

Natalizumab no tratamento de pacientes com esclerose múltipla remitente-recorrente grave com rápida evolução

Avaliação econômica

Maio de 2019

SUMÁRIO

1	AVALIAÇÃO econômica	4
1.1	Objetivo	4
1.2	População-alvo	4
1.3	Horizonte da análise.....	4
1.4	Perspectiva	4
1.5	Comparadores	4
1.6	Taxa de desconto	5
1.7	Desfechos considerados.....	5
1.8	Modelo econômico	6
1.9	Dados de eficácia.....	9
1.9.1	Características da população	9
1.9.2	Progressão da incapacidade.....	10
1.9.3	Surtos relacionados a EM.....	12
1.9.4	Descontinuação do tratamento	13
1.9.5	Mortalidade.....	13
1.9.6	Leucoencefalopatia multifocal progressiva (LEMP)	14
1.9.7	Valores de utilidade.....	15
1.10	Dados de Custo.....	15
1.10.1	Custo de monitoramento	16
1.10.2	Custo por estado de EDSS	16
1.10.3	Custo de LEMP.....	17
1.10.4	Custo de manejo dos surtos relacionados a EM	17

1.11	Resultados	17
1.12	Análise de sensibilidade	18
2	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	20
ANEXO 1. BASES DE DADOS PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS Erro! Indicador não definido.		
ANEXO 2. FICHAS DE AVALIAÇÃO CRÍTICA DOS ESTUDOS ANALISADOS Erro! Indicador não definido.		
ANEXO 3. NÍVEIS DE EVIDÊNCIA CIENTÍFICA SEGUNDO A CLASSIFICAÇÃO DE <i>OXFORD CENTER FOR EVIDENCE-BASED MEDICINE</i>..... Erro! Indicador não definido.		
ANEXO 4. ESTUDOS EXCLUÍDOS Erro! Indicador não definido.		

1 AVALIAÇÃO ECONÔMICA

1.1 Objetivo

Realizar uma análise de custo-efetividade de natalizumabe em primeira linha de tratamento da EMRRAA em comparação com o tratamento em primeira linha realizado no SUS, utilizando-se betainterferonas ou acetato de glatirâmer, tratamentos mais amplamente utilizados como primeira linha no SUS.

1.2 População-alvo

A população-alvo incluída nesta avaliação econômica foi aquela com EMRRAA, com características de linha de base da população com EMRR avaliada em análise *post-hoc* do estudo AFFIRM (1).

Especificamente, a análise de custo-efetividade considera pacientes diagnosticados com EMRR grave em rápida evolução, definida por duas ou mais recidivas incapacitantes no espaço de um ano e com uma ou mais lesões realçadas por gadolínio em uma imagem do cérebro obtida por ressonância magnética nuclear ou um aumento significativo das lesões em T2 comparativamente com uma ressonância magnética nuclear anterior recente.

1.3 Horizonte da análise

O horizonte temporal considerado na análise foi de 20 anos, com idade inicial média de 36 anos. (2)

Este horizonte de tempo foi escolhido para melhor refletir a natureza da doença e está em linha com modelos matemáticos previamente descritos na literatura e avaliados pelo *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE). (3)

1.4 Perspectiva

Foi adotada a perspectiva do sistema suplementar de saúde (SSS).

1.5 Comparadores

Atualmente o natalizumabe é o único medicamento para EM de reembolso obrigatório incluído no *rol* de procedimentos da ANS, sob o procedimento “Terapia imunobiológica endovenosa”.

No entanto, seu uso está restrito a pacientes que falharam a pelo menos um tratamento prévio com betainterferonas ou acetato de glatirâmer.

Como não há terapia de primeira linha disponível no SSS, um modelo de sequenciamento foi proposto, em que a população-alvo inicia o tratamento no Sistema Único de Saúde (SUS), sendo tratados, em primeira linha, com betainterferonas ou acetato de glatirâmer, conforme o Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica (PCDT) para EM, do Ministério da Saúde. (4) Uma vez que haja a falha terapêutica, os pacientes beneficiários de planos de saúde, já enquadrados nos critérios necessários para a cobertura, passariam ao tratamento com natalizumabe no SSS. Já no braço proposto, com natalizumabe em primeira linha de tratamento, para pacientes com EMRR altamente ativa, os pacientes iniciariam o tratamento com natalizumabe, no SSS, e se manteriam em tratamento até a descontinuação ou morte.

Em resumo, os braços comparadores do modelo econômico são:

- **Modelo proposto:** tratamento em primeira linha com natalizumab, até a descontinuação ou morte;
- **Modelo atual:** início do tratamento no SUS, com betainterferonas ou acetato de glatirâmer, seguido do tratamento com natalizumabe, no SSS.

1.6 Taxa de desconto

Uma taxa de desconto anual de 5% para custos e desfechos foi aplicada, de acordo com as recomendações das Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde, publicado pelo Ministério da Saúde. (5)

1.7 Desfechos considerados

O desfecho de saúde considerado foi:

- Anos de vida ajustados por qualidade (AVAQ) ganhos.

Os custos contemplados para o cálculo da razão de custo-efetividade incremental foram custos médicos diretos, considerando os custos com recursos médicos utilizados diretamente no tratamento do paciente, incluindo custos com medicamentos, monitoramento, manejo da Leucoencefalopatia multifocal progressiva (LEMP) e surtos relacionados a EM.

1.8 Modelo econômico

Um modelo de microsimulação foi estruturado no *software* TreeAge e tem o objetivo de simular a história natural da doença. A adoção deste tipo de modelo se fez necessária para incorporação do sequenciamento de tratamentos, conforme descrito na seção 1.5. A estrutura do modelo já foi descrita previamente na literatura (6).

Os dois principais eventos relacionados à EM, que são contemplados neste modelo, são a progressão da doença e a incidência de surtos relacionados a ela, sendo a redução destes desfechos o principal objetivo dos estudos para esta indicação.

Desta forma, o modelo de natalizumabe busca representar os seguintes eventos:

- Sequenciamento do tratamento;
- Incidência de surtos;
- Progressão da incapacidade;
- Mortalidade;
- Incidência de LEMP;
- Descontinuação do tratamento.

Os estados de saúde do modelo foram definidos com base no escore EDSS, descrito anteriormente, sendo cada estado de saúde definido a partir de 1 ponto de incremento na escala (de 0 a 9).

Os pacientes iniciam o modelo distribuídos por EDSS de acordo com a distribuição de linha de base encontrada na análise *post-hoc* do estudo AFFIRM (1). A cada ciclo do modelo, definido como anual, os pacientes podem permanecer no estado em que se encontram, regredir ou progredir seu EDSS, descontinuar o tratamento ou vir a óbito. A probabilidade de transição basal (para pacientes não tratados) foi definida de acordo com a história natural da doença e o efeito do tratamento, aplicado ao dado basal, que permite a redução dos desfechos relacionados a EM. Pacientes que atingem um certo escore de EDSS e aqueles que apresentam intolerância ao tratamento passam à próxima linha de tratamento ou para um estado de não tratamento. Neste caso, continuam a evoluir pelos estados de EDSS de acordo com a história natural da doença (sem efeito de tratamento). Assume-se que o tratamento não influencia diretamente a mortalidade dos pacientes, porém, seu efeito quanto a progressão da doença pode proporcionar um aumento na sobrevida, uma vez que a mortalidade é diretamente relacionada ao estado de EDSS.

Custos e valores de utilidade próprios foram aplicados diretamente aos estados de EDSS no qual o modelo se baseia. Desta forma, pacientes em cada estado de EDSS receberão custos e valores de qualidade de vida apropriados ao seu estado de incapacidade.

Uma característica particular deste modelo de custo-efetividade é o sequenciamento do tratamento no modelo que representa o cenário atual do SSS, uma vez que os pacientes são tratados em primeira linha no SUS. Enquanto em primeira linha, os pacientes do grupo comparador não apresentam custo, pois não oneram o SSS. É importante ressaltar que o modelo considera um período de 3 meses, prévio ao início do tratamento com a terapia de plataforma, em que o paciente permanece sem tratamento. Esse período foi utilizado considerando o tempo de acesso ao tratamento no SUS e é considerado conservador perto ao observado na prática, levantado por meio de análise no Sistema de Informações Ambulatoriais do Departamento de Informática do SUS.

Já para o cenário proposto, os pacientes são tratados exclusivamente com natalizumabe, no SSS, até a morte ou descontinuação (sem sequenciamento do tratamento), com início imediato após o diagnóstico.

A Figura 1 e Figura 2 apresentam os esquemas do modelo para os braços intervenção e comparador, respectivamente.

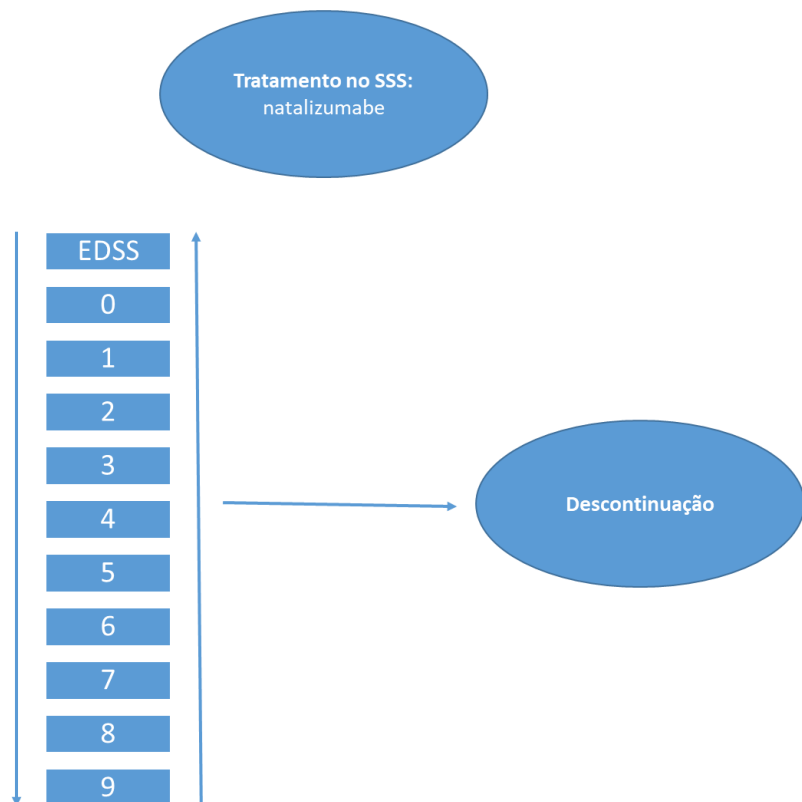


Figura 1. Estrutura do modelo – Com a incorporação de natalizumabe para EMRR altamente ativa.

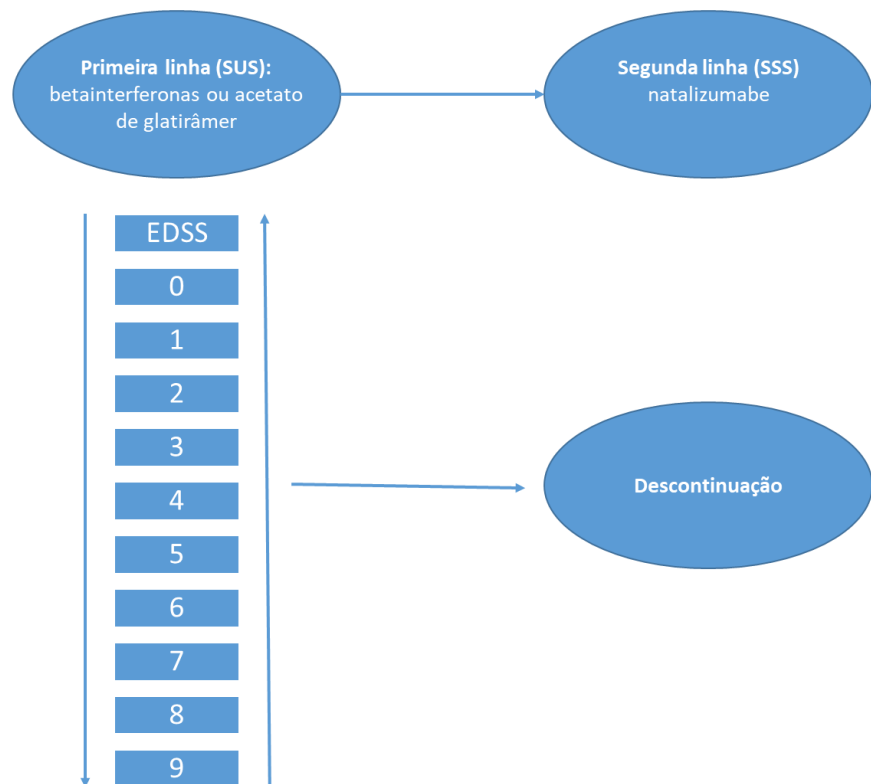


Figura 2. Estrutura do modelo – Sem a incorporação de natalizumabe para EMRR altamente ativa.

1.9 Dados de eficácia

1.9.1 Características da população

Os dados demográficos da população modelada (idade média, distribuição de homens e mulheres e escore EDSS) foram definidas de acordo com o estudo AFFIRM e estão apresentadas na

Tabela 1.

Tabela 1. Características demográficas da população modelada. (1)

Parâmetros (em linha de base)	Valor
Idade (anos)	36
% Homens (em EM-RR)	30%
EDSS	
0-0,5	6%
1-1,5	11%
2-2,5	37%
3-3,5	23%
4-4,5	16%
5-5,5	6%
6-6,5	1%
7-7,5	0%
8-8,5	0%
9-9,5	0%

1.9.2 Progressão da incapacidade

Para a parametrização da progressão da incapacidade foram utilizados dados em nível do paciente extraídos do grupo placebo do estudo AFFIRM (1).

A

Tabela 2 apresenta a matriz de transição entre estados de EDSS utilizados no modelo econômico.

Tabela 2. Matriz de transição entre estados de EDSS.

EDSS*	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
0	23%	17%	43%	10%	6%	1%	0%	0%	0%	0%
1	7%	11%	51%	16%	12%	3%	1%	0%	0%	0%
2	3%	9%	50%	17%	16%	4%	1%	0%	0%	0%
3	2%	6%	39%	18%	24%	8%	3%	1%	0%	0%
4	1%	3%	24%	16%	32%	13%	7%	4%	0%	0%
5	0%	2%	16%	14%	32%	16%	12%	8%	1%	0%
6	0%	0%	1%	1%	4%	3%	4%	85%	1%	0%
7	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	85%	13%	2%
8	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	100%	0%
9	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	100%

* Linhas: estado de origem; Colunas: estado de destino.

Efeito do tratamento

As medidas de efeito sobre a taxa de progressão da incapacidade da doença para cada comparador estão apresentadas na Tabela 3. Estes riscos relativos foram aplicados sobre as probabilidades de transição entre os estados EDSS no modelo da seguinte maneira:

- Transições para estados de EDSS menores não sofre efeitos do risco relativo para progressão da incapacidade;
- Transições para estados de EDSS maiores são multiplicados pelo risco relativo de progressão da incapacidade específica de cada tratamento comparado;
- A permanência no mesmo estado de EDSS é aumentada pela probabilidade daqueles indivíduos simulados que não progridem pelo produto da redução no risco relativo para progressão da incapacidade (a redução na probabilidade de progressão entre os estados de EDSS é somada a probabilidade de permanência no mesmo estado de saúde).

Tabela 3. Efeitos do tratamento aplicados aos dados da história natural da doença.

Medicamento	Risco relativo	Referência
Betainterferonas	0,70	(7)

Acetato de glatirâmer	0,88	(8)
Plataforma	0,79	Média dos anteriores
Natalizumabe	0,36	(1)

O efeito do tratamento para a plataforma considerou a média dos efeitos das betainterferonas e acetato de glatirâmer. Estes parâmetros foram avaliados em análise de sensibilidade probabilística.

1.9.3 Surto relacionados a EM

Assim como para a progressão da incapacidade, as taxas anualizadas de surtos foram extraídos de dados em nível de paciente do grupo placebo extraídos do estudo AFFIRM (Tabela 4) e ajustadas para a população com EMRR altamente ativa.

Tabela 4. Taxa de surtos anualizada por EDSS (pacientes sem tratamento).

EDSS	Probabilidade de surto
0	1,407
1	1,448
2	1,343
3	1,430
4	1,400
5	1,173
6	0,972
7	1,009
8	1,009
9	1,009

Efeito do tratamento

Os RR da plataforma e natalizumabe, em relação a placebo, foram aplicados multiplicativamente às taxas de surto anualizadas apresentadas previamente.

A Tabela 5 apresenta os valores de RR utilizados para o cálculo da redução do número de surtos por paciente.

Tabela 5. Efeitos do tratamento – Taxa de surtos.

Medicamento	Risco relativo	Referência
Betainterferonas	0,81	(7)
Acetato de glatirâmer	0,84	(8)
Plataforma	0,83	Média dos anteriores
Natalizumabe	0,19	(1)

Assim como para a progressão da incapacidade foi considerada a média dos efeitos das betainterferonas e acetato de glatirâmer para o tratamento de plataforma. Estes parâmetros foram avaliados em análise de sensibilidade probabilística.

1.9.4 Descontinuação do tratamento

As taxas de abandono de natalizumabe provieram do estudo AFFIRM a um valor de 6,3% ao ano. (2) Para a terapia de plataforma, adotou-se a taxa de descontinuação média das betainterferonas (5,5%) (9,10) e o acetato de glatirâmer (10,4%), resultando em uma taxa de descontinuação de 8% ao ano.

Além disso, adotou-se a descontinuação do tratamento para todos os pacientes que atingissem o estado de EDSS maior ou igual a 7.

1.9.5 Mortalidade

A mortalidade foi definida de acordo com a idade do paciente, baseada na média ponderada entre homens e mulheres, e a probabilidade de morte anual, extraída da Tábua de Mortalidade Brasileira, publicada pelo IBGE, em 2017. (11) Além disso, foi utilizado um multiplicador à probabilidade de morte da população geral, de acordo com o estado de EDSS em que se encontra o paciente. Desta forma, a redução da progressão indiretamente afeta a sobrevivência dos pacientes, uma vez que, assume-se, que não há relação direta entre o tratamento e a mortalidade.

O multiplicador utilizado por estado de EDSS, baseia-se em dados de Pokorski (1997), já havendo sido utilizado em submissões anteriores a CONITEC. (12)

A Tabela 6 apresenta os multiplicadores utilizados por estado de EDSS.

Tabela 6. Multiplicadores de mortalidade para EMRR. (12)

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
EM	1,00	1,43	1,60	1,64	1,67	1,84	2,27	3,10	4,45	6,45

EMR: Esclerose múltipla recorrente.

1.9.6 Leucoencefalopatia multifocal progressiva (LEMP)

O risco de LEMP em pacientes tratados com natalizumabe foi extrapolado da análise de Bloomgren *et al.*, (13) com dados de pacientes tratados em estudos clínicos e dados de estudos pós-comercialização (Tabela 7). Foi considerado que 9% dos pacientes ao ano são investigados com utilização de ressonância magnética (assumindo que surtos moderados a severos serão investigados). (14) A mortalidade por LEMP foi assumida considerando-se uma taxa de 22% ao ano. Com isso, ao observar casos de LEMP no modelo, todos os AVAQ acumulados durante o ciclo foram imediatamente convertidos em desutilidades. A análise mais completa sobre mortalidade de LEMP relacionada ao tratamento com natalizumabe, com 212 casos confirmados de LEMP identificados globalmente, mostrou mortalidade de 22% entre os pacientes afetados, sendo que 40% dos sobreviventes com dados sobre incapacidade disponíveis com mais de seis meses de seguimento apresentavam incapacidade grave. (13) No modelo, assumiu-se de maneira conservadora que todos os pacientes sobreviventes ao evento de LEMP (78%) progredirão imediatamente ao estado EDSS mais grave (8,5-9,0) e, portanto, acumulariam todos os custos e desutilidades atribuídas a este referido estado de saúde.

Tabela 7. Probabilidade anual de incidência de LEMP associada ao natalizumabe.

Duração do tratamento	Probabilidade anual de LEMP
01 a 12 meses	0,0003%
13 a 24 meses	0,0047%
23 a 36 meses	0,0161%
37 a 48 meses	0,0166%
49 meses em diante	0,0099%

1.9.7 Valores de utilidade

Os dados de utilidade, por estado de EDSS, utilizados para o cálculo do desfecho AVAQ foram extraídos de um estudo local, que avaliou entre outras coisas, a qualidade de vida dos pacientes com EM através da aplicação do instrumento EQ-5D. (15) Para as variações de EDSS para pacientes com ou sem surto, utilizou-se a diferença média de EDSS entre pacientes com e sem surto com EDSS menor que 6 e entre pacientes com EDSS maior ou igual a 6, de acordo com dados obtidos pelo estudo brasileiro de Kobelt *et al.* (dados não publicados).

A Tabela 8 e Tabela 9 apresenta os valores de utility, por estado de EDSS, com e sem surtos, respectivamente.

Tabela 8. Utilidades – sem ocorrência de surtos.

Parâmetro	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
EMRR	0,77	0,72	0,64	0,57	0,49	0,49	0,45	0,44	0,20	-0,04

Tabela 9. Utilidades – com ocorrência de surtos.

Parâmetro	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
EMRR	0,68	0,63	0,55	0,48	0,40	0,40	0,44	0,44	0,20	-0,05

1.10 Dados de Custo

O modelo incluiu os seguintes custos médicos diretos relacionados a EMRR:

- Custo de tratamento com natalizumabe;
- Custo de monitoramento dos pacientes tratados;
- Custo de acompanhamento por estado de EDSS;
- Custo de manejo dos surtos relacionados a EM;
- Custo de manejo da LEMP.

Para a avaliação econômica adotou-se o preço de fábrica, com impostos (ICMS 18%), conforme a Tabela 10. Os custos unitários foram extraídos da lista de preços da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamento, com atualização de janeiro/2019. (16)

Não foi associado custo a terapia de plataforma, uma vez que este tratamento ocorre no SUS e não pode ser aplicado a perspectiva do SSS.

Tabela 10. Custo do medicamento.

Descrição	Apresentação	Custo unitário
Natalizumabe	300 mg/15 mL – 1 frasco-ampola	R\$ 5.189,19

O custo anual de tratamento com natalizumabe segue as orientações de bula, que recomenda uma administração a cada quatro semanas de 300 mg do medicamento, (17) resultando em um custo anual de R\$ 67.459.

Como já informado anteriormente, como o tratamento do braço comparador é iniciado no SUS, não são considerados custos das terapias de plataforma.

1.10.1 Custo de monitoramento

Os pacientes tratados com natalizumabe apresentam um custo adicional, anual, de monitoramento, que inclui exames clínicos necessários para a avaliação do estado de saúde do paciente, conforme a Tabela 11.

O detalhamento do custo de monitoramento com natalizumabe pode ser visto no ANEXO 1.

Tabela 11. Custo de monitoramento com natalizumabe.

Descrição	Custo anual
Ano 1	R\$ 1.165,76
Anos subsequentes	R\$ 518,16

1.10.2 Custo por estado de EDSS

Um custo adicional de acompanhamento, relacionado ao estado de EDSS em que se encontra o paciente, foi incorporado ao modelo. Este custo é independente do paciente estar ou não em tratamento. Estes custos foram definidos de acordo com microcusteio realizado a partir de dados do estudo de Kobelt *et al*, (15) que avaliou custos globais de acompanhamento relacionados ao estado de EDSS do paciente (internações, visitas a emergência, consultas, exames e medicação não relacionada ao tratamento da EM). (18) Os autores do estudo cederam,

gentilmente, a utilização de recursos coletada e, a partir dela, foi feito microcusteio sob a perspectiva do SSS, com base em custos divulgados na tabela CBHPM. Estes custos foram segmentados de acordo com o estado de EDSS em que se encontra o paciente.

Os custos anuais por EDSS estão apresentados na Tabela 12.

Tabela 12. Custo por EDSS.

EDSS	Custo anual
0-0,5	R\$ 0,00
1-3,5	R\$ 30.044,01
4-6,5	R\$ 44.365,64
7 ou mais	R\$ 51.314,47

1.10.3 Custo de LEMP

O custo da LEMP foi definido através de microcusteio. O padrão de uso de recursos foi definido através da opinião de especialistas. O custo por evento calculado foi de R\$ 7.055,53.

1.10.4 Custo de manejo dos surtos relacionados a EM

Da mesma forma que os custos de manejo da doença, o custo de tratamento dos surtos de EM foi definido com base em microcusteio a partir dos dados de utilização de recostos obtidos no estudo local de custo da doença realizado por Kobelt e colegas (12). O estudo mostra custos totais de manejo de surtos assumindo um valor médio de R\$ 13.901,34.

1.11 Resultados

Os resultados comparativos das estratégias alternativas de tratamento foram medidos pela razão de custo-efetividade incremental (RCEI). Esta é definida, pelas alternativas de tratamento específicas, como o custo adicional proporcionado pela tecnologia em análise dividido pelo ganho adicional em saúde alcançado pelo mesmo, conforme a Equação 1.

Equação 1. Definição da RCEI.

$$RCEI = \frac{\Delta \text{Custo}}{\Delta \text{Efetividade}}$$

O cenário base da análise apresenta os resultados do modelo para o desfecho avaliado (AVAQ), em um horizonte temporal de 20 anos.

Os resultados de custo-efetividade do tratamento com natalizumabe, em primeira linha, comparado ao natalizumabe, apenas em segunda linha (cenário atual do SSS) podem ser vistos na Tabela 13.

Tabela 13. Resultados de custo-efetividade.

	Cenário Proposto	Cenário atual	Incremental
Custo total	R\$ 898.408	R\$ 782.544	R\$ 115.863
AVAQ	5,81	4,36	1,45
RCEI (R\$ / AVAQ ganho)	R\$ 79.716		

AVAQ: anos de vida ajustados por qualidade; RCEI: Razão de custo-efetividade incremental.

A comparação entre o cenário proposto e o atual proporcionou um cenário de maior custo e maior efetividade, gerando uma RCEI de aproximadamente R\$ 80 mil por AVAQ ganho. Ao se adotar um limiar de disposição a pagar de três PIBs per capita, conclui-se que natalizumabe é custo-efetivo para o tratamento de pacientes com EMRRAA.

1.12 Análise de sensibilidade

Um importante elemento em um estudo econômico para a tomada de decisão é a quantificação da incerteza envolvida nos seus resultados e a identificação das variáveis que mais afetam esta incerteza.

A análise de sensibilidade probabilística considera a avaliação da variação de diversos parâmetros por vez.

A parametrização se deu por meio da atribuição de um DP de $\pm 20\%$ em relação ao valor utilizado no cenário base. Os dados de custo foram parametrizados por meio de uma distribuição gamma, já os dados dicotômicos (representados por percentual como, por exemplo, os *utilities*) foram parametrizados por meio da distribuição binomial. Já os HR através da distribuição log-normal. O uso das distribuições mencionadas e determinação de seus parâmetros foram definidos de acordo com as recomendações de Briggs *et al.*, para incorporação de incertezas nos parâmetros estimados no modelo de custo-efetividade. (19) A análise considerou 1.000 iterações.

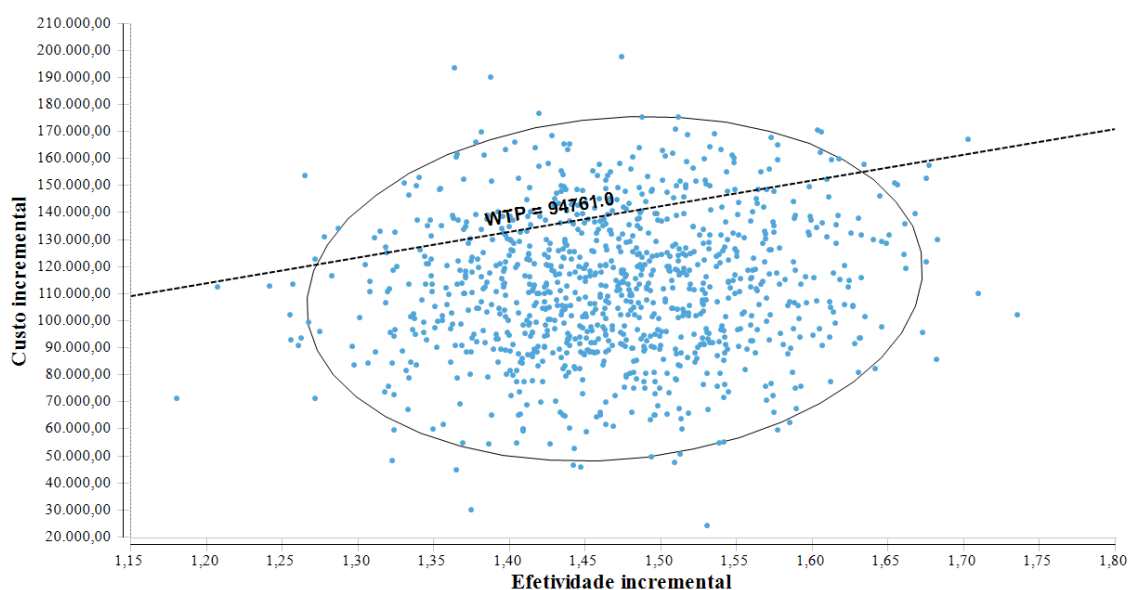


Figura 3. Resultado da análise de sensibilidade probabilística – Desfecho: AVAQ.

Considerando as simulações, 100% de todos os resultados se apresentaram no quadrante de maior eficácia e maior custo (Figura 3), o que suporta os resultados obtidos na análise determinística. Portanto, os resultados confirmam maior efetividade do uso de natalizumabe em primeira linha de tratamento, em EMRR altamente ativa, quando comparado ao uso exclusivo em segunda linha, com tratamento prévio com betainterferonas ou acetato de glatirâmer. A simulações, em sua grande maioria, também se encontram abaixo do limiar teórico de disposição a pagar de três PIBs per capita, ou seja, confirma-se que natalizumabe é custo-efetivo.

2 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hutchinson M, Kappos L, Calabresi PA, Confavreux C, Giovannoni G, Galetta SL, et al. The efficacy of natalizumab in patients with relapsing multiple sclerosis: Subgroup analyses of AFFIRM and SENTINEL. *J Neurol*. 2009;256(3):405–15.
2. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Miller DH, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. United States; 2006 Mar;354(9):899–910.
3. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Natalizumab for the treatment of adults with highly active relapsing–remitting multiple sclerosis. 2007.
4. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Esclerose Múltipla. 2018.
5. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Ciência-Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Teccnologia. Diretrizes Metodológicas: Estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde. Brasília: Ministério da Saúde; 2009. 152 p.
6. Alves J, Machado M. Cost-Utility Analysis of Natalizumab as First-Line Treatment of Highly-Active Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis in the Brazilian Public Healthcare System. *Value Heal* [Internet]. Elsevier; 2015 Nov 1;18(7):A878. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jval.2015.09.055>
7. 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):655–61.
8. Munari LM, Lovati R, Boiko A. Therapy with glatiramer acetate for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(4).
9. Comi G, Filippi M, Wolinsky JS. European/Canadian multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study of the effects of glatiramer acetate on magnetic resonance imaging--measured disease activity and burden in patients with relapsing multiple sclerosis. *European/Canadian Gla. Ann Neurol*. 2001 Mar;49(3):290–7.
10. Herndon RM, Rudick RA, Munschauer FE, Mass MK, Salazar AM, Coats ME, et al. Eight-year immunogenicity and safety of interferon beta-1a-Avonex® treatment in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2005;11(4):409–19.
11. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Tábua completa de mortalidade para o Brasil – 2016: Breve análise da evolução da mortalidade no Brasil. Rio de Janeiro: IBGE; 2017. 23 p.
12. Pokorski R. Long-term survival experience of patients with multiple sclerosis. *J Insur Med*. 1997;29(2):101–6.
13. Bloomgren G, Richman S, Hotermans C, Subramanyam M, Goelz S, Natarajan A, et al. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med*.

2012;366(20):1870–80.

14. Gani R, Giovannoni G, Bates D, Kemball B, Hughes S, Kerrigan J. Cost-effectiveness analyses of natalizumab (Tysabri) compared with other disease-modifying therapies for people with highly active relapsing-remitting multiple sclerosis in the UK. *Pharmacoeconomics*. 2008;26(7):617–27.
15. Kobelt G, Teich V, Cavalcanti M, Canzonieri AM. Burden and cost of multiple sclerosis in Brazil. *PLoS One*. 2019;14(1):e0208837.
16. Ministério da Saúde (Brasil). Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Listas de preços de medicamentos. 2019.
17. Biogen Idec Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda. Tysabri (natalizumab) [Bula]. 2017.
18. 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*. *BMC Health Services Research*; 2016;16(1):102.
19. Briggs A, Claxton K, Sculpher M. *Decision Modelling for Health Economic Evaluation*. New York: Oxford University Press; 2006. 237 p.