

## Terapias para esclerose múltipla remitente recorrente aprovadas no Brasil: uma metanálise em rede

EIXO 2: IMPLEMENTAÇÃO DE TECNOLOGIAS E DIRETRIZES CLÍNICAS EM SAÚDE

**Autores:** Bruno Monteiro Barros; Marcelo Goulart Correia; Bernardo Tura; Andressa Braga; Carlos Alberto Magliano

**Introdução:** A esclerose múltipla é uma doença desmielinizante, que acomete o sistema nervoso central, e leva os pacientes a episódios de surtos com vários sintomas debilitantes clínicos e neurológicos. Diversos medicamentos são utilizados para o tratamento a depender da linha terapêutica ou do grau de atividade da doença. Muitas são as opções com diferentes eficácias, perfis de segurança e relação de custo-efetividade. Novas abordagens terapêuticas, indicando o uso de medicamentos considerados mais eficazes já nos primeiros sintomas da doença, podem fazer com que o número de opções para a primeira linha aumente consideravelmente.

Este estudo tem por objetivo apresentar uma metanálise em rede (network meta-analysis: NMA) comparando a eficácia de medicamentos modificadores do curso da doença (MMCD) aprovados pela Anvisa em pacientes com esclerose múltipla remitente recorrente (EMRR).

**Métodos:** Uma revisão rápida da literatura foi realizada utilizando as bases de dados MEDLINE, EM-BASE, Cochrane e LILACS, buscando ensaios clínicos randomizados (ECRs). Foram realizadas análises do risco de viés e da qualidade do conjunto de evidências por meio das ferramentas RoB 2.0 e GRADE, respectivamente. A NMA foi realizada comparando os múltiplos tratamentos com base nos desfechos de taxa anualizada de surtos (TAS) e progressão da incapacidade sustentada (PIS) por seis meses. Um modelo de efeito aleatório e o cálculo do P-score para análise do caso base foram conduzidos. Análises de cenários foram realizadas com a remoção dos estudos considerados com alto risco de viés ou heterogeneidade.

**Resultados:** Foram incluídos 33 ECRs no caso base, sendo que apenas três foram considerados como alto risco de viés. Para a PIS, alentuzumabe (Ale), natalizumabe (Nat) e ocrelizumabe (Ocre) apresentaram os menores hazard ratios (HR) para progressão (0,42, 0,46 e 0,46, respectivamente), sendo que três terapias não apresentaram diferença estatística para o placebo (glatirâmer, betainterferona 1a 44 e teriflunomida). Para a TAS, os menores HR foram do Ale, ofatumumabe (Ofa) e Nat (0,30; 0,30 e 0,32, respectivamente). Todos os tratamentos apresentaram maior eficácia na redução da TAS, com diferença estatística frente ao placebo. Pela análise do P-score, o Ale apresentou a maior probabilidade de ser a melhor alternativa para o desfecho da TAS, seguido pelo Ofa e pelo Nat (94%, 92% e 90%, respectivamente). Para o PIS, a melhor opção também foi o Ale, depois Nat e Ocre. Nas comparações pareadas, o Ale apresentou diferença significativa em quase todas as comparações mistas, com exceção da cladribina, Nat, Ocre e Ofa. Os resultados para a análise de sensibilidade com exclusão dos estudos julgados com alto risco de viés e de estudos considerados heterogêneos, tanto para o PIS quanto para o TAS, foram consistentes com os resultados do caso base.

**Discussão e conclusões:** Os dados da NMA mostraram que a magnitude da redução e a incerteza associada aos efeitos do tratamento variaram entre os MMCD, contudo os melhores resultados no p-score foram obtidos pelos anticorpos monoclonais, tanto para TAS quanto para PIS. A comparação entre esses medicamentos se faz necessária no momento em que a enfoque no tratamento precoce com medicamentos de alta eficácia vem sendo estudado como uma melhor abordagem para o tratamento inicial da EMRR. Esses dados da comparação indireta de todos os MMCD aprovados no Brasil podem servir de base para estudos de custo efetividade e impacto orçamentário tanto na perspectiva pública quanto na privada.

**Palavras-chave:** Metanálise em Rede; Comparação Indireta; Esclerose Múltipla Remitente Recorrente Surto; Progressão