliminar: Os membros do Plenário, presentes na 109ª Reunião Ordinária, realizada no dia 08 de junho de 2022, deliberaram que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação no SUS do certolizumabe pegol para tratamento de pacientes acima de 18 anos com psoríase em placas moderada a grave e peso inferior a 90 kg que não responderam ao tratamento com adalimumabe.

Apresentação das contribuições de consulta pública da dapagliflozina como terapia adicional para pacientes adultos com IC com fração de ejeção reduzida sintomáticos apesar do uso da terapia padrão (IECA/ARAI), betabloqueadores e antagonista do receptor de mineralocorticoides.

Tecnologia: Dapagliflozina.

Indicação: Tratamento adicional de pacientes adultos com IC com fração de ejeção reduzida ($\leq 40\%$) com NYHA II-IV e sintomáticos apesar do uso de terapia padrão com IECA ou ARA II, com betabloqueadores, diuréticos e antagonista do receptor de mineralocorticoides.

Solicitação: Incorporação.

Demandante: AstraZeneca do Brasil Ltda.

Recomendação preliminar da Conitec: No dia 09 de março de 2022, em sua 106ª Reunião Ordinária, os membros da Conitec deliberaram que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação da dapagliflozina para o tratamento de pacientes adultos com IC com FEVE reduzida ($FEVE \leq 40\%$) com NYHA II-IV e sintomáticos apesar do uso de terapia padrão com inibidor da enzima conversora de angiotensina (IECA) ou antagonista do receptor da angiotensina II (ARA II), com betabloqueadores, diuréticos e antagonista do receptor de mineralocorticoides. Considerou-se a falta de clareza quanto ao tratamento proposto pelo demandante frente às alternativas terapêuticas já disponíveis no SUS, além das incertezas acerca do impacto orçamentário, levando à necessidade de seu recálculo.

Consulta Pública (CP) nº13/2022: Disponibilizada no período de 5 a 25 de abril de 2022.



Apresentação das contribuições recebidas na CP nº 13/2022: realizada por membro do Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo (NATS-HCFMRP/USP) e por técnica do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde, do Ministério da Saúde (DGITIS/MS). Além disso, os representantes da AstraZeneca e um especialista convidado pela Secretaria-Executiva da Conitec também apresentaram no tema.

ATA: Inicialmente, a AstraZeneca, juntamente com um especialista convidado pela empresa, esclareceu algumas dúvidas levantadas pela Plenária por ocasião da apreciação inicial, especialmente quanto às incertezas ligadas ao tratamento proposto frente às alternativas terapêuticas atualmente disponíveis no SUS, bem como àquelas relativas ao impacto orçamentário estimado. O especialista convidado pelo demandante reforçou o propósito da dapagliflozina no manejo desses pacientes, demonstrando um benefício adicional aos regimes terapêuticos já utilizados. Assim, seja na presença seja na ausência do sacubitril/valsartana, a dapagliflozina apresentou benefício clínico no desfecho primário de morte por todas as causas no principal ensaio clínico do medicamento, o DAPA-HF. Além disso, destacou-se a manutenção dos benefícios ao longo do tempo. Nesse sentido, relatou-se que sociedades médicas consideradas relevantes no assunto recomendam medicamentos desta classe terapêutica para pacientes com insuficiência cardíaca com fração reduzida (ICFER) para reduzir o risco de hospitalização por IC e morte. Em seguida, a representante da AstraZeneca responsável pela avaliação econômica iniciou sua fala justificando que a utilização do sacubitril/valsartana para a custo-minimização apresentada se baseou na avaliação da agência inglesa, o NICE, que considerou que este medicamento era um comparador adequado. Entretanto, após os comentários da Conitec, o demandante retirou o sacubitril/valsartana da sua proposta. Quanto ao modelo de impacto orçamentário, informou-se que alguns ajustes foram feitos, tais como: dapagliflozina sendo considerada apenas como terapia adicional, sem influenciar no market share de sacubitril/valsartana; exclusão de pacientes que já tenham acesso a dapagliflozina no SUS por terem diabetes; e *market share* mais próximo da realidade esperada por experiências anteriores, começando com 10% no primeiro ano e chegando a 40% no quinto ano. Após uma pergunta de um membro do Plenário, o especialista convidado pelo demandante esclareceu sobre o mecanismo de ação da droga na doença em questão. Dando seguimento à discussão, o especialista convidado pela Secretaria-Executiva da Conitec iniciou sua apresentação, reforçando alguns pontos trazidos pelo demandante (que são observados nos estudos clínicos e na prática clínica) e destacando os perfis de pacientes que podem se beneficiar mais da dapagliflozina e por isso devem tê-la priorizada em seus esquemas terapêuticos, especialmente



aqueles com congestão, diabéticos, alteração da função renal, alteração pulmonar e hipotensos com determinadas características. Ao final o especialista concluiu sua apresentação destacando que a dapagliflozina agrega bastante ao tratamento desses pacientes do ponto de vista de benefícios clínicos. Em seguida, o membro do NATS-HCFMRP/USP resgatou brevemente as informações discutidas na apreciação inicial do tema e lembrou as incertezas identificadas pelo Plenário da Conitec na ocasião, conforme trazido pelo demandante em sua fala. Foram recebidas 453 contribuições, sendo 171 técnico-científicas e 282 sobre experiência ou opinião. Praticamente a totalidade das pessoas se manifestou à favor da incorporação da dapagliflozina para a indicação proposta. Em geral, as contribuições reforçaram os benefícios clínicos do medicamento para a doença, especialmente na redução da mortalidade e de hospitalização. Além disso, a Sociedade Brasileira de Diabetes, a Sociedade Brasileira de Cardiologia do Estado de São Paulo, a Sociedade Norte Nordeste de Cardiologia, a Sociedade de Nefrologia do Estado de São Paulo, a Rede Brasileira de Insuficiência Cardíaca e a Sociedade Brasileira de Cardiologia se manifestaram favoravelmente à incorporação da dapagliflozina no tratamento da ICFER após o uso dos medicamentos já disponíveis no SUS. Quanto às contribuições do demandante, foram feitos alguns ajustes, conforme apresentado pela empresa, especialmente na análise de impacto orçamentário, levando a um novo valor incremental de R\$ 14,5 milhões no primeiro ano e de R\$ 177,9 milhões no acumulado em cinco anos. Logo após a técnica do DGITIS/MS apresentou a análise qualitativa das contribuições de experiência ou opinião, por meio das quais também praticamente todas as pessoas se manifestaram à favor da incorporação da dapagliflozina para a indicação proposta. Os comentários mais frequentes se trataram de melhoras dos sintomas (especialmente na IC, diabetes e na função renal), redução de hospitalização/mortalidade e acesso ao tratamento. Ao final, os membros do Plenário concordaram que houve argumentação suficiente para mudar sua recomendação sobre a tecnologia, entendendo que as principais incertezas levantadas foram esclarecidas pelo demandante e pelo especialista convidado pelo DGITIS. Além disso, destacou-se que a utilização da dapagliflozina no SUS deve ser devidamente orientada pelas Diretrizes Brasileiras do Ministério da Saúde. Todos os presentes declararam não possuir conflitos de interesse.

Recomendação preliminar: Os membros do plenário, presentes na 109ª Reunião Ordinária, realizada no dia 08 de junho de 2022, deliberaram por unanimidade recomendar a incorporação no SUS do dapagliflozina para o tratamento adicional de pacientes adultos com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (FEVE \leq 40%), NYHA II-IV e sintomáticos apesar do uso de terapia padrão com inibidor da enzima conversora de angiotensina (IECA) ou antagonista do receptor da angiotensina II (ARA II), com betabloqueadores, diuréticos e antagonista do receptor



de mineralocorticoides, conforme diretrizes do Ministério da Saúde. Assim, foi assinado o Registro de Deliberação nº 731/2022.

Apreciação inicial do carfilzomibe para tratamento de pacientes com mieloma múltiplo recidivado ou refratário que receberam uma terapia prévia em combinação com dexametasona.

Tecnologia: Carfilzomibe (Kyprolis).

Indicação: mieloma múltiplo recidivado ou refratário.

Solicitação: Incorporação.

Demandante: Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular(ABHH).

Apresentação: A apresentação foi feita por representante técnico do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE) do Ministério da Saúde.**ATA:**

Houve participação de um paciente com mieloma múltiplo recidivado diagnosticado em 2011 e que foi tratado com carfilzomibe associado a lenalidomia e dexametasona em 2019, o que possibilitou a realização do transplante de células tronco hematopoiéticas (TCTH) e assim permanecer sem nenhum tratamento desde então. Durante o tratamento não observou eventos adversos, o que contribuiu para manter sua rotina e qualidade de vida. Na sequência a técnica explanou sobre a doença, a qual é uma neoplasia hematológica maligna caracterizada pela proliferação descontrolada de plasmócitos alterados na medula óssea, resultando na produção aumentada de imunoglobulinas não funcionais. O tratamento inclui quimioterapia e TCTH. O demandante recuperou nas buscas realizadas nas bases de dados um ensaio clínico de fase III (ENDEAVOR) que incluiu 929 participantes randomizados para receber carfilzomibe + dexametasona ou bortezomibe + dexametasona. A mediana da sobrevida livre de progressão (SLP) foi de 18,7 meses (IC 95%, 15,6 a não estimável) no grupo que recebeu carfilzomibe comparado a 9,4 meses (IC 95%, 8,4 a 10,4) no grupo que recebeu bortezomibe, resultando em uma magnitude de benefício absoluto de 9,3 meses (HR 0,53 [IC95% 0,44 a 0,65]; $p < 0,0001$). Com uma mediana de seguimento para sobrevida global (SG) de 44,3 meses no grupo carfilzomibe e 43,7 meses no grupo bortezomibe, a mediana de sobrevida global final foi 9 meses superior no grupo carfilzomibe (47,8 meses; IC95% 41,9 a não estimável) comparado ao bortezomibe (38,8 meses; IC95% 31,7 a 42,7), resultando em uma HR de 0,76 (IC95% 0,63 a 0,92; $p = 0,017$). Em ambos os grupos, 98% dos participantes apresentaram eventos adversos (qualquer grau). Eventos adversos graves foram observados em 60% dos participantes que receberam carfilzomibe e 40% dos participantes que receberam bortezomibe. Na avaliação econômica foram apresentados dois cenários: cenário base, com horizonte temporal de 30 anos,



no qual o carfilzomibe acrescentou ganhos de 1,19 QALY, resultando em uma razão de custo utilidade incremental (RCEI) de R\$ 195.310,00 por QALY. No cenário proposto pela Secretária-Executiva (horizonte temporal de 10 anos), o carfilzomibe gerou benefício de 0,63 QALY, com RCEI de R\$ 365.830,00 por QALY. Na análise de impacto orçamentário, a incorporação de carfilzomibe ao SUS implicaria em custos incrementais de aproximadamente R\$ 365 milhões em cinco anos. Em consulta a agências de avaliação de tecnologias em saúde, foram identificadas recomendações favoráveis pelas agências do Reino Unido (NICE), Escócia (SMC), Austrália (PBAC), Canadá (CADTH) e Portugal (INFARMED). No horizonte temporal há dez tecnologias potenciais para compor o rol de tratamento do mieloma múltiplo recidivado ou refratário. Após apresentação, membros do Plenário se manifestaram. A representante da SCTIE comentou sobre as evidências favoráveis ao carfilzomibe e a avaliação econômica com RCEI e o impacto orçamentário elevados. Representante da SAES corroborou com a fala da SCTIE e comentou sobre a incorporação do bortezomibe, o qual tem indicação para três diferentes situações da doença, e que consta registros de uso no sistema do SUS. Reiterou a avaliação econômica desfavorável com horizonte temporal de 10 anos. Acredita que na consulta pública a empresa fabricante possa propor preço inferior e assim melhorar esse resultado. Representante do CONASS manifestou preocupação com o impacto orçamentário na oncologia, principalmente porque ao incorporar não necessariamente haverá um aumento no financiamento. Representante do CONASEMS considera que o carfilzomibe pode ser uma boa alternativa para avaliar junto com a SAES, porém manifesta preocupação com a incorporação sem possibilitar o acesso. Representante do CFM questionou sobre a taxa de difusão que, na sua opinião, seria maior do que a informada. A dúvida foi esclarecida pela técnica. Todos os presentes declararam não possuir conflito de interesses com o tema.

Recomendação preliminar: Os membros do Plenário, presentes na 109ª Reunião Ordinária, realizada no dia 08 de junho de 2022, deliberaram que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação no SUS do carfilzomibe para tratamento de pacientes com mieloma múltiplo recidivado ou refratário que receberam terapia prévia em combinação com dexametasona.

Ruxolitinibe para tratamento de adultos com mielofibrose, IPSS intermediário-2 ou alto risco, plaquetas acima de 100.000/mm³, inelegíveis ao transplante de células-tronco hematopoéticas.

Tecnologia: fosfato de ruxolitinibe (Jakavi®).

Indicação: mielofibrose, risco intermediário-2 ou alto (escore IPSS), contagem de plaquetas superior a 100.000/mm³ e inelegíveis ao transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH).

Solicitação: Inclusão.

Demandante: Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia celular.

Recomendação preliminar da Conitec: Os membros presentes na 106ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada no dia 09 de março de 2022, após declarado não haver quaisquer conflitos de interesse, deliberaram por encaminhar o tema para consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação de ruxolitinibe para o tratamento de mielofibrose IPSS intermediário-2 ou alto risco, plaquetas acima de 100.000/mm³, inelegíveis ao transplante de células-tronco hematopoéticas. Os membros consideraram que o tratamento está associado a um maior benefício em termos de alívio de sintomas em função da redução do volume do baço, sendo este desfecho intermediário. A sobrevida global advem de dois ensaios clínicos conduzidos há mais de 10 anos, e a mediana de sobrevida não foi alcançada no grupo que recebeu ruxolitinibe, tendo sido cogitado, então, confirmar esse benefício por meio de dados obtidos em coortes.

Consulta Pública (CP) nº 18/2022: Disponibilizada no período de 4 a 25 de abril de 2022.

Apresentação das contribuições recebidas na CP nº 18/2022 por: técnico do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS).

ATA: representante da empresa Novartis e médico hematologista da ABHH participaram e apresentaram dados adicionais de estudos de coorte, da avaliação econômica e do impacto orçamentário. A empresa atualizou o preço proposto para incorporação, R\$ 16.093,00, referente à apresentação de 20 mg. Com os novos dados, e considerando os gastos públicos com as compras demandadas por ações judiciais (cenário atual), a empresa informou que não haveria incremento no impacto orçamentário, sendo estimado valor zero ao final de cinco de anos de incorporação da tecnologia. A avaliação econômica com dados do estudo observacional ERNEST resultou em ganhos de 2,70 anos de QALY, com valor de razão de custo-utilidade de R\$ 277.401,00 por QALY. Representante do Conass informou que seis Secretarias Estaduais de Saúde (SES) já realizam compras públicas de ruxolitinibe para atender a um total de 130 pacientes. Representante do Conasems comentou sobre a ausência de custo incremental sobre o impacto orçamentário, sobre a gravidade da doença, sobre quantidade de pacientes e sobre a limitação de alternativas terapêuticas disponíveis como pontos importantes a se considerar na tomada de decisão. Representante da SAES solicitou informação complementar sobre a inclusão de pacientes na faixa etária > 50 anos como inelegíveis ao transplante de células tronco hematopoiéticas, a qual foi comentada pelo hematologista. Na sequência as técnicas do DGITIS



apresentaram os resultados da CP. Foram recebidas 240 contribuições, sendo 118 pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 122 pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. Apenas um participante concordou com a recomendação preliminar de não incorporar o medicamento. Nas contribuições técnico científicas os participantes enfatizaram a redução dos sintomas da doença, a melhora da qualidade de vida, a eficácia e a segurança. Foi citado que ruxolitinibe é o único medicamento com indicação específica para mielofibrose. Uma das associações de pacientes que participou da CP anexou um abaixo assinado com mais de 5 mil assinaturas favoráveis à incorporação do medicamento. Sete SES reportaram que já realizam compras do medicamento e quatro relataram os valores gastos para atender às demandas de ações judiciais. As contribuições sobre experiência ou opinião foram apresentadas de forma qualitativa utilizando abordagem de codificação e categorização temática. Foram recebidas 122 contribuições, sendo uma excluída. A maioria dos participantes (99%) era favorável à incorporação do medicamento por melhorar a qualidade de vida do paciente, aumentar a sobrevida e controlar os sintomas, discordando da recomendação preliminar da Conitec. A técnica finalizou apresentando os resultados dos novos estudos submetidos pela empresa, bem como os valores de impacto orçamentário sem considerar as compras por judicialização. Representante do CONASEMS questionou se o medicamento estava recomendado por agências de ATS. Comentou sobre a participação expressiva de profissionais na CP e acrescentou a dificuldade de acesso à hidroxiureia. Representante da SCTIE mencionou a ausência de novos medicamentos no horizonte tecnológico e a técnica complementou com a informação de que o uso de hidroxiureia é *off label*. Representante da SAES comentou sobre a relação custo-efetividade ICER alta e impacto orçamentário equivocado, reiterado pela representante da SCTIE, que seguiu com o fechamento lembrando aos membros que se trata de uma doença rara, sem tratamento específico, manifestando-se favorável à incorporação. Outro representante do CONASS questionou qual seria o critério para incorporar, visto que a demanda que antecedeu essa apresentação tinha um ICER muito semelhante e com evidência melhor. A representante da SCTIE esclareceu que para a outra doença já existem outros tratamentos eficazes e há outros no horizonte temporal. Com base nas incertezas do impacto orçamentário, representante do CONASEMS acrescentou a possibilidade de a empresa fabricante negociar o preço e reiterou os apontamentos dos representantes da SAES e do CONASS sobre coerência e os parâmetros para a decisão. Representante do CFM ponderou sobre a necessidade de neutralizar a comoção pela ausência de alternativas terapêuticas e que a incorporação de tecnologias impacta de modo desfavorável



na chegada de novos medicamentos pela falta de estímulo para o desenvolvimento destes. Representante do CNS discordou desta fala e explicou como o mercado farmacêutico enxerga as oportunidades. Todos os presentes declararam não possuir conflitos de interesse.

Recomendação preliminar: Os membros do plenário, presentes na 109ª Reunião Ordinária, realizada no dia 08 de junho de 2022, deliberaram por unanimidade recomendar a NÃO incorporação no SUS do ruxolitinibe para mielofibrose, risco intermediário-2 ou alto (score IPSS), contagem de plaquetas superior a 100.000/mm³ e inelegíveis ao transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH). Foi assinado o Registro de Deliberação nº 735/2022.

Calcipotriol + dipropionato de betametasona para tratamento tópico da psoríase vulgar após falha de corticoide tópico isolado.

Tecnologia: associação fixa calcipotriol e dipropionato de betametasona (Daivobet).

Indicação: tratamento tópico da psoríase vulgar após falha de corticoide tópico isolado.

Solicitação: Incorporação.

Demandante: Leo Pharma Ltda.

Recomendação preliminar da Conitec: Os membros do Plenário, presentes na 107ª Reunião Ordinária, realizada no dia 07 de abril de 2022, deliberaram que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação ao SUS de combinação fixa de hidrato de calcipotriol e dipropionato de betametasona para tratamento tópico da psoríase vulgar após falha de corticoide tópico isolado.

Consulta Pública (CP) nº26/2022: Disponibilizada no período de 28 de abril de 2022 a 17 de maio de 2022.

Apresentação das contribuições recebidas na CP nº 26/2022 por: representante técnico do Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde – NATS (UFPR).

ATA: Representante da Leo Farma iniciou a apresentação retomando as características da psoríase. Ele defendeu a maior comodidade da aplicação do medicamento em dose fixa combinada e que o medicamento diminuiria a recorrência da doença no longo prazo, ponto particularmente importante, já que o tratamento da doença visa o prolongamento da remissão. Além disso, afirmou que houve aumento de percentual de pacientes com doença controlada de 42% para 58% após algumas semanas. Apresentou dados de pesquisa que indica que 38% dos pacientes afirma que a comodidade na aplicação é um aspecto importante do tratamento. Outro estudo indicaria que a adesão ao tratamento chega a 82% quando a aplicação ocorre uma vez ao dia, caindo para 44% quando a aplicação ocorre duas vezes ao dia. Estudo observacional teria



apontado redução de custo de tratamento de 28% quando houve uso de dose única, por outro lado, a evolução sistêmica da doença teria sido maior. Argumentou o representante da empresa que agências de avaliação de tecnologias em saúde recomendam o uso da combinação fixa como primeira linha de tratamento ou como segunda linha em caso de ineficácia do controle utilizando corticoides em monoterapia. Afirmou que o Consenso Brasileiro de Psoríase datado de 2020 recomenda o uso da terapia, que já constava na edição anterior do documento. Apresentou uma nova proposta comercial, reduzindo o custo unitário de aquisição de R\$ 60,50 para R\$ 59,50, com 30% de desconto sobre o PMVG 18%. A empresa realizou, ainda, ajustes metodológicos ao modelo apresentado por orientação do NATS, utilizando os menores preços disponíveis no BPS. O novo modelo teria como resultado R\$ 2,2 milhões de reais de economia em 5 anos considerando a população estimada. Referente às contribuições obtidas junto à consulta pública, as quais somaram 420 contribuições, das quais 256 técnicas científicas 100% favoráveis à incorporação. A maior parte fez referência aos dados de eficácia e segurança constantes no relatório. Também foi comum menção à melhor adesão e defendeu-se a melhor eficácia na comparação às monoterapias - que, no entanto, não foram os comparadores, mas sim as doses combinadas. Alguns estudos apresentados não constaram na RS do relatório, isso porque não atendiam aos critérios de seleção. Contudo, todos os estudos mencionados nas contribuições foram identificados na RS. Discutiu-se a necessidade de protocolo prévio ao ECR - isso alterou o risco de viés de apenas 1 estudo, sem impacto sobre a qualidade final da evidência (GRADE). Houve 164 contribuições de experiência ou opinião, sendo 99% delas favoráveis à incorporação. Justificou-se melhora rápida nas lesões cutâneas, melhora na qualidade de vida, imunização significativa das placas e uso facilitado por conta da aplicação única. Os profissionais de saúde que participaram da consulta pública relataram, ainda, alta eficácia e segurança, rápido início da resposta e manutenção no longo prazo, melhor adesão. Várias contribuições foram apresentadas afirmando que o produto é caro, o que dificulta o tratamento. A maioria das pessoas que participou da consulta pública foi composta por pessoas físicas (99,2%). A AIO com o novo preço revelou uma economia de R\$ 1 milhão de reais a um gasto adicional de R\$ 500 mil em 5 anos. Foi utilizado comparador real duas pomadas (corticoide e calcipotriol). A manifestação do Plenário sobre a realidade na prática do uso da tecnologia justifica-se que há melhor adesão, tem desfecho clínico melhor, apesar de existir crítica em relação a não recomendação de dose fixa combinada (uma vez que dificulta gestão das doses). Pois a dose fixa combinada inviabilizando manejo terapêutico referente a apresentação separada caso necessário, por isso não é recomendada. Foi levantado também que é necessário ter cuidado para que a indústria não comece a submeter com frequência esse tipo de medicamento,



somente versão associada. Economia não é garantida. A dirigente esclareceu que a economia pode ou não acontecer por se tratar de uma necessidade já atendida pela apresentação individual de cada medicamento. Houve questionamento sobre o custo ser menor, adesão ao tratamento melhora possuir economia. Foi sugerido por membro do plenário melhor alinhamento e apontou desconforto com esse entendimento além da inserção da nova tecnologia gerar concorrência de mercado. A dirigente responde que não gera concorrência pois as apresentações isoladas ainda seriam compradas. O plenário levantou questão sobre a eficácia e segurança ser semelhante. Porém, apresenta muita incerteza no impacto orçamentário. Em seguida houve a votação e mantiveram recomendação preliminar. Todos os presentes declararam não possuir conflitos de interesse.

Recomendação preliminar: Os membros do plenário, presentes na 109ª Reunião Ordinária, realizada no dia 08 de junho de 2022, deliberaram por unanimidade recomendar a não incorporação ao SUS de combinação fixa de hidrato de calcipotriol e dipropionato de betametasona para tratamento tópico da psoríase vulgar após falha de corticoide tópico isolado. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 733.

RETORNO DE CONSULTA PÚBLICA DO PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS (PCDT)/DIRETRIZES DIAGNÓSTICAS E TERAPÊUTICAS (DDT) PARA DELIBERAÇÃO FINAL (RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC)

Título do tema: Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Esclerose Sistêmica.

Solicitação: Atualização.

Demandante: Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE/MS).

Origem da demanda: Tempo do documento/Atualização do protocolo.

Apreciação inicial do PCDT/DDT: Os membros presentes na 106ª Reunião Ordinária da Conitec deliberaram, por unanimidade, encaminhar o tema para Consulta Pública com recomendação preliminar favorável à atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Esclerose Sistêmica.

Consulta Pública (CP) nº 08/2022, disponibilizada no período de 18 de março a 06 de abril de 2022.



Apresentação das contribuições recebidas na CP nº 08/2022 por: representante do Grupo Elaborador da Cochrane Brasil.

Informou-se que foram recebidas 2.177 (duas mil, cento e setenta e sete) contribuições, sendo 2.162 (duas mil, cento e sessenta e duas) realizadas por pessoa física. Cerca de 23% (vinte e três por cento) das contribuições demandaram alteração ou revisão de informações no texto. Em relação à avaliação da proposta de atualização do Protocolo, 33% (trinta e três por cento) das contribuições o avaliou como muito boa, 10% (dez por cento) como boa, 4% (quatro por cento) como regular, 8% (oito por cento) como ruim e 45% (quarenta e cinco por cento) como muito ruim. Além de elogios e críticas, também foram recebidas contribuições fora do escopo do Protocolo, relacionadas, principalmente, à abordagem terapêutica da esclerose múltipla. Destacou-se que a atualização não envolveu a exclusão de tecnologias recomendadas no Protocolo vigente. Ainda, em resposta às contribuições que solicitaram a recomendação de medicamentos sem indicação em bula para esclerose sistêmica, esclareceu-se que, durante o período de atualização do Protocolo, a recomendação de tais medicamentos não era permitida pela legislação brasileira, de modo que estes medicamentos não foram submetidos à avaliação pela Conitec. Também não foram acatadas as sugestões de recomendação de medicamentos para o tratamento da Hipertensão Arterial Pulmonar, já que estes pacientes devem ser atendidos conforme o Protocolo de Hipertensão Arterial Pulmonar publicado pelo Ministério. Em relação à solicitação de recomendação de transplante de células autólogas, destacou-se que a referida tecnologia não foi considerada prioritária para avaliação em reunião de escopo realizada na atualização do Protocolo. Também não foi acatada a solicitação de substituição da metoclopramida pela bromoprida e domperidona, uma vez que a metoclopramida já é recomendada pelo Protocolo vigente e, após revisão sistemática da literatura, o grupo elaborador considerou adequado manter esta recomendação. Ademais, na reunião de escopo, as tecnologias bromoprida e domperidona não foram consideradas prioritárias para avaliação. Foi informado que as contribuições que apenas relatavam o uso de medicamentos, sem incluir embasamento técnico e evidências científicas, não foram acatadas. A respeito das solicitações para que o medicamento nintedanibe fosse preconizado, esclareceu-se que, o grupo elaborador realizou uma revisão sistemática



sobre a efetividade e segurança da referida tecnologia no tratamento de manifestações pulmonares na esclerose sistêmica, sendo encontrado apenas um ensaio clínico randomizado. Ainda, esclareceu-se que um estudo encaminhado como anexo à contribuição foi excluído desta revisão sistemática por não incluir exclusivamente pacientes com esclerose sistêmica. Assim, ao final da avaliação, não foram encontradas evidências suficientes para apoiar a solicitação de avaliação de incorporação desta tecnologia pela Conitec. Por fim, destacou-se que a importância do acompanhamento multiprofissional está contemplada no Protocolo, sendo acrescentado o trecho *“além disso, a ES está associada ao maior risco de desenvolvimento de depressão e distúrbios psicológicos. Portanto, o acompanhamento psicológico se faz necessário”* no item tratamento não farmacológico. Após a apresentação, a representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) destacou que a atualização do referido Protocolo não envolveu alteração do tratamento medicamentoso, o que pode ter motivado o número elevado de contribuições solicitando a recomendação de novas tecnologias. Acrescentou que a avaliação de novas tecnologias não pôde ser abarcada neste momento, podendo ser realizada em atualização futura do Protocolo. Não houve questionamento pelos membros do Plenário presentes.

Recomendação: Os membros do plenário, presentes na 109ª Reunião Ordinária, realizada no dia 06 de junho de 2022, deliberaram por unanimidade recomendar a aprovação do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Esclerose Sistêmica

RETORNO DE CONSULTA PÚBLICA DO PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS (PCDT)/DIRETRIZES DIAGNÓSTICAS E TERAPÊUTICAS (DDT) PARA DELIBERAÇÃO FINAL (RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC)

Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Puberdade Precoce Central.

Solicitação: Atualização de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT).

Demandante: Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) do Ministério da Saúde.



Origem da demanda: incorporação de nova apresentação dos medicamentos leuprorrelina e embonato de triptorrelina para tratamento da puberdade precoce central.

Apresentação inicial do PCDT: apresentado por técnica do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde - DGITIS.

Consulta Pública (CP) nº 20/2022, disponibilizada no período de 14/04/2022 a 03/05/2022

Apresentação das contribuições recebidas na Consulta Pública (CP) nº 20/2022 por: técnica do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde- DGITIS.

Ata: A técnica da Coordenação de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (CPCDT) iniciou a apresentação contextualizando o processo de atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Puberdade Precoce Central, publicado por meio da Portaria Conjunta SAES/SCTIE/MS nº 03, de 08 de junho de 2017, devido à incorporação do acetato de leuprorrelina subcutânea 45 mg e do embonato de triptorrelina 22,5 mg no SUS. A consulta pública, realizada no período de 14 de abril a 03 de maio de 2022, resultou em 35 (trinta e cinco) contribuições, encaminhadas em sua totalidade, por pessoa física. Todas as contribuições avaliaram a proposta de atualização do PCDT como muito boa (83%) e boa (17%) e abordaram sobre o tratamento terapêutico. Algumas manifestações solicitaram que as vantagens do medicamento leuprorrelina fossem destacadas no PCDT e outras informavam que o medicamento gosserelelina não possui indicação em bula para tratamento da puberdade precoce central. Sobre as vantagens do medicamento leuprorrelina, foi esclarecido que no item esquemas de administração do PCDT é informada a vantagem posológica do uso da leuprorrelina 45 mg. Sobre o medicamento gosserelelina, esclareceu-se que é preconizado pelo referido PCDT desde a sua primeira versão, a qual foi publicada antes do Decreto nº 8077/2013. Além disso, a partir dos dados da Sala Aberta de Situação de Inteligência em Saúde (SABEIS), desenvolvida no âmbito do DGITIS, foram extraídos os dados dos pacientes atendidos pelo PCDT de Puberdade Precoce Central, visando a entender o perfil de distribuição de uso dos medicamentos. O critério de inclusão foi o CID E22.8 – Outras hiperfunções da hipófise - puberdade precoce central. Por meio



desses dados, foi possível verificar que o medicamento leuprorrelina é o mais utilizado e que 421 pacientes estavam em uso de gosserelelina durante o ano de 2021, em que pese esse número esteja em declínio nos últimos anos. Não houve questionamentos pelos membros do Plenário presentes e foi recomendada a atualização do PCDT de Puberdade Precoce Central. Foi assinado o registro de deliberação.

Recomendação: Os membros do plenário, presentes na 109ª Reunião Ordinária, deliberaram por unanimidade recomendar a aprovação da atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Puberdade Precoce Central. Foi assinado o registro de deliberação nº 738/2022.

RETORNO DE CONSULTA PÚBLICA DO PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS (PCDT)/DIRETRIZES DIAGNÓSTICAS E TERAPÊUTICAS (DDT) PARA DELIBERAÇÃO FINAL (RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC)

Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Profilaxia Pré-Exposição (PrEP) de risco à infecção pelo HIV.

Solicitação: Atualização de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT).

Demandante: Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS/MS).

Origem da demanda: Ofício nº 3456/2021/CGAHV/.DCCI/SVS/MS – 10/2021 - Dispõe sobre atualizações do PCDT para Profilaxia Pré-Exposição (PrEP) de risco à infecção pelo HIV.

Apresentação inicial do PCDT: Feita por técnica do Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis (DCCI/SVS)

Consulta Pública (CP) nº 21/2022: Disponibilizada no período de 18/04/2022 a 09/05/2022.

Apresentação das contribuições dadas à Consulta Pública (CP) nº 21/2022: Feita por técnica do Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais, da Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS/MS).



ATA: A técnica do DCCI iniciou a apresentação, contextualizando que a demanda se refere ao retorno da Consulta Pública (CP) nº 21/2022, que foi disponibilizada no período de 18/04/2022 a 09/05/2022. A demanda para atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Profilaxia Pré-Exposição (PrEP) foi oriunda do DCCI, devido ao surgimento de novas evidências e da necessidade de ampliação para novos grupos utilizarem a PrEP. A CP resultou em setenta e cinco (75) contribuições recebidas, e oito (8) anexos, dos quais dois (2) foram eliminados por duplicidade. A maioria era das contribuições foi oriunda de pessoas de cor branca (65%), do sexo masculino (64%), da região Sudeste do país (65%), com idade entre 25 e 39 anos (52%). A avaliação geral do PCDT foi considerada muito boa e boa pela maioria das contribuições (94,6%). Foram recebidos elogios quanto à discussão das linhas terapêuticas pré e pós exposição ao vírus HIV e à inclusão de todos os adolescentes e adultos como possíveis usuários de PrEP. Entre as principais contribuições, foram solicitadas a correção de fluxos e quadros e a reescrita de alguns trechos para torná-los mais claros ao leitor, bem como para reforçar que a PrEP deve ser considerada para todos os adultos e adolescentes maiores de 15 anos com peso maior ou igual a 35 kg. Também foi solicitado que fosse esclarecido que não há a necessidade de anuência parental para uso da PrEP por adolescentes. Todas estas solicitações foram acatadas. Ainda, não foi possível acatar algumas sugestões, tais como o uso de testes rápidos de HIV de quarta geração e de vacina contra hepatite A e gonococo, por não apresentarem, até momento estudos robustos que embasem tais recomendações. Não foram aceitas as sugestões de realização regular dos exames de TGO e de TGP e de extensão do retorno de pacientes para 120 dias, uma vez que o menor intervalo de tempo de retorno possibilita maior adesão e acompanhamento dos usuários, incluindo as eventuais orientações necessárias, como a realização de teste rápido para detecção do HIV, verificação da possível janela imunológica e dispensação de tratamento. Quanto à sugestão de inserir outras categorias profissionais, tais como odontólogos e farmacêuticos, nos serviços e ações da PrEP, apenas a inclusão do farmacêutico foi realizada, por já ter sido definida pelo Conselho da categoria. Em seguida, conforme solicitado pelos membros presentes na 104ª Reunião Ordinária do Plenário da Conitec, realizada em 08 dezembro de 2021, a técnica apresentou o panorama da PrEP no Brasil. Foi informado que, no Brasil, há 936



mil pessoas vivendo com HIV, das quais 700.240 estão em uso de TARV e que, de acordo com dados do Sistema de Informações de Agravos de Notificação (SINAN), 32.701 casos de HIV foram notificados em 2020. A técnica ressaltou que todos os estados brasileiros possuem pelo menos um centro dispensador de PrEP, e que de janeiro de 2018 a abril de 2022 foram realizadas cerca de 280 mil dispensações, destacando-se o município de São Paulo como o maior dispensador de PrEP, de modo que a abrangência geográfica e a ampliação do número de usuários ratificam a importância da profilaxia. Além disso, mencionou-se que apesar da pandemia de COVID-19, o número de novos usuários de PrEP aumentou em 2020, mais expressivamente a partir de agosto de 2021. Os dados também apontam que a maior parte dos usuários de PrEP possui mais de 12 anos de escolaridade, 79% dos usuários que iniciaram a profilaxia é gay e outros HSH e apenas 29% dos usuários de PrEP teve algum evento adverso nos trinta primeiros dias do seu uso. Ainda, a busca da PrEP pelo usuário permitiu detectar outras doenças sexuais transmissíveis, como sífilis (10%). Foi informado que existem 473 unidades dispensadoras de PrEP no Brasil, das quais apenas duas não dispensaram, pelo menos uma vez, nos últimos 12 meses. Ao concluir a apresentação, a técnica expôs que o cenário apresentado corrobora a importância da PrEP como alternativa entre as ações existentes para redução do HIV no país e que o desafio é aumentar o alcance a outras populações com alto risco de infecção pelo HIV. Após as duas apresentações, os representantes do Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde (Conasems) e do Conselho Federal de Medicina (CFM) questionaram sobre as categorias de profissionais que podem participar das ações e serviços que envolvem a PrEP e sugeriram reescrever o trecho, de modo que não vincule responsabilidades indevidas aos profissionais, o que foi acatado. Por fim, o representante da SVS destacou a importância deste documento, com o envolvimento multiprofissional no cuidado, dispensação, tratamento, monitoramento e orientações aos usuários, além dos avanços na prevenção combinada. Apontou as principais mudanças desta atualização: ampliação da idade para uso do PrEP, a partir de 15 anos com o peso maior ou igual a 35 quilos; redução do número de exames, simplificando o seguimento laboratorial; ampliação da população com indicação da profilaxia; possibilidade de análise a partir do risco individual e inclusão de avaliação de sinais e sintomas de HIV agudo. Não houve mais

questionamentos pelos membros do Plenário presentes e todos declararam não possuir conflito de interesse com a matéria.

Recomendação: Os membros do Plenário, presentes na 109ª Reunião Ordinária, deliberaram por unanimidade recomendar a atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Profilaxia Pré-Exposição (PrEP) de risco à infecção pelo HIV. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 736/2022.

INFORME DO PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS (PCDT)

Título do tema: Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Ictioses Hereditárias

O informe foi apresentado pela técnica do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS), que contextualizou a demanda do PCDT de Ictioses Hereditárias publicado conforme Portaria Conjunta SAES/SCTIE/MS nº 12, de 27/07/2021. Após publicação do referido documento, em 04/08/2021, o DGITIS recebeu uma demanda oriunda de uma especialista em dermatologia, para revisão dos genes envolvidos na classificação das ictioses queratinopáticas, descrita no quadro 1 do PCDT. Informou-se que a demanda foi avaliada pela área técnica do Ministério da Saúde e grupo elaborador do PCDT, que revisaram todos os genes e padrões de herança genética descritos no Quadro 1 - Classificação atual das ictioses não sindrômicas, padrão de herança, genes envolvidos e produto do gene, e Quadro 2 - Classificação das ictioses sindrômicas, apresentação clínica, padrão de herança e genes envolvidos, e acrescentaram evidências científicas consoante as modificações. Os membros presentes concordaram com a retificação proposta do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Ictioses Hereditárias. Nenhum membro declarou possuir conflito de interesses.

Membros do Plenário – 09 de junho de 2022

Presentes: SCTIE, SE, SGTES, SAES, SESAI, SVS, ANS, CNS, CFM, CONASS e CONASEMS.

Ausentes: SAPS e Anvisa



Ácido zoledrônico para o tratamento de pacientes com osteoporose com intolerância ou dificuldades de deglutição dos bisfosfonatos orais

Tecnologia: Ácido zoledrônico.

Indicação: Pacientes com osteoporose com intolerância ou dificuldade de deglutição dos bisfosfonatos orais (alendronato e risendronato).

Solicitação: Incorporação.

Demandante: Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde do Ministério da Saúde (SCTIE/MS).

Recomendação preliminar da Conitec: Os membros do Plenário, em sua 106ª Reunião Ordinária, realizada no dia 10 de março de 2022, deliberaram por unanimidade que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação do ácido zoledrônico para o tratamento de pacientes com osteoporose com intolerância ou dificuldades de deglutição dos bisfosfonatos orais. Foram levados em consideração a ausência de critérios objetivos para definição de intolerância aos bisfosfonatos orais ou dificuldade de deglutição, a não superioridade do ácido zoledrônico em relação aos comparadores e o seu custo elevado.

Consulta Pública (CP) nº16/2022: Disponibilizada no período de 4 a 25 de abril de 2022.

Apresentação das contribuições recebidas na CP nº 16/2022 por: Colaboradores da Unidade de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (UATS/HAOC) e do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE/MS).

ATA: O colaborador do HAOC reforçou que a demanda é oriunda do processo de atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Osteoporose (PCDT) e informou que foram recebidas 35 contribuições, sendo 30 por meio do formulário de experiência ou opinião e cinco por meio do formulário técnico-científico, durante a CP. As contribuições técnico-científicas foram discordantes da recomendação preliminar da Conitec e não apresentaram conteúdo que pudesse alterar as evidências clínicas, a avaliação econômica e a análise de impacto orçamentário, mas abordaram alguns aspectos para a definição da população com intolerância aos bisfosfonatos orais ou dificuldade de deglutição. Os participantes enfatizaram que esta população englobaria pacientes com doença óssea de Paget ou osteoporose pós-menopausa ou em homens e que apresentassem pelo menos um dos seguintes critérios: pós-operatório tardio de cirurgias gastroesofágicas, presença de varizes gástricas ou esofágicas, disfagia ou distúrbios de motilidade esofágica identificadas por exames de imagem ou intolerância a bisfosfonatos orais documentadas por endoscopia digestiva alta. A colaboradora do DGITIS destacou que a



maioria das contribuições de experiência ou opinião (93%) discordou da recomendação preliminar da Conitec, que um contribuinte concordou e que outro não apresentou opinião formada sobre o tema. A comodidade posológica, o ácido zoledrônico como alternativa para pacientes intolerantes aos bisfosfonatos orais ou com dificuldades de deglutição, a eficácia e a eficiência se destacaram como argumentos para a incorporação da tecnologia. Além disso, juntamente com a adesão, os argumentos citados anteriormente foram considerados os pontos positivos na experiência com a tecnologia. Como pontos negativos, destacaram-se o acesso, o alto custo e os efeitos adversos. Na experiência com outras tecnologias, a melhora na densidade mineral óssea se destacou como pontos positivos. Efeitos adversos, dificuldade de adesão e limitação de uso para alguns indivíduos se destacaram como pontos negativos. Denosumabe, alendronato, teriparatida e pamidronato estavam entre os medicamentos mais citados na experiência com outras tecnologias. O Plenário da Conitec ponderou algumas questões, como: (i) a necessidade de critérios mais objetivos para definir intolerância aos bisfosfonatos orais ou dificuldade de deglutição; (ii) a importância dos prescritores e dos demais profissionais nas secretarias de saúde para garantir que o ácido zoledrônico seja utilizado pelo grupo de pacientes que mais se beneficiaria com a sua administração; (iii) a possibilidade de incluir critérios de inclusão mais específicos para o ácido zoledrônico no PCDT; (iv) a administração intravenosa e a posologia anual do medicamento favorecem a sua utilização em centros de referência e o seu monitoramento; e (v) alguns estados já contam com o ácido zoledrônico em sua relação de medicamentos, demonstrando que há demanda para esta tecnologia e um ambiente favorável para a sua implementação. Considerou-se a necessidade de uma alternativa farmacoterapêutica para os pacientes com intolerância aos bisfosfonatos orais ou com dificuldade de deglutição, a definição de critérios de inclusão específicos para o ácido zoledrônico no PCDT e a possibilidade de monitorar o uso desta tecnologia devido a sua forma farmacêutica intravenosa e posologia, favorecendo o acompanhamento dos pacientes em centros de referência. Todos os presentes declararam não possuir conflitos de interesse.

Recomendação preliminar: Os membros do plenário, presentes na 109ª Reunião Ordinária, realizada no dia 09 de junho de 2022, deliberaram por unanimidade recomendar a incorporação no SUS do ácido zoledrônico para o tratamento de pacientes com osteoporose com intolerância ou dificuldades de deglutição dos bisfosfonatos orais, conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 738/2022.

Denosumabe para o tratamento de osteoporose e doença renal crônica em estágio 4 e 5.

Tecnologia: Denosumabe (Prolia®).



Indicação: Tratamento de osteoporose e doença renal crônica em estágios 4 e 5.

Solicitação: Incorporação.

Demandante: Ministério da Saúde – Atualização do PCDT de Osteoporose.

Recomendação preliminar da Conitec: Os membros do Plenário da Conitec, em sua 106ª Reunião Ordinária, realizada no dia 10 de março de 2022, deliberaram por unanimidade que a matéria fosse disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação de denosumabe para o tratamento de pacientes com osteoporose e doença renal crônica (DRC) em estágios 4 e 5 no SUS. A recomendação justifica-se principalmente pela fragilidade dos resultados, ao alto risco de viés dos estudos e à baixa qualidade das evidências, que não mostraram diferença estatisticamente significativa quanto ao risco de fratura entre pacientes em uso de denosumabe comparado ao placebo no tratamento da osteoporose e DRC em estágios 4 e 5.

Consulta Pública (CP) nº 11/2022: Disponibilizada no período de 4 a 25 de abril de 2022.

Apresentação das contribuições recebidas na CP nº 11/2022 por: representante técnico do Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde – NATS/ Hospital Alemão Oswaldo Cruz – HAOC.

ATA: A representante do HAOC informou que foram recebidas 65 contribuições, sendo 13 pelo formulário técnico-científico e 52 pelo de experiência e opinião. Pelo formulário técnico foram recebidas 09 contribuições com manifestação contrária à recomendação inicial da Conitec, uma sem posicionamento declarado e 3 em branco. A maioria foi enviada por profissionais de saúde. As justificativas para as discordâncias se basearam na eficácia comprovada do medicamento e no fato de que denosumabe seria mais seguro que os bisfosfonados e única opção em pacientes em fases 3 e 4 de doença renal. Em relação à contribuições sobre evidências clínicas foram enviados 21 documentos, mas nenhum foi aceito por não estarem conformes com os critérios de inclusão e exclusão definidos pelo demandante. Sugeriu-se que a medicação seja direcionada para os pacientes mais graves ou com intolerância a outros medicamentos. Em relação às contribuições econômicas foram recebidas 6 contribuições. Foi apresentado novo estudo de efetividade enviado pela empresa fabricante do medicamento que fez ajustes na avaliação inicial. Pela nova análise o valor da razão de custo-efetividade incremental aumentou. Foi apresentada nova análise de impacto orçamentário com o novo valor proposto pela empresa fabricante para o medicamento e demonstrou-se que houve uma diminuição no valor total do impacto. As contribuições recebidas pelo formulário de experiência e opinião foram convergentes com o que foi avaliado no formulário técnico-científico. Em seguida, médica nefrologista do Hospital das Clínicas da Universidade Paulista de Botucatu fez uma apresentação sobre o tema relatando a experiência clínica com o medicamento. A médica emitiu opinião



concordante com a recomendação inicial da Conitec. Depois médico geriatra também do HC de Botucatu fez apresentação sobre o tema. O médico foi favorável à incorporação do medicamento. Em seguida representante da Secretaria de Ciência e Tecnologia do Ministério da Saúde perguntou para a médica sobre a utilização de medicamentos para osteoporose após a correção dos distúrbios minerais e ósseos. A médica relatou que no SUS estão disponíveis os análogos de vitamina D e dos calcimiméticos. Disse que a experiência com denosumabe é em pacientes transplantados apenas, que não é a indicação proposta pela Conitec. Disse que não tem tratado osteoporose em população em estágio renal 3 e 4. Foi solicitado que se mencione na conclusão do relatório final que, além das evidências clínicas desfavoráveis, os aspectos econômicos também são desvantajosos para o SUS. Ao final da apresentação o plenário entendeu que não havia fato novo capaz de alterar a recomendação inicial, de forma que se manteve o posicionamento pela não incorporação do denosumabe ao SUS. Todos os presentes declararam não possuir conflitos de interesse.

Recomendação preliminar: Os membros do plenário, presentes na 109ª Reunião Ordinária, realizada no dia 09 de junho de 2022, deliberaram por unanimidade recomendar a NÃO incorporação no SUS do denosumabe para o tratamento de osteoporose e doença renal crônica em estágios 4 e 5. Foi assinado o Registro de Deliberação nº737/2022.

Denosumabe e teriparatida para o tratamento de indivíduos com osteoporose grave e falha terapêutica aos medicamentos disponíveis no SUS.

Tecnologia: denosumabe e teriparatida.

Indicação: tratamento de indivíduos com osteoporose grave e falha terapêutica aos medicamentos disponíveis no SUS.

Solicitação: Incorporação.

Demandante: Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE/MS).

Recomendação preliminar da Conitec: O Plenário da Conitec, em sua 106ª Reunião Ordinária, realizada no dia 10 de março de 2022, deliberou por unanimidade que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação de denosumabe e teriparatida para o tratamento de indivíduos com osteoporose grave e falha terapêutica aos medicamentos atualmente disponíveis no SUS. Para essa recomendação, a Conitec considerou que há substancial incerteza clínica dos benefícios de teriparatida e denosumabe para a população avaliada, além de ser necessário investimento vultoso de recursos financeiros em uma eventual incorporação.



Consulta Pública (CP) nº14/2022: Disponibilizada no período de 4 a 25 de abril de 2022.

Apresentação das contribuições recebidas na CP nº 14/2022 por: representante técnico do Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde – NATS/ Hospital Alemão Oswaldo Cruz – HAOC.

ATA: Destaca-se que se trata do retorno da consulta pública nº 14/2022, do medicamento em epígrafe, após recomendação preliminar desfavorável, em deliberação ocorrida no Plenário da Conitec, em sua 106ª Reunião Ordinária, em 10 de março de 2022. A consulta pública ocorreu de 04 a 25 de abril de 2022. Para a recomendação inicial o Plenário da Conitec concluiu que houve substancial incerteza clínica dos benefícios de teriparatida e denosumabe para a população avaliada, além de ser necessário investimento vultoso de recursos financeiros em uma eventual incorporação. Foram recebidas 101 contribuições, sendo 47 técnico-científicas e 54 de experiência ou opinião. Na parte de evidência clínica as contribuições técnico-científicas pontuaram que a pergunta norteadora foi restrita e indicaram estudos adicionais. Na avaliação econômica foi apontada ausência de estudos que avaliem pacientes com características diferentes às definidas nos critérios de elegibilidade e relatado que se a compra for realizada via DLOG o preço utilizado na análise seria menor. Na análise de impacto orçamentário as contribuições destacaram que os custos por fratura estão subestimados por não contemplarem a abordagem cirúrgica e não incluírem os custos com OPME. Todas as contribuições classificadas como técnico-científicas foram contrárias à recomendação preliminar da Conitec de não incorporação. Dentre as 54 contribuições de experiência ou opinião, duas foram desconsideradas por relatarem dados de outra consulta pública, restando, portanto, 52 contribuições, sendo uma delas realizada por pessoa jurídica e as demais 51 por pessoas físicas. A grande maioria dos respondentes dessa categoria de contribuição (n=50) discordou da recomendação preliminar da Conitec. Em resumo, os temas abordados nas contribuições foram: (a) opinião sobre a incorporação da tecnologia; (b) experiência com outros medicamentos para a doença; e (c) experiência com os medicamentos avaliados. Foi questionado a análise em separado da incorporação e aventada a possibilidade de alteração em PCDT nas linhas de tratamento. O Plenário conclui pelas recomendações finais de não incorporação do denosumabe e de incorporação da teriparatida para casos específicos e com previsão em PCDT. Todos os presentes declararam não possuir conflitos de interesse.

Recomendação preliminar: Os membros do plenário, presentes na 109ª Reunião Ordinária, realizada no dia 09 de junho de 2022, deliberaram por unanimidade recomendação desfavorável a incorporação no SUS do denosumabe e teriparatida para o tratamento de indivíduos com osteoporose grave e falha terapêutica aos medicamentos atualmente disponíveis no SUS. E deliberaram, por unanimidade, recomendar a não incorporação do denosumabe para o



tratamento de indivíduos com osteoporose grave e falha terapêutica aos medicamentos disponíveis no SUS. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 739.

Anidulafungina para tratamento de pacientes com candidemia e outras formas de candidíase invasiva.

Tecnologia: Anidulafungina.

Indicação: Tratamento da candidemia e outras formas de candidíase invasiva.

Solicitação: Incorporação.

Demandante: Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde (SVS/MS)

Recomendação preliminar da Conitec: Os membros do Plenário presentes na 107ª Reunião Ordinária da Conitec, no dia 06 de abril de 2022, deliberaram por unanimidade que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar favorável à incorporação de anidulafungina para tratamento de pacientes com candidemia e outras formas de candidíase invasiva. Dentre as justificativas para a recomendação, considerou-se a tecnologia custo-efetiva e que, de acordo com uma certeza de evidência baixa, resulta em redução de efeitos adversos diretamente relacionados à droga. Em uma metanálise em rede, a anidulafungina foi o antifúngico com a maior chance de ser a melhor droga no tratamento de pessoas com candidemia e outras formas de candidíase invasiva (grau de certeza da evidência baixo).

Consulta Pública (CP) nº 30/2022: Disponibilizada no período de 10 a 30 de maio de 2022.

Apresentação das contribuições recebidas na CP nº 30/2022 por: Colaborador do Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Laboratório de Saúde Baseada em Evidências da Escola Superior de Ciências da Saúde (Nats-LabSBE/ESCS).

ATA: O colaborador do Nats/LabSBE iniciou a apresentação da apreciação das contribuições recebidas em CP. Foi contextualizada a demanda, com resumo das evidências científicas, para a qual houve recomendação preliminar favorável ao uso da tecnologia de acordo com sua avaliação de eficácia absoluta e chance de ser a melhor droga em relação ao comparador principal (complexo lipídico de anfotericina B - CLAB) e também de acordo com a análise de custo-efetividade, que demonstrou dominância alternativa da anidulafungina em relação a CLAB e melhor custo-efetividade incremental quando comparada a anfotericina B desoxicolato (ADB). Nesse sentido, a recomendação preliminar da Conitec foi favorável à incorporação do medicamento, justificada pelo fato da tecnologia ser custo-efetiva e resultar em redução de efeitos adversos diretamente relacionados ao tratamento. No total, foram recebidas 12 contribuições na CP, sendo três pelo formulário técnico-científico e nove pelo formulário sobre



experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. Majoritariamente, as contribuições concordaram com a recomendação da Conitec. Entre as argumentações destacadas na apresentação foram citados os assuntos: “as equinocandinas são drogas de primeira escolha no tratamento de candidíase invasiva” e “consensos recentes em candidíases apontam as equinocandinas como tratamento de escolha por sua ação rápida e fungicida, segurança e tolerabilidade”. Foi recebida contribuição da Sociedade Brasileira de Infectologia e de pessoas físicas, entre profissionais de saúde, interessados no tema, pacientes e familiares de pacientes. Entre os pontos positivos citados por profissionais da saúde, na seção relativa à experiência com a tecnologia, foram citados: “facilidade posológica (1x/dia), pouco efeito colateral e boa cobertura”, como ponto positivo, enquanto foi citado como ponto negativo “existência de formulação apenas endovenosa”. Não foram adicionadas na CP referências que alterassem a análise da evidência clínica e econômica. Os membros da Conitec não levantaram nenhum questionamento a respeito do item de pauta e seguiu-se para o registro de deliberação. Todos os presentes declararam não possuir conflitos de interesse.

Recomendação preliminar: Os membros do plenário, presentes na 109ª Reunião Ordinária, realizada no dia 09 de junho de 2022, deliberaram por unanimidade recomendar a incorporação no SUS do anidulafungina para tratamento de candidemia e outras formas de candidíase invasiva. Foi assinado o Registro de Deliberação nº740/2022.

Voriconazol para tratamento de pacientes com aspergilose invasiva.

Tecnologia: Voriconazol.

Indicação: Tratamento da candidemia e outras formas de candidíase invasiva.

Solicitação: Incorporação.

Demandante: Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde (SVS/MS).

Recomendação preliminar da Conitec: Os membros do Plenário presentes na 107ª Reunião Ordinária da Conitec, no dia 06 de abril de 2022, deliberaram por unanimidade que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar favorável à incorporação de voriconazol para tratamento de pacientes com aspergilose invasiva. Entre as justificativas para a recomendação, considerou-se a tecnologia custo-efetiva e que, de acordo com uma certeza de evidência baixa, resulta em maior sucesso do tratamento, sobrevida em 12 semanas e redução de efeitos adversos diretamente relacionados a droga.

Consulta Pública (CP) nº29/2022: Disponibilizada no período de 29 de abril de 2022 a 18 de maio de 2022.



Apresentação das contribuições recebidas na CP nº 29/2022 por: Colaborador do Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Laboratório de Saúde Baseada em Evidências da Escola Superior de Ciências da Saúde (Nats-LabSBE/ESCS).

ATA: O colaborador do Nats/LabSBE iniciou a apresentação da apreciação das contribuições recebidas em CP. Foi contextualizada a demanda, com resumo das evidências científicas, para a qual houve recomendação preliminar favorável ao uso da tecnologia de acordo com sua avaliação de eficácia, que demonstrou sucesso do tratamento em 12 semanas, e também de acordo com a análise de custo-efetividade, que demonstrou dominância em relação a todas as alternativas comparadas. Nesse sentido, a recomendação preliminar da Conitec foi favorável à incorporação do medicamento, justificada pelo fato da tecnologia ser custo-efetiva e resultar em maior sucesso do tratamento e sobrevida em 12 semanas, além de demonstrar redução de efeitos adversos diretamente relacionados ao tratamento. No total, foram recebidas 11 contribuições na CP, sendo quatro pelo formulário técnico-científico e sete pelo formulário sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. Majoritariamente, as contribuições concordaram com a recomendação da Conitec, e entre as argumentações destacadas na apresentação foram citados os assuntos: “melhor eficácia, melhor sobrevida, menor incidência de efeitos colaterais e melhor qualidade de vida com uso da tecnologia, superioridade em relação ao tratamento disponível no Sistema Único de Saúde”. Entre os pontos positivos citados por profissionais da saúde, em experiência com a tecnologia, foram destacados: “cura da aspergilose, redução de nefrotoxicidade com uso da anfotericina B, possibilidade de uso oral com o voriconazol e melhor seguimento, uma vez que o paciente pode ser acompanhado em ambulatório”, enquanto foi citado como ponto negativo “maior custo, não disponibilidade de dosagem de nível sérico de voriconazol para monitoramento e prevenção de efeitos colaterais na rede pública”. Não foram adicionadas na CP referências que alterassem a análise da evidência clínica e econômica preliminarmente apresentada à Comissão. Foram feitos esclarecimentos pelo representante da SVS a respeito de isavuconazol, tecnologia citada em algumas contribuições da CP, mas que, no entanto, não foi tema de análise da pauta. Entende-se que os comentários foram feitos no sentido de que esta última trata-se de uma nova droga, portanto, há estudos mais recentes a respeito. Apesar disso, para a área técnica não há dúvidas de que voriconazol tem melhores resultados de eficácia e segurança que o isavuconazol. Sabe-se que os derivados nidazólicos resultam em alterações de níveis séricos, como descrito no relatório e na evidência científica analisada pela Comissão, mas estes problemas podem ser contornados com orientações para melhor administração da droga. Em algumas destas referências de



literatura, este último fator foi uma das críticas principais quando se comparou ambas as tecnologias. O isavuconazol é uma nova droga, mas o voriconazol tem um papel na aspergilose muito mais importante e é considerada a droga de escolha para a condição. Os membros da Conitec não levantaram nenhum outro questionamento a respeito do item de pauta e seguiu-se para o registro de deliberação. Todos os presentes declararam não possuir conflitos de interesse.

Recomendação preliminar: Os membros do plenário, presentes na 109ª Reunião Ordinária, realizada no dia 09 de junho de 2022, deliberaram por unanimidade recomendar a incorporação do voriconazol para tratamento de pacientes com aspergilose invasiva. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 741/2022.

Anfotericina B lipossomal para o tratamento de pessoas com diagnóstico da mucormicose rino-órbito-cerebral.

Tecnologia: Anfotericina B lipossomal.

Indicação: Pessoas com diagnóstico da mucormicose rino-órbito-cerebral.

Solicitação: Ampliação de uso.

Demandante: Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde (SVS/MS).

Recomendação preliminar da Conitec: O Plenário da Conitec, em sua 107ª Reunião Ordinária, no dia 06 de abril de 2022, deliberou que a matéria fosse disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar favorável à ampliação de uso da anfotericina B lipossomal para pessoas diagnosticadas com mucormicose na forma rino-órbito-cerebral, no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). Os membros da Conitec consideraram que o uso da anfotericina B lipossomal apresentou efetividade e segurança superiores ao comparador, potencialmente diminuindo o risco de mortalidade dos pacientes.

Consulta Pública (CP) nº 11/2022: Disponibilizada no período de 29 de abril de 2022 a 18 de maio de 2022.

Apresentação das contribuições recebidas na CP nº 11/2022 por: Membro do Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (HCFMB).

ATA: Inicialmente, o apresentador recordou o Plenário sobre as informações discutidas na apreciação inicial do tema, que levaram à deliberação favorável à ampliação de uso do medicamento, na ocasião. Em seguida, foi iniciada a apresentação da Consulta Pública, por meio da qual foram recebidas 12 contribuições, sendo oito técnico-científicas e quatro de experiência ou opinião. Das oito contribuições técnico-científicas, duas estavam em branco e não puderam

ser avaliadas. Entre os participantes, esteve a Sociedade Brasileira de Infectologia, que assim como os demais reforçaram a utilização da anfotericina B lipossomal na doença. Também foi recebido um estudo de custo-efetividade que abordou a formulação lipossomal de anfotericina B no tratamento de infecções fúngicas invasivas. Quanto às contribuições de experiência ou opinião, duas se referiram, equivocadamente, a outras tecnologias com Consulta Pública aberta no mesmo período e uma esteve em branco. Por isso, apenas uma contribuição pôde ser avaliada, a qual demonstrou experiência com a tecnologia como profissional de saúde. Este elencou como pontos positivos a redução da nefrotoxicidade, tempo de permanência no hospital e redução do custo geral dos cuidados. E como pontos negativos apenas que o medicamento não está disponível para todos os pacientes. Após a apresentação do membro do NATS do HCFMB, em resposta a um questionamento da SVS, destacou-se que esta era a primeira avaliação da anfotericina B (em qualquer formulação) a ser realizada pela Conitec. Não havendo mais pontos de discussão, os membros do Plenário concordaram em manter a recomendação deliberada na apreciação preliminar do tema. Todos os presentes declararam não possuir conflitos de interesse.

Recomendação preliminar: Os membros do plenário, presentes na 109ª Reunião Ordinária, realizada no dia 09 de junho de 2022, deliberaram por unanimidade recomendar a ampliação de uso no SUS da anfotericina B lipossomal para pessoas diagnosticadas com mucormicose na forma rino-órbito-cerebral. Foi assinado o Registro de Deliberação nº743/2022.

Isavuconazol para o tratamento de pessoas diagnosticadas com todas as formas de mucormicose.

Tecnologia: Isavuconazol.

Indicação: tratamento de pessoas diagnosticadas com todas as formas de mucormicose.

Solicitação: Incorporação.

Demandante: Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS/MS).

Recomendação preliminar da Conitec: Os membros do Plenário, presentes na 107ª Reunião Ordinária, realizada no dia 06 de abril de 2022, deliberaram que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar favorável à incorporação ao SUS de isavuconazol para o tratamento de pessoas diagnosticadas com todas as formas de mucormicose aos medicamentos disponíveis no Sistema Único de Saúde.

Consulta Pública (CP) nº27/2022: Disponibilizada no período de 29 de abril de 2022 a 18 de maio de 2022.



Apresentação das contribuições recebidas na CP nº 11/2022 por: NATS colaborador do INC – Rio de Janeiro. Foram recebidas 57 contribuições, sendo 17 pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 40 pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. Todas as contribuições concordaram com a incorporação.

ATA: Das contribuições técnico-científicas apenas uma foi de pessoa jurídica. Os argumentos destacaram os benefícios clínicos e posológicos, sendo a tecnologia uma alternativa eficaz e segura para a maioria dos agentes fúngicos na fase de consolidação, com importância especial para a população de diabéticos descompensados e neutropênicos, além de contribuir na desospitalização, resultando em menores custos comparado à anfotericina B. Das contribuições sobre experiência ou opinião duas foram de pessoa jurídica. Das contribuições, 97,5% acham que o medicamento deve ser incorporado no SUS. Uma contribuição não tem opinião formada sobre a recomendação (2,5%). Entre os argumentos favoráveis à incorporação foram destacados a melhora dos pacientes diabéticos com mucormicose que utilizaram isavuconazol, um medicamento sem nefrotoxicidade e sem necessidade de monitoramento sérico, como acontece no tratamento com anfotericina B. Seu uso é favorável na fase de consolidação. Todos os presentes declararam não possuir conflitos de interesse.

Recomendação preliminar: Os membros do plenário, presentes na 109ª Reunião Ordinária, realizada no dia 09 de junho de 2022, deliberaram por unanimidade recomendar a incorporação no SUS do isavuconazol para tratamento da fase de consolidação de pacientes diagnosticados com todas as formas de mucormicose. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 742/2022.

Apreciação inicial do molnupiravir para o tratamento da Covid-19 em adultos que não requerem oxigênio suplementar e que apresentam risco aumentado de progressão da doença para casos graves.

Tecnologia: Molnupiravir.

Indicação: Tratamento de pacientes infectados por SARS-CoV-2, não hospitalizados, com alto risco para agravamento da doença.

Solicitação: Incorporação.

Demandante: Secretaria-Executiva do Ministério da Saúde (SE/MS).

Apresentação: Colaboradora do Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Instituto Nacional de Cardiologia (NATS/INC).

ATA: A colaboradora iniciou a apresentação contextualizando a doença, a Covid-19, suas manifestações clínicas, e a justificativa para a necessidade de tratamento eficaz e seguro, no



âmbito da pandemia. Apontou os novos desafios enfrentados pela saúde pública em relação ao surgimento de novas variantes do coronavírus causador da Covid-19, que desafiam a efetividade das vacinas e resultam em menor proteção vacinal, principalmente de subgrupos populacionais que incluem idosos e imunossuprimidos. Em seguida apresentou a tecnologia, o molnupiravir, indicado ao tratamento oral da Covid-19 em pacientes não hospitalizados, sem necessidade de suplementação de oxigênio e com alto risco para progressão da doença para casos graves. A pergunta de pesquisa que fundamentou a revisão sistemática resultou na seleção de um único estudo pivotal, um ensaio clínico randomizado de fase 3 (Move-Out), duplo cego e controlado por placebo, cujo desfecho primário foi a hospitalização ou morte até o 29º dia. Os 1.433 pacientes do estudo tinham idade ≥ 18 anos e pelo menos um fator de risco para agravamento da doença, com início de sintomas em até 5 dias. O risco de hospitalização ou morte no grupo molnupiravir foi de 6,8% versus 9,7% no grupo placebo, uma diferença de risco absoluta de -3% (IC95%: -5,9 a -0,1%). Sobre o perfil de segurança, o ensaio clínico não demonstrou diferença entre os grupos comparados. Os eventos adversos mais frequentes (incidência $> 2\%$) foram pneumonia relacionada à Covid-19, diarreia e pneumonia bacteriana. A análise de custo-efetividade realizada mostrou que o molnupiravir é uma tecnologia dominada em comparação com a associação de medicamentos nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid®), já que resulta em maior custo e menor efetividade. Houve participação de um médico virologista, que apresentou a história do desenvolvimento do molnupiravir, bem como sua farmacocinética e dados acerca de sua utilização ao longo do tempo em contextos de outras viroses. Com relação à toxicidade do medicamento, os testes de mutagenicidade *in vitro* apontaram para resultados positivos e os testes em animais apresentaram resultados inconclusivos ou ausência de mutagenicidade, portanto, estudos no longo serão necessários. O tratamento com molnupiravir resulta em uma razão de custo-efetividade incremental de - R\$ 6.558,98, ou seja, é menos efetivo e mais caro em relação ao comparador. Dessa forma, um limiar de disposição a pagar de 35 mil reais foi delimitado e o limiar de preço calculou que para que o molnupiravir tivesse a mesma relação custo benefício do seu comparador ele deveria custar no máximo US\$ 52,68 dólares (preço atual de US\$ 224 dólares por tratamento). Por outro lado, a incorporação do molnupiravir para uma população composta por pacientes com idade ≥ 65 anos e pacientes adultos imunodeprimidos independentemente da idade resultaria em uma possível economia estimada em R\$ 46.341.179,81 em 5 anos, considerando-se a incidência de casos observada em dezembro de 2021, e R\$ 478.396.746,63, se considerada a incidência observada em janeiro de 2022, quando ocorreu o pico de casos da doença devido à variante ômicron. O monitoramento do horizonte tecnológico foi apresentado por uma técnica do DGITIS e resultou em três tecnologias:



bebtelovimab (anticorpo monoclonal), remdesivir (antiviral) e associação de amubarvimabe/romlusevimab (anticorpo monoclonal). Apenas remdesivir possui aprovação na Anvisa para pacientes que não requerem oxigênio suplementar e que estão em risco aumentado de progressão para doença grave. O representante da SGTES comentou que acerca da população elegível que está proposta no relatório de recomendação e que esta seria uma faixa pequena para uma evidência científica de um único estudo produzido pela indústria, o que teria um alto risco de viés. Para o representante, no momento epidemiológico em que o mundo se encontra deve-se aplicar mais parcimônia nas análises das tecnologias para Covid-19. O representante da SVS comentou que se deve analisar os aspectos técnicos do que foi apresentado, principalmente no que tange à condicionante de uso da droga, apenas na ausência de outras mais eficazes. Na sua opinião, o benefício modesto que traz o molnupiravir, demonstrado pela evidência científica, levanta o questionamento quanto a se proceder a uma recomendação condicional, tais como aquelas que foram feitas por outras agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde estrangeiras, como a americana FDA. Os colaboradores do Nats/INC informaram que um estudo de comparação indireta realizado pela OMS (cujos dados não foram publicados) incluiu seis estudos de várias fases, estimando a redução da mortalidade em muito baixa (6 em cada 1.000 pacientes) e a provável redução das hospitalizações em alto risco em 43 por 1.000 pacientes (confiança moderada), no entanto, o acesso aos resultados não foi possível. O representante do Conass questionou qual seria o objetivo da incorporação de mais um medicamento para a indicação proposta, considerando que não há subsídio para tal decisão. O NATS/INC esclareceu que no novo cenário foi considerada como comparador o que já está disponível no SUS (nirmatrelvir/ritonavir) e foi traçada uma estratégia para identificar o subgrupo de população que mais se beneficiaria do medicamento, no entanto, como a análise mostra, a tecnologia não é custo-efetiva. Com isso, o representante do Conass entendeu que o medicamento é eficaz e seguro, mas não seria custo-efetivo, sendo assim o mesmo poderia ser considerado como uma segunda opção. O representante do Conasems comentou sobre a avaliação do nirmatrelvir/ritonavir para a mesma situação, que pode se tornar parâmetro de avaliação do molnupiravir, além de ter destacado os pontos da evidência que são frágeis, principalmente no que concerne à eficácia, isto porque os principais desfechos seriam a redução de hospitalização e progressão para casos graves. Sugeriu, ainda, discussão sobre o status vacinal no conjunto da estratégia de avaliação da tecnologia, pois a estrutura organizacional e o direcionamento da demanda deveriam se encaixar com o cenário nacional, no qual a campanha vacinal contra Covid-19 tem avançado. Em relação à eficácia, a representante da SCTIE e presidente da Comissão, comentou sobre o *hazard ratio*, que varia em um intervalo de confiança de 0,48 a



1,01, o que poderia indicar que algum grupo de pacientes poderia se beneficiar da tecnologia, mas não sugere eficácia da mesma na população geral, concluindo por um dado modesto demonstrado pela evidência disponível. O representante do Conselho Federal de Medicina (CFM) concordou com os apontamentos da presidente e sugeriu reflexão sobre a importância dos resultados, considerando que o potencial de benefício da tecnologia em populações vacinadas não foi investigado, da mesma forma que ocorreu em uma avaliação de tecnologia anterior (nirmatrelvir/ritonavir). O representante do Conasemns referiu acreditar que pacientes vacinados ou não poderiam se beneficiar das tecnologias para tratamento da Covid-19, mas sinalizou que a organização do serviço e a indicação do grupo de população resultaria em melhor utilização de recursos econômicos. Outro representante do Conass comentou que, em seu entendimento, as tecnologias para tratamento da Covid-19 não deveriam ser comparadas à vacinação, pois, ainda que vacinados, muitos pacientes infectados pelo coronavírus podem vir a óbito. Nenhum tratamento poderia garantir a redução da mortalidade em 100% dos casos, portanto, o incentivo à vacinação é uma fala positiva, mas as avaliações de outras tecnologias deveriam ser consideradas complementar ao cuidado. Comentando a evidência apresentada no relatório de recomendação, concordou que a evidência não tem significância estatística, mas destaca que o estudo não mostra que a magnitude de efeito é pequena ou modesta, sugere também aos colegas não confundir redução absoluta com relativa do risco à hospitalização. Por fim, em relação à alternativa disponível no SUS, não viu justificativas para recomendar a incorporação de molnupiravir, pois não foi possível visualizar o ônus da prova de sua superioridade. O representante da SVS comentou sobre a necessidade de aprimoramento da aplicação das doses de reforço da vacina para Covid-19 e das estratégias de enfrentamento à pandemia. Todos os membros declararam não ter conflitos de interesses com a matéria.

Recomendação preliminar: Os membros do Plenário, presentes na 109ª Reunião Ordinária, realizada no dia 08 de junho de 2022, deliberaram que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação, no SUS, do molnupiravir para o tratamento da Covid-19 em adultos que não requerem oxigênio suplementar e que apresentem risco aumentado de progressão da doença para casos graves.

Apreciação inicial do cilgavimabe + tixagevimabe para profilaxia pré-exposição à Covid-19, em indivíduos adultos e pediátricos (com 12 anos de idade ou mais), pesando pelo menos 40 kg.

Tecnologia: Tixagevimabe/Cilgavimabe (AZD7442).

Indicação: Profilaxia pré-exposição de Covid -19 em indivíduos adultos e pediátricos (12 anos de idade ou mais, pesando pelo menos 40 kg) que não estejam infectados com SARS-CoV-2, que



não tiveram uma exposição recente conhecida a um indivíduo infectado com SARS-CoV-2 e que apresentam algum comprometimento imunológico moderado a grave ou para aqueles em que a vacinação com qualquer vacina Covid 19 não esteja recomendada.

Solicitação: Incorporação.

Demandante: Secretaria Executiva do Ministério da Saúde e Astrazeneca do Brasil LTDA.

Apresentação: A apresentação foi feita por colaborador do Núcleo de Avaliação de Tecnologia em Saúde NATS/UFPR.

ATA: Nas evidências clínicas foi abordado sobre a condição clínica da doença causada pelo vírus do Covid 19. A evidência clínica sugere que a combinação dos anticorpos monoclonais tixagevimabe + cilgavimabe (AZD7442) é eficaz e segura na profilaxia pré-exposição à Covid -19. Tal constatação se fundamenta em um único ensaio clínico randomizado identificado até o momento (estudo PROVENT), o qual revelou menor incidência de casos sintomáticos de Covid -19 no grupo intervenção em relação ao grupo placebo, aliado a um perfil de segurança semelhante, tanto na avaliação primária (realizada com 83 dias), quanto após seis meses de acompanhamento. O estudo apresentou um baixo risco de viés. Contudo, a variabilidade das infecções por SARS-CoV-2, a ampla cobertura vacinal e a predominância de novas variantes podem comprometer a extrapolação dos dados deste estudo para o Brasil, situação que contribuiu para a diminuição da certeza da evidência pelo GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation), o qual apresentou uma qualidade moderada. Devido às incertezas atreladas a alguns parâmetros utilizados pelo demandante, especialmente em relação ao risco de infecção por Covid -19, a avaliação econômica identificou a possibilidade dos anticorpos monoclonais tixagevimabe + cilgavimabe estar atrelada a resultados elevados de razão de custo-efetividade incremental (superiores a 1 milhão de reais por desfecho). Da mesma forma, há substancial incerteza relacionada à análise de impacto orçamentário, principalmente relacionada à definição da população elegível, ao uso do fator de correção para expressar os custos dispendidos pelas esferas estaduais e municipais e sobre à frequência de dose do medicamento. Em análises de sensibilidade conduzidas pelos pareceristas, o impacto orçamentário poderia chegar a valores acima de 2 bilhões ao longo de 5 anos. Em relação as recomendações das outras agências de ATS (Avaliação de Tecnologia em Saúde), verifica-se que o FDA (Food and Drug Administration) autorizou o uso emergencial para a profilaxia pré-exposição à Covid -19 em indivíduos adultos e pediátricos e posteriormente recomendou o aumento da dose para 600 mg em decorrência do surgimento da subvariante ômicron. Após a apresentação do NATS foi aberta a discussão por parte do plenário. A SCTIE questionou o porquê de o FDA dobrar a dose de administração do medicamento na variante ômicron, e qual o motivo



para que a taxa de difusão não reduza de um ano para o outro, já que a tecnologia deve ser utilizada anualmente. O NATS esclareceu, sobre o FDA ter dobrado a dosagem da tecnologia na variante omicron, que não há fundamentação e nem evidência clínica que comprove que 600 mg é mais eficiente que 300 mg para a variante ômicron; o FDA teria apostado no aumento de dose com base na segurança da tecnologia demonstrada no estudo. Em relação à taxa de difusão, o NATS esclareceu que a manutenção do número de pacientes está justificada pelo modelo utilizado, segundo o qual foi calculada com a entrada da nova população pretendida (pacientes transplantados e pacientes imunocomprometidos) somada aos pacientes que se mantêm com a diminuição dos casos que vão a óbitos, e que é uma tecnologia que deve ser usada anualmente, por isso o alto número de pacientes se mantém. A SGTES (Secretaria de Gestão do Trabalho e da Educação na Saúde) questionou sobre o risco de viés diante de estudos publicados pela indústria, ficou em dúvida porque ficou parecendo que o autor não incluiu os dados faltantes nas análises de efetividade, e reiterou preocupação sobre a análise estar se apoiando em apenas um estudo apoiado pela indústria. A SAES (Secretaria de Atenção Especializada à Saúde) questionou um pouco mais sobre o público alvo da tecnologia, se seria apenas os pacientes imunocomprometidos, e se nos pedidos interno e externo o público alvo é bem estabelecido, além de reiterar que se trata de um estudo bem recente, com dados preliminares, no qual se observa uma janela no intervalo de confiança da primeira análise, que continua ampla na segunda avaliação, além de questionar se há uma incerteza sobre o assunto, até porque nos principais subgrupos avaliados observa-se tal variação no intervalo de confiança. Questionou também acerca da avaliação econômica, sobre como foi composta a população alvo da tecnologia, e também pediu maior detalhamento sobre a taxa de custos diretos, obtida mediante a aplicação do valor de 2,8%, a fim de compreender melhor a fonte dessa informação e a confiabilidade da mesma. O NATS esclareceu que o estudo traz como desfecho os casos censurados e não censurados; nesse resultado ele incluiu todos os participantes. Esclareceu também que o estudo tem um risco relativo favorável ao uso da tecnologia, e que de fato os intervalos de confiança são um pouco distantes, porém se confirma na análise realizada com 6 meses. Com relação ao risco de viés, informou que não seria possível evitá-lo, pois muitos estudos pivotais são patrocinados pela indústria, entretanto acrescentou que o protocolo do estudo foi bem descrito e que houve ponderação do NATS nessa questão. Sobre a parte econômica, o cálculo da população alvo levou em conta os pacientes transplantados (retirados do registro brasileiro de transplantes) e os indivíduos com imunodeficiência primária (retirados de estudos da literatura). Acerca do fator de correção de 2,8%, o NATS explicou que ele é calculado com base num documento do MS (Ministério da Saúde), o qual contabilizou contas



públicas em dois períodos distintos das três esferas governamentais. Existem grupos que utilizam esse fator de correção, no entanto essa metodologia ainda não é bem esclarecida e gera algumas incertezas, dessa forma, o NATS optou por mostrar essa avaliação para mostrar a diferença de custo que há usando a taxa de desconto. A SVS (Secretaria de Vigilância em Saúde) relatou que com base no que foi apresentado, e ao final das avaliações realizada por outro países, sobre a estratificação dos subgrupos, trata-se de um grupo prioritário, além de informar que pelos dados tem uma eficácia muito boa nesse subgrupo, que em razão da proteção que traz a esse subgrupo, e que tendo em vista o momento em que estamos e considerando as incertezas, questiona se de fato para essa população específica deve-se ter tanto tecnologia para profilaxia quanto para o tratamento. O CFM (Conselho Federal de Medicina) esclareceu sobre a redação do tamanho da população alvo, lembrou dos indivíduos com alto risco de não responder a vacina, questionou qual população era incluída realmente na análise e relatou que o texto não está claro com relação ao último ponto, solicitando, a seguir, que o texto seja redigido de forma mais clara sobre a população alvo. O NATS esclareceu que o estudo foi realizado apenas em pacientes transplantados em pacientes com imunodeficiência primária e informou que irá fazer a correção solicitada. Após discussão, houve votação. A SCTIE iniciou a votação relatando ter uma incerteza sobre a evidência, principalmente sobre o FDA ter recomendado o dobro da dose no caso da variante ômicron, e informou também que em relação ao ICER (Razão Incremental de custo-efetividade) e impacto orçamentário também não observou uma efetividade. Todos relataram não apresentar conflito de interesses com o tema, e todos votaram para encaminhar a demanda para consulta pública como desfavorável a incorporação. Todos os presentes declararam não possuir conflito de interesses com o tema.

Recomendação preliminar: Os membros do Plenário, presentes na 109ª Reunião Ordinária, realizada no dia 08 de junho de 2022, deliberaram que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação no SUS do cilgavimabe + tixagevimabe para profilaxia pré-exposição ao Covid -19 de pacientes com risco aumentado de resposta inadequada a vacinação, incluindo pacientes transplantados de órgãos sólidos e medula óssea e/ou com imunodeficiência.

Ofatumumabe para tratamento de pacientes adultos com formas recorrentes de esclerose múltipla (EMR) em primeira linha de tratamento.

Tecnologia: Ofatumumabe (Kesimpta®).

Indicação: Tratamento da esclerose múltipla recorrente em primeira linha de terapia modificadora do curso da doença.



Solicitação: Incorporação.

Demandante: Novartis Biociências S.A.®.

Recomendação preliminar da Conitec: O tema foi encaminhado para consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação na 106ª reunião ordinária da Conitec, momento em que foram apresentadas as principais justificativas para o posicionamento desfavorável, quais sejam, elevado impacto orçamentário e horizonte tecnológico com grande número de tecnologias com potencial de impacto no tratamento da doença.

Consulta Pública (CP) nº 12/2022: Disponibilizada no período de 4 a 25 de abril de 2022.

Apresentação das contribuições recebidas na CP nº 12/2022 por: Representante técnico do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE) do Ministério da Saúde.

ATA: A apresentação foi iniciada pela empresa demandante da tecnologia, momento em que dois técnicos participaram. O primeiro, médico, falou sobre a esclerose múltipla e fez um breve resumo a respeito dos estudos clínicos publicados sobre a eficácia e segurança de tratamentos com ofatumumabe em esclerose múltipla recorrente. A segunda, farmacêutica, falou sobre os aspectos econômicos relacionados à proposta de incorporação do medicamento, mencionado que a empresa ofereceu um desconto de 3% sobre o valor inicialmente proposto para o medicamento, visando à incorporação ao Sistema Único de Saúde. Em seguida, os resultados da Consulta Pública nº 12/2022 foram apresentados por técnico de DGITIS, que fez uma pequena introdução sobre os principais desfechos dos estudos clínicos com o medicamento e sobre os aspectos econômicos da proposta de incorporação do demandante. Em seguida, explicou que foram recebidas, no total, 873 contribuições, das quais 262 pelo formulário técnico-científico e 611 pelo formulário de experiência e opinião. Em relação ao formulário técnico-científico, havia em 99% das contribuições opinião discordante da recomendação inicial da Conitec. A principal justificativa para a discordância foi relacionada à alta eficácia do medicamento e o impacto benéfico da utilização de medicamentos altamente eficazes no início do tratamento para evitar a evolução da doença e também os custos associados a deterioração do quadro clínico dos pacientes. Em relação às evidências científicas, foram recebidos 62 documentos, dos quais 23 eram originais. Nenhum estudo submetido foi aceito porque foi satisfeita a estratégia PICO definida pelo demandante. Em relação aos aspectos econômicos foram apresentadas pelo demandante novas análises de custo-efetividade e de impacto orçamentário com o novo valor proposto pela empresa, que não alterou significativamente os resultados dessas análises. Em relação às contribuições recebidas pelo formulário de experiência e opinião foram recebidas em sua maioria opiniões discordantes da recomendação preliminar da Conitec. A grande maioria



das contribuições foi emitida por pessoa física, em sua maioria pacientes e amigos, cuidadores ou familiares. As justificativas para a discordância se assemelharam às observadas no formulário técnico, com ideia central relacionada à alta eficácia do medicamento e aos impactos positivos na doença, quando utilizado precocemente. Cerca de 20% dos participantes relatou ter experiência com o ofatumumabe, com manifestações de profissionais de saúde e de pacientes em igual proporção. Reforçaram as experiências de êxito com os tratamentos, destacando a eficácia superior e a segurança do medicamento. Ao final da apresentação, o Plenário entendeu que não havia fato novo capaz de alterar a recomendação inicial, tendo sido mantido o posicionamento pela não incorporação do ofatumumabe no SUS. Todos os presentes declararam não possuir conflitos de interesse.

Recomendação preliminar: Os membros do plenário, presentes na 109ª Reunião Ordinária, realizada no dia 09 de junho de 2022, deliberaram por unanimidade recomendar a não incorporação no SUS do ofatumumabe para tratamento da esclerose múltipla recorrente em primeira linha de terapia modificadora do curso da doença. Foi assinado o Registro de Deliberação 744/2022.

Cladribina para tratamento de pacientes adultos com esclerose múltipla remitente-recorrente altamente ativa.

Tecnologia: Cladribina oral.

Indicação: Tratamento de pacientes adultos com esclerose múltipla remitente recorrente altamente ativa.

Solicitação: Incorporação.

Demandante: Merck S.A.

Recomendação preliminar da Conitec: A Comissão, em sua 106ª Reunião Ordinária, no dia 09 de março de 2022, deliberou que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação da cladribina oral no tratamento de pacientes adultos com esclerose múltipla remitente recorrente altamente ativa. Os membros da Conitec consideraram que apesar das evidências mostrarem a eficácia do medicamento, quando comparada ao natalizumabe, trata-se de uma tecnologia sem superioridade na eficácia e com maior custo. Além de que os valores apresentados pelo estudo econômico devem ser verificados e mais bem explicados.

Consulta Pública (CP) nº23/2022: Disponibilizada no período de 18 de abril de 2022 a 09 de maio de 2022.



Apresentação das contribuições recebidas na CP nº 23/2022 por: técnico do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS).

ATA: Nesta reunião houve apresentação da Empresa Merck, onde foram apresentadas informações pertinentes da parte clínica e de farmacoeconomia. A empresa fez uma breve explanação sobre a doença e a tecnologia, apresentando os benefícios da cladribina e principalmente sobre sua posologia, ressaltando que o medicamento é de uso somente no primeiro e segundo anos e que os efeitos adversos não são significativos, pois não há relatos de leucoencefalopatia multifocal progressiva (LEMP) associados ao uso de cladribina oral, sendo raros os casos de linfopenia leve. Foi realizada uma crítica ao processo de avaliação da qualidade da evidência e foram apresentados uma nova proposta de preço e uma nova avaliação econômica para a tecnologia. O técnico do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE) do Ministério da Saúde iniciou a apresentação declarando que não havia conflito de interesse com a matéria analisada e relatando que se tratava de uma apreciação do retorno de consulta pública para a incorporação da cladribina. A seguir, foi feita uma breve explanação sobre a consulta pública, apresentando um resumo das contribuições públicas, as quais somaram 1.008, sendo 661 advindas do formulário de experiência ou opinião e 347 do formulário técnico-científico. Das contribuições técnico-científicas, foram apresentados os temas das contribuições técnicas, que na sua maioria citaram a facilidade na posologia, o planejamento familiar, a eficácia do medicamento e a contraindicação do natalizumabe ao risco do desenvolvimento da LEMP, e os estudos anexados ao formulário. Foi apresentada a análise crítica sobre os estudos, que na sua maioria não estavam relacionados ao cenário proposto, de comparação com o natalizumabe. Desta forma, não houve evidência adicional em relação à apreciação inicial, que está baseada em uma revisão sistemática com metanálise em rede. A comparação cladribina versus natalizumabe foi indireta, tendo sido baseada em somente dois estudos pivotais, ambos realizados pelas próprias indústrias, no qual um estudo comparou cladribina versus placebo e o outro natalizumabe versus placebo. Foi informado que ambos os estudos tinham alta qualidade metodológica quando analisados separadamente, mas que a comparação indireta da cladribina versus o natalizumabe ainda continha grau de incerteza moderada. Posteriormente foi apresentado o modelo de avaliação econômica, um estudo de custo-minimização, além da análise de impacto orçamentário. No estudo de impacto orçamentário, mostrou-se um impacto incremental inicial de aproximadamente R\$ 43 milhões nos dois primeiros anos, e que devido à posologia haveria uma economia de aproximadamente R\$ 47 milhões nos três anos seguintes, com uma economia global de aproximadamente R\$ 5 milhões. Dentre as simulações de cenários prováveis, variando



o compartilhamento de mercado, a economia poderia ser modificada para um impacto orçamentário de R\$ 1 milhão a 2 milhões. Por fim, o técnico apresentou as contribuições sobre experiência ou opinião, sintetizando as contribuições, que, na sua maioria, citavam os seguintes pontos: facilidade posológica, melhora na qualidade de vida, diminuição nas interações e efeitos colaterais mais brandos. Além disso, foi citado o melhor planejamento familiar que a tecnologia possibilita aos usuários devido à exposição não prolongada à tecnologia. Os membros do Plenário consideraram a avaliação econômica, os valores corrigidos e o desconto da empresa, mas a maioria simples entendeu que não houve mudança no entendimento sobre as evidências científicas, e mesmo entendendo a diferença nos benefícios da tecnologia, os estudos apresentados possuem grau de incerteza na comparação da cladribina com o natalizumabe. Todos os presentes declararam não possuir conflitos de interesse.

Recomendação preliminar: Os membros do plenário, presentes na 109ª Reunião Ordinária, realizada no dia 09 de junho de 2022, deliberaram por unanimidade recomendar a não incorporação no SUS da cladribina oral para o tratamento de primeira linha de pacientes com esclerose múltipla remitente recorrente altamente ativa. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 745/2022.

RETORNO DE CONSULTA PÚBLICA DO PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS (PCDT)/DIRETRIZES DIAGNÓSTICAS E TERAPÊUTICAS (DDT) PARA DELIBERAÇÃO FINAL (RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC)

Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Hanseníase.

Solicitação: Elaboração de PCDT.

Demandante: CGDE/DCCI/SVS/MS.

Ata: O representante da Coordenação-Geral de Vigilância das Doenças em Eliminação (CGDE/DCCI/SVS/MS), responsável pela elaboração do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Hanseníase, apresentou o retorno da Consulta Pública nº 108/2021, que ocorreu no período de 24/12/2021 a 12/01/2022. Foram recebidas 732 contribuições, sendo a maioria de pessoas físicas, profissionais de saúde, pessoas do sexo feminino, de raça/cor da pele branca, da região Sudeste. A avaliação geral do PCDT foi principalmente muito ruim, em 78% das contribuições, e muito bom em 11% das contribuições. Os documentos inseridos nas contribuições foram: uma carta da Sociedade Brasileira de Dermatologia e uma carta da Sociedade Brasileira de Hansenologia, sendo esta última repetida em 68 contribuições. As cartas foram



analisadas e os questionamentos foram esclarecidos, conforme apresentado a seguir. Foi questionado o uso do termo “eletromiograma” no PCDT e sugerido utilizar o termo “eletroneuromiografia”. Foi esclarecido que o termo utilizado está de acordo com o procedimento já existente na Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS, conforme o procedimento 02.11.05.008-3 – Eletroneuromiograma, tendo sido indicado que é necessário seguir o termo já estabelecido, porém que a área responsável pelo cadastro de procedimentos seria acionada para verificar a nomenclatura adequada. Foi solicitada a inclusão do agente causador da hanseníase “*Mycobacterium lepromatosis*”, pedido que não foi acatado devido à escassez de evidências sobre o agente, sendo necessárias investigações adicionais previamente a sua inclusão no PCDT. Assim, o PCDT seguirá apenas com a menção ao agente *Mycobacterium leprae*. Houve crítica de que a atenção primária à saúde não estaria preparada para receber os casos de hanseníase e solicitação de que esses casos fossem atendidos em serviços de atenção especializada, solicitação esta não acatada, tendo sido destacada a necessidade de fortalecimento da atenção primária à saúde para o cuidado desses pacientes. Foi solicitada a inclusão de novos códigos da CID-10. A solicitação não foi acatada visto que os códigos apresentados já estariam contemplados nos códigos específicos da hanseníase, atualmente contemplados no PCDT. Foi solicitada a inclusão do CID-11. Foi esclarecido que o Ministério da Saúde ainda não adotou a nova classificação. Com as atualizações dos sistemas, a nova classificação será incluída em futura atualização do PCDT. Foi solicitada a alteração dos termos “borderline” por “dimorfa” e “lepromatosa” por “virchowiana”, conforme a Lei nº 9.010, de 20 de março de 1995. A solicitação foi acatada e as alterações realizadas em todo o texto. O tópico de imunologia foi totalmente revisado, conforme contribuição recebida. Foi solicitada definição das especialidades médicas responsáveis pelo diagnóstico da hanseníase, o que não foi acatado tendo em vista que esta definição não seria atribuição do PCDT. Foi solicitada a manutenção do tratamento com PQTU em 24 meses. Não foram enviadas evidências que comprovassem a necessidade de ampliar o tempo de tratamento para além da recomendação preliminar (paucibacilar – 6 meses e multibacilar – 12 meses). Além disso, foi esclarecido que diretrizes internacionais, incluindo as diretrizes da OMS, não recomendam tratamento com PQT-U acima de 12

meses. Também foi esclarecido que o Brasil ainda recebe doações para o tratamento da hanseníase pela OMS, e que esta organização não envia medicamentos para tratamento em período acima de 12 meses. Assim, a solicitação não foi acatada. Foi solicitada reconsideração do tratamento com MDTU por 6 meses ao invés de 12 meses, o que não foi acatado, tendo sido esclarecido que a análise de alteração do tempo de tratamento ocorreu seguindo a metodologia GRADE e as Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde e que as evidências existentes para a solicitação não foram suficientes para seguir com a alteração solicitada. Houve ajuste nos fluxogramas de modo a contemplar informações dos dois exames diagnósticos incorporados. Foram incluídos o Apêndice 5 – Caderneta da saúde da pessoa acometida pela hanseníase e o Apêndice 6 – com o modelo de laudo para teste rápido da hanseníase. Foi informado, ainda, que estão sendo realizados treinamentos com municípios para a aplicação dos testes rápidos. O Plenário parabenizou pelo trabalho desenvolvido e pelos avanços alcançados para o enfrentamento da hanseníase e cuidado dos pacientes. Todos os membros do Plenário declararam não ter conflitos de interesses.

Recomendação: Os membros presentes deliberaram, por unanimidade, recomendar a aprovação do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Hanseníase.

08 de junho de 2022

NOME	INSTITUIÇÃO
Ana Cecilia de Sá Campello Faveret	ANS – 2ª suplente
Clementina Corah Lucas Prado	SCTIE – 1ª suplente
Eduardo David Gomes de Sousa	SAES - 1ª suplente
Elton da Silva Chaves	CONASEMS - 1ª suplente
Eugênia Belém Calazans	SESAI-2ªsuplente
Ghislaine Maria de Oliveira Barros	SESAI - titular
Gustavo Wissmann Neto	SVS - 1ªsuplente
Heber Dobis Bernarde	CONASS - titular

<i>Júlio Cesar Vieira Braga</i>	<i>CFM - titular</i>
<i>Lana de Lourdes Aguiar Lima</i>	<i>SAPS-1ªsuplente</i>
<i>Luis Cláudio Lemos Correia</i>	<i>CONASS - 2º suplente</i>
<i>Marcelo Yoshito Wada</i>	<i>SVS – 2ªsuplente</i>
<i>Maria Cristina Sette de Lima</i>	<i>CONASEMS - 2º suplente</i>
<i>Nelson Augusto Mussolini</i>	<i>CNS – 1º suplente</i>
<i>Vania Cristina Canuto Santos</i>	<i>SCTIE - titular</i>
<i>Vinícius Nunes Azevedo</i>	<i>SGTES - titular</i>

09 de junho de 2022

NOME	INSTITUIÇÃO
<i>Alexandre Martins de Lima</i>	<i>SE– 1º suplente</i>
<i>Carlos Eduardo Menezes de Rezende</i>	<i>ANS – 1º suplente</i>
<i>Clariça Rodrigues Soares</i>	<i>SCTIE – 2ª suplente</i>
<i>Clementina Corah Lucas Prado</i>	<i>SCTIE – 1ª suplente</i>
<i>Eduardo David Gomes de Sousa</i>	<i>SAES - 1º suplente</i>
<i>Elton da Silva Chaves</i>	<i>CONASEMS - 1º suplente</i>
<i>Ghislaine Maria de Oliveira Barros</i>	<i>SESAI - titular</i>
<i>Gustavo Wissmann Neto</i>	<i>SVS - 1ªsuplente</i>
<i>Heber Dobis Bernarde</i>	<i>CONASS - titular</i>
<i>Júlio Cesar Vieira Braga</i>	<i>CFM - titular</i>
<i>Luis Cláudio Lemos Correia</i>	<i>CONASS - 2º suplente</i>
<i>Marcus Vinícius Fernandes Dias</i>	<i>SE – titular</i>
<i>Nelson Augusto Mussolini</i>	<i>CNS – 1º suplente</i>



<i>Vania Cristina Canuto Santos</i>	<i>SCTIE - titular</i>
<i>Vinícius Nunes Azevedo</i>	<i>SGTES - titular</i>

PORTARIA SCTIE/MS Nº 66, DE 8 DE JULHO DE 2022

Torna pública a decisão de não incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, a cladribina oral para o tratamento de primeira linha de pacientes com esclerose múltipla remitente-recorrente altamente ativa.

Ref.: 25000.131368/2021-82, 0027921771.

A SECRETÁRIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais, e nos termos dos arts. 20 e 23 do Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Não incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, a cladribina oral para o tratamento de primeira linha de pacientes com esclerose múltipla remitente-recorrente altamente ativa.

Art. 2º A matéria poderá ser submetida a novo processo de avaliação pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - Conitec, caso sejam apresentados fatos novos que possam alterar o resultado da análise efetuada.

Art. 3º O relatório de recomendação da Conitec sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: <http://conitec.gov.br/>.

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

SANDRA DE CASTRO BARROS

PORTARIA SCTIE/MS Nº 67, DE 7 DE JULHO DE 2022

Torna pública a decisão de aprovar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Hanseníase.

Ref.: 25000.046803/2017-98, 0027950225.

A SECRETÁRIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais e com base nos termos dos arts. 20, 22 e 23 do Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Fica aprovado, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Hanseníase.

Art. 2º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec) estará disponível no endereço eletrônico: <http://conitec.gov.br/>.

Art. 3º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

SANDRA DE CASTRO BARROS

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA**2ª DIRETORIA****GERÊNCIA-GERAL DE ALIMENTOS****RESOLUÇÃO-RE Nº 2.239, DE 7 DE JULHO DE 2022**

A Gerente-Geral de Alimentos, no uso das atribuições que lhe confere o art. 96, aliado ao art. 203, I, §1º do Regimento Interno aprovado pela Resolução de Diretoria Colegiada-RDC nº 585, de 10 de dezembro de 2021, resolve:

Art.1º Deferir as petições relacionadas à Gerência-Geral de Alimentos, conforme relação anexa.

Art. 2º Esta Resolução entra em vigor na data de sua publicação.

PATRICIA FERNANDES NANTES DE CASTILHO

ANEXO

RELATÓRIO DE CONFERÊNCIA - ALIMENTOS: 901822

NOME DA EMPRESA / CNPJ
NOME DO PRODUTO
NÚMERO DO PROCESSO / REGISTRO
PETIÇÃO(ÕES) / EXPEDIENTE(S)

CLEAR PET INDÚSTRIA, COMÉRCIO DE PLÁSTICOS LTDA EPP / 26.073.629/0001-55
ARTIGO PRECURSOR LÂMINA DE PET PÓS CONSUMO RECICLADO GRAU ALIMENTÍCIO MONOCAMADA DE USO ÚNICO
25351.656875/2017-68 / 673440002
4106 - EXTENSÃO PARA REGISTRO ÚNICO DE EMBALAGEM PET-PCR / 2738273/22-0

NESTLE BRASIL LTDA / 60.409.075/0001-52
CEREAIS PARA ALIMENTAÇÃO INFANTIL COM BANANA E MAÇÃ - ARROZ, MILHO, CEVADA, AVEIA E QUINOA
25351.258387/2016-76 / 659650049
4091 - REVALIDAÇÃO DE REGISTRO DE CEREAIS PARA ALIMENTAÇÃO INFANTIL / 2720707/22-8

RIOPET EMBALAGENS SA / 00.771.482/0001-83
PRÉ-FORMA DE PET PÓS-CONSUMO RECICLADO GRAU ALIMENTÍCIO MONOCAMADA USO ÚNICO E RETORNÁVEL
25351.732324/2020-11 / 672380001
4106 - EXTENSÃO PARA REGISTRO ÚNICO DE EMBALAGEM PET-PCR / 2738312/22-5

RESOLUÇÃO-RE Nº 2.240, DE 7 DE JULHO DE 2022

A Gerente-Geral de Alimentos, no uso das atribuições que lhe confere o art. 96, aliado ao art. 203, I, §1º do Regimento Interno aprovado pela Resolução de Diretoria Colegiada-RDC nº 585, de 10 de dezembro de 2021, resolve:

Art.1º Indeferir as petições de avaliação relacionadas à Gerência-Geral de Alimentos, conforme relação anexa.

Art. 2º Esta Resolução entra em vigor na data de sua publicação.

PATRICIA FERNANDES NANTES DE CASTILHO

ANEXO

Relatório de Conferência - Alimentos: 911922

NOME DA EMPRESA / CNPJ
NOME DO PRODUTO
NÚMERO DO PROCESSO
PETIÇÃO(ÕES) / EXPEDIENTE(S)

APLIQUIMICA APLICACOES QUIMICAS ESPECIAIS LTDA / 60.157.351/0002-13
HIDROXIMETILBUTIRATO DE CALCIO (CAHMB)
25351.840935/2021-13
4109 - Avaliação de Segurança e Eficácia de Propriedades Funcional ou de Saúde de Novos Alimentos e Novos Ingredientes, exceto probióticos e enzimas / 0125407/21-1

BELPHARMA COMERCIO, IMPORTACOES, EXPORTACOES E REPRESENTACOES LTDA. / 12.149.542/0001-00
BIFIDOBACTERIUM BIFIDUM (KCTC 12199BP), BIFIDOBACTERIUM LONGUM (KCTC 12200BP), BIFIDOBACTERIUM BREVE (KCTC 12201BP) E BIFIDOBACTERIUM LONGUM SP INFANTIS (KCTC 11859BP)
25351.532375/2020-37
4107 - Avaliação de Segurança e Eficácia de Propriedades Funcional ou de Saúde de Probióticos / 4174965/20-0

GERÊNCIA-GERAL DE MEDICAMENTOS**RESOLUÇÃO-RE Nº 2.234, DE 7 DE JULHO DE 2022**

O Gerente-Geral de Medicamentos, no uso das atribuições que lhe confere o art. 100, aliado ao art. 203, I, § 1º do Regimento Interno aprovado pela Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 585, de 10 de dezembro de 2021, resolve:

Art. 1º Indeferir petições relacionadas à Gerência-Geral de Medicamentos, conforme anexo;

Art. 2º Esta Resolução entra em vigor na data de sua publicação.

NÉLIO CEZAR DE AQUINO

ANEXO

NOME DA EMPRESA CNPJ
PRINCÍPIO(S) ATIVO(S)
NOME DO MEDICAMENTO NUMERO DO PROCESSO VENCIMENTO DO REGISTRO
ASSUNTO DA PETIÇÃO EXPEDIENTE
NUMERO DE REGISTRO VALIDADE
APRESENTAÇÃO DO PRODUTO
PRINCÍPIO(S) ATIVO(S)

BRAINFARMA INDÚSTRIA QUÍMICA E FARMACÊUTICA S.A 05161069000110
NATURETTI 25351.497284/2022-18 12/2029
1793 MEDICAMENTO FITOTERÁPICO - ALTERAÇÃO NA ESPECIFICAÇÃO DA MATÉRIA-PRIMA VEGETAL 0797676/22-3
CAP DURA CT BL AL PLAS PVC/ACLAR TRANS X 16
CASSIA FISTULA L. + SENNA ALEXANDRINA MILL.
GEL CX FR VD TRANS X 130 G
SENN ALEXANDRINA MILL. + CASSIA FISTULA L.
cloridrato de duloxetine 25351.687705/2020-21 07/2032
155 GENERICO - REGISTRO DE MEDICAMENTO 4478497/20-0
30 MG CAP DURA LIB RETARD CT BL AL AL X 30
30 MG CAP DURA LIB RETARD CT BL AL AL X 10
30 MG CAP DURA LIB RETARD CT BL AL AL X 60
60 MG CAP DURA LIB RETARD CT BL AL AL X 60
60 MG CAP DURA LIB RETARD CT BL AL AL X 10
60 MG CAP DURA LIB RETARD CT BL AL AL X 30

GEOLAB INDÚSTRIA FARMACÊUTICA S/A 03485572000104
Passiflora incarnata L.
APAXY 25351.554932/2016-06 05/2029
10671 PRODUTO TRADICIONAL FITOTERÁPICO - INCLUSÃO DE NOVA FORMA FARMACÊUTICA 0050540/22-4
90 MG/ML SOL CT FR PLAS PET AMB X 100 ML + COP
90 MG/ML SOL CX 24 FR PLAS PET AMB X 100 ML + 24 COP

RESOLUÇÃO-RE Nº 2.235, DE 7 DE JULHO DE 2022

O Gerente-Geral de Medicamentos, no uso das atribuições que lhe confere o art. 100, aliado ao art. 203, I, § 1º do Regimento Interno aprovado pela Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 585, de 10 de dezembro de 2021, resolve:

Art. 1º Deferir petições relacionadas à Gerência-Geral de Medicamentos, conforme anexo;

Art. 2º Esta Resolução entra em vigor na data de sua publicação.

NÉLIO CEZAR DE AQUINO

ANEXO

NOME DA EMPRESA CNPJ
PRINCÍPIO(S) ATIVO(S)
NOME DO MEDICAMENTO NUMERO DO PROCESSO VENCIMENTO DO REGISTRO
ASSUNTO DA PETIÇÃO EXPEDIENTE
NUMERO DE REGISTRO VALIDADE
APRESENTAÇÃO DO PRODUTO
PRINCÍPIO(S) ATIVO(S)

ASTRAZENECA DO BRASIL LTDA 60318797000100
ticagrelor
ALMINDA 25351.095821/2022-81 07/2032
10490 SIMILAR - REGISTRO DE PRODUTO - CLONE 4257867/22-1
(1458 MEDICAMENTO NOVO - REGISTRO DE MEDICAMENTO NOVO - 925260/09-6 - 25351.745856/2009-90)
1.1618.0294.001-7 36 Meses
90 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC/PVDC TRANS X 10
1.1618.0294.002-5 36 Meses
90 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC/PVDC TRANS X 20
1.1618.0294.003-3 36 Meses
90 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC/PVDC TRANS X 30
1.1618.0294.004-1 36 Meses
90 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC/PVDC TRANS X 60
1.1618.0294.005-1 36 Meses
60 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC/PVDC TRANS X 20
1.1618.0294.006-8 36 Meses
60 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC/PVDC TRANS X 60

Camber Farmaceutica Ltda 24633934000129
gefinitibe 25351.133438/2022-38 07/2032
10488 GENÉRICO - REGISTRO DE MEDICAMENTO - CLONE 4319355/22-2
(150 SIMILAR - REGISTRO DE MEDICAMENTO SIMILAR - 3419104/19-6 - 25351.712368/2019-83)
1.6507.0022.001-1 36 Meses
250 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC TRANS X 30

DR. REDDYS FARMACÊUTICA DO BRASIL LTDA 03978166000175
BORTEZOMIBE
BOZORED 25351.144175/2017-25 07/2027
10507 SIMILAR - MODIFICAÇÃO PÓS-REGISTRO - CLONE 0462504/21-8
1.5143.0027.001-9 30 Meses
3,5 MG PÓ LIOF SOL INJ CT FA VD TRANS

EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A. 61190096000192
AMOXICILINA TRI-HIDRATADA
AMOXICILINA 25351.011018/00-70 08/2025
11869 RDC 73/2016 - GENÉRICO - MUDANÇAS MAIORES DE MÉTODOS ANALÍTICOS 0514586/21-4
1.0043.0727.002-3 24 Meses



Relatório de **recomendação**

M E D I C A M E N T O

Março de 2022

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

Brasília – DF

2022

2022 Ministério da Saúde.

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde

Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias em Saúde

Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde

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

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-3466

Site: <http://conitec.gov.br/>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do Relatório

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

MARCO LEGAL

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

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

Em seu art. 19-R, a legislação prevê que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem. Ou seja, a partir do momento em que o demandante protocola um pedido de análise para a Conitec, até a decisão final, o prazo máximo é de 270 (duzentos e setenta) dias.

A estrutura de funcionamento da Conitec é composta por Plenário e Secretaria-Executiva, definidas pelo Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, que regulamenta, também, suas competências, seu funcionamento e seu processo administrativo. A gestão e a coordenação das atividades da Conitec, bem como a emissão do relatório de recomendação sobre as tecnologias analisadas são de responsabilidade da Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE/MS).

O Plenário é composto por 13 (treze) membros: representantes de cada uma das 07 (sete) Secretarias do Ministério da Saúde – sendo o presidente do Plenário, o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) – e 01 (um) representante das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa; Agência Nacional de Saúde Suplementar – ANS; Conselho Nacional de Saúde – CNS; Conselho Nacional de Secretários de Saúde – Conass; Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde – Conasems; e Conselho Federal de Medicina - CFM.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas no relatório final da Conitec, que é encaminhado ao Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

O Decreto nº 7.646/2011 estipulou o prazo de 180 (cento e oitenta) dias para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas ao SUS e a efetivação de sua oferta à população brasileira.

AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

De acordo com o Decreto nº 9.795/2019, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto

orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que tem como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população¹.

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

Dessa forma, as demandas elegíveis para a avaliação pelo DGITIS são aquelas que constam no Decreto nº 7.646/2011 e devem ser baseadas nos estudos apresentados no Quadro 1 que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

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

Tipo de Estudo	Descrição
Revisão Sistemática com ou sem meta-análise	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Parecer Técnico-científico	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Avaliação econômica completa (estudos de custo-efetividade, custo-utilidade, custo-minimização e custo-benefício)	Estudo que avalia a eficiência da tecnologia em saúde, por meio de análise comparativa que pondera os custos dos recursos aplicados e os desfechos em termos de saúde
Análise de Impacto Orçamentário	Estudo que avalia o incremento ou redução no desembolso relacionado à incorporação da tecnologia em saúde
Monitoramento do Horizonte Tecnológico	a) Alertas: Estudos que avaliam uma tecnologia nova ou emergente para uma condição clínica. b) Informes: Estudos detalhados que apresentam o cenário de potenciais medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para uma condição clínica. c) Seções de MHT nos relatórios de recomendação: Estudos que apontam os medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para a condição clínica abordada nos relatórios de recomendação de medicamentos em análise pela Conitec.

As tecnologias a serem avaliadas devem ser relevantes para o cidadão e para o sistema de saúde. Destaca-se que não compete ao DGITIS a realização de estudos epidemiológicos primários, que objetivam avaliar a incidência e prevalência de determinada condição clínica; avaliação de desempenho de tecnologias; e estudos que visam a regulação sanitária ou precificação das tecnologias.

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

TABELA

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

QUADRO

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

FIGURA

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

Sumário

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

1. APRESENTAÇÃO

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

2. CONFLITOS DE INTERESSE

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

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Cladribina oral (Mavenclad®)

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

Demandante: Merck S.A.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4. INTRODUÇÃO

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

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

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

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

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

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

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

Número de surtos ^(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) Disseminação no tempo demonstrada por: <ul style="list-style-type: none"> • Novo surto ou • Ressonância Magnética ^(e) • 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.

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

1. Doença recidivante

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

2. Doença progressiva

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

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

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

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

4.2 Tratamento recomendado

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

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

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

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

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

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

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

Quadro 2. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.

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, uma no início do primeiro mês e outra no início do segundo mês do respectivo ano de tratamento. Cada semana de tratamento consiste em 4 ou 5 dias nos quais o paciente recebe 10 mg ou 20 mg (um ou dois comprimidos) como dose única diária, em função do peso corporal.
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(33)

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

Cuidados e Precauções:

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

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

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

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

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

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

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

- **Mudança de tratamento para cladribina ou desta para outro:** Em pacientes que foram anteriormente tratados com agentes imunomoduladores ou imunossupressores, devem ser considerados o modo de ação e a duração do efeito do outro medicamento antes do início de MAVENCLAD®. Um efeito aditivo potencial no sistema imune também deve ser considerado quando estes agentes são utilizados após o tratamento com MAVENCLAD® (ver “Interações medicamentosas”). Ao se mudar de um agente de EM com risco de LEMP, recomenda-se realizar uma RMN encefálica basal (ver o item “Infecções”, acima).

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

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

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

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

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

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

- **Gravidez e lactação. Contracepção em homens e mulheres:** Antes do início do tratamento, tanto no ano 1 quanto no ano 2, as mulheres com potencial para engravidar e os homens que podem potencialmente ter um filho devem ser aconselhados em relação ao risco potencial grave para o feto e à necessidade de utilização de métodos contraceptivos eficazes. Em mulheres com potencial para engravidar, a gravidez deve ser excluída antes do início do MAVENCLAD® no ano 1 e no ano 2, e prevenida através da utilização de métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com cladribina e por pelo menos 6 meses após a última dose. As mulheres que utilizam contraceptivos hormonais com ação sistêmica devem adicionar um método de barreira durante o tratamento com cladribina e por pelo menos 4 semanas após a última dose em cada ano do tratamento (ver “Interações medicamentosas”). Mulheres que engravidarem durante

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

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

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

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

Eventos adversos: As reações adversas mais clinicamente relevantes relatadas em pacientes com EM que receberam cladribina na dose cumulativa recomendada de 3,5 mg/kg durante 2 anos nos estudos clínicos foram linfopenia e *Herpes zoster*. A incidência de *Herpes zoster* foi mais elevada durante o período de linfopenia de grau 3 ou 4 (< 500 a 200 células/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 em um período de 9 meses. Para diminuir o risco de linfopenia grave, as contagens de linfócitos devem ser realizadas antes, durante e depois do tratamento com cladribina (ver “Advertências e precauções”) e seguidos rigorosamente os critérios para início e continuação do tratamento com cladribina (ver “Posologia”).

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

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

5.1 Preço proposto para incorporação

Quadro 3 - Preço da tecnologia proposta pelo demandante.

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

¹ Preço apresentado pelo demandante em seu dossiê;

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

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).

6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

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

6.1 Evidências apresentadas pelo demandante

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

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

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

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

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

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

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

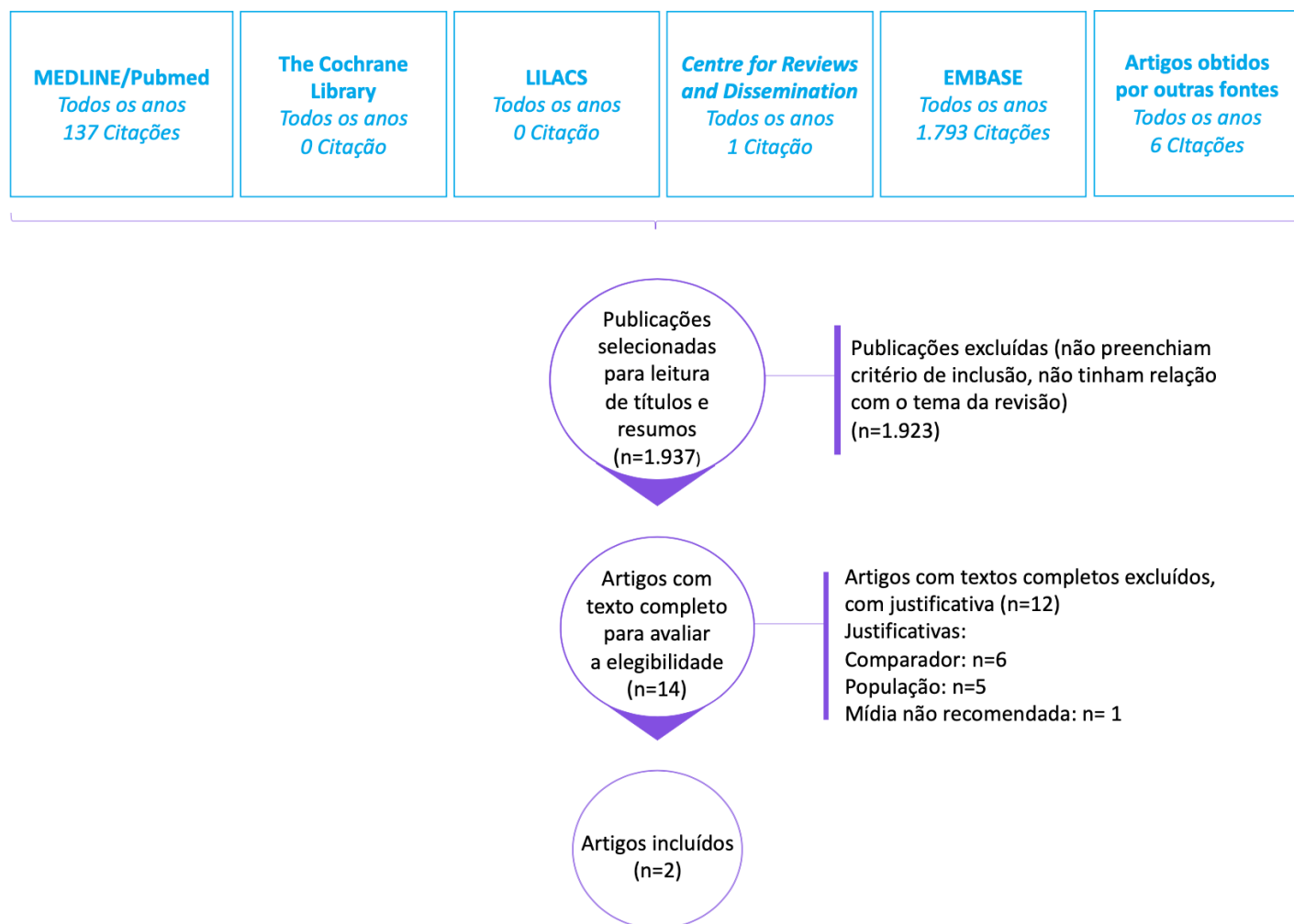


Figura 2. Fluxograma de seleção dos estudos conduzida pelo demandante. Reproduzido a partir do dossiê do demandante, Merck.

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

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

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

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

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

6.2 Evidência Clínica

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

Siddiqui e cols., 2018 (35)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Berardi e cols., 2019(36)

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

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

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

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

6.3 Certeza geral das evidências (GRADE)

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

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

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

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

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

^a Não há dados, mostrados, da heterogeneidade calculada

^b A comparação é indireta e baseada em 2 estudos. Desta forma o ICr95% ficaram largos

7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

7.1 Avaliação econômica

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

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

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

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

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

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

Tabela 3. Custo de aquisição de medicamentos.

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

*Preço proposto para incorporação

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

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

Tabela 4. Parâmetros gerais.

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

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

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

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

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

Tabela 5. Resultados da avaliação econômica conduzida pelo demandante.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Tabela 8. Custo do manejo de eventos adversos

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

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

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

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

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

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

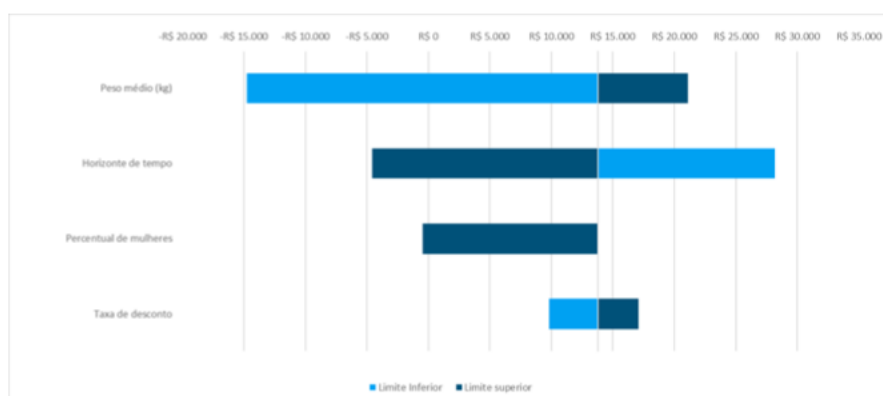
Tabela 10. Parâmetros avaliados em análise de sensibilidade univariada.

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

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

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

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



7.2 Impacto orçamentário

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

8. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

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

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

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

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

9. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de se localizar medicamentos potenciais para o tratamento da esclerose múltipla remitente-recorrente (EMRR) altamente ativa. A busca foi realizada em fevereiro de 2022, utilizando-se as seguintes estratégias de busca:

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

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

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

10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

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

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

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

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

11. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

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

12 REFERÊNCIAS

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

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

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

13 ANEXOS

ANEXO 1. Descritores utilizados na estratégia de busca

PUBMED

- **BUSCA SIMPLES**

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

Resultados: 137 títulos.

LILACS

- **BUSCA SIMPLES**

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

Resultado: 0 títulos.

- **BUSCA SIMPLES**

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

Resultados: 1 título.

EMBASE

▪ BUSCA SIMPLES

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

Resultados: 1.793 títulos.

COCHRANE

▪ BUSCA SIMPLES

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

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

#3 #1 OR #2

#4 MeSH descriptor: [Cladribine] explode all trees

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

#6 #4 OR #5

#7 #3 AND #6

Resultados: 0 títulos (revisão completa).

ANEXO 2. Estudos avaliados na íntegra e excluídos

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

ANEXO 3. Avaliação da qualidade da revisão sistemática/metanálise - AMSTAR-2

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

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

Sim
 Não

Se Sim,

População
 Intervenção
 Grupo comparador
 Desfecho

Opcional (recomendado),

Períodos de seguimento

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

Sim parcial
 Sim
 Não

Sim parcial,

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

Sim,

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

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

Para Sim, a revisão deve satisfazer UM dos seguintes:

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

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

Sim parcial
 Sim
 Não

Para Sim parcial (todos os seguintes):

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

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

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

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

Sim
 Não

Para Sim, um dos seguintes:

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

