



MINISTÉRIO DA  
SAÚDE



MINISTÉRIO DA SAÚDE  
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA  
COORDENAÇÃO DE ENSINO E PESQUISA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO  
MESTRADO PROFISSIONAL EM AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

**BRUNO MONTEIRO BARROS**

TRATAMENTO DA ESCLEROSE MÚLTIPLA REMITENTE RECORRENTE:  
Fronteira de eficiência para medicamentos aprovados no Brasil

RIO DE JANEIRO

2023

BRUNO MONTEIRO BARROS

TRATAMENTO DA ESCLEROSE MÚLTIPLA REMITENTE RECORRENTE:  
Fronteira de eficiência para medicamentos aprovados no Brasil

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação do Mestrado Profissional em Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS), como requisito à obtenção do título de Mestre em Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS),

Orientador: CARLOS ALBERTO DA SILVA MAGLIANO

RIO DE JANEIRO

2023

B436t Barros, Bruno Monteiro.

Tratamento da esclerose múltipla remitente recorrente: fronteira de eficiência para medicamentos aprovados no Brasil / Bruno Monteiro Barros. – Rio de Janeiro, 2023.

176 f.

Dissertação (Mestrado Profissional em Avaliação de Tecnologias em Saúde) Instituto Nacional de Cardiologia – INC

1. Esclerose Múltipla Recidivante-Remitente 2. Metanálise em Rede 3. Análise de Custo-Utilidade I. Título.

**BRUNO MONTEIRO BARROS**

**TRATAMENTO DA ESCLEROSE MÚLTIPLA REMITENTE RECORRENTE:**

Fronteira de eficiência para medicamentos aprovados no Brasil

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS), como requisito à obtenção do título de Mestre em Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS),

Aprovada em:

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Carlos Alberto da Silva Magliano  
Orientador (a)  
Instituto Nacional de Cardiologia

---

Prof. Dr. Ivan Ricardo Zimmermann  
Membro interno  
Universidade de Brasília

---

Prof. Dr<sup>a</sup>. Rosa Camila Lucchetta  
Membro externo  
Hospital Alemão Oswaldo Cruz

---

Prof. Dr. Rodrigo Gonçalves Kleinpaul Vieira  
Membro externo  
Universidade Federal de Minas Gerais

---

Prof. Dr. Bernardo Rangel Tura  
Membro interno (suplente)  
Instituto Nacional de Cardiologia

---

Prof.<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Marisa da Silva Santos  
Membro interno (suplente)  
Instituto Nacional de Cardiologia

---

Dedico esta dissertação à minha esposa Laura, e aos meus filhos, Guilherme e Bruna, pela compreensão dos diversos momentos furtados de convivência familiar para a conclusão deste trabalho.

## AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, por me guiar em minha caminhada e me fortificar para transpor as dificuldades encontradas ao longo da vida.

A meu amigo e orientador, Carlos Magliano, por me apresentar a ATS, pelo seu exemplo de profissionalismo e, principalmente, por me incentivar a crescer e aprender cada vez mais.

À Marisa Santos, por acreditar em mim quando eu mal sabia os conceitos da ATS. Entendo o quanto essa oportunidade fez e fará a diferença na carreira que abraço agora.

Aos professores e colegas de trabalho do NATS e do NBB do INC, Márcia Gisele, Kátia Senna, Ricardo Fernandes, Bernardo Tura, Braulio Santos e Marcio Lassance pelo compartilhamento do conhecimento e de conversas agradáveis. Um especial agradecimento ao Marcelo Correia, pela paciência comigo e pelas muitas horas dedicadas à construção do modelo econômico apresentado aqui nessa dissertação.

A um grupo muito especial de bolsistas, Milene, Quenia e Andressa, que desde o primeiro dia, dividiu comigo todos os momentos de trabalho com muita competência, mas também com muitas risadas e amizade.

A todos aqueles da coordenação e secretaria, professores e colegas de turma que compartilharam comigo a caminhada pelo conhecimento da ATS durante o período do mestrado.

Aos meus pais, Carlos e Magda, que sempre me incentivaram no estudo e evolução na carreira.

“A vitalidade é demonstrada não apenas pela persistência, mas pela capacidade de  
começar de novo.” (F. Scott Fitzgerald)

## RESUMO

**Introdução:** Estima-se que a esclerose múltipla, uma doença neurodegenerativa, acometa cerca de 40.000 brasileiros. Diversos medicamentos são utilizados para seu tratamento, sendo normalmente realizado de forma escalonada, por meio de linhas terapêuticas de menor para maior eficácia. Novas abordagens terapêuticas, indicando o uso de medicamentos considerados mais eficazes já nos primeiros sintomas da doença, podem modificar o modo como se trata a esclerose múltipla remitente recorrente (EMRR) no Brasil.

**Objetivos:** O objetivo desse estudo foi realizar uma análise econômica de custo-utilidade, outra de benefício líquido e uma fronteira de eficiência para todos os medicamentos aprovados na ANVISA, utilizados no tratamento da EMRR.

**Método:** Uma revisão rápida da literatura foi realizada buscando dados primários de taxa anualizada de surtos (ARR) e progressão da incapacidade sustentada por seis meses (CDP6). Uma metanálise em rede foi realizada comparando os múltiplos tratamentos com base na ARR e CDP6. Um modelo de custo-utilidade, de ciclo anual e horizonte temporal de vida toda, foi construído para a realização das análises econômicas.

**Resultados:** Um total de 33 estudos foi incluído com dados de 15 medicamentos (betainterferonas, acetato de glatirâmer, teriflunomida, fumarato de dimetila, fingolimode, natalizumabe, alentuzumabe, cladribina, ofatumumabe e ocrelizumabe). Os estudos foram considerados, em sua maioria, com baixo risco de viés e baixa heterogeneidade, mas uma variada qualidade de evidência. Os resultados de *hazard ratio* das metanálises da ARR e CDP6, foram utilizados para a construção do modelo econômico. Na análise de custo-utilidade, todas as estratégias foram consideradas dominadas pelo medicamento com menor custo (teriflunomida) e pelo mais efetivo (alentuzumabe). A teriflunomida apresentou o maior benefício líquido monetário e em saúde, seguido por fumarato de dimetila e alentuzumabe. Na análise de sensibilidade determinística o alentuzumabe foi o medicamento dominante em 78% das simulações. Na probabilística, a maioria dos medicamentos apresentou uma razão de custo-efetividade incremental (ICER) abaixo do limiar de custo-efetividade (R\$ 40.000,00/QALY) em mais de 90% das simulações, com exceção do glatirâmer 20 e do ocrelizumabe. Uma fronteira de eficiência foi estabelecida entre a teriflunomida e o



alantuzumabe, estratégias não dominadas, com um ICER de R\$ 55.705,05/QALY. Com base na fronteira gerada, foi estimada, para a maioria dos outros medicamentos, uma necessidade de redução de preço de mais de 75%, de modo que fossem considerados custo-efetivos.

**Conclusões:** A fronteira da eficiência realizada utilizou uma análise do tratamento para EMRR por meio da abordagem de tratamento intensivo precoce, com todos os medicamentos aprovados disponíveis na primeira linha de tratamento. Essa tem sido uma forma estudada para tratar a EMRR, com potencial impacto positivo, a longo prazo, reduzindo a progressão acelerada da doença. Na hipótese de que essa abordagem seja considerada no sistema de saúde público e privado no Brasil, qualquer novo medicamento precisará se adequar aos parâmetros da fronteira estabelecida, podendo ser considerada um marco para a definição de custo-utilidade em EMRR.

Palavras-chave: Esclerose Múltipla Recidivante-Remitente; Metanálise em Rede; Análise de Custo-Utilidade

## ABSTRACT

**Introduction:** An estimated 40,000 Brazilians suffer from the neurological disease multiple sclerosis. It is treated using an assortment of drugs, typically in a scalation approach using therapeutic lines that progress in efficacy from lower to higher. The treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) in Brazil may change as a result of new approaches to treatment that suggest using drugs considered to be more effective when the disease initially manifests symptoms.

**Objectives:** The objective of this study was to carry out an economic cost-utility analysis, another net benefit analysis and an efficiency frontier for all medicines approved by ANVISA, used in the treatment of RRMS.

**Method:** A rapid literature review was performed in order to obtain primary data on annualized relapse rate (ARR) and six-month sustained disability progression (CDP6). A network meta-analysis was conducted comparing several treatments based on ARR and CDP6. A cost-utility model, with an annual cycle and a lifetime horizon, was constructed to carry out the economic analyses.

**Results:** A total of 33 studies were included with data from 15 drugs (beta interferons, glatiramer acetate, teriflunomide, dimethyl fumarate, fingolimod, natalizumab, alemtuzumab, cladribine, ofatumumab and ocrelizumab). Although the quality of the evidence varied, most studies were deemed to have low heterogeneity and low bias risk. The hazard ratio results from the ARR and CDP6 meta-analyses were used to construct the economic model. Teriflunomide, the drug with the lowest cost, and alemtuzumab, the drug with the highest effectiveness, were found to dominate all strategies in the cost-utility analysis. Teriflunomide had the greatest net monetary and health benefit, followed by dimethyl fumarate and alemtuzumab. In the deterministic sensitivity analysis, alemtuzumab was the dominant drug in 78% of the simulations. In probabilistic analysis, most drugs presented an incremental cost-effectiveness ratio (ICER) below the cost-effectiveness threshold (R\$ 40.000,00/QALY) in more than 90% of the simulations, with the exception of glatiramer 20 and ocrelizumab. An efficiency frontier was established between teriflunomide and alemtuzumab, non-dominated strategies, with an ICER of R\$55,705.05/QALY. Based on the generated frontier, it was estimated that most of other drugs would require price reductions of more than 75% in order to be considered cost-effective.

**Conclusions:** An analysis of RRMS treatment using the early intensive treatment approach, with all approved medications available in the first line of treatment, was used to perform the efficiency frontier. This has been a researched treatment option for RRMS, and it may have a long-term benefit by reducing the disease's accelerated progression. Any new medicine must fit within the bounds of the established frontier if this approach is implemented in Brazil's public and private health systems. It could be viewed as a major milestone toward defining cost-utility in RRMS.

Keywords: Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting; Network Meta-Analysis; Analysis, Cost-Utility.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Representação gráfica das classificações desde o início e curso da esclerose múltipla.....	23
Figura 2. Algoritmo terapêutico medicamentoso da esclerose múltipla .....	30
Figura 3. Estrutura da coorte do modelo de Markov.....	46
Figura 4. Fluxograma de seleção das evidências.....	49
Figura 5. Avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos randomizados com análise por intenção de tratar e por protocolo nos desfechos de taxa anualizada de surtos e de progressão da incapacidade sustentada.....	57
Figura 6. Diagrama da metanálise em rede da (A) taxa anualizada de surtos e (B) progressão da incapacidade sustentada para esclerose múltipla remitente recorrente.....	59
Figura 7. Gráfico de floresta do caso base dos medicamentos modificadores do curso da doença versus placebo para a taxa anualizada de surtos.....	60
Figura 8. Gráfico de floresta do caso base dos medicamentos modificadores do curso da doença versus placebo para a progressão da incapacidade sustentada .....	61
Figura 9. Gráficos de floresta do caso base com análise de efeito fixo dos medicamentos modificadores do curso da doença para os desfechos: taxa anualizada de surto (A) e progressão da incapacidade sustentada por 6 meses (C) .....	68
Figura 10. Gráficos de curvas de coortes de pacientes com esclerose múltipla recorrente remitente em tratamento, sem tratamento, secundária progressiva e de óbito (número de pacientes por ciclo) .....	80
Figura 11. Gráficos de tornado da análise de sensibilidade determinística do NMB para A) alentuzumabe; B) cladribina 3,5; C) ocrelizumabe; D) natalizumabe; e E) teriflunomida.....	82
Figura 12. Gráfico de dispersão da análise de sensibilidade probabilística do benefício líquido.....	85
Figura 13. Gráfico de dispersão da análise de sensibilidade probabilística de benefício líquido.....	86

Figura 14. Curva de aceitabilidade de custo-efetividade de acordo com a disposição a pagar.....	87
Figura 15. Gráfico da fronteira de eficiência do plano de custo-efetividade.....	89
Quadro 1. Características das classificações de acordo com a atividade da doença .....	24
Quadro 2. Critérios de McDonald para diagnóstico de esclerose múltipla revisados em 2017 .....	25
Quadro 3. Linhas terapêuticas para o tratamento de EMRR e EMSP .....	29
Quadro 4. Pesquisa estruturada para elaboração do relatório (PICOS).....	40
Quadro 5. Definição de surto em cada estudo .....	54
Quadro 6. Definição de taxa anualizada de surto em cada estudo.....	54
Quadro 7. Definição de progressão da incapacidade sustentada em seis meses nos estudos.....	55
Quadro 8. Sumário dos Resultados da metanálise em rede frequentista para a taxa anualizada de surto .....	72
Quadro 9. Sumário dos Resultados da metanálise em rede frequentista para a progressão da incapacidade sustentada em 6 meses. ....	73

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Características dos estudos incluídos na metanálise .....	51
Tabela 2. Dados utilizados para a metanálise em rede da taxa anualizada de surto .....	53
Tabela 3. Dados utilizados para a metanálise em rede da progressão da incapacidade sustentada.....	56
Tabela 4. Resultados das metarregressões univariadas considerando as características de base dos estudos incluídos .....	58
Tabela 5. Resultados do P-score para a taxa anualizada de surto com análises de efeito aleatório e fixo .....	62
Tabela 6. Resultados do P-score para a progressão da incapacidade sustentada com análises de efeito aleatório e fixo.....	62
Tabela 7. Resultado da metanálise em rede para taxa anualizada de surtos, com a comparação indireta na parte inferior e comparação direta na parte superior. 64	
Tabela 8. Resultado da metanálise em rede para taxa anualizada de surtos, com a comparação indireta na parte inferior e comparação direta na parte superior. 65	
Tabela 9. Heterogeneidade nas metanálises pareadas em comparações diretas da taxa anualizada de surto .....	66
Tabela 10. Heterogeneidade nas metanálises pareadas em comparações diretas da progressão da incapacidade sustentada em 6 meses.....	66
Tabela 11. Análise de incoerência entre as metanálises direta, indireta e em rede da taxa anualizada de surtos.....	67
Tabela 12. Análise de incoerência entre as metanálises direta, indireta e em rede da progressão da incapacidade sustentada .....	67
Tabela 13. Metanálise em rede sem estudos com heterogeneidade significativa observada na metarregressão, com análise efeito aleatório para taxa anualizada de surtos. ....	69
Tabela 14. Metanálise em rede sem estudos com heterogeneidade significativa observada na metarregressão, com análise efeito aleatório para progressão da incapacidade sustentada em 6 meses. ....	70

Tabela 15. Valores de utilidade para pacientes com esclerose múltipla de acordo com os estados da escala EDSS e surto.....	75
Tabela 16. Identificação e ordenamento das estratégias por custo crescente ....	76
Tabela 17. Identificação e descarte das estratégias dominadas .....	77
Tabela 18 Valores incrementais finais depois de identificar e descartar estratégias com dominância estendida .....	77
Tabela 19. Análise de benefício líquido dos medicamentos modificadores do curso da doença .....	78
Tabela 20. Percentual de estratégias dominadas e dominantes na análise de sensibilidade probabilística do modelo de custo-efetividade.....	84
Tabela 21. Percentual de estratégias abaixo do limiar de disposição a pagar na análise de sensibilidade probabilística do modelo de custo-benefício .....	86
Tabela 22. Meta de preço dos medicamentos a ser atingida para inclusão na fronteira de eficiência .....	90

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ARR	taxa anualizada de surto ( <i>annualized relapsed rate</i> )
ASD	análise de sensibilidade determinística
ASP	análise de sensibilidade probabilística
BCMS	( <i>British Columbia Multiple Sclerosis</i> )
BPS	Banco de Preços em Saúde
CDP	progressão da incapacidade sustentada ( <i>confirmed disability progression</i> )
CDP6	progressão da incapacidade sustentada por 6 meses
CIS	Síndrome clinicamente isolada ( <i>Clinically Isolated Syndrome</i> )
CMED	Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos
Conitec	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias
DELIVER-MS	<i>Determining the Effectiveness of earLy Intensive Versus Escalation approaches for the treatment of Relapsing-remitting Multiple Sclerosis</i>
DHODH	dihidro-orotato desidrogenase
DIS	Disseminação no espaço ( <i>dissemination in space</i> )
DIT	Disseminação no espaço ( <i>dissemination in space</i> )
DLOG	Departamento de Logística em Saúde
ECR	ensaios clínicos randomizados
EDSS	Escala Expandida do Estado de Incapacidade ( <i>Expanded Disability Status Scale</i> )
EM	Esclerose múltipla
EMPP	Esclerose múltipla primária progressiva
EMRR	Esclerose múltipla remitente recorrente
EMSP	Esclerose múltipla secundária progressiva
FE	fronteira de eficiência
GRADE	<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>
HR	( <i>hazard ratio</i> )
IC	intervalo de confiança
ICER	razão de custo-efetividade incremental ( <i>incremental cost-effectiveness ratio</i> )



IFNB	Betainterferona
IFNB-1a	Betainterferona 1a
IFNB-1b	Betainterferona 1b
IgG1	Imunoglobulina G1
IgM	Imunoglobulina M
IL-10	Interleucina 10
IL-4	Interleucina 4
IL-5	Interleucina 5
INC	Instituto Nacional de Cardiologia
IV	Intravenoso
JC	John Cunningham
LEMP	Leucoencefalopatia multifocal progressiva
MBP	Proteínas básicas da mielina
MHC	Complexo principal de histocompatibilidade
MMCD	Medicamentos modificadores do curso da doença
MS	Ministério da Saúde
MSFC	<i>(Multiple Sclerosis Functional Composite)</i>
NHB	benefício em saúde líquido ( <i>net health benefit</i> )
NICE	<i>(National Institute of Health Care Excellence)</i>
NK	<i>(Natural Killer)</i>
NMB	benefício monetário líquido ( <i>net monetary benefit</i> )
Nrf2	Fator nuclear eritróide 2 relacionado ao fator 2
PCDT	Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
PMVG	Preço Máximo de Venda ao Governo
QALY	Anos de vida ajustados por qualidade ( <i>quality-adjusted life-year</i> )
RM	Ressonância magnética
RoB	Risco de viés ( <i>Risk of Bias</i> )
RSS MTA	<i>(Risk Sharing Scheme Multiple Technology Appraisal)</i>
SC	Subcutânea
SNC	Sistema nervoso central
SUS	Sistema Único de Saúde
TGF-β	Fator de crescimento transformador beta
Th1	células apresentadoras de antígeno tipo I anti-inflamatórias
Th2	células apresentadoras de antígeno tipo II anti-inflamatórias

TNF- $\alpha$  Fator de necrose tumoral alfa  
TREAT-MS *TRaditional versus Early Aggressive Therapy for Multiple Sclerosis*  
VCAM-1 Molécula-1 de adesão às células vasculares  
VO Via Oral

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	<b>20</b>
1.1 CLASSIFICAÇÃO .....	21
1.2 DIAGNÓSTICO .....	24
1.3 TRATAMENTO .....	26
<b>1.3.1 Tratamento medicamentoso</b> .....	<b>28</b>
1.3.1.1 Betainterferonas.....	31
1.3.1.2 Acetato de glatirâmer.....	31
1.3.1.3 Teriflunomida .....	32
1.3.1.4 Fumarato de dimetila .....	32
1.3.1.5 Fingolimode .....	33
1.3.1.6 Natalizumabe.....	33
1.3.1.7 Alentuzumabe.....	34
1.3.1.8 Cladribina .....	34
1.3.1.9 Ocrelizumabe.....	35
1.3.1.10 Ofatumumabe .....	36
1.3.1.11 Azatioprina.....	36
<b>1.3.2 Considerações sobre os tratamentos medicamentosos</b> .....	<b>36</b>
<b>2. OBJETIVOS</b> .....	<b>39</b>
<b>3. MÉTODOS</b> .....	<b>40</b>
3.1 BUSCA E SELEÇÃO DOS ESTUDOS .....	40
<b>3.1.1 Critérios de elegibilidade</b> .....	<b>41</b>
3.2 EXTRAÇÃO E AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS .....	41
3.3 QUALIDADE DO CONJUNTO DAS EVIDÊNCIAS .....	42
3.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	42
<b>3.4.1 Análise de sensibilidade</b> .....	<b>44</b>

3.5 PREÇOS DOS MEDICAMENTOS .....	44
3.6 UTILIDADES .....	45
3.7 MODELO DE CUSTO-UTILIDADE .....	46
3.8 FRONTEIRA DE EFICIÊNCIA .....	47
3.9 ASPECTOS ÉTICOS .....	47
3.10 BENEFÍCIOS POTENCIAIS .....	47
<b>4 RESULTADOS .....</b>	<b>48</b>
4.1 CASO BASE .....	50
<b>4.1.1 Análise dos desfechos .....</b>	<b>51</b>
<b>4.1.2 Risco de viés .....</b>	<b>56</b>
<b>4.1.3 Heterogeneidade .....</b>	<b>58</b>
<b>4.1.4 Metanálise em rede .....</b>	<b>59</b>
4.2 ANÁLISES DE SENSIBILIDADE .....	67
4.3 CERTEZA DO CONJUNTO DAS EVIDÊNCIAS .....	70
4.4 UTILIDADES .....	74
4.5 MODELO DE CUSTO-UTILIDADE .....	75
<b>4.5.1 Análise do caso base .....</b>	<b>75</b>
<b>4.5.2 Análise de sensibilidade determinística .....</b>	<b>81</b>
<b>4.5.3 Análise de sensibilidade probabilística .....</b>	<b>83</b>
<b>4.5.4 Fronteira de eficiência .....</b>	<b>87</b>
<b>5 DISCUSSÃO .....</b>	<b>91</b>
<b>6 CONCLUSÃO .....</b>	<b>104</b>
REFERÊNCIAS .....	105
APÊNDICES .....	121
ANEXOS .....	176

## 1. INTRODUÇÃO

A esclerose múltipla (EM) é uma doença inflamatória crônica, de caráter autoimune que acomete o sistema nervoso central (SNC). A inflamação gera um processo de desmielinização predominantemente na substância branca, mas também na substância cinzenta do cérebro e medula espinhal, o que leva a defeitos na condução das sinapses <sup>1,2</sup>.

As manifestações clínicas são muitas e dependem da localização anatômica das lesões inflamatórias. Elas são reflexos de desmielinização aguda, crônica ou de lesão axoneuronal, essas duas últimas normalmente irreversíveis <sup>3</sup>. Essas lesões resultam frequentemente na diminuição progressiva da função motora e incapacidade dos sistemas funcionais (sensitivos, cerebelares, piramidais, entre outros) <sup>2</sup>.

A manifestação do quadro clínico, na maior parte das vezes, se dá por surtos ou ataques agudos, que podem ter remissão espontânea ou necessidade de tratamento com corticosteroides <sup>4</sup>. A doença possui um amplo conjunto de sintomas neurológicos, como distúrbios sensoriais, sintomas relacionados à visão (neurite óptica), fadiga, parestesia ou hemiparesia de membros, incoordenação de movimentos e tremores involuntários, sintomas intestinais, vesicais e disfunções cognitivo-comportamentais (que geram dificuldades para manter a atenção, alterações na fluência verbal e problemas na memória) de forma isolada ou em combinação <sup>5,6</sup>.

A fadiga é um dos sintomas observados mais comuns e debilitantes, que afeta consideravelmente a qualidade de vida dos pacientes com EM. Ela gera uma sensação de cansaço, falta de energia física e mental que se manifestam principalmente por meio da dificuldade para realizar atividades cotidianas e profissionais. As manifestações oftalmológicas são a neurite óptica, que pode ocasionar perda visual, e a diplopia causada pela disfunção do tronco cerebral <sup>5,6</sup>.

A etiologia da doença ainda não é muito bem compreendida, mas sugere-se que é uma doença autoimune do SNC resultante de estímulos ambientais a indivíduos com predisposição genética. Esses fatores ambientais, como reduzida exposição solar, estresse emocional ou psicológico, podem precipitar a doença e modular a taxa de progressão <sup>4,7</sup>. A patofisiologia da doença é um processo de dois estágios, com uma inflamação focal e desmielinização no início do processo, com perda de axônios e neurodegeneração mais proeminentes ao longo do tempo <sup>8</sup>.

A doença afeta predominantemente adultos do sexo feminino (cerca de 2,5 vezes mais que homens) com menor incidência entre orientais, indígenas, africanos e seus descendentes. A idade mais comum de acometimento é entre 20 e 50 anos e o pico da doença ocorre aos 30 anos <sup>9,10</sup>.

A prevalência mundial da EM é estimada entre 2 e 2,5 milhões de pessoas. Contudo, há uma distribuição desigual de acordo com as regiões do planeta, já que os casos tendem a aumentar em regiões temperadas, com maior latitude, como na Europa e América do Norte <sup>11</sup>. Nessas continentes, a prevalência da EM é de 1 por 800 pessoas e a incidência é de 2 a 10 para cada 100.000 habitantes <sup>7</sup>. Regiões como a África Subsaariana e Ásia Oriental têm menor prevalência e incidência <sup>11</sup>.

No Brasil, a taxa de prevalência relatada em uma revisão sistemática de 2015 também refletiu essa variação. No Nordeste, região mais próxima da linha do Equador, foi identificada a taxa de 1,36 por 100.000 habitantes, enquanto na região Sul foi de 27,2 por 100.000 habitantes <sup>12</sup>. Segundo a Federação Internacional de Esclerose Múltipla, estima-se que cerca de 40.000 brasileiros convivam com a doença (prevalência média de 19 por 100.000 habitantes) <sup>11</sup>.

## 1.1 CLASSIFICAÇÃO

A classificação dos tipos de esclerose múltipla decorre dos fenótipos apresentados clinicamente. A terminologia utilizada para caracterizar os diferentes cursos clínicos da EM foi padronizada na década de 1990 e revista em 2013, e é aceita ainda hoje pela comunidade médica e científica <sup>13</sup>. A classificação que vem sendo utilizada é a seguinte <sup>13,14</sup>.

**Esclerose Múltipla Remitente Recorrente (EMRR):** caracterizada por episódios de piora aguda do funcionamento neurológico. Apresenta sinais e sintomas geralmente que evoluem em alguns dias, estabilização e depois uma melhora espontânea ou por uso de corticoides, sem progressão aparente da doença. É a forma mais frequente - em torno de 80-90% dos casos no período do diagnóstico - e que os pacientes demoram muito mais tempo para chegar aos marcos de incapacidade, como o uso de bengala ou cadeira de rodas, do que aqueles que iniciam com o curso progressivo da doença.

**Esclerose Múltipla Secundária Progressiva (EMSP):** caracterizada pela fase após um curso inicial da forma remitente recorrente, no qual a doença se torna mais progressiva, com ou sem recidivas. Após os surtos, há possibilidade de sinais persistentes de disfunções do SNC que são capazes de gerar a progressão. Por isso, essa forma é considerada uma evolução natural da forma EMRR. Cerca de dois terços da forma remitente se desenvolvem naturalmente para a EMSP <sup>15</sup>.

**Esclerose Múltipla Primária Progressiva (EMPP):** caracterizada por agravamento progressivo da função neurológica desde o início dos sintomas, apresentando platôs e pequenas melhorias temporárias. A classificação pode ser sugerida quando esse curso progressivo dura mais do que seis meses e não é descartado por outros diagnósticos diferenciais potencialmente tratáveis. Afeta cerca de 10-15% de todos os casos com igual incidência entre homens e mulheres.

**Síndrome Clinicamente Isolada (*Clinically Isolated Syndrome* - CIS):** é normalmente, a primeira manifestação clínica que apresenta características de desmielinização inflamatória sugestiva de EM. Tem duração de pelo menos 24 horas, sem febre ou infecção, com características típicas de um surto da doença, porém o paciente ainda não preenche os critérios de EMRR <sup>16</sup>.

A Figura 1 apresenta uma representação gráfica com a classificação (e subdivisões) de acordo com o início da doença e os episódios de surto apresentados com o passar do tempo.

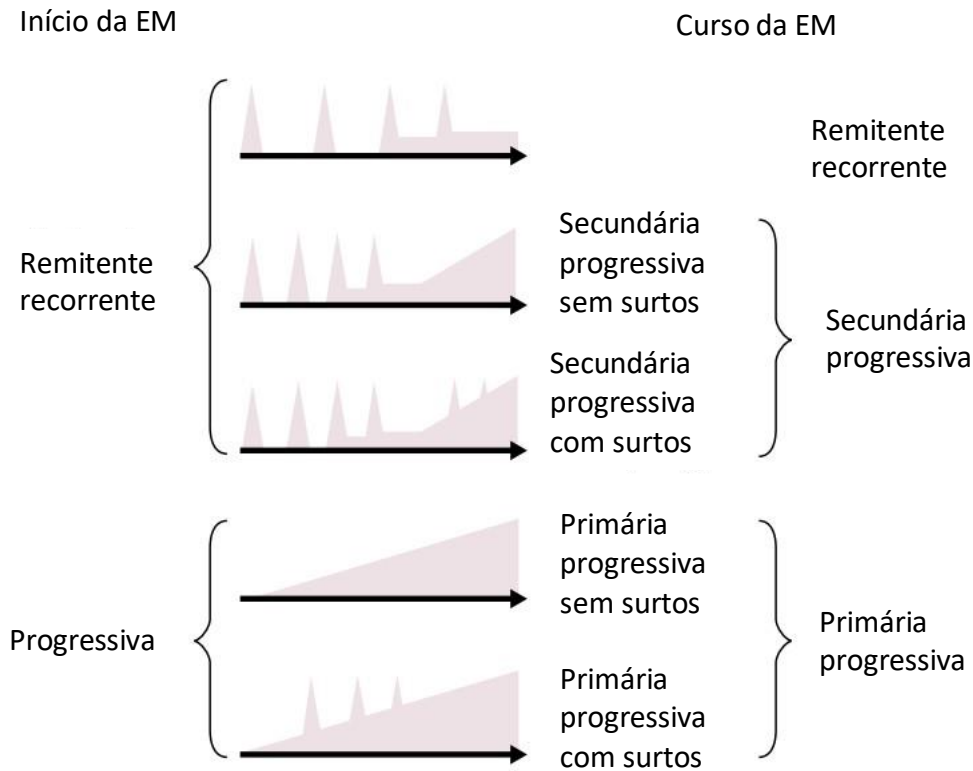


Figura 1. Representação gráfica das classificações desde o início e curso da esclerose múltipla  
 Fonte: Confavreux C, Vukusic S. Natural history of multiple sclerosis: implications for counselling and therapy. *Current Opinion in Neurology*. 2002 Jun;15(3).

Fonte: Elaborada pelo autor

Atualmente, considera-se também que os fenótipos podem ainda ser subdivididos de acordo com a atividade e progressão da doença, sendo a atividade determinada pelos surtos, ou detecção em exames de imagem (ressonância magnética) de lesões com captação do gadolínio, ou de lesões inequivocamente aumentadas ou por novas lesões em T2<sup>17</sup>. Portanto, as formas EMRR podem ser subclassificadas em alta, moderada e baixa atividade. O Quadro 1 apresenta as características para a classificação.



Quadro 1. Características das classificações de acordo com a atividade da doença.

Características			
<b>EM de alta atividade</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dois ou mais surtos e pelo menos uma lesão captante de gadolínio;</li> </ul> <p style="text-align: center;">ou</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Aumento de pelo menos duas lesões em T2 no ano anterior em pacientes não tratados</li> </ul>	+	<ul style="list-style-type: none"> <li>atividade da doença no ano anterior durante a utilização adequada de pelo menos um medicamento modificador do curso da doença, na ausência de toxicidade (intolerância, hipersensibilidade ou outro evento adverso);</li> </ul> <p style="text-align: center;">ou</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>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</li> </ul>
<b>EM de baixa ou moderada atividade</b>	Qualquer indício de atividade da doença, mas que não se enquadre nos critérios de classificação para doença alta atividade.		

Medicamento modificador do curso da doença: terapia que visa reduzir as células imunes circulantes e com isso retardar a progressão da esclerose múltipla.

Fonte: o autor, baseado em Marques VD, Passos GR dos, Mendes MF, Callegaro D, Lana-Peixoto MA, Comini-Frota ER, et al. Brazilian Consensus for the Treatment of Multiple Sclerosis: Brazilian Academy of Neurology and Brazilian Committee on Treatment and Research in Multiple Sclerosis. Arquivos de Neuro-Psiquiatria. 2018 Aug;76(8).

Fonte: Elaborado pelo autor

Embora haja as definições de atividade ou agressividade da doença, ainda há falha na detecção precoce de casos de pior prognóstico. Reconhece-se a existência de diversos fatores clínicos e radiológicos associados a um prognóstico ruim, que podem estar presentes desde o início ou aparecerem durante o curso da doença, e que poderiam sugerir maior probabilidade de chegar à forma mais “agressiva”. Recomenda-se que os parâmetros de atividade da EM sejam sempre analisados com os elementos relativos ao prognóstico<sup>17</sup>.

## 1.2 DIAGNÓSTICO

Não existe um marcador específico ou teste para a identificação da EM, sendo o diagnóstico confirmado através de manifestações clínicas, surto ou progressão, bem como da presença de alterações típicas nas imagens por ressonância magnética<sup>15</sup>. Exames laboratoriais e de imagem de ressonância magnética contribuem para o diagnóstico diferencial ou determinação da EM.

Um dos modelos propostos mais utilizados é o dos critérios de McDonald,

descritos desde 2001 e com última revisão em 2017<sup>16</sup>. De acordo com os critérios revisados, se o paciente apresenta dois ou mais surtos, não há necessidade de exames adicionais, embora seja bastante interessante o auxílio da ressonância magnética para fechamento do diagnóstico. Os critérios também indicam a utilização de bandas oligoclonais no líquido ao invés da confirmação da disseminação da EM apenas no tempo.

O Quadro 2 apresenta uma adaptação dos critérios revisados de McDonald em 2017.

Quadro 2. Critérios de McDonald para diagnóstico de esclerose múltipla revisados em 2017.

Nº de surto	Número de lesões com evidência clínica objetiva	Critérios adicionais necessários para o diagnóstico da EM
<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 2	Nenhum *
<input type="checkbox"/> 2	1 (assim como uma evidência histórica clara de surto anterior envolvendo uma lesão em localização anatômica distinta <input type="checkbox"/> )	Nenhum *
<input type="checkbox"/> 2	1	Disseminação no espaço demonstrada por: Surto clínico adicional em localização diferente no SNC ou Ressonância Magnética <input type="checkbox"/>
1	<input type="checkbox"/> 2	Disseminação no tempo demonstrada por: Surto clínico adicional ou Ressonância Magnética <input type="checkbox"/>
		ou Presença de banda oligoclonais no fluido cérebro espinhal (líquor) <input type="checkbox"/>
1	1	Disseminação no espaço demonstrada por: Surto clínico adicional ou Ressonância Magnética <input type="checkbox"/>
		+
1	1	Disseminação no tempo demonstrada por: Surto clínico adicional ou Ressonância Magnética ou Presença de banda oligoclonais no fluido cérebro espinhal (líquor) <input type="checkbox"/>

Se os critérios de McDonald forem preenchidos e não houver outra explicação para a apresentação clínica, o diagnóstico é EM. Se houver suspeita de EM devido a uma síndrome clinicamente isolada, mas os Critérios McDonald de 2017 não forem completamente atendidos, o diagnóstico é possivelmente EM. Se algum diagnóstico, que explique melhor a apresentação clínica, surge durante a avaliação, o diagnóstico não é EM.

\* Nenhum teste adicional é necessário para mostrar a disseminação no tempo e no espaço. Porém, a menos que não seja possível, deve-se realizar uma Ressonância Magnética (RM) do cérebro em todos os pacientes que o diagnóstico foi considerado. Além disso, um exame de RM da medula espinhal ou exame do líquido devem ser considerados nos casos com evidências clínicas e imagem insuficientes para o diagnóstico da EM, com apresentação diferente da síndrome clinicamente isolada (CIS) ou características atípicas. Se a imagem ou outros testes são negativos, deve-se ter cuidado antes de definir o diagnóstico para EM, e um diagnóstico alternativo deveria ser considerado.

♦ O diagnóstico clínico baseado em achados clínicos objetivos para dois surtos é mais seguro. Evidência histórica razoável para um surto passado, na ausência de achados neurológicos documentados objetivamente, 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.

♣ Os critérios de RM para disseminação no espaço são descritos no texto;

Os critérios de RM para disseminação no tempo são descritos no texto;

A presença de bandas oligoclonais no líquido não demonstra disseminação no tempo, mas pode substituir a necessidade de demonstração dessa medida.

Fonte: Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *The Lancet Neurology*. 2018 Feb;17(2).

O surto também é chamado de CIS quando é o primeiro e único episódio de aparecimento dos sintomas. É considerado surto todo evento clínico único, reportado pelo paciente, com achados objetivos refletindo um evento desmielinizante

inflamatório focal ou multifocal no SNC, agudo, com duração de pelo menos 24 horas, na ausência de febre ou infecção. O ideal é que esses sintomas sejam também documentados por exame neurológico no período de sua manifestação, porém, em sua ausência, uma história prévia característica, sem achado documentado, pode ser considerada evidência de evento desmielinizante <sup>15</sup>.

A disseminação no espaço (*dissemination in space* – DIS) é o desenvolvimento das lesões em locais distintos no SNC, indicando um processo multifocal. A DIS pode ser demonstrada por uma ou mais lesões hiperintensas em T2 na ressonância magnética (RM), sintomáticas ou assintomáticas, características de EM, em duas ou mais das quatro áreas do SNC: periventricular, cortical, infratentorial e medular.

A disseminação no tempo (*dissemination in time* – DIT) é o desenvolvimento ou aparecimento de novas lesões no SNC com o passar do tempo. Ela pode ser demonstrada pela presença simultânea de lesões captantes ou não do gadolínio, demonstradas a qualquer tempo, ou por uma nova lesão hiperintensa em T2 ou captante do gadolínio em um RM de acompanhamento, quando comparada à imagem anterior, não importando quando foi realizada.

Após a confirmação diagnóstica, o paciente deve passar por uma avaliação utilizando a Escala Expandida do Estado de Incapacidade (*Expanded Disability Status Scale* – EDSS), proposta em 1983 por Kurtzke <sup>18</sup>, para monitorar o paciente e o estadiamento da EM. Ela quantifica as incapacidades que ocorrem na evolução da doença ao longo do tempo, por meio de avaliação de oito sistemas funcionais (sensitivo, visual, piramidal, entre outros). Seu escore varia de 0 (normal) a 10 (morte), com variação que vai aumentando 0,5 ponto conforme o grau de incapacidade do paciente. A escala é apresentada no Anexo A.

### 1.3 TRATAMENTO

Ainda não existe tratamento para EM que leve à cura da doença, então o principal objetivo do tratamento é desacelerar a progressão e atenuar os sintomas, com melhora clínica e de capacidade funcional. Normalmente são envolvidas ações coordenadas de diversos profissionais de saúde, como o neurologista, fisioterapeuta, psiquiatra, entre outros, com uso de condutas medicamentosas e não medicamentosas <sup>15</sup>

Anos de estudos observacionais e ensaios clínicos sobre EM e observações no tratamento de pacientes no mundo real ajudaram a desenvolver conceitos relativos ao tratamento de EM. Esses conceitos são: tratamento precoce e efetivo, a existência de uma janela terapêutica de oportunidade, otimização precoce de tratamento durante a janela terapêutica, a existência de diferentes fenótipos clínicos e radiológicos e decisão de tratamento baseada em diferentes níveis de atividade inflamatória e/ou fenótipos clínicos específicos <sup>17</sup>.

Quatro importantes tópicos também ajudam na compreensão da EM <sup>19</sup>.

1. O controle precoce da atividade da doença parece desempenhar um papel importante na prevenção do acúmulo de incapacidade, prolongando a capacidade de atividade do paciente, com melhor qualidade de vida.
2. Os problemas físicos são apenas um dos aspectos da incapacidade resultante da progressão da doença. Além dela, o prejuízo cognitivo, depressão e a fadiga, comuns no início da EM, também levam à incapacidade independentemente da função física.
3. O prognóstico da doença ao nível individual ainda é muito imprevisível.
4. Para melhor eficácia de tratamento, a adesão é muito importante. Ela pode ser influenciada por vários fatores que podem requerer identificação e intervenção precoce.

A janela terapêutica é um período no qual ocorrem os primeiros estágios inflamatórios da EM. Neste período, as intervenções terapêuticas podem influenciar fortemente o tempo e a condição que podem ser alcançadas pelo paciente no estágio de progressão. Ela é variável (por vezes um pequeno período) e deve ser utilizada para otimizar a necessidade de tratamento precoce e efetivo <sup>17</sup>. Diferentemente do que já foi considerado, a neuroinflamação e a neurodegeneração são eventos inter-relacionados e ocorrem simultaneamente no curso da doença, e não em estágios diferentes. Indivíduos que apresentam a síndrome radiologicamente isolada (quando aparece uma lesão típica de EM, mas sem sinais clínicos de surto) ou aqueles que apresentam imagem de RM consistente com EM, mas tendo tido um primeiro evento clínico, têm alta probabilidade de apresentar uma nova atividade clínica da doença <sup>19</sup>.

### 1.3.1 Tratamento medicamentoso

O tratamento medicamentoso tem por objetivo reduzir a frequência de surtos, evitar ou reduzir comorbidades e a evolução da doença, assim como manter ou aumentar a capacidade funcional do paciente <sup>20</sup>.

Há duas linhas básicas de tratamento: uma para a fase aguda (surtos) e outra para evitar a progressão da doença.

Para o tratamento dos surtos são usados os corticosteroides com intuito de diminuir a intensidade e duração dos episódios agudos da doença. As dosagens do medicamento devem ser altas para que diminua a inflamação inicial e traga uma recuperação mais rápida <sup>15</sup>. A depender do momento do surto, da condição do paciente e da história prévia do uso da medicação, o *National Institute of Health Care Excellence* – NICE indica o uso da metilprednisolona variando de 0,5g por 5 dias a 1g de 3-5 dias de forma intravenosa <sup>21</sup>.

Para o tratamento preventivo da doença são indicados os chamados medicamentos modificadores do curso da doença (MMCD). As terapias com MMCD são imunomoduladoras ou imunossupressoras, e visam reduzir a resposta inflamatória no organismo <sup>20</sup>. Diversos medicamentos vêm sendo estudados e seu uso aprovado para limitar a evolução da EM.

O último Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para EM do Ministério da Saúde (MS), atualizado em janeiro de 2022, preconiza as seguintes linhas terapêuticas para tratamento de EMRR e EMSP <sup>15</sup>:

Quadro 3. Linhas terapêuticas para o tratamento de EMRR e EMSP.

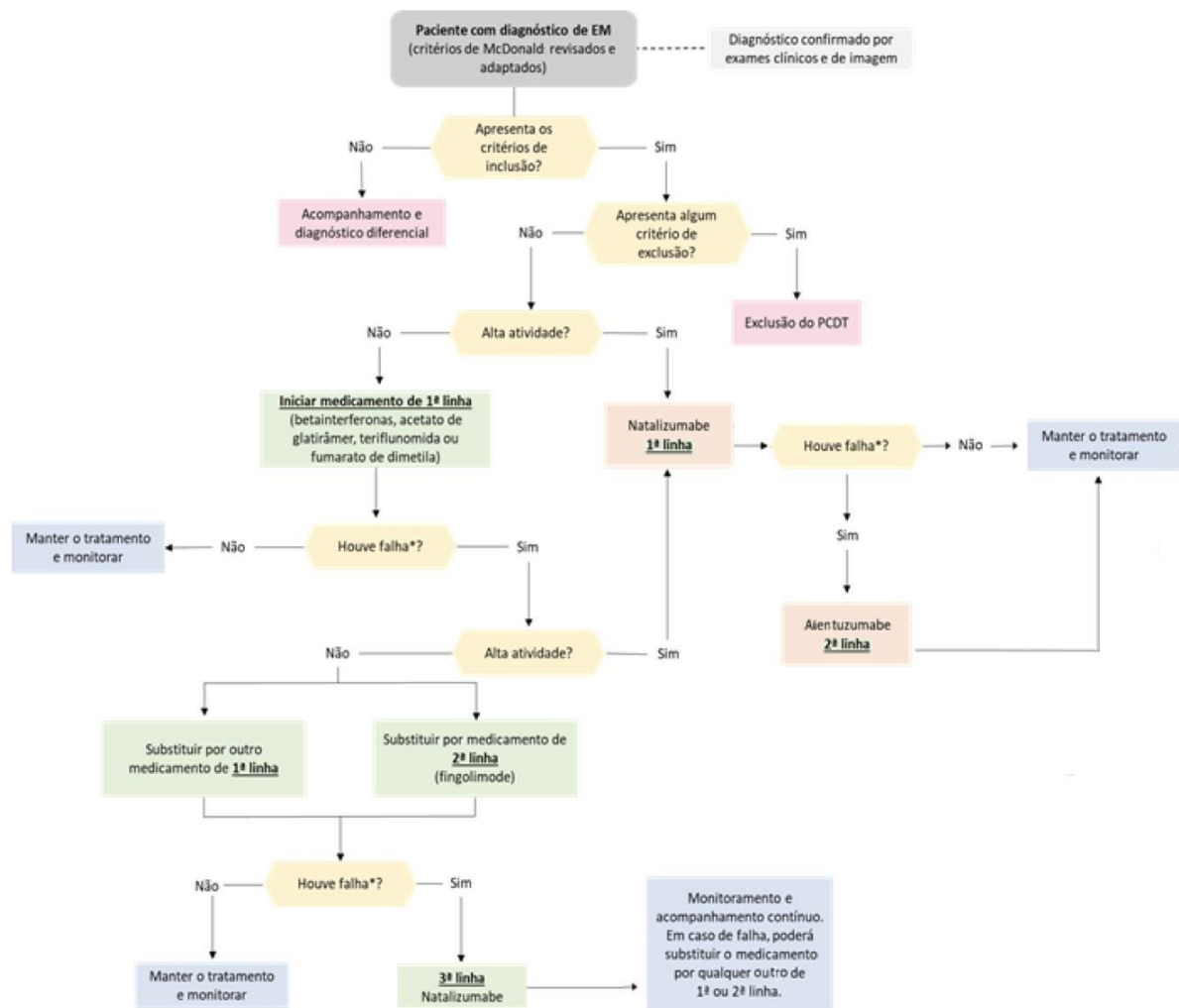
Linhas	Medicamentos	Observações
<b>Tratamento da EMRR de baixa ou moderada atividade</b>		
<b>1ª linha</b>	Betainterferonas, acetato de glatirâmer ou teriflunomida ou Fumarato de dimetila	Em casos de toxicidade (intolerância, hipersensibilidade ou outro evento adverso), falha terapêutica ou falta de adesão a qualquer medicamento da primeira linha de tratamento, é permitida a troca por outra classe de medicamento de primeira linha.
	Azatioprina	É considerada uma opção menos eficaz e só deve ser utilizada em casos de pouca adesão às formas parenterais (intramuscular, subcutânea ou endovenosa)
<b>2ª linha</b>	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.
<b>3ª linha</b>	Natalizumabe	Em casos de falha terapêutica no tratamento da segunda linha ou contraindicação ao fingolimode indica-se o natalizumabe.
<b>Tratamento da EMRR de alta atividade</b>		
<b>1ª linha</b>	Natalizumabe	É indicado como primeira opção de tratamento para pacientes com <b>EMRR em alta atividade da doença</b> , com comprovação por meio de relatório médico e exame de neuroimagem (ressonância magnética), sejam eles virgens de tratamento ou que estejam em qualquer outra linha de tratamento.
<b>2ª linha</b>	Alentuzumabe	Em casos de falha terapêutica no tratamento ou contraindicação presente em bula ao natalizumabe, indica-se o alentuzumabe.
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 baixa ou moderada atividade.		

Fonte: Adaptado de MINISTÉRIO DA SAÚDE, SECRETARIA DE ATENÇÃO ESPECIALIZADA À SAÚDE, SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE. PORTARIA CONJUNTA No 03, DE 05 DE FEVEREIRO DE 2021. [Internet]. 2021. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes>

Recentemente a cladribina foi incorporada no SUS para tratamento da EMRR em alta atividade, na contraindicação ou falha ao natalizumabe<sup>22</sup>. Além desses, incorporados ao Sistema Único de Saúde (SUS), há dois outros medicamentos aprovados na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para a EMRR: o ofatumumabe e o ocrelizumabe.

A mudança em uma terapêutica medicamentosa, saindo de uma linha considerada menos efetiva para uma de maior efetividade é recomendada apenas quando há falha na terapêutica originalmente prescrita<sup>23</sup>. Essa forma de terapia crescente em eficácia medicamentosa na evolução da doença é chamada de tratamento escalonado.

A Figura 2 apresenta o algoritmo terapêutico medicamentoso da EM de acordo com as linhas de atuação.



\*A FALHA poderá ser definida como:

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

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

- a. Para virgens de tratamento: 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;
- b. Para pacientes falhados a outro(s) MMCD: atividade da doença nos últimos 12 meses, durante a utilização adequada de pelo menos um Medicamento Modificador do Curso da Doença (MMCD), na ausência de intolerância ou não adesão, apresentando pelo menos um surto no último ano durante o tratamento e indícios de pelo menos nove lesões hiperintensas em T2 ou pelo menos uma nova lesão captante de gadolínio.

Figura 2. Algoritmo terapêutico medicamentoso da esclerose múltipla.

Fonte: MINISTÉRIO DA SAÚDE, SECRETARIA DE ATENÇÃO ESPECIALIZADA À SAÚDE, SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE. PORTARIA CONJUNTA No 03, DE 05 DE FEVEREIRO DE 2021. [Internet]. 2021. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes>

A seguir, são descritos os medicamentos aprovados no Brasil, pela ANVISA, para EMRR.

### 1.3.1.1 Betainterferonas

As interferonas do tipo I são importantes na imunidade inata e adaptativa, com ação antivirais e imunomoduladoras. Há diversas famílias dessas interferonas, mas as que fazem parte do grupo de MMCD para primeira linha da EMRR são as betainterferonas (IFNB) <sup>24</sup>. Entre elas, as que estão disponíveis no SUS, de acordo com o PCDT, são as betainterferona 1a (IFNB-1a) 30 µg (6 MUI) (via intramuscular (IM), 1x/semana), IFNB-1a 22 µg (6 MUI) e 1a 44 µg (12 MUI) (via subcutânea (SC), 3x/semana), e betainterferona 1b (IFNB-1b) 250 µg (8 MUI), (SC, dias alternados) <sup>15</sup>.

O seu mecanismo de ação não é bem esclarecido, mas pode se considerar como uma citocina anti-inflamatória que é capaz de ativar alguns componentes da resposta inflamatória gerando efeitos nas células endoteliais da barreira hematoencefálica. Acredita-se também em diversos outros mecanismos adicionais de ação como a inibição ou redução da migração das células T promovendo sua apoptose, modulação de produção de citocinas, aumento da expressão de interleucina 10 e 4 (IL-10 e IL-4), supressão das células Th1, diminuição de apresentação de antígenos e da atividade de células NK (*Natural Killer*), entre outros. Como neuroprotetor, o IFN-β pode induzir a proliferação de NPC (células progenitoras do oligodendrócito) do SNC <sup>24-26</sup>.

Como principais eventos adversos da aplicação das IFN-β aparecem as reações no local da injeção do medicamento, mialgia, náusea, leucopenia, alguns sintomas gripais como febre, calafrios, sudorese, astenia e cefaleia <sup>15,19,20</sup>.

### 1.3.1.2 Acetato de glatirâmer

Outro MMCD auto-injetável (via subcutânea) que faz parte da primeira linha de tratamento para EMRR é o acetato de glatirâmer, nas doses 40 mg e 20 mg, SC, (3x/semana e diário, respectivamente). Sua ação ocorre por meio da indução de células T supressoras, interferindo na interação entre o complexo principal de histocompatibilidade (MHC) e as proteínas básicas da mielina (MBP) <sup>20</sup>. Seu mecanismo, assim como das IFNBs, não está completamente elucidado, mas sabe-se que ele é um imunomodulador com capacidades neuroprotetoras, pois aumenta os níveis de células apresentadoras de antígeno tipo II anti-inflamatórias (Th2), responsáveis por secretar citocinas com atividade anti-inflamatórias como IL-4, IL-10



e TGF-  $\beta$  (fator de crescimento transformador beta) além de reduzir os níveis de TNF-  $\alpha$  (fator de necrose tumoral alfa), que aumentam a atividade inflamatória <sup>25,27</sup>.

Os eventos adversos presentes no uso do AG são gripe, dor no peito, dispneia, náuseas, palpitações, ansiedade, astenia e reações no local da aplicação como urticária e prurido <sup>20,27,28</sup>.

#### 1.3.1.3 Teriflunomida

A teriflunomida é um metabólito ativo derivado da leflunomida, um medicamento usado no tratamento da artrite reumatoide, também indicado na primeira linha de tratamento para EMRR, com dose de 14 mg diária, por via oral (VO). É um antagonista das pirimidinas (citostático imunossupressor) com posologia diária e administração por via oral. Assim como os anteriores, é um medicamento imunomodulador com propriedades anti-inflamatórias, mas também tem seu mecanismo de ação pouco desvendado. Sugere-se que ela ajuda na redução no número de linfócitos ativados capazes de migrarem para o SNC <sup>15</sup>. É inibidor seletivo reversível da enzima dihidro-orotato desidrogenase (DHODH) e isso impede a expansão clonal das células B e T, assim como a produção de anticorpos <sup>19,25,29</sup>. Ela apresenta um efeito supressor direto nos linfócitos B, reduzindo a proliferação e síntese de Imunoglobulina M (IgM) e G1 (IgG1)<sup>30</sup>.

Seus principais eventos adversos são a linfopenia, elevação de transaminases hepáticas, hipertensão, náuseas, diarreia, neuropatia periférica, insuficiência renal aguda e o risco de teratogenicidade<sup>19,20,29</sup>.

#### 1.3.1.4 Fumarato de dimetila

O fumarato de dimetila é mais um MMCD para tratamento de EMRR na primeira linha. São comprimidos a serem administrados VO, com duas doses diárias, nas concentrações de 120mg (apenas na primeira semana) e 240mg. Do que se conhece de seu mecanismo de ação, sabe-se que também tem ação moduladora diminuindo o número total de células T circulantes, com uma redução significativa de células do subconjunto CD4+ e CD8+ das células T <sup>31</sup>. Após sua ingestão, o DMF é clivado e absorvido como fumarato de dimetila e monometila, que aumenta a densidade de células Th2 às custas da Th1 (que têm atividade inflamatória)<sup>20</sup>. Ele também atravessa

o SNC e estabiliza o Nrf2, um fator de transcrição que protege as células de lesões e inflamação <sup>31</sup>. Como um imunomodulador, ele reduz a secreção de citocinas pró-inflamatórias e diminui as citocinas anti-inflamatórias como IL-4, IL-5 e IL-10, causando um balanço positivo da imunidade <sup>30</sup>.

Os principais eventos adversos apresentados pelo medicamento são diarreia, náuseas, vômitos, dor abdominal e rubor, mas também há relatos de leucoencefalopatia multifocal progressiva, anafilaxia e angioedema <sup>19,20</sup>.

#### 1.3.1.5 Fingolimode

O fingolimode é um medicamento de administração por VO, diariamente, aprovado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (Conitec) na dose de 0,5 mg para o tratamento de segunda linha de pacientes com EMRR, nos casos de toxicidade ou falha nos medicamentos de primeira linha <sup>15</sup>. Segundo o Consenso Brasileiro para o tratamento de EM, é considerado como um medicamento para alta atividade da doença <sup>17</sup>. O fingolimode exerce seu efeito por meio da internalização e degradação do receptor da esfingosina 1-fosfato, diminuindo em até 85% o número de células inflamatórias circulantes (linfócitos T e B) do tecido linfóide para o SNC, reduzindo a atividade inflamatória e as respostas autoimunes<sup>20,25</sup>.

Os principais eventos adversos relacionados ao fingolimode são o risco de infecção viral, dores de cabeça e nas costas, febre, diarreia, aumento de transaminases hepáticas, tosse, bradicardia, edema macular e linfopenia <sup>19,20,28</sup>.

#### 1.3.1.6 Natalizumabe

O primeiro medicamento incorporado ao SUS para o tratamento de EMRR de alta atividade foi o natalizumabe. Sua posologia é de 300 mg, de administração infusional (via intravenosa (IV)) a cada 4 semanas. Ele também está indicado no PCDT do MS para o tratamento como terceira linha no caso de falha ou toxicidade das terapias anteriores. O natalizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado antagonista da  $\alpha$ 4 integrina que previne a circulação de leucócitos mononucleares pela barreira hemato-encefálica no SNC <sup>20</sup>. Quando se liga à subunidade  $\alpha$ 4 das integrinas (localizadas na superfície dos leucócitos) inibe a adesão celular mediada

dos leucócitos ao receptor da molécula-1 de adesão às células vasculares (VCAM-1) nas células endoteliais e impede que estes linfócitos penetrem no parênquima cerebral e exerçam efeitos deletérios <sup>25,30</sup>.

Os eventos adversos mais comuns relatados são fadiga, dor de cabeça, infecção do trato gênito-urinário, infecção respiratória, gastroenterite, diarreia, artralgia, vaginite entre outros <sup>19,28</sup>. O evento adverso de potencial maior gravidade é a leucoencefalopatia multifocal progressiva (LEMP), uma infecção oportunista, também desmielinizante, causada pelo vírus JC (vírus John Cunningham) que acomete pacientes imunocomprometidos. Embora rara, pode ser fatal ou resultar em incapacidade grave <sup>15,25</sup>.

#### 1.3.1.7 Alentuzumabe

O alentuzumabe também é um medicamento infusional incorporado ao SUS para tratamento de EMRR de alta atividade. Representa outro anticorpo monoclonal IgG1 humanizado contra o antígeno CD52, presente nos linfócitos e que leva à depleção de células T, B e monócitos <sup>20</sup>. A presença do antígeno CD52 de forma quase onipresente nos linfócitos gera uma imunossupressão intensa e prolongada de linfócitos T e B, células NK, células dendríticas, granulócitos e monócitos <sup>32</sup>. Ele é administrado na dose de 12 mg, com cinco doses IV no primeiro ano e três doses no segundo (podendo ser estendido com três doses por mais um ou dois anos, dependendo da necessidade).

Os eventos adversos mais comuns na utilização do alentuzumabe são reações às infusões como *rash* cutâneo, febre, dor de cabeça e muscular assim como recorrência de sintomas neurológicos prévios <sup>19</sup>. Há também eventos como desordem autoimune, trombocitopenia idiopática ou autoimune e infecções oportunistas <sup>20</sup>.

#### 1.3.1.8 Cladribina

A cladribina é um fármaco oral com indicação para EMRR recentemente incorporado ao SUS na alta atividade da doença, em casos de contraindicação ou falha ao natalizumabe <sup>22</sup>. Como a última atualização do PCDT foi feita antes dessa incorporação, ainda não há citação da cladribina no documento <sup>15</sup>. Seu comprimido é

de 10mg, mas a dose é de 3,5mg/kg a serem administrados em dois anos, divididos em dois ciclos semanais cada ano.

Ela é um análogo sintético dos nucleosídeos que produz depleção de linfócitos por meio da síntese e reparo de DNA celular. Os linfócitos T (CD3+, CD4+ e CD8+) e, mais marcadamente, os linfócitos B (CD19+) são os principais reduzidos, embora haja redução de interleucinas 2 também. Essa redução do nível periférico de linfócitos levaria a uma interrupção da cascata central de imunidade da doença<sup>30,33</sup>.

Como eventos adversos, a cladribina apresenta linfopenia, dores e cabeça e costas, artralgia e artrite, febre e infecção do trato respiratório superior<sup>19,33</sup>.

#### 1.3.1.9 Ocrelizumabe

O ocrelizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado de segunda geração, antagonista seletivo de linfócitos B que expressam o antígeno de superfície CD20. Ele atua na depleção de células B CD20+ periféricas, enquanto preserva a capacidade de reconstituição de células B e da imunidade humoral pré-existente<sup>34</sup>. Seu mecanismo de ação ocorre por diferentes mecanismos, como lise celular causada por poros em sua membrana; citotoxicidade celular dependente de anticorpo, envolvendo macrófagos, células *NK* e células T citotóxicas, que agem na destruição das células B; e por indução de apoptose por reticulação da membrana CD20<sup>35,36</sup>.

O ocrelizumabe não foi incorporado ao SUS para o tratamento da EMRR. Ele também é considerado um medicamento de alta eficácia, administrado por infusão, indicado para tratamento de EMRR, em alta atividade e para a forma primária progressiva da doença<sup>17,37</sup>. Sua dose é de 300mg (IV), mas devem ser administradas duas doses, sendo a 1ª e a 2ª dose em intervalos de 15 dias, e depois, 600mg a cada 24 semanas.

Os principais eventos adversos relacionados ao medicamento são infecções do trato respiratório, reações à infusão, depressão, dor nas costas, infecções associadas ao vírus do herpes e dor nas extremidades<sup>37</sup>. Há ainda uma associação de possível aumento de risco de malignidade (incluindo câncer de mama)<sup>19</sup>.

#### 1.3.1.10 Ofatumumabe

Outro anticorpo monoclonal anti-CD20 é o ofatumumabe, que é um anticorpo IgG1 totalmente humano, com aplicação subcutânea mensal, que se liga a um epítopo distinto do ocrelizumabe, gerando uma lenta dissociação e uma alta afinidade de ligação <sup>34,38</sup>. Sua dose é de 20mg, com aplicação SC, com as três primeiras doses semanais, e a partir daí, doses mensais. Seu mecanismo de ação é devido a sua ligação com a molécula CD20, que induz a lise de células B CD20+, por citotoxicidade dependente de complemento e de anticorpos <sup>39</sup>. O ofatumumabe também não foi incorporado ao SUS para o tratamento de EMRR.

Os principais eventos adversos relacionados ao ofatumumabe são sintomas locais no local da injeção, infecções e algumas reações sistêmicas de intensidade leve a moderada, como febre, mialgia e fadiga <sup>38,40</sup>.

#### 1.3.1.11 Azatioprina

A azatioprina também é um medicamento imunossupressor que pode ser usado em EMRR, contudo, é considerado citotóxico (risco nefro e cardiotóxico) e pode causar imunossupressão excessiva, levando o paciente a uma maior vulnerabilidade a infecções e neoplasias <sup>25</sup>. Pela sua baixa eficácia, só deve ser indicada em caso de pacientes com pouca adesão às formas parenterais de primeira linha <sup>15</sup>. Por esse motivo, a azatioprina não foi considerada nessa revisão, metanálise e modelo.

### 1.3.2 Considerações sobre os tratamentos medicamentosos

As abordagens terapêuticas aprovadas no último PCDT do MS preveem diversos medicamentos a serem usados escalonadamente em três linhas terapêuticas. Além dos medicamentos já incorporados, há outros ou já aprovados na ANVISA ou observados no monitoramento do horizonte tecnológico. Algumas dessas tecnologias já estão até aprovadas em outros países, com provável solicitação de entrada no país e no SUS.

Como há diferentes perfis de eficácia e risco para os diversos medicamentos disponíveis na escolha do tratamento, deve-se considerar uma avaliação individualizada de risco e benefício. A eficácia do medicamento deve ser direcionada ao modo de evolução da doença do paciente, porém os riscos também devem ser compensados com o tratamento <sup>17</sup>.

Para os pacientes que são diagnosticados com a EMRR altamente ativa, o tratamento indicado é com medicamentos de alta eficácia <sup>19</sup>. Entende-se que um fenótipo mais agressivo deva ser relacionado a um tratamento precoce com alta eficácia desde o início da doença. Esse é o caso do natalizumabe, alentuzumabe e cladribina, únicos medicamentos aprovados no SUS e incluídos no PCDT para essa atividade da doença <sup>41</sup>. Outros medicamentos também foram citados no Consenso Brasileiro para o tratamento de EM altamente ativa, como o ocrelizumabe e o fingolimode <sup>17</sup>.

A ação de medicamentos como o alentuzumabe e a cladribina, não apenas provoca remissão imunológica a longo prazo, mas também reinicia ou “redefine” as vias imunológicas, reduzindo potencialmente a propagação do epítipo e mudando o local das respostas imunológicas da periferia para o SNC <sup>17,42</sup>. Para esse grupo de medicamentos é realizada a chamada terapia de indução. É uma reconstituição imunológica pulsada capaz de reiniciar a indução imune (temporária ou permanentemente), que tem potencial para produzir uma remissão de longa duração sem o uso dos medicamentos ou uso apenas quando necessário <sup>42</sup>.

Atualmente, há uma crescente corrente que não considera o tratamento escalonado para EMRR como a melhor opção. Acredita-se que, com o desenvolvimento de terapias de maior eficácia e dados revelando um impacto positivo potencial, a longo prazo, a melhor abordagem seja o uso de terapias mais eficazes nos primeiros sinais da doença. Essa atuação é chamada de tratamento intensivo precoce <sup>43,44</sup>. Dois estudos foram protocolados para avaliar o comparativo dessas abordagens, o TREAT-MS (*TRaditional versus Early Aggressive Therapy for Multiple Sclerosis*) <sup>45</sup> e o DELIVER-MS (*Determining the Effectiveness of earLy Intensive Versus Escalation approaches for the treatment of Relapsing-remitting Multiple Sclerosis*), com prazo para término apenas em 2025 e 2026, respectivamente <sup>46</sup>.

Mesmo considerando apenas os medicamentos das primeiras linhas para EM, já são diversas opções com diferentes preços, posologias, vias de administração e impacto nos anos de vida ajustados por qualidade (QALY, do inglês *quality-adjusted*

*life-year*). Apenas este aspecto já indicaria uma análise da fronteira de eficiência (FE) para ajudar tomadores de decisão sobre a incorporação desses medicamentos em seus sistemas de saúde. Soma-se a isso, a falta de publicações com análises econômicas de custo-efetividade e FE envolvendo os medicamentos citados.

Aliado a isso, com a compreensão da abordagem de tratamento intensivo precoce e uma possível mudança em protocolos internacionais, diversos medicamentos poderiam ser alçados como primeira opção já no início do curso da doença. Isso alteraria a forma como são ministrados os MMCD e geraria ainda mais uma necessidade de comparar a custo-efetividade desses medicamentos. A FE é uma ferramenta que pode fornecer valiosas respostas quanto a essa necessidade.

## 2. OBJETIVOS

O objetivo desse estudo foi realizar uma análise econômica de custo-utilidade, outra de benefício líquido e uma FE com base na taxa anualizada de surtos e progressão da doença para os medicamentos aprovados na ANVISA utilizados no tratamento da EMRR.

Para atingir o objetivo geral foram estabelecidos os seguintes objetivos específicos:

1. Realizar uma revisão rápida para seleção de evidências;
2. Realizar uma metanálise em rede para obter dados comparativos de progressão e surtos com o uso dos medicamentos utilizados na EMRR;
3. Construir um modelo de custo-utilidade para embasar as análises econômicas.



### 3. MÉTODOS

Foi realizada inicialmente uma revisão rápida da literatura, com base na pesquisa estruturada no formato PICOS apresentada no Quadro 4. Revisões rápidas são uma forma de síntese do conhecimento em que componentes do processo de revisão sistemática são simplificados para produzir informações em tempo hábil <sup>47</sup> Embora seja um processo simplificado, ainda é sistematizado.

Quadro 4. Pesquisa estruturada para elaboração do relatório (PICOS)

<b>População</b>	Pacientes adultos com esclerose múltipla remitente recorrente (EMRR)
<b>Intervenção</b>	Medicamentos aprovados na ANVISA para EMRR
<b>Comparador</b>	Qualquer tratamento ativo aprovado na ANVISA ou placebo
<b>Outcomes (Desfechos)</b>	Taxa anualizada de surtos e progressão da incapacidade sustentada
<b>Study (Tipos de estudos)</b>	Ensaio clínico randomizado e revisões sistemáticas.

Fonte: Elaborado pelo autor

#### 3.1 BUSCA E SELEÇÃO DOS ESTUDOS

Para a revisão, foi realizado um levantamento da literatura científica nas bases de dados eletrônicas MEDLINE, EMBASE, Cochrane e LILACS, na data de 1º de agosto de 2022, de acordo com a estratégia de busca apresentada no Apêndice A. Os termos de busca definidos foram adaptados conforme os requerimentos individuais de cada base de dados. Foram utilizados filtros de ensaios clínicos randomizados (ECRs), e também de metanálises e revisões sistemáticas. Não houve restrição para data de publicação ou idioma.

Os resultados recuperados na busca foram importados para o organizador bibliográfico online Rayyan®, como o objetivo de realizar a seleção das referências. Os artigos para leitura por completo foram inseridos no gerenciador de referências Mendeley® para a seleção final.

Para o estudo foram selecionados ECRs, incluindo análises *post hoc* que pudessem trazer dados não apresentados no estudo pivotal. As revisões sistemáticas foram selecionadas com o intuito de realizar seleção manual de outros ECRs que

porventura não houvessem sido selecionados previamente. Apenas um único revisor realizou o processo de busca e seleção.

### 3.1.1 Critérios de elegibilidade

Como critérios de inclusão para os ECRs, foram considerados os seguintes:

- ECRs fase II ou posteriores;
- Estudos que apresentassem os desfechos de eficácia selecionados, que foram a taxa anualizada de surto (ARR, do inglês *annualized relapsed rate*) e a progressão da incapacidade sustentada (CDP, do inglês *confirmed disability progression*) por 6 meses;
- Estudos com um só medicamento para cada grupo de comparação, sem crossover (troca de tratamentos entre os grupos). Poderiam ser estudos *head to head* ou com o tratamento comparado ao placebo. Foram considerados estudos que, em uma segunda fase, fossem oferecidas troca das terapias aos pacientes, mas os dados utilizados seriam aqueles que fossem relativos à primeira fase do estudo, com apenas uma terapia para cada grupo;
- Acompanhamento mínimo de 48 semanas (um ano ou 12 meses);
- População de pacientes adultos (pelo menos 18 anos);
- Estudos em que pelo menos 90% dos pacientes incluídos fossem de EMRR.

Como critério de exclusão foram considerados:

- Estudos que analisassem dosagens diferentes daquelas terapias aprovadas na ANVISA (item 1.3.1).

## 3.2 EXTRAÇÃO E AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS

Esta etapa foi realizada também por um único revisor, o mesmo que realizou a busca e seleção. A extração foi realizada por meio de uma planilha do Microsoft Office Excel<sup>®</sup> (Microsoft<sup>®</sup> Corporation, WA, USA), confeccionada especificamente para a coleta de dados dos estudos. As características dos estudos (ano, autor, nome do estudo), detalhes de intervenção (medicamento, dosagem), características dos pacientes e da doença (sexo, raça, tempo desde os primeiros sintomas, número de

surtos prévios, número de lesões realçadas na RM pelo gadolínio) critérios de elegibilidade dos pacientes (aceitação de tratamento prévio, idade, escore do EDSS), definição de surto, ARR e CDP na escala EDSS de 6 meses foram coletadas em cada ECR.

A análise do risco de viés das referências selecionadas foi feita por meio da ferramenta RoB 2.0 (*Risk of Bias 2.0*) do grupo Cochrane <sup>48</sup>.

### 3.3 QUALIDADE DO CONJUNTO DAS EVIDÊNCIAS

A avaliação da qualidade global do corpo da evidência para a ARR foi realizada com o sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* – GRADE para metanálises em rede <sup>49</sup>. A certeza do conjunto de evidências para cada terapia para MMCD foi classificada como alta, moderada, baixa ou muito baixa para a estimativa de efeito. Como comparador comum para todos os tratamentos, foi utilizado o placebo, pois considerou-se que havia o maior número de estudos com comparação direta, além de representar a eficácia do medicamento frente a história natural da doença.

### 3.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para a análise estatística, foi realizada uma metanálise em rede e comparação de múltiplos tratamentos, com base nos desfechos da ARR e CDP. A análise foi realizada por meio do software R v. 4.2.3, pacotes netmeta v. 2.8-1 e RcmdrPlugin.netmeta v. 1.0 <sup>50</sup>.

A metanálise em rede foi realizada usando uma abordagem frequentista. As medidas de tamanho de efeito foram expressas com um intervalo de confiança (IC) de 95%. Foi conduzido um modelo de efeito aleatório para a análise do caso base, pois esse tipo de modelo faz suposições menos rigorosas sobre a consistência dos efeitos. Ele é considerado mais apropriado do que o modelo de efeito fixo quando há heterogeneidade entre as populações de pacientes entre os ensaios. Entre os estudos que não apresentaram seus resultados em médias e desvio-padrão, foram utilizadas ferramentas de conversão dos dados relatados para essas medidas de tendência central e dispersão <sup>51</sup>.

Com o intuito de aumentar a precisão da estimativa dos tamanhos de efeitos relativos das comparações, e para contabilizar adequadamente as correlações entre os ensaios multibraços, as probabilidades de classificação para cada resultado apresentado foram calculadas por meio da análise de classificação cumulativa P-score, uma medida de efeito comumente apresentada para metanálises em rede frequentista<sup>52</sup>. O P-score é a probabilidade relativa de uma intervenção ser a melhor do que outras opções em um ranqueamento das intervenções avaliadas. Para interpretação, os valores variam entre 0 e 1, e quanto mais alto, melhor é o resultado para a intervenção.

A robustez da rede foi testada utilizando uma análise de divisão de nós (*node-splitting analysis*) para estimar a inconsistência, definida como a diferença entre as evidências diretas e indiretas agrupadas para a comparação.

Avaliações de heterogeneidade e inconsistência foram realizadas para as metanálises em rede do caso base. A estatística  $I^2$  foi usada para medir as variações entre os ensaios que podem ser atribuídas à verdadeira heterogeneidade ao invés do acaso. Os limiares considerados foram: de 0–40%, com heterogeneidade que “pode não ser importante”; de 30–60%, “heterogeneidade moderada”; 50–90%, com “heterogeneidade substancial” e 75–100% correspondendo a “heterogeneidade considerável”<sup>53</sup>.

A ARR foi escolhida por ser um dos desfechos mais relatados em ECR que avaliam a eficácia de MMCD em EMRR, além de ser considerado de importância clínica para o paciente. Os *inputs* para o modelo foram a média de ARR, duração do ensaio e número de pacientes para cada braço dos estudos. A duração dos estudos foi extraída em semanas.

O desfecho CDP em 6 meses ou 24 semanas (CDP6) foi escolhido por representar a progressão na doença de acordo com a evolução da EDSS. A piora do quadro deveria ser confirmada no período de 6 meses, comprovando que a progressão na doença foi sustentada naquele período. Esse desfecho foi escolhido em detrimento ao mesmo CDP de 3 meses, por apresentar dados mais robustos devido ao maior tempo de acompanhamento, condizente com a progressão de uma doença de evolução ao longo de muitos anos.

Nos estudos em que a duração foi relatada em meses ou anos, assumiu-se que a medida de um ano ou 12 meses seria igual a 48 semanas, ou proporcional para os anos subsequentes.

### 3.4.1 Análise de sensibilidade

Algumas análises de sensibilidade foram realizadas para confirmar a robustez dos resultados do caso base. Os cenários alternativos criados foram: (1) para cada resultado apresentado, uma outra análise de sensibilidade foi realizada com a apresentação dos dados pelo modelo de efeito fixo; (2) remoção de estudos com alto risco de viés; (3) remoção de estudos responsáveis por uma maior heterogeneidade apresentada nas metarregressões de cada desfecho analisado. As características de base dos pacientes utilizadas na metarregressão foram: idade, percentual de mulheres, percentual de população branca, número de surtos no ano anterior ao estudo, pontuação no EDSS, duração da doença, início dos sintomas e experiência anterior com uso dos MMCD.

## 3.5 PREÇOS DOS MEDICAMENTOS

Os preços dos medicamentos negociados no Brasil foram utilizados para busca do preço a ser preenchido no modelo econômico. O preço escolhido foi, preferencialmente, o último contrato realizado com o Departamento de Logística em Saúde (DLOG) do MS, realizado em uma busca que considerasse os últimos 18 meses, que é o prazo de busca no Banco de Preços em Saúde (BPS). Além do BPS, foram realizadas buscas também nos sítios eletrônicos do Painel de Preços, Compras Governamentais e tabela da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), quando necessário. Caso não houvesse uma compra pública do DLOG naquele prazo de 18 meses, haveria uma hierarquia na busca de preços a ser utilizada. A segunda opção seria o preço de outra compra pública no mesmo período, encontrado nas outras bases procuradas. A terceira opção seria o preço da média ponderada dos 18 meses, envolvendo todas as compras do medicamento registradas no BPS, na base do SIASG. Como quarta opção, seria utilizado o preço de incorporação ao SUS ou o preço ofertado em relatório disponível no site da Conitec. Finalmente, se não houvesse resultado até esses passos, seria utilizado o preço da tabela CMED, considerando o Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG). A variação de limites superior e inferior de preço utilizada para a análise de sensibilidade foi de 20% para mais ou menos o valor encontrado.

### 3.6 UTILIDADES

Para a obtenção dos dados de utilidades do modelo, foi realizada uma revisão rápida da literatura a fim de identificar estudos que mensuraram a qualidade de vida de pacientes com EM. Essa medida teve como objetivo de atender às recomendações do Guia para mensuração de utilidades em análises econômicas no Brasil <sup>54</sup>.

Foi realizada uma busca dos valores de utilidades que estivessem disponíveis para cada um dos níveis da EDSS. A escolha dos níveis da EDSS como estados de saúde se deu diante de sua relevância para o modelo econômico proposto, pois foi como a progressão na doença foi medida.

Para a definição dos estudos, baseado no guia de mensuração já citado, foi estabelecida uma hierarquia de evidências para dados de valor de utilidade do estado de saúde, conforme informações a seguir:

- 1- Obtenção de dados provenientes de um ensaio clínico com uma amostra de pacientes com EMRR, usando uma ferramenta validada para a população de pacientes (preferencialmente EQ-5D-3L) e com dados preferencialmente de brasileiros.
- 2- Em casos nos quais o EQ-5D-3L não estivesse disponível, seria recomendável primeiro o uso do EQ-5D-5L. Na falta de documentos com essa ferramenta, usar outros instrumentos genéricos baseados em preferência, como o SF-6D. Por fim, seria recomendado o uso de instrumentos específicos para a captura de qualidade de vida na EM ou outros instrumentos de mensuração direta da própria saúde.
- 3- Caso não houvesse estudos com captura de dados brasileiros, poderia ser utilizado estudo internacional, desde que fossem priorizadas as características citadas nos quesitos anteriores.
- 4- Caso não houvesse dados oriundos de ensaios clínicos, poderiam ser utilizados estudos observacionais, desde que fossem priorizadas as características citadas nos quesitos anteriores.
- 5- Considerou-se que o ideal seria o questionário respondido pelo paciente. Em estados mais avançados da EDSS, nos quais os pacientes teriam dificuldade de responder ao questionário, um cuidador poderia respondê-lo.

### 3.7 MODELO DE CUSTO-UTILIDADE

A análise econômica foi realizada por meio de um modelo de custo-utilidade que comparou todos os MMCD aprovados na ANVISA para o tratamento de EMRR em adultos. A estrutura foi de um modelo de Markov, com descrição da história natural da doença, simulada por meio de 20 estados de transição. Os estados eram 10 níveis na escala de EDSS (de 0 a 9) para EMRR, outros nove níveis representando a evolução para a EMSP (de 1 a 9) e morte. O modelo ainda previa o tratamento apenas para pacientes com EMRR nos estados de EDSS  $\leq 6,5$ . Pacientes nos outros estados ou que apresentassem descontinuação do uso dos MMCD, seguiam o curso natural da doença. A Figura 3 apresenta o modelo conceitual, que tem uma estrutura alinhada a outros modelos de avaliação econômica utilizados em submissões<sup>55-59</sup>.

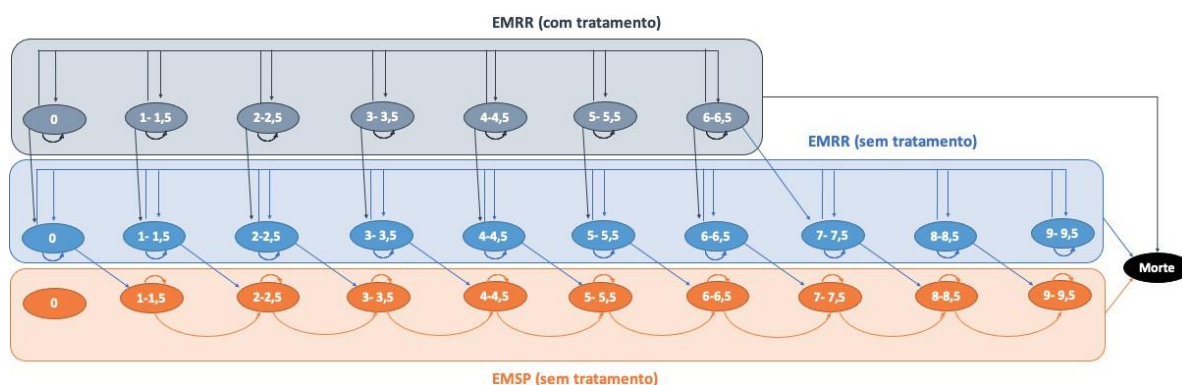


Figura 3. Estrutura da coorte do modelo de Markov.  
Fonte: Elaborada pelo autor

A perspectiva utilizada foi a do SUS, o ciclo do modelo foi anual e o horizonte temporal de vida toda. A cada ciclo o modelo previa uma probabilidade de transição entre os estados da EDSS para EMRR, sendo previstas progressões ou regressões na escala, além de transição da EMRR para EMSP. Pacientes que evoluíam para EMSP não regrediam na escala e nem retornavam para EMRR. No modelo ainda foi considerada a ocorrência de surtos e a descontinuação do tratamento. Os surtos não colaboravam na progressão entre os estados da EDSS, mas sim contabilizados como perda de qualidade de vida e com custos. O QALY foi utilizado como uma medida de desfecho de efetividade e os custos do tratamento, para o cálculo de custo-utilidade. A correção de meio-ciclo não foi aplicada no modelo. Os detalhes do modelo de custo-utilidade são apresentados no Apêndice B.

Uma outra análise realizada foi a de benefício líquido, tanto monetário, quanto em saúde. A análise do benefício monetário líquido (NMB, do inglês *net monetary benefit*) e o benefício em saúde líquido (NHB, do inglês *net health benefit*) envolve o cálculo do ganho em saúde para os pacientes que recebem um tratamento, mas também a perda em saúde sofrida por toda a população que não recebeu este benefício. O cálculo monetário é realizado para esses ganhos e perdas, e o benefício líquido é a diferença deles. A análise do NMB e NHB é explicada em maiores detalhes no Apêndice C.

### 3.8 FRONTEIRA DE EFICIÊNCIA

Os tratamentos, com seus dados de eficácia sumarizados e custos extraídos foram comparados por meio de uma FE. A abordagem da FE para avaliação econômica da saúde visa aferir a eficiência relativa de novos medicamentos com as razões de custo-efetividade incrementais (ICER, da sigla em inglês *incremental cost- effectiveness ratio*) de comparadores não dominados <sup>60</sup>. O processo completo da FE é explicado no Apêndice C.

### 3.9 ASPECTOS ÉTICOS

Como o estudo foi realizado com base em dados secundários, não foi necessário encaminhar o projeto para o Comitê de Ética em Pesquisa.

### 3.10 BENEFÍCIOS POTENCIAIS

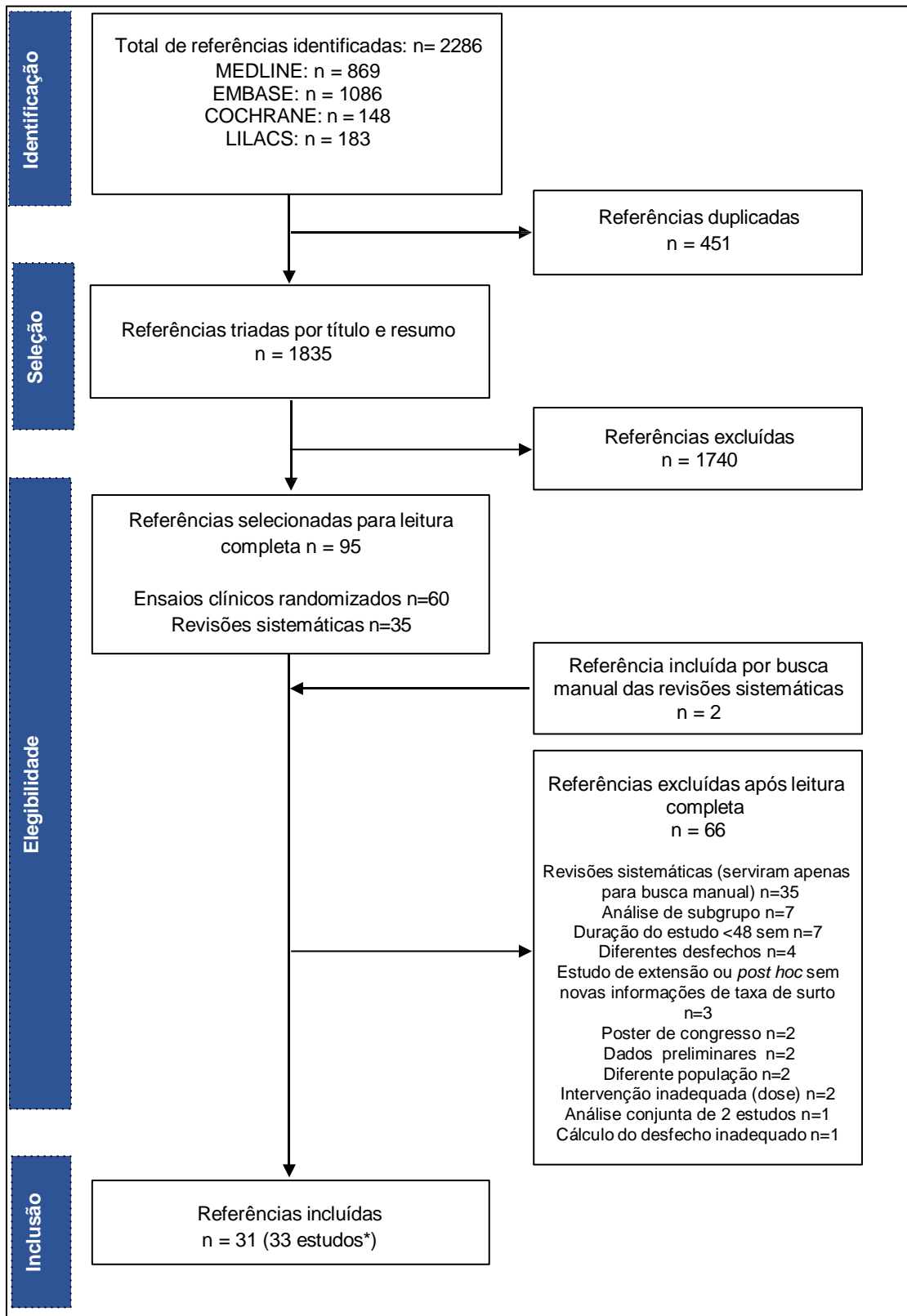
Ofertar a tomadores de decisões públicos resultados do uso de uma ferramenta que apresenta uma análise de custo-utilidade de cada medicamento para EMRR e a possibilidade de definir uma fronteira que possa mostrar quais medicamentos serão dominados e quais serão os mais custo-efetivos.



## 4 RESULTADOS

Na revisão realizada, foram identificados 2286 registros nas quatro bases de dados utilizadas. Após a remoção das duplicatas, e da triagem por título e resumo, restaram 95 referências para leitura completa do texto, sendo 35 revisões sistemáticas e 60 ECRs. As revisões sistemáticas foram utilizadas para busca manual de outras possíveis referências. Nessa busca, foram encontrados dois ECRs, não identificados na busca das bases eletrônicas, que foram incluídos para leitura completa do texto.

Por fim, foram selecionadas 31 referências para a inclusão na metanálise, relativas a 33 ECRs, pois os ensaios OPERA II e ASCLEPIOS II foram descritos no mesmo artigo científico que seus respectivos ensaios OPERA I e ASCLEPIOS I <sup>61-91</sup>. O fluxograma PRISMA de seleção de referências é apresentado na Figura 4. As referências excluídas nessa fase e os motivos de exclusão encontram-se descritos no Apêndice D.



\*ASCLEPIOS e OPERA: apresentam dois estudos em cada referência.

Figura 4. Fluxograma de seleção das evidências.

Fonte: Elaborada pelo autor

#### 4.1 CASO BASE

A maioria dos estudos incluídos eram multicêntricos (n=32)<sup>61-64,66-91</sup>, totalizando 22.834 participantes, composto por 69,3% de participantes do sexo feminino. Vinte e um estudos avaliaram a raça dos participantes e, entre esses, 91,3% eram de brancos<sup>61,63-65,67-74,76,80,81,83,87-91</sup>. O período de duração da doença prévio foi apresentado em 18 estudos com média de 4,69 anos (IC 95%: 3,85-5,52)<sup>61-66,71-73,75,76,80-84</sup> e o tempo desde o início dos sintomas apresentado em 21 estudos, com média de 6,58 anos (IC 95%: 5,65-7,51)<sup>62,66-70,72,74,77-80,84,85,87-91</sup>. O número médio de surtos nos últimos anos antes da randomização foi de 1,43 (IC 95%: 1,36-1,49), sendo avaliado em 29 estudos (cinco com média dos dois últimos anos e 24 com média do último ano)<sup>61-69,71-74,76-85,88-91</sup>. O EDSS médio da inclusão nos estudos foi de 2,48 (IC 95%: 2,37-2,59). Dos 33 estudos, cinco só aceitaram pacientes que nunca tinham realizado tratamento com MMCD previamente<sup>64,67,68,76,82</sup> e outros seis não informaram sobre o critério de tratamento anterior ao estudo<sup>65,71,73,75,81,85</sup>. Nove estudos acompanharam os participantes por 48 semanas<sup>63,76,77,80,85,86,89-91</sup>, outros 17 estudos por 96 semanas<sup>64-66,68-70,72-75,78,79,81,82,84,87</sup> e o restante ou por 84, 104, 108 ou por 144 semanas<sup>61,62,67,71,83,88</sup>.

As principais características de base nos estudos são apresentadas na Tabela 1 e no Apêndice E.

Tabela 1. Características dos estudos incluídos na metanálise

Nome do estudo	Ano	Países (centros)	% EMRR	Critério de diagnóstico	Idade de inclusão	EDSS de inclusão	Seguimento	Trat. MMCD prévio?
AFFIRM <sup>61</sup>	2006	8 (99)	100%	McDonald 2001	18-50	0-5,0	104	SIM
ASCLEPIOS I <sup>62</sup>	2020	37 (385)	94,1%	McDonald 2010	18-55	0-5,5	96	SIM
ASCLEPIOS II <sup>62</sup>	2020	37 (385)	94,5%	McDonald 2010	18-55	0-5,5	96	SIM
ASSESS <sup>63</sup>	2020	6 (127)	100%	McDonald 2010	18-65	0-6,0	48	SIM
BEYOND <sup>64</sup>	2009	26 (198)	100%	McDonald 2001	18-55	0-5,0	96	NAO
Bornstein 1987 <sup>65</sup>	1987	1 (1)	NR	Similar ao Poser 1983	25-35	0-6,0	96	NR
BRAVO <sup>66</sup>	2014	18 (155)	100%	McDonald 2005	18-55	0-5,5	96	SIM
CAMMS223 <sup>67</sup>	2008	2 (49)	100%	McDonald 2001	18-60	0-3,0	144	NAO
CARE-MS I <sup>68</sup>	2012	16 (101)	100%	McDonald 2005	18-50	0-3,0	96	NAO
CARE-MS II <sup>69</sup>	2012	23 (194)	100%	McDonald 2005	18-55	0-5,0	96	SIM
CLARITY <sup>70</sup>	2010	32 (155)	100%	McDonald 2001	18-65	0-5,5	96	SIM
CombiRx <sup>71</sup>	2013	2 (68)	100%	McDonald 2001	18-60	0-5,5	144	NR
CONFIRM <sup>72</sup>	2012	28 (200)	100%	McDonald 2005	18-55	0-5,0	96	SIM
COPOLYMER 1 MS <sup>73</sup>	1995	1 (11)	100%	Poser 1983	18-45	0-5,0	96	NR
DEFINE <sup>74</sup>	2012	28 (198)	100%	McDonald 2005	18-55	0-5,0	96	SIM
DMSG <sup>75</sup>	2006	1 (15)	100%	Poser 1983	18-55	0-5,5	96	NR
EVIDENCE <sup>76</sup>	2002	10 (56)	100%	Poser 1983	18-55	0-5,5	48	NAO
FORTE <sup>77</sup>	2011	20 (136)	100%	McDonald 2005	18-55	0-5,5	48	SIM
FREEDOMS <sup>78</sup>	2010	22 (138)	100%	McDonald 2005	18-55	0-5,5	96	SIM
FREEDOMS II <sup>79</sup>	2014	8 (117)	100%	McDonald 2005	18-55	0-5,5	96	SIM
GALA <sup>80</sup>	2013	17 (142)	100%	McDonald 2005	18-55	0-5,5	48	SIM
IFNB MS <sup>81</sup>	1993	2 (11)	100%	Poser 1983	18-50	0-5,5	96	NR
INCOMIN <sup>82</sup>	2002	1 (15)	100%	Poser 1983	18-50	1,0-3,5	96	NAO
MSCRG <sup>83</sup>	1996	1 (4)	100%	Poser 1983	18-55	1,0-3,5	104	SIM
OPERA I <sup>84</sup>	2017	32 (141)	NR	McDonald 2010	18-55	0-5,5	96	SIM
OPERA II <sup>84</sup>	2017	24 (166)	NR	McDonald 2010	18-55	0-5,5	96	SIM
OWIMS <sup>85</sup>	1999	5 (11)	100%	Poser 1983	18-50	0-5,0	48	NR
PRISMS(post hoc) <sup>86</sup>	2018	9 (22)	100%	Poser 1983	18-50	0-5,0	48	SIM
REGARD <sup>87</sup>	2008	14 (81)	100%	McDonald 2001	18-60	0-5,5	96	SIM
TEMPO <sup>88</sup>	2011	21 (127)	91%	McDonald 2010	18-55	0-5,5	108	SIM
TENERE <sup>89</sup>	2014	13 (54)	99%	McDonald 2005	> 18	0-5,5	48	SIM
TOWER <sup>90</sup>	2014	26 (189)	97%	McDonald 2005	18-55	0-5,5	48	SIM
TRANSFORMS <sup>91</sup>	2010	18 (172)	100%	McDonald 2005	18-55	0-5,5	48	SIM

EDSS Escala Expandida do Estado de Incapacidade; EMRR Esclerose múltipla remitente recorrente; MMCD medicamento modificador do curso da doença; NR não relatado.

Fonte: Elaborada pelo autor

#### 4.1.1 Análise dos desfechos

Para a rede do ARR, todos os estudos apresentaram dados dessa taxa e foram incluídos na metanálise. Foram identificadas 15 diferentes dosagens dos medicamentos testados, sendo que 12 estudos testaram medicamentos frente a um placebo, 16 estudos compararam terapias ativas (estudos *head-to-head*) e outros cinco testaram diferentes doses de um mesmo medicamento. Entre esses dois últimos grupos de estudos, três testaram o desfecho também em um terceiro grupo, que foi o placebo.

A Tabela 2 apresenta todos os parâmetros utilizados para o cálculo da metanálise do desfecho de ARR, considerando para cada estudo a média da ARR apresentada, o tempo de seguimento e o tamanho da amostra em cada grupo.

Para a parametrização da análise foi calculada uma média de pessoas/ano (*Tempo 1, 2 ou 3*). Um ano foi considerado como 48 semanas. A fórmula para esse cálculo foi:

$$\text{Pessoas/ano} = \frac{\text{número de participantes no grupo} * \text{tempo de seguimento}}{48 \text{ semanas}}$$

Posteriormente, foi calculado o número de eventos ocorridos no tempo (*Evento 1, 2 ou 3*), multiplicando a média de ARR no grupo por pessoas/ano, calculado anteriormente, conforme apresentado abaixo:

$$\text{Evento} = \text{média da taxa anualizada de surto no grupo} * \text{pessoas/ano no grupo}$$

Tabela 2. Dados utilizados para a metanálise em rede da taxa anualizada de surto

Nº	Nome do estudo	Medicamento 1	Média	Tempo 1	Evento 1	Medicamento/ Comparador 2	Média	Tempo 2	Evento 2	Medicamento / Comparador 3	Média	Tempo 3	Evento 3	N1	N2	N3	Seguimento
1	AFFIRM <sup>61</sup>	Natalizumabe	0,23	1358,5	312,46	Placebo	0,73	682,50	498,23	NA	NA	NA	NA	627	315	NA	104
2	ASCLEPIOS I <sup>62</sup>	Ofatumumabe	0,11	813,75	89,51	Teriflunomida	0,22	808,50	177,87	NA	NA	NA	NA	465	462	NA	84
3	ASCLEPIOS II <sup>62</sup>	Ofatumumabe	0,10	841,75	84,18	Teriflunomida	0,25	829,50	207,38	NA	NA	NA	NA	481	474	NA	84
4	ASSESS <sup>63</sup>	Fingolimode	0,15	352	52,80	Glatirâmer 20	0,26	342	88,92	NA	NA	NA	NA	352	342	NA	48
5	BEYOND <sup>64</sup>	INFB-1b 250	0,36	1794	645,84	Glatirâmer 20	0,34	896	304,64	NA	NA	NA	NA	897	448	NA	96
6	Bornstein 1987 <sup>65</sup>	Glatirâmer 20	0,30*	50	15	Placebo	1,35*	46	62,10	NA	NA	NA	NA	25	23	NA	96
7	BRAVO <sup>66</sup>	INFB-1a 30	0,26	894	232,44	Placebo	0,34	900	306	NA	NA	NA	NA	447	450	NA	96
8	CAMMS223 <sup>67</sup>	Alentuzumabe	0,11	336	36,96	INFB-1a 44	0,36	333	119,88	NA	NA	NA	NA	112	111	NA	144
9	CARE-MS I <sup>68</sup>	Alentuzumabe	0,18	752	135,36	INFB-1a 44	0,39	374	145,86	NA	NA	NA	NA	376	187	NA	96
10	CARE-MS II <sup>69</sup>	Alentuzumabe	0,26	852	221,52	INFB-1a 44	0,52	404	210,08	NA	NA	NA	NA	426	202	NA	96
11	CLARITY <sup>70</sup>	Cladribina 3,5	0,14	866	121,24	Cladribina 5,25	0,15	912	136,80	Placebo	0,33	874	288,42	433	456	437	96
12	CombiRx <sup>71</sup>	INFB-1a 30	0,16	750	120	Glatirâmer 20	0,11	777	85,47	NA	NA	NA	NA	250	259	NA	144
13	CONFIRM <sup>72</sup>	Fumarato de dimetilá	0,22	718	157,96	Glatirâmer 20	0,29	700	203	Placebo	0,4	726	290,40	359	350	363	96
14	COPOLYMER 1 MS <sup>73</sup>	Glatirâmer 20	0,59	250	147,50	Placebo	0,84	252	211,68	NA	NA	NA	NA	125	126	NA	96
15	DEFINE <sup>74</sup>	Fumarato de dimetilá	0,17	820	139,40	Placebo	0,36	816	293,76	NA	NA	NA	NA	410	408	NA	96
16	DMSG <sup>75</sup>	INFB-1a 22	0,7	286	200,20	INFB-1b 250	0,71	316	224,36	NA	NA	NA	NA	143	158	NA	96
17	EVIDENCE <sup>76</sup>	INFB-1a 44	0,54	339	183,06	INFB-1a 30	0,64	338	216,32	NA	NA	NA	NA	339	338	NA	48
18	FORTE <sup>77</sup>	Glatirâmer 20	0,33	586	193,38	Glatirâmer 40	0,35	569	199,15	NA	NA	NA	NA	586	569	NA	48
19	FREEDOMS <sup>78</sup>	Fingolimode	0,18	850	153	Placebo	0,40	836	334,40	NA	NA	NA	NA	425	418	NA	96
20	FREEDOMS II <sup>79</sup>	Fingolimode	0,21	716	150,36	Placebo	0,40	710	284	NA	NA	NA	NA	358	355	NA	96
21	GALA <sup>80</sup>	Glatirâmer 40	0,33	943	312,13	Placebo	0,51	461	232,81	NA	NA	NA	NA	943	461	NA	48
22	IFNB MS <sup>81</sup>	INFB-1b 250	0,84	230	193,20	Placebo	1,27	224	284,48	NA	NA	NA	NA	115	112	NA	96
23	INCOMIN <sup>82</sup>	INFB-1a 30	0,70	184	128,80	INFB-1b 250	0,50	192	96	NA	NA	NA	NA	92	96	NA	96
24	MSCRG <sup>83</sup>	INFB-1a 30	0,67	342,33	229,36	Placebo	0,82	309,83	254,06	NA	NA	NA	NA	158	143	NA	104
25	OPERA I <sup>84</sup>	Ocrelizumabe	0,16	820	131,20	INFB-1a 44	0,29	822	238,38	NA	NA	NA	NA	410	411	NA	96
26	OPERA II <sup>84</sup>	Ocrelizumabe	0,16	834	133,44	INFB-1a 44	0,29	836	242,44	NA	NA	NA	NA	417	418	NA	96
27	OWIMS <sup>85</sup>	INFB-1a 44	0,87	98	85,26	INFB-1a 22	1,08	95	102,60	Placebo	1,08	1,08	100	98	95	100	48
28	PRISMS <sup>86</sup>	INFB-1a 22	1,01	189	190,89	INFB-1a 44	0,92	184	169,28	Placebo	1,49	1,49	187	189	184	187	48
29	REGARD <sup>87</sup>	INFB-1a 44	0,30	772	231,60	Glatirâmer 20	0,29	756	219,24	NA	NA	NA	NA	386	378	NA	96
30	TEMPO <sup>88</sup>	Teriflunomida	0,37	805,50	298,04	Placebo	0,54	816,75	441,05	NA	NA	NA	NA	358	363	NA	108
31	TENERE <sup>89</sup>	Teriflunomida	0,26	111	28,86	INFB-1a 44	0,22	104	22,88	NA	NA	NA	NA	111	104	NA	48
32	TOWER <sup>90</sup>	Teriflunomida	0,32	370	118,40	Placebo	0,50	388	194	NA	NA	NA	NA	370	388	NA	48
33	TRANSFORMS <sup>91</sup>	Fingolimode	0,16	429	68,64	INFB-1a 30	0,33	431	142,23	NA	NA	NA	NA	429	431	NA	48

\* Taxa anualizada de surto calculada dividindo os surtos por paciente (mais de 2 anos) por 2. INFB: betainterferona; N: número de participantes em cada grupo; NA: não se aplica.

Fonte: Elaborada pelo autor

Para a análise do desfecho de ARR, a definição tanto do que foi considerado surto, quanto do que foi considerada taxa anualizada são apresentadas nos Quadros 5 e 6. Embora apresentassem heterogeneidade nos conceitos, para que houvesse a comparação, foram consideradas similares o suficiente para a metanálise em rede.

Quadro 5. Definição de surto em cada estudo

Definição	Estudos
Presença de sintomas/anormalidades neurológicas, novas ou recorrentes, não associadas a febre ou infecção; presença desses sintomas por 24 horas, precedidos de pelo menos 30 dias de estabilidade	AFFIRM, ASCLEPIOS I, ASCLEPIOS II, ASSESS, BEYOND, CLARITY*, CombiRx, CONFIRM, DEFINE, EVIDENCE, IFNB MS, INCOMIN, OPERA I*, OPERA II*, OWINS, PRISMS, TEMSO*, TENERE*, TOWER* e TRANSFORMS*.
Presença de sintomas/anormalidades neurológicas, novas ou recorrentes, não associadas a febre ou infecção; presença desses sintomas por 48 horas, precedidos de pelo menos 30 dias de estabilidade	Bornstein 1987, BRAVO*, CAMMS223, CARE-MS I, CARE-MS II, COPOLYMER 1 MS*, DMSG*, FORTE*, GALA, MSCRG e REGARD.
Aumento 0,5 ponto no EDSS, ou de 2 pontos em pelo menos um sistema funcional da EDSS ou um aumento de 1 ponto em pelo menos dois sistemas funcionais (excluindo alterações de função de intestino, bexiga ou cerebral)	FREEDOMS, FREEDOMS II, além de todos os estudos com * (definição anterior somada a este aumento de EDSS)

Fonte: Elaborado pelo autor

Quadro 6. Definição de taxa anualizada de surto em cada estudo

Definição	Estudos
Número total de surtos divididos pelo número total de pacientes-ano no estudo	AFFIRM, CombiRx, CONFIRM, DEFINE, MSCRG, OPERA I e OPERA II
Estimada com o uso de um modelo de regressão binomial negativa, com uma compensação para o tempo gasto no estudo, em anos, para ajustar diferentes durações de tratamento entre os pacientes.	ASCLEPIOS I e ASCLEPIOS II.
Número total de surtos confirmados divididos pelo total de dias no estudo e multiplicado por 365,25	ASSESS, CLARITY e FREEDOMS II
Estimada usando um modelo binomial negativo com o número total de surtos confirmadas no estudo	BRAVO
Estimada usando um modelo de regressão de Poisson com o número de surtos como variável dependente e o log total de acompanhamento para cada participante como variável de compensação	CAMMS223 e FORTE
Estimada usando um modelo binomial negativo com ajuste de covariável para região geográfica usando o número total de surtos por paciente como variável dependente e o log total de acompanhamento para cada participante como variável de compensação.	CARE-MS I e CARE-MS II,
Número de surtos por pacientes pelo tempo no estudo	EVIDENCE e REGARD
Número de surtos confirmados por ano	FREEDOMS e TRANSFORMS
Estimado usando um modelo binomial negativo com ajuste de covariável para região geográfica, grupo de tratamento, pontuação EDSS basal, log do número de surtos, volume de lesões em T2 e status de atividade realçada no gadolínio T1 na linha de base.	GALA
Número total de surtos confirmados que ocorreram durante o período de tratamento dividido pela soma das durações do tratamento	TEMSO, TENERE e TOWER

Estudos sem definição de taxa anualizada de surto: BEYOND, Bornstein 1987, COPLYMER 1 MS, DMSG, IFNB MS, INCOMIN, OWINS e PRISMS.

Fonte: Elaborado pelo autor

Para a rede do CDP, 20 estudos foram incluídos na metanálise, sendo identificados apenas 12 medicamentos. Em comparação com a rede da ARR, não havia dados do glatirâmer 40, IFNB-1a 44 µg e IFNB-1b 250 µg para que fossem incluídos na sumarização dos dados. Entre os estudos utilizados, oito testaram medicamentos frente a um placebo, 11 compararam terapias ativas (estudos *head-to-head*) e um comparou diferentes doses de um mesmo medicamento. Esse último estudo e um dos estudos *head-to-head* também incluíram o placebo como um terceiro grupo (Tabela 3).

Na análise do desfecho, as definições da CDP6 são apresentadas no Quadro

7. Assim como no ARR, foram consideradas similares o suficiente para que a metanálise em rede fosse viabilizada.

Quadro 7. Definição de progressão da incapacidade sustentada em seis meses nos estudos

Definição	Estudos
Um aumento de 1 ou mais na pontuação EDSS a partir de uma pontuação inicial de 1, ou um aumento de pelo menos 1,5 a partir de uma pontuação inicial de 0 sustentado por 24 semanas	AFFIRM, CAMMS223, CARE-MS I, CLARITY, CONFIRM, DEFINE
Um aumento na pontuação EDSS de pelo menos 1,5 pontos se a pontuação inicial for 0, de pelo menos 1 ponto se a pontuação inicial for de 1 a 5, ou de pelo menos 0,5 pontos se a pontuação inicial for de pelo menos 5,5, sustentada por pelo menos 6 meses	ASCLEPIOS I, ASCLEPIOS II,
Um aumento de 1 ponto na pontuação EDSS se a pontuação inicial estiver entre 0 e 5,0, ou um aumento de 0,5 ponto se a pontuação inicial for 5,5, sustentada por 6 meses	BRAVO, CombiRx, FREEDOMS, FREEDOMS II, OPERA I, OPERA II, TEMSO, TOWER
Um aumento de 1 ponto na pontuação EDSS ou $\geq 1,5$ se a pontuação inicial fosse 0, sustentada por 6 meses.	CARE-MS II
Progressão de 1 ponto na escala EDSS por pelo menos 6 meses	EVIDENCE, MSCRG
Um aumento na pontuação EDSS de pelo menos 1,5 pontos se a pontuação inicial for 0, de pelo menos 1 ponto se a pontuação inicial for de 0,5 a 4,5, ou de pelo menos 0,5 pontos se a pontuação inicial for de pelo menos 5, sustentada por pelo menos 6 meses	REGARD

Fonte: Elaborado pelo autor

A Tabela 3 apresenta os dados que foram inseridos na metanálise em rede do CDP6. Para o cálculo do erro padrão do logaritmo do HR ( $se(\text{LogHR})$ ) foi utilizada a fórmula:



$$SE_{\log HR} = \sqrt{\frac{1}{E_{\text{medicamento1}}} + \frac{1}{E_{\text{medicamento2}}}}$$

Tabela 3. Dados utilizados para a metanálise em rede da progressão da incapacidade sustentada

Nº	Nome do estudo	Medicamento 1	Medicamento 2	Amostra 1	Amostra 2	Hazard ratio	LogHR	se(LogHR)
1	AFFIRM <sup>61</sup>	Placebo	Natalizumabe	315	627	0,46	-0,7765288	0,16897335
2	ASCLEPIOS I <sup>62</sup>	Teriflunomida	Ofatumumabe	462	465	0,61	-0,4942963	0,2152347
3	ASCLEPIOS II <sup>62</sup>	Teriflunomida	Ofatumumabe	474	481	0,76	-0,2744368	0,22202899
4	BRAVO <sup>66</sup>	Placebo	INFB-1a 30	450	447	0,73	-0,3147107	0,22603338
5	CAMMS223 <sup>67</sup>	INFB-1a 44	Alentuzumabe	111	112	0,25	-1,3862944	0,41968265
6	CARE-MS I <sup>68</sup>	INFB-1a 44	Alentuzumabe	187	376	0,7	-0,3566749	0,28655737
7	CARE-MS II <sup>69</sup>	INFB-1a 44	Alentuzumabe	202	426	0,58	-0,5447272	0,18344966
8	CLARITY <sup>70</sup>	Placebo	Cladribina 3,5	437	433	0,53	-0,6348783	0,20049207
	CLARITY <sup>70</sup>	Placebo	Cladribina 5,25	437	456	0,68	-0,3856625	0,1848376
9	CombiRx <sup>71</sup>	INFB-1a 30	Glatirâmer 20	250	259	1,17	0,1591371	0,18928896
	CONFIRM <sup>72</sup>	Placebo	Fumarato de dimetila	363	359	0,62	-0,4780358	0,2611763
10	CONFIRM <sup>72</sup>	Placebo	Glatirâmer 20	363	350	0,87	-0,1392621	0,2346736
	DEFINE <sup>74</sup>	Placebo	Fumarato de dimetila	408	410	0,77	-0,2613648	0,20024355
12	EVIDENCE <sup>76</sup>	INFB-1a 30	INFB-1a 44	338	339	0,7	-0,3566749	0,29713064
13	FREEDOMS <sup>78</sup>	Placebo	Fingolimode	418	425	0,63	-0,4620355	0,18255613
14	FREEDOMS II <sup>79</sup>	Placebo	Fingolimode	355	358	0,72	-0,3285041	0,20449689
15	MSCRG <sup>83</sup>	Placebo	INFB-1a 30	143	158	0,58	-0,551912	0,22224836
16	OPERA I <sup>84</sup>	INFB-1a 44	Ocrelizumabe	411	410	0,57	-0,5621189	0,26212152
17	OPERA II <sup>84</sup>	INFB-1a 44	Ocrelizumabe	418	417	0,63	-0,4620355	0,22859388
18	REGARD <sup>87</sup>	INFB-1a 44	Glatirâmer 20	386	378	0,74	-0,3052219	0,22929195
19	TEMPO <sup>88</sup>	Placebo	Teriflunomida	363	358	0,75	-0,2876821	0,19839402
20	TOWER <sup>90</sup>	Placebo	Teriflunomida	389	372	0,84	-0,1743534	0,23470847

INFB: betainterferona; se: erro padrão (*standard error*)

Fonte: Elaborado pelo autor

#### 4.1.2 Risco de viés

Para a ARR, os estudos em que foi utilizada a intenção de tratar, 15 apresentaram baixo risco de viés e 13 apresentaram risco de viés com algumas preocupações, a maioria por problemas nos domínios de desvios das intervenções pretendidas e da seleção do resultado reportado (Figura 5). Dois estudos apresentaram alto risco de viés, um por problemas no processo de randomização e outro por mensuração de desfecho. Apenas três ECR utilizaram uma análise dos resultados por protocolo, sendo um com alto risco de viés por mensuração do desfecho e dois com “algumas preocupações” (Figura 5).

Já em relação à CDP6, todas as 20 análises foram por intenção de tratar, e nenhuma apresentou alto risco de viés. Treze apresentaram baixo risco e, entre os sete que apresentaram algumas preocupações, cinco foram por desvio nas intervenções pretendidas (Figura 5). Todos os três estudos que avaliaram o alentuzumabe e três, dos quatro que avaliaram a IFNB-1a 30, apresentaram algumas preocupações em relação ao risco de viés (Figura 5).

A Figura 5 apresenta os resultados da avaliação dos desfechos da ARR e da CDP6, agrupadas por tipo de análise: por intenção de tratar e por protocolo.

Intenção de tratar	ID único	Nome do estudo	Experimental	Comparador	Desfecho	D1	D2	D3	D4	D5	Geral
	1A	AFFIRM, 2006	Natalizumabe	Placebo	Taxa anualizada de surtos	+	+	+	+	+	+
	2A	ASCLEPIOS I, 2020	Ofatumumabe	Teriflunomida 14	Taxa anualizada de surtos	+	+	+	+	+	+
	3A	ASCLEPIOS II, 2020	Ofatumumabe	Teriflunomida 14	Taxa anualizada de surtos	+	+	+	+	+	+
	4A	ASSESS, 2020	Fingolimode 0,5	Glatiramer 20	Taxa anualizada de surtos	-	+	+	+	!	-
	7A	BRAVO, 2014	INF beta 1a 30	Placebo	Taxa anualizada de surtos	+	!	+	+	+	!
	8A	CAMMS223, 2008	Alentuzumabe 12	INF beta 1a 44	Taxa anualizada de surtos	+	!	+	+	+	!
	9A	CARE-MS I, 2012	Alentuzumabe 12	INF beta 1a 44	Taxa anualizada de surtos	+	!	+	+	+	!
	10A	CARE-MS II, 2012	Alentuzumabe 12	INF beta 1a 44	Taxa anualizada de surtos	+	!	+	+	!	!
	11A	CLARITY, 2010	Cladribina	Placebo	Taxa anualizada de surtos	+	+	+	+	+	+
	12A	CombiRX, 2013	INF beta 1a 30	Glatiramer 20	Taxa anualizada de surtos	+	+	+	+	+	+
	13A	CONFIRM, 2012	Fumarato D 240	Glatiramer 20	Taxa anualizada de surtos	+	+	+	+	+	+
	14A	Copolymer 1 MS, 1995	Glatirâmer 20	Placebo	Taxa anualizada de surtos	+	+	+	+	!	!
	15A	DEFINE, 2012	Fumarato D 240	Placebo	Taxa anualizada de surtos	+	+	+	+	+	+
	17A	EVIDENCE, 2002	INF beta 1a 44	INF beta 1a 30	Taxa anualizada de surtos	+	+	+	+	!	!
	18A	FORTE, 2011	Glatirâmer 20	Glatirâmer 40	Taxa anualizada de surtos	+	+	+	+	+	+
	19A	FREEDOMS, 2010	Fingolimode 0,5	Placebo	Taxa anualizada de surtos	+	+	+	+	+	+
	20A	FREEDOMS II, 2014	Fingolimode 0,5	Placebo	Taxa anualizada de surtos	+	+	+	+	+	+
	21A	GALA, 2013	Glatirâmer 40	Placebo	Taxa anualizada de surtos	+	+	+	+	!	!
	22A	IFNB-MS, 1993	INF beta 1b 250	Placebo	Taxa anualizada de surtos	+	+	+	+	!	!
	23A	INCOMIN, 2002	INF beta 1a 30	INF beta 1b 250	Taxa anualizada de surtos	+	!	+	-	!	-
	24A	MSCRG, 1996	INF beta 1a 30	Placebo	Taxa anualizada de surtos	+	+	+	+	!	!
	25A	OPERA I, 2017	Ocrelizumabe	INF beta 1a 44	Taxa anualizada de surtos	+	+	+	+	+	+
	26A	OPERA II, 2017	Ocrelizumabe	INF beta 1a 44	Taxa anualizada de surtos	+	+	+	+	+	+
	27A	OWIMS, 1999	INF beta 1a 44	Placebo	Taxa anualizada de surtos	+	+	+	+	!	!
	28A	PRISMS, 2018	INF beta 1a 44	Placebo	Taxa anualizada de surtos	+	+	+	+	!	!
	29A	REGARD, 2008	INF beta 1a 44	Glatirâmer 20	Taxa anualizada de surtos	+	!	+	+	+	!
	30A	TEMSO, 2011	Teriflunomida	Placebo	Taxa anualizada de surtos	+	+	+	+	+	+
	31A	TENERE, 2014	Teriflunomida	INF beta 1a 44	Taxa anualizada de surtos	!	!	+	!	+	!
	32A	TOWER, 2014	Teriflunomida	Placebo	Taxa anualizada de surtos	+	+	+	+	+	+
	33A	TRANSFORMS, 2010	Fingolimode 0,5	INF beta 1a 30	Taxa anualizada de surtos	+	+	+	+	+	+

Por protocolo	ID único	Nome do estudo	Experimental	Comparador	Desfecho	D1	D2	D3	D4	D5	Geral
	5A	BEYOND, 2009	INF beta 1b 250	Glatiramer 20	Taxa anualizada de surtos	+	+	+	-	+	-
	6A	Bornstein, 1987	Glatirâmer 20	Placebo	Taxa anualizada de surtos	+	+	+	+	!	!
	16A	DMSG, 2006	INF beta 1a 22	INF beta 1b 250	Taxa anualizada de surtos	!	!	+	+	!	!

Intenção de tratar	ID único	Nome do estudo	Experimental	Comparador	Desfecho	D1	D2	D3	D4	D5	Geral
	1D	AFFIRM, 2009	Natalizumabe	Placebo	CDP 6 meses	+	+	+	+	+	+
	2D	ASCLEPIOS I, 2020	Ofatumumabe	Teriflunomida 14	CDP 6 meses	+	+	+	+	+	+
	3D	ASCLEPIOS II, 2020	Ofatumumabe	Teriflunomida 14	CDP 6 meses	+	+	+	+	+	+
	7D	BRAVO, 2014	INF beta 1a 30	Placebo	CDP 6 meses	+	!	+	+	+	!
	8D	CAMMS223, 2008	Alentuzumabe 12	INF beta 1a 44	CDP 6 meses	+	!	+	+	+	!
	9D	CARE-MS I, 2012	Alentuzumabe 12	INF beta 1a 44	CDP 6 meses	+	!	+	+	+	!
	10C	CARE-MS II, 2012	Alentuzumabe 12	INF beta 1a 44	CDP 6 meses	+	!	+	+	!	!
	11C	CLARITY, 2010	Cladribina	Placebo	CDP 6 meses	+	+	+	+	+	+
	12D	CombiRX, 2013	INF beta 1a 30	Glatiramer 20	CDP 6 meses	+	+	+	+	+	+
	13D	CONFIRM, 2012	Fumarato D 240	Glatiramer 20	CDP 6 meses	+	+	+	+	+	+
	15C	DEFINE, 2012	Fumarato D 240	Placebo	CDP 6 meses	+	+	+	+	+	+
	17D	EVIDENCE, 2002	INF beta 1a 44	INF beta 1a 30	CDP 6 meses	+	+	+	+	!	!
	19D	FREEDOMS, 2010	Fingolimode 0,5	Placebo	CDP 6 meses	+	+	+	+	+	+
	20D	FREEDOMS II, 2014	Fingolimode 0,5	Placebo	CDP 6 meses	+	+	+	+	+	+
	25D	MSCRG, 1996	INF beta 1a 30	Placebo	CDP 6 meses	+	+	+	+	!	!
	26D	OPERA I, 2017	Ocrelizumabe	INF beta 1a 44	CDP 6 meses	+	+	+	+	+	+
	27D	OPERA II, 2017	Ocrelizumabe	INF beta 1a 44	CDP 6 meses	+	+	+	+	+	+
	31D	REGARD, 2008	INF beta 1a 44	Glatirâmer 20	CDP 6 meses	+	!	+	+	+	!
	32C	TEMSO, 2011	Teriflunomida	Placebo	CDP 6 meses	+	+	+	+	+	+
	34C	TOWER, 2014	Teriflunomida	Placebo	CDP 6 meses	+	+	+	+	+	+

	Baixo risco	D1	Processo de randomização
	Algumas preocupações	D2	Desvios das intervenções pretendidas
	Alto risco	D3	Dados perdidos dos desfechos
		D4	Mensuração do desfecho
		D5	Seleção do resultado reportado

CDP: progressão da incapacidade sustentada; INF: interferona

Figura 5. Avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos randomizados com análise por intenção de tratar e por protocolo nos desfechos de taxa anualizada de surtos e de progressão da incapacidade sustentada

Fonte: Elaborada pelo autor

### 4.1.3 Heterogeneidade

Foram realizadas avaliações para verificar a heterogeneidade entre as características de base dos estudos incluídos. Nas metarregressões univariadas para a ARR, observou-se que três variáveis apresentaram associação estatisticamente significativa com o desfecho estudado: a prevalência de mulheres no estudo, o número médio de surtos prévios e, entre os estudos que aceitaram inclusão de pacientes que já tivessem feito tratamento prévio com MMCD, o percentual de pacientes com tratamento prévio. Foi conduzida uma metarregressão multivariada não só com as três variáveis, mas também com a idade média dos pacientes, por apresentar alguma possibilidade de se associar de forma multivariada com a ARR. Com a inclusão das quatro variáveis no modelo de metarregressão, apenas a prevalência de pacientes com tratamento prévio foi estatisticamente associada ao desfecho ( $I^2$ : 93,12%;  $R^2$ : 24,27%;  $p$ = 0,0301).

Para a CDP6, as variáveis que apresentaram associação significativa na metarregressão univariada foram a idade e a duração da doença. Ao se realizar a metarregressão multivariada do desfecho, com as duas variáveis anteriores, a duração da doença deixou de ser estatisticamente significativa ( $p$ = 0,1217) e apenas a idade permaneceu associada ao desfecho ( $I^2$ : 0,0%;  $R^2$ : 100%;  $p$ = 0,0440).

Os resultados dessa metarregressão univariada são apresentadas na Tabela 4 e os resultados da multivariada são apresentados no Apêndice F.

Tabela 4. Resultados das metarregressões univariadas considerando as características de base dos estudos incluídos

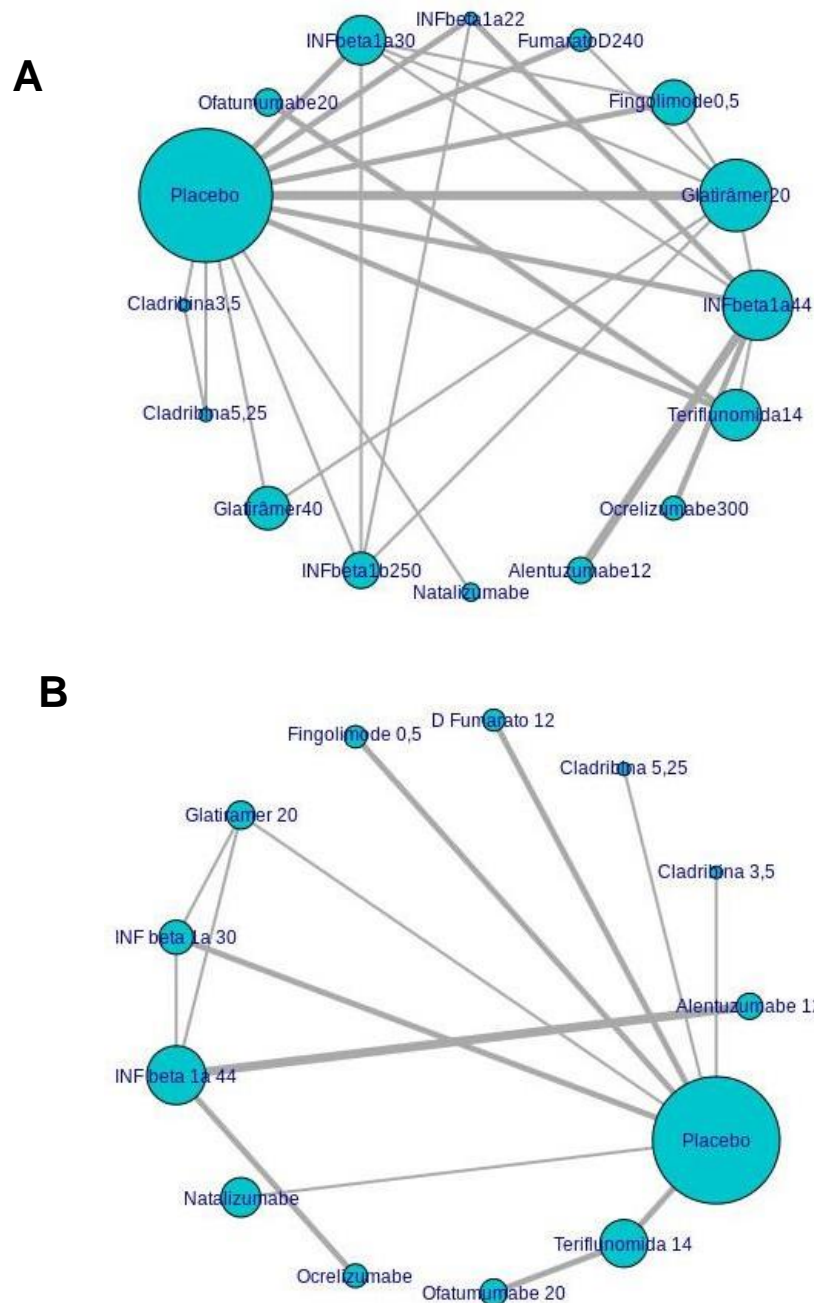
Características de base	Taxa anualizada de surtos		Progressão da incapacidade sustentada 6 meses	
	$R^2$	Valor de p	$R^2$	Valor de p
Idade	4,63%	0,133	70,25%	0,017
Prevalência de mulheres	16,90%	0,017	0,00%	0,827
Número médio de surtos	14,49%	0,029	0,00%	0,647
Cor branca	0,00%	0,369	0,00%	0,709
Tratamento prévio	24,27%	0,030	0,00%	0,739
EDSS	0,00%	0,822	0,89%	0,533
Tempo de início dos sintomas	0,00%	0,826	80,87%	0,496
Tempo de duração da doença	0,00%	0,421	72,08%	0,019

$R^2$ : Coeficiente de determinação (porcentagem de variação na resposta que é explicada pelo modelo).

Fonte: Elaborada pelo autor

#### 4.1.4 Metanálise em rede

Os diagramas das redes da ARR e do CDP6 do cenário base são apresentados nas Figuras 6A e 6B, respectivamente.



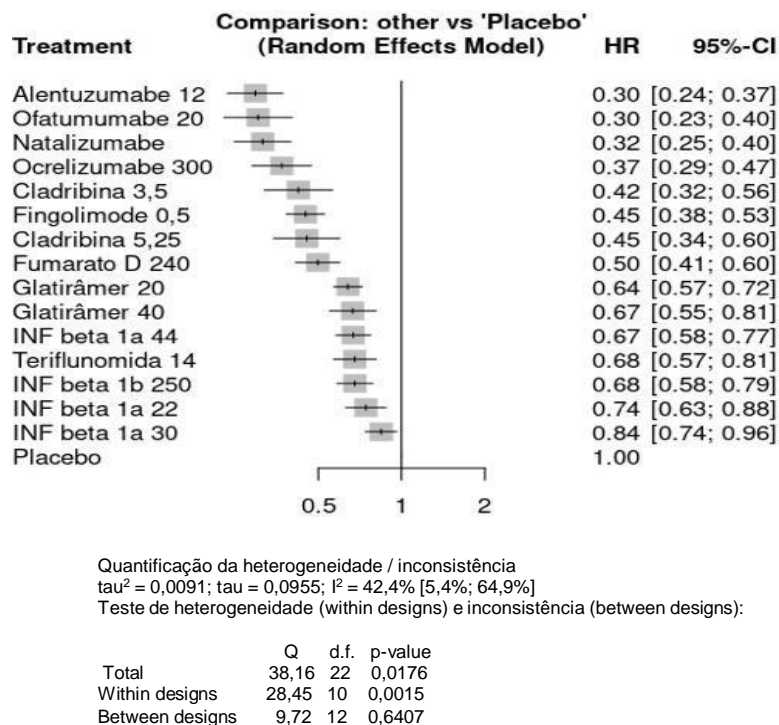
INF: interferona. Geometria da rede: cada círculo representa uma terapia e cada linha representa as comparações diretas na literatura; tamanho dos círculos representam o número de participantes que testaram a terapia e linhas mais grossas representam maior número de estudos identificados na comparação direta.

Figura 6. Diagrama da metanálise em rede da (A) taxa anualizada de surtos e (B) progressão da incapacidade sustentada para esclerose múltipla remittente recorrente.

Fonte: Elaborada pelo autor

Um modelo de efeito aleatório foi realizado para a metanálise em rede do caso base da ARR e da CDP6. O placebo foi usado como comparador comum na análise.

Quando comparados ao placebo, os MMCD que obtiveram o menor *hazard ratio* (HR) para a ARR foram o alentuzumabe, ofatumumabe e natalizumabe, com valores similares entre si. O ocrelizumabe apresentou um resultado de HR ligeiramente maior que os anteriores. Um segundo agrupamento de medicamentos com pouca diferença no HR foi o da cladribina, fingolimode e o fumarato de dimetila. Por fim, outro grupo de medicamentos com HR acima de 0,6 foi o do glatirâmer, teriflunomida e IFNBs, sendo que a IFNB-1a 30 µg apresentou um resultado com HR mais altos que os outros. Todas os tratamentos apresentaram maior eficácia na redução da ARR, com diferença estatística frente ao placebo. O gráfico de floresta da comparação é apresentado na Figura 7.

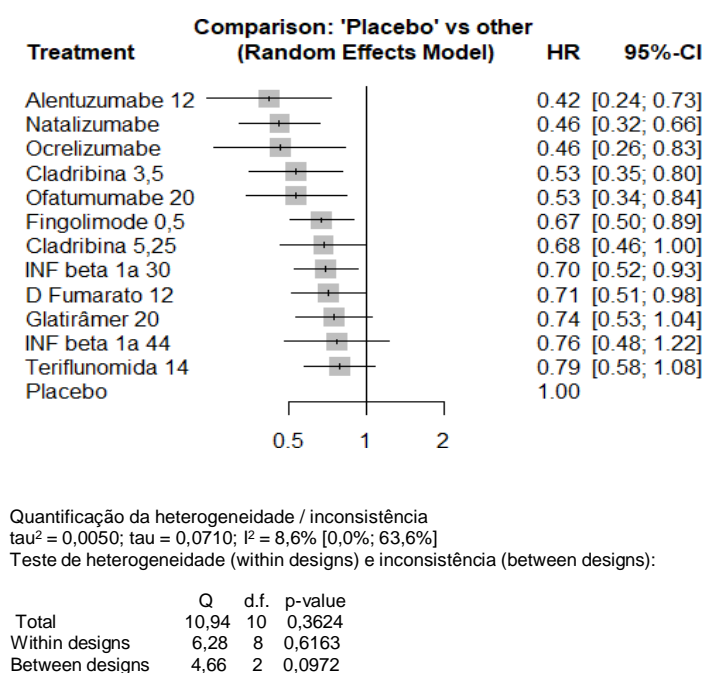


INF: interferona.

Figura 7. Gráfico de floresta do caso base dos medicamentos modificadores do curso da doença versus placebo para a taxa anualizada de surtos.

Fonte: Elaborada pelo autor

Na comparação para o desfecho CDP6, o HR do alentuzumabe, natalizumabe e ocrelizumabe frente ao placebo foram os menores. A cladribina 3,5 e o ofatumumabe foram os seguintes, com valores similares entre si. O agrupamento seguinte de medicamentos com pouca diferença no HR foi o do fingolimode, IFNB-1a 30 µg e o fumarato de dimetila. De acordo com o intervalo de confiança apresentado, a cladribina 5,25, o glatirâmer 20, a IFNB-1a 44 µg e a teriflunomida não apresentaram HR sem diferença estatística para o placebo. O gráfico de floresta da CDP6 é apresentado na Figura 8.



INF: interferona.

Figura 8. Gráfico de floresta do caso base dos medicamentos modificadores do curso da doença versus placebo para a progressão da incapacidade sustentada

Fonte: Elaborada pelo autor

Pela análise do P-score da ARR, na abordagem aleatória, o alentuzumabe apresentou a maior probabilidade de ser a melhor alternativa para o desfecho (93,98%), seguido pelo ofatumumabe (92,02%) e pelo natalizumabe (90,04%). Nas últimas posições estavam as IFNB-1b 250 µg (29,78%), IFNB-1a 22 µg (17,77%) e 1a 30 µg (7,68%). Os resultados para a abordagem de efeito fixo revelaram as mesmas classificações e valores muito próximos aos obtidos com o efeito aleatório (Tabela 5).

Tabela 5. Resultados do P-score para a taxa anualizada de surto com análises de efeito aleatório e fixo.

Medicamentos	P-score (efeito aleatório)	P-score (efeito fixo)
Alentuzumabe	0,9398	0,9381
Ofatumumabe	0,9202	0,9352
Natalizumabe	0,9004	0,9100
Ocrelizumabe	0,7933	0,7966
Cladribina 3,5	0,6988	0,7023
Fingolimode	0,6530	0,6423
Cladribina 5,25	0,6434	0,6441
Fumarato de dimetila	0,5770	0,5644
Glatirâmer 20	0,3862	0,3900
Glatirâmer 40	0,3192	0,3201
INFB-1a 44	0,3175	0,3270
Teriflunomida	0,2985	0,3015
INFB-1b 250	0,2978	0,2865
INFB-1a 22	0,1777	0,1724
INFB-1a 30	0,0768	0,0697
Placebo	0,0003	0,0000

INFB: betainterferona.

Fonte: Elaborada pelo autor

Na análise da CDP6 do P-score, o alentuzumabe apresentou a maior probabilidade de ser a melhor alternativa para o desfecho (87,5%), seguido pelo natalizumabe (83,2%). A IFNB-1a 44 µg (29,21%) e a teriflunomida (25,7%) perfilaram nas últimas posições do ranking. A abordagem de efeito fixo confirmou resultados muito similares aos do efeito aleatório (Tabela 6).

Tabela 6. Resultados do P-score para a progressão da incapacidade sustentada com análises de efeito aleatório e fixo.

Medicamentos	P-score (efeito aleatório)	P-score (efeito fixo)
Alentuzumabe	0,8751	0,8755
Natalizumabe	0,8320	0,8412
Ocrelizumabe	0,7998	0,8016
Cladribina 3,5	0,7042	0,7114
Ofatumumabe	0,6984	0,7056
Fingolimode	0,4567	0,4581
Cladribina 5,25	0,4372	0,4366
INFB-1a 30	0,4102	0,4125
Fumarato de dimetila	0,3860	0,3811
Glatirâmer 20	0,3204	0,3139
INFB-1a 44	0,2971	0,2863
Teriflunomida	0,2575	0,2540
Placebo	0,0254	0,0223

INFB: betainterferona.

Fonte: Elaborada pelo autor

Na Tabela 7, é apresentada a matriz de comparações pareadas entre as intervenções da ARR. Na parte inferior e diagonal esquerda, abaixo do nome dos MMCD, são apresentadas as comparações mistas, proporcionadas pelo cruzamento da rede. Na parte superior e diagonal direita, aparecem as comparações diretas.

O placebo apresentou diferença estatística para todos os MMCD, tanto nas comparações diretas quanto nas mistas. O anticorpo monoclonal alentuzumabe, que obteve o melhor resultado no P-score, apresentou diferença significativa em quase todas as comparações mistas, com exceção da cladribina 3,5 (valores limítrofes) e dos outros anticorpos monoclonais, ofatumumabe, natalizumabe e ocrelizumabe. Entre esses anticorpos monoclonais, nenhuma comparação mostrou diferença significativa. A IFNB-1a 30 µg apresentou resultados desfavoráveis com diferença estatisticamente significativa em comparação com todos os MMCD, com exceção da IFNB-1a 22 µg.

Seguindo a mesma lógica da Tabela 7, a matriz da Tabela 8 apresenta as comparações pareadas na rede da CDP6. O alentuzumabe também apresentou diferença estatística para o glatirâmer 20, IFNB-1a 44 µg e o placebo na comparação indireta. O ofatumumabe e o natalizumabe apresentaram também diferença significativa frente à teriflunomida e ao placebo. Como apresentado no gráfico de floresta das comparações mistas do CDP6 (Figura 8), a cladribina 5,25, o glatirâmer 20, a IFNB-1a 44 µg e a teriflunomida não mostraram HR sem diferença estatística frente ao placebo.



Tabela 7. Resultado da metanálise em rede para taxa anualizada de surtos, com a comparação indireta na parte inferior e comparação direta na parte superior.

Alentuzumabe										0,44 [0,37; 0,53]								
0,70 [0,48; 1,01]	Cladribina 3,5	0,93 [0,69; 1,27]																0,42 [0,32; 0,56]
0,65 [0,45; 0,93]	0,93 [0,69; 1,27]	Cladribina 5,25																0,45 [0,34; 0,60]
0,66 [0,50; 0,87]	0,94 [0,68; 1,30]	1,01 [0,74; 1,39]	Fingolimode			0,58 [0,39; 0,85]				0,48 [0,34; 0,68]								0,49 [0,40; 0,59]
0,59 [0,44; 0,80]	0,85 [0,61; 1,19]	0,91 [0,65; 1,27]	0,90 [0,71; 1,15]	Fumarato de dimetila		0,76 [0,57; 1,00]												0,51 [0,42; 0,62]
0,46 [0,36; 0,59]	0,66 [0,49; 0,90]	0,71 [0,53; 0,96]	0,70 [0,59; 0,84]	0,78 [0,64; 0,95]	Glatirâmer 20	0,94 [0,72; 1,24]				0,69 [0,49; 0,96]	0,97 [0,74; 1,26]	0,94 [0,75; 1,19]						0,64 [0,53; 0,77]
0,44 [0,33; 0,60]	0,64 [0,45; 0,90]	0,68 [0,49; 0,96]	0,67 [0,53; 0,86]	0,75 [0,58; 0,97]	0,96 [0,79; 1,17]	Glatirâmer 40												0,66 [0,51; 0,84]
0,40 [0,31; 0,51]	0,57 [0,41; 0,79]	0,61 [0,44; 0,84]	0,60 [0,48; 0,76]	0,67 [0,52; 0,86]	0,86 [0,71; 1,04]	0,90 [0,70; 1,15]	INFB-1a 22			1,15 [0,93; 1,43]	0,99 [0,75; 1,29]							0,79 [0,64; 0,97]
0,35 [0,28; 0,45]	0,50 [0,37; 0,69]	0,54 [0,40; 0,73]	0,53 [0,44; 0,64]	0,59 [0,47; 0,74]	0,76 [0,65; 0,88]	0,79 [0,63; 0,99]	0,88 [0,73; 1,07]	INFB-1a 30		1,19 [0,90; 1,56]	1,40 [1,01; 1,94]							0,79 [0,66; 0,95]
0,44 [0,37; 0,53]	0,63 [0,46; 0,87]	0,68 [0,50; 0,93]	0,67 [0,55; 0,82]	0,74 [0,59; 0,94]	0,96 [0,82; 1,12]	1,00 [0,79; 1,26]	1,11 [0,93; 1,33]	1,26 [1,07; 1,48]	INFB-1a 44					1,81 [1,48; 2,21]				0,68 [0,55; 0,84]
0,44 [0,34; 0,57]	0,63 [0,45; 0,86]	0,67 [0,49; 0,92]	0,66 [0,54; 0,82]	0,74 [0,58; 0,93]	0,94 [0,81; 1,10]	0,98 [0,78; 1,24]	1,10 [0,91; 1,32]	1,24 [1,05; 1,48]	0,99 [0,82; 1,19]	INFB-1b 250								0,66 [0,51; 0,86]
0,94 [0,68; 1,31]	1,35 [0,93; 1,94]	1,44 [1,00; 2,07]	1,43 [1,08; 1,89]	1,58 [1,17; 2,13]	2,03 [1,56; 2,64]	2,11 [1,56; 2,87]	2,36 [1,77; 3,15]	2,68 [2,05; 3,50]	2,12 [1,61; 2,80]	2,15 [1,63; 2,84]	Natalizumabe							0,32 [0,25; 0,40]
0,80 [0,61; 1,05]	1,15 [0,79; 1,67]	1,23 [0,85; 1,78]	1,22 [0,91; 1,62]	1,35 [1,00; 1,83]	1,73 [1,34; 2,24]	1,80 [1,33; 2,45]	2,01 [1,54; 2,64]	2,28 [1,76; 2,96]	1,81 [1,48; 2,21]	1,84 [1,40; 2,41]	0,85 [0,61; 1,20]	Ocrelizumabe						
0,98 [0,68; 1,40]	1,40 [0,94; 2,09]	1,50 [1,01; 2,23]	1,48 [1,07; 2,05]	1,64 [1,17; 2,31]	2,11 [1,55; 2,87]	2,20 [1,56; 3,10]	2,45 [1,77; 3,40]	2,78 [2,04; 3,80]	2,21 [1,61; 3,02]	2,24 [1,62; 3,08]	1,04 [0,72; 1,50]	1,22 [0,84; 1,77]	Ofatumumabe					0,45 [0,36; 0,56]
0,30 [0,24; 0,37]	0,42 [0,32; 0,56]	0,45 [0,34; 0,60]	0,45 [0,38; 0,53]	0,50 [0,41; 0,60]	0,64 [0,57; 0,72]	0,67 [0,55; 0,81]	0,74 [0,63; 0,88]	0,84 [0,74; 0,96]	0,67 [0,58; 0,77]	0,68 [0,58; 0,79]	0,32 [0,25; 0,40]	0,37 [0,29; 0,47]	0,30 [0,23; 0,40]	Placebo				1,50 [1,25; 1,80]
0,44 [0,33; 0,58]	0,63 [0,45; 0,87]	0,67 [0,48; 0,93]	0,66 [0,52; 0,84]	0,74 [0,57; 0,95]	0,94 [0,77; 1,17]	0,98 [0,76; 1,28]	1,10 [0,86; 1,39]	1,24 [1,00; 1,55]	0,99 [0,79; 1,23]	1,00 [0,79; 1,26]	0,46 [0,35; 0,62]	0,54 [0,40; 0,73]	0,45 [0,36; 0,56]	1,48 [1,24; 1,76]	Teriflunomida			

INFB: betainterferona.

Interpretação: terapia esquerda comparada com terapia direita. Por exemplo, Alentuzumabe é mais eficaz que o placebo com um HR de 0,30 (95% IC: 0,24–0,37). Células com preenchimento cinza claro representam medidas que apresentaram diferença com significância estatística favoráveis ao comparador da esquerda. Células com preenchimento amarelo representam medidas que apresentaram diferença com significância estatística favoráveis ao comparador da direita.

Fonte: Elaborada pelo autor

Tabela 8. Resultado da metanálise em rede para taxa anualizada de surtos, com a comparação indireta na parte inferior e comparação direta na parte superior.

<b>Alentuzumabe</b>							1,83 [1,35; 2,47]						
1,27 [0,63; 2,54]	<b>Cladribina 3,5</b>												1,89 [1,24; 2,86]
1,63 [0,83; 3,20]	1,28 [0,73; 2,27]	<b>Cladribina 5,25</b>											1,47 [1,00; 2,17]
1,69 [0,89; 3,23]	1,34 [0,79; 2,27]	1,04 [0,63; 1,73]	<b>Fumarato de dimetila</b>										1,41 [1,02; 1,96]
1,60 [0,86; 2,98]	1,26 [0,76; 2,09]	0,98 [0,61; 1,59]	0,94 [0,61; 1,46]	<b>Fingolimode</b>									1,49 [1,12; 1,99]
1,78 [1,09; 2,90]	1,40 [0,82; 2,40]	1,09 [0,65; 1,83]	1,05 [0,66; 1,68]	1,11 [0,71; 1,73]	<b>Glatirâmer 20</b>	0,85 [0,57; 1,27]	1,36 [0,85; 2,17]						1,15 [0,71; 1,86]
1,66 [0,99; 2,77]	1,31 [0,79; 2,18]	1,02 [0,63; 1,66]	0,98 [0,64; 1,51]	1,04 [0,69; 1,56]	0,93 [0,69; 1,26]	<b>INFB-1a 30</b>	0,70 [0,38; 1,27]						1,55 [1,12; 2,14]
1,83 [1,35; 2,47]	1,44 [0,77; 2,70]	1,12 [0,61; 2,06]	1,08 [0,61; 1,91]	1,14 [0,66; 1,97]	1,03 [0,70; 1,51]	1,10 [0,73; 1,66]	<b>INFB-1a 44</b>		0,60 [0,42; 0,86]				
1,10 [0,57; 2,13]	0,87 [0,50; 1,50]	0,68 [0,40; 1,15]	0,65 [0,40; 1,06]	0,69 [0,43; 1,09]	0,62 [0,38; 1,01]	0,66 [0,42; 1,05]	0,60 [0,33; 1,08]	<b>Natalizumabe</b>					2,17 [1,52; 3,11]
1,10 [0,69; 1,75]	0,87 [0,42; 1,78]	0,68 [0,34; 1,37]	0,65 [0,33; 1,27]	0,69 [0,36; 1,32]	0,62 [0,37; 1,05]	0,66 [0,38; 1,14]	0,60 [0,42; 0,86]	1,00 [0,50; 1,99]	<b>Ocrelizumabe</b>				
1,28 [0,63; 2,60]	1,01 [0,55; 1,86]	0,79 [0,43; 1,42]	0,75 [0,43; 1,31]	0,80 [0,47; 1,36]	0,72 [0,41; 1,26]	0,77 [0,45; 1,31]	0,70 [0,37; 1,33]	1,16 [0,65; 2,06]	1,16 [0,56; 2,42]	<b>Ofatumumabe</b>			1,47 [1,07; 2,03]
2,39 [1,37; 4,16]	1,89 [1,24; 2,86]	1,47 [1; 2,17]	1,41 [1,02; 1,96]	1,49 [1,12; 1,99]	1,34 [0,96; 1,89]	1,44 [1,08; 1,91]	1,31 [0,82; 2,09]	2,17 [1,52; 3,11]	2,17 [1,21; 3,89]	1,87 [1,20; 2,93]	<b>Placebo</b>		0,79 [0,58; 1,08]
1,88 [1,00; 3,56]	1,48 [0,88; 2,50]	1,16 [0,70; 1,91]	1,11 [0,71; 1,75]	1,18 [0,77; 1,8]	1,06 [0,67; 1,68]	1,13 [0,74; 1,73]	1,03 [0,59; 1,81]	1,71 [1,06; 2,76]	1,71 [0,88; 3,31]	1,47 [1,07; 2,03]	0,79 [0,58; 1,08]	<b>Teriflunomida</b>	

INFB: betainterferona.

Interpretação: terapia esquerda comparada com terapia direita. Por exemplo, Alentuzumabe é mais eficaz que o placebo com um HR de 2,39 (95% IC:1,37–4,16). Células com preenchimento cinza claro representam medidas que apresentaram diferença com significância estatística favoráveis ao comparador da esquerda. Células com preenchimento amarelo representam medidas que apresentaram diferença com significância estatística favoráveis ao comparador da direita.

Fonte: Elaborada pelo autor

Os resultados das metanálises pareadas em comparações diretas confirmam a robustez dos resultados obtidos nas metanálises em rede da ARR e CDP6. A Tabela 9 apresenta as comparações na análise de divisão de nós em que foi possível calcular os valores do teste de heterogeneidade ( $I^2$ ). Esse teste mede quanto da diferença entre os estudos é devido à heterogeneidade <sup>92</sup>. Para a ARR, as comparações com resultados de heterogeneidade substancial foram a IFNB-1a 22 e glatirâmer 20, ambos versus placebo e o alentuzumabe e placebo, ambos versus a IFNB-1a 44.

Tabela 9. Heterogeneidade nas metanálises pareadas em comparações diretas da taxa anualizada de surto.

Comparação direta	Nº de estudos	HR (IC, 95%)	$I^2$
Alentuzumabe vs INFB-1a 44	3	0,44 (0,37; 0,53)	63,3%
Fingolimode vs placebo	2	0,49 (0,40; 0,59)	17,1%
Fumarato de dimetila vs placebo	2	0,51 (0,42; 0,62)	12,5%
Glatirâmer 20 vs placebo	3	0,64 (0,53; 0,77)	87,2%
INFB-1a 22 vs INFB-1a 44	2	1,15 (0,93; 1,43)	0,00%
INFB-1a 22 vs placebo	2	0,79 (0,64; 0,97)	81,6%
INFB-1a 30 vs placebo	2	0,79 (0,66; 0,95)	0,00%
Ocrelizumabe vs INFB-1a 44	2	0,55 (0,45; 0,67)	0,00%
Placebo vs INFB-1a 44	2	1,46 (1,19; 1,81)	56,9%
Ofatumumabe vs teriflunomida	2	0,45 (0,36; 0,56)	32,7%
Placebo vs teriflunomida	2	1,50 (1,25; 1,80)	0,00%

$I^2$ : Teste de heterogeneidade; INFB: betainterferona.

Fonte: Elaborada pelo autor

Nas comparações diretas na CDP6, o único resultado com heterogeneidade foi entre alentuzumabe versus a IFNB-1a 44, que foi classificada como heterogeneidade substancial (Tabela 10).

Tabela 10. Heterogeneidade nas metanálises pareadas em comparações diretas da progressão da incapacidade sustentada em 6 meses.

Comparação direta	Nº de estudos	HR (IC, 95%)	$I^2$
Alentuzumabe vs INFB-1a 44	3	1,87 (1,35; 2,47)	53,7%
Placebo vs Fumarato de dimetila	2	0,709 (0,51; 0,98)	0,00%
Placebo vs Fingolimode	2	0,67 (0,50; 0,89)	0,00%
Placebo vs INFB-1a 30	2	0,65 (0,47; 0,90)	0,00%
INFB-1a 44 vs Ocrelizumabe	2	0,60 (0,42; 0,86)	0,00%
Ofatumumabe vs Teriflunomida	2	1,47 (1,07; 2,07)	0,00%
Placebo vs Teriflunomida	2	0,79 (0,58; 1,08)	0,00%

$I^2$ : Teste de heterogeneidade; INFB: betainterferona.

Fonte: Elaborada pelo autor

A robustez das redes foi testada também pela análise de inconsistência, utilizando uma análise de divisão de nós (*node-splitting analysis*), definida como a diferença entre as evidências diretas e indiretas agrupadas para a comparação.

Os cruzamentos que proporcionaram uma comparação direta e indireta, geraram estimativas da metanálise em rede e um cálculo de incoerência desses resultados. Para a ARR (Tabela 11), nenhuma das comparações apresentou incoerência estatisticamente significativa.

Tabela 11. Análise de incoerência entre as metanálises direta, indireta e em rede da taxa anualizada de surtos.

Comparação	Estimativa direta	Estimativa indireta	Metanálise em rede	Incoerência
Fingolimode vs. glatirâmer 20	0,58 (0,39; 0,85)	0,74 (0,60; 0,91)	0,70 (0,59; 0,84)	0,2624
Fingolimode vs. INFB-1a 30	0,49 [0,34; 0,68]	0,55 [0,45; 0,69]	0,53 [0,44; 0,64]	0,5213
Fingolimode vs. placebo	0,49 [0,40; 0,59]	0,38 [0,29; 0,50]	0,45 [0,38; 0,53]	0,1638
Fumarato de dimetila vs. glatirâmer 20	0,76 [0,57; 1,00]	0,80 [0,60; 1,07]	0,78 [0,64; 0,95]	0,7944
Fumarato de dimetila vs. placebo	0,51 [0,42; 0,62]	0,38 [0,20; 0,73]	0,50 [0,42; 0,60]	0,4002
Glatirâmer 20 vs. glatirâmer 40	0,94 [0,72; 1,24]	0,98 [0,74; 1,30]	0,96 [0,79; 1,17]	0,8436
Glatirâmer 20 vs. INFB-1a 30	0,69 [0,49; 0,96]	0,78 [0,66; 0,92]	0,76 [0,65; 0,88]	0,5135
Glatirâmer 20 vs. INFB-1a 44	0,97 [0,74; 1,26]	0,95 [0,78; 1,16]	0,96 [0,82; 1,12]	0,9245
Glatirâmer 20 vs. INFB-1b 250	0,94 [0,75; 1,19]	0,94 [0,76; 1,17]	0,94 [0,81; 1,10]	0,9996
Glatirâmer 20 vs. placebo	0,64 [0,53; 0,77]	0,64 [0,55; 0,75]	0,64 [0,57; 0,72]	0,9919
Glatirâmer 40 vs. placebo	0,66 [0,51; 0,84]	0,68 [0,51; 0,92]	0,67 [0,55; 0,81]	0,8436
INFB-1a 22 vs. INFB-1a 44	1,15 [0,93; 1,43]	1,02 [0,73; 1,42]	1,11 [0,93; 1,33]	0,5349
INFB-1a 22 vs. INFB-1b 250	0,99 [0,76; 1,29]	1,20 [0,94; 1,54]	1,10 [0,91; 1,32]	0,2855
INFB-1a 22 vs. placebo	0,79 [0,64; 0,97]	0,66 [0,50; 0,88]	0,74 [0,63; 0,88]	0,3318
INFB-1a 30 vs. INFB-1a 44	1,19 [0,90; 1,56]	1,31 [1,06; 1,60]	1,26 [1,07; 1,49]	0,5791
INFB-1a 30 vs. INFB-1b 250	1,40 [1,01; 1,94]	1,19 [0,97; 1,45]	1,24 [1,05; 1,48]	0,3979
INFB-1a 30 vs. placebo	0,79 [0,66; 0,95]	0,90 [0,75; 1,09]	0,84 [0,74; 0,96]	0,3120
Placebo vs. INFB-1a 44	1,46 [1,19; 1,81]	1,52 [1,25; 1,86]	1,50 [1,29; 1,73]	0,7834
Teriflunomida vs. INFB-1a 44	1,18 [0,66; 2,11]	0,99 [0,78; 1,25]	1,01 [0,81; 1,26]	0,5726
INFB-1b 250 vs. placebo	0,66 [0,51; 0,86]	0,69 [0,57; 0,83]	0,68 [0,58; 0,79]	0,8213
Placebo vs. INF teriflunomida	1,50 [1,25; 1,80]	1,25 [0,69; 2,28]	1,48 [1,24; 1,76]	0,5726

INFB: betainterferona.

Fonte: Elaborada pelo autor

Na Tabela 12 é apresentado o cálculo de incoerência para a CDP6. As comparações entre glatirâmer 20 versus IFNB-1a 30, e IFNB-1a 30 versus IFNB-1a 44 apresentaram incoerência estatisticamente significativa, com a estimativa direta e indireta mostrando efeitos discrepantes.

Tabela 12. Análise de incoerência entre as metanálises direta, indireta e em rede da progressão da incapacidade sustentada.

Comparação	Estimativa direta	Estimativa indireta	Metanálise em rede	Incoerência
Glatirâmer 20 vs. INFB-1a 30	0,85 [0,57; 1,27]	1,06 [0,67; 1,68]	0,93 [0,69; 1,26]	0,4878
Glatirâmer 20 vs. INFB-1a 44	1,36 [0,85; 2,17]	0,57 [0,29; 1,13]	1,03 [0,70; 1,51]	0,0409
Placebo vs. glatirâmer 20	0,87 [0,54; 1,41]	0,64 [0,39; 1,03]	0,74 [0,53; 1,05]	0,3681
INFB-1a 30 vs. INFB-1a 44	0,70 [0,39; 1,27]	1,66 [0,94; 2,95]	1,10 [0,73; 1,66]	0,0409
Placebo vs. INFB-1a 30	0,65 [0,47; 0,90]	0,88 [0,49; 1,60]	0,70 [0,52; 0,93]	0,3681

INFB: betainterferona.

Fonte: Elaborada pelo autor

## 4.2 ANÁLISES DE SENSIBILIDADE

Em paralelo à análise de efeito aleatório produzida no caso base, foi realizada uma análise de sensibilidade utilizando efeito fixo para ambos os desfechos. Os resultados são apresentados na Figura 9 e confirmam a robustez dos dados sumarizados, com valores muito próximos aos apresentados na análise do caso base.

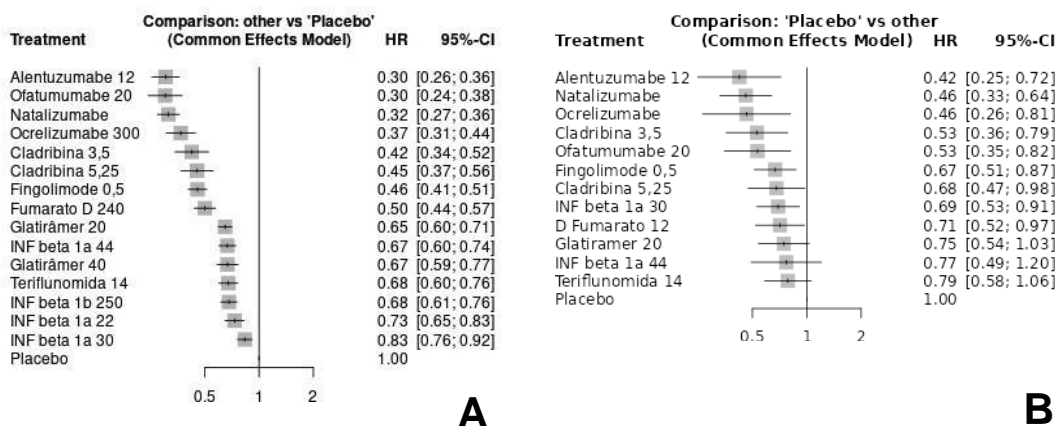


Figura 9. Gráficos de floresta do caso base com análise de efeito fixo dos medicamentos modificadores do curso da doença para os desfechos: taxa anualizada de surto (A) e progressão da incapacidade sustentada por 6 meses (B)

Fonte: Elaborada pelo autor

Os resultados para uma segunda análise de sensibilidade, na qual foram excluídos os estudos julgados com alto risco de viés, também foram consistentes com os resultados do caso base da ARR. Foi demonstrado que a exclusão dos estudos com alto risco de viés não impactou significativamente a estimativa de efeito da metanálise em rede. A análise foi do tipo efeito aleatório e os ECRs excluídos foram o ASSESS, BEYOND e INCOMIN. A rede permaneceu única, com todos os tratamentos incluídos (Apêndice G). No caso da CDP6, não foi realizada essa análise, pois nenhum estudo foi considerado com alto risco de viés.

Uma outra análise de sensibilidade foi conduzida para avaliar a influência da variável que apresentou associação estatística na metarregressão da ARR: o percentual de pacientes que realizaram tratamento prévio com MMCD incluídos nos ECRs. Alguns pressupostos foram necessários para definir os estudos que seriam retirados dessa análise.

Os percentuais foram os seguintes: (i) 0% de tratados, para os estudos que não incluíram os pacientes com tratamento prévio; (ii) quando o estudo informava o percentual de pacientes tratados em cada grupo, foi utilizado esse percentual; (iii) 100% de tratados, para os estudos que aceitaram esses pacientes, mas não apresentaram os quantitativos ou percentuais de tratados. Os estudos eliminados da análise foram aqueles que apresentaram percentual de pacientes tratados abaixo de 15%, o que representa o quartil 1 na distribuição de dados sobre pacientes com tratamento prévio. Os quatro estudos que não reportaram dados para esse desfecho, também foram excluídos na análise. A análise utilizada foi a de efeito aleatório.

Como resultado da análise, um tratamento foi eliminado, a IFN- $\beta$  1b 250, por falta de dados. Contudo, a rede não foi quebrada para os MMCD restantes, ou seja, havia ligações diretas ou indiretas entre os medicamentos (rede única). O resultado da análise foi consistente com o caso base e é apresentado na Tabela 13.

Tabela 13. Metanálise em rede sem estudos com heterogeneidade significativa observada na metarregressão, com análise efeito aleatório para taxa anualizada de surtos.

Medicamentos	HR	95%-CI	Valor de P
Ofatumumabe	0,30	[0,243; 0,375]	< 0,0001
Natalizumabe	0,32	[0,273; 0,362]	< 0,0001
Alentuzumabe	0,33	[0,259; 0,417]	< 0,0001
Ocrelizumabe	0,36	[0,295; 0,447]	< 0,0001
Cladribina 3,5	0,42	[0,343; 0,524]	< 0,0001
Cladribina 5,25	0,45	[0,370; 0,557]	< 0,0001
Fingolimode	0,46	[0,409; 0,520]	< 0,0001
Fumarato de dimetila	0,51	[0,442; 0,582]	< 0,0001
INFB-1a 44	0,66	[0,569; 0,761]	< 0,0001
Teriflunomida	0,68	[0,599; 0,763]	< 0,0001
Glatirâmer 20	0,69	[0,601; 0,785]	< 0,0001
INFB-1a 22	0,69	[0,581; 0,830]	< 0,0001
Glatirâmer 40	0,73	[0,574; 0,925]	0,0094
INFB-1a 30	0,85	[0,729; 0,995]	0,0439
Placebo	-	-	-

INFB: betainterferona.

Fonte: Elaborada pelo autor

Uma análise de sensibilidade da rede da CDP6 foi conduzida para avaliar a influência da variável que apresentou associação estatística na metarregressão, que foi a idade dos participantes dos ECRs. Os estudos retirados foram aqueles que apresentaram idade média fora do intervalo de cálculo dos *outliers* (menores que 34,5 anos e maiores que 40,6 anos). Os estudos excluídos foram o CAMMS223 e CARE- MS I.

Na Tabela 14 são apresentados os resultados dessa análise de sensibilidade

(efeito aleatório) da CDP6.

Tabela 14. Metanálise em rede sem estudos com heterogeneidade significativa observada na metarregressão, com análise efeito aleatório para progressão da incapacidade sustentada em 6 meses.

Medicamentos	HR	95%-CI	Valor de P
Alentuzumabe	0,45	[0,251; 0,793]	0,006
Natalizumabe	0,46	[0,330; 0,641]	0,000
Ocrelizumabe	0,46	[0,265; 0,814]	0,007
Cladribina 3,5	0,53	[0,358; 0,785]	0,002
Ofatumumabe	0,53	[0,349; 0,815]	0,004
Fingolimode	0,67	[0,512; 0,873]	0,003
Cladribina 5,25	0,68	[0,473; 0,977]	0,037
INFB-1a 30	0,69	[0,529; 0,911]	0,009
Fumarato de dimetila	0,71	[0,520; 0,970]	0,032
Glatirâmer 20	0,75	[0,540; 1,031]	0,076
INFB-1a 44	0,77	[0,492; 1,205]	0,252
Teriflunomida	0,79	[0,584; 1,058]	0,113
Placebo	-	-	-

INFB: betainterferona.

Fonte: Elaborada pelo autor

#### 4.3 CERTEZA DO CONJUNTO DAS EVIDÊNCIAS

Os resultados da análise do conjunto das evidências da ARR e da CDP6 na comparação da rede, pelo método do GRADE para metanálise em rede, são apresentados no Quadro 8 e 9, respectivamente. Os medicamentos foram colocados na ordem do ranqueamento na comparação com o placebo.

Na análise da ARR, quatro comparações de rede apresentaram alta certeza da evidência: cladribina 3,5 e 5,25, fingolimode e fumarato de dimetila. Esse resultado significa que se confia que o resultado apresentado está realmente presente no uso do medicamento frente ao placebo. Outras cinco comparações em rede apresentaram certeza moderada no conjunto de evidências, duas por risco de viés (INFB-1a 44 e glatirâmer 30), uma por evidência indireta (natalizumabe), uma por intransitividade (ofatumumabe) e uma por imprecisão. O alentuzumabe e o ocrelizumabe apresentaram baixa confiança no conjunto de evidências, as duas penalizadas por risco de viés e intransitividade.

As últimas quatro tecnologias, o glatirâmer 40 e as IFNBs 1a 22, 1a 30 e 1b 250, apresentaram muito baixa certeza no conjunto de evidências, revelando uma incerteza se o verdadeiro efeito do medicamento versus o placebo é aquele apresentado.

Em uma abordagem minimamente contextualizada, deve-se definir o limiar que representa a diferença mínima importante considerada na eficácia da tecnologia. Foi

estabelecido então que 20% de redução da ARR, frente ao placebo, seria a divisão entre um efeito considerado trivial e um efeito importante<sup>93,94</sup>. De acordo com o resultado apresentado por quatro tecnologias, o intervalo de confiança cruzou esse limiar de 20% de efeito mínimo, apresentando eficácia inferior a esse percentual. Esse resultado gerou a penalização por imprecisão para as IFNBs 1a 22 e 30, teriflunomida e glatirâmer 40, sendo essas duas últimas um cruzamento limítrofe do limiar (eficácia de 19%).

Na análise da ferramenta GRADE para metanálise em rede do desfecho da CDP6, apenas o natalizumabe e a cladribina 3,5 apresentaram alta certeza da evidência. Seis comparações em rede apresentaram certeza moderada no conjunto de evidências, uma por intransitividade (ofatumumabe), e todas as outras cinco por cruzarem o limiar da diferença mínima importante estipulado para o desfecho de CDP6 (15%). As tecnologias restantes apresentaram baixa certeza no conjunto de evidências: alentuzumabe, ocrelizumabe, IFNBs 1a 30 e IFNBs 1a 44. Essas duas últimas, além de risco de viés ou de evidência indireta, foram penalizadas também por cruzar o limiar de diferença mínima importante.

As avaliações da confiança no conjunto de evidências de toda a rede, envolvendo as comparações diretas e indiretas com o placebo, e motivos das penalizações são apresentadas no Apêndice H.

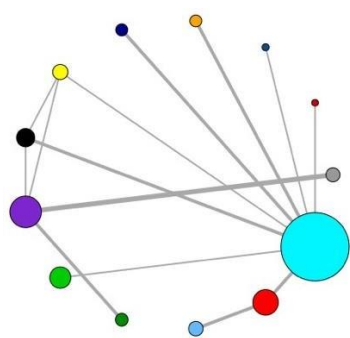


Quadro 8. Sumário dos Resultados da metanálise em rede frequentista para a taxa anualizada de surto.

BENEFÍCIOS							
<p><b>Estimativa de efeitos, intervalo de confiança e certeza do conjunto de evidências para tratamento medicamentoso com modificadores do curso da doença para pacientes com esclerose múltipla remitente recorrente.</b></p> <p><b>Paciente ou População:</b> Pacientes adultos com esclerose múltipla remitente recorrente</p> <p><b>Intervenção:</b> Medicamentos modificadores do curso da doença</p> <p><b>Comparador (referência):</b> Placebo</p> <p><b>Desfecho:</b> Taxa anualizada de surtos</p>							
Total de estudos: 33 estudos Total de participantes: 22.834	Efeito Relativo da rede HR (95% IC)	Efeito absoluto antecipado (95% IC)			Certeza da evidência	Ranking* (P-score)	
		Com Placebo	Com intervenção	Diferença			
Alentuzumabe	0,30 (0,24 a 0,37)	1,35 surtos/ano	0,40 surtos/ano	A diferença média foi de 0,95 a melhor (0,85 melhor a 1,03 melhor)	⊕⊕⊕⊕ Baixa ♦#	0,940	
Ofatumumabe	0,30 (0,23 a 0,40)	1,35 surtos/ano	0,41 surtos/ano	A diferença média foi de 0,94 a melhor (0,81 melhor a 1,04 melhor)	⊕⊕⊕⊕ Moderada #	0,920	
Natalizumabe	0,32 (0,25 a 0,40)	1,35 surtos/ano	0,43 surtos/ano	A diferença média foi de 0,92 a melhor (0,81 melhor a 1,01 melhor)	⊕⊕⊕⊕ Moderada!	0,900	
Ocrelizumabe	0,37 (0,29 a 0,47)	1,35 surtos/ano	0,50 surtos/ano	A diferença média foi de 0,85 a melhor (0,71 melhor a 0,96 melhor)	⊕⊕⊕⊕ Baixa ♦#	0,793	
Cladribina 3,5	0,42 (0,32 a 0,56)	1,35 surtos/ano	0,57 surtos/ano	A diferença média foi de 0,78 a melhor (0,59 melhor a 0,92 melhor)	⊕⊕⊕⊕ Alta	0,699	
Fingolimode	0,45 (0,38 a 0,53)	1,35 surtos/ano	0,61 surtos/ano	A diferença média foi de 0,74 a melhor (0,64 melhor a 0,83 melhor)	⊕⊕⊕⊕ Alta	0,653	
Cladribina 5,25	0,45 (0,34 a 0,60)	1,35 surtos/ano	0,61 surtos/ano	A diferença média foi de 0,85 a melhor (0,62 melhor a 1,02 melhor)	⊕⊕⊕⊕ Alta	0,643	
Fumarato de dimetila	0,50 (0,41 a 0,60)	1,35 surtos/ano	0,67 surtos/ano	A diferença média foi de 0,68 a melhor (0,54 melhor a 0,79 melhor)	⊕⊕⊕⊕ Alta	0,577	
Glatirâmer 20	0,64 (0,57 a 0,72)	1,35 surtos/ano	0,86 surtos/ano	A diferença média foi de 0,49 a melhor (0,38 melhor a 0,58 melhor)	⊕⊕⊕⊕ Moderada ♦	0,386	
Glatirâmer 40	0,67 (0,55 a 0,81)	1,35 surtos/ano	0,90 surtos/ano	A diferença média foi de 0,45 a melhor (0,26 melhor a 0,61 melhor)	⊕⊕⊕⊕ Muito baixa ♦!§	0,319	
INFB-1a 44	0,67 (0,58 a 0,77)	1,35 surtos/ano	0,90 surtos/ano	A diferença média foi de 0,45 a melhor (0,31 melhor a 0,57 melhor)	⊕⊕⊕⊕ Moderada ♦	0,318	
Teriflunomida	0,68 (0,57 a 0,81)	1,35 surtos/ano	0,91 surtos/ano	A diferença média foi de 0,44 a melhor (0,26 melhor a 0,58 melhor)	⊕⊕⊕⊕ Moderada §	0,299	
INFB-1b 250	0,68 (0,58 a 0,79)	1,35 surtos/ano	0,92 surtos/ano	A diferença média foi de 0,43 a melhor (0,29 melhor a 0,56 melhor)	⊕⊕⊕⊕ Muito baixa ♦!¶	0,298	
INFB-1a 22	0,74 (0,63 a 0,88)	1,35 surtos/ano	1,00 surtos/ano	A diferença média foi de 0,35 a melhor (0,16 melhor a 0,50 melhor)	⊕⊕⊕⊕ Muito baixa ♦!§	0,178	
INFB-1a 30	0,84 (0,74 a 0,96)	1,35 surtos/ano	1,14 surtos/ano	A diferença média foi de 0,21 a melhor (0,05 melhor a 0,35 melhor)	⊕⊕⊕⊕ Muito baixa ♦!§	0,077	
Placebo	Referencial	Não estimado	Não estimado	Não estimado	Referencial	0,000	
<p>HR: hazard ratio; IC: intervalo de confiança INFB: betainterferona  Na geometria da rede, as linhas representam as comparações diretas.  * Resultado do ranqueamento apresentado pelo P-score no modelo de efeito aleatório.  ! Risco de viés; ! Evidência indireta; ¶ Inconsistência; # Intransitividade; § Imprecisão</p>							
<p><b>Graus de evidência do Grupo de Trabalho GRADE (ou certeza na evidência)</b>  <b>Alta qualidade:</b> Estamos muito confiantes de que o verdadeiro efeito está próximo da estimativa do efeito  <b>Qualidade moderada:</b> Estamos moderadamente confiantes na estimativa do efeito: É provável que o verdadeiro efeito esteja próximo da estimativa do efeito, mas existe a possibilidade de ser substancialmente diferente  <b>Baixa qualidade:</b> Nossa confiança na estimativa do efeito é limitada: A efeito verdadeiro pode ser substancialmente diferente da estimativa do efeito  <b>Qualidade muito baixa:</b> temos muito pouca confiança na estimativa do efeito: o efeito real provavelmente será substancialmente diferente da estimativa do efeito</p>							

Fonte: Elaborado pelo autor

Quadro 9. Sumário dos Resultados da metanálise em rede frequentista para a progressão da incapacidade sustentada em 6 meses.

BENEFÍCIOS							
<p><b>Estimativa de efeitos, intervalo de confiança e certeza do conjunto de evidências para tratamento medicamentoso com modificadores do curso da doença para pacientes com esclerose múltipla remitente recorrente.</b></p> <p><b>Paciente ou População:</b> Pacientes adultos com esclerose múltipla remitente recorrente</p> <p><b>Intervenção:</b> Medicamentos modificadores do curso da doença</p> <p><b>Comparador (referência):</b> Placebo</p> <p><b>Desfecho:</b> Progressão da incapacidade sustentada por 6 meses</p> 							
Total de estudos: 20 estudos Total de participantes: 15.293	Efeito Relativo da rede HR (95% IC)	Efeito absoluto antecipado (95% IC)			Certeza da evidência	Ranking* (P-score)	
		Com Placebo	Com intervenção	Diferença			
● Alentuzumabe	0,42 (0,24 a 0,73)	1000 progressões/ano	418 progressões/ano	A diferença média foi de 582 a menos (760 a menos a 272 a menos)	⊕⊕○○ Baixa †	0,876	
● Natalizumabe	0,46 (0,23 a 0,66)	1000 progressões/ano	460 progressões/ano	A diferença média foi de 540 a menos (679 a menos a 341 a menos)	⊕⊕⊕⊕ Alta	0,841	
● Ocrelizumabe	0,46 (0,26 a 0,83)	1000 progressões/ano	461 progressões/ano	A diferença média foi de 539 a menos (743 a menos a 173 a menos)	⊕⊕○○ Baixa †#	0,802	
● Cladribina 3,5	0,53 (0,35 a 0,80)	1000 progressões/ano	530 progressões/ano	A diferença média foi de 470 a menos (651 a menos a 196 a menos)	⊕⊕⊕⊕ Alta	0,711	
● Ofatumumabe	0,53 (0,34 a 0,84)	1000 progressões/ano	534 progressões/ano	A diferença média foi de 466 a menos (658 a menos a 165 a menos)	⊕⊕⊕○ Moderada #	0,706	
● Fingolimode	0,67 (0,50 a 0,89)	1000 progressões/ano	669 progressões/ano	A diferença média foi de 331 a menos (497 a menos a 111 a menos)	⊕⊕⊕○ Moderada §	0,458	
● Cladribina 5,25	0,68 (0,46 a 1,00)	1000 progressões/ano	680 progressões/ano	A diferença média foi de 320 a menos (539 a menos a 2 a mais)	⊕⊕⊕○ Moderada §	0,437	
● INFB-1a 30	0,70 (0,52 a 0,93)	1000 progressões/ano	695 progressões/ano	A diferença média foi de 305 a menos (477 a menos a 75 a menos)	⊕⊕○○ Baixa †§	0,413	
● Fumarato de dimetila	0,71 (0,51 a 0,98)	1000 progressões/ano	709 progressões/ano	A diferença média foi de 291 a menos (489 a menos a 16 a menos)	⊕⊕⊕○ Moderada §	0,381	
● Glatirâmer 20	0,74 (0,53 a 1,04)	1000 progressões/ano	744 progressões/ano	A diferença média foi de 256 a menos (470 a menos a 45 a mais)	⊕⊕⊕○ Moderada §	0,314	
● INFB-1a 44	0,76 (0,48 a 1,22)	1000 progressões/ano	764 progressões/ano	A diferença média foi de 236 a menos (521 a menos a 219 a mais)	⊕⊕○○ Baixa †§	0,286	
● Teriflunomida	0,79 (0,58 a 1,08)	1000 progressões/ano	787 progressões/ano	A diferença média foi de 213 a menos (425 a menos a 76 a mais)	⊕⊕⊕○ Moderada §	0,254	
● Placebo	Referencial	Não estimado	Não estimado	Não estimado	Referencial	0,022	
<p>HR: hazard ratio; IC: intervalo de confiança; INFB: betainterferona Na geometria da rede, as linhas representam as comparações diretas. * Resultado do ranqueamento apresentado pelo P-score no modelo de efeito aleatório. † Risco de viés; † Evidência indireta; † Inconsistência; # Intransitividade; § Imprecisão</p>							
<p><b>Graus de evidência do Grupo de Trabalho GRADE (ou certeza na evidência)</b>  <b>Alta qualidade:</b> Estamos muito confiantes de que o verdadeiro efeito está próximo da estimativa do efeito  <b>Qualidade moderada:</b> Estamos moderadamente confiantes na estimativa do efeito: É provável que o verdadeiro efeito esteja próximo da estimativa do efeito, mas existe a possibilidade de ser substancialmente diferente  <b>Baixa qualidade:</b> Nossa confiança na estimativa do efeito é limitada: A efeito verdadeiro pode ser substancialmente diferente da estimativa do efeito  <b>Qualidade muito baixa:</b> temos muito pouca confiança na estimativa do efeito: o efeito real provavelmente será substancialmente diferente da estimativa do efeito</p>							

Fonte: Elaborado pelo autor

#### 4.4 UTILIDADES

A busca foi realizada na base de dados Medline (via PubMed) e no ScharrHud<sup>95</sup> e resultou na identificação de 69 estudos, dentre os quais cinco eram duplicatas. Após a triagem por títulos e resumos, restaram 28 para leitura do texto completo e que, ao fim, resultou em seis estudos incluídos. A estratégia de busca utilizada e o fluxograma PRISMA de seleção dos estudos encontram-se no Apêndice I.

Entre os seis estudos, priorizou-se selecionar preferencialmente aquele que tivesse utilizado o questionário do Euroqol valorado no Brasil (EQ-5D-3L), com exigência de estimativa de utilidades para cada faixa do EDSS, avaliada em pacientes com EMRR e EMSP. Entre eles, o estudo de Orme (2007)<sup>96</sup>, um estudo transversal britânico que mediu os valores das utilidades por meio de questionários enviados para 12.968 pacientes, pelo correio, foi o que apresentou os dados de forma mais completa. Foram medidos os valores de desutilidade para cada estado da EDSS, a desutilidade para a EMSP e a desutilidade de um surto recente. A idade média dos pacientes desse estudo foi de 51 anos.

Um estudo de custos e carga da doença foi realizado no Brasil, e capturou os dados de utilidade para cada estado de EDSS e para surtos de uma população brasileira, mas não apresentou os IC e as desutilidades para EMSP<sup>97</sup>. O EQ-5D-3L foi utilizado em uma amostra de 694 pacientes, com idade média de 40,8 anos. Esse estudo foi o escolhido para o uso dos dados das utilidades e desutilidade de um surto, por apresentar dados nacionais valorados pelo instrumento indicado. Os dados do estudo de Orme (2007)<sup>96</sup> foram utilizados para calcular um erro padrão que depois foi aplicado em um IC da utilidade nacional, de cada estado do EDSS e surto. A desutilidade para pacientes com EMSP desse estudo também foi utilizada, dada a falta de informação no estudo brasileiro. Para que os dados fossem ajustados para a idade média de entrada do modelo (36,8 anos), um fator multiplicador foi calculado de acordo com a utilidade basal para essa idade, e aplicado às utilidades apresentadas no estudo nacional. A utilidade basal de um paciente na idade de entrada no modelo foi obtida por meio de uma interpolação linear entre as idades de 40 e 45 anos das normas do EQ-5D da população brasileira<sup>98</sup>. Os dados de utilidade no modelo são apresentados na Tabela 15.

Tabela 15. Valores de utilidade para pacientes com esclerose múltipla de acordo com os estados da escala EDSS e surto.

EDSS	Utilidade	Utilidade Limite inferior	Utilidade Limite superior
<b>basal</b>		-	-
<b>0</b>	0,827	0,739	0,915
<b>1</b>	0,727	0,633	0,821
<b>2</b>	0,652	0,558	0,745
<b>3</b>	0,577	0,476	0,679
<b>4</b>	0,502	0,409	0,596
<b>5</b>	0,501	0,409	0,593
<b>6</b>	0,467	0,374	0,560
<b>7</b>	0,451	0,355	0,548
<b>8</b>	0,206	0,108	0,305
<b>9</b>	-0,039	-0,184	0,107
<b>EMSP</b>	-0,046	-0,077	-0,015
<b>surto</b>	-0,092	-0,117	-0,067

\* Desutilidade calculada com a diferença entre a utilidade de um estado para a utilidade basal.

Fonte: Elaborada pelo autor

#### 4.5 MODELO DE CUSTO-UTILIDADE

A avaliação econômica foi realizada por meio do modelo de custo-utilidade delineado conforme apresentado no Apêndice B.

##### 4.5.1 Análise do caso base

Na análise do caso base foram apresentados ICERs de todos os comparadores para os quais havia eficácia, tanto do ARR, quanto da progressão pelo CDP6. Não foi possível incluir no modelo a IFNB-1b 250, devido à falta de estimativa da eficácia frente ao placebo, na metanálise da CDP6. O glatirâmer 40 e a IFNB-1a 22 foram incluídos considerando uma paridade do HR do glatirâmer 20 e da IFNB-1a 44, respectivamente.

Todos os MMCD tiveram seus custos estimados e foram ordenados em ordem crescente, do menor para o maior custo. A teriflunomida foi a primeira da lista, com o custo de R\$ 1.095,00 por ano. O medicamento mais caro foi o ocrelizumabe, com um custo de R\$ 119.432,92, somado ao custo da infusão de R\$ 182,60 no primeiro ano, e R\$ 121,73 nos anos subsequentes, conforme observado no item 16.2 do Apêndice B.

Na análise realizada, os MMCD foram comparados em conjunto, seguindo a sequência do ordenamento apresentado por custos, conforme explicação do item 1.2 do Apêndice C. As terapias foram comparadas par a par, para o descarte das terapias dominadas (custo maior com menor qualidade de vida). Assim, a teriflunomida, estratégia mais barata, foi comparada com o fumarato de dimetila, segundo mais barato. O fumarato foi comparado com o fingolimode, terceiro mais barato da lista, e assim sucessivamente.

A primeira estratégia da lista não pode ser descartada, pois é quem tem o menor custo. Da mesma forma, a estratégia que oferecer maior efetividade (QALY), também não. A Tabela 16 apresenta as terapias e seus QALYs, ordenadas pelo seu custo.

Tabela 16. Identificação e ordenamento das estratégias por custo crescente

<b>Estratégias</b>	<b>Custo</b>	<b>QALY</b>
Teriflunomida	R\$ 25.562,67	5,240
Fumarato de dimetila	R\$ 37.796,96	5,401
Fingolimode	R\$ 65.820,44	5,532
Cladribina 3,5	R\$ 95.360,07	6,164
Glatirâmer 40	R\$ 95.948,87	5,350
Betainterferona 1a30	R\$ 111.848,32	5,405
Betainterferona 1a22	R\$ 115.747,20	5,305
Alentuzumabe	R\$ 116.465,38	6,871
Betainterferona 1a44	R\$ 121.377,14	5,319
Cladribina 5,25	R\$ 130.125,63	5,607
Ofatumumabe	R\$ 162.628,86	5,942
Natalizumabe	R\$ 175.758,87	6,386
Glatirâmer 20	R\$ 234.911,81	5,358
Ocrelizumabe	R\$ 740.508,29	6,314

Fonte: Elaborada pelo autor

Na Tabela 17, na comparação da coluna de QALY, frente à estratégia da linha anterior, todas as INFBs e glatirâmeres, ofatumumabe, natalizumabe, cladribina 5,25 e ocrelizumabe foram consideradas tecnologias dominadas. Entre as tecnologias que restaram, foi realizada uma comparação par a par, calculando o custo e QALY incrementais, além do ICER.

Tabela 17. Identificação e descarte das estratégias dominadas

Estratégias	Custo	QALY	Custo incremental	QALY incremental	ICER
Teriflunomida	R\$ 25.562,67	5,2396	-	-	-
Fumarato de dimetila	R\$ 37.796,96	5,4009	R\$ 12.234,29	0,161	R\$ 75.818,20
Fingolimode	R\$ 65.820,44	5,5321	R\$ 40.257,77	0,293	R\$ 137.606,99
Cladribina 3,5	R\$ 95.360,07	6,1636	R\$ 69.797,40	0,924	R\$ 75.530,30
Glatirâmer 40	R\$ 95.948,87	5,3499	Dominada	Dominada	Dominada
Betainterferona 1a30	R\$ 111.848,32	5,4050	Dominada	Dominada	Dominada
Betainterferona 1a22	R\$ 115.747,20	5,3046	Dominada	Dominada	Dominada
Alentuzumabe	R\$ 116.465,38	6,8714	R\$ 90.902,71	1,632	R\$ 55.705,05
Betainterferona 1a44	R\$ 121.377,14	5,3193	Dominada	Dominada	Dominada
Cladribina 5,25	R\$ 130.125,63	5,6070	Dominada	Dominada	Dominada
Ofatumumabe	R\$ 162.628,86	5,9418	Dominada	Dominada	Dominada
Natalizumabe	R\$ 175.758,87	6,3863	Dominada	Dominada	Dominada
Glatirâmer 20	R\$ 234.911,81	5,3582	Dominada	Dominada	Dominada
Ocrelizumabe	R\$ 740.508,29	6,3136	Dominada	Dominada	Dominada

Fonte: Elaborada pelo autor

Na etapa seguinte, o ICER de uma estratégia foi comparado com o da estratégia anterior, para o descarte por dominância estendida (item 1.2, Apêndice C). Com o descarte das estratégias dominadas, sobraram apenas a teriflunomida, fumarato de dimetila, fingolimode, cladribina 3,5 e alentuzumabe. Ao fim da etapa de descarte de tecnologias com dominância estendida, só restaram a estratégia com menor custo e a estratégia com maior efetividade, sendo o ICER do alentuzumabe em comparação com a teriflunomida de R\$ 55.705,05/QALY (Tabela 18).

Tabela 18. Valores incrementais finais depois de identificar e descartar estratégias com dominância estendida

Estratégias	Custo	QALY	Custo incremental	QALY incremental	ICER
Teriflunomida	R\$ 25.562,67	5,2396	-	-	-
Fumarato de dimetila	R\$ 37.796,96	5,4009		Dominância estendida	
Fingolimode	R\$ 65.820,44	5,5321		Dominância estendida	
Cladribina 3,5	R\$ 95.360,07	6,1636		Dominância estendida	
Glatirâmer 40	R\$ 95.948,87	5,3499	Dominada	Dominada	Dominada
Betainterferona 1a30	R\$ 111.848,32	5,4050	Dominada	Dominada	Dominada
Betainterferona 1a22	R\$ 115.747,20	5,3046	Dominada	Dominada	Dominada
Alentuzumabe	R\$ 116.465,38	6,8714	R\$ 90.902,71	1,632	R\$ 55.705,05
Betainterferona 1a44	R\$ 121.377,14	5,3193	Dominada	Dominada	Dominada
Cladribina 5,25	R\$ 130.125,63	5,6070	Dominada	Dominada	Dominada
Ofatumumabe	R\$ 162.628,86	5,9418	Dominada	Dominada	Dominada
Natalizumabe	R\$ 175.758,87	6,3863	Dominada	Dominada	Dominada
Glatirâmer 20	R\$ 234.911,81	5,3582	Dominada	Dominada	Dominada
Ocrelizumabe	R\$ 740.508,29	6,3136	Dominada	Dominada	Dominada

Fonte: Elaborada pelo autor

Na análise de benefício líquido, o NMB é calculado considerando a diferença do valor de ganho em saúde frente ao custo estimado no modelo. Quando positivo, indica que a intervenção é custo-efetiva em comparação com a alternativa no limiar de disposição a pagar determinado. O NHB é calculado pela diferença do que se perde em QALYs, de acordo com o limiar de custo-efetividade e o custo da estratégia, frente ao ganho em QALY estipulado no modelo. Quando positivo, implica que a saúde geral da população aumentaria como resultado da nova intervenção <sup>99</sup>.

O limiar de disposição a pagar aprovado no Brasil, pelo Ministério da Saúde é de R\$40.000,00/QALY <sup>100</sup>. O valor do limiar é multiplicado pelo ganho de QALY de cada tecnologia, revelando o valor monetário para obter aquele benefício em saúde. A diferença entre o custo monetário e esse valor do ganho em saúde é o NMB. A perda em saúde (QALYs) é calculada pela divisão do custo da terapia sobre o limiar de custo-efetividade. A diferença entre o ganho em QALYs no modelo e essa previsão de perda é o NHB. A Tabela 19 apresenta esses cálculos para a obtenção do NMB e do NHB no modelo.

Tabela 19. Análise de benefício líquido dos medicamentos modificadores do curso da doença

Estratégias	Benefício		Custo		Benefício líquido	
	Ganho em saúde (QALYs)	Valor monetário do ganho em saúde	Custo monetário	Perda em saúde (QALYs)	NHB (QALYs)	NMB
Ocrelizumabe	6,314	R\$ 252.545,11	R\$ 740.508,29	18,513	-12,199	-R\$ 487.963,180
Cladribina 5,25	5,358	R\$ 214.326,82	R\$ 234.911,81	5,873	-0,515	-R\$ 20.584,988
Glatirâmer 20	5,942	R\$ 237.671,96	R\$ 162.628,86	4,066	1,876	R\$ 75.043,093
Cladribina 3,5	6,386	R\$ 255.450,62	R\$ 175.758,87	4,394	1,992	R\$ 79.691,743
Ofatumumabe	5,319	R\$ 212.772,92	R\$ 121.377,14	3,034	2,285	R\$ 91.395,784
Natalizumabe	5,607	R\$ 224.280,31	R\$ 130.125,63	3,253	2,354	R\$ 94.154,675
Betainterferona 1a44	5,305	R\$ 212.183,42	R\$ 115.747,20	2,894	2,411	R\$ 96.436,219
Betainterferona 1a22	5,405	R\$ 216.200,41	R\$ 111.848,32	2,796	2,609	R\$ 104.352,093
Betainterferona 1a30	5,350	R\$ 213.994,43	R\$ 95.948,87	2,399	2,951	R\$ 118.045,557
Glatirâmer 40	6,164	R\$ 246.545,97	R\$ 95.360,07	2,384	3,780	R\$ 151.185,901
Fingolimode	5,532	R\$ 221.284,29	R\$ 65.820,44	1,646	3,887	R\$ 155.463,853
Alentuzumabe	6,871	R\$ 274.856,35	R\$ 116.465,38	2,912	3,960	R\$ 158.390,967
Fumarato de dimetila	5,401	R\$ 216.036,59	R\$ 37.796,96	0,945	4,456	R\$ 178.239,627
Teriflunomida	5,240	R\$ 209.582,05	R\$ 25.562,67	0,639	4,600	R\$ 184.019,378

Fonte: Elaborada pelo autor

Como nessa análise de benefício líquido não há a comparação de custo-efetividade frente a outra tecnologia diretamente, o cálculo se dá por meio da comparação do que se deveria ganhar em utilidade, de acordo com o gasto, e do que realmente se obteve em utilidade. Neste caso, a teriflunomida foi a que apresentou o maior NHB e NMB.

Em segundo lugar ficou o fumarato de dimetila e em terceiro o alentuzumabe. Os

únicos MMCD que apresentaram NHB e NMB negativos foram o ocrelizumabe e a cladribina 5,25.

A Figura 10 apresenta os gráficos com as curvas do número de pacientes que estavam em tratamento, sem tratamento na EMRR, EMSP e que morriam com o passar dos ciclos.

De acordo com os gráficos, os pacientes que usaram o alentuzumabe foram os que ficaram mais tempo em tratamento, e os que apresentaram menor quantidade de pacientes nos estados de EMSP. Ao fim da coorte do alentuzumabe, ainda havia poucos pacientes vivos e alguns em tratamento. Nenhum outro MMCD apresentou essas duas situações em conjunto, mas a cladribina 3,5, o natalizumabe, o ofatumumabe e o ocrelizumabe também apresentaram pacientes vivos ao fim do acompanhamento no horizonte de 63 ciclos. Destes últimos, com exceção do ofatumumabe que já não tinha ninguém mais tratando no ciclo 49, os outros mantinham pacientes em tratamento pelo menos até o ciclo 58.

Por outro lado, os piores resultados apresentados em número de pacientes em tratamento ocorreram para teriflunomida, fumarato de dimetila, fingolimode, glatirâmer (40 e 20), e IFNB-1a (22 e 44) que tinham menos que 20% da amostra em tratamento antes do 10º ciclo. Todos esses MMCD, além da IFNB-1a 30, apresentaram pelo menos 50% de óbitos na coorte no 33º ciclo.



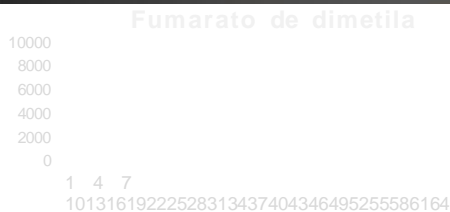
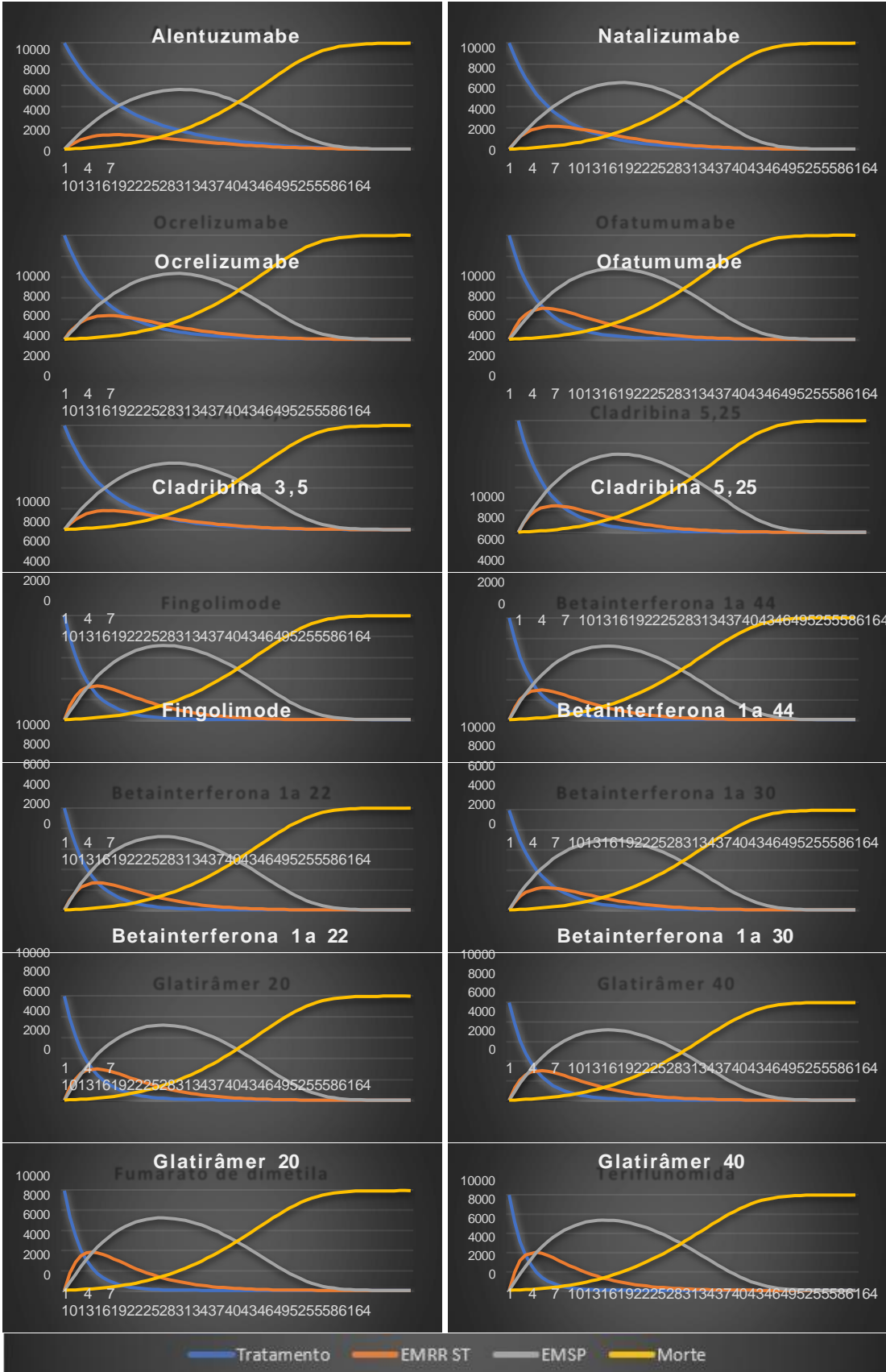


Figura 10. Gráficos de curvas de coortes de pacientes com esclerose múltipla recorrente remitente em tratamento, sem tratamento, secundária progressiva e de óbito (número de pacientes por ciclo).

Fonte: Elaborada pelo autor

A teriflunomida foi o MMCD que teve o ápice da curva nos de pacientes com EMSP (maior número de pacientes) mais cedo (18º ciclo, 7365 pacientes). O fumarato de dimetila, fingolimode, IFNBs e glatirâmeres tiveram o ápice da curva todos no 19º ciclo e com pelo menos 70% dos pacientes com EMSP naquele momento. Isso revela que esses pacientes apresentariam pior qualidade de vida mais precocemente que os pacientes que faziam uso dos anticorpos monoclonais e da cladribina.

#### **4.5.2 Análise de sensibilidade determinística**

Para a análise de sensibilidade determinística (ASD) os parâmetros que variaram foram as utilidades do modelo, custos do medicamento e HR da ARR e da CDP6. Como a análise de várias estratégias em conjunto, com várias tecnologias descartadas por dominância, fica impossível de apresentar um gráfico de tornado com o resultado da ASD.

A análise apresentada é de cada MMCD em separado, mas de acordo com uma avaliação do NMB. No geral, os parâmetros que mais influenciaram na variação do NMB foram o custo do medicamento, o HR de progressão do medicamento e utilidades dos estados 1, 2, 6, 8 e 9 de EMRR, além da utilidade da EMSP, embora a ordem de influência variasse a depender do medicamento. A Figura 11 mostra alguns gráficos de tornado das ASDs de alguns dos MMCD. Os gráficos de tornado ilustrados foram do alentuzumabe, da cladribina 3,5, do ocrelizumabe, do natalizumabe e da teriflunomida.

O custo do medicamento avaliado foi o principal parâmetro que influenciou no resultado do NMB em 10 dos 14 MMCD. O ocrelizumabe foi o que apresentou o resultado da análise com praticamente um só parâmetro influenciando no NMB, o custo da terapia (Figura 11C). Já o custo da teriflunomida (Figura 11E), influenciou muito pouco no resultado do NMB.

Em três situações (fumarato de dimetila, fingolimode e teriflunomida) o parâmetro que apresentou maior influência no resultado do NMB foi a utilidade do estado 9 de EDSS de pacientes com EMRR. Apenas com o alentuzumabe que o HR de progressão foi considerado o parâmetro mais influente (Figura 11A).

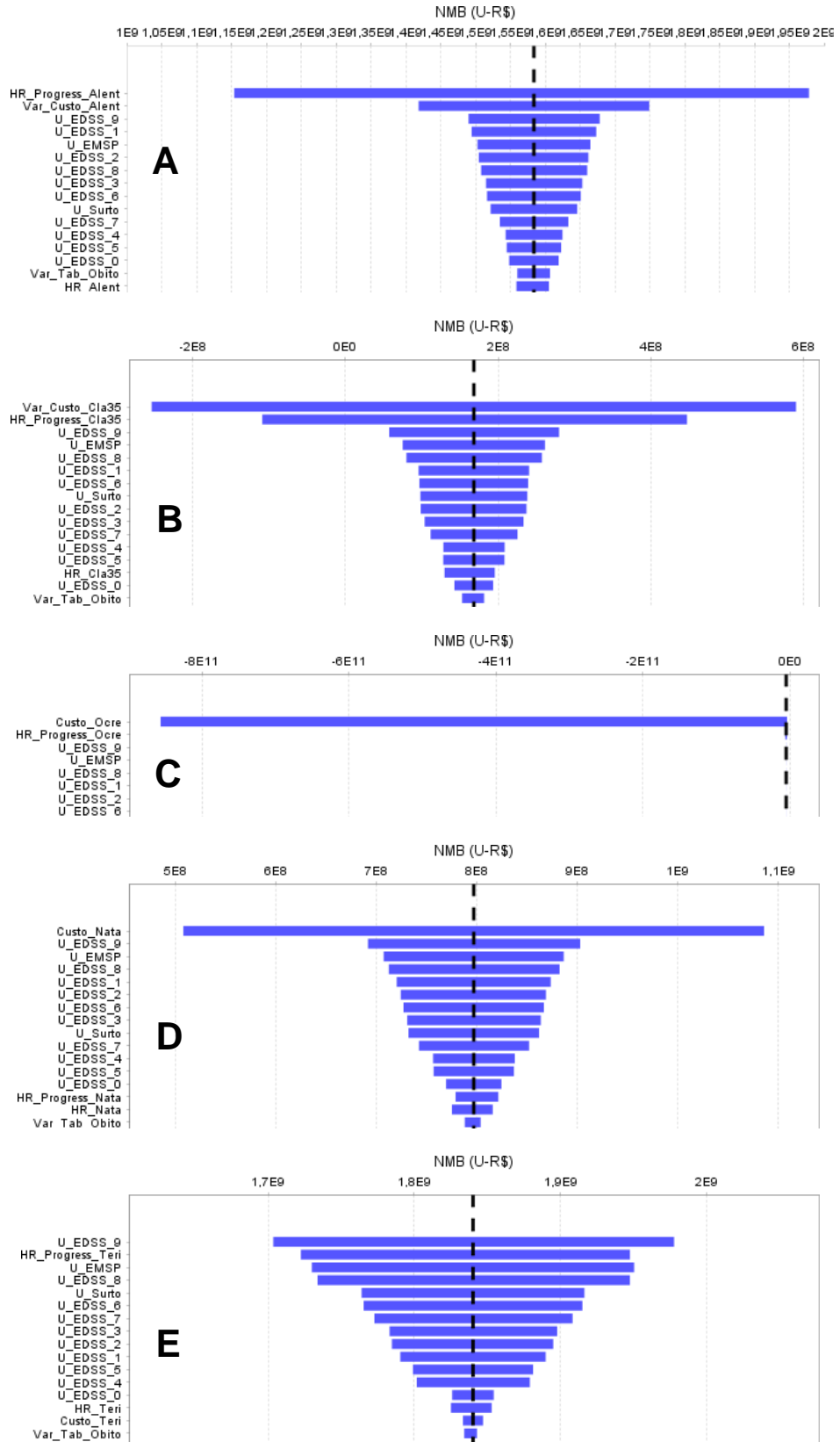


Figura 11. Gráficos de tornado da análise de sensibilidade determinística do NMB para A) alentuzumabe; B) cladribina 3,5; C) ocrelizumabe; D) natalizumabe; e E) teriflunomida. Fonte: Elaborada pelo autor

### 4.5.3 Análise de sensibilidade probabilística

Para dirimir as incertezas estatísticas de alguns parâmetros-chave, uma análise de sensibilidade probabilística (ASP) foi realizada. Os parâmetros-chave variados foram os custos dos medicamentos (predominantes frente aos outros custos), os HRs da CDP6, e as utilidades do modelo. Os HRs da ARR não foram variados nesta análise, pois observou-se na ASD que pouco influenciavam na variação do resultado final do NMB.

Para cada um dos parâmetros, diferentes distribuições foram utilizadas. Para o HR da CDP6, a distribuição utilizada foi a Normal, pois como os limites superiores e inferiores eram os limites do IC e não apresentavam assimetria significativa, entendeu-se que seria mais apropriado utilizar essa distribuição com uma maior probabilidade de sortear um valor mais próximo do meio da distribuição.

Para os custos dos MMCD, foi utilizada uma variação de 20%, para mais e para menos, do preço obtido e, por isso, optou-se por trabalhar também com uma distribuição Normal, na qual as probabilidades de sorteio de valores extremos seria menor.

Para as utilidades do modelo, diferentes distribuições foram aplicadas. A utilidade da EMSP foi considerada fixa nessa ASP. A utilidade do surto, foi variada com uma distribuição Normal. Já para os estados de EDSS, duas distribuições foram utilizadas: a Beta, para o estado 0, e a Gama, para os estados de 1 a 9,5. Essa estratégia teve o objetivo de evitar que o valor sorteado para a utilidade de um estado de EDSS não fosse maior que o valor de outra utilidade de um estado mais avançado. A distribuição Beta foi utilizada como parâmetro para o estado inicial (0). A partir desse valor, seria calculado o decréscimo de utilidade entre os valores pontuais de cada estado, e a distribuição Gama seria aplicada, tendo seus parâmetros alfa e beta calculados a partir desse decréscimo. Por fim, o valor da distribuição Gama seria diminuído da utilidade sorteada para definir o valor do estado de EDSS seguinte. Desta forma, o valor de utilidade de um estado estaria condicionado ao sorteio do valor do estado anterior, evitando que as utilidades apresentassem incongruência com a observação clínica dos estados de EDSS.

Duas análises probabilísticas foram realizadas: a primeira, uma análise de custo-utilidade, para gerar resultados de ICERs, e uma segunda de benefício líquido, para gerar resultados de NMB e NHB dos MMCD. Foram realizadas 1.000 simulações nos modelos, com sorteio probabilístico dos valores dos parâmetros-chave citados em cada simulação.

O resultado da ASP de custo-utilidade, como explicado na análise do caso base,

também foi realizado por meio de comparações par a par entre os MMCD e utilizando a dominância e dominância estendida entre as estratégias. Os dados da análise de custo-utilidade são apresentados na Tabela 20, com o percentual de simulações que foram dominantes, que foram eliminadas por dominância ou por dominância estendida. A tecnologia comparadora, assim como no caso base, foi a teriflunomida, pois foi a que apresentou menor custo.

Tabela 20. Percentual de estratégias dominadas e dominantes na análise de sensibilidade probabilística do modelo de custo-utilidade

<b>Estratégia</b>	<b>Dominado</b>	<b>Dominância estendida</b>	<b>Dominante</b>
Alentuzumabe	17,90%	4,10%	78,00%
Fumarato de dimetila	33,60%	27,50%	38,90%
Cladribina 3,5	16,30%	57,40%	26,30%
Natalizumabe	82,00%	0,80%	17,20%
Ocrelizumabe	89,50%	0,00%	10,50%
Fingolimode	44,90%	51,00%	4,10%
Ofatumumabe	97,00%	0,90%	2,10%
Cladribina 5,25	97,60%	0,40%	2,00%
Betainterferona 1a30	97,60%	1,30%	1,10%
Betainterferona 1a22	99,00%	0,50%	0,50%
Glatirâmer 20	99,70%	0,00%	0,30%
Glatirâmer 40	92,70%	7,00%	0,30%
Betainterferona 1a44	99,60%	0,10%	0,30%
Teriflunomida	Baseline	Baseline	Baseline

Fonte: Elaborada pelo autor

O alentuzumabe foi a única tecnologia dominante em mais de 75% das simulações. Além dele, o fumarato de dimetila e a cladribina 3,5 tiveram mais de 25% de dominância, entretanto o fingolimode e a cladribina 3,5 foram dominados, mas de forma estendida, em mais de 50% das simulações. Com exceção desses quatro MMCD, todos os outros foram fortemente dominados em mais de 80% das simulações.

Para a ASP do modelo de benefício líquido, o resultado é apresentado na Figura 12, um gráfico de dispersão com todas as tecnologias comparadas. Cada ponto representa o cruzamento entre o custo e a utilidade das 1000 simulações realizadas e a linha representa o limiar de disposição a pagar de R\$ 40.000,00/QALY.

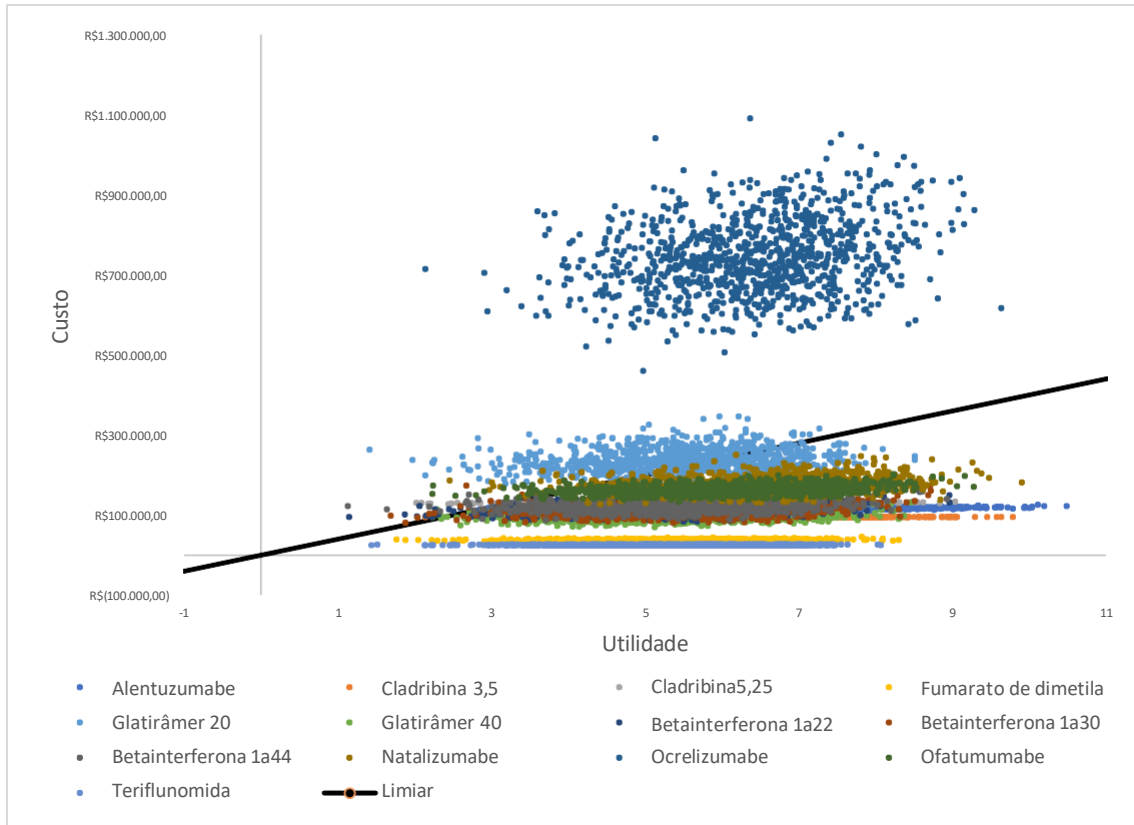


Figura 12. Gráfico de dispersão da análise de sensibilidade probabilística do benefício líquido.  
Fonte: Elaborada pelo autor

Diversas simulações entre os MMCD ficaram sobrepostas, representando um valor próximo da custo-efetividade. A maioria delas, apresentou valores abaixo do limiar de disposição a pagar definido. No gráfico, todas as simulações do ocrelizumabe e boa parte do glatirâmer 20 ficaram acima desse limiar. A Tabela 21 expõe os percentuais de simulações que estavam abaixo do limiar de disposição a pagar por QALY.

Tabela 21. Percentual de estratégias abaixo do limiar de disposição a pagar na análise de sensibilidade probabilística do benefício líquido

Estratégia	Percentual abaixo do limiar de disposição a pagar.
Alentuzumabe	100,00%
Fumarato de dimetila	100,00%
Teriflunomida	100,00%
Cladribina 3,5	99,90%
Fingolimode	99,90%
Glatirâmer 40	99,60%
Betainterferona 1a30	98,80%
Betainterferona 1a22	98,70%
Cladribina 5,25	98,40%
Betainterferona 1a44	98,20%
Natalizumabe	96,10%
Ofatumumabe	95,60%
Glatirâmer 20	36,10%
Ocrelizumabe	0,00%

Fonte: Elaborada pelo autor

Uma outra forma de apresentação do resultado da ASP foi por meio do gráfico de dispersão da análise de benefício líquido das tecnologias comparadas. Cada ponto representa o cruzamento entre o NMB e o NHB das 1.000 simulações realizadas. Como o benefício líquido já considera o limiar de disposição a pagar para o seu cálculo, os valores negativos representam aqueles que estão acima do limiar, não se mostrando benéficos de acordo com o custo.

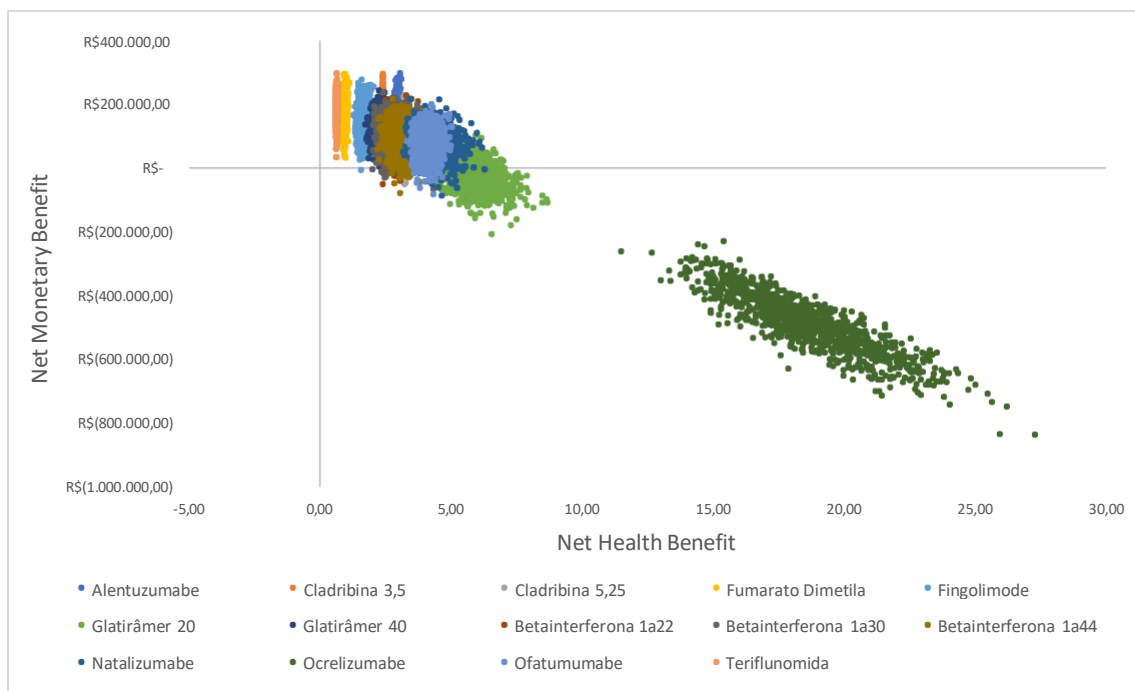


Figura 13. Gráfico de dispersão da análise de sensibilidade probabilística de benefício líquido  
Fonte: Elaborada pelo autor



Uma curva de aceitabilidade de custo-efetividade foi elaborada e apresentada na Figura 13. Quando aplicado o horizonte temporal de vida toda, a probabilidade da teriflunomida de ser custo-efetiva, no limiar de R\$ 40.000,00/QALY é de 56,2%. Neste mesmo limiar, o fumarato de dimetila tinha a segunda maior probabilidade de ser custo-efetivo (26,1%) e o alentuzumabe, a terceira probabilidade de ser custo-efetivo (9,7%). Só após R\$ 55.705,05 é que o alentuzumabe passou a ter a maior probabilidade de ser custo-efetivo. A partir de R\$ 62.000/QALY a cladribina 3,5 assume a segunda maior probabilidade.

Com uma disposição a pagar de R\$ 120.000,00/QALY, o alentuzumabe apresentou 70,9% de probabilidade de ser custo-efetivo e a cladribina 3,5, 19,9%.

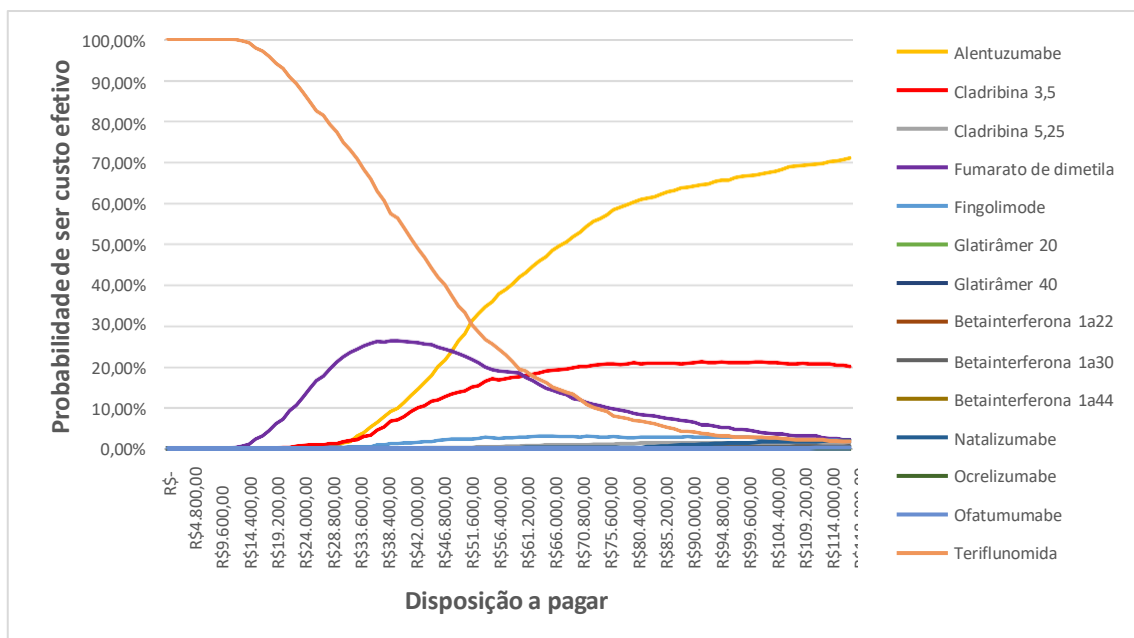


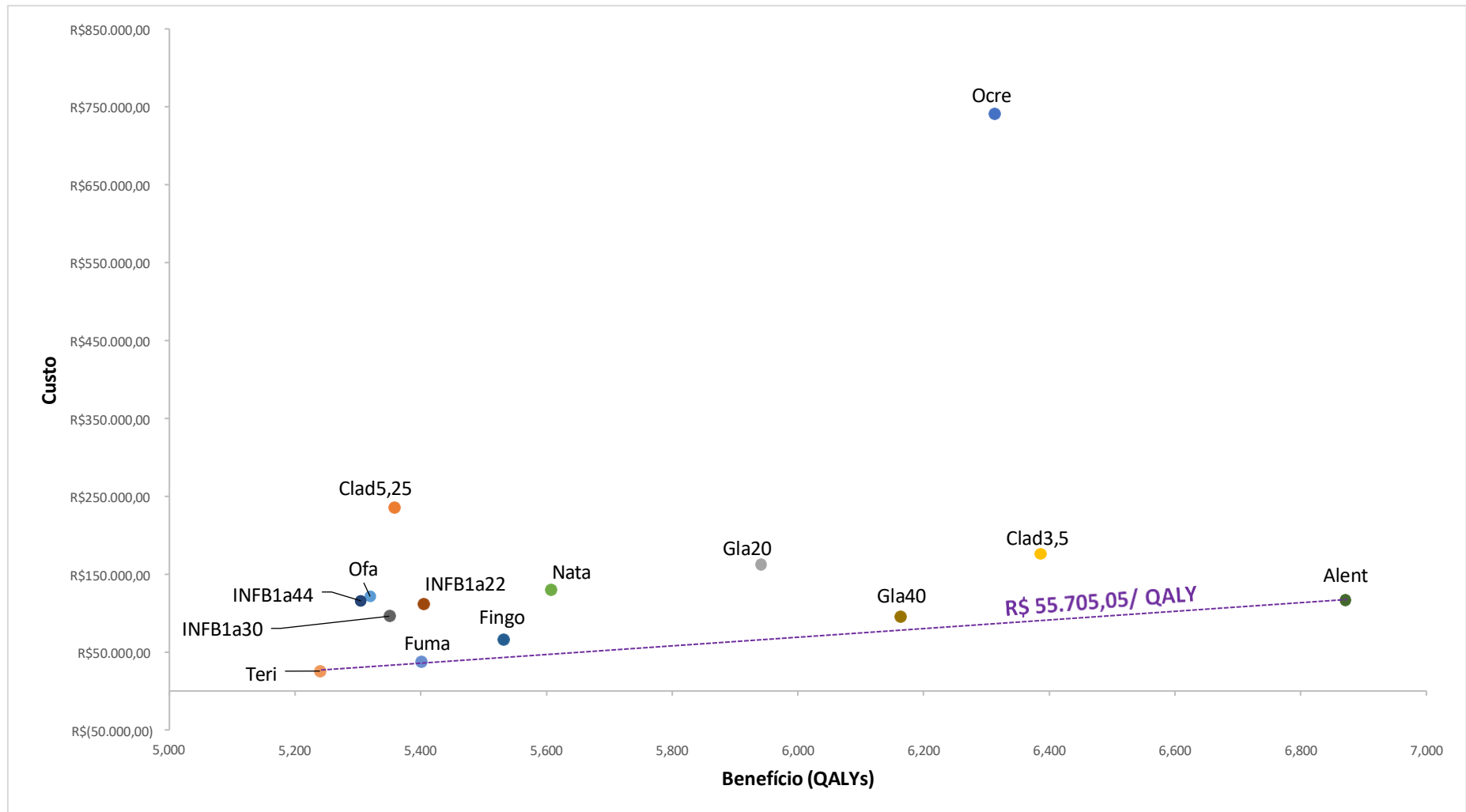
Figura 14. Curva de aceitabilidade de custo-efetividade de acordo com a disposição a pagar  
Fonte: Elaborada pelo autor

#### 4.5.4 Fronteira de eficiência

A FE serve para identificar as estratégias mais custo-efetivas em avaliações com mais de duas estratégias sendo comparadas. Os custos e utilidades obtidas em cada estratégia do caso base, expostos na Tabela 16, são marcados no plano de custo-efetividade e a linha que liga as estratégias que não foram dominadas é a FE. Ela estabelece um limite entre todas as estratégias não dominadas, e que são aceitas a depender do limiar de disposição a pagar por QALY estabelecido.

Nesta análise, todos os medicamentos foram avaliados como uma linha única de tratamento. Como só duas estratégias não foram dominadas, a com menor custo e a mais efetiva, apenas um ICER de comparação das duas foi obtido, R\$ 55.705,05/QALY, marcando uma FE entre todos os MMCD avaliados. Todos os medicamentos acima dessa linha foram considerados não custo-efetivos frente aos dois incluídos na fronteira.

A Figura 14 apresenta o plano de custo-efetividade com todas as estratégias plotadas e a apresentação da FE.



Alent: alentuzumabe; Clad: cladribina; Fingo: fingolimode; Fuma: fumarado de dimetila; Gla: acetato de glatirâm; INFB: betainterferona; Nata: natalizumabe; Ocre: ocrelizumabe; Ofa: ofatumumabe

Figura 15. Gráfico da fronteira de eficiência do plano de custo-efetividade.

Fonte: Elaborada pelo autor

Um cálculo foi desenvolvido para averiguar qual o percentual de desconto deveria ser aplicado em cada um dos MMCD para que eles entrassem na FE. A Tabela 22 apresenta o preço dos MMCD considerados no modelo, o preço necessário para que entre na fronteira e o percentual de desconto necessário.

Tabela 22. Meta de preço dos medicamentos a ser atingida para inclusão na fronteira de eficiência.

<b>Estratégia</b>	<b>Custo anterior</b>	<b>Meta de custo</b>	<b>Redução (%)</b>
Teriflunomida	R\$ 3,00	R\$ 3,00	0,00%
Fumarato de dimetila	R\$ 5,15	R\$ 3,84	25,44%
Fingolimode	R\$ 27,49	R\$ 11,05	59,80%
Glatirâmer 40	R\$ 117,83	R\$ 15,10	87,18%
Betainterferona 1a22	R\$ 138,74	R\$ 8,89	93,59%
Glatirâmer 20	R\$ 144,46	R\$ 6,75	95,33%
Betainterferona 1a44	R\$ 156,42	R\$ 11,27	92,80%
Betainterferona 1a30	R\$ 343,82	R\$ 42,35	87,68%
Natalizumabe	R\$ 1.943,73	R\$ 782,80	59,73%
Ofatumumabe	R\$ 2.310,00	R\$ 644,25	72,11%
Cladribina 3,5	R\$ 3.332,34	R\$ 2.535,25	23,92%
Cladribina 5,25	R\$ 3.332,34	R\$ 797,25	76,08%
Alentuzumabe	R\$ 9.648,54	R\$ 9.648,54	0,00%
Ocrelizumabe	R\$ 29.858,23	R\$ 2.522,75	91,55%

Fonte: Elaborada pelo autor

## 5 DISCUSSÃO

O presente estudo teve por objetivo apresentar um modelo econômico com uma análise de custo-utilidade e uma FE. Na análise de custo-utilidade, todas as estratégias foram consideradas dominadas pelo medicamento com menor custo (teriflunomida) e pelo mais efetivo (alantuzumabe), e uma FE foi estabelecida entre as duas estratégias com um ICER de R\$ 55.705,05/QALY. Na análise de benefício líquido, a teriflunomida apresentou o maior valor de NHB e NMB, e o alantuzumabe, o terceiro melhor resultado.

Para a busca de evidências sobre o tratamento para EMRR com MMCD foi realizada uma revisão rápida da literatura. Embora esse tipo de revisão tenha sido utilizado, a metodologia foi estruturada de forma similar a uma revisão sistemática, com as mesmas ferramentas, etapas e bases de dados. Neste caso, as principais diferenças que encontramos em nossa revisão frente às outras identificadas na busca foi a utilização de apenas um revisor para as fases sistematizadas e da escolha de apenas dois desfechos, ARR e CDP6, para a metanálise em rede.

Foi necessária a busca de dados de estudos primários (ECRs), já que diversas revisões sistemáticas publicadas sobre a eficácia das terapias para EMRR não apresentaram exatamente todos os MMCD e os mesmos critérios de inclusão escolhidos para este estudo<sup>101-107</sup>. Alguns desses critérios foram considerados essenciais para a compreensão da eficácia a longo prazo dos medicamentos, como o tempo de seguimento. Entendeu-se que para uma doença crônica, com curso de muitos anos, ECRs com tempo de seguimento menor que 12 meses não deveriam ser incluídos. Essa decisão acabou por impactar na inclusão de apenas um estudo sobre o natalizumabe. Outras revisões sistemáticas, que não restringiram o tempo de seguimento, puderam incluir pelo menos um segundo estudo para este MMCD<sup>104,107-109</sup>.

O critério de inclusão, sobre o percentual mínimo de pacientes com EMRR nos ECRs, foi definido com o intuito de entender o efeito do medicamento na fase remitente da doença, e não da progressiva. Embora se saiba que há uma evolução natural da fase remitente para a secundária progressiva, e que isso pudesse ocorrer durante a evolução dos ECRs, definiu-se como aceitável que na linha de base dos estudos, no máximo 10% da amostra poderia ser de pacientes com EMSP. Esse percentual de pacientes com EMRR não é unanimidade entre as revisões

sistemáticas. Há aquelas que consideram a fase progressiva como um critério de exclusão <sup>106,110</sup>, outras que apresentam diferentes percentuais de aceitação de pacientes com EMSP <sup>102–105,107,111</sup>, porém um maior número nem citou se haveria um mínimo aceitável de EMSP <sup>108,111–119</sup>. Revisões sistemáticas menos rigorosas neste critério puderam incluir um número maior de estudos na revisão <sup>104,105,107</sup>.

Um dos desfechos escolhidos, para avaliação da progressão da doença, foi a evolução na incapacidade dos pacientes, sustentada por seis meses. A escolha da CDP6 é base para o modelo proposto, pois é por ela que se diferencia a progressão na doença de acordo com a terapia utilizada. Sem os valores de HR obtidos na metanálise, todos os pacientes progrediriam igualmente na coorte, independentemente do medicamento.

A ARR foi escolhida por ser um desfecho comumente descrito em ECRs <sup>61–63,66,68,69,71,73,78,81,84,87,90,91</sup> e de importância para o paciente, pois gera perda de qualidade de vida temporária devido aos sintomas agudos da doença <sup>96,120</sup>. No modelo, a inclusão desse desfecho não influenciou na progressão da doença. O número de surtos anuais não fazia o paciente progredir entre os estados de EDSS, apenas o CDP. Esse desenho encontra-se de acordo com vários modelos descritos na literatura <sup>115,121–130</sup>, mas há modelagens que não consideram a CDP, e a progressão na doença se caracteriza em termos da ocorrência de surtos <sup>131–134</sup>. Entende-se que a abordagem considerando o CDP estaria mais bem ajustada ao que ocorre na história natural da doença.

O CDP também é muito utilizado em ECRs e revisões sistemáticas com um acompanhamento de menor tempo, a CDP por três meses. Em vários dos estudos incluídos nesta revisão, o CDP por três meses foi um dos desfechos avaliados <sup>61,62,64,66,67,70,72–74,76,78,79,84,86,88,90,91,135</sup>. Porém, para a confecção das metanálises e modelo de custo-utilidade, foi considerado desnecessário avaliar o mesmo desfecho em dois diferentes intervalos. Compreendeu-se que confirmar a progressão na EDSS com seis meses (CDP6) traria um resultado mais estável do que de apenas três meses. Em revisões sistemáticas que avaliaram ambos os desfechos, resultados de MMCD que tiveram bom desempenho com três meses, nem sempre se comprovavam aos seis meses <sup>101–104,113</sup>.

A definição do que seria uma ARR ou CDP6 nos estudos pode ser considerada heterogênea, entretanto, se apenas as definições iguais pudessem ser agrupadas nas

comparações, as metanálises em rede seriam inviabilizadas. Diversas são as definições encontradas na literatura para esses desfechos, a depender da ocorrência, piora ou recorrência de sintomas, duração de episódios de surto, fatores confundidores, achados neurológicos, pontuação na EDSS, entre outros fatores <sup>136</sup>. Assim como todas as outras revisões sistemáticas com metanálise identificadas fizeram, as definições foram consideradas similares o suficiente para que pudessem ser comparadas em uma mesma rede <sup>101–107,112,113</sup>. Devido a variabilidade entre os estudos, foi escolhida a análise de efeito aleatório como a mais adequada a ser utilizada nas metanálises em rede.

Duas metanálises em rede foram realizadas para determinar um HR e IC dos comparativos entre os MMCD. Assim como na literatura encontrada, para o ARR, estavam incluídos na rede todos os MMCD testados e todos apresentaram valores de HR com diferença significativa para o placebo <sup>101,102,105,106,113</sup>. O alentuzumabe, que apresentou o menor HR, mostrou diferença significativa para a maioria dos medicamentos comparados, mas não para os outros anticorpos monoclonais (natalizumabe, ocrelizumabe, ofatumumabe) e a cladribina 3,5. Esse resultado foi corroborado em outras metanálises em rede publicadas <sup>102–107,113</sup>, mas em algumas delas, a cladribina 5,25 <sup>102,103,106</sup>, o fingolimode e o fumarato de dimetila <sup>104,105,113</sup> também não apresentaram diferença significativa para o alentuzumabe.

O resultado de HR para o alentuzumabe na CDP6, aqui apresentado, também ocorreu de forma semelhante na literatura consultada, ou como o menor valor de HR ou como o segundo menor <sup>101–105,113</sup>. Ao se extrair dados do desfecho nos estudos incluídos, três MMCD considerados no desfecho da ARR foram eliminados da rede da CDP6: o glatirâmer 40 e as INFB 1a 22 e 1b 250. Em relação à INFB 1b 250, o ECR INCOMIN <sup>82</sup> chegou a apresentar dados de CDP6, mas não por meio de HR e sim por risco relativo, o que inviabilizou o uso dos dados na metanálise em rede. Outras metanálises utilizaram dados deste ECR, mas o resultado de CDP6 foi considerado superestimado, pois a INFB 1b 250 assumiu como o medicamento que mais evitava a progressão na doença <sup>101,104,113</sup>. Entretanto, esse resultado foi justificado porque o INCOMIN apresentou diferenças nas características da linha de base entre os grupos tratados com a INFB 1a 30 e 1b 250, além de um viés por falta de cegamento dos avaliadores <sup>101,113</sup>.

Em ambos os desfechos, ARR e CDP6, foi apresentada uma heterogeneidade substancial com o pareamento das comparações diretas do alentuzumabe versus a IFNB-1a 44. Esse fato poderia ter influenciado favoravelmente no HR incluído no modelo, já que o alentuzumabe apresentou o melhor resultado de custo-utilidade. Entretanto, para o CDP6, na análise de sensibilidade, os dois estudos eliminados eram desses medicamentos, e ainda assim, o resultado da análise foi quase o mesmo do caso base <sup>67,69</sup>.

Para o desfecho da ARR, o resultado da análise de sensibilidade também foi muito similar ao do caso base, mas a variável que restou com influência significativa para a heterogeneidade foi o tratamento prévio com outros MMCD antes do ECRs. Nessa variável, nem todos os ECRs apresentaram adequadamente os dados de tratamento prévio na linha de base, sendo necessário pressupostos serem criados para que os estudos fossem enquadrados em algum dos critérios estabelecidos. Isso ocorreu principalmente nos ECRs que relatavam que os pacientes haviam sido tratados anteriormente, mas nos dados da linha de base não informavam percentual algum desses pacientes tratados <sup>61,77,83,86,87</sup>. Devido a essa ausência de informação, foi considerado que todos os pacientes haviam sido tratados e esses estudos não seriam eliminados da análise de sensibilidade.

Dados de utilidade e desutilidade para a EMRR estão disponíveis para diferentes populações no mundo <sup>96,120,137-141</sup>, entretanto, dados primários nacionais são mais escassos. Dos poucos estudos encontrados, o único que apresentou dados por estado da EDSS foi o de Kobelt et al. (2019) <sup>97</sup>. Os outros dois estudos identificados apresentavam ou média da utilidade da EM <sup>142</sup>, ou uma média de estados agrupados (EDSS 0-3, 4-6, ou 7-9) <sup>143</sup>, diferentemente do que se desejava para o modelo, com utilidades por cada estado.

As utilidades apresentadas no estudo escolhido, com dados brasileiros, eram ligeiramente menores daquelas capturadas no estudo britânico até o nível 5-5,5 <sup>97</sup>. No nível 6-6,5 os valores eram praticamente os mesmos, e após o nível 7, os dados britânicos apresentavam utilidades mais baixas que as nacionais, revelando que os brasileiros valorizavam mais a perda de qualidade de vida no início da doença, quando comparados aos britânicos <sup>96,97</sup>. Um estudo nacional fez exatamente a captura das utilidades em uma população brasileira e as comparou com as utilidades britânicas

<sup>142</sup>. Foi observado que utilidades menores do que 0,5, mais comuns em estados mais



avançados da EDSS, o algoritmo brasileiro apresentou estimativas de utilidades maiores que as britânicas, corroborando com o observado anteriormente.

Entre os custos estimados para os modelos, o que mais influenciava era o preço dos MMCD. Os últimos contratos realizados com o DLOG foram priorizados na escolha do preço, mesmo que em contratos com inexigibilidade de licitação, pois em geral, eram os maiores quantitativos negociados e com os preços mais baixos. Alguns poucos medicamentos não tiveram seus preços oriundos dessa aquisição do DLOG, foram eles: as IFNB-1a 22 e 44µg, o glatirâmer 20, o ofatumumabe e cladribina. Os três primeiros não foram encontrados em compras do DLOG, mas sim em outros órgãos públicos. Para o ofatumumabe não foi encontrada compra do DLOG e por isso foi utilizado o preço proposto na incorporação (R\$ 2310,00). Essa mesma fonte de preço foi também utilizada para a cladribina, pois apresentou incorporação recente e com um preço muito mais baixo do que da última negociação pública (R\$ 3332,34 versus R\$ 12.000,00, respectivamente). Como, a partir da incorporação, o preço a ser contratado com a administração será no máximo o proposto, usar o preço de contratação prévia com a DLOG seria inadequado e influenciaria o resultado da custo-efetividade e do benefício líquido. Uma situação em que havia um preço proposto para a incorporação mais baixo que o de uma compra pública com o DLOG, mas que não pôde ser utilizado porque não foi incorporado, foi o do ocrelizumabe <sup>144</sup> (R\$ 7.808,67 versus R\$ 29.858,23, respectivamente). O preço utilizado da compra do DLOG acabou sendo muito mais caro e influenciou no resultado das análises econômicas, mantendo o ocrelizumabe num patamar não custo-efetivo.

Outros custos considerados no modelo foram o de gerenciamento da doença, administração, monitoramento e custo dos surtos. Os dados de monitoramento foram todos obtidos do PCDT ou de bulas, para evitar que fossem arguidas falta ou excessos de exames a serem realizados. Já o gerenciamento da doença, poderia apresentar maior diferença, a depender do tipo de profissional de saúde a ser incluído nas modelagens. Optou-se por escolher esses dados de um estudo específico de custos nacionais, que já analisou essas necessidades dos pacientes de acordo com a gravidade da doença <sup>143</sup>. Entendeu-se que essa escolha poderia diminuir eventuais críticas aos quantitativos de serviços de saúde demandados em cada etapa da doença. Assim como feito neste estudo, nas submissões de tecnologias para EMRR ao NICE foram utilizados estudos com dados do manejo da doença <sup>120,145-148</sup>

Em relação ao modelo construído, a idade média considerada foi de 36,8 anos com 73,3% de pacientes do sexo feminino. Entende-se que esses dados foram os adequados, pois foram baseados em um estudo nacional, com 16 anos de acompanhamento de 23.082 pacientes com EM no SUS, e dados retirados de bases ambulatoriais, hospitalares e de mortalidade <sup>149</sup>. Outros dois estudos transversais nacionais, com menor número de pacientes, apresentaram idade média de 41 anos (aproximada) e um percentual de pacientes do sexo feminino variando entre 70% e 78,7% <sup>97,142</sup>. Acredita-se que o dado escolhido foi mais representativo por ser obtido da maioria dos pacientes com EM no Brasil, acompanhados por um prazo longo.

A abordagem de Markov foi escolhida no modelo e, embora fosse complexa, com muitas transições entre os estados do EDSS, foi considerada transparente o suficiente para um avaliador compreender quais eram os *inputs* incluídos. Técnicas de modelagem como uma microssimulação e simulação de eventos discretos também são indicadas nesse tipo de modelo. Poderiam ser consideradas mais flexíveis ou até eficientes do que uma abordagem de Markov, caso fosse necessário rastrear histórico de doenças anteriores e características individuais relevantes dos pacientes <sup>150</sup>. Entretanto, o Markov continua a ser apropriado para o problema de decisão da relação de custo-utilidade dos MMCD, mesmo que seja necessário variar a eficácia e a descontinuação do tratamento ao longo do tempo <sup>150</sup>.

Não foram encontrados dados nacionais da distribuição de base dos pacientes com EMRR, de acordo com os estados da EDSS, portanto foram utilizados os dados de um esquema de compartilhamento de riscos realizado no Reino Unido (RSS MTA, do inglês, *Risk Sharing Scheme Multiple Technology Appraisal*) <sup>151</sup>. A distribuição brasileira de pacientes, no momento do diagnóstico da EM, pode não ser exatamente a mesma, mas a distribuição escolhida foi considerada em diversas outras submissões ao NICE <sup>56,58,59,152,153</sup>.

A estrutura de estados e progressão utilizada no modelo seguiu uma linha muito similar de diversos outros modelos encontrados na literatura, em análises no NICE e na Conitec <sup>55,57-59,151-153</sup>. Os surtos poderiam ocorrer a qualquer momento durante os ciclos sem influenciar na progressão da doença, e os MMCD atuariam não só para reduzir essa frequência de surtos, como também retardar a progressão da doença. Essa não associação entre progressão e número de surtos pode ter superestimado o efeito dos tratamentos nas ARR, uma vez que dependiam também do nível do EDSS

que o paciente se encontrava. No entanto, como as ARRr da história natural foram mais baixas em níveis mais elevados de EDSS (tanto na EMRR, quanto na EMSP), o possível efeito superestimado pode ter sido compensado.

A escolha do EDSS como a escala para avaliar a progressão na doença é amplamente utilizada em modelos de EMRR <sup>22,121–134,154,155</sup>. Isso provavelmente ocorre por ser um desfecho bem compreendido e aceito por neurologistas para medir a progressão da incapacidade da EM, e comumente utilizado nos ECRs, oferecendo facilidade na obtenção de dados para a modelagem. Entretanto, a EDSS não está livre de críticas para medir essa incapacidade. Primeiro, ela tem alta variabilidade intra e interobservador <sup>156</sup>; segundo, o tempo em que os pacientes permanecem nas pontuações médias é mais curto, resultando numa distribuição bimodal com picos em EDSS 1,0–3,0 e 6,0–7,0 <sup>156</sup>; terceiro, os níveis intermediários (4,0–7,5) são determinados principalmente com base na distância que os pacientes podem caminhar e na necessidade de um dispositivo auxiliar, como bengala, muleta ou cadeira de rodas; e quarto, não consegue detectar alterações em pacientes com incapacidade grave, função de membros superiores e em cognição <sup>156,157</sup>. Há um outro teste utilizado para medir essa progressão chamado MSFC (do inglês *Multiple Sclerosis Funcional Composite*) que vem sendo utilizado em outros ECRs, mas em bem menor número de estudos <sup>150</sup>. Ele foi proposto para resolver limitações da EDSS, mas também tem as suas próprias, como não cobrir problemas de visão (um domínio muito importante na EM) e ter uma pontuação que é afetada pelas características populacionais, o que dificulta a interpretação e comparação entre os estudos <sup>158,159</sup>. Um outro problema para modelagem seria a obtenção de utilidade nacional para os estados propostos no MSFC, pois não foram encontrados estudos com esses dados.

As probabilidades de transição entre os estados na EMRR foram obtidas por meio de estudos que avaliavam a história natural da doença <sup>160,161</sup>. O uso de dados de ECRs para este fim poderia apresentar limitações e não ser representativo da prática clínica com dados reais da EMRR. O *British Columbia Multiple Sclerosis* (BCMS) foi um estudo publicado há mais de 30 anos, refletindo a história natural da EM, em uma coorte dos anos 70 e 80 <sup>160</sup>. Algumas críticas são feitas a essas probabilidades de transição para uso em modelos econômicos, como por exemplo: (i) a melhoria da incapacidade não é considerada nela; (ii) os pacientes progridem na EDSS mais rapidamente do que o observado na prática clínica atual, talvez porque a

história natural da EM possa ter mudado desde então, devido aos avanços nos cuidados de suporte e no prognóstico da doença; (iii) os dados foram truncados até 1995, quando os MMCD não estavam disponíveis amplamente no Canadá; (iv) EMRR e EMSP não foram considerados estágios separados da doença (as matrizes de probabilidade de transição incluíram pacientes com EMRR e EMSP), o que poderia impactar no resultado de ambas as fases da doença <sup>150,162</sup>.

Outras duas matrizes de probabilidade de transição, a de transição da EMRR para EMSP e a da própria EMSP, foram baseadas em um outro estudo canadense da história natural da EM, o de London Ontário <sup>163</sup>. Como o BCMS, também é um estudo de décadas atrás, mas muito utilizado para apresentar as transições entre os estados de EDSS na história natural da doença. Ele também apresenta limitações, como por exemplo, seus dados mediram a incapacidade com base na antiga escala DSS, que posteriormente foi transformada em EDSS <sup>164</sup>. Nos modelos, as transições da base DSS acabam sendo modeladas como se EDSS fossem, entretanto nunca houve um estudo de *mapping* entre as duas escalas <sup>150</sup>. Além disso, o conjunto de dados desse estudo contém informações da DSS que foram avaliadas retrospectivamente, em vez de coletadas em tempo real, censurando a melhoria na incapacidade dos pacientes

<sup>161</sup>.

A saída encontrada para atualizar essas matrizes foi a identificação de uma nova coorte, baseada no BCMS, no esquema do RSS no Reino Unido, que validou um modelo de Markov utilizando dados coletados na prática clínica ao longo de vários anos de seguimento <sup>161</sup>. Estudos deste tipo poderiam ser realizados em outros países para que pudessem refletir diferentes realidades e apresentassem, no mínimo, uma opção para uma análise de sensibilidade com diferentes matrizes de transição.

No modelo, foi considerado um risco anual de descontinuação do tratamento, sendo avaliados dados de descontinuação devido ao uso dos MMCD ou por todas as causas. Em outros modelos avaliados, nem sempre a descontinuação foi considerada, pois alguns estudos modelaram o uso do medicamento por todo seguimento da coorte ou até atingir algum estado específico da EDSS <sup>132-134,165-168</sup>. Nos que consideraram, vários incluíram o risco de descontinuação por qualquer causa <sup>58,59,122-124,126,129,151-153,169-172</sup>, e outros optaram por risco de descontinuação causados por eventos adversos <sup>121,127,128</sup>. A escolha pela descontinuação por qualquer causa neste modelo foi motivada por este ser um dado objetivo de cada estudo, quando o paciente

interrompe ou não o uso do medicamento. Já se fosse escolhida a opção de descontinuação devido aos EAs dos MMCD, o que poderia parecer mais adequado em um primeiro momento, teria que se lidar com a incerteza de como essa imputação da causa foi definida nos ECRs.

Após essa descontinuação do tratamento, foi modelado que os pacientes seguiriam a história natural da EMRR ou sua progressão para EMSP, sem troca de terapia. Essa progressão para paralização do uso de terapias vai ao encontro de outros estudos de modelagem da EMRR e submissões do NICE <sup>56,58,59,121,122,126–129,152,169,173</sup>. Compreende-se que no tratamento clínico real desses pacientes, enquanto estivessem com possibilidade de tratamento, os médicos tentariam alguma terapia em substituição, entretanto, são muitas as opções a serem modeladas. Se fosse aceito que o paciente pudesse trocar de terapia, teria que ser definido quantas vezes essa substituição ocorreria, entre os 14 MMCD incluídos, sem linhas de tratamento definidas. Haveria entendimento que o paciente só poderia substituir por um medicamento de maior eficácia (escalonamento)? E quando fosse algum já de maior eficácia, trocaria obrigatoriamente por outro de alta eficácia? O principal motivo para a não substituição de uma terapia descontinuada foi porque, em princípio, se medicamentos de maior eficácia forem os substitutos, os MMCD com maior risco de descontinuação seriam beneficiados no fim do horizonte temporal com melhor custo-efetividade do que outros de menor eficácia e com menor descontinuação.

Para o horizonte temporal de vida toda, com idade média de entrada de 37 anos, foram previstos 63 ciclos anuais, quando todos os pacientes já teriam ido a óbito. Horizontes longos tendem a reduzir o valor do ICER, todavia, não foi realizada uma análise de cenário com menor horizonte temporal para verificar qual o impacto no resultado da custo-utilidade. Apesar dessa limitação, esse horizonte de longo prazo, com 50 anos ou mais, que reflete a cronicidade da doença, segue a tendência de várias submissões ao NICE e de outros modelos sobre MMCD da EMRR <sup>58,59,124,125,150–152</sup>.

A perspectiva utilizada foi a do SUS, embora tenham sido incluídos MMCD não incorporados pela Conitec. Por isso, custos indiretos da doença não foram incluídos, assim como também não, a qualidade de vida do cuidador. Este último tem sido um aspecto atualmente mais considerado em modelagens para EMRR <sup>58,59,123,126,150,151</sup>.

Optou-se por não incluir este parâmetro para se assemelhar às avaliações realizadas na Conitec.

A diminuição do efeito do tratamento é um pressuposto normalmente não citado nos ECRs, mas utilizado em modelagens para a EM<sup>123,126,169</sup>. A proporção de diminuição de efeito escolhida para o modelo foi exatamente a mesma utilizada em diversas submissões do NICE, com perda de 25% depois de dois anos e de 50% depois de cinco anos<sup>56,58,59,124,151-153</sup>. Se esses dados estivessem disponíveis, poderia se ter diferentes valores de diminuição de efeito para os medicamentos, gerando provavelmente uma custo-utilidade diferente da obtida. Embora não haja respaldo nos ECRs sobre essa redução de efeito dos medicamentos, acredita-se que seu uso esteja mais próximo da realidade do que modelar os MMCD sendo utilizados por muitos anos e mantendo a efetividade durante todo o curso da doença.

O pior resultado de um MMCD, na custo-efetividade e no benefício líquido, foi do ocrelizumabe. Essa performance foi causada primariamente pelo seu alto preço de aquisição. O custo com o medicamento para um ano de tratamento era de quase R\$ 120 mil, o que fazia com o medicamento tivesse um custo de manejo anual da doença de quase o dobro do segundo medicamento mais caro, a cladribina 5,25. Caso tivesse sido incorporado ao preço proposto, o resultado seria menos discrepante que esse, tendo provavelmente uma proximidade no plano de custo-efetividade com outros medicamentos de melhor eficácia e preço similar, como o natalizumabe e ofatumumabe.

O modelo apresentado foi considerado complexo, com muitas possibilidades de progressão e regressão entre os estados, além da influência de muitos parâmetros. Variar muitos desses parâmetros na ASP deixaria o modelo mais complexo e pesado, desnecessariamente, então, decidiu-se que os parâmetros que variariam na ASP seriam apenas aqueles que mais influenciaram na ASD: os custos dos medicamentos, os HRs da CDP6, e as utilidades do modelo. O alentuzumabe apresentou na ASP de custo-efetividade uma dominância em 78% das simulações, praticamente o dobro do segundo lugar, o fumarato de dimetila. A maioria dos MMCD foi dominada já na primeira análise (fortemente dominado). Na ASP de benefício líquido, com exceção do glatirâmer 20 e do ocrelizumabe, todos os outros MMCD apresentaram mais de 95% das simulações abaixo do limiar de R\$ 40.000,00/QALY, sendo o alentuzumabe, o fumarato de dimetila e a teriflunomida em 100% das simulações.

Não foi realizada uma análise de sensibilidade com o limiar alternativo para doenças graves, de R\$ 120.000,00/QALY. Se o limiar fosse esse, o número de simulações custo-efetivas para a maioria dos medicamentos chegaria próximo ou alcançaria 100%. Na análise de custo-efetividade, nada mudaria em valores dos ICERs ou de dominância das tecnologias, apenas a interpretação do resultado. O único ICER obtido, entre a teriflunomida e o alentuzumabe, teve o valor de R\$ 55.705,05/QALY e seria considerado custo-efetivo neste novo patamar.

Não foi encontrada na literatura pesquisada nenhum modelo de custo-efetividade ou análise de benefício líquido com todos os MMCD avaliados em conjunto, como o realizado neste modelo. Alguns modelos avaliaram apenas medicamentos de primeira linha<sup>127,166,174</sup>, enquanto outros acrescentavam o fingolimode<sup>175</sup> e, de medicamento com maior eficácia, apenas o natalizumabe<sup>129</sup>. Nas últimas submissões ao NICE, foi avaliado um maior número de MMCD e, em geral, eram divididos em linhas ou comparados par a par com o medicamento avaliado<sup>56,57,59,152</sup>. Nessas submissões, quando os resultados foram publicados de forma explícita, o alentuzumabe também dominou os outros MMCD comparados a ele

<sup>56,59,152</sup>.

A FE traçada envolveu todos os MMCD considerados como se fossem de uma mesma linha de tratamento. O traçado da fronteira ligou apenas as duas tecnologias dominantes na análise de custo-efetividade. Todas as outras tecnologias ficaram acima da fronteira e precisariam reduzir seu custo para serem consideradas custo-efetivas. Em vários dos MMCD, essa redução necessitaria ser muito grande (maior que 85%). A única FE encontrada em modelos de EMRR foi de um estudo de 2016, adaptado ao cenário francês e baseado em um modelo do NICE<sup>153</sup>, que envolveu apenas os medicamentos relativos à primeira e segunda linha do PCDT do MS<sup>175</sup>. O natalizumabe havia sido eliminado da análise por ser indicado para pacientes mais graves. Nessa perspectiva francesa, o fumarato de dimetila e o INFB 1a 44 foram os medicamentos que compuseram a FE, dominando todos os outros MMCD.

Em relação às linhas de tratamento estabelecidas no PCDT de EM, não houve como serem consideradas no modelo, pois o paciente, após a descontinuação do medicamento iniciado, migrava para a coorte sem tratamento, sem considerar troca de terapia. A ideia de que todas as terapias foram consideradas em uma mesma linha de tratamento faz sentido com um tratamento intensivo precoce, sem escalonamento,

que foi uma das justificativas para a fronteira planejada. Se fosse utilizada a abordagem escalonada, apenas a fronteira de primeira linha é que seria modelada, pois o fingolimode é a única terapia de segunda linha e o natalizumabe, a única de terceira. Contudo, os MMCD de eficácia similar ao natalizumabe, como os outros anticorpos monoclonais ou a cladribina, poderiam ser inseridos em uma FE para terceira linha ou até para uma de alta atividade, já que também não foi modelado um curso de alta atividade da doença.

O modelo passou por algumas validações. Quanto à validação do modelo conceitual, foi realizada validade cruzada quando comparado (e baseado) em outros modelos encontrados na literatura, principalmente em submissões ao NICE e Conitec<sup>55-59,152,153</sup>. Para a validade de face do modelo conceitual e parâmetros inseridos, o modelo foi avaliado por especialistas, sendo dois modelistas e um neurologista, e foi considerado adequado. A validação externa foi realizada por experts em modelagem, mas que não poderiam ser considerados independentes, por terem feito parte, pelo menos de alguma forma, do desenvolvimento deste estudo.

Entende-se que algumas limitações na revisão rápida e metanálise fizeram parte deste estudo. Sobre a revisão rápida, um só pesquisador elaborou todas as etapas de busca, seleção e extração, o que gera uma falta de conferência e um risco de não selecionar todas as referências possíveis. Como característico nas revisões rápidas, não houve busca de evidências fora das bases de dados tradicionais, como literatura cinzenta ou consulta a especialistas, limitando os achados apenas aos estudos publicados em periódicos. Na metanálise da ARR, o parâmetro com influência significativa para a heterogeneidade, o tratamento prévio com outros MMCD antes do ECRs, não foi bem descrito em todos os estudos, pois alguns não apresentavam os percentuais de tratados. Essa foi considerada uma limitação, pois se esses dados da linha de base estivessem adequadamente disponíveis, os estudos a serem eliminados na análise de sensibilidade poderiam ser outros e o resultado poderia ser diferente do caso base.

Quanto ao modelo, a primeira limitação foi das matrizes de transição utilizadas para modelar a história natural da EMRR, que podem ser consideradas como fontes de incerteza. Elas foram descritas em períodos nos quais os MMCD não estavam disponíveis como atualmente, o que apresenta uma dificuldade de uma avaliação da história natural da doença mais atualizada, além de não garantir diferenças regionais



entre as populações de diferentes países. Infelizmente, não foram identificadas na literatura opções de matrizes que não apresentassem esse problema e a solução encontrada foi utilizar uma atualização desses estudos <sup>161</sup>. Como segunda limitação, o risco de mortalidade de acordo com o estado de EDSS foi obtido de um estudo dinamarquês <sup>176</sup>, que é criticado por potencialmente superestimar essa mortalidade, principalmente por ser antigo e apresentar uma grande diferença nas taxas de prevalência de tabagismo em relação aos dias atuais <sup>150</sup>. Apesar da limitação, seu uso foi considerado mais adequado do que não utilizar uma diferença de mortalidade para a população comum ou usar um fator único para qualquer estado de EDSS, sem considerar que pacientes mais avançados teriam maior taxa de mortalidade, como determinado em outros estudos que avaliam a mortalidade na EM <sup>177,178</sup>. Uma terceira limitação do modelo foi desconsiderar na análise o impacto clínico e econômico dos EAs. Por serem definidos e aferidos de maneira heterogênea entre os estudos, uma comparação direta, *naive*, imputaria uma incerteza muito grande ao modelo. De certa forma, os EAs foram considerados no modelo de forma indireta, quando incluídos na descontinuação por qualquer causa.

Embora não seja livre de limitações, entende-se que o modelo foi bem elaborado, com dados obtidos de estudos primários com qualidade da evidência variável e baseado em outros modelos normalmente utilizados para a EMRR. A FE pode ser utilizada como uma ferramenta de análise de novas incorporações ao SUS ou até na saúde suplementar.

A fronteira aqui produzida representa uma análise para o tratamento da EMRR por meio da abordagem de “tratamento intensivo precoce”. Nela, é advogado o uso de terapias mais eficazes logo nos primeiros sinais da doença, com potencial impacto positivo, a longo prazo, no tratamento da EMRR. Na hipótese de uma futura alteração no PCDT, em que também seja vislumbrado o tratamento intensivo precoce e não apenas o tratamento em linhas terapêuticas, qualquer novo medicamento precisará se adequar aos parâmetros da FE estabelecida, podendo ser considerada um marco para a definição de custo-utilidade em EMRR.

## 6 CONCLUSÃO

Existe uma heterogeneidade em relação à qualidade das evidências e carências de dados nacionais para a comparação dos medicamentos disponíveis para o tratamento da EMRR no Brasil. Ainda assim, as análises realizadas, considerando as possíveis fontes de incertezas, resultaram em dados robustos quanto à hierarquia de eficácia dos tratamentos assim como de sua custo-efetividade.

Entre os tratamentos para EMRR aprovados pela ANVISA para utilização no Brasil, quando analisados concomitantemente como opção uma única linha de tratamento, a teriflunomida apresentou os maiores ganhos líquidos em saúde seguida do fumarato de dimetila e do alentuzumabe.

A FE apresentada representa uma forma de analisar o tratamento para EMRR com todos os medicamentos em uma mesma linha de tratamento, não utilizando o tratamento escalonado definido no PCDT do Ministério da Saúde. Essa abordagem, conhecida como tratamento intensivo precoce, foi uma das justificativas deste estudo, pois tem sido uma forma estudada de tratar a EMRR com intuito de reduzir a progressão da doença.

Os parâmetros que mais influenciaram na variação do NHB e NMB foram os custos dos medicamentos, os HR de progressão da CDP6 e as utilidades da EMSP e de alguns estados da EDSS. Na ASP, o alentuzumabe foi um MMCD dominante em 78% das simulações. A maioria dos medicamentos apresentou um ICER abaixo do limiar de custo-efetividade de R\$ 40.000,00/QALY em mais de 90% das vezes, com exceção do glatirâmer 20 e do ocrelizumabe. Este último, devido ao seu alto preço, não apresentou nenhuma simulação abaixo do limiar.

Com base na FE gerada entre os dois únicos medicamentos não dominados na análise de custo-efetividade, a teriflunomida e o alentuzumabe, foi estimada uma significativa necessidade de redução de preço dos medicamentos para que entrassem na fronteira. A maioria necessitou de um desconto de mais de 85% para não ser dominado.

## REFERÊNCIAS

1. Kutzelnigg A, Lassmann H. Pathology of multiple sclerosis and related inflammatory demyelinating diseases. In: Goodin DS, ed. *Handbook of Clinical Neurology*. Vol 122. 3rd ed. Elsevier; 2014:15-58. doi:10.1016/B978-0-444-52001-2.00002-9
2. Cotsapas C, Mitrovic M, Hafler D. Multiple sclerosis. In: Geschwind DH, Paulson HL, Klein C, eds. *Handbook of Clinical Neurology*. Vol 148. 3rd ed. Elsevier; 2018:723-730. doi:10.1016/B978-0-444-64076-5.00046-6
3. Gajofatto A, Benedetti MD. Treatment strategies for multiple sclerosis: When to start, when to change, when to stop? *World J Clin Cases*. 2015;3(7). doi:10.12998/wjcc.v3.i7.545
4. Machado S. *Recomendações Esclerose Múltipla*. 1a edição. Editora Omnifarma; 2012.
5. Andrade VS de, Silva M de O. Quality of life and occupational performance of people with multiple sclerosis. *Acta Fisiátrica*. 2015;22(3). doi:10.5935/0104-7795.20150026
6. Oliveira-Kumakura AR de S, Bezutti LM, Silva JLG, Gasparino RC. Functional and self-care capacity of people with multiple sclerosis. *Rev Lat Am Enfermagem*. 2019;27(e3183). doi:10.1590/1518-8345.3068.3183
7. Nicholas R, Rachid W. Multiple Sclerosis. *Am Fam Physician*. 2013;87(10):712-714. www.aafp.org/afp.
8. Lassiter G, Melancon C, Rooney T, et al. Ozanimod to Treat Relapsing Forms of Multiple Sclerosis: A Comprehensive Review of Disease, Drug Efficacy and Side Effects. *Neurol Int*. 2020;12(3). doi:10.3390/neurolint12030016
9. Gajofatto A, Benedetti MD. Treatment strategies for multiple sclerosis: When to start, when to change, when to stop? *World J Clin Cases*. 2015;3(7). doi:10.12998/wjcc.v3.i7.545
10. Langer-Gould A, Brara SM, Beaber BE, Zhang JL. Incidence of multiple sclerosis in multiple racial and ethnic groups. *Neurology*. 2013;80(19). doi:10.1212/WNL.0b013e3182918cc2
11. Multiple Sclerosis International Federation (MSIF). *Mapping Multiple Sclerosis around the World Key Epidemiology Findings*. Vol 3rd edition.; 2020. Accessed November 16, 2023. <https://www.msif.org/resource/atlas-of-ms-2020/>
12. da Gama Pereira ABCN, Sampaio Lacativa MC, da Costa Pereira FFC, Papais Alvarenga RM. Prevalence of multiple sclerosis in Brazil: A systematic review. *Mult Scler Relat Disord*. 2015;4(6). doi:10.1016/j.msard.2015.08.004

13. Lublin FD, Coetzee T, Cohen JA, Marrie RA, Thompson AJ. The 2013 clinical course descriptors for multiple sclerosis. *Neurology*. 2020;94(24). doi:10.1212/WNL.0000000000009636
14. Pittock SJ. Clinical Features and Natural History of Multiple Sclerosis: The Nature of the Beast. In: Lucchinetti CF, Hohlfeld R, eds. *MULTIPLE SCLEROSIS 3*. Vol 36. 1st ed. Elsevier; 2010:1-18. doi:10.1016/B978-1-4160-6068-0.00001-2
15. Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção Especializada à Saúde, Secretaria de Ciência TI e IE em S. *PORTARIA CONJUNTA Nº 1, DE 07 DE JANEIRO DE 2022*.; 2022. Accessed March 22, 2022. [https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt/arquivos/2022/porta\\_l\\_portaria-conjunta-no-1-pcdt\\_esclerose-multipla.pdf](https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt/arquivos/2022/porta_l_portaria-conjunta-no-1-pcdt_esclerose-multipla.pdf)
16. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. 2018;17(2). doi:10.1016/S1474-4422(17)30470-2
17. Marques VD, Passos GR dos, Mendes MF, et al. Brazilian Consensus for the Treatment of Multiple Sclerosis: Brazilian Academy of Neurology and Brazilian Committee on Treatment and Research in Multiple Sclerosis. *Arq Neuropsiquiatr*. 2018;76(8). doi:10.1590/0004-282x20180078
18. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: An expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 1983;33(11). doi:10.1212/WNL.33.11.1444
19. Costello K, Kalb R. THE USE OF DISEASE-MODIFYING THERAPIES IN MULTIPLE SCLEROSIS: Principles and Current Evidence A Consensus Paper by the Multiple Sclerosis Coalition. *MS Coalition*. Published online 2019:1-73.
20. Tabansky I, Messina MD, Bangeranye C, et al. Advancing drug delivery systems for the treatment of multiple sclerosis. *Immunol Res*. 2015;63(1-3). doi:10.1007/s12026-015-8719-0
21. National Institute for Health and Care Excellence - NICE. Multiple sclerosis in adults: management [CG186]. *Clinical guideline*. Published online October 8, 2014:1-27. [www.nice.org.uk/guidance/cg186](http://www.nice.org.uk/guidance/cg186)
22. Conitec - Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. *Cladribina Oral No Tratamento de Pacientes Com Esclerose Múltipla Remitente Recorrente Altamente Ativa*.; 2023.
23. Comini-Frota ER, Vasconcelos CCF, Mendes MF. Guideline for multiple sclerosis treatment in Brazil: Consensus from the Neuroimmunology Scientific Department of the Brazilian Academy of Neurology. *Arq Neuropsiquiatr*. 2017;75(1). doi:10.1590/0004-282x20160185

24. Reder AT, Feng X. How Type I Interferons Work in Multiple Sclerosis and Other Diseases: Some Unexpected Mechanisms. *Journal of Interferon & Cytokine Research*. 2014;34(8). doi:10.1089/jir.2013.0158
25. Vidal MCM. *Mecanismos Farmacológicos Da Terapêutica Da Esclerose Múltipla*. Universidade de Coimbra; 2012. Accessed September 22, 2023. <https://estudogeral.uc.pt/bitstream/10316/47634/1/Vidal%2C%20Carolina%20-%20Mecanismos%20Farmacol%C3%B3gicos%20da%20Terap%C3%AAutica%20da%20Esclerose%20M%C3%BAltipla%2C%20FMUC%2C%202012.pdf>
26. Mendes A, Sá MJ. Classical immunomodulatory therapy in multiple sclerosis: how it acts, how it works. *Arq Neuropsiquiatr*. 2011;69(3). doi:10.1590/S0004-282X2011000400024
27. Prod'homme T, Zamvil SS. The Evolving Mechanisms of Action of Glatiramer Acetate. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2019;9(2). doi:10.1101/cshperspect.a029249
28. Rafiee Zadeh A, Askari M, Azadani NN, et al. Mechanism and adverse effects of multiple sclerosis drugs: a review article. Part 1. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol*. 2019;11(4).
29. Scott LJ. Teriflunomide: A Review in Relapsing–Remitting Multiple Sclerosis. *Drugs*. 2019;79(8). doi:10.1007/s40265-019-01135-8
30. Nicholas R, Nicholas R, Giannetti, Alsanousi A, Muraro. Development of oral immunomodulatory agents in the management of multiple sclerosis. *Drug Des Devel Ther*. Published online May 2011. doi:10.2147/DDDT.S10498
31. Wu Q, Wang Q, Mao G, Dowling CA, Lundy SK, Mao-Draayer Y. Dimethyl Fumarate Selectively Reduces Memory T Cells and Shifts the Balance between Th1/Th17 and Th2 in Multiple Sclerosis Patients. *The Journal of Immunology*. 2017;198(8). doi:10.4049/jimmunol.1601532
32. Ambrose LR, Morel AS, Warrens AN. Neutrophils express CD52 and exhibit complement-mediated lysis in the presence of alemtuzumab. *Blood*. 2009;114(14). doi:10.1182/blood-2009-02-203075
33. Deeks ED. Cladribine Tablets: A Review in Relapsing MS. *CNS Drugs*. 2018;32(8). doi:10.1007/s40263-018-0562-0
34. Sorensen PS, Blinkenberg M. The potential role for ocrelizumab in the treatment of multiple sclerosis: current evidence and future prospects. *Ther Adv Neurol Disord*. 2016;9(1). doi:10.1177/1756285615601933
35. Clynes RA, Towers TL, Presta LG, Ravetch J V. Inhibitory Fc receptors modulate in vivo cytotoxicity against tumor targets. *Nat Med*. 2000;6(4). doi:10.1038/74704
36. Mease PJ. B cell-targeted therapy in autoimmune disease: rationale, mechanisms, and clinical application. *J Rheumatol*. 2008;35(7).

37. Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A. *Ocrevus*® (*Ocrelizumabe*) [Bula].; 2018.
38. Gelfand JM, Cree BAC, Hauser SL. Ocrelizumab and Other CD20+ B-Cell-Depleting Therapies in Multiple Sclerosis. *Neurotherapeutics*. 2017;14(4):835-841. doi:10.1007/s13311-017-0557-4
39. Lin T. Ofatumumab: a novel monoclonal anti-CD20 antibody. *Pharmgenomics Pers Med*. Published online May 2010:51. doi:10.2147/PGPM.S6840
40. Novartis Biociências S.A. *Kesimpta*® (*Ofatumumabe*) [Bula].; 2022.
41. MINISTÉRIO DA SAÚDE, Secretaria de Ciência T e IE, Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Esclerose Múltipla. Published online February 2019:1-33.
42. Wiendl H. Cladribine — an old newcomer for pulsed immune reconstitution in MS. *Nat Rev Neurol*. 2017;13(10). doi:10.1038/nrneurol.2017.119
43. Simpson A, Mowry EM, Newsome SD. Early Aggressive Treatment Approaches for Multiple Sclerosis. *Curr Treat Options Neurol*. 2021;23(7). doi:10.1007/s11940-021-00677-1
44. Iaffaldano P, Lucisano G, Caputo F, et al. Long-term disability trajectories in relapsing multiple sclerosis patients treated with early intensive or escalation treatment strategies. *Ther Adv Neurol Disord*. 2021;14. doi:10.1177/17562864211019574
45. Ziemssen T, Engelmann U, Jahn S, et al. Rationale, design, and methods of a non-interventional study to establish safety, effectiveness, quality of life, cognition, health-related and work capacity data on Alemtuzumab in multiple sclerosis patients in Germany (TREAT-MS). *BMC Neurol*. 2016;16(1). doi:10.1186/s12883-016-0629-9
46. Ontaneda D, Tallantyre EC, Raza PC, et al. Determining the effectiveness of early intensive versus escalation approaches for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: The DELIVER-MS study protocol. *Contemp Clin Trials*. 2020;95. doi:10.1016/j.cct.2020.106009
47. Khangura S, Konnyu K, Cushman R, Grimshaw J, Moher D. Evidence summaries: the evolution of a rapid review approach. *Syst Rev*. 2012;1(1):10. doi:10.1186/2046-4053-1-10
48. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. Published online August 28, 2019:l4898. doi:10.1136/bmj.l4898
49. Yepes-Nuñez JJ, Li SA, Guyatt G, et al. Development of the summary of findings table for network meta-analysis. *J Clin Epidemiol*. 2019;115:1-13. doi:10.1016/j.jclinepi.2019.04.018

50. R Core Team. R: A language and environment for statistical computing. . Published online 2020. Accessed January 7, 2024. <https://www.R-project.org/>.
51. Higgins JP, Li T, Deeks JJ. Chapter 6: Choosing effect measures and computing estimates of effect. In: Higgins J, Thomas J, Chandler J, et al., eds. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Vol Version 6.3. ; 2022. Accessed April 5, 2023. <https://training.cochrane.org/handbook/current>
52. Rücker G, Schwarzer G. Ranking treatments in frequentist network meta-analysis works without resampling methods. *BMC Med Res Methodol*. 2015;15(1):58. doi:10.1186/s12874-015-0060-8
53. Deeks JJ, Higgins JP, Altman DG. Chapter 10: Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins J, Thomas J, Chandler J, et al., eds. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Vol Version 6.3. ; 2022. Accessed April 5, 2023. <https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-10>
54. Monteiro AL, Biz AN, Bagattini A, et al. Documento vivo. Guia brasileiro mensuração da qualidade de vida para análises econômicas. Published online November 23, 2020:1-19. Accessed April 5, 2023. [http://natsinc.org/wpress/euroqol/wp-content/uploads/2020/11/diretriz-utilidades\\_portugues\\_23nov.pdf](http://natsinc.org/wpress/euroqol/wp-content/uploads/2020/11/diretriz-utilidades_portugues_23nov.pdf)
55. Conitec - Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. *Ofatumumabe Em Primeira Linha de Terapia Modificadora Do Curso Da Doença Para o Tratamento Da Esclerose Múltipla Recorrente.*; 2020.
56. National Institute for Health and Care Excellence - NICE. Peginterferon beta-1a for treating relapsing-remitting multiple sclerosis [ID1521] *Committee Papers*. Published online 2019:1-693.
57. National Institute for Health and Care Excellence - NICE. Ofatumumab for treating relapsing multiple sclerosis [ID1677]. *Committee Papers*. Published online 2021:1-524.
58. National Institute for Health and Care Excellence - NICE. Cladribine tablets for treating relapsing- remitting multiple sclerosis [ID64]. *Committee Papers*. Published online 2017:1-594.
59. National Institute for Health and Care Excellence - NICE. Ocrelizumab for treating relapsing multiple sclerosis [ID937]. *Committee Papers*. Published online 2018:1-686.
60. Sandmann FG, Mostardt S, Lhachimi SK, Gerber-Grote A. The efficiency-frontier approach for health economic evaluation versus cost-effectiveness thresholds and internal reference pricing: combining the best of both worlds? *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2018;18(5). doi:10.1080/14737167.2018.1497976

61. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, et al. A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Natalizumab for Relapsing Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine*. 2006;354(9):899-910. doi:10.1056/NEJMoa044397
62. Hauser SL, Bar-Or A, Cohen JA, et al. Ofatumumab versus Teriflunomide in Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(6):546-557. doi:10.1056/NEJMoa1917246
63. Cree BAC, Goldman MD, Corboy JR, et al. Efficacy and Safety of 2 Fingolimod Doses vs Glatiramer Acetate for the Treatment of Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol*. 2021;78(1):48. doi:10.1001/jamaneurol.2020.2950
64. O'Connor P, Filippi M, Arnason B, et al. 250 µg or 500 µg interferon beta-1b versus 20 mg glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis: a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet Neurol*. 2009;8(10):889-897. doi:10.1016/S1474-4422(09)70226-1
65. Bornstein MB, Miller A, Slagle S, et al. A Pilot Trial of Cop 1 in Exacerbating-Remitting Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine*. 1987;317(7):408-414. doi:10.1056/NEJM198708133170703
66. Vollmer TL, Sorensen PS, Selmaj K, et al. A randomized placebo-controlled phase III trial of oral laquinimod for multiple sclerosis. *J Neurol*. 2014;261(4):773-783. doi:10.1007/s00415-014-7264-4
67. CAMMS223 Trial Investigators, Coles AJ, Compston DAS, et al. Alemtuzumab vs. Interferon Beta-1a in Early Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine*. 2008;359(17):1786-1801. doi:10.1056/NEJMoa0802670
68. Coles AJ, Twyman CL, Arnold DL, et al. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. *The Lancet*. 2012;380(9856):1829-1839. doi:10.1016/S0140-6736(12)61768-1
69. Cohen JA, Coles AJ, Arnold DL, et al. Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. *The Lancet*. 2012;380(9856):1819-1828. doi:10.1016/S0140-6736(12)61769-3
70. Giovannoni G, Comi G, Cook S, et al. A Placebo-Controlled Trial of Oral Cladribine for Relapsing Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine*. 2010;362(5):416-426. doi:10.1056/NEJMoa0902533
71. Lublin FD, Cofield SS, Cutter GR, et al. Randomized study combining interferon and glatiramer acetate in multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2013;73(3):327-340. doi:10.1002/ana.23863
72. Fox RJ, Miller DH, Phillips JT, et al. Placebo-Controlled Phase 3 Study of Oral BG-12 or Glatiramer in Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine*. 2012;367(12):1087-1097. doi:10.1056/NEJMoa1206328



73. Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, et al. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: Results of a phase III multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology*. 1995;45(7):1268-1276. doi:10.1212/WNL.45.7.1268
74. Gold R, Kappos L, Arnold DL, et al. Placebo-Controlled Phase 3 Study of Oral BG-12 for Relapsing Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine*. 2012;367(12):1098-1107. doi:10.1056/NEJMoa1114287
75. Koch-Henriksen N, Sørensen PS, Christensen T, et al. A randomized study of two interferon- beta treatments in relapsing–remitting multiple sclerosis. *Neurology*. 2006;66(7):1056-1060. doi:10.1212/01.wnl.0000204018.52311.ec
76. Panitch H, Goodin DS, Francis G, et al. Randomized, comparative study of interferon -1a treatment regimens in MS: The EVIDENCE Trial. *Neurology*. 2002;59(10):1496-1506. doi:10.1212/01.WNL.0000034080.43681.DA
77. Comi G, Cohen JA, Arnold DL, Wynn D, Filippi M. Phase III dose-comparison study of glatiramer acetate for multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2011;69(1):75-82. doi:10.1002/ana.22316
78. Kappos L, Radue EW, O'Connor P, et al. A Placebo-Controlled Trial of Oral Fingolimod in Relapsing Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine*. 2010;362(5):387-401. doi:10.1056/NEJMoa0909494
79. Calabresi PA, Radue EW, Goodin D, et al. Safety and efficacy of fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (FREEDOMS II): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol*. 2014;13(6):545-556. doi:10.1016/S1474-4422(14)70049-3
80. Khan O, Rieckmann P, Boyko A, Selmaj K, Zivadinov R. Three times weekly glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2013;73(6):705-713. doi:10.1002/ana.23938
81. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis: I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology*. 1993;43(4):655-655. doi:10.1212/WNL.43.4.655
82. Durelli L, Verdun E, Barbero P, et al. Every-other-day interferon beta-1b versus once-weekly interferon beta-1a for multiple sclerosis: results of a 2-year prospective randomised multicentre study (INCOMIN). *The Lancet*. 2002;359(9316):1453-1460. doi:10.1016/S0140-6736(02)08430-1
83. Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, et al. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 1996;39(3):285-294. doi:10.1002/ana.410390304
84. Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, et al. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine*. 2017;376(3):221-234. doi:10.1056/NEJMoa1601277

85. The Once Weekly Interferon for MS Study Group (OWIMS)\*. Evidence of interferon  $\beta$ -1a dose response in relapsing-remitting MS. *Neurology*. 1999;53(4):679-679. doi:10.1212/WNL.53.4.679
86. Traboulsee A, Li DKB, Cascione M, Fang J, Dangond F, Miller A. Effect of interferon beta-1a subcutaneously three times weekly on clinical and radiological measures and no evidence of disease activity status in patients with relapsing–remitting multiple sclerosis at year 1. *BMC Neurol*. 2018;18(1):143. doi:10.1186/s12883-018-1145-x
87. Mikol DD, Barkhof F, Chang P, et al. Comparison of subcutaneous interferon beta-1a with glatiramer acetate in patients with relapsing multiple sclerosis (the REbif vs Glatiramer Acetate in Relapsing MS Disease [REGARD] study): a multicentre, randomised, parallel, open-label trial. *Lancet Neurol*. 2008;7(10):903-914. doi:10.1016/S1474-4422(08)70200-X
88. O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C, et al. Randomized Trial of Oral Teriflunomide for Relapsing Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine*. 2011;365(14):1293-1303. doi:10.1056/NEJMoa1014656
89. Vermersch P, Czonkowska A, Grimaldi LM, et al. Teriflunomide versus subcutaneous interferon beta-1a in patients with relapsing multiple sclerosis: a randomised, controlled phase 3 trial. *Multiple Sclerosis Journal*. 2014;20(6):705-716. doi:10.1177/1352458513507821
90. Confavreux C, O'Connor P, Comi G, et al. Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol*. 2014;13(3):247-256. doi:10.1016/S1474-4422(13)70308-9
91. Cohen JA, Barkhof F, Comi G, et al. Oral Fingolimod or Intramuscular Interferon for Relapsing Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine*. 2010;362(5):402-415. doi:10.1056/NEJMoa0907839
92. Berwanger O, Suzumura EA, Buehler AM, Oliveira JB. Como avaliar criticamente revisões sistemáticas e metanálises? *Rev Bras Ter Intensiva*. 2007;19(4):475-480. doi:10.1590/S0103-507X2007000400012
93. Zeng L, Brignardello-Petersen R, Hultcrantz M, et al. GRADE guidelines 32: GRADE offers guidance on choosing targets of GRADE certainty of evidence ratings. *J Clin Epidemiol*. 2021;137:163-175. doi:10.1016/j.jclinepi.2021.03.026
94. Zeng L, Brignardello-Petersen R, Hultcrantz M, et al. GRADE Guidance 34: update on rating imprecision using a minimally contextualized approach. *J Clin Epidemiol*. 2022;150:216-224. doi:10.1016/j.jclinepi.2022.07.014
95. The University of Sheffield, National Institute for Health Research - NHS. School of Health and Related Research Health Utilities Database - SchARRHUD. Accessed November 7, 2023. <https://www.scharrhud.org/index.php?home>

96. Orme M, Kerrigan J, Tyas D, Russell N, Nixon R. The Effect of Disease, Functional Status, and Relapses on the Utility of People with Multiple Sclerosis in the UK. *Value in Health*. 2007;10(1):54-60. doi:10.1111/j.1524-4733.2006.00144.x
97. Kobelt G, Teich V, Cavalcanti M, Canzonieri AM. Burden and cost of multiple sclerosis in Brazil. *PLoS One*. 2019;14(1):e0208837. doi:10.1371/journal.pone.0208837
98. Santos M, Monteiro AL, Santos B. EQ-5D Brazilian population norms. *Health Qual Life Outcomes*. 2021;19(1):162. doi:10.1186/s12955-021-01671-6
99. York Health Economics Consortium - YHEC. Net Health Benefit. Published 2016. Accessed November 2, 2023. <https://yhec.co.uk/glossary/net-health-benefit/>
100. Ministério da Saúde. *Uso de Limiares de Custo Efetividade Nas Decisões Em Saúde - Recomendações Da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias No SUS.*; 2022.
101. Lucchetta RC, Tonin FS, Borba HHL, et al. Disease-Modifying Therapies for Relapsing–Remitting Multiple Sclerosis: A Network Meta-Analysis. *CNS Drugs*. 2018;32(9):813-826. doi:10.1007/s40263-018-0541-5
102. Samjoo IA, Worthington E, Drudge C, et al. Comparison of ofatumumab and other disease-modifying therapies for relapsing multiple sclerosis: a network meta-analysis. *J Comp Eff Res*. 2020;9(18):1255-1274. doi:10.2217/cer-2020-0122
103. McCool R, Wilson K, Arber M, et al. Systematic review and network meta-analysis comparing ocrelizumab with other treatments for relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2019;29:55-61. doi:10.1016/j.msard.2018.12.040
104. 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*. 2018;34(8):1361-1371. doi:10.1080/03007995.2017.1407303
105. Giovannoni G, Lang S, Wolff R, et al. A Systematic Review and Mixed Treatment Comparison of Pharmaceutical Interventions for Multiple Sclerosis. *Neurol Ther*. 2020;9(2):359-374. doi:10.1007/s40120-020-00212-5
106. Liu Z, Liao Q, Wen H, Zhang Y. Disease modifying therapies in relapsing-remitting multiple sclerosis: A systematic review and network meta-analysis. *Autoimmun Rev*. 2021;20(6). doi:10.1016/j.autrev.2021.102826
107. 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.* 2019;35(8):1371-1378. doi:10.1080/03007995.2019.1585779
108. Xu X, Chi S, Wang Q, et al. Efficacy and safety of monoclonal antibody therapies for relapsing remitting multiple sclerosis: A network meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord.* 2018;25:322-328. doi:10.1016/j.msard.2018.08.026
  109. Drudge C, Zhao M, Tanaka S, et al. Systematic review and network meta-analysis comparing ofatumumab with other disease-modifying therapies available in Japan for the treatment of patients with relapsing multiple sclerosis. *Clin Exp Neuroimmunol.* 2022;13(4):234-245. doi:10.1111/cen3.12717
  110. Huisman E, Papadimitropoulou K, Jarrett J, et al. Systematic literature review and network meta-analysis in highly active relapsing–remitting multiple sclerosis and rapidly evolving severe multiple sclerosis. *BMJ Open.* 2017;7(3):e013430. doi:10.1136/bmjopen-2016-013430
  111. Śladowska K, Kawalec P, Holko P, Osiecka O. Comparative safety of high-efficacy disease-modifying therapies in relapsing–remitting multiple sclerosis: a systematic review and network meta-analysis. *Neurological Sciences.* 2022;43(9):5479-5500. doi:10.1007/s10072-022-06197-3
  112. Li H, Hu F, Zhang Y, Li K. Comparative efficacy and acceptability of disease-modifying therapies in patients with relapsing–remitting multiple sclerosis: a systematic review and network meta-analysis. *J Neurol.* 2020;267(12). doi:10.1007/s00415-019-09395-w
  113. Fogarty E, Schmitz S, Tubridy N, Walsh C, Barry M. Comparative efficacy of disease-modifying therapies for patients with relapsing remitting multiple sclerosis: Systematic review and network meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord.* 2016;9:23-30. doi:10.1016/j.msard.2016.06.001
  114. Hennessy B, Zierhut ML, Kracker H, Keenan A, Sidorenko T. Comparative Efficacy of Relapsing Multiple Sclerosis Therapies: Model-Based Meta-Analyses for Confirmed Disability Accumulation and Annualized Relapse Rate. *Mult Scler Relat Disord.* 2022;64:103908. doi:10.1016/j.msard.2022.103908
  115. Kaegi C, Wuest B, Crowley C, Boyman O. Systematic Review of Safety and Efficacy of Second- and Third-Generation CD20-Targeting Biologics in Treating Immune-Mediated Disorders. *Front Immunol.* 2022;12. doi:10.3389/fimmu.2021.788830
  116. Melendez-Torres GJ, Armoiry X, Court R, et al. Comparative effectiveness of beta-interferons and glatiramer acetate for relapsing-remitting multiple sclerosis: systematic review and network meta-analysis of trials including recommended dosages. *BMC Neurol.* 2018;18(1):162. doi:10.1186/s12883-018-1162-9
  117. Tramacere I, Del Giovane C, Salanti G, D'Amico R, Filippini G. Immunomodulators and immunosuppressants for relapsing-remitting multiple

- sclerosis: a network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015;2015(9). doi:10.1002/14651858.CD011381.pub2
118. Xu M, Lu X, Fang J, Zhu X, Wang J. The efficacy and safety of teriflunomide based therapy in patients with relapsing multiple sclerosis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2016;33:28-31. doi:10.1016/j.jocn.2016.02.041
  119. Yang T, Tian X, Chen C, et al. The efficacy and safety of fingolimod in patients with relapsing multiple sclerosis: A meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol*. 2020;86(4):637-645. doi:10.1111/bcp.14198
  120. Hawton A, Green C. Health Utilities for Multiple Sclerosis. *Value in Health*. 2016;19(4):460-468. doi:10.1016/j.jval.2016.01.002
  121. Yang H, Duchesneau E, Foster R, Guerin A, Ma E, Thomas NP. Cost-effectiveness analysis of ocrelizumab versus subcutaneous interferon beta-1a for the treatment of relapsing multiple sclerosis. *J Med Econ*. 2017;20(10):1056-1065. doi:10.1080/13696998.2017.1355310
  122. Mauskopf J, Fay M, Iyer R, Sarda S, Livingston T. Cost-effectiveness of delayed-release dimethyl fumarate for the treatment of relapsing forms of multiple sclerosis in the United States. *J Med Econ*. 2016;19(4):432-442. doi:10.3111/13696998.2015.1135805
  123. Hernandez L, Guo S, Kinter E, Fay M. Cost-effectiveness analysis of peginterferon beta-1a compared with interferon beta-1a and glatiramer acetate in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis in the United States. *J Med Econ*. 2016;19(7):684-695. doi:10.3111/13696998.2016.1157080
  124. National Institute for Health and Care Excellence - NICE. Teriflunomide for treating relapsing–remitting multiple sclerosis [TA303]. *Technology appraisal guidance*. Published online January 2014.
  125. National Institute for Health and Care Excellence - NICE. Fingolimod for the treatment of highly active relapsing–remitting multiple sclerosis [TA254]. *Technology appraisal guidance*. Published online April 2012.
  126. Su W, Kansal A, Vicente C, Deniz B, Sarda S. The cost-effectiveness of delayed-release dimethyl fumarate for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis in Canada. *J Med Econ*. 2016;19(7):718-727. doi:10.3111/13696998.2016.1164174
  127. Soini E, Joutseno J, Sumelahti ML. Cost-utility of First-line Disease-modifying Treatments for Relapsing–Remitting Multiple Sclerosis. *Clin Ther*. 2017;39(3):537-557.e10. doi:10.1016/j.clinthera.2017.01.028
  128. Montgomery SM, Kusel J, Nicholas R, Adlard N. Costs and effectiveness of fingolimod versus alemtuzumab in the treatment of highly active relapsing-remitting multiple sclerosis in the UK: re-treatment, discount, and disutility. *J Med Econ*. 2017;20(9):962-973. doi:10.1080/13696998.2017.1345748

129. Bozkaya D, Livingston T, Migliaccio-Walle K, Odom T. The cost-effectiveness of disease-modifying therapies for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Med Econ*. 2017;20(3):297-302. doi:10.1080/13696998.2016.1258366
130. Zhang X, Hay JW, Niu X. Cost Effectiveness of Fingolimod, Teriflunomide, Dimethyl Fumarate and Intramuscular Interferon- $\beta$ 1a in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *CNS Drugs*. 2015;29(1):71-81. doi:10.1007/s40263-014-0207-x
131. O'Day K, Meyer K, Stafkey-Mailey D, Watson C. Cost-effectiveness of natalizumab vs fingolimod for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: analyses in Sweden. *J Med Econ*. 2015;18(4):295-302. doi:10.3111/13696998.2014.991786
132. Darbà J, Kaskens L, Sánchez-de la Rosa R. Cost-effectiveness of glatiramer acetate and interferon beta-1a for relapsing-remitting multiple sclerosis, based on the CombiRx study. *J Med Econ*. 2014;17(3):215-222. doi:10.3111/13696998.2014.890936
133. Agashivala N, Kim E. Cost-Effectiveness of Early Initiation of Fingolimod Versus Delayed Initiation After 1 Year of Intramuscular Interferon Beta-1a in Patients with Multiple Sclerosis. *Clin Ther*. 2012;34(7):1583-1590. doi:10.1016/j.clinthera.2012.06.012
134. Dashputre AA, Kamal KM, Pawar G. Cost-Effectiveness of Peginterferon Beta-1a and Alemtuzumab in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *J Manag Care Spec Pharm*. 2017;23(6):666-676. doi:10.18553/jmcp.2017.23.6.666
135. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group, The University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. Interferon beta-1b in the treatment of multiple sclerosis: final outcome of the randomized controlled trial. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group and The University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. *Neurology*. 1995;45(7):1277-1285.
136. Oliveira ML, Lucchetta RC, Bonetti A de F, et al. Efficacy outcomes reported in trials of multiple sclerosis: A systematic scoping review. *Mult Scler Relat Disord*. 2020;45:102435. doi:10.1016/j.msard.2020.102435
137. Reese JP, Wienemann G, John A, et al. Preference-based Health status in a German outpatient cohort with multiple sclerosis. *Health Qual Life Outcomes*. 2013;11(1):162. doi:10.1186/1477-7525-11-162
138. Siritho S, Thavorncharoensap M, Chantittarat C, et al. Health utilities of patients with multiple sclerosis and neuromyelitis optica spectrum disorders in Thailand. *Mult Scler Relat Disord*. 2018;24:151-156. doi:10.1016/j.msard.2018.07.004
139. Visser LA, Louapre C, Uyl-de Groot CA, Redekop WK. Health-related quality of life of multiple sclerosis patients: a European multi-country study. *Archives of Public Health*. 2021;79(1):39. doi:10.1186/s13690-021-00561-z

140. Eriksson J, Kobelt G, Gannedahl M, Berg J. Association between Disability, Cognition, Fatigue, EQ-5D-3L Domains, and Utilities Estimated with Different Western European Value Sets in Patients with Multiple Sclerosis. *Value in Health*. 2019;22(2):231-238. doi:10.1016/j.jval.2018.08.002
141. Clafin S, Campbell JA, Norman R, et al. Using the EQ-5D-5L to investigate quality-of-life impacts of disease-modifying therapy policies for people with multiple sclerosis (MS) in New Zealand. *The European Journal of Health Economics*. 2023;24(6):939-950. doi:10.1007/s10198-022-01518-x
142. Takemoto MLS, Lopes da Silva N, Ribeiro-Pereira ACP, Schilithz AOC, Suzuki C. Differences in utility scores obtained through Brazilian and UK value sets: a cross-sectional study. *Health Qual Life Outcomes*. 2015;13(1):119. doi:10.1186/s12955-015-0318-1
143. da Silva NL, Takemoto MLS, Damasceno A, et al. Cost analysis of multiple sclerosis in Brazil: a cross-sectional multicenter study. *BMC Health Serv Res*. 2016;16(1):102. doi:10.1186/s12913-016-1352-3
144. Brasil, Ministério da Saúde. *Ocrelizumabe Para Tratamento de Pacientes Adultos Com Esclerose Múltipla Remitente-Recorrente (EMRR) Como Alternativa Ou Contraindicação Ao Natalizumabe.*; 2020. <http://conitec.gov.br/>
145. Karampampa K, Gustavsson A, Miltenburger C, Eckert B. Treatment experience, burden and unmet needs (TRIBUNE) in MS study: results from five European countries. *Multiple Sclerosis Journal*. 2012;18(2\_suppl):7-15. doi:10.1177/1352458512441566
146. Kobelt G. Costs and quality of life of patients with multiple sclerosis in Europe. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77(8):918-926. doi:10.1136/jnnp.2006.090365
147. Tyas D, Kerrigan J, Russell N, Nixon R. The Distribution of the Cost of Multiple Sclerosis in the UK: How Do Costs Vary by Illness Severity? *Value in Health*. 2007;10(5):386-389. doi:10.1111/j.1524-4733.2007.00192.x
148. Thompson A, Kobelt G, Berg J, Capsa D, Eriksson J, Miller D. New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: Results for the United Kingdom. *Multiple Sclerosis Journal*. 2017;23(2\_suppl):204-216. doi:10.1177/1352458517708687
149. Maia Diniz I, Guerra AA, Lovato Pires de Lemos L, et al. The long-term costs for treating multiple sclerosis in a 16-year retrospective cohort study in Brazil. *PLoS One*. 2018;13(6):e0199446. doi:10.1371/journal.pone.0199446
150. Hernandez L, O'Donnell M, Postma M. Modeling Approaches in Cost-Effectiveness Analysis of Disease-Modifying Therapies for Relapsing–Remitting Multiple Sclerosis: An Updated Systematic Review and Recommendations for Future Economic Evaluations. *Pharmacoeconomics*. 2018;36(10):1223-1252. doi:10.1007/s40273-018-0683-9

151. National Institute for Health and Care Excellence - NICE. Beta interferon and glatiramer acetate for treating multiple sclerosis (review of TA32) [ID809]. *Committee papers*. Published online 2017.
152. National Institute for Health and Care Excellence - NICE. Alemtuzumab for treating highly active relapsing remitting multiple sclerosis [TA312]. *Technology appraisal guidance* . Published online 2014.
153. National Institute for Health and Care Excellence - NICE. Dimethyl fumarate for treating relapsing-remitting multiple sclerosis [TA320]. *Technology appraisal guidance*. Published online 2014.
154. National Institute for Health and Care Excellence - NICE. Natalizumab for the treatment of adults with highly active relapsing–remitting multiple sclerosis [TA127]. *Technology appraisal guidance* . Published online 2007. Accessed November 7, 2023. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta127>
155. National Institute for Health and Care Excellence - NICE. Fingolimod for the treatment of highly active relapsing–remitting multiple sclerosis [TA254]. *Technology appraisal guidance*. Published online 2012. Accessed November 7, 2023. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta254>
156. van Munster CEP, Uitdehaag BMJ. Outcome Measures in Clinical Trials for Multiple Sclerosis. *CNS Drugs*. 2017;31(3):217-236. doi:10.1007/s40263-017-0412-5
157. Cohen JA, Reingold SC, Polman CH, Wolinsky JS. Disability outcome measures in multiple sclerosis clinical trials: current status and future prospects. *Lancet Neurol*. 2012;11(5):467-476. doi:10.1016/S1474-4422(12)70059-5
158. Fischer JS, Rudick RA, Cutter GR, Reingold SC. The Multiple Sclerosis Functional Composite measure (MSFC): an integrated approach to MS clinical outcome assessment. *Multiple Sclerosis Journal*. 1999;5(4):244-250. doi:10.1177/135245859900500409
159. Rudick RA, Cutter G, Baier M, et al. Use of the Multiple Sclerosis Functional Composite to predict disability in relapsing MS. *Neurology*. 2001;56(10):1324-1330. doi:10.1212/WNL.56.10.1324
160. Tremlett H, Paty D, Devonshire V. Disability progression in multiple sclerosis is slower than previously reported. *Neurology*. 2006;66(2):172-177. doi:10.1212/01.wnl.0000194259.90286.fe
161. Palace J, Bregenzer T, Tremlett H, et al. UK multiple sclerosis risk-sharing scheme: a new natural history dataset and an improved Markov model. *BMJ Open*. 2014;4(1):e004073. doi:10.1136/bmjopen-2013-004073
162. Guo S, Pelligra C, Saint-Laurent Thibault C, Hernandez L, Kansal A. Cost-Effectiveness Analyses in Multiple Sclerosis: A Review of Modelling



- Approaches. *Pharmacoeconomics*. 2014;32(6):559-572. doi:10.1007/s40273-014-0150-1
163. WEINSHENKER BG, RICE GPA, NOSEWORTHY JH, CARRIERE W, BASKERVILLE J, EBERS GC. THE NATURAL HISTORY OF MULTIPLE SCLEROSIS: A GEOGRAPHICALLY BASED STUDY. *Brain*. 1991;114(2):1057-1067. doi:10.1093/brain/114.2.1057
164. Piri Cinar B, Guven Yorgun Y. What We Learned from The History of Multiple Sclerosis Measurement: Expanded Disease Status Scale. *Archives of Neuropsychiatry*. Published online 2018. doi:10.29399/npa.23343
165. Sánchez-de la Rosa R, Sabater E, Casado MA, Arroyo R. Cost-effectiveness analysis of disease modifying drugs (interferons and glatiramer acetate) as first line treatments in relapsing-relapsing multiple sclerosis patients. *J Med Econ*. 2012;15(3):424-433. doi:10.3111/13696998.2012.654868
166. Dembek C, White LA, Quach J, Szkurhan A, Rashid N, Blasco MR. Cost-effectiveness of injectable disease-modifying therapies for the treatment of relapsing forms of multiple sclerosis in Spain. *The European Journal of Health Economics*. 2014;15(4):353-362. doi:10.1007/s10198-013-0478-z
167. O'Day K, Meyer K, Stafkey-Mailey D, Watson C. Cost-effectiveness of natalizumab vs fingolimod for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: analyses in Sweden. *J Med Econ*. 2015;18(4):295-302. doi:10.3111/13696998.2014.991786
168. Frasco MA, Shih T, Incerti D, Diaz Espinosa O, Vania DK, Thomas N. Incremental net monetary benefit of ocrelizumab relative to subcutaneous interferon  $\beta$  -1a. *J Med Econ*. 2017;20(10):1074-1082. doi:10.1080/13696998.2017.1357564
169. Hernandez L, Guo S, Toro-Diaz H, Carroll S, Syed Farooq SF. Peginterferon beta-1a versus other self-injectable disease-modifying therapies in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis in Scotland: a cost-effectiveness analysis. *J Med Econ*. 2017;20(3):228-238. doi:10.1080/13696998.2016.1247712
170. Nikfar S, Kebriaeezadeh A, Dinarvand R, et al. Cost-effectiveness of different interferon beta products for relapsing-remitting and secondary progressive multiple sclerosis: Decision analysis based on long-term clinical data and switchable treatments. *DARU Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2013;21(1):50. doi:10.1186/2008-2231-21-50
171. Pan F, Goh JW, Cutter G, Su W, Pleimes D, Wang C. Long-Term Cost-Effectiveness Model of Interferon Beta-1b in the Early Treatment of Multiple Sclerosis in the United States. *Clin Ther*. 2012;34(9):1966-1976. doi:10.1016/j.clinthera.2012.07.010
172. Lee S, Baxter DC, Limone B, Roberts MS, Coleman CI. Cost-effectiveness of fingolimod versus interferon beta-1a for relapsing remitting multiple sclerosis in

- the United States. *J Med Econ.* 2012;15(6):1088-1096.  
doi:10.3111/13696998.2012.693553
173. Montgomery SM, Kusel J, Nicholas R, Adlard N. Costs and effectiveness of fingolimod versus alemtuzumab in the treatment of highly active relapsing-remitting multiple sclerosis in the UK: re-treatment, discount, and disutility. *J Med Econ.* 2017;20(9):962-973. doi:10.1080/13696998.2017.1345748
174. Imani A, Golestani M. Cost-utility analysis of disease-modifying drugs in relapsing-remitting multiple sclerosis in Iran. *Iran J Neurol.* 2012;11(3):87-90.
175. Chevalier J, Chamoux C, Hammès F, Chicoye A. Cost-Effectiveness of Treatments for Relapsing Remitting Multiple Sclerosis: A French Societal Perspective. *PLoS One.* 2016;11(3):e0150703.  
doi:10.1371/journal.pone.0150703
176. Pokorski RJ. Long-term survival experience of patients with multiple sclerosis. *J Insur Med.* 1997;29(2):101-106.
177. Jick SS, Li L, Falcone GJ, Vassilev ZP, Wallander MA. Mortality of patients with multiple sclerosis: a cohort study in UK primary care. *J Neurol.* 2014;261(8):1508-1517. doi:10.1007/s00415-014-7370-3
178. Kingwell E, van der Kop M, Zhao Y, et al. Relative mortality and survival in multiple sclerosis: findings from British Columbia, Canada. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2012;83(1):61-66. doi:10.1136/jnnp-2011-300616

## APÊNDICES

### APÊNDICE A – ESTRATÉGIA DE BUSCA BIBLIOGRÁFICA

**Quadro 1-A.** Estratégia de busca bibliográfica

Base	Estratégia de Busca	Registros recuperados
Medline	(("Multiple Sclerosis"[MeSH Terms] OR "multiple sclerosis, relapsing remitting"[MeSH Terms] OR "multiple sclerosis relapsing remitting"[Text Word] OR "remitting relapsing multiple sclerosis"[Text Word] OR "multiple sclerosis relapsing remitting"[Text Word] OR "remitting relapsing multiple sclerosis"[Text Word] OR "relapsing remitting multiple sclerosis"[Text Word] OR "relapsing remitting multiple sclerosis"[Text Word]) AND ("Interferon-beta"[MeSH Terms] OR "Interferon beta-1a"[MeSH Terms] OR "Interferon beta-1b"[MeSH Terms] OR "Interferon-beta"[Text Word] OR "Interferon-beta"[Text Word] OR "beta-Interferon"[Text Word] OR "beta-Interferon"[Text Word] OR ("Glatirâmer Acetate"[MeSH Terms] OR "acetate Glatirâmer"[Text Word] OR "Copaxone"[Text Word] OR "Glatirâmer"[Text Word] OR ("teriflunomide"[Supplementary Concept] OR "teriflunomide"[Text Word] OR "Aubagio"[Text Word]) OR ("Dimethyl Fumarate"[MeSH Terms] OR "fumarate dimethyl"[Text Word] OR "Dimethyl Fumarate"[Text Word] OR "Tecfidera"[Text Word] OR ("Fingolimod"[Text Word] OR "Gilenya"[Text Word]) OR ("Natalizumab"[MeSH Terms] OR "Natalizumab"[Text Word] OR "Tysabri"[Text Word] OR ("Alemtuzumab"[MeSH Terms] OR "Lemtrada"[Text Word] OR "Alemtuzumab"[Text Word] OR ("ocrelizumab"[Supplementary Concept] OR "ocrelizumab"[Text Word] OR "Ocrevus"[Text Word]) OR ("Cladribine"[MeSH Terms] OR "Cladribine"[Text Word] OR "Mavenclad"[Text Word] OR ("ofatumumab"[Supplementary Concept] OR "ofatumumab"[Text Word] OR "kesimpta"[Text Word]))) AND (meta-analysis[Filter] OR randomizedcontrolledtrial[Filter] OR systematicreview[Filter])	869
EMBASE	'multiple sclerosis'/exp AND ('beta interferon':ab,ti OR 'beta1a interferon':ab,ti OR 'beta1b interferon':ab,ti OR Glatirâmer:ab,ti OR teriflunomide:ab,ti OR 'dimethyl fumarate':ab,ti OR fingolimod:ab,ti OR natalizumab:ab,ti OR alemtuzumab:ab,ti OR ocrelizumab:ab,ti OR cladribine:ab,ti OR ofatumumab:ab,ti) AND ('randomized controlled trial'/de OR 'systematic review'/de)	1086
LILACS	(Interferon beta OR Interferon beta-1a OR Interferon beta-1b OR Acetato de Glatirâmer OR teriflunomida OR Dimetil fumarato OR Fingolimode OR Natalizumabe OR Alemtuzumabe OR Cladribina OR ocrelizumabe OR ofatumumabe) AND (mh:(Esclerose Múltipla Recidivante-Remitente)) OR (Esclerose Múltipla Recidivante-Remitente OR esclerose múltipla) Filtros aplicados: Tipo de estudo Ensaio clínico controlado; Revisão sistemática;	183
COCHRANE (CENTRAL)	#1 MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis] explode all trees #2 Chronic Progressive Multiple Sclerosis OR Secondary Progressive Multiple Sclerosis OR Multiple Sclerosis, Secondary Progressive OR Remittent ProgressiveMultipleSclerosisORMultipleSclerosis,ProgressiveRelapsingOR Multiple Sclerosis, Remittent Progressive OR Progressive Relapsing Multiple SclerosisORPrimaryProgressiveMultipleSclerosisORMultipleSclerosis,Primary Progressive #3 systematic review OR meta-analysis OR randomized clinical trial #4 "interferon beta 1a" OR interferon beta 1b OR interferon beta OR Glatirâmer OR teriflunomide OR dimethyl fumarate OR fingolimod OR natalizumab OR alemtuzumab OR ocrelizumab OR cladribine OR ofatumumab #5 #1 AND #2 AND #3 AND #4	148

<b>Total de artigos</b>		2286
<b>Base</b>	<b>Estratégia de Busca</b>	Registros recuperados
<b>Medline</b>	("eq5d"[Title/Abstract] OR "eq-5d"[Title/Abstract] OR "eq-5d"[Title/Abstract]) AND ("utilities"[Title/Abstract] OR "utility"[Title/Abstract]) AND ("multiple sclerosis"[MeSH Terms] OR "multiple sclerosis, relapsing remitting"[MeSH Terms] OR "multiple sclerosis"[Title/Abstract] OR "relapsing remitting multiple sclerosis"[Title/Abstract])	52
<b>ScharrHud</b>	(multiple sclerosis OR relapsing remitting multiple sclerosis) AND (eq-5d OR eq 5d OR eq5d) AND utilit*	6
<b>Total de artigos</b>		

## APÊNDICE B – MODELO DE CUSTO-EFETIVIDADE

A estrutura do modelo aqui apresentada foi inspirada em apresentações de MMCD no tratamento de EMRR, para o *National Institute for Health and Care Excellence – NICE* <sup>1-4</sup>.

Um modelo de Markov foi desenvolvido no Amua 0.3.0, uma estrutura de modelagem de código aberto <sup>5</sup>, considerando uma coorte hipotética com 10.000 pacientes e a progressão da doença, sua evolução para a fase secundária progressiva e os custos da coorte ao longo de um horizonte de tempo de toda a vida.

A cada ano, período de duração do ciclo, o modelo prevê a progressão da incapacidade (medida pela classificação na EDSS e progressão de EMRR para EMSP) e a ocorrência de surtos, de acordo com a terapia recebida. O modelo considera as previsões em QALYs e custos acumulados ao longo do horizonte de tempo do modelo.

O modelo inclui 20 estados de transição, sendo dez da EMRR (EDSS de 0, 1-1,5, 2-2,5, ..., 9-9,5), nove da EMSP (EDSS de 1-1,5, 2-2,5, ..., 9-9,5) e a morte (estado absorvivo). Na linha de base, todos os 10.000 pacientes iniciam já com EMRR, distribuídos nos estados da EDSS, de acordo com a distribuição apresentada na avaliação do NICE da betainterferona e do glatirâmer, na qual utilizaram dados de um esquema de compartilhamento de riscos realizado pelo NICE no Reino Unido <sup>6</sup> (Tabela 1-B). A idade média da coorte foi de 36,8 anos (desvio padrão 12,2), sendo 73,3% do sexo feminino de acordo com um estudo de coorte retrospectiva nacional que avaliou os custos do tratamento da EM por 16 anos no Brasil <sup>7</sup>.

**Tabela 1-B.** Distribuição de base de acordo com o EDSS

EDSS	Distribuição
0	3,20%
1-1,5	16,30%
2-2,5	25,80%
3-3,5	23%
4-4,5	15,50%
5-5,5	10,50%
6-6,5	5,70%
7-7,5	0,00%
8-8,5	0,00%
9-9,5	0,00%

EDSS: Escala Expandida do Estado de Incapacidade

Fonte: National Institute for Health and Care Excellence - NICE. Peginterferon beta-1a for treating relapsing-remitting multiple sclerosis [ID1521]. Committee papers. NICE; 2020

A cada ano os pacientes poderiam:

- permanecer no mesmo estado de EDSS da EMRR;
- progredir para outro estado mais alto de EDSS da EMRR (aumento da incapacidade);
- regredir para outro estado mais baixo de EDSS da EMRR (diminuição da incapacidade);
- progredir para o estado seguinte da EDSS da EMSP; ou
- morrer.

Depois da progressão para qualquer estado de EDSS da EMSP, o paciente não retorna a qualquer nível da EMRR. Ele só pode:

- a) permanecer no mesmo nível de EDSS da EMSP;
- b) progredir para um nível mais alto; ou
- c) morrer.

O tratamento tem a função de retardar a evolução da incapacidade (ou seja, retardar as transições para um nível de EDSS mais alto) e reduzir a frequência de surtos. Os pacientes que recebem tratamento podem descontinuar o tratamento (verificar critérios de descontinuação nos itens 6 e 9 apresentados mais a frente). Após a descontinuação do tratamento, os pacientes seguem o curso natural da doença, e com o passar do tempo, duas subcoortes surgem, uma sem tratamento e outra com tratamento.

Esses parâmetros (custos e benefícios) também foram descontados por uma taxa de 5% anuais, conforme estabelecido pelas Diretrizes de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde <sup>8</sup>. Não foi aplicada uma correção de meio ciclo no modelo, pois foi considerada inapropriada para o modelo <sup>9</sup>.

### 1. Probabilidades de transição na EMRR

A transição de pacientes entre cada estado de EDSS da EMRR foi modelada usando uma matriz 10x10 de transição entre os níveis de 0 a 9,5 da escala. A morte, equivalente ao estado 10 da EDSS, foi contabilizada de forma separada da matriz.

A matriz foi retirada de um estudo canadense da *British Columbia Multiple Sclerosis (BCMS)* <sup>10</sup>, considerado um dos estudos com dados mais completos da história natural da doença, e ajustada por um estudo de esquema de compartilhamento de riscos realizado no Reino Unido (RSS MTA, do inglês, *Risk Sharing Scheme Multiple Technology Appraisal*) que apresentou um novo conjunto de dados da história natural e um modelo mais aprimorado <sup>11</sup>. A idade média de 28 anos foi utilizada como parâmetro de entrada dos pacientes no modelo. A Tabela 2-B apresenta a matriz de probabilidade de transição obtida do estudo da BCMS.

**Tabela 2-B.** Matriz de probabilidade de transição da história natural da esclerose múltipla remitente recorrente

	EDSS no ano x+1										
	0	1-1,5	2-2,5	3-3,5	4-4,5	5-5,5	6-6,5	7-7,5	8-8,5	9-9,5	Total
0	0,6954	0,2029	0,0725	0,0217	0,0042	0,0014	0,0018	0,0001	0,0000	0,0000	1,00
1-1,5	0,0583	0,6950	0,1578	0,0609	0,0164	0,0046	0,0064	0,0005	0,0001	0,0000	1,00
2-2,5	0,0159	0,1213	0,6079	0,1680	0,0446	0,0185	0,0216	0,0017	0,0005	0,0000	1,00
3-3,5	0,0059	0,0496	0,1201	0,5442	0,0911	0,0585	0,1165	0,0103	0,0036	0,0003	1,00
4-4,5	0,0017	0,0221	0,0666	0,1152	0,4894	0,1039	0,1681	0,0258	0,0067	0,0006	1,00
5-5,5	0,0005	0,0053	0,0294	0,0587	0,0874	0,4870	0,2731	0,0388	0,0188	0,0010	1,00
6-6,5	0,0001	0,0013	0,0044	0,0250	0,0307	0,0408	0,7407	0,1090	0,0438	0,0042	1,00
7-7,5	0,0000	0,0002	0,0005	0,0025	0,0073	0,0039	0,1168	0,6927	0,1606	0,0156	1,00
8-8,5	0,0000	0,0000	0,0000	0,0003	0,0006	0,0005	0,0188	0,0557	0,9034	0,0207	1,00
9-9,5	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0018	0,0057	0,1741	0,8183	1,00

EDSS: Escala Expandida do Estado de Incapacidade

Fonte: Palace J, Bregenzer T, Tremlett H, Oger J, Zhu F, Boggild M, et al. UK multiple sclerosis risk-sharing scheme: a new natural history dataset and an improved Markov model. *BMJ Open* [Internet]. 2014;4:4073. Available from: <http://bmjopen.bmj.com/>

## 2. Probabilidades de transição da EMRR para EMSP

As probabilidades de transição que descrevem a possibilidade de progredir anualmente de um estado da EMRR para EMSP foram retiradas de outro estudo canadense que avaliava a história natural da doença, o de London, Ontário (120). As probabilidades foram aplicadas à população de EMRR para estimar a proporção de pacientes que se esperaria que progredissem para EMSP para cada ciclo anual. Quando ocorre essa progressão, presume-se que o paciente passe para o estado seguinte de EDSS que ele estava no EMRR (por exemplo, de EDSS 5, na EMRR, para EDSS 6, na EMSP).

As probabilidades de transição que descrevem a progressão de estados de saúde de EMRR para EMSP são detalhadas na Tabela 3-B. As probabilidades de transição foram estimadas a partir de *hazards* apresentados no estudo, que foram convertidos posteriormente em probabilidades segundo a equação:

$$p = 1 - \exp(-h)$$

**Tabela 3-B.** Matriz de probabilidade de transição da história natural da esclerose múltipla remitente recorrente para secundária progressiva

EDSS	<i>Hazards</i>	Probabilidade
0	0,004	0,004
1-1,5	0,002	0,002
2-2,5	0,030	0,029
3-3,5	0,103	0,097
4-4,5	0,199	0,181
5-5,5	0,256	0,225
6-6,5	0,184	0,168
7-7,5	0,237	0,211
8-8,5	0,066	0,064
9-9,5	0,167	0,154

EDSS: Escala Expandida do Estado de Incapacidade

Fonte: Weinshenker BG, Rice GPA, Noseworthy JH, Carriere W, Baskerville J, Ebers GC. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. *Brain*. 1991;114(2):1057-67.

## 3. Probabilidades de transição na EMSP

Quando os pacientes progridem para EMSP, suas transições são regidas por uma matriz de probabilidade de transição de história natural entre os níveis de EDSS dentro do SPMS. Esta matriz tem valores zerados abaixo da diagonal, refletindo a suposição de que os pacientes não podem regredir (melhorar) para um nível de EDSS inferior. Essas probabilidades que são apresentadas na Tabela 4-B também foram obtidas do conjunto de dados do estudo de London, Ontário<sup>1,12</sup>.

**Tabela 4-B.** Matriz de probabilidade de transição da história natural da esclerose múltipla secundária progressiva

	EDSS no ano x+1										
	0	1-1,5	2-2,5	3-3,5	4-4,5	5-5,5	6-6,5	7-7,5	8-8,5	9-9,5	Total
0	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,00
1-1,5	0,0000	0,7692	0,1538	0,0769	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	1,00
2-2,5	0,0000	0,0000	0,6357	0,2713	0,0620	0,0233	0,0078	0,0000	0,0000	0,0000	1,00
3-3,5	0,0000	0,0000	0,0000	0,6291	0,2527	0,0769	0,0330	0,0027	0,0055	0,0000	1,00
4-4,5	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,4854	0,3504	0,1387	0,0073	0,0182	0,0000	1,00
5-5,5	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,6325	0,3173	0,0221	0,0261	0,0020	1,00
6-6,5	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,7631	0,1903	0,0446	0,0020	1,00
7-7,5	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,8046	0,1891	0,0062	1,00
8-8,5	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,9258	0,0742	1,00
9-9,5	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	1,0000	1,00

EDSS: Escala Expandida do Estado de Incapacidade

Fonte: Weinshenker BG, Rice GPA, Noseworthy JH, Carriere W, Baskerville J, Ebers GC. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. *Brain*. 1991;114(2):1057–67.

#### 4. Taxas anualizadas de surtos

As ARR de história natural apresentadas são específicas para cada nível de EDSS, tanto para EMRR, quanto para EMSP. Para a subcoorte sem tratamento as ARR de história natural são aplicadas ao número de pacientes que estão vivos e que interromperam o tratamento a cada ciclo. Para a subcoorte em tratamento, a taxa de HR relativa ao placebo, obtida na metanálise em rede, é aplicada às ARR de história natural, que é então aplicada ao número de pacientes vivos e em tratamento em cada ciclo. No modelo, o surto não influenciava para a progressão entre os estados da EDSS.

A pesquisa de esclerose múltipla do Reino Unido (UK MS Survey) <sup>1,13</sup> fornece o número total de pacientes que tiveram um surto por estado de saúde EDSS, por anos, desde o diagnóstico. Patzold (1982) <sup>14</sup> conduziu uma análise de regressão para investigar a relação entre as médias anuais de ARR e o número de anos desde o diagnóstico. As ARR de história natural por nível de EDSS são mostrados na Tabela 5-B.



**Tabela 5-B.** Taxas anualizadas de surto da história natural da esclerose múltipla remitente recorrente e da secundária progressiva

EDSS	ARRs EMRR	ARRs EMSP
0	0,709	0,000
1-1,5	0,729	0,000
2-2,5	0,676	0,465
3-3,5	0,720	0,875
4-4,5	0,705	0,545
5-5,5	0,591	0,524
6-6,5	0,490	0,453
7-7,5	0,508	0,340
8-8,5	0,508	0,340
9-9,5	0,508	0,340

ARR: Taxa anualizada de surtos; EDSS: Escala Expandida do Estado de Incapacidade; EMRR: Esclerose múltipla remitente recorrente; EMSP: Esclerose múltipla secundária progressiva.

Fonte: Orme M, Kerrigan J, Tyas D, Russell N, Nixon R. The Effect of Disease, Functional Status, and Relapses on the Utility of People with Multiple Sclerosis in the UK. *Value in Health*. 2007 Jan;10(1):54–60 e Patzold U, Pocklington PR. Course of multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand*. 1982 Apr;65(4):248–66.

## 5. Cálculo da disposição do paciente ao longo do tempo

A disposição da coorte (ou seja, distribuição dos pacientes pelos estados de saúde do modelo) deve ser calculada ao longo do tempo para calcular os custos, anos de vida e QALYs. A coorte de pacientes é dividida em duas subcoortes, uma em tratamento e outra fora de tratamento.

A cada ciclo, a disposição para a **subcoorte em tratamento** é recalculada usando os seguintes passos:

1. Os pacientes que interromperam o tratamento são transferidos para a subcoorte sem tratamento.
2. Os pacientes que morrem são retirados da coorte.
3. Os surtos são calculados.
4. A matriz de probabilidade de transição é aplicada.
5. Os pacientes que descontinuaram devido à progressão para um nível superior ao limite especificado, de EDSS  $\geq 7$ , são transferidos para a subcoorte sem tratamento.
6. Os pacientes que descontinuaram devido à progressão para EMSP são transferidos para a subcoorte sem tratamento.

A disposição para a **subcoorte de pacientes que descontinuaram o tratamento** é recalculada de forma semelhante:

1. Os pacientes que descontinuaram o tratamento a cada ano são adicionados à subcoorte sem tratamento a partir da subcoorte em tratamento.
2. Os pacientes que faleceram são retirados da coorte.
3. Os surtos são calculados.
4. A matriz de probabilidade de transição é aplicada (a matriz de probabilidade de transição da história natural para EMRR e para EMSP).
5. Os pacientes que descontinuaram devido à progressão para um nível de EDSS superior ao nível 6,5 foram adicionados à subcoorte sem tratamento a partir da subcoorte em tratamento.
6. Os pacientes que descontinuaram devido à progressão para EMSP são adicionados à subcoorte sem tratamento a partir da subcoorte em tratamento.

## 6. Descontinuação do tratamento

O modelo considera um risco anual de interrupção do tratamento para cada MMCD. A probabilidade de descontinuação foi derivada das taxas de descontinuação por todas as causas relatadas nos ensaios usados na metanálise de rede para ARR.

Dos 33 estudos incluídos na rede, 31 relataram dados de resultados para descontinuação por todas as causas e 32 de descontinuação devida aos MMCD. As probabilidades relatadas nos estudos individuais foram convertidas em probabilidades anualizadas (alinhadas com a duração do ciclo do modelo) usando a seguinte equação:

$$P = 1 - (1 - p)^t$$

onde  $t$  é o tempo de acompanhamento do estudo em semanas e  $P$  é a probabilidade de descontinuação. Os pesos usados para derivar a descontinuação do tratamento para cada MMCD foram baseados no tamanho da amostra de cada estudo. O risco de descontinuação anual para cada opção de tratamento com base nos estudos incluídos na rede ARR são fornecidos na Tabela 6-B.

**Tabela 6-B.** Risco anual de descontinuação de tratamento

Tratamento	Risco anual de descontinuação (todas as causas)	Risco anual de descontinuação devido ao medicamento	Fontes
Alentuzumabe	0,027	0,011	CAMMS223, CARE-MS I e CARE-MS II
Cladribina 3,5	0,044	0,018	CLARITY
Cladribina 5,25	0,072	0,040	CLARITY
Fumarato de dimetila	0,165	0,074	CONFIRM e DEFINE
Fingolimode	0,123	0,06	FREEDOMS, FREEDOMS II e TRANSFORMS
Glatirâmer 20	0,109	0,045	ASSESS, BEYOND, CombiRx, CONFIRM, COPOLYMER 1 MS, FORTE e REGARD
Glatirâmer 40	0,111	0,053	FORTE e GALA
Betainterferona 1a 22	0,09	0,021	DMSG, OWINS e PRISMS
Betainterferona 1a 30	0,065	0,018	BRAVO, CombiRx, EVIDENCE, INCOMIN e MSCRG
Betainterferona 1a 44	0,106	0,033	CAMMS223, CARE-MS I, CARE-MS II EVIDENCE, OPERA I, OPERA II, OWINS, PRISMS, REGARD, TENERE
Betainterferona 1b 250	0,088	0,028	BEYOND, DMSG, IFNB MS e INCOMIN
Natalizumabe	0,057	0,011	AFFIRM
Ocrelizumabe	0,063	0,018	OPERA I e OPERA II
Ofatumumabe	0,101	0,034	ASCLEPIOS I e ASCLEPIOS II.
Teriflunomida	0,183	0,072	ASCLEPIOS I, ASCLEPIOS II, TEMSO, TENERE e TOWER

## 7. Mortalidade

O modelo inicialmente parte de um risco de mortalidade ponderado para cada idade, a partir dos riscos de mortalidade masculina e feminina obtidos com dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) <sup>15</sup>. Posteriormente, há uma ponderação de acordo com a proporção de homens e mulheres na coorte modelo.

No início do modelo, o risco de mortalidade correspondente à idade da linha de base da coorte. O risco é ajustado pelos riscos relativos para EM em cada nível de EDSS, independentemente se na EMRR ou EMSP, pois não foi encontrada evidência sugerindo um risco diferencial de mortalidade para os dois tipos de EM. Esses riscos foram obtidos no estudo de Pokorski (1997) <sup>16</sup> que relata uma taxa de mortalidade padronizada (TMP) por nível de EDSS, no qual o TMP aumenta em conjunto com o aumento nos estados de EDSS, o que se alinha com a história natural da EM. Esses riscos são todos aplicados ao número de pacientes vivos no início do ano, nas duas subcoortes (com e sem tratamento). A Tabela 7-B apresenta os dados dos riscos relativos de mortalidade para a EM de acordo com os estados da EDSS.

**Tabela 7-B.** Riscos relativos de mortalidade por esclerose múltipla

EDSS	Risco relativo
1-3,5	1,6000
4-6,5	1,8400
7 +	4,4400

EDSS: Escala Expandida do Estado de Incapacidade

Fonte: Pokorski RJ. Long-term survival experience of patients with multiple sclerosis. J Insur Med. 1997;29(2):101-6.

## 8. Transição entre os estados de saúde

Depois que a mortalidade é aplicada, os pacientes que descontinuam o tratamento são transferidos para a subcoorte sem tratamento. Após isso, as probabilidades de transição são aplicadas para gerar:

- O número de pacientes em cada nível EDSS que se movem dentro dos estados de EMRR;
- A disposição dos pacientes que mudam da EMRR para EMSP; e
- O número de pacientes em cada nível EDSS dentro do EMSP.

## 9. Regras de interrupção de tratamento

Os pacientes interrompem o tratamento quando atingem o nível de EDSS  $\geq 7$  e/ou progridem para EMSP. Depois que as probabilidades de transição são aplicadas, todos os pacientes na subcoorte em tratamento que fazem a transição para um nível EDSS  $\geq 7$  ou que progridem para EMSP são transferidos para a subcoorte sem tratamento. A ARR da história natural e os dados do BCMS são então aplicados à subcoorte sem tratamento.

A continuação de tratamento com alguma outra terapia da lista não foi considerada, pois isso favoreceria a custo-efetividade dos MMCD com taxas de descontinuação mais altas, que fariam a transição para tratamentos de maior eficácia em linhas de tratamento subsequentes.

## 10. Fim de ciclo

Após a aplicação de cada uma das ações listadas acima, o modelo chega ao final de um ciclo (anual) para ambas as subcoortes. A disposição (ou seja, distribuição de pacientes entre os estados de saúde) para o início do próximo ano é então igualada à disposição de final de ano do ano anterior, e o modelo se move pelas transições explicadas acima até o final do horizonte temporal (vida toda).

## 11. Efeitos do tratamento na progressão da incapacidade

O modelo inclui um HR comparando a progressão da incapacidade sustentada (CDP, do inglês *confirmed disability progression*) de um tratamento com qualquer dos MMCD frente ao placebo com a progressão sem tratamento. Para derivar as matrizes de probabilidade de transição dos tratamentos ativos, um HR específico de cada tipo de tratamento para CDP em 3 meses (CDP3) ou em 6 meses (CDP6) foi obtido por meio de uma metanálise em rede com os dados deste desfecho obtidos dos ECRs. Esse HR foi aplicado às probabilidades de agravamento da matriz de probabilidade de transição em cada tipo de EM; ou seja, para todas as probabilidades acima da diagonal principal das Tabelas 2-B e 4-B. As probabilidades de permanecer no mesmo estado de saúde são os complementos para que a soma das probabilidades nas transições seja 1. As probabilidades de melhora (regressão no nível de EDSS) são as mesmas para o tratamento ativo e para a história natural (ou seja, sem tratamento).

Uma vez que os pacientes descontinuam o tratamento, eles não são mais expostos a nenhum efeito do tratamento e seguem as probabilidades de transição da história natural da doença (Tabelas 2-B e 4-B).

Os dados da metanálise em rede informaram a eficácia relativa. Os HRs medianos para CDP em relação ao placebo em 3 e 6 meses são mostrados na Tabela 8-B. Nem todos MMCD obtiveram um HR na metanálise realizada, portanto foi utilizado um pressuposto de que os valores imputados ao glatirâmer 20 e a betainterferona 1a 44 seriam replicados ao glatirâmer 40 e a betainterferona 1a 22, respectivamente. A betainterferona 1b 250 não foi incluída no cenário base por falta de dados do HR para CDP6.

Para o cenário base, a CDP6 foi utilizada, pois é considerada um resultado mais robusto (indicativo de progressão de incapacidade permanente) do que a CDP3 (que pode ser influenciada por atividade de surto). Também foi realizada uma análise de cenário para a CDP3, para permitir comparações com a tecnologia excluída usando CDP6.

**Tabela 8-B.** Progressão da incapacidade sustentada na metanálise em rede

Tratamento	3 meses	3 meses 95% IC	6 meses	6 meses 95% IC
Alentuzumabe	0,27	0,14-0,54	0,42	0,24-0,73
Cladribina 3,5	0,67	0,48-0,93	0,53	0,35-0,80
Cladribina 5,25	0,69	0,49-0,97	0,68	0,46-1,00
Fumarato de dimetila	0,68	0,53-0,89	0,71	0,51-0,98
Fingolimode	0,73	0,60-0,90	0,67	0,50-0,89
Glatirâmer 20	0,78	0,61-1,00	0,74	0,53-1,04
Glatirâmer 40	0,78*	0,61-1,00*	0,74*	0,53-1,04*
Betainterferona 1a 22	0,69	0,51-0,93	0,76**	0,48-1,22**
Betainterferona 1a 30	0,79	0,60-1,04	0,70	0,52-0,93
Betainterferona 1a 44	0,65	0,48-0,88	0,76	0,48-1,22
Betainterferona 1b 250	0,79	0,61-1,01	-	-
Natalizumabe	0,58	0,43-0,78	0,46	0,32-0,66
Ocrelizumabe	0,39	0,26-0,60	0,46	0,26-0,83
Ofatumumabe	0,46	0,32-0,66	0,53	0,34-0,84
Teriflunomida	0,70	0,54-0,89	0,79	0,58-1,08

\*Repetido o valor do Glatirâmer 20 por não ter resultado na metanálise

\*\*Repetido o valor da Betainterferona 1a 44 por não ter resultado na metanálise

## 12. Diminuição do efeito do tratamento

Apesar da diminuição do efeito do tratamento a longo prazo não ser citada na literatura consultada, há um consenso clínico de que a falta de eficácia percebida seja altamente provável na progressão da doença subjacente. Considerando esse critério, a maioria das avaliações de MMCD para EMRR no NICE incluíram esse recurso para refletir a incerteza dos benefícios dos MMCD no longo prazo<sup>1-3</sup>.

Para nosso modelo em questão, também consideramos a diminuição do efeito na análise do caso-base, usando as proporções apresentadas na Tabela 9-B.

**Tabela 9-B.** Diminuição do efeito do tratamento

Ano de tratamento	Proporção de efeito de tratamento
0-2	100%
2-5	75%
5 +	50%

Fonte: National Institute for Health and Care Excellence - NICE. Peginterferon beta-1a for treating relapsing-remitting multiple sclerosis [ID1521] Committee Papers. Committee Papers. NICE; 2019. p. 1-693.

## 13. Surtos

O número de surtos é calculado durante cada ciclo. As ARR da história natural da EM são usadas para os pacientes da subcoorte sem tratamento (apresentado na Tabela 14). Para a subcoorte em tratamento, as ARR são ajustadas pelo HR específico para cada MMCD em relação ao placebo (item 4.1.4 dos Resultados) e são usadas para ajustar o risco do efeito do tratamento. Foi considerado que, para o cálculo dos surtos por ciclo, a diminuição do efeito de tratamento não seria aplicada no efeito dos RRs dos tratamentos.

#### 14. Eventos adversos

Eventos adversos (EAs) não foram incluídos no modelo, já que, para representar adequadamente os dados desses eventos de nossa população, seria ideal realizar uma outra metanálise, verificando o HR dos principais EAs graves e não graves, para cada um dos MMCD, frequência anual e valores de desutilidade de cada um dos EAs utilizados. Os dados até poderiam vir de outra metanálise, entretanto, não foram encontrados na literatura consultada dados apresentados dessa forma, para que pudessem ser imputados no modelo.

#### 15. Efetividade

Os valores de utilidades usados como medida de efetividade foram baseados nos estudos de Kobelt et al. (2019)<sup>17</sup> e Orme et al. (2007)<sup>13</sup>, como já explicados no contexto do item 4.4 da dissertação

Como as utilidades dependem do estado de saúde do paciente e se ele teve episódios de surto, o risco de surto ao longo do tempo para cada estado de saúde precisa ser calculado. Isso fornecerá o número de pacientes que tiveram um surto em cada estado de saúde ao longo do tempo, o que permitirá que a utilidade seja calculada.

Para pacientes em tratamento, a taxa de surto por estado da EDSS apresentada no item 4 deste Apêndice é ajustada pelo HR de cada medicamento frente ao placebo (Figura 8 dos Resultados). Para pacientes da subcoorte sem tratamento apenas os ARR da história natural da doença são aplicados. Depois que a probabilidade de surto é calculada para cada estado de saúde para ambas as subcoortes ao longo do tempo, as utilidades para cada estado de saúde são ponderadas por essas probabilidades.

A derivação dos decréscimos de utilidade por nível de EDSS para pacientes com EMRR e EMSP (Tabela 15) com e sem surtos são descritos abaixo:

- Para obter as utilidades para pacientes com EMSP sem surtos, uma desutilidade de -0,046 foi aplicada aos escores médios de utilidade para pacientes com EMRR sem surtos
- Para obter as utilidades para pacientes com EMRR com surtos, uma desutilidade de -0,092 foi aplicada aos escores médios de utilidade dos pacientes com EMRR sem surtos
- Para obter as utilidades para pacientes com EMSP com surtos, uma desutilidade de -0,092 foi aplicada aos escores médios de utilidade dos pacientes com EMSP sem surtos

Depois que as utilidades do paciente são calculadas, elas são multiplicadas pelo número de pacientes em cada estado de saúde em cada ciclo. Esses valores são somados nos estados de saúde para cada ciclo para obter os QALYs do paciente de ambas as subcoortes ao longo do tempo.

#### 16. Custos

Os custos aplicados ao modelo foram calculados durante cada ciclo anual, envolvendo componentes individuais de um custo global. Na perspectiva utilizada (SUS), esses componentes incluem custos diretos de gerenciamento da doença, aquisição de medicamentos, administração, monitoramento e custo dos surtos.

### 16.1 Custos do gerenciamento da doença

Os custos anuais de gerenciamento da doença foram baseados no estudo de da Silva et al. (2016) <sup>18</sup>, que apresentou o percentual de usuários que utilizavam os serviços de consultas com profissionais da área da saúde de acordo com a gravidade da doença.

Os custos foram baseados no valor da consulta médica e de outros profissionais de saúde da tabela SIGTAP (Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM) <sup>19</sup>. Em todo o modelo, os valores obtidos da tabela SIGTAP foram ajustados (multiplicados) por um fator de correção de 2,8, pois os valores da tabela apresentam limitação de expressar apenas os custos federais do SUS <sup>20</sup>.

Os valores dos percentuais de usuários foram multiplicados pela média e custo das consultas, apresentando um custo fixo para cada estágio de EDSS agrupados de acordo com a gravidade: leve (0-3), moderado (4-6) e grave (7-9) (Tabela 10-B).

**Tabela 10-B.** Custos do gerenciamento da doença de acordo com os estados da escala EDSS.

	EDSS 0-3			EDSS 4-6			EDSS 7-9		
	% usuá-rios	Média	Custo	% usuá-rios	Média	Custo	% usuá-rios	Média	Custo
<b>Neurologista</b>	96%	5,09	R\$ 136,82	100%	5,19	R\$ 145,32	98%	3,75	R\$ 102,90
<b>Fisioterapeuta</b>	11%	43,56	R\$ 84,52	38%	71,26	R\$ 477,67	64%	74,76	R\$ 844,01
<b>Enfermeira</b>	20%	10,35	R\$ 36,51	25%	8,43	R\$ 37,18	18%	4,67	R\$ 14,83
<b>Psicólogo</b>	14%	16,67	R\$ 41,17	19%	13,76	R\$ 46,12	9%	28	R\$ 44,45
<b>Terapeuta ocupacional</b>	2%	29	R\$ 10,23	1%	48	R\$ 8,47	9%	42,67	R\$ 67,74
<b>Outros especialistas</b>	32%	7,26	R\$ 40,98	36%	4,12	R\$ 26,16	45%	15,47	R\$ 122,80
<b>Médico generalista</b>	8%	3,14	R\$ 7,03	13%	2,83	R\$ 10,30	15%	2,4	R\$ 10,08
			<b>R\$ 357,27</b>			<b>R\$ 751,22</b>			<b>R\$ 1.206,82</b>

EDSS: *Expanded Disability Status Scale*

Fonte: o autor, baseado em valores da Tabela SIGTAP e do estudo de da Silva NL, Takemoto MLS, Damasceno A, Fragoso YD, Finkelsztein A, Becker J, et al. Cost analysis of multiple sclerosis in Brazil: a cross-sectional multicenter study. BMC Health Serv Res. 2016 Dec 24;16(1):102.).

### 16.2 Custos de aquisição, administração e monitoramento

Os custos anuais de aquisição do tratamento são considerados no modelo para cada tratamento e são aplicados apenas enquanto os pacientes estão em tratamento.

A maioria dos tratamentos tem uso anual sem diferenças entre o primeiro ano e os anos subsequentes, contudo, alguns tratamentos têm características de uso particulares que os diferem dos outros. O alentuzumabe necessita de cinco doses no primeiro ano e três no segundo. Em teoria, os pacientes não precisam de mais doses no tratamento, mas assumimos como pressuposto, conforme dados da incorporação do alentuzumabe no SUS <sup>21</sup>, que 30% dos pacientes no terceiro ano e 16% no quarto podem precisar de três doses extras. A cladribina tem sua dose calculada de acordo com o peso do paciente e o número de comprimidos é dividido nos dois primeiros anos. Depois disso não há necessidade de mais doses. Na primeira semana do primeiro ano de tratamento do fumarato de dimetila, são dadas duas doses diárias de 120 mg. Depois disso as doses são de 240 mg. O ofatumumabe é o outro medicamento que tem duas doses a mais no primeiro ano de tratamento. O restante dos MMCD avaliados têm o mesmo custo de aquisição anual durante todo o período



em que estiverem sendo administrado. Os custos considerados por dose foram obtidos de acordo com o regramento explicitado no item 3.5 explicitado nos Métodos.

Os custos de administração considerados foram apenas os dos medicamentos intravenosos, contabilizados a cada infusão do alentuzumabe, natalizumabe e ocrelizumabe. Nesses custos, além do custo de administração considerado na tabela do SIGTAP, foram incluídos o uso de corticoide, analgésico e anti-histamínico. No caso do alentuzumabe, ainda foi considerado o uso de um tratamento profilático para infecção por herpes. Os custos de aquisição e administração são apresentados na Tabela 11-B.

**Tabela 11-B.** Custos anuais relacionados a aquisição e administração de cada tratamento.

Tratamento	Custo de aquisição		Custo de administração	
	1º ano	Anos subsequentes	1º ano	Anos subsequentes
Alentuzumabe	R\$ 48.242,70	R\$ 28.945,62*	R\$ 296,30	R\$ 191,63
Cladribina 3,5	R\$ 43.320,42	R\$ 39.988,08**	R\$ 0,00	R\$ 0,00
Cladribina 5,25	R\$ 63.314,46	R\$ 59.982,12**	R\$ 0,00	R\$ 0,00
Fumarato de dimetila 240	R\$ 3.740,60	R\$ 3.759,50	R\$ 0,00	R\$ 0,00
Fingolimode	R\$ 10.033,85	R\$ 10.033,85	R\$ 0,00	R\$ 0,00
Glatirâmer 20	R\$ 52.727,90	R\$ 52.727,90	R\$ 0,00	R\$ 0,00
Glatirâmer 40	R\$ 18.381,48	R\$ 18.381,48	R\$ 0,00	R\$ 0,00
Betainterferona 1a 22	R\$ 21.643,44	R\$ 21.643,44	R\$ 0,00	R\$ 0,00
Betainterferona 1a 30	R\$ 17.878,64	R\$ 17.878,64	R\$ 0,00	R\$ 0,00
Betainterferona 1a 44	R\$ 24.401,52	R\$ 24.401,52	R\$ 0,00	R\$ 0,00
Betainterferona 1b 250	R\$ 18.104,19	R\$ 18.104,19	R\$ 0,00	R\$ 0,00
Natalizumabe	R\$ 23.324,76	R\$ 23.324,76	R\$ 730,41	R\$ 730,41
Ocrelizumabe	R\$ 119.432,92	R\$ 119.432,92	R\$ 182,60	R\$ 121,73
Ofatumumabe	R\$ 32.340,00	R\$ 27.720,00	R\$ 0,00	R\$ 0,00
Teriflunomida	R\$ 1.095,00	R\$ 1.095,00	R\$ 0,00	R\$ 0,00

\*30% de uso no 2º ano e 16% no 3º ano; \*\* tratamento de apenas dois anos.

O custo anual do monitoramento de rotina enquanto os pacientes estão em tratamento foi considerado separadamente para o primeiro ano de tratamento e anos subsequentes, e foi calculado a partir da utilização esperada de recursos por paciente por ano em tratamento. Detalhes sobre os custos unitários e frequências dos recursos utilizados são fornecidos na Tabela 12-B, baseados em informações do PCDT e de bulas dos medicamentos não incorporados no SUS <sup>22-25</sup>.



**Tabela 12-B.** Frequência e custos anuais de exames de monitoramento, por medicamento.

Exames	Ale	Cla3,5	Cla5,25	FumD	Fingo	Gla20	Gla40	IB1a22	IB1a30	IB1a44	IB1b250	Nata	Ocre	Ofa	Teri
Hemograma completo	12	3	3	5	5			5	5	5	5	12	1		5
AST/TGO	12			5	5			5	5	5	5	5	1		5
LT/TGP	12			5	5			5	5	5	5	5	1		5
fosfatase alcalina				5	5			5	5	5	5	5	1		5
Bilirrubina total				5	5			5	5	5	5	5	1		5
TSH	4							5	5	5	5				
Creatinina	12														
Análise de urina	12														
Triagem tuberculose	1														1
Teste virus JC	1			1	1							2	1	1	
Teste HPV	1												1		
ANTI-HBs													1	1	
ANTI-Hbe													1	1	
ANTI-HBc-Total													1	1	
ANTI-HBc-IgM													1	1	
HBeAg													1	1	
HBsAg													1	1	
ECG					1										
Ressonância Magnética	2	1	1	2	2	1	1	1	1	1	1	2	1	2	1
<b>Custo primeiro ano</b>	R\$2.230,47	R\$ 854,52	R\$ 854,52	R\$1.819,35	R\$1.833,77	R\$ 820,00	R\$ 820,00	R\$1.115,54	R\$1.115,54	R\$1.115,54	R\$1.115,54	R\$1.909,16	R\$1.184,37	R\$1.960,89	R\$1.001,86
<b>Custo segundo ano</b>	R\$2.230,47	R\$ 843,02*	R\$ 843,02*	R\$1.819,35	R\$1.833,77	R\$ 820,00	R\$ 820,00	R\$938,22 #	R\$938,22 #	R\$938,22 #	R\$938,22 #	R\$1.841,62 #	R\$1.184,37	R\$1.960,89	R\$899,80 #

Ale: alentuzumabe; Cla3,5: cladribina 3,5; Cla5,25: cladribina 5,25; FumD: Fumarato de dimetila; Fingo: fingolimode; Gla20: acetato de glatirâmer 20; Gla40: acetato de glatirâmer 40; IB1a22: betainterferona 1a 22; IB1a30: betainterferona 1a 30; IB1a44: betainterferona 1a 44; IB1b250: betainterferona 1b 250; Nata: natalizumabe; Ocre: Ocrelizumabe; Ofa: Ofatumumabe; Teri: Teriflunomida

\*Custo de um hemograma a menos no segundo ano; # Dois exames por ano, a partir do segundo ano, ao invés de cinco, como no primeiro ano;

### 16.3 Custos dos eventos adversos e surtos

O custo do tratamento do surto foi obtido pelo valor da tabela SIGTAP <sup>19</sup> ajustado pelo fator já citado, totalizando R\$ 850,64 por evento.

## 17. Resumo dos inputs e pressupostos da análise do caso base e de sensibilidade

### 17.1 Resumo das variáveis de entradas da análise do caso base

As principais entradas e as fontes de dados para o caso base são as seguintes:

- Transições da história natural:
  - Dados da Universidade da Colúmbia Britânica para as transições da história natural entre os níveis de EDSS para pacientes com EMRR <sup>26</sup>
  - Dados do banco de dados de London, Ontário, foram usados para modelar as transições da história natural de EMRR para EMSP e durante EMSP <sup>11</sup>
  - Os RR anuais por nível de EDSS foram obtidos da pesquisa UK MS 2005 e Patzold (1982) <sup>13,14</sup>
- A eficácia comparativa dos tratamentos versus placebo foi obtida a partir da metanálise em rede
- Os pacientes interromperam o tratamento após progressão para um nível de EDSS  $\geq 7$  ou após conversão para EMSP <sup>1</sup>. Um risco global de descontinuação foi aplicado para cada comparador ao longo do horizonte temporal do modelo
- As pontuações de utilidade por nível EDSS foram obtidas de um estudo realizado por Kobelt et al. (2019) <sup>17</sup> e complementadas por dados de Orme et al. (2007) <sup>13</sup>.
- Os custos foram baseados em pesquisas realizadas no SIGTAP e custo de medicação no BPS <sup>19,27</sup>.

Os detalhes sobre os inputs no modelo são fornecidos no Quadro1-B.

**Quadro 1-B.** Resumo das variáveis de entrada aplicadas no modelo econômico

Variável	Valor	Medida de incerteza e distribuição	Referência
<b>Características demográficas</b>			
Idade	36,8 anos	Fixo	Introdução do modelo de custo-efetividade
Sexo feminino	73,3%	Fixo	
Distribuição de base EDSS	Tabela 1-B	Fixo	
<b>Estrutura do modelo</b>			
Horizonte temporal	Vida toda	Fixo	Introdução do modelo de custo-efetividade
Duração do ciclo	1 ano	Fixo	
Correção de meio ciclo	Não aplicada	Não aplicada	
Taxa de desconto para custos e benefícios	5%	Fixo	
<b>Probabilidades de transição</b>			
Matriz de transição EMRR	Tabela 2-B	Fixo	Item 1
Matriz de transição EMRR para EMSP	Tabela 3-B	Fixo	Item 2
Matriz de transição EMSP	Tabela 4-B	Fixo	Item 3
Taxa de surto por estado EDSS	Tabela 5-B	Fixo	Item 4
<b>Efeito do tratamento</b>			
Taxa de surto	Figura 6 (Resultados)		Item 13
Progressão da incapacidade	Tabela 8-B		Item 11
Descontinuação	Tabela 6-B	Fixo	Item 6
<b>Utilidades</b>			
Utilidades por estado EDSS	Tabela 15		Item 15
Utilidade do surto	Tabela 15		Item 15
<b>Custos</b>			
Aquisição do medicamento	Tabela 11-B		Item 16.2
Administração	Tabela 11-B		Item 16.2
Monitoramento	Tabela 12-B		Item 16.2
Gerenciamento	Tabela 10-B		Item 16.1
Surto	Item 16.3		Item 16.3

## 17.2 Pressupostos

O Quadro 2-B apresenta uma lista com os principais parâmetros e pressupostos usados no modelo econômico.

**Quadro 2-B.** Pressupostos importantes do modelo econômico

Parâmetro	Pressuposto no caso base	Justificativa
Dosagem medicamentosa	Tratamentos com o alentuzumabe são para dois anos e apenas 30% dos casos tomam três doses no terceiro ano e 16% no quarto ano.	Conforme PCDT de EM do Ministério da Saúde <sup>23</sup> .
Progressão da incapacidade	Progressão da incapacidade e surtos foram modelados de forma independente, com efeitos de tratamento independentes aplicados a cada um.	Progressão é um fator chave da relação de custo-efetividade, com correlação entre o EDSS, consumo de recursos e qualidade de vida relacionada a saúde. A EDSS é a ferramenta preferida na literatura para medir a incapacidade em pacientes de EM. Essa abordagem de independência entre surtos e progressão na EDSS evita qualquer potencial dupla contagem para progressão.
	Pacientes com EMRR podem tanto progredir quanto regredir na EDSS. Pacientes com EMSP não regredem na EDSS.	Baseado nas matrizes de transição da história natural da doença da BCMS e London, Ontário <sup>12,26</sup> .
	Após descontinuarem o tratamento ou progredirem a uma fase sem tratamento, os pacientes seguiam a progressão do curso da história natural da doença.	Pressuposto de acordo com várias submissões do NICE, pois essa abordagem tornaria mais custo-efetivos os tratamentos com maiores taxas de descontinuação, já que transitam para medicamentos de maior eficácia.
	Valores de HR imputados ao glatirâmer 40 e a betainterferona 1a 22 foram os mesmos que os do glatirâmer 20 e a betainterferona 1a 44.	Falta de dados na metanálise para esses dois medicamentos na progressão da incapacidade sustentada de 6 meses.
Mortalidade	Risco de mortalidade igual tanto para EMRR quanto para EMSP.	Devido à falta de dados para diferenciar esse risco. É um pressuposto conservador.
Diminuição do efeito da medicação	Perda de eficácia, chegando a 50% depois de 5 anos de tratamento.	Pressuposto de acordo com várias submissões do NICE, pois não se espera que o medicamento de uso prolongado mantenha exatamente a mesma eficácia durante anos de tratamento.
Horizonte temporal	Vida toda	Doença sem cura, crônica, que perdura por muitos anos de vida. Consistente com várias submissões do NICE.
Eventos adversos	Eventos adversos não foram modelados	Para uma adequada modelagem dos eventos adversos, os tipos, frequência e duração de cada um dos mais prevalentes EAs, graves e não graves, deveriam ser avaliados, por meio de uma metanálise em rede, para que as comparações ajustadas.
Qualidade de vida relacionada a saúde	Intervalo de confiança das utilidades da EMRR, por estado de EDSS, e desutilidade do EMSP baseadas no estudo de Orme et al (2007) <sup>13</sup> .	Falta de dados brasileiros no estudo de Kobelt et al (2019) <sup>17</sup> .

### 17.3 Resumo das variáveis de entradas da análise de sensibilidade

A Tabela 13-B apresenta a lista de entradas e suas variações (limites superior e inferior) dos parâmetros que foram alterados na análise de sensibilidade determinística e probabilística.

Tabela 13-B. Frequência e custos anuais de exames de monitoramento, por medicamento.

Parâmetro	Valor pontual	Limite inferior	Limite superior	Distribuição
<b>Hazard ratio da taxa anualizada de surto</b>				
Alentuzumabe	0,30	0,24	0,37	Não variaram na análise de sensibilidade probabilística, apenas na determinística
Ofatumumabe	0,30	0,23	0,40	
Natalizumabe	0,32	0,25	0,40	
Ocrelizumabe	0,37	0,29	0,47	
Cladribina 3,5	0,42	0,32	0,56	
Fingolimode	0,45	0,38	0,53	
Cladribina 5,25	0,45	0,34	0,60	
Fumarato de dimetila	0,50	0,41	0,60	
Glatirâmer 20	0,64	0,57	0,72	
Glatirâmer 40	0,67	0,55	0,81	
INFB-1a 44	0,67	0,58	0,77	
Teriflunomida	0,68	0,57	0,81	
INFB-1a 22	0,74	0,63	0,88	
INFB-1a 30	0,84	0,74	0,96	
<b>Hazard ratio da progressão da incapacidade sustentada por 6 meses</b>				
Alentuzumabe	0,42	0,24	0,73	Normal
Ofatumumabe	0,53	0,34	0,84	Normal
Natalizumabe	0,46	0,32	0,66	Normal
Ocrelizumabe	0,46	0,26	0,83	Normal
Cladribina 3,5	0,53	0,35	0,80	Normal
Fingolimode	0,67	0,50	0,89	Normal
Cladribina 5,25	0,68	0,46	1,00	Normal
Fumarato de dimetila	0,71	0,51	0,98	Normal
Glatirâmer 20	0,74	0,53	1,05	Normal
Glatirâmer 40	0,74	0,53	1,05	Normal
INFB-1a 44	0,76	0,48	1,22	Normal
Teriflunomida	0,79	0,58	1,08	Normal
INFB-1a 22	0,76	0,48	1,22	Normal
INFB-1a 30	0,70	0,52	0,93	Normal
<b>Custo anual do medicamento: 1º ano</b>				
Alentuzumabe	R\$ 48.242,70	R\$ 38.594,16	R\$ 57.891,24	Normal
Ofatumumabe	R\$ 32.340,00	R\$ 25.872,00	R\$ 38.808,00	Normal
Natalizumabe	R\$ 23.324,76	R\$ 18.659,81	R\$ 27.989,71	Normal
Ocrelizumabe	R\$ 119.432,92	R\$ 95.546,34	R\$ 143.319,50	Normal
Cladribina 3,5	R\$ 43.320,42	R\$ 34.656,34	R\$ 51.984,50	Normal
Fingolimode	R\$ 10.033,85	R\$ 8.027,08	R\$ 12.040,62	Normal
Cladribina 5,25	R\$ 63.314,46	R\$ 50.651,57	R\$ 75.977,35	Normal
Fumarato de dimetila	R\$ 3.740,60	R\$ 2.992,48	R\$ 4.488,72	Normal
Glatirâmer 20	R\$ 52.727,90	R\$ 42.182,32	R\$ 63.273,48	Normal
Glatirâmer 40	R\$ 18.381,48	R\$ 14.705,18	R\$ 22.057,78	Normal
INFB-1a 44	R\$ 24.401,52	R\$ 19.521,22	R\$ 29.281,82	Normal
Teriflunomida	R\$ 1.095,00	R\$ 876,00	R\$ 1.314,00	Normal
INFB-1a 22	R\$ 21.643,44	R\$ 17.314,75	R\$ 25.972,13	Normal
INFB-1a 30	R\$ 17.878,64	R\$ 14.302,91	R\$ 21.454,37	Normal
<b>Custo anual do medicamento: anos subsequentes</b>				
Alentuzumabe	R\$ 28.945,62*	R\$ 23.156,50*	R\$ 34.734,74*	Normal
Ofatumumabe	R\$ 27.720,00	R\$ 22.176,00	R\$ 33.264,00	Normal
Natalizumabe	R\$ 23.324,76	R\$ 18.659,81	R\$ 27.989,71	Normal
Ocrelizumabe	R\$ 119.432,92	R\$ 95.546,34	R\$ 143.319,50	Normal
Cladribina 3,5	R\$ 39.988,08**	R\$ 31.990,46**	R\$ 47.985,69**	Normal
Fingolimode	R\$ 10.033,85	R\$ 8.027,08	R\$ 12.040,62	Normal
Cladribina 5,25	R\$ 59.982,12**	R\$ 47.985,69**	R\$ 71.978,54**	Normal
Fumarato de dimetila	R\$ 3.759,50	R\$ 3.007,60	R\$ 4.511,40	Normal
Glatirâmer 20	R\$ 52.727,90	R\$ 42.182,32	R\$ 63.273,48	Normal
Glatirâmer 40	R\$ 18.381,48	R\$ 14.705,18	R\$ 22.057,78	Normal
INFB-1a 44	R\$ 24.401,52	R\$ 19.521,22	R\$ 29.281,82	Normal
Teriflunomida	R\$ 1.095,00	R\$ 876,00	R\$ 1.314,00	Normal
INFB-1a 22	R\$ 21.643,44	R\$ 17.314,75	R\$ 25.972,13	Normal
INFB-1a 30	R\$ 17.878,64	R\$ 14.302,91	R\$ 21.454,37	Normal
<b>Utilidades</b>				
EDSS 0	0,827	0,739	0,915	Beta
EDSS 1	0,727	0,633	0,821	Gamma
EDSS 2	0,652	0,558	0,745	Gamma
EDSS 3	0,577	0,476	0,679	Gamma
EDSS 4	0,502	0,409	0,596	Gamma
EDSS 5	0,501	0,409	0,593	Gamma
EDSS 6	0,467	0,374	0,560	Gamma
EDSS 7	0,451	0,355	0,548	Gamma
EDSS 8	0,206	0,108	0,305	Gamma
EDSS 9	-0,039	-0,184	0,107	Gamma
EMSP	-0,046	-0,077	-0,015	Só variou na determinística
Surto	-0,092	-0,117	-0,067	Normal

\*30% de uso no 2º ano e 16% no 3º ano; \*\* tratamento de apenas dois anos.

INFB: betainterferona

Fonte: o autor

## REFERÊNCIAS

1. National Institute for Health and Care Excellence - NICE. Peginterferon beta-1a for treating relapsing-remitting multiple sclerosis [ID1521] *Committee Papers*. Published online 2019:1-693.
2. National Institute for Health and Care Excellence - NICE. Ofatumumab for treating relapsing multiple sclerosis [ID1677]. *Committee Papers*. Published online 2021:1-524.
3. National Institute for Health and Care Excellence - NICE. Cladribine tablets for treating relapsing- remitting multiple sclerosis [ID64]. *Committee Papers*. Published online 2017:1-594.
4. National Institute for Health and Care Excellence - NICE. Ocrelizumab for treating relapsing multiple sclerosis [ID937]. *Committee Papers*. Published online 2018:1-686.
5. Free Software Foundation Inc. AMUA. Published online 2020.
6. National Institute for Health and Care Excellence - NICE. Beta interferon and glatiramer acetate for treating multiple sclerosis (review of TA32) [ID809]. *Committee papers*. Published online 2017.
7. Maia Diniz I, Guerra AA, Lovato Pires de Lemos L, et al. The long-term costs for treating multiple sclerosis in a 16-year retrospective cohort study in Brazil. *PLoS One*. 2018;13(6):e0199446. doi:10.1371/journal.pone.0199446
8. Ministério da Saúde. DIRETRIZES METODOLÓGICAS - Diretriz de Avaliação Econômica.; 2014.
9. Barendregt JJ. The half-cycle correction: banish rather than explain it. *Med Decis Making*. 2009 Jul-Aug;29(4):500-2. doi: 10.1177/0272989X09340585. Epub 2009 Jul 1. PMID: 19571330.
- 10 Tremlett H, Paty D, Devonshire V. Disability progression in multiple sclerosis is slower than previously reported. *Neurology*. 2006;66(2):172-177. doi:10.1212/01.wnl.0000194259.90286.fe.
11. Palace J, Bregenzer T, Tremlett H, et al. UK multiple sclerosis risk-sharing scheme: a new natural history dataset and an improved Markov model. *BMJ Open*. 2014;4(1):e004073. doi:10.1136/bmjopen-2013-004073.
12. Weinshenker BG, Rice GPA, Noseworthy JH, Carriere W, Baskerville J, Ebers GC. The Natural History Of Multiple Sclerosis: A Geographically Based Study. *Brain*. 1991;114(2):1057-1067. doi:10.1093/brain/114.2.1057.
13. Orme M, Kerrigan J, Tyas D, Russell N, Nixon R. The Effect of Disease, Functional Status, and Relapses on the Utility of People with Multiple Sclerosis in the UK. *Value in Health*. 2007;10(1):54-60. doi:10.1111/j.1524-4733.2006.00144.x.

14. Patzold U, Pocklington PR. Course of multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand.* 1982;65(4):248-266. doi:10.1111/j.1600-0404.1982.tb03084.x
15. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE. Tábua completa de mortalidade para o Brasil. Published 2021. Accessed September 7, 2023. <https://biblioteca.ibge.gov.br/index.php/biblioteca-catalogo?view=detalhes&id=73097>
16. Pokorski RJ. Long-term survival experience of patients with multiple sclerosis. *J Insur Med.* 1997;29(2):101-106.
17. Kobelt G, Teich V, Cavalcanti M, Canzonieri AM. Burden and cost of multiple sclerosis in Brazil. *PLoS One.* 2019;14(1):e0208837. doi:10.1371/journal.pone.0208837
18. da Silva NL, Takemoto MLS, Damasceno A, et al. Cost analysis of multiple sclerosis in Brazil: a cross-sectional multicenter study. *BMC Health Serv Res.* 2016;16(1):102. doi:10.1186/s12913-016-1352-3
19. Ministério da Saúde. Tabela Unificada do SUS. SIGTAP - Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS. Published 2022. Accessed November 3, 2022. <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>
20. Ministério da Saúde, Fundação Oswaldo Cruz. Contas do SUS na perspectiva da contabilidade internacional: Brasil, 2010-2014. 2018;1:0-118. Accessed August 16, 2022. [https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/contas\\_SUS\\_perspectiva\\_contabilidade\\_internacional\\_2010\\_2014.pdf](https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/contas_SUS_perspectiva_contabilidade_internacional_2010_2014.pdf)
21. Conitec - Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Alentuzumabe para Tratamento de Pacientes com Esclerose Múltipla Remitente Recorrente com Características Comparáveis aos Critérios de Tratamento com Natalizumabe Conforme o Estabelecido no PCDT. *Relatório De Recomendação.* 2021;(609).
22. Novartis Biociências S.A. Kesimpta® (Ofatumumabe) [Bula].; 2022.
23. Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A. Ocrevus ® (Ocrelizumabe) [Bula].; 2018.
24. Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção Especializada à Saúde, Secretaria de Ciência TI e IE em S. PORTARIA CONJUNTA No 1, DE 07 DE JANEIRO DE 2022.; 2022. Accessed March 22, 2022. [https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt/arquivos/2022/porta\\_ria-conjunta-no-1-pcdt\\_esclerose-multipla.pdf](https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt/arquivos/2022/porta_ria-conjunta-no-1-pcdt_esclerose-multipla.pdf)
25. Merck S.A. MAVENCLAD® (Cladribina) [Bula].; 2019.

26. Palace J, Bregenzer T, Tremlett H, et al. UK multiple sclerosis risk-sharing scheme: a new natural history dataset and an improved Markov model. *BMJ Open*. 2014;4:4073. doi:10.1136/bmjopen-2013
27. Ministério da Saúde. Banco de Preços em Saúde - BPS. Accessed January 9, 2023. <http://bps.saude.gov.br/visao/consultaPublica/relatorios/geral/index.jsf>



## APÊNDICE C – FRONTEIRA DE EFICIÊNCIA

Há um conjunto de critérios que envolvem decisões de investimentos em saúde por meio da relação de custos e um dos mais utilizados é a ferramenta da custo-efetividade. Dentre dois procedimentos com o mesmo custo opta-se por aquele que tem maior efetividade; dentre dois procedimentos com a mesma efetividade, opta-se por aquele que tem o menor custo. As diversas combinações dessa dualidade vão gerar uma fronteira de eficiência (FE) <sup>1</sup>.

A abordagem da FE para avaliação econômica da saúde visa aferir a eficiência relativa de novos medicamentos com as razões de custo-efetividade incrementais (ICER, da sigla em inglês *incremental cost-effectiveness ratio*) de comparadores não dominados <sup>2</sup>.

O modelo foi proposto em 2009 pela Agência Alemã IQWiG (*Institute for Quality and Efficiency in Health Care*) com o intuito de desenvolver um método adequado para informar os preços reembolsáveis máximos dentro da estrutura estipulada, não sendo o QALY o desfecho principal. É um método explícito, reproduzível e transparente, que apresenta uma relação entre custos e benefícios e identifica a intervenção que oferece o maior valor para um dado nível de investimento. Também pode ser apresentado graficamente traçando o custo líquido estimado em um eixo e os benefícios em outro, ligando os segmentos entre as opções não dominada <sup>3</sup>.

### Exemplo

O método a ser apresentado aqui, e seus exemplos, é o que foi descrito no artigo de Paulden (2020) <sup>4</sup>.

Para ilustrar a FE, será considerada inicialmente uma avaliação econômica hipotética de oito diferentes estratégias. As estratégias são excludentes mutuamente e serão nominadas de A (tratamento padrão) e de B à H (comparadores). O benefício utilizado será o QALY, apenas por uma questão de familiaridade, embora os princípios possam ser aplicados em qualquer outro benefício medido. A Tabela 1-C apresenta os custos e benefícios de cada estratégia. A Figura 1-C apresenta os mesmos dados de forma gráfica.

**Tabela 1-C.** Custo e benefício por cada estratégia

<b>Estratégia</b>	<b>Custo</b>	<b>Benefício (QALYs)</b>
A	R\$ 600.000,00	24
B	R\$ 1.300.000,00	34
C	R\$ 400.000,00	16
D	R\$ 500.000,00	26
E	R\$ 700.000,00	20
F	R\$ 100.000,00	6
G	R\$ 1.000.000,00	30
H	R\$ 350.000,00	8

Benefícios medidos em qualidade de vida ajustada por anos

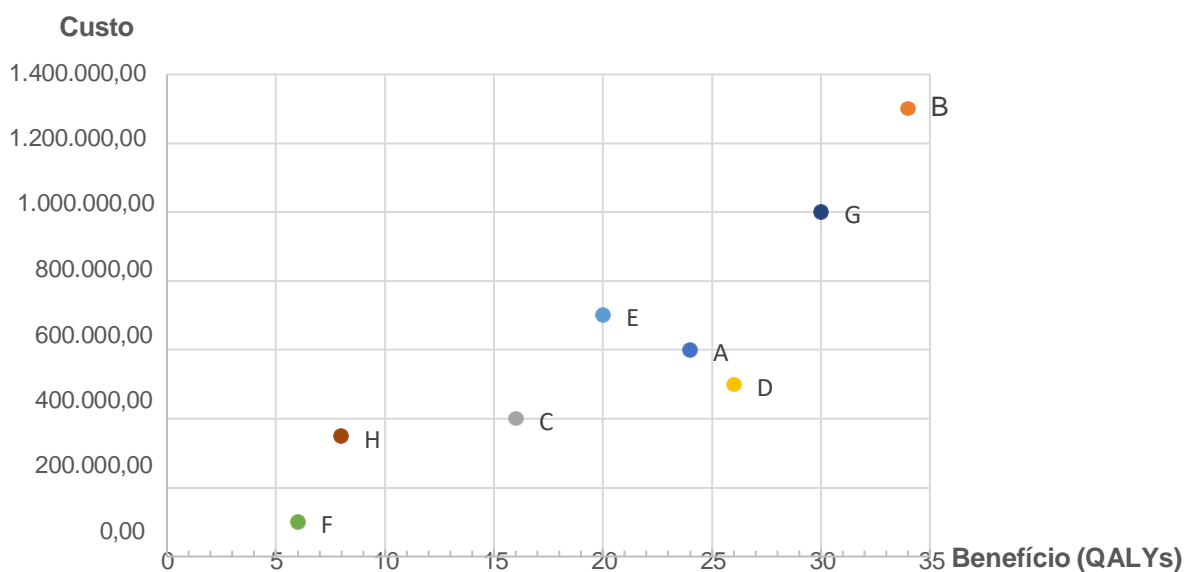


Figura 1-C. Custo e benefício para cada estratégia

## 1. Cálculo da razão de custo-efetividade incremental

O ICER é o principal desfecho de uma análise econômica de custo-efetividade. Ele mede o custo de uma unidade extra de benefício ganho com uma nova abordagem terapêutica. Em comparação com outra estratégia, ele serve para determinar qual estratégia é mais custo-efetiva <sup>5</sup>. O custo é avaliado em termos monetários e a efetividade (benefício) é medida em uma unidade de benefício, como o QALY no exemplo em questão.

Para a interpretação da medida a considerar a custo-efetividade de cada estratégia, é necessário que seja determinado um limiar de custo-efetividade que represente o valor máximo que se esteja disposto a pagar por uma unidade extra de benefício <sup>5</sup>. Ele permite converter o benefício de cada estratégia em valores monetários ou converter o custo de cada estratégia em unidades de benefício perdido <sup>4</sup>.

O ICER é uma medida para ser calculada de forma pareada com uma segunda estratégia, independentemente do número de outras estratégias a serem analisadas. Diferentes métodos são necessários para calculá-lo nas avaliações de duas estratégias em comparação com as avaliações de mais de duas estratégias. Esses cenários serão considerados separadamente.

### 1.1 Duas estratégias

Na avaliação de duas estratégias, um tratamento (normalmente o novo ou um proposto) é comparado com outro tratamento (normalmente o padrão) e um ICER é calculado. Ele revela o custo incremental do comparador frente ao outro tratamento, dividido pelo benefício do comparador frente ao outro tratamento, apresentado na seguinte fórmula:

$$\text{ICER} = \frac{\text{custo da intervenção A} - \text{custo da intervenção B}}{\text{benefício da intervenção A} - \text{benefício da intervenção B}}$$

Para ilustrar os métodos para duas estratégias, serão considerados quatro diferentes pares do exemplo inicial, que necessitam de diferentes métodos de interpretação. Elas refletem todas as combinações possíveis dos custos e benefícios incrementais.

As quatro estratégias são (□ significa incremental):

- Estratégia B vs estratégia A (custo □ + e benefício □ +)
- Estratégia C vs estratégia A (custo □ - e benefício □ -)
- Estratégia D vs estratégia A (custo □ - e benefício □ +)
- Estratégia E vs estratégia A (custo □ + e benefício □ -)

A Tabela 2-C apresenta os parâmetros comparativos das estratégias B a E em relação às estratégias A.

**Tabela 2-C.** Custo e benefícios incrementais e seus respectivos ICERs em relação à estratégia A.

Estratégia	Custo	Benefício (QALYs)	Custo □	Benefício □ (QALYs)	ICER por QALY
A	R\$ 600.000,00	24	-	-	-
B	R\$ 1.300.000,00	34	R\$ 700.000,00	10	R\$ 70.000,00
C	R\$ 400.000,00	16	- R\$ 200.000,00	- 8	R\$ 25.000,00
D	R\$ 500.000,00	26	- R\$ 100.000,00	2	- R\$ 50.000,00
E	R\$ 700.000,00	20	R\$ 100.000,00	- 4	- R\$ 25.000,00

□ significa incremental;

Não há custo e benefício incrementais, nem ICER por QALY na estratégia A, por ser o tratamento considerado padrão e, por isso, a estratégia a ser comparada.

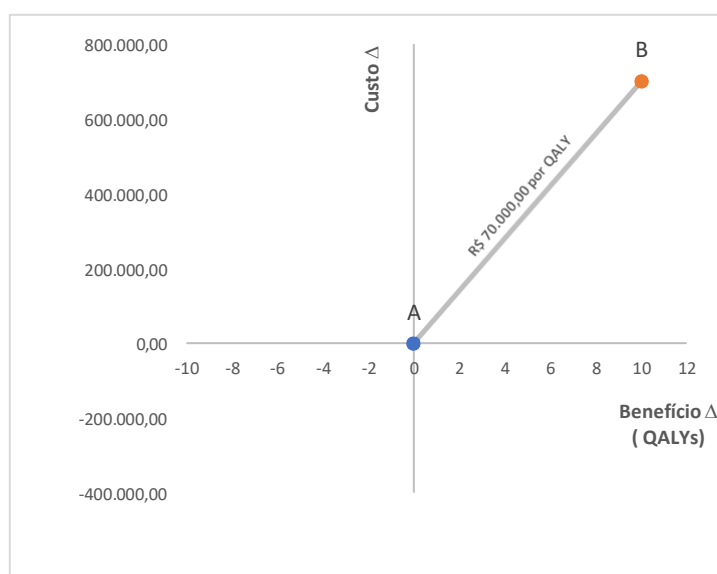
### 1.1.1 Custo incremental e benefício incremental positivos

Supondo que apenas as estratégias A e B sejam relevantes entre as outras oito, deve-se então calcular o ICER do comparador B em relação ao tratamento atual A por meio da derivação do custo incremental e benefício incremental entre eles.

No exemplo apresentado na Tabela 2-C o custo da estratégia A foi de R\$ 600.000,00 e a da B foi de R\$ 1.300.000,00, gerando um custo incremental de R\$ 700.000,00 da estratégia B comparada com a estratégia A. Já o benefício da estratégia A foi de 24 QALYs e da B, de 34. Portanto, o benefício incremental da estratégia B comparada com a A foi de 10 QALYs. Faz-se então uma divisão de custo incremental por benefício incremental e se obtém um ICER de R\$ 70.000,00 por QALY para a estratégia B comparada com a A.

A representação gráfica deste tipo de comparação pode ser feita em um plano de custo-efetividade incremental, na qual o tratamento padrão é colocado na origem dos eixos e o comparador podendo ser plotado em um dos quatro quadrantes, a depender do resultado incremental de custo e benefício.

A Figura 2-C representa o comparativo entre a estratégia A (tratamento padrão) com a estratégia B. Como tanto o custo quanto o benefício incrementais são positivos, ele é plotado no quadrante nordeste (NE), chamado de quadrante 1. O ICER é representado pela inclinação da linha reta que conecta as estratégias e quanto mais íngreme, mais alto é esse valor.

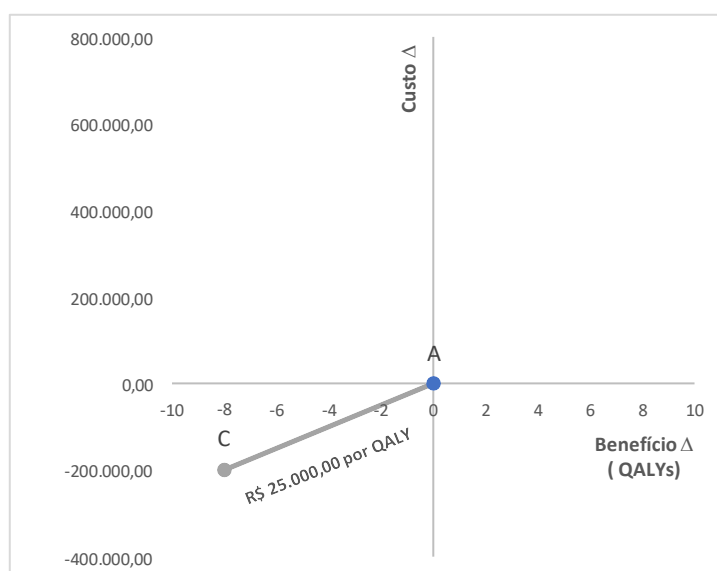


**Figura 2-C.** ICER no comparativo da estratégia B com a estratégia A

### 1.1.2 Custo incremental e benefício incremental negativos

Em um comparativo entre a estratégia C com a estratégia padrão A, na qual essas seriam as duas únicas estratégias relevantes, haveria um custo incremental negativo de R\$ 200.000,00 e um benefício incremental também negativo de 8 QALYs. Na divisão entre os dois parâmetros negativos, o ICER seria positivo de R\$ 25.000,00 por QALY para a estratégia C em comparação com a estratégia A.

A Figura 3-C representa o comparativo da estratégia C com a A e, como ambos são negativos, são plotados no quadrante sudoeste (SW) (quadrante 3) do plano de custo-efetividade incremental. Contudo, embora esses resultados sejam negativos, uma divisão entre números negativos gera um ICER positivo.



**Figura 3-C.** ICER no comparativo da estratégia C com a estratégia A

### 1.1.3 Custo incremental negativo e benefício incremental positivo

Neste próximo exemplo, a estratégia D foi comparada com a estratégia A, considerando que ambas são as únicas estratégias relevantes. De acordo com custos e benefícios apresentados nas Tabelas 1-C e 2-C de ambas as estratégias, o comparativo resulta em um custo incremental negativo de R\$ 100.000,00 e um benefício incremental de 2 QALYs. Na divisão entre o custo negativo e o benefício positivo resulta o ICER negativo de R\$ 50.000,00 por QALY para a estratégia D em comparação com a estratégia A. Neste caso, a representação gráfica ficaria no quadrante sudeste (SE), chamado de quadrante 2, pois o benefício incremental é positivo, mas o custo incremental é negativo (Figura 4-C).

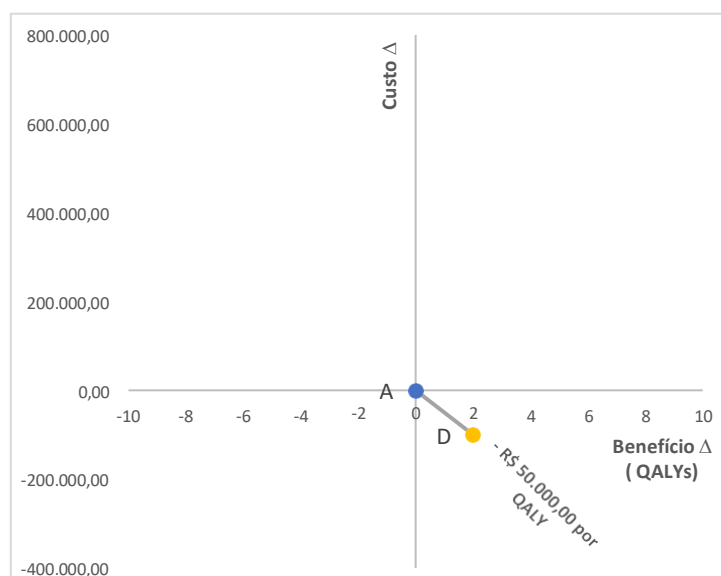


Figura 4-C. ICER no comparativo da estratégia D com a estratégia A

### 1.1.4 Custo incremental positivo e benefício incremental negativo

Como última possibilidade de comparação, há o custo incremental positivo com o benefício incremental negativo. No caso em questão, a estratégia E foi comparada com a estratégia padrão A, sendo apenas as duas consideradas estratégias relevantes. No comparativo dos valores das estratégias, obteve-se um custo incremental de R\$ 100.000,00 e um benefício incremental negativo de 4 QALYs, e na divisão entre eles, um ICER negativo de R\$ 25.000,00 por QALY para a estratégia E em comparação com a estratégia A.

A Figura 5-C apresenta graficamente o posicionamento do ICER obtido com a comparação das estratégias. A estratégia E neste caso é plotada no quadrante noroeste (NW) (quadrante 4) no plano de custo-efetividade incremental.

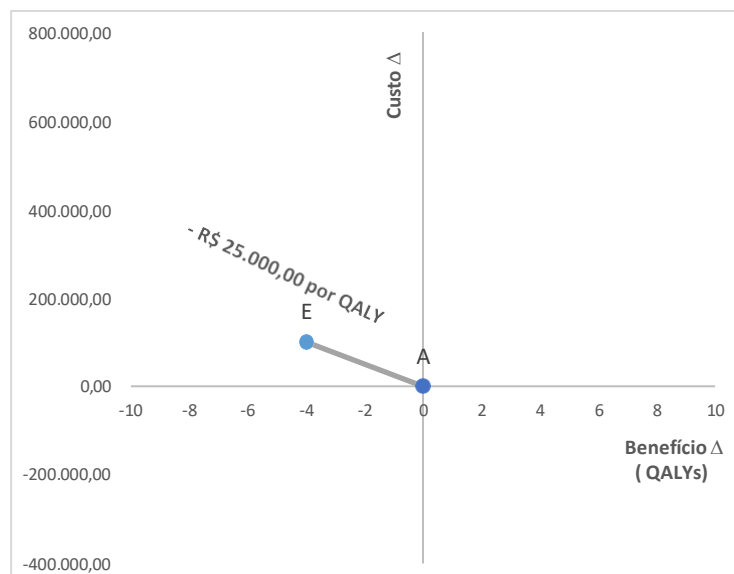


Figura 5-C. ICER no comparativo da estratégia E com a estratégia A

## 1.2 Mais do que duas estratégias

O cálculo de ICER em avaliações de várias estratégias passa por diversas etapas, e o conceito de dominância e dominância estendida é levado em consideração. Segue-se como exemplo ainda a Tabela 1-C e a Figura 1-C.

### i. Reordenar estratégias em ordem de custo ou benefício

Deve-se reordenar as estratégias em ordem crescente por custo ou benefício. Tanto faz a escolha, pois o passo 2 ajusta a diferença que possa ocorrer. A Tabela 3-C apresenta o reordenamento por custo.

Tabela 3-C. Estratégias ordenadas em ordem crescente por custo

Estratégia	Custo	Benefício (QALYs)
F	R\$ 100.000,00	6
H	R\$ 350.000,00	8
C	R\$ 400.000,00	16
D	R\$ 500.000,00	26
A	R\$ 600.000,00	24
E	R\$ 700.000,00	20
G	R\$ 1.000.000,00	30
B	R\$ 1.300.000,00	34

Benefícios medidos em qualidade de vida ajustada por anos

### ii. Descartar estratégias “dominadas”

As estratégias dominadas são aquelas com custo mais alto e menor ou igual benefício; ou menor benefício com custo igual ou maior do que pelo menos uma das outras estratégias. Nesta etapa as estratégias dominadas devem ser descartadas.

Como as estratégias estão agora ordenadas por custo, encontrar as dominadas fica fácil, pois basta examinar a coluna de benefícios e procurar se há alguma com o QALY menor ou igual a da linha de cima. Essas serão as dominadas e devem ser

descartadas. O mesmo ocorreria se a ordem das estratégias fosse pelo QALY e o comparativo para dominância fosse por custo. Nem a estratégia de custo mais baixo (F) nem a de mais alto (B) podem ser dominadas.

Aplicando esse passo na Tabela 3-C, verifica-se que as estratégias A e E são dominadas pela estratégia D, e são assim descartadas. A Tabela 4-C apresenta a nova classificação das estratégias remanescentes.

**Tabela 4-C.** Identificação das estratégias dominadas e descarte

<b>Estratégia</b>	<b>Custo</b>	<b>Benefício (QALYs)</b>
F	R\$ 100.000,00	6
H	R\$ 350.000,00	8
C	R\$ 400.000,00	16
D	R\$ 500.000,00	26
A	Dominada	
E	Dominada	
G	R\$ 1.000.000,00	30
B	R\$ 1.300.000,00	34

Benefícios medidos em qualidade de vida ajustada por anos

### iii. Calcular valores incrementais iniciais

Depois dessa primeira eliminação, as estratégias remanescentes serão novamente classificadas em ordem crescente de custo e benefício, desconsiderando como foram ordenadas no passo i.

Com as estratégias dominada já descartadas, deve-se agora calcular a estimativa inicial de custo e benefícios incrementais e os ICERs entre as estratégias restantes adjacentes, realizadas duas a duas. No exemplo em questão, os cálculos seriam entre a H e a F, depois entre C e H, e assim sucessivamente até entre a B e a G, excluindo as duas dominadas (A e E). Neste caso, a estratégia G seria comparada com a D, pois seriam consideradas adjacentes.

Para cada par de estratégia comparado, o valor incremental é calculado da perspectiva da estratégia com maior custo, de modo que o valor incremental seja positivo. Esses valores incrementais são considerados estimativas iniciais porque podem mudar nos passos seguintes. Eles são calculados entre pares de estratégias adjacentes não dominadas, mas não entre uma estratégia da linha de base com outra qualquer.

Os valores incrementais iniciais são apresentados na Tabela 5-C, sendo que para as estratégias A e E o custo e benefício aparecem, mas os valores incrementais são preenchidos com “Dominada”. Para a estratégia de menor custo, não há comparador mais barato, então cada valor incremental aparece como não aplicado (N/A)

**Tabela 5-C.** Identificação das estratégias dominadas e descarte

Estratégia	Custo	Custo $\square$	Benefício (QALYs)	Benefício $\square$ (QALYs)	ICER por QALY
F	R\$ 100.000,00	N/A	6	N/A	N/A
H	R\$ 350.000,00	R\$ 250.000,00	8	2	R\$ 125.000,00
C	R\$ 400.000,00	R\$ 50.000,00	16	8	R\$ 6.250,00
D	R\$ 500.000,00	R\$ 100.000,00	26	10	R\$ 10.000,00
A	R\$ 600.000,00	Dominada	24	Dominada	Dominada
E	R\$ 700.000,00	Dominada	20	Dominada	Dominada
G	R\$ 1.000.000,00	R\$ 500.000,00	30	4	R\$ 125.000,00
B	R\$ 1.300.000,00	R\$ 300.000,00	34	4	R\$ 75.000,00

$\square$  significa incremental;

Benefício e benefício incremental são medidos em qualidade ajustada por anos de vida (QALYs);

A razão de custo-efetividade incremental (ICER) é medida em custo por QALY;

Valores incrementais não são considerados para estratégias dominadas.

#### iv. Descartar estratégias com dominância estendida

Nesta etapa novos descartes devem ser feitos nas estratégias com a chamada dominância estendida, que são aquelas não dominadas por uma simples estratégia (por isso não foram dominadas na etapa ii), mas com dominância estendida por duas outras estratégias pelas quais o peso do custo médio e benefício dominam a estratégia.

A ideia por trás da dominância estendida é que é possível oferecer uma estratégia para alguns pacientes, e uma segunda para outros, de modo que o custo e benefício combinados dominem uma terceira estratégia. Essa terceira será considerada com dominância estendida.

Para identificá-las deve-se avaliar a coluna da direita (ICERs por QALY) e, se a estratégia tiver um ICER maior do que a da estratégia imediatamente abaixo, ela é considerada com dominância estendida. Se o ICER aumenta constantemente, então não há estratégias com dominância estendida e a estimativa inicial feita anteriormente é considerada final, e os cálculos de ICER estão completos.

No exemplo da Tabela 5-C há duas estratégias com dominância estendida: a H, que tem um ICER maior que a C; e a G, com ICER maior que a B. Sendo assim, elas devem ser descartadas.

O conceito dessa etapa é que a estratégia está sendo dominada por extensão pela combinação de outras duas. Por exemplo, a estratégia H é dominada pela combinação das estratégias F e C, com pacientes recebendo 50% de cada uma delas e um custo médio de R\$ 250.000,00 e benefício médio de 11 QALYs. O mesmo ocorre com a G, dominada pela combinação da D e B.

Essa etapa pode ser considerada como uma estimativa inicial de dominância estendida, pois é possível que haja novas estratégias dominadas por extensão em etapas posteriores.

#### v. Recalcular valores incrementais

Após o descarte das estratégias na etapa anterior, novos valores incrementais entre pares adjacentes devem ser recalculados sem a presença daquelas estratégias.

No exemplo da Tabela 6-C, a avaliação entre os pares de estratégias não dominadas fica entre: C *versus* F, D *versus* C e B *versus* D. As estratégias com dominância estendida aparecem como DE.



**Tabela 6-C.** Valores incrementais recalculados depois do conjunto inicial de estratégias com dominância estendida ser descartado

Estratégia	Custo	Custo $\square$	Benefício (QALYs)	Benefício $\square$ (QALYs)	ICER por QALY
F	R\$ 100.000,00	N/A	6	N/A	N/A
H	R\$ 350.000,00	DE	8	DE	DE
C	R\$ 400.000,00	R\$ 300.000,00	16	10	R\$ 30.000,00
D	R\$ 500.000,00	R\$ 100.000,00	26	10	R\$ 10.000,00
A	R\$ 600.000,00	Dominada	24	Dominada	Dominada
E	R\$ 700.000,00	Dominada	20	Dominada	Dominada
G	R\$ 1.000.000,00	DE	30	DE	DE
B	R\$ 1.300.000,00	R\$ 800.000,00	34	8	R\$ 100.000,00

$\square$  significa incremental;

Benefício e benefício incremental são medidos em qualidade ajustada por anos de vida (QALYs);

A razão de custo-efetividade incremental (ICER) é medida em custo por QALY;

Valores incrementais não são considerados para estratégias dominadas e dominância estendida (DE).

#### vi. Descarte final de estratégias com dominância estendida

Os valores apresentados na Tabela 6-C devem ser novamente avaliados com intuito de identificar alguma nova estratégia dominada por extensão.

No caso avaliado a estratégia C tem um ICER de R\$ 30.000,00, maior que o da estratégia D (R\$ 10.000,00), classificando a C como dominância estendida. Antes, quando comparada à estratégia H, o ICER da C era de R\$ 6.250,00 e a H foi descartada. Agora o comparativo é com a estratégia D e a C que será descartada.

Após o descarte das estratégias com dominância estendida, os valores incrementais devem ser recalculados, para que outras estratégias com dominância estendida sejam identificadas e descartadas. O processo se repete até que nenhuma nova estratégia seja identificada como dominada por extensão.

No exemplo, após o descarte da estratégia C e o novo cálculo dos valores incrementais, não há novas estratégias com dominância estendida. Os valores incrementais finais são observados na Tabela 7-C.

**Tabela 7-C.** Valores incrementais finais depois de identificar e descartar estratégias com dominância estendida

Estratégia	Custo	Custo $\square$	Benefício (QALYs)	Benefício $\square$ (QALYs)	ICER por QALY
F	R\$ 100.000,00	N/A	6	N/A	N/A
H	R\$ 350.000,00	DE	8	DE	DE
C	R\$ 400.000,00	DE	16	DE	DE
D	R\$ 500.000,00	R\$ 400.000,00	26	20	R\$ 20.000,00
A	R\$ 600.000,00	Dominada	24	Dominada	Dominada
E	R\$ 700.000,00	Dominada	20	Dominada	Dominada
G	R\$ 1.000.000,00	DE	30	DE	DE
B	R\$ 1.300.000,00	R\$ 800.000,00	34	8	R\$ 100.000,00

$\square$  significa incremental;

Benefício e benefício incremental são medidos em qualidade ajustada por anos de vida (QALYs);

A razão de custo-efetividade incremental (ICER) é medida em custo por QALY;

Valores incrementais não são considerados para estratégias dominadas e dominância estendida (DE).

### 1.3 Interpretação

Cada medida apresentada anteriormente pode ser interpretada para identificar cada uma das seguintes questões:

- Identificar a estratégia mais custo-efetiva;

- Classificar as estratégias em escala ordinal, de a mais para a menos custo-efetiva;
- Determinar a magnitude na qual uma estratégia é mais ou menos custo-efetiva que outra estratégia (também em escala ordinal);
- Determinar se a estratégia é mais ou menos custo-efetiva após uma análise de sensibilidade ou de cenário.

Para cada uma delas serão utilizados métodos para interpretar os ICERs de forma numérica e visual.

### 1.3.1 Identificar a estratégia mais custo-efetiva

Identificar a estratégia mais custo-efetiva é a tarefa mais comum das agências de ATS quando interpretam avaliações econômicas. Em geral, para fazer essa identificação, é necessário que um limiar de disposição a pagar seja estabelecido para a interpretação.

Exceção para a definição do limiar ocorre apenas quando a estratégia mais barata é também a mais efetiva. Isso se aplica nas avaliações de duas estratégias se o comparador está no quadrante 2 ou 4 do plano de custo-efetividade incremental, ou no caso de mais de duas estratégias se a mais barata dominar todas as outras. Nestes casos não há necessidade de considerar o ICER para determinar que a estratégia dominante é a mais custo-efetiva.

Em todos os outros casos, há pelo menos uma estratégia com maior custo, mas também com maior benefício, do que pelo menos uma outra estratégia. Sem a definição do limiar, não há como definir qual das estratégias é mais custo-efetiva.

### 1.3.2 Interpretação com duas estratégias

Em avaliações de duas estratégias, os métodos usados para identificar a estratégia mais custo-efetiva usando o ICER depende em qual quadrante está localizado o comparador no plano de custo-efetividade incremental. As combinações possíveis são avaliadas em separado.

### 1.3.3 Custo incremental e benefício incremental positivos

Como visto anteriormente, nestes casos o comparador ficará localizado no quadrante 1, mas para a interpretação do ICER precisa-se da definição do limiar.

#### Interpretação Numérica:

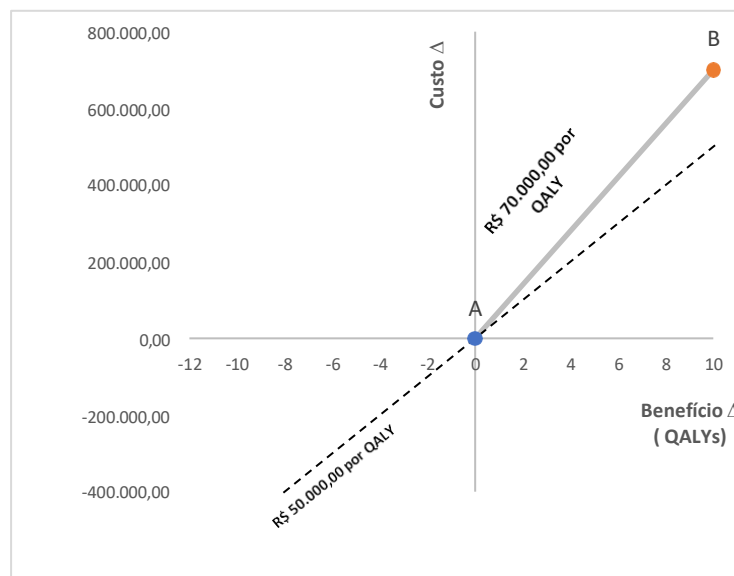
No quadrante 1, o comparador será custo-efetivo se o ICER for menor que o limiar. Se for maior, não será custo-efetivo.

No mesmo exemplo usado anteriormente, assume-se então que o limiar é de R\$ 50.000,00 por QALY. A estratégia B teve um ICER de R\$ 70.000,00 por QALY comparada ao tratamento padrão (A). Neste caso, como o limiar é menor que o ICER, a estratégia B não é custo-efetiva comparada com a A.

#### Interpretação Visual:

A interpretação também pode ser realizada visualmente usando o plano de custo-efetividade incremental. A Figura 6-C apresenta o caso citado anteriormente com uma linha tracejada, que passa pela estratégia A, representando o limiar de R\$ 50.000,00.

Essa interpretação visual é simples e direta, pois independente do quadrante no qual o comparador estiver, ele só será custo-efetivo se estiver abaixo da linha tracejada do limiar. Neste caso, a estratégia B está acima da linha, revelando-se não custo-efetiva. Quem será custo-efetiva nessa situação é a estratégia A.



**Figura 6-C.** Estratégia B não é custo-efetiva por que está acima da linha tracejada do limiar  
 □ significa incremental;  
 Benefício incremental é medido em qualidade ajustada por anos de vida (QALYs);

### 1.3.4 Custo incremental e benefício incremental negativos

Quando os dois são negativos o comparador ficará localizado no quadrante 3 e a definição do limiar também será necessária para a interpretação do ICER.

#### Interpretação Numérica:

No exemplo com o limiar definido em R\$ 50.000,00 por QALY, a estratégia C teve um ICER de R\$ 25.000,00 por QALY comparada ao tratamento padrão. Nesta situação, o limiar é maior que o ICER da estratégia C.

Inversamente ao que foi visto no quadrante 1, no quadrante 3 o comparador será custo-efetivo se o ICER for maior que o limiar, e se for menor, não será custo-efetivo. Então, no caso analisado a estratégia C comparada com a estratégia A não é custo-efetiva.

A situação neste quadrante é invertida em relação ao anterior, mesmo que ambos tenham valores positivos, porque neste caso um ICER maior que o limiar significa que houve maior economia nos custos a cada ponto de benefício perdido. Essa economia faz com que o resultado de um ICER maior do que o limite seja preferível que um ICER abaixo dele.

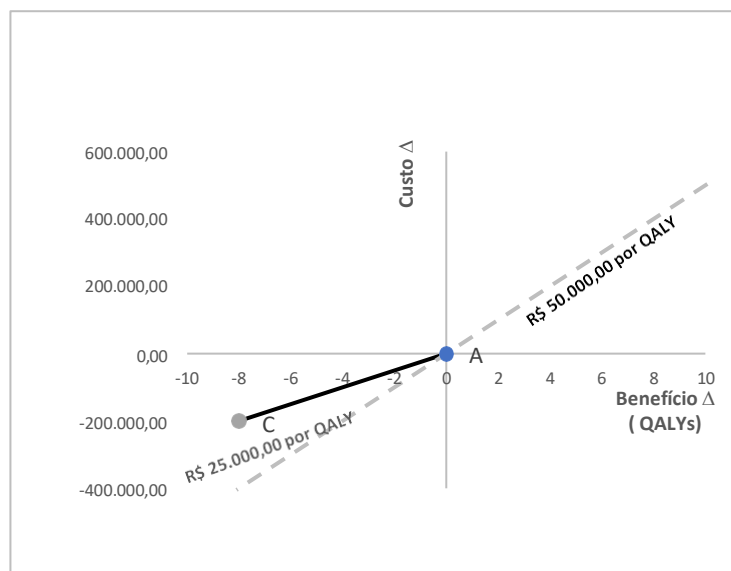
É importante que, para a correta interpretação nesses casos, que se saiba onde o comparador se localiza, se no quadrante 1 ou 3. Ambos os resultados são positivos, e a correta interpretação em relação ao limiar de disposição a pagar é crucial para a correta tomada de decisão. Se o estudo não reporta os dados de custo e benefícios incrementais, apenas o ICER não possibilita a interpretação dos dados.

#### Interpretação Visual:

A interpretação visual para uma estratégia no quadrante 3, como para todos os outros, pode ser interpretada da mesma forma. Ela só será custo-efetiva se for localizada abaixo da linha tracejada que representa o limiar. Neste caso, a estratégia

C está localizada acima da linha, o que mostra que ela não é custo-efetiva em relação à estratégia A. A Figura 7-C apresenta a situação descrita.

Vale notar que no quadrante 1 uma estratégia custo-efetiva está abaixo da linha e tem valor inferior ao limiar. Nessa situação no quadrante 3, a estratégia estará abaixo da linha, mas com valor acima do limiar. Na tomada de decisão, se houver um gráfico, apenas a interpretação visual é suficiente para interpretar a situação com o comparador.



**Figura 7-C.** Estratégia C não é custo-efetiva por que está acima da linha tracejada do limiar

□ significa incremental;

Benefício incremental é medido em qualidade ajustada por anos de vida (QALYs);

### 1.3.5 Custo incremental negativo e benefício incremental positivo

Quando o custo incremental é negativo e o benefício incremental é positivo, o comparador ficará localizado no quadrante 2. Essa é uma situação especial na qual a estratégia será sempre custo-efetiva em relação ao tratamento padrão, não sendo necessária a definição do limiar para interpretação de custo-efetividade.

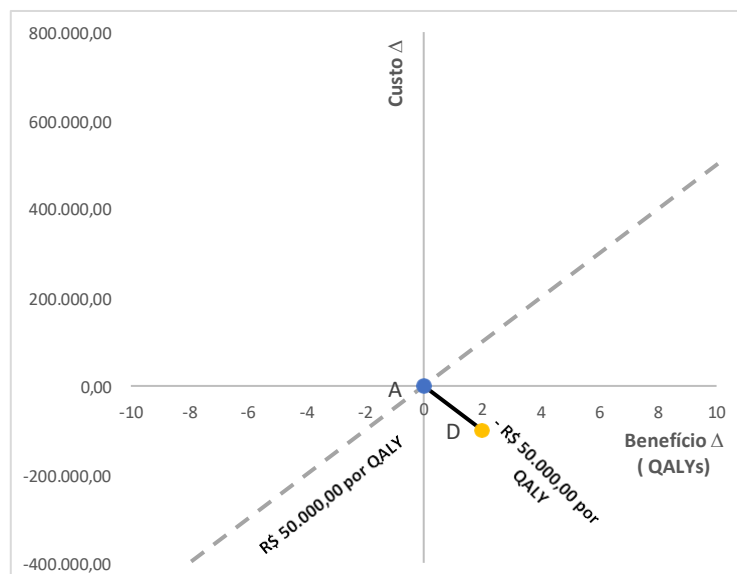
#### Interpretação Numérica:

Embora não haja necessidade de uma interpretação numérica da custo-efetividade do ICER nestes casos, ela pode ser realizada entendendo que um custo negativo estaria associado a cada unidade de benefício adicional, de modo que o comparador seja custo-efetivo.

No exemplo, a estratégia D tem um ICER de – R\$ 50.000,00 por QALY comparada à estratégia A. Isso significa dizer que há uma economia de R\$ 50.000,00 a cada QALY adicional, fazendo a estratégia ser custo-efetiva.

#### Interpretação Visual:

Assim como para as interpretações anteriores, realizadas pareadamente, o parâmetro para interpretação é a linha do limiar tracejada no plano de custo-efetividade. Qualquer estratégia no quadrante SE está abaixo da linha e, por isso é considerada custo-efetiva. A Figura 8-C mostra o plano de custo-efetividade incremental, com as marcações das estratégias e a linha do limiar.



**Figura 8-C.** Estratégia D é custo-efetiva por que está abaixo da linha tracejada do limiar

□ significa incremental;

Benefício incremental é medido em qualidade ajustada por anos de vida (QALYs);

### 1.3.6 Custo incremental positivo e benefício incremental negativo

Esta é a última situação possível, quando o custo incremental é positivo, mas o benefício é negativo, o que posiciona a estratégia no quadrante 4. De forma antagônica ao exemplo anterior, neste caso a estratégia avaliada será sempre dominada pelo tratamento padrão. Não é necessária a definição do limiar para interpretação de custo-efetividade nessas situações, pois o comparador nunca será considerado custo-efetivo.

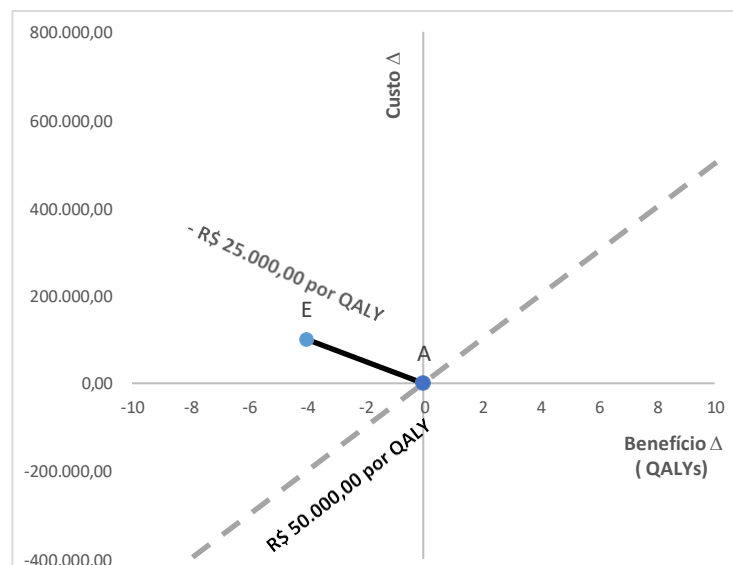
#### Interpretação Numérica:

Assim como no caso anterior, não há necessidade de uma interpretação numérica da custo-efetividade do ICER nessa situação, pois ela é óbvia. Um ICER negativo pode ser compreendido como um custo positivo estaria associado a cada unidade de benefício perdida (negativa), de modo que o comparador não seja custo-efetivo.

Essa interpretação é o oposto do que ocorreu no quadrante 2, embora o ICER seja negativo em ambos os casos. No quadrante 2, causado por um custo negativo por unidade de benefício adicional e, no quadrante 4, por um benefício negativo associado a um custo adicional. É preciso compreender em que quadrante está a estratégia com o ICER negativo para a correta interpretação.

#### Interpretação Visual:

Em uma interpretação visual oposta à do quadrante 2, no quadrante 4 qualquer estratégia estará acima da linha do limiar e, por isso não é considerada custo-efetiva. A Figura 9-C mostra o plano de custo-efetividade incremental, com as marcações das estratégias A e o comparador E, e a linha do limiar de R\$ 50.000,00. A estratégia E tem um ICER de -R\$ 25.000,00, e se posiciona acima da linha, deixando a estratégia padrão como custo-efetiva.



**Figura 9-C.** Estratégia E não é custo-efetiva por que está acima da linha tracejada do limiar  
 □ significa incremental;  
 Benefício incremental é medido em qualidade ajustada por anos de vida (QALYs);

### 1.3.7 Interpretação com mais de duas estratégias

Identificar a estratégia mais custo-efetiva, usando os ICERs, em avaliações de mais de duas estratégias requer a definição do limiar de custo-efetividade. Exceto naqueles casos já vistos, nos quais a estratégia está no quadrante 2 ou 4, sem o limiar não é possível determinar qual estratégia é mais custo-efetiva.

#### Interpretação Numérica:

Nestes casos de avaliações com mais de duas estratégias, uma regra pode ser utilizada para identificar a estratégia mais custo-efetiva: se não há ICERs que ultrapassem o limiar, então a estratégia mais barata é a mais custo-efetiva. Caso contrário, a estratégia mais custo-efetiva é aquela com o maior ICER, menor ou igual ao limiar.

Apenas as estratégias que não são dominadas ou com dominância estendida podem ter maior custo-efetividade. De acordo com a Tabela 7-C do exemplo acima, apenas as estratégias F, D e B estão nessa situação.

- A estratégia F é a mais barata, então não há ICER definido para ela;
- A estratégia D tem um ICER de R\$ 20.000,00 por QALY em comparação com a estratégia F;
- A estratégia B é a mais efetiva e tem um ICER de R\$ 100.000,00 por QALY em comparação com a estratégia D.

A definição de qual das três é mais custo-efetiva depende apenas do valor do limiar escolhido, pois:

- a) Se o limiar for menor que R\$ 20.000,00 por QALY, então a estratégia F é a mais custo-efetiva, pois as outras duas estratégias excederam o limiar;
- b) Se o limiar for pelo menos R\$ 20.000,00, mas menor que R\$ 100.000,00 por QALY, então a estratégia D é a mais custo-efetiva, pois tem o maior ICER, menor ou igual ao limiar;

- c) Se o limiar é R\$ 100.000,00 ou maior, então a estratégia B é a mais custo-efetiva, pois tem o maior ICER, menor ou igual ao limiar.

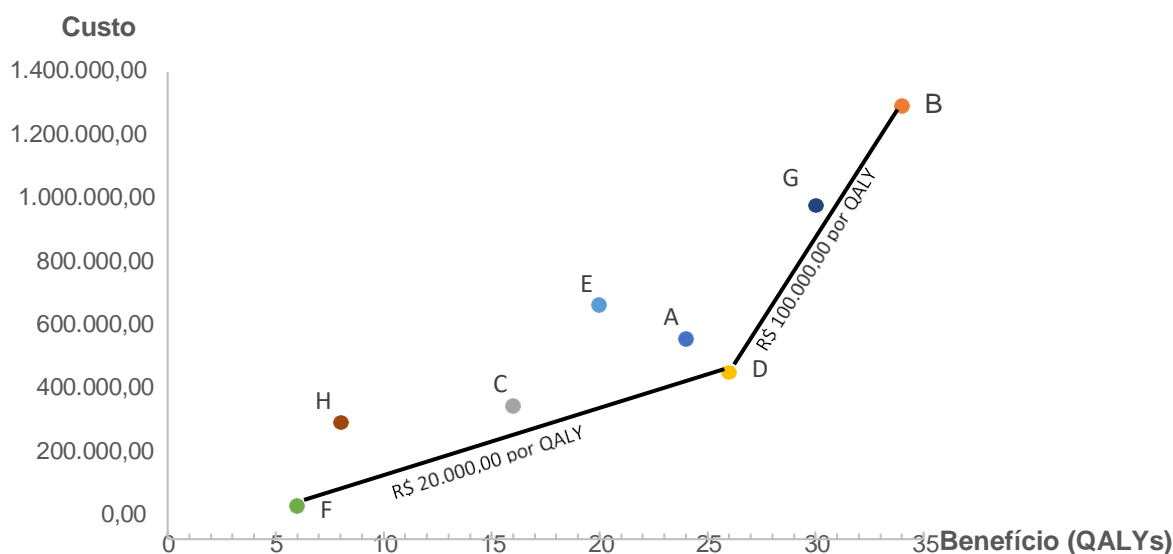
Como o limiar assumido no exemplo foi de R\$ 50.000,00 por QALY, compreende-se que a estratégia D seja a mais custo-efetiva.

#### Interpretação Visual:

A interpretação visual de mais de duas estratégias é feita pela marcação no plano de custo-efetividade da FE. Nele são plotadas todas as estratégias, mas a FE compreende retas traçadas conectando as estratégias que permaneceram depois de todas as dominadas e com dominância estendida terem sido descartadas. Cada reta liga duas estratégias não dominadas adjacentes e a inclinação que se apresenta na linha mostra o ICER da mais cara comparada com a mais barata delas.

Todas as outras estratégias ficarão acima da FE. Para qualquer valor específico do limiar, a estratégia mais custo-efetiva estará em algum lugar na fronteira.

A Figura 10-C apresenta a FE do exemplo em questão. A fronteira liga a estratégia F à D (ICER de R\$ 20.000,00 por QALY da estratégia D comparada à F), e a estratégia D à B (ICER de R\$ 100.000,00 por QALY da estratégia D comparada à B).



**Figura 10-C.** Fronteira de eficiência no plano de custo-efetividade. Cada reta conecta duas estratégias com a rampa representando a razão do custo-efetividade incremental (ICER) da estratégia mais cara em comparação com a mais barata (entre as duas). Estratégias que estão acima da fronteira de eficiência são dominadas ou com dominância estendida. Benefício incremental é medido em qualidade ajustada por anos de vida (QALYs);

Na Figura 10-C a análise foi iniciada pela estratégia F, no canto inferior esquerdo. O custo para atualizar para a estratégia D era de R\$ 20.000,00 por QALY, e como o limiar de disposição a pagar aceito era de R\$ 50.000,00 por QALY, foi considerado custo-efetivo subir para a estratégia D. Isso já não ocorreu no próximo degrau para atualizar para a estratégia B, pois o ICER para subir seria de R\$

100.000,00 por QALY e o limiar definido foi de metade disso. Por fim, a estratégia D foi a mais custo-efetiva.

Quando se usa o ICER para interpretação de mais de duas estratégias, não é possível ordenar as estratégias da mais para a menos custo-efetiva. Diferentemente de uma interpretação de benefício líquido, na qual esse ordenamento seria possível, quando se usa o ICER, as estratégias que acabaram sendo dominadas ou dominadas por extensão mostram que nunca poderiam ser a mais custo-efetiva individualmente e por isso sua comparação com as outras fica inviabilizada. Também não há a possibilidade de ordená-las de acordo com a magnitude do ICER, ou seja, quantos reais (R\$) uma é mais custo-efetiva que a outra.

No gráfico da FE isso também pode ser observado, pois as estratégias na fronteira, que não são as mais eficazes em termos de custo, podem ser menos eficazes ainda em termos de custo do que uma ou mais das estratégias dominadas ou com dominância estendida que estão acima da fronteira.

## 2. Cálculo do benefício líquido

Há duas medidas padrão de benefício líquido considerado em avaliações econômicas: o benefício monetário líquido (NMB, do inglês *net monetary benefit*) e o benefício em saúde líquido (NHB, do inglês *net health benefit*). Ambos requerem que o limiar de custo-efetividade seja especificado previamente para o cálculo. Para o exemplo, será mantido o limiar definido na análise de custo-efetividade de R\$ 50.000,00 por QALY

### 2.1 Benefício em saúde líquido

O NHB consiste em duas partes:

- i. O ganho de saúde ('benefício') para os pacientes que recebem a estratégia de tratamento em questão; e
- ii. A perda de saúde sofrida por outros pacientes. Ela surge porque o financiamento do tratamento para alguns pacientes resulta numa oportunidade perdida de prestar cuidados de saúde a outros pacientes. Esta perda de saúde é muitas vezes referida como o "custo de oportunidade de saúde" do financiamento do tratamento.

O NHB é o "líquido" do ganho de saúde menos a perda de saúde.

Para calcular a perda de saúde sofrida por outros pacientes, o custo de cada estratégia é dividido pelo limiar estabelecido. O pressuposto estabelecido é que o limiar reflete uma estimativa do "lado da oferta" do custo de oportunidade em saúde do financiamento de novas tecnologias de saúde.

A fórmula utilizada é a seguinte:

$$NHB = \text{efetividade da estratégia} - (\text{custo da estratégia} / \text{limiar de disposição a pagar})$$

Considerando ainda o exemplo da Tabela1-C, a estratégia B tem um benefício (ganho em saúde) de 34 QALYs a um custo de R\$ 1,3 milhões. Considerando o limiar por QALY estabelecido, a saúde resultante é de 26 QALYs (R\$ 1,3 milhões divididos



por R\$ 50.000,00 por QALY). Após essa etapa, subtrai-se esta perda de saúde do ganho de 34 QALYs e se obtém um NHB de 8 QALYs.

## 2.2 Benefício monetário líquido

O NMB para cada estratégia é calculado multiplicando o NHB pelo limiar, considerando que o limiar reflete o valor “monetário” de uma unidade de benefício (QALY). Por exemplo, com o mesmo limiar, a estratégia B tem um NHB de 8 QALYs, portanto o NMB correspondente é de R\$ 400.000,00.

Outra maneira de calcular o NMB é multiplicar o ganho de saúde em QALYs pelo limiar (“valor monetário” do ganho de saúde) e depois subtrair o custo monetário. Por exemplo, a estratégia B tem um benefício de 34 QALYs, que tem um valor monetário de R\$ 1,7 milhões de (34 multiplicados por R\$ 50.000,00 por QALY). Subtrair o custo monetário de R\$ 1,3 milhões resulta num NMB de R\$ 400.000,00.

A Tabela 8-C apresenta o NHB e o NMB no exemplo apresentado da Tabela 1-C, para todas as estratégias.

**Tabela 8-C.** Benefício em saúde líquido (NHB) e benefício monetário líquido (NMB) considerando um limiar de custo-efetividade de R\$ 50.000,00 por anos de vida ajustado pela qualidade (QALY)

Estratégia	Benefício		Custo		Benefício líquido	
	Ganho em saúde (QALYs)	Valor monetário de ganho em saúde	Custo monetário	Perda em saúde (QALYs)	NHB (QALYs)	NMB
A	24	R\$ 1.200.000,00	R\$ 600.000,00	12	12	R\$ 600.000,00
B	34	R\$ 1.700.000,00	R\$ 1.300.000,00	26	8	R\$ 400.000,00
C	16	R\$ 800.000,00	R\$ 400.000,00	8	8	R\$ 400.000,00
D	26	R\$ 1.300.000,00	R\$ 500.000,00	10	16	R\$ 800.000,00
E	20	R\$ 1.000.000,00	R\$ 700.000,00	14	6	R\$ 300.000,00
F	6	R\$ 300.000,00	R\$ 100.000,00	2	4	R\$ 200.000,00
G	30	R\$ 1.500.000,00	R\$ 1.000.000,00	20	10	R\$ 500.000,00
H	8	R\$ 400.000,00	R\$ 350.000,00	7	1	R\$ 50.000,00

NHB representa o ganho em saúde (coluna 2) menos a perda em saúde (coluna 5) e é apresentado em unidade de benefício, no caso QALYs (coluna 6)

NMB representa o valor monetário do ganho em saúde (coluna 3) menos o custo monetário (coluna 4) e é apresentado em termos monetários (coluna 7).

## 2.3 Interpretação

Em qualquer limiar, a estratégia mais rentável é aquela com o NHB ou NMB mais elevado. No exemplo, a estratégia com o maior NHB e NMB é a estratégia D (Tabela 8-C).

Como NHB e NMB são diretamente proporcionais, a estratégia com o maior NHB também terá o maior NMB (e vice-versa) e, portanto, não importa qual medida é usada para determinar a estratégia mais custo-efetiva. Como resultado, as avaliações econômicas consideram frequentemente apenas uma destas medidas porque a outra medida é redundante.

## REFERÊNCIAS

1. Moura W. CUSTO EFETIVIDADE COMO ALTERNATIVA DE ANÁLISE DO IMPACTO DA TECNOLOGIA NO SETOR DE SAÚDE. Trabalho de Conclusão de Curso. Universidade Federal de Pernambuco; 2015.
2. Sandmann FG, Mostardt S, Lhachimi SK, Gerber-Grote A. The efficiency-frontier approach for health economic evaluation versus cost-effectiveness thresholds and internal reference pricing: combining the best of both worlds? *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2018;18(5). doi:10.1080/14737167.2018.1497976
3. Caro JJ, Nord E, Siebert U, et al. The efficiency frontier approach to economic evaluation of health-care interventions. *Health Econ.* 2010;19(10). doi:10.1002/hec.1629
4. Paulden M. Calculating and Interpreting ICERs and Net Benefit. *Pharmacoeconomics.* 2020;38(8). doi:10.1007/s40273-020-00914-6
5. Santos AS, Ruas CM. Limiares de Custo-Efetividade: Métodos para a Definição e Casos ao Redor do Mundo. *HTAnalyze Economia Gestão em Saúde.*

## APÊNDICE D – REGISTROS EXCLUÍDOS

**Quadro 1-D.** Registros excluídos durante a fase de elegibilidade e motivos da exclusão

<b>Registros excluídos durante a fase de elegibilidade. n=66</b>	
<b>Revisões sistemáticas. n=35</b>	
1.	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. <i>Curr Med Res Opin.</i> 2019 Aug;35(8):1371-1378. doi: 10.1080/03007995.2019.1585779. Epub 2019 Mar 29. PMID: 30786783.
2.	Del Santo F, Maratea D, Fadda V, Trippoli S, Messori A. Treatments for relapsing-remitting multiple sclerosis: summarising current information by network meta-analysis. <i>Eur J Clin Pharmacol.</i> 2012 Apr;68(4):441-8. doi: 10.1007/s00228-011-1141-1. Epub 2011 Nov 5. PMID: 22057838.
3.	Drudge, C, Zhao, M, Tanaka, S, Tanaka, N, Otaka, H, Kawachi, I, et al. Systematic review and network meta-analysis comparing ofatumumab with other disease-modifying therapies available in Japan for the treatment of patients with relapsing multiple sclerosis. <i>Clin Exp Neuroimmunol.</i> 2022; 13( 4): 234– 245
4.	Filippini G, Del Giovane C, Vacchi L, D'Amico R, Di Pietrantonj C, Beecher D, Salanti G. Immunomodulators and immunosuppressants for multiple sclerosis: a network meta-analysis. <i>Cochrane Database Syst Rev.</i> 2013 Jun 6;(6):CD008933. doi: 10.1002/14651858.CD008933.pub2. PMID: 23744561.
5.	Fogarty E, Schmitz S, Tubridy N, Walsh C, Barry M. Comparative efficacy of disease-modifying therapies for patients with relapsing remitting multiple sclerosis: Systematic review and network meta-analysis. <i>Mult Scler Relat Disord.</i> 2016 Sep;9:23-30. doi: 10.1016/j.msard.2016.06.001. Epub 2016 Jun 8. PMID: 27645339.
6.	Giovannoni G, Lang S, Wolff R, Duffy S, Hyde R, Kinter E, Wakeford C, Sormani MP, Kleijnen J. A Systematic Review and Mixed Treatment Comparison of Pharmaceutical Interventions for Multiple Sclerosis. <i>Neurol Ther.</i> 2020 Dec;9(2):359-374. doi: 10.1007/s40120-020-00212-5. Epub 2020 Sep 28. PMID: 32989721; PMCID: PMC7606402.
7.	He D, Zhang C, Zhao X, Zhang Y, Dai Q, Li Y, Chu L. Teriflunomide for multiple sclerosis. <i>Cochrane Database Syst Rev.</i> 2016 Mar 22;3:CD009882. doi: 10.1002/14651858.CD009882.pub3. PMID: 27003123.
8.	Hennessy B, Zierhut ML, Kracker H, Keenan A, Sidorenko T. Comparative Efficacy of Relapsing Multiple Sclerosis Therapies: Model-Based Meta-Analyses for Confirmed Disability Accumulation and Annualized Relapse Rate. <i>Mult Scler Relat Disord.</i> 2022 Aug;64:103908. doi: 10.1016/j.msard.2022.103908. Epub 2022 May 23. PMID: 35803162.
9.	Huisman E, Papadimitropoulou K, Jarrett J, Bending M, Firth Z, Allen F, Adlari N. Systematic literature review and network meta-analysis in highly active relapsing-remitting multiple sclerosis and rapidly evolving severe multiple sclerosis. <i>BMJ Open.</i> 2017 Mar 10;7(3):e013430. doi: 10.1136/bmjopen-2016-013430. PMID: 28283486; PMCID: PMC5353339.
10.	Hutchinson M, Fox RJ, Havrdova E, Kurukulasuriya NC, Sarda SP, Agarwal S, Siddiqui MK, Taneja A, Deniz B. Efficacy and safety of BG-12 (dimethyl fumarate) and other disease-modifying therapies for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: a systematic review and mixed treatment comparison. <i>Curr Med Res Opin.</i> 2014 Apr;30(4):613-27. doi: 10.1185/03007995.2013.863755. Epub 2013 Nov 26. PMID: 24195574.
11.	Kaegi C, Wuest B, Crowley C, Boyman O. Systematic Review of Safety and Efficacy of Second- and Third-Generation CD20-Targeting Biologics in Treating Immune-Mediated Disorders. <i>Front Immunol.</i> 2022 Feb 2;12:788830. doi: 10.3389/fimmu.2021.788830. PMID: 35185862; PMCID: PMC8847774.
12.	Kawalec P, Mikrut A, Wiśniewska N, Pilc A. The effectiveness of dimethyl fumarate monotherapy in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. <i>Curr Neuropharmacol.</i> 2014 May;12(3):256-68. doi: 10.2174/1570159X12666140115214801. PMID: 24851089; PMCID: PMC4023455.
13.	La Mantia L, Milanese C, D'Amico R. Meta-analysis of clinical trials with copolymer 1 in multiple sclerosis. <i>Eur Neurol.</i> 2000;43(4):189-93. doi: 10.1159/000008174. PMID: 10828647.
14.	La Mantia L, Munari LM, Lovati R. Glatirâmer acetate for multiple sclerosis. <i>Cochrane Database Syst Rev.</i> 2010 May 12;(5):CD004678. doi: 10.1002/14651858.CD004678.pub2. PMID: 20464733.

15. La Mantia L, Di Pietrantonj C, Rovaris M, Rigon G, Frau S, Berardo F, Gandini A, Longobardi A, Weinstock-Guttman B, Vaona A. Comparative efficacy of interferon  $\beta$  versus Glatirâmer acetate for relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015 Sep;86(9):1016-20. doi: 10.1136/jnnp-2014-309243. Epub 2014 Dec 30. PMID: 25550414.
16. Śladowska K, Kawalec P, Holko P, Osiecka O. Comparative safety of high-efficacy disease-modifying therapies in relapsing-remitting multiple sclerosis: a systematic review and network meta-analysis. *Neurol Sci*. 2022 Sep;43(9):5479-5500. doi: 10.1007/s10072-022-06197-3. Epub 2022 Jun 17. PMID: 35713731.
17. Li H, Hu F, Zhang Y, Li K. Comparative efficacy and acceptability of disease-modifying therapies in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a systematic review and network meta-analysis. *J Neurol*. 2020 Dec;267(12):3489-3498. doi: 10.1007/s00415-019-09395-w. Epub 2019 May 25. PMID: 31129710.
18. Liu Z, Liao Q, Wen H, Zhang Y. Disease modifying therapies in relapsing-remitting multiple sclerosis: A systematic review and network meta-analysis. *Autoimmun Rev*. 2021 Jun;20(6):102826. doi: 10.1016/j.autrev.2021.102826. Epub 2021 Apr 18. PMID: 33878488.
19. Lucchetta RC, Tonin FS, Borba HHL, Leonart LP, Ferreira VL, Bonetti AF, Riveros BS, Becker J, Pontarolo R, Fernandez-Llim s F, Wiens A. Disease-Modifying Therapies for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: A Network Meta-Analysis. *CNS Drugs*. 2018 Sep;32(9):813-826. doi: 10.1007/s40263-018-0541-5. PMID: 30014314.
20. Martinelli Boneschi F, Rovaris M, Johnson KP, Miller A, Wolinsky JS, Ladkani D, Shifroni G, Comi G, Filippi M. Effects of Glatirâmer acetate on relapse rate and accumulated disability in multiple sclerosis: meta-analysis of three double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trials. *Mult Scler*. 2003 Aug;9(4):349-55. doi: 10.1191/1352458503ms9320a. PMID: 12926839.
21. McCool R, Wilson K, Arber M, Fleetwood K, Toupin S, Thom H, Bennett I, Edwards S. Systematic review and network meta-analysis comparing ocrelizumab with other treatments for relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2019 Apr;29:55-61. doi: 10.1016/j.msard.2018.12.040. Epub 2019 Jan 2. PMID: 30677733.
22. Melendez-Torres GJ, Armoiry X, Court R, Patterson J, Kan A, Auguste P, Madan J, Counsell C, Ciccarelli O, Clarke A. Comparative effectiveness of beta-interferons and Glatirâmer acetate for relapsing-remitting multiple sclerosis: systematic review and network meta-analysis of trials including recommended dosages. *BMC Neurol*. 2018 Oct 3;18(1):162. doi: 10.1186/s12883-018-1162-9. PMID: 30285675; PMCID: PMC6169084.
23. Mendes D, Alves C, Batel-Marques F. Benefit-Risk of Therapies for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: Testing the Number Needed to Treat to Benefit (NNTB), Number Needed to Treat to Harm (NNTH) and the Likelihood to be Helped or Harmed (LHH): A Systematic Review and Meta-Analysis. *CNS Drugs*. 2016 Oct;30(10):909-29. doi: 10.1007/s40263-016-0377-9. PMID: 27538416.
24. Nikfar S, Rahimi R, Abdollahi M. A meta-analysis of the efficacy and tolerability of interferon- $\beta$  in multiple sclerosis, overall and by drug and disease type. *Clin Ther*. 2010 Oct;32(11):1871-88. doi: 10.1016/j.clinthera.2010.10.006. PMID: 21095482.
25. Nikfar S, Rahimi R, Rezaie A, Abdollahi M. A meta-analysis on the efficacy and tolerability of natalizumab in relapsing multiple sclerosis. *Arch Med Sci*. 2010 Apr 30;6(2):236-44. doi: 10.5114/aoms.2010.13901. PMID: 22371753; PMCID: PMC3281346.
26. Piasecka-Stryczynska, K., Rolka, M., Kaczynski, L., Gorecka, M., Wojcik, R., Adamek, I., ... & Rejdak, K. (2020, December). Cladribine tablets versus other DMT in achieving disability improvement in relapsing remitting multiple sclerosis patients-network meta-analysis. In *MULT SCLER J* (Vol. 26, No. 3\_ SUPPL, pp. 137-137).
27. Roskell NS, Zimovetz EA, Rycroft CE, Eckert BJ, Tyas DA. Annualized relapse rate of first-line treatments for multiple sclerosis: a meta-analysis, including indirect comparisons versus fingolimod. *Curr Med Res Opin*. 2012 May;28(5):767-80. doi: 10.1185/03007995.2012.681637. Epub 2012 Apr 24. PMID: 22462530.
28. Samjoo, I. A., Worthington, E., Drudge, C., Zhao, M., Cameron, C., Häring, D. A., Stoneman, D., Klotz, L., & Adlard, N. (2020). Comparison of ofatumumab and other disease-modifying therapies for relapsing multiple sclerosis: a network meta-analysis. *Journal of comparative effectiveness research*, 9(18), 1255–1274. <https://doi.org/10.2217/ce-2020-0122>.
29. Shahtaheri RS, Nikfar S, Khorasani E, Sabbagh-Baniasad M, Goudarzi Z, Emamikhah M. The efficacy and safety of oral disease-modifying therapies for relapsing-remitting multiple sclerosis: A systematic review. *Curr J Neurol*. 2020 Jul 5;19(3):138–45. doi: 10.18502/cjn.v19i3.5427. PMCID: PMC8185589.
30. 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*. 2018 Aug;34(8):1361-1371. doi: 10.1080/03007995.2017.1407303. Epub 2017 Nov 28. PMID: 29149804.
31. Tong J, Zou Q, Chen Y, Liao X, Chen R, Ma L, Zhang D, Li Q. Efficacy and acceptability of the S1P receptor in the treatment of multiple sclerosis: a meta-analysis. *Neurol Sci*. 2021

<p>May;42(5):1687-1695. doi: 10.1007/s10072-021-05049-w. Epub 2021 Feb 1. Erratum in: <i>Neurol Sci</i>. 2021 Mar 19;: PMID: 33523319; PMCID: PMC8043952.</p> <p>32. Tramacere I, Del Giovane C, Salanti G, D'Amico R, Filippini G. Immunomodulators and immunosuppressants for relapsing-remitting multiple sclerosis: a network meta-analysis. <i>Cochrane Database Syst Rev</i>. 2015 Sep 18;2015(9):CD011381. doi: 10.1002/14651858.CD011381.pub2. PMID: 26384035; PMCID: PMC9235409.</p> <p>33. Xu M, Lu X, Fang J, Zhu X, Wang J. The efficacy and safety of teriflunomide based therapy in patients with relapsing multiple sclerosis: A meta-analysis of randomized controlled trials. <i>J Clin Neurosci</i>. 2016 Nov;33:28-31. doi: 10.1016/j.jocn.2016.02.041. Epub 2016 Aug 1. PMID: 27492048.</p> <p>34. Xu X, Chi S, Wang Q, Li C, Xu B, Zhang J, Chen X. Efficacy and safety of monoclonal antibody therapies for relapsing remitting multiple sclerosis: A network meta-analysis. <i>Mult Scler Relat Disord</i>. 2018 Oct;25:322-328. doi: 10.1016/j.msard.2018.08.026. Epub 2018 Aug 29. PMID: 30195200.</p> <p>35. Yang T, Tian X, Chen CY, Ma LY, Zhou S, Li M, Wu Y, Zhou Y, Cui YM. The efficacy and safety of fingolimod in patients with relapsing multiple sclerosis: A meta-analysis. <i>Br J Clin Pharmacol</i>. 2020 Apr;86(4):637-645. doi: 10.1111/bcp.14198. Epub 2020 Feb 8. PMID: 31869429; PMCID: PMC7098866.</p>
<p><b>Análise de subgrupo. n=7</b></p> <p>1. J. Gärtner, S.L. Hauser, A. Bar-Or, X. Montalban, J.A. Cohen, A.H. Cross, K. Deiva, D.A. Häring, B. Li, R. Pingili, K. Ramanathan, W. Su, L. Kappos. Benefit-risk of ofatumumab in treatment-naïve early relapsing multiple sclerosis patients. 8th Joint ACTRIMS-ECTRIMS Meeting, MSVirtual2020, September 11–13, 2020. P0192.</p> <p>2. Hutchinson M, Fox RJ, Miller DH, Phillips JT, Kita M, Havrdova E, O'Gorman J, Zhang R, Novas M, Vigiotta V, Dawson KT. Clinical efficacy of BG-12 (dimethyl fumarate) in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: subgroup analyses of the CONFIRM study. <i>J Neurol</i>. 2013 Sep;260(9):2286-96. doi: 10.1007/s00415-013-6968-1. Epub 2013 Jun 8. PMID: 23749293.</p> <p>3. Bar-Or A, Gold R, Kappos L, Arnold DL, Giovannoni G, Selmaj K, O'Gorman J, Stephan M, Dawson KT. Clinical efficacy of BG-12 (dimethyl fumarate) in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: subgroup analyses of the DEFINE study. <i>J Neurol</i>. 2013 Sep;260(9):2297-305. doi: 10.1007/s00415-013-6954-7. PMID: 23797999.</p> <p>4. Miller AE, O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C, Kappos L, Olsson TP, Truffinet P, Wang L, D'Castro L, Comi G, Freedman MS; Teriflunomide Multiple Sclerosis Trial Group. Pre-specified subgroup analyses of a placebo-controlled phase III trial (TEMPO) of oral teriflunomide in relapsing multiple sclerosis. <i>Mult Scler</i>. 2012 Nov;18(11):1625-32. doi: 10.1177/1352458512450354. Epub 2012 Jun 21. PMID: 22723573; PMCID: PMC3573676.</p> <p>5. Miller AE, Xu X, Macdonell R, Vucic S, Truffinet P, Benamor M, Thangavelu K, Freedman MS. Efficacy and safety of teriflunomide in Asian patients with relapsing forms of multiple sclerosis: A subgroup analysis of the phase 3 TOWER study. <i>J Clin Neurosci</i>. 2019 Jan;59:229-231. doi: 10.1016/j.jocn.2018.09.012. Epub 2018 Oct 20. PMID: 30348586.</p> <p>6. Qiu W, Huang DH, Hou SF, Zhang MN, Jin T, Dong HQ, Peng H, Zhang CD, Zhao G, Huang YN, Zhou D, Wu WP, Wang BJ, Li JM, Zhang XH, Cheng Y, Li HF, Li L, Lu CZ, Zhang X, Bu BT, Dong WL, Fan DS, Hu XQ, Xu XH; TOWER Trial Chinese Group. Efficacy and Safety of Teriflunomide in Chinese Patients with Relapsing Forms of Multiple Sclerosis: A Subgroup Analysis of the Phase 3 TOWER Study. <i>Chin Med J (Engl)</i>. 2018 Dec 5;131(23):2776-2784. doi: 10.4103/0366-6999.246067. PMID: 30511679; PMCID: PMC6278187.</p> <p>7. Cohen JA, Barkhof F, Comi G, Izquierdo G, Khatri B, Montalban X, Pelletier J, Eckert B, Häring DA, Francis G. Fingolimod versus intramuscular interferon in patient subgroups from TRANSFORMS. <i>J Neurol</i>. 2013 Aug;260(8):2023-32. doi: 10.1007/s00415-013-6932-0. Epub 2013 Apr 30. PMID: 23632946; PMCID: PMC3737385.</p>
<p><b>Duração do estudo &lt;48 semanas. n=7</b></p> <p>1. Cohen JA, Rovaris M, Goodman AD, Ladkani D, Wynn D, Filippi M; 9006 Study Group. Randomized, double-blind, dose-comparison study of Glatirâmer acetate in relapsing-remitting MS. <i>Neurology</i>. 2007 Mar 20;68(12):939-44. doi: 10.1212/01.wnl.0000257109.61671.06. PMID: 17372130.</p> <p>2. Comi G, Filippi M, Wolinsky JS. European/Canadian multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study of the effects of Glatirâmer acetate on magnetic resonance imaging-measured disease activity and burden in patients with relapsing multiple sclerosis. <i>European/Canadian Glatirâmer Acetate Study Group. Ann Neurol</i>. 2001 Mar;49(3):290-7. PMID: 11261502.</p> <p>3. Cohen J, Belova A, Selmaj K, Wolf C, Sormani MP, Oberyé J, van den Tweel E, Mulder R, Koper N, Voortman G, Barkhof F; Glatirâmer Acetate Clinical Trial to Assess Equivalence With Copaxone (GATE) Study Group. Equivalence of Generic Glatirâmer Acetate in Multiple Sclerosis: A Randomized Clinical Trial. <i>JAMA Neurol</i>. 2015 Dec;72(12):1433-41. doi: 10.1001/jamaneurol.2015.2154. PMID: 26458034.</p>

<p>4. Wolinsky JS, Borresen TE, Dietrich DW, Wynn D, Sidi Y, Steinerman JR, Knappertz V, Kolodny S; GLACIER Study Group. GLACIER: An open-label, randomized, multicenter study to assess the safety and tolerability of Glatirâmer acetate 40 mg three-times weekly versus 20 mg daily in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. <i>Mult Scler Relat Disord</i>. 2015 Jul;4(4):370-6. doi: 10.1016/j.msard.2015.06.005. Epub 2015 Jun 14. PMID: 26195058.</p> <p>5. De Stefano N, Sormani MP, Stubinski B, Blevins G, Drulovic JS, Issard D, Shotekov P, Gasperini C. Efficacy and safety of subcutaneous interferon <math>\beta</math>-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: further outcomes from the IMPROVE study. <i>J Neurol Sci</i>. 2012 Jan 15;312(1-2):97-101. doi: 10.1016/j.jns.2011.08.013. Epub 2011 Aug 31. PMID: 21880336.</p> <p>6. Saida T, Kikuchi S, Itoyama Y, Hao Q, Kurosawa T, Nagato K, Tang D, Zhang-Auberson L, Kira J. A randomized, controlled trial of fingolimod (FTY720) in Japanese patients with multiple sclerosis. <i>Mult Scler</i>. 2012 Sep;18(9):1269-77. doi: 10.1177/1352458511435984. Epub 2012 Feb 21. PMID: 22354739.</p> <p>7. Saida T, Kira JI, Kishida S, Yamamura T, Sudo Y, Ogiwara K, Tibung JT, Lucas N, Subramanyam M; Natalizumab Trial Principal Investigators. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of natalizumab in Japanese multiple sclerosis patients: A double-blind, randomized controlled trial and open-label pharmacokinetic study. <i>Mult Scler Relat Disord</i>. 2017 Jan;11:25-31. doi: 10.1016/j.msard.2016.11.002. Epub 2016 Nov 11. PMID: 28104251.</p>
<p><b>Diferentes desfechos. n=4</b></p> <p>1. Butzkueven H., Jeffery D., Arnold D.L., Filippi M., Geurts J.J.G., Dong Q., Campbell N., Licata S; Ho P.-R. The rapid efficacy of natalizumab vs fingolimod in patients with active relapsing-remitting multiple sclerosis: Results from REVEAL, a randomised, head-to-head phase 4 study. <i>Mult Scler J</i> 2017 23:3 (405-406) Supplement 1. doi: 10.1177/1352458517731404.</p> <p>2. Etemadifar M, Janghorbani M, Shaygannejad V. Comparison of Betaferon, Avonex, and Rebif in treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. <i>Acta Neurol Scand</i>. 2006 May;113(5):283-7. doi: 10.1111/j.1600-0404.2006.00585.x. PMID: 16629762.</p> <p>3. O'Connor PW, Lublin FD, Wolinsky JS, Confavreux C, Comi G, Freedman MS, Olsson TP, Miller AE, Dive-Pouletty C, Bégo-Le-Bagousse G, Kappos L. Teriflunomide reduces relapse-related neurological sequelae, hospitalizations and steroid use. <i>J Neurol</i>. 2013 Oct;260(10):2472-80. doi: 10.1007/s00415-013-6979-y. Epub 2013 Jul 14. PMID: 23852658; PMCID: PMC3824843.</p> <p>4. Ebers, GC. Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon beta-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group. <i>Lancet</i>. 1998 Nov 7;352(9139):1498-504. PMID: 9820297.</p>
<p><b>Estudo de extensão ou post hoc sem novas informações. n=3</b></p> <p>1. Schwid SR, Panitch HS. Full results of the Evidence of Interferon Dose-Response-European North American Comparative Efficacy (EVIDENCE) study: a multicenter, randomized, assessor-blinded comparison of low-dose weekly versus high-dose, high-frequency interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. <i>Clin Ther</i>. 2007 Sep;29(9):2031-48. doi: 10.1016/j.clinthera.2007.09.025. PMID: 18035202.</p> <p>2. Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, Ford CC, Goldstein J, Lisak RP, Myers LW, Panitch HS, Rose JW, Schiffer RB, Vollmer T, Weiner LP, Wolinsky JS. Extended use of Glatirâmer acetate (Copaxone) is well tolerated and maintains its clinical effect on multiple sclerosis relapse rate and degree of disability. Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. <i>Neurology</i>. 1998 Mar;50(3):701-8. doi: 10.1212/wnl.50.3.701. PMID: 9521260.</p> <p>3. Interferon beta-1b in the treatment of multiple sclerosis: final outcome of the randomized controlled trial. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group and The University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. <i>Neurology</i>. 1995 Jul;45(7):1277-85. PMID: 7617182.</p>
<p><b>Poster de congresso. n=2</b></p> <p>1. Cree B.A.; Goldman M.D.; Corboy J.R.; Singer B.; Fox E.; Arnold D.L.; Ford C.; Weinstock-Guttman B.; Bar-Or A.; Mientus S.; Sienkiewicz D.; Zhang Y.; Karan R.; Tenenbaum N. Fingolimod versus Glatirâmer acetate in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis - ASSESS study results. <i>European Journal of Neurology</i> (2019) 26 Supplement 1 (163). Date of Publication: 1 Jul 2019. doi: 10.1111/ene.14018</p> <p>2. Butzkueven H., Jeffery D., Arnold D.L., Filippi M., Geurts J.J.G., Dong Q., Campbell N., Licata S., Ho P.-R. The rapid efficacy of natalizumab vs fingolimod in patients with active relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS): Results from reveal, a randomised, head-to-head study. <i>Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry</i> 2018 89:6 (e35). doi: 10.1136/jnnp-2018-ANZAN.85.</p>
<p><b>Dados preliminares ou de baseline. n=2</b></p> <p>1. Koch-Henriksen N, Sørensen PS, Christensen T, Frederiksen J, Ravnborg M, Jensen K, Heltberg A, Kristensen O, Stenager E, Petersen T, Hansen T; Danish Multiple Sclerosis Group. A randomized study of two interferon-beta treatments in relapsing-remitting multiple</p>

<p>sclerosis. <i>Neurology</i>. 2006 Apr 11;66(7):1056-60. doi: 10.1212/01.wnl.0000204018.52311.ec. Epub 2006 Mar 1. PMID: 16510769.</p> <p>2. Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, Herndon RM, Richert JR, Salazar AM, Fischer JS, Goodkin DE, Granger CV, Simon JH, Alam JJ, Bartoszak DM, Bourdette DN, Braiman J, Brownschidle CM, Coats ME, Cohan SL, Dougherty DS, Kinkel RP, Mass MK, Munschauer FE 3rd, Priore RL, Pullicino PM, Scherokman BJ, Whitham RH, et al. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). <i>Ann Neurol</i>. 1996 Mar;39(3):285-94. doi: 10.1002/ana.410390304. Erratum in: <i>Ann Neurol</i> 1996 Sep;40(3):480. PMID: 8602746.</p>
<p><b>Diferente população. n=2</b></p> <p>1. Comi G, Filippi M, Barkhof F, Durelli L, Edan G, Fernández O, Hartung H, Seeltrayers P, Sørensen PS, Rovaris M, Martinelli V, Hommes OR; Early Treatment of Multiple Sclerosis Study Group. Effect of early interferon treatment on conversion to definite multiple sclerosis: a randomised study. <i>Lancet</i>. 2001 May 19;357(9268):1576-82. doi: 10.1016/s0140-6736(00)04725-5. PMID: 11377645.</p> <p>2. Clanet M, Radue EW, Kappos L, Hartung HP, Hohlfeld R, Sandberg-Wollheim M, Kooijmans-Coutinho MF, Tsao EC, Sandrock AW; European IFNbeta-1a (Avonex) Dose-Comparison Study Investigators. A randomized, double-blind, dose-comparison study of weekly interferon beta-1a in relapsing MS. <i>Neurology</i>. 2002 Nov 26;59(10):1507-17. doi: 10.1212/01.wnl.0000032256.35561.d6. PMID: 12451189.</p>
<p><b>Intervenção inadequada (medicamento ou dose). n=1</b></p> <p>1. Filippi M, Wolinsky JS, Comi G; CORAL Study Group. Effects of oral Glatirâmer acetate on clinical and MRI-monitored disease activity in patients with relapsing multiple sclerosis: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled study. <i>Lancet Neurol</i>. 2006 Mar;5(3):213-20. doi: 10.1016/S1474-4422(06)70327-1. Erratum in: <i>Lancet Neurol</i>. 2006 May;5(5):383. PMID: 16488376.</p> <p>2. Stelmasiak Z, Solski J, Nowicki J, Jakubowska B, Ryba M, Grieb P. Effect of parenteral cladribine on relapse rates in patients with relapsing forms of multiple sclerosis: results of a 2-year, double-blind, placebo-controlled, crossover study. <i>Mult Scler</i>. 2009 Jun;15(6):767-70. doi: 10.1177/1352458509103610. PMID: 19482866.</p>
<p><b>Análise de 2 estudos em conjunto. n=1</b></p> <p>1. Viglietta V, Miller D, Bar-Or A, Phillips JT, Arnold DL, Selmaj K, Kita M, Hutchinson M, Yang M, Zhang R, Dawson KT, Sheikh SI, Fox RJ, Gold R. Efficacy of delayed-release dimethyl fumarate in relapsing-remitting multiple sclerosis: integrated analysis of the phase 3 trials. <i>Ann Clin Transl Neurol</i>. 2015 Feb;2(2):103-18. doi: 10.1002/acn3.148. Epub 2014 Dec 4. PMID: 25750916; PMCID: PMC4338952.</p>
<p><b>Cálculo do desfecho inadequado. n=1</b></p> <p>1. Saida T, Tashiro K, Itoyama Y, Sato T, Ohashi Y, Zhao Z; Interferon Beta-1b Multiple Sclerosis Study Group of Japan. Interferon beta-1b is effective in Japanese RRMS patients: a randomized, multicenter study. <i>Neurology</i>. 2005 Feb 22;64(4):621-30. doi: 10.1212/01.WNL.0000151856.10387.E2. PMID: 15728282.</p>

## APÊNDICE E – CARACTERÍSTICAS DE BASE DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

Tabela 1-E. Características de base dos estudos incluídos na metanálise

Nome do estudo	Ano	Medicamentos / placebo	Participantes (% sexo feminino)	Idade média anos (DP)	Raça branca %	Duração da doença, média em anos (DP)	Início dos sintomas, média em anos (DP)	Número médio de surtos no ano anterior (DP)	EDSS médio na inclusão (DP)	MMCD prévio %
AFFIRM	2006	Natalizumabe	627 (72)	35,6 (8,5)	96	5 <sup>a</sup> (0-34) <sup>d</sup>	NR	1,53 (0,91)	2,3 (1,2)	NR
		Placebo	315 (67)	36,7 (7,8)	94	6 <sup>a</sup> (0-33) <sup>d</sup>	NR	1,5 (0,77)	2,3 (1,2)	NR
ASCLEPIOS I	2020	Ofatumumabe	465 (68,4)	38,9 (8,8)	NR	5,77 (6,05)	8,36 (6,84)	1,2 (0,6)	2,97 (1,36)	58,9
		Teriflunomida	462 (68,6)	37,8 (9)	NR	5,64 (6,2)	8,18 (7,21)	1,3 (0,7)	2,94 (1,36)	60,6
ASCLEPIOS II	2020	Ofatumumabe	481 (66,3)	38 (9,3)	NR	5,59 (6,38)	8,2 (7,4)	1,3 (0,7)	2,9 (1,34)	59,5
		Teriflunomida	474 (67,3)	38,2 (9,5)	NR	5,48 (6)	8,19 (7,38)	1,3 (0,7)	2,86 (1,37)	61,8
ASSESS	2020	Fingolimode	352 (75)	40,3 (11,1)	76,1	4,3 (5,9)	NR	1,4 (0,8)	2,74 (1,46)	51,7
		Glatirâmer 20	342 (73,7)	39,6 (10,8)	71,1	4,7 (6,2)	NR	1,4 (0,8)	2,73 (1,42)	55
BEYOND	2009	INFB-1b 250	897 (70)	35,8 (28-43) <sup>b</sup>	93	5,3 (1-7) <sup>b</sup>	NR	1,6 (1-2) <sup>d</sup>	2,35 (1,5-3,0) <sup>d</sup>	0
		Glatirâmer 20	448 (68)	35,2 (27-43) <sup>b</sup>	91	5,1 (1-7) <sup>b</sup>	NR	1,6 (1-2) <sup>d</sup>	2,28 (1,5-3,0) <sup>d</sup>	0
Bornstein	1987	Glatirâmer 20	25 (56)	30 (NR)	100	4,9 (NR)	NR	3,8 * (NR)	2,9 (NR)	NR
		Placebo	23 (56,5)	31,1 (NR)	92	6,4 (NR)	NR	3,9 * (NR)	3,1 (NR)	NR
BRAVO	2014	INFB-1a 30	447 (68,7)	38,5 <sup>a</sup> (30,3-45,9) <sup>b</sup>	NR	1,4 <sup>a</sup> (0,3-4,7) <sup>b</sup>	5,3 <sup>a</sup> (2,4-10,3) <sup>b</sup>	1 <sup>a</sup> (1-2) <sup>d</sup>	2,5 <sup>a</sup> (1,5-3,5) <sup>d</sup>	9,4
		Placebo	450 (71,3)	37,5 <sup>a</sup> (30,3-45,4) <sup>b</sup>	NR	1,2 <sup>a</sup> (0,3-4) <sup>b</sup>	4,7 <sup>a</sup> (2-9,7) <sup>b</sup>	1 <sup>a</sup> (1-2) <sup>d</sup>	2,5 <sup>a</sup> (1,5-3,5) <sup>d</sup>	6
CAMMS223	2008	Alentuzumabe	112 (64,3)	31,9 (8)	91,1	NR	1,3 <sup>a</sup> (0,1-3,5) <sup>d</sup>	1,34 *† (NR)	1,9 (0,74)	0
		INFB-1a 44	111 (64)	32,8 (8,8)	90,1	NR	1,4 <sup>a</sup> (0,2-6,3) <sup>d</sup>	1,32 *† (NR)	1,9 (0,83)	0
CARE-MS I	2012	Alentuzumabe	376 (65)	33 (8)	94	NR	2,1 (1,4)	1,8 (0,8)	2 (0,8)	0
		INFB-1a 44	187 (65)	33,2 (8,5)	96	NR	2 (1,3)	1,8 (0,8)	2 (0,8)	0
CARE-MS II	2012	Alentuzumabe	426 (66)	34,8 (8,36)	90	NR	4,5 (2,68)	1,7 (0,86)	2,7 (1,26)	NR
		INFB-1a 44	202 (65)	35,8 (8,77)	93	NR	4,7 (2,86)	1,5 (0,75)	2,7 (1,21)	NR
CLARITY	2010	Cladribina 3,5	433 (68,8)	37,9 (10,3)	98,2	NR	7,9 (7,2)	NR	2,8 (1,2)	26,1
		Cladribina 5,25	456 (68,4)	39,1 (9,9)	97,8	NR	9,3 (7,6)	NR	3 (1,4)	32,2
		Placebo	437 (65,9)	38,7 (9,9)	98,2	NR	8,9 (7,4)	NR	2,9 (1,3)	32,5
CombiRx	2013	INFB-1a 30	250 (69,2)	37,6 (9,4)	84,8	1,4 (4,0)	NR	1,7 (0,9)	2 (1,2)	NR
		Glatirâmer 20	259 (71,4)	39 (9,5)	90,3	1,0 (2,9)	NR	1,6 (0,7)	1,9 (1,2)	NR
CONFIRM	2012	Fumarato de dimetila	359 (68)	37,8 (9,4)	85	NR	4,9 (5,1)	1,3 (0,6)	2,6 (1,2)	28
		Glatirâmer 20	350 (71)	36,7 (9,1)	83	NR	4,4 (4,7)	1,4 (0,6)	2,6 (1,2)	29
		Placebo	363 (69)	36,9 (9,2)	84	NR	4,8 (5)	1,4 (0,8)	2,6 (1,2)	31
COPOLYMER 1 MS	1995	Glatirâmer 20	125 (70,4)	34,6 (6)	94,4	7,3 (4,9)	NR	2,9 (1,3)*	2,8 (1,2)	NR
		Placebo	126 (76,2)	34,3 (6,5)	93,6	6,6 (5,1)	NR	2,9 (1,1)*	2,4 (1,3)	NR



<b>DEFINE</b>	2012	Fumarato de dimetila	410 (72)	38,1 (9,1)	78	NR	5,6 (5,4)	1,3 (0,7)	2,4 (1,29)	40
		Placebo	408 (75)	38,5 (9,1)	78	NR	5,8 (5,8)	1,3 (0,7)	2,48 (1,24)	42
<b>DMSG</b>	2006	INFB-1a 22	143 (66,4)	37 <sup>a</sup> (NR)		6 <sup>a</sup> (0-35) <sup>d</sup>	NR		3 <sup>a</sup> (0-5,5) <sup>d</sup>	NR
		INFB-1b 250	158 (62,7)	38 <sup>a</sup> (NR)		6 <sup>a</sup> (0-31) <sup>d</sup>	NR		2,8 <sup>a</sup> (0-5,5) <sup>d</sup>	NR
<b>EVIDENCE</b>	2002	INFB-1a 44	339 (74,9)	38,3 (NR)	92,3	6,5 (NR)	NR	2,6 (NR)*	2,3 (NR)	0
		INFB-1a 30	338 (74,6)	37,4 (NR)	89,6	6,7 (NR)	NR	2,6 (NR)*	2,3 (NR)	0
<b>FORTE</b>	2011	Glatirâmer 20	586 (71,8)	36,3 (9)	NR	3,0 (4,0)	6,3 (6,5)	1,5 (0,7)	2,2 (1,2)	NR
		Glatirâmer 40	569 (71,5)	36,3 (9)	NR	3,3 (4,8)	6,5 (6,7)	1,4 (0,7)	2,1 (1,1)	NR
<b>FREEDOMS</b>	2010	Fingolimode	425 (69,6)	36,3 (8,8)	NR	NR	8 (6,6)	1,5 (0,7)	2,3 (1,3)	42,6
		Placebo	428 (71,3)	37,2 (8,6)	NR	NR	8,1 (6,4)	1,4 (0,7)	2,5 (1,3)	40,4
<b>FREEDOMS II</b>	2014	Fingolimode	358 (77)	40,6 (8,4)	NR	NR	10,4 (8)	1,4 (0,9)	2,4 (1,3)	74
		Placebo	355 (81)	40,1 (8,4)	NR	NR	10,6 (7,9)	1,5 (0,9)	2,4 (1,3)	73
<b>GALA</b>	2013	Glatirâmer 40	943 (68)	37,4 (9,4)	97,1	NR	7,7 (6,7)	1,3 (0,6)	2,8 (1,2)	13,6
		Placebo	461 (67,9)	38,1 (9,2)	98,7	NR	7,6 (6,4)	1,3 (0,6)	2,7 (1,2)	13,7
<b>IFNB MS</b>	1993	INFB-1b 250	124 (69,4)	35,2 (0,6) <sup>c</sup>	93,5	4,7 (0,4) <sup>c</sup>	NR	3,4 (0,2) <sup>c*</sup>	3 (0,1) <sup>c</sup>	NR
		Placebo	123 (71,5)	36 (0,6) <sup>c</sup>	94,3	3,9 (0,3) <sup>c</sup>	NR	3,6 (0,1) <sup>c*</sup>	2,8 (0,1) <sup>c</sup>	NR
<b>INCOMIN</b>	2002	INFB-1a 30	92 (62)	34,9 (7,9)	NR	6,7 (5,4)	NR	1,38 (0,52)	1,96 (0,7)	0
		INFB-1b 250	96 (69)	38,8 (7,1)	NR	5,9 (4,2)	NR	1,52 (0,67)	1,97 (0,7)	0
<b>MSCRG</b>	1996	INFB-1a 30	158 (75)	36,7 (0,57) <sup>c</sup>	93	6,6 (0,46) <sup>c</sup>	NR	1,2 (0,05) <sup>c</sup>	2,4 (0,06) <sup>c</sup>	NR
		Placebo	143 (72)	36,9 (0,64) <sup>c</sup>	92	6,4 (0,49) <sup>c</sup>	NR	1,2 (0,05) <sup>c</sup>	2,3 (0,07) <sup>c</sup>	NR
<b>OPERA I</b>	2017	Ocrelizumabe	410 (65,9)	37,1 (9,3)	NR	3,82 (4,8)	6,74 (6,37)	1,31 (0,65)	2,86 (1,24)	26,2
		INFB-1a 44	411 (66,2)	36,9 (9,3)	NR	3,71 (4,63)	6,25 (5,98)	1,33 (0,64)	2,75 (1,29)	28,6
<b>OPERA II</b>	2017	Ocrelizumabe	417 (65)	37,2 (9,1)	NR	4,15 (4,95)	6,72 (6,1)	1,32 (0,69)	2,78 (1,3)	27,1
		INFB-1a 44	418 (67)	37,4 (9)	NR	4,13 (5,07)	6,68 (6,13)	1,34 (0,73)	2,84 (1,38)	24,7
<b>OWIMS</b>	1999	INFB-1a 44	98 (71)	35,5 (7,4)	NR	NR	6,7 (5,3)	2,4 (1,1)*	2,6 (1,4)	NR
		INFB-1a 22	95 (73)	35,4 (7,3)	NR	NR	6,9 (5,1)	2,4 (1,3)*	2,7 (1,2)	NR
		Placebo	100 (74)	34,9 (7,8)	NR	NR	6,3 (4,7)	2,6 (1,4)*	2,6 (1,3)	NR
<b>PRISMS</b>	2018	INFB-1a 22	189 (67)	34,8 <sup>a</sup> (29,3-39,8) <sup>b</sup>	NR	5,4 <sup>a</sup> (3-11,2) <sup>b</sup>	NR	3 (1,1)*	2,5 (1,2)	NR
		INFB-1a 44	184 (66)	35,6 <sup>a</sup> (28,4-41) <sup>b</sup>	NR	6,4 <sup>a</sup> (2,9-10,3) <sup>b</sup>	NR	3 (1,1)*	2,5 (1,3)	NR
		Placebo	187 (75)	34,6 <sup>a</sup> (28,8-40,4) <sup>b</sup>	NR	4,3 <sup>a</sup> (2,4-8,4) <sup>b</sup>	NR	3 (1,3)*	2,4 (1,2)	NR
<b>REGARD</b>	2008	INFB-1a 44	386 (69)	36,7 (9,8)	93,3	NR	5,93 (6,25)	NR	2,35 (1,28)	NR
		Glatirâmer 20	378 (72)	36,8 (9,5)	94	NR	6,55 (7,1)	NR	2,33 (1,31)	NR
<b>TEMPO</b>	2011	Teriflunomida	358 (71)	37,8 (8,2)	96,9	NR	8,7 (6,7)	1,3 (0,7)	2,67 (1,24)	28,4
		Placebo	363 (75,8)	38,4 (9)	98,3	NR	8,6 (7,1)	1,4 (0,7)	2,68 (1,34)	24,8
<b>TENERE</b>	2014	Teriflunomida	111 (70,3)	36,8 (10,3)	100	NR	6,6 (7,6)	1,4 (0,8)	2,3 (1,4)	11,7
		INFB-1a 44	104 (68,3)	37 (10,6)	100	NR	7,7 (7,6)	1,2 (1,0)	2 (1,2)	24
<b>TOWER</b>	2014	Teriflunomida	370 (69)	38,2 (9,4)	84	NR	8,18 (6,73)	1,4 (0,7)	2,71 (1,35)	34

		Placebo	388 (70)	38,1 (9,1)	82	NR	7,64 (6,7)	1,4 (0,8)	2,69 (1,36)	35
<b>TRANSFORM S</b>	2010	Fingolimode	429 (65,4)	36,7 (8,8)	93,7	NR	7,5 (6,2)	1,5 (1,2)	2,24 (1,33)	55,2
		INFB-1a 30	431 (67,8)	36 (8,3)	93,8	NR	7,4 (6,3)	1,5 (0,8)	2,19 (1,26)	56,3

<sup>a</sup> mediana; <sup>b</sup> intervalo interquartilico; <sup>c</sup> erro padrão médio; <sup>d</sup> range; NR não relatado; \* resultado dos dois anos anteriores; † ARR calculado pelo número de surtos / n/ 2 anos; # Intervalo de confiança  
INFB: betainterferona

## APÊNDICE F – METARREGRESSÃO MULTIVARIADA

### Metarregressão multivariada Taxa Anualizada de Surtos

#### Metarregressão – Número de surtos prévios + Idade + percentual de mulheres + Tratamento prévio

Mixed-Effects Model (k = 15; tau<sup>2</sup> estimator: REML)

tau<sup>2</sup> (estimated amount of residual heterogeneity): 0.0036 (SE = 0.0019)  
 tau (square root of estimated tau<sup>2</sup> value): 0.0601  
 I<sup>2</sup> (residual heterogeneity / unaccounted variability): 89.04%  
 H<sup>2</sup> (unaccounted variability / sampling variability): 9.12  
 R<sup>2</sup> (amount of heterogeneity accounted for): 46.17%

Test for Residual Heterogeneity:  
 QE(df = 10) = 72.0525, p-val < .0001

Test of Moderators (coefficients 2:5):  
 QM(df = 4) = 13.9566, p-val = 0.0074

Model Results:

	estimate	se	zval.	pval	ci.lb	ci.ub	
intrcpt	-1.0457	0.7059	-1.4814	0.1385	-2.4294	0.3379	
Surtos	0.3996	0.1666	2.3978	0.0165	0.0730	0.7262	*
Idade	0.0212	0.0168	1.2638	0.2063	-0.0117	0.0542	
Mulheres	0.0002	0.0001	1.8331	0.0668	-0.0000	0.0005	.
Trat	-0.0005	0.0001	-3.5483	0.0004	-0.0007	-0.0002	***

---

Signif. codes: 0 '\*\*\*' 0.001 '\*\*' 0.01 '\*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

#### Metarregressão – Número de surtos prévios + percentual de mulheres + Tratamento prévio (removida a idade)

Mixed-Effects Model (k = 15; tau<sup>2</sup> estimator: REML)

tau<sup>2</sup> (estimated amount of residual heterogeneity): 0.0038 (SE = 0.0019)  
 tau (square root of estimated tau<sup>2</sup> value): 0.0620  
 I<sup>2</sup> (residual heterogeneity / unaccounted variability): 89.53%  
 H<sup>2</sup> (unaccounted variability / sampling variability): 9.55  
 R<sup>2</sup> (amount of heterogeneity accounted for): 42.78%

Test for Residual Heterogeneity:  
 QE(df = 11) = 86.6873, p-val < .0001

Test of Moderators (coefficients 2:4):  
 QM(df = 3) = 11.7058, p-val = 0.0085

Model Results:

	estimate	se	zval	pval	ci.lb	ci.ub	
intrcpt	-0.2027	0.2350	-0.8624	0.3885	-0.6634	0.2580	
Surtos	0.3655	0.1690	2.1621	0.0306	0.0342	0.6968	*
Mulheres	0.0002	0.0001	1.6569	0.0975	-0.0000	0.0005	.
Trat	-0.0004	0.0001	-3.2257	0.0013	-0.0007	-0.0002	**

---

Signif. codes: 0 '\*\*\*' 0.001 '\*\*' 0.01 '\*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

### Metarregressão – Número de surtos prévios + Tratamento prévio (removido o percentual de mulheres)

Mixed-Effects Model (k = 15; tau<sup>2</sup> estimator: REML)

tau<sup>2</sup> (estimated amount of residual heterogeneity): 0.0043 (SE = 0.0020)  
 tau (square root of estimated tau<sup>2</sup> value): 0.0652  
 I<sup>2</sup> (residual heterogeneity / unaccounted variability): 90.20%  
 H<sup>2</sup> (unaccounted variability / sampling variability): 10.21  
 R<sup>2</sup> (amount of heterogeneity accounted for): 36.57%

Test for Residual Heterogeneity:  
 QE(df = 12) = 97.3162, p-val < .0001

Test of Moderators (coefficients 2:3):  
 QM(df = 2) = 8.0881, p-val = 0.0175

Model Results:

	estimate	se.	zval	pval	ci.lb	ci.ub	
intrcpt	-0.0108	0.2146	-0.0502	0.9600	-0.4314	0.4099	
Surto	0.3065	0.1733	1.7681	0.0770	-0.0333	0.6462	.
Trat	-0.0004	0.0001	-2.7946	0.0052	-0.0006	-0.0001	**

---

Signif. codes: 0 '\*\*\*\*' 0.001 '\*\*\*' 0.01 '\*\*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

### Metarregressão – Tratamento prévio (removido o número de surtos prévios)

Mixed-Effects Model (k = 16; tau<sup>2</sup> estimator: REML)

tau<sup>2</sup> (estimated amount of residual heterogeneity): 0.0050 (SE = 0.0021)  
 tau (square root of estimated tau<sup>2</sup> value): 0.0705  
 I<sup>2</sup> (residual heterogeneity / unaccounted variability): 93.12%  
 H<sup>2</sup> (unaccounted variability / sampling variability): 14.54  
 R<sup>2</sup> (amount of heterogeneity accounted for): 24.27%

Test for Residual Heterogeneity:  
 QE(df = 14) = 149.8761, p-val < .0001

Test of Moderators (coefficient 2):  
 QM(df = 1) = 4.7057, p-val = 0.0301

Model Results:

	estimate	se	zval	pval	ci.lb	ci.ub	
intrcpt	0.3607	0.0441	8.1880	<.0001	0.2744	0.4471	***
Trat	-0.0003	0.0001	-2.1693	0.0301	-0.0005	-0.0000	*

---

Signif. codes: 0 '\*\*\*\*' 0.001 '\*\*\*' 0.01 '\*\*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

## Metarregressão multivariada Progressão da incapacidade sustentada – 6 meses

### Metarregressão – Idade + Duração da doença

Mixed-Effects Model (k = 8; tau<sup>2</sup> estimator: REML)

tau<sup>2</sup> (estimated amount of residual heterogeneity): 0 (SE = 0.0304)  
 tau (square root of estimated tau<sup>2</sup> value): 0  
 I<sup>2</sup> (residual heterogeneity / unaccounted variability): 0.00%  
 H<sup>2</sup> (unaccounted variability / sampling variability): 1.00  
 R<sup>2</sup> (amount of heterogeneity accounted for): 100.00%

Test for Residual Heterogeneity:

QE(df = 5) = 3.2200, p-val = 0.6661

Test of Moderators (coefficients 2:3):

QM(df = 2) = 12.0254, p-val = 0.0024

Model Results:

	estimate	se	zval	pval	ci.lb	ci.ub	
intrcpt	-7.2995	3.6530	-1.9982	0.0457	-14.4592	-0.1397	*
Idade_Media	0.1918	0.0952	2.0143	0.0440	0.0052	0.3784	*
Dur_Doenca	-0.0684	0.0442	-1.5475	0.1217	-0.1550	0.0182	

---

Signif. codes: 0 '\*\*\*' 0.001 '\*\*' 0.01 '\*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

## APÊNDICE G – ANÁLISE DE SENSIBILIDADE COM EXCLUSÃO DE ESTUDOS

**Tabela 1-G.** Metanálise em rede sem estudos com alto risco de viés, com análise efeito aleatório dos medicamentos modificadores do curso da doença versus placebo

Medicamentos	Comparador: placebo		
	HR	95%-CI	Valor de P
Alentuzumabe	0,29	[0,2305; 0,3723]	< 0,0001
Ofatumumabe	0,30	[0,2255; 0,4069]	< 0,0001
Natalizumabe	0,32	[0,2459; 0,4037]	< 0,0001
Ocrelizumabe	0,37	[0,2830; 0,4735]	< 0,0001
Cladribina 3,5	0,42	[0,3162; 0,5693]	< 0,0001
Cladribina 5,25	0,45	[0,3408; 0,6062]	< 0,0001
Fingolimode	0,46	[0,3885; 0,5532]	< 0,0001
Fumarato de dimetila	0,49	[0,4079; 0,5995]	< 0,0001
Glatirâmer 20	0,62	[0,5411; 0,7146]	< 0,0001
Glatirâmer 40	0,66	[0,5359; 0,8063]	< 0,0001
INFB-1a 44	0,66	[0,5702; 0,7721]	< 0,0001
Teriflunomida	0,68	[0,5631; 0,8150]	< 0,0001
INFB-1b 250	0,71	[0,5732; 0,8797]	0,0017
INFB-1a 22	0,75	[0,6302; 0,9015]	0,002
INFB-1a 30	0,83	[0,7174; 0,9541]	0,0091
Placebo	-	-	-

INFB: betainterferona

## APÊNDICE H – TABELAS DO GRADE PARA METANÁLISE EM REDE

**Tabela 1-H.** Estimativas de efeitos e qualidade para a comparação de terapias para a taxa anualizada de surto.

Intervenção vs Placebo	Comparação direta	Qualidade da evidência	Comparação indireta	Qualidade da evidência	Metanálise em rede	Qualidade da evidência	Nº de estudos	Nº de pacientes	Interpretação dos achados
Alentuzumabe	-	-	0,30 [0,24; 0,37]	† Baixa #	0,30 [0,24; 0,37]	Baixa	5	1983	Contribuição das diretas: Risco de viés em todos os estudos. Indireta: Intransitividade por diferença na população na variável pacientes previamente tratados para EMRR.
Ofatumumabe	-	-	0,30 [0,23; 0,40]	Moderada #	0,30 [0,23; 0,40]	Moderada	4	3361	Contribuição das diretas: sem rebaixamento. Indireta: Intransitividade por diferença na população na variável pacientes previamente tratados para EMRR.
Natalizumabe	0,32 [0,25; 0,40]	Moderada !	Não estimado ¶	Não estimado ¶	0,32 [0,25; 0,40]	Moderada	1	942	Direta: Apenas um estudo, que aceitou uso de tratamento prévio, mas não apresentou dados de baseline.
Ocrelizumabe	-	-	0,37 [0,29; 0,47]	† Baixa #	0,37 [0,29; 0,47]	Baixa	4	2225	Contribuição das diretas: Risco de viés nos estudos OWINS e PRISMS. Indireta: Intransitividade por diferença na população na variável pacientes previamente tratados para EMRR.
Cladribina 3,5	0,42 [0,32; 0,56]	Alta	Não estimado ¶	Não estimado ¶	0,42 [0,32; 0,56]	Alta	1	1326	Estudo único de alta confiança na qualidade de evidência, sem estimativa indireta, nem penalização na metanálise em rede.
Fingolimode	0,49 [0,40; 0,59]	Alta	0,38 [0,29; 0,50]	Não estimado ¶¶	0,45 [0,38; 0,53]	Alta	5	3614	Alta confiança na qualidade de evidência direta, com maior influência no resultado da metanálise em rede.
Cladribina 5,25	0,45 [0,34; 0,60]	Alta	Não estimado ¶	Não estimado ¶	0,45 [0,34; 0,60]	Alta	1	1326	Estudo único de alta confiança na qualidade de evidência, sem estimativa indireta, nem penalização na metanálise em rede.
Fumarato de dimetila	0,51 [0,42; 0,62]	Alta	0,38 [0,20; 0,73]	Não estimado ¶¶	0,50 [0,41; 0,60]	Alta	2	1581	Alta confiança na qualidade de evidência direta, com maior influência no resultado da metanálise em rede.
Glatirâmer 20	0,64 [0,53; 0,77]	Baixa*!	0,64 [0,55; 0,75]	† Moderada	0,64 [0,57; 0,72]	Moderada	15	10038	Direta: Risco de viés no Bornstein e COPOLYMER 1 MS, e evidência indireta por diferenças na variação de pacientes previamente tratados. Indireta: Loop dominante: com Fingolimode. Contribuição das diretas: Risco de viés no estudo ASSESS.
Glatirâmer 40	0,66 [0,51; 0,84]	Baixa*!	0,68 [0,51; 0,92]	†† Baixa	0,67 [0,55; 0,81]	Muito baixa §	5	3571	Direta: Risco de viés no GALA, e evidência indireta por diferenças na variação de pacientes previamente tratados. Contribuição das diretas: Viés do Bornstein e COPOLYMER e evidência indireta. Rede: Imprecisão por ultrapassar o limiar de efeito mínimo estabelecido de 20%.
INFB-1a 44	0,68 [0,55; 0,84]	Baixa*!	0,67 [0,57; 0,77]	† Moderada	0,67 [0,58 - 0,77]	Moderada	12	6294	Direta: Risco de viés no OWIMS e PRISMS, e evidência indireta por diferenças na variação de pacientes previamente tratados. Loop dominante: com Teriflunomida. Contribuição das diretas: risco de viés do TENERE.
Teriflunomida	0,67 [0,55 - 0,80]	Alta	0,80 [0,44 - 1,44]	Não estimado ¶¶	0,68 [0,57 - 0,81]	Moderada §	5	2263	Alta confiança na qualidade de evidência direta, com maior influência no resultado da metanálise em rede. Rede: Imprecisão por ultrapassar o limiar de efeito mínimo estabelecido de 20%.
INFB-1b 250	0,66 [0,51; 0,86]	Baixa*!	0,69 [0,57; 0,82]	††† Muito baixa	0,68 [0,58; 0,79]	Muito baixa	11	4842	Direta: Risco de viés e evidência indireta. Loop dominante: com Glatirâmer 20. Contribuição das diretas: BEYOND com risco de viés, evidência indireta e inconsistência. Indireta: maior influência da indireta.
INFB-1a 22	0,79 [0,64; 0,97]	Baixa*!	0,66 [0,50; 0,88]	†† Baixa	0,74 [0,63; 0,88]	Muito baixa §	4	1381	Direta: Risco de viés e evidência indireta por diferenças na variação de pacientes previamente tratados. Indireta: Loop dominante: com INFB-1a 44. Contribuição das diretas: Risco de viés e evidência indireta. Rede: Imprecisão por ultrapassar o limiar de efeito mínimo estabelecido de 20%.
INFB-1a 30	0,79 [0,66; 0,95]	Baixa*!	0,90 [0,75; 1,09]	†† Baixa	0,84 [0,74; 0,96]	Muito baixa §	14	6796	Direta: Risco de viés BRAVO e MSCRG, e evidência indireta por diferenças na variação de pacientes previamente tratados. Loop dominante: com Glatirâmer 20. Contribuição das diretas: Risco de viés e evidência indireta. Rede: Imprecisão por ultrapassar o limiar de efeito mínimo estabelecido de 20%.

\*Risco de viés; \*\*Inconsistência; ! Evidência indireta; !! Viés de publicação; ¶ Não estimado porque não houve nenhum loop que ligasse as terapias na rede; ¶¶ Não estimado devido a evidência direta com alta certeza, com maior influência na comparação em rede; † Contribuição das evidências diretas de moderada qualidade; †† Contribuição das evidências diretas de baixa qualidade; ††† Contribuição das evidências diretas de muito baixa qualidade; # Intransitividade; § Imprecisão; §§ Incoerência.  
INFB: betainterferona; EMRR: Esclerose múltipla remitente recorrente

**Tabela 2-H.** Estimativas de efeitos e qualidade para a comparação de terapias para a progressão da incapacidade sustentada.

Intervenção vs Placebo	Comparação direta	Qualidade da evidência	Comparação indireta	Qualidade da evidência	Metanálise em rede	Qualidade da evidência	Nº de estudos	Nº de pacientes	Interpretação dos achados
Alentuzumabe	-	-	0.418 [0.240; 0.728]	†† Baixa	0.418 [0.240; 0.728]	Baixa	6	3289	Contribuição das diretas: Risco de viés em todos os estudos e evidência indireta devido à diferença na idade média nos estudos.
Natalizumabe	0.460 [0.321; 0.659]	Alta	Não estimado ¶	Não estimado ¶	0.460 [0.321; 0.659]	Alta	1	942	Estudo único de alta confiança na qualidade de evidência, sem estimativa indireta, nem penalização na metanálise em rede.
Ocrelizumabe	-	-	0.461 [0.257; 0.827]	† Baixa #	0.461 [0.257; 0.827]	Baixa	5	3531	Contribuição das diretas: Risco de viés nos estudos EVIDENCE, BRAVO e MSCRG. Indireta: Intransitividade por diferença na população na variável pacientes previamente tratados para EMRR.
Cladribina 3,5	0.530 [0.349; 0.804]	Alta	Não estimado ¶	Não estimado ¶	0.530 [0.349; 0.804]	Alta	1	1326	Estudo único de alta confiança na qualidade de evidência, sem estimativa indireta, nem penalização na metanálise em rede.
Ofatumumabe	-	-	0.534 [0.342; 0.835]	Moderada #	0.534 [0.342; 0.835]	Moderada	4	3361	Contribuição das diretas: sem rebaixamento. Indireta: Intransitividade por diferença na população na variável pacientes previamente tratados para EMRR.
Fingolimode	0.669 [0.503; 0.889]	Alta	Não estimado ¶	Não estimado ¶	0.669 [0.503; 0.889]	Moderada §	2	1556	Alta confiança na qualidade de evidência direta. Rede: Imprecisão por ultrapassar o limiar de efeito mínimo estabelecido de 15%.
Cladribina 5,25	0.680 [0.461; 1.002]	Alta	Não estimado ¶	Não estimado ¶	0.680 [0.461; 1.002]	Moderada §	1	1326	Alta confiança na qualidade de evidência direta. Rede: Imprecisão por ultrapassar o limiar de efeito mínimo estabelecido de 15%.
INFB-1a 30	0.647 [0.467; 0.896]	Baixa*!	0.884 [0.487; 1.603]	† Moderada	0.695 [0.523; 0.925]	Baixa §	4	2420	Direta: Risco de viés BRAVO e MSCRG, e evidência indireta por diferenças na variação de pacientes previamente tratados. Contribuição das diretas: Evidência indireta. Rede: Imprecisão por ultrapassar o limiar de efeito mínimo estabelecido de 15%.
Fumarato de dimetila	0.709 [0.511; 0.984]	Alta	Não estimado ¶	Não estimado ¶	0.709 [0.511; 0.984]	Moderada §	1	818	Alta confiança na qualidade de evidência direta. Rede: Imprecisão por ultrapassar o limiar de efeito mínimo estabelecido de 15%.
Glatirâmer 20	0.870 [0.538; 1.407]	Alta	0.637 [0.394; 1.029]	† Moderada	0.744 [0.530; 1.045]	Moderada §	4	2420	Alta confiança na qualidade de evidência direta. Contribuição das diretas: Risco de viés no BRAVO e MSCRG. Rede: Imprecisão por ultrapassar o limiar de efeito mínimo estabelecido de 15%.
INFB-1a 44	-	-	0.764 [0.479; 1.219]	† Moderada	0.764 [0.479; 1.219]	Baixa §	3	1875	Contribuição das diretas: Risco de viés no EVIDENCE, BRAVO e MSCRG. Rede: Imprecisão por ultrapassar o limiar de efeito mínimo estabelecido de 15%.
Teriflunomida	0.787 [0.575; 1.076]	Alta	Não estimado ¶	Não estimado ¶	0.787 [0.575; 1.076]	Moderada §	2	1479	Alta confiança na qualidade de evidência direta, com maior influência no resultado da metanálise em rede. Rede: Imprecisão por ultrapassar o limiar de efeito mínimo estabelecido de 15%.

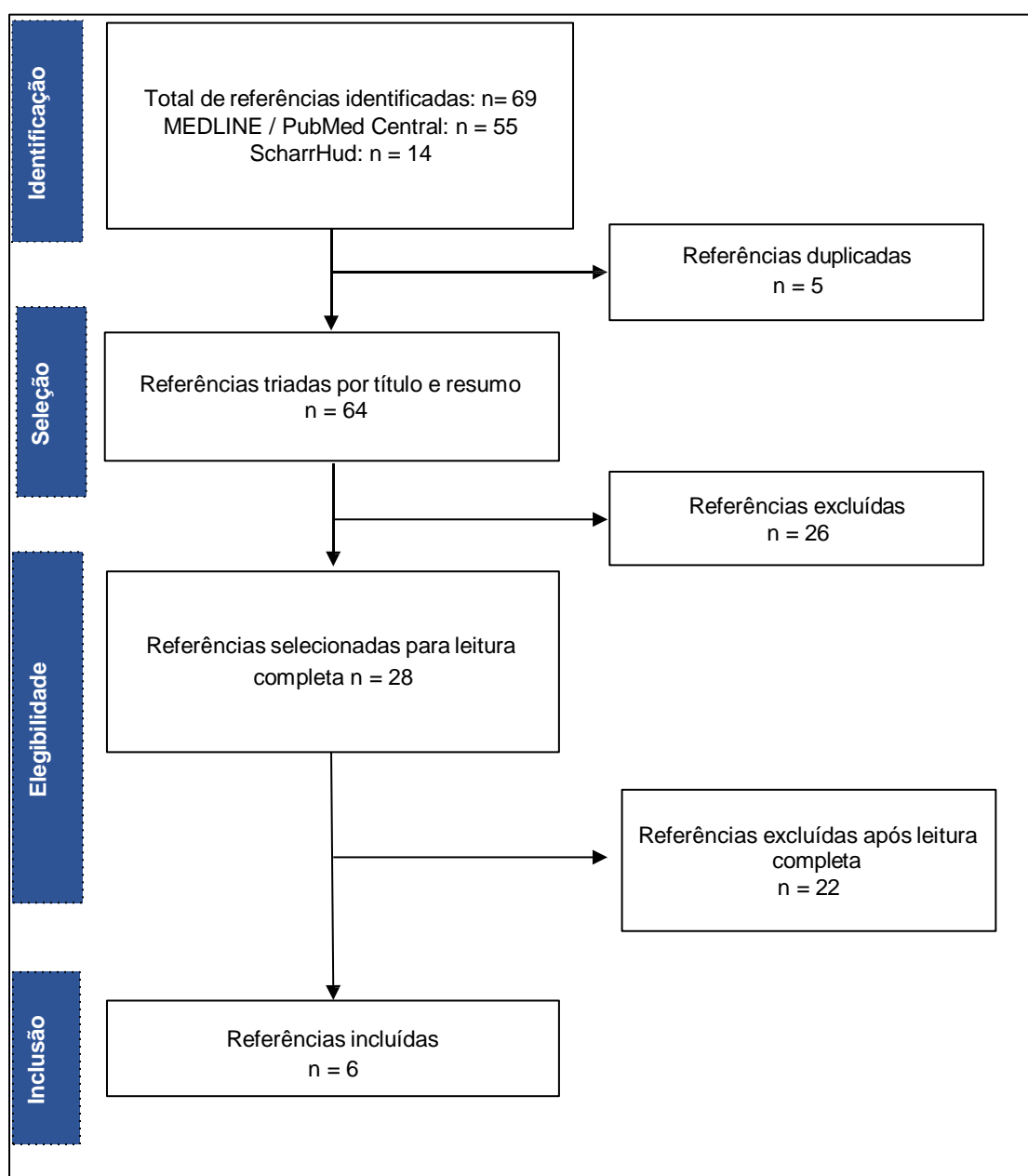
\*Risco de viés; \*\*Inconsistência; ! Evidência indireta; !! Viés de publicação; ¶ Não estimado porque não houve nenhum loop que ligasse as terapias na rede; ¶¶ Não estimado devido a evidência direta com alta certeza, com maior influência na comparação em rede; † Contribuição das evidências diretas de moderada qualidade; †† Contribuição das evidências diretas de baixa qualidade; ††† Contribuição das evidências diretas de muito baixa qualidade; # Intransitividade; § Imprecisão; §§ Incoerência.  
INFB: betainterferona; EMRR: Esclerose múltipla remitente recorrente



## APÊNDICE I – BUSCA BIBLIOGRÁFICA DAS UTILIDADES

**Quadro 1-I.** Estratégia de busca bibliográfica para utilidades

Base	Estratégia de Busca	Registros recuperados
Medline / PubMed Central	("utility"[Title/Abstract] OR "utilities"[Title/Abstract] OR "QALY"[Title/Abstract] OR "quality adjusted life year"[Title/Abstract]) AND ("EQ-5D"[Title/Abstract] OR "EQ5D"[Title/Abstract] OR "EQ-5D"[Title/Abstract]) AND ("multiple sclerosis"[MeSH Terms] OR "multiple sclerosis, relapsing remitting"[MeSH Terms] OR "multiple sclerosis relapsing remitting"[Title/Abstract])	55
ScharrHud	Multiple sclerosis AND eq-5d OR eq5d	14



**Figura 1-I** Fluxograma de seleção das evidências de utilidades.

## ANEXOS

## ANEXO A – ESCALA EXPANDIDA DO ESTADO DE INCAPACIDADE - EDSS

Escala Expandida do Estado de Incapacidade (EDSS)

Escore	Característica	Score Total
0	Exame neurológico normal (todos os SF grau 0; cerebral grau 1 aceitável)	
1.0	Sem incapacidade (1 SF grau 1)	
1.5	Sem incapacidade (2 SF grau 1)	
2.0	Incapacidade mínima em 1 SF (1 SF grau 2, outros grau 0 ou 1)	
2.5	Incapacidade mínima em 2 SF (2 SF grau 2, outros grau 0 ou 1)	
3.0	Incapacidade moderada em 1 SF (1 SF grau 3, outros grau 0 ou 1) ou incapacidade discreta em 3 ou 4 SF (3/4 SF grau 2, outros grau 0 ou 1). Deambulando plenamente.	
3.5	Deambulação plena, com incapacidade moderada em 1SF (1 SF grau 3) e 1 ou 2 SF grau 2; ou 2SF grau 3; ou 5 SF grau 2 (outros 0 ou 1)	
4.0	Deambulação plena, até 500 m sem ajuda ou descanso (1 SF grau 4, outros 0 ou 1)	
4.5	Deambulação plena, até 300 m sem ajuda ou descanso. Com alguma limitação da atividade ou requer assistência mínima (1 SF grau 4, outros 0 ou 1)	
5.0	Deambulação até 200 m sem ajuda ou descanso. Limitação nas atividades diárias (equivalentes são 1 SF grau 5, outros 0 ou 1; ou combinação de graus menores excedendo o escore 4.0)	
5.5	Deambulação até 100 m sem ajuda ou descanso. Incapacidade impedindo atividades plenas diárias (equivalentes são 1SF grau 5, outros 0 ou 1; ou combinações de graus menores excedendo o escore 4.0)	
6.0	Assistência intermitente ou com auxílio unilateral constante de bengala, muleta ou suporte (equivalentes são mais que 2 SF graus 3+)	
6.5	Assistência bilateral (equivalentes são mais que 2 SF graus 3+)	
7.0	Não anda 5 m mesmo com ajuda. Restrito a cadeira de rodas. Transfere da cadeira para cama (equivalentes são combinações com mais que 1 SF 4+, ou piramidal grau 5 isoladamente)	
7.5	Consegue apenas dar poucos passos. Restrito à cadeira de rodas. Necessita ajuda para transferir-se (equivalentes são combinações com mais que 1 SF grau 4+)	
8.0	Restrito ao leito, mas pode ficar fora da cama. Retém funções de autocuidado; bom uso dos braços (equivalentes são combinações de vários SF grau 4+)	
8.5	Restrito ao leito constantemente. Retém algumas funções de autocuidado e dos braços (equivalentes são combinações de vários SF grau 4+)	
9.0	Paciente incapacitado no leito. Pode comunicar, não come, não deglute (equivalentes é a maioria de SF grau 4+)	
9.5	Paciente totalmente incapacitado no leito. Não comunica, não come, não deglute (equivalentes são quase todos de SF grau 4+)	
10.0	Morte por esclerose múltipla	
<b>ESCORE TOTAL</b>		

**SISTEMA FUNCIONAIS (SF) PARA A ESCALA EXPANDIDA DO ESTADO DE INCAPACIDADE (EDSS, KURTZKE)**

**Funções Piramidais**

0. Normal
1. Sinais anormais sem incapacidade motora
2. Incapacidade mínima
3. Discreta ou moderada paraparesia ou hemiparesia; monoparesia grave
4. Paraparesia ou hemiparesia acentuada; quadriparesia moderada; ou monoplegia
5. Paraplegia, hemiplegia ou acentuada quadriparesia
6. Quadriplegia
- V. Desconhecido

**Funções Cerebelares**

0. Normal
1. Sinais anormais sem incapacidade
2. Ataxia discreta em qualquer membro
3. Ataxia moderada do tronco ou de membros
4. Incapaz de realizar movimentos coordenados devido à ataxia
- V. Desconhecido

**Funções do Tronco Cerebral**

0. Normal
1. Somente sinais anormais
2. Nistagmo moderado ou outra incapacidade leve
3. Nistagmo grave, acentuada paresia extraocular ou incapacidade moderada de outros cranianos
4. Disartria acentuada ou outra incapacidade acentuada
5. Incapacidade de deglutir ou falar
- V. Desconhecido

**Funções Sensitivas**

0. Normal

1. Diminuição de sensibilidade ou estereognosia em 1-2 membros
2. Diminuição discreta de tato ou dor, ou da sensibilidade posicional, e/ou diminuição moderada da vibratória ou estereognosia em 1-2 membros; ou diminuição somente da vibratória em 3-4 membros
3. Diminuição moderada de tato ou dor, ou posicional, e/ou perda da vibratória em 1-2 membros; ou diminuição discreta de tato ou dor, e/ou diminuição moderada de toda propriocepção em 3-4 membros
4. Diminuição acentuada de tato ou dor, ou perda da propriocepção em 1-2 membros, ou diminuição moderada de tato ou dor e/ou diminuição acentuada da propriocepção em mais de 2 membros
5. Perda da sensibilidade de 1-2 membros; ou moderada da diminuição de tato ou dor e/ou perda da propriocepção na maior parte do corpo abaixo da cabeça
- V. Desconhecido

**Funções Vesicais**

0. Normal

1. Sintomas urinários sem incontinência
2. Incontinência <ou igual uma vez por semana
3. Incontinência >ou igual uma vez por semana
4. Incontinência diária ou mais que 1 vez por dia
5. Caracterização contínua
6. Grau para bexiga e grau 5 para disfunção retal
- V. Desconhecido

**Funções intestinais**

0. Normal

1. < obstipação diária e sem incontinência
2. Obstipação diária sem incontinência
3. Obstipação < uma vez por semana
4. Incontinência > uma vez por semana mas não diária
5. Sem controle de esfíncter retal
6. Grau 5 para bexiga e grau 5 para disfunção retal
- V. desconhecido

**Funções Visuais**

0. Normal

1. Escotoma com acuidade visual (AV) igual ou melhor que 20/30
2. Pior olho com escotoma e AV de 20/30 a 20/59
3. Pior olho com grande escotoma, ou diminuição moderada dos campos, mas com AV de 20/60 a 20/99
4. Pior olho com diminuição acentuada dos campos e AV de 20/100 a 20/200; ou grau 3 com AV do melhor olho igual ao menor que 20/60
5. Pior olho com AV menor que 20/200; ou grau 4 com AV do melhor olho igual ao menor que 20/60
6. Grau 5 com AV do melhor olho igual ou menor que 20/60
- V. Desconhecido

**Funções mentais**

0. Normal

1. Alterações apenas do humor
2. Diminuição discreta da mentação
3. Diminuição normal da mentação
4. Diminuição acentuada da mentação (moderada síndrome cerebral crônica)
5. Demência ou grave síndrome cerebral crônica
- V. Desconhecido

**Outras funções**

0. Nenhuma

1. Qualquer outro achado devido à EM
2. Desconhecido