

Lidando com as lacunas da pesquisa clínica na esclerose múltipla: o uso da comparação indireta nas recomendações sobre o fingolimode no Sistema Único de Saúde

Dealing with the gaps in clinical research in multiple sclerosis: the use of indirect comparison for recommendations on fingolimod use in the Brazilian Public Health System

Desafios con las brechas en la investigación clínica de esclerosis múltiple: el uso de la comparación indirecta para recomendaciones sobre fingolimode en el Sistema Único de Salud

Ivan Ricardo Zimmermann¹, Paulo Gomes de Freitas²

Resumo

Relata-se aqui o estudo de comparação indireta sobre a eficácia e segurança dos fármacos natalizumabe e fingolimode, utilizado como subsídio pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec) em recomendações sobre o tratamento de esclerose múltipla. Foram selecionados quatro ensaios clínicos randomizados, sobre a forma remitente-recorrente da esclerose múltipla (n = 3.364), após buscas nas bases MEDLINE, CENTRAL e *Clinicaltrials.gov*. Foi adotada uma abordagem bayesiana, com a Análise de

Múltiplos Tratamentos (MTC), e uma abordagem frequentista, com o método de Bucher. Na eficácia, os modelos bayesianos apresentaram o natalizumabe como o melhor tratamento nos nove desfechos avaliados, com uma probabilidade média de 73,6% (amplitude: 52,7 a 95,6 %). Os desfechos relacionados à ausência de lesões apresentaram melhores resultados com o natalizumabe: *Odds Ratio* de 3,77 (IC 95%: 2,07 a 6,87) e 2,34 (IC 95%: 1,46 a 3,77), avaliados em T1-gadolínio e T2, respectivamente. Os desfechos de segurança avaliados não apresentaram significância estatística. As análises de sensibilidade com os potenciais modificadores de efeito não implicaram impactos substanciais sobre as estimativas. O natalizumabe parece ter benefícios iguais ou até superiores ao fingolimode em relação aos desfechos de eficácia na esclerose múltipla remitente-recorrente.

¹ Farmacêutico-bioquímico. MBA em Economia e Avaliação de Tecnologias em Saúde pela Fundação Instituto de Pesquisa Econômicas (Fipe), doutorando em Ciências da Saúde na Universidade de Brasília (Unb). Analista técnico de políticas sociais no Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde do Ministério da Saúde. E-mail: ivanzricardo@gmail.com

² Economista. Mestre em Economia e Finanças pela Queen Mary's University of London (QMUL). Consultor técnico especializado em Economia da Saúde no Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde do Ministério da Saúde. E-mail: pgdfreitas@gmail.com

Descritores: Esclerose Múltipla; Teorema de Bayes; Avaliação da Tecnologia Biomédica; Tomada de Decisões; Sistema Único de Saúde.

Abstract

In this article we describe the indirect comparison of the efficacy and safety of natalizumab and fingolimod used to support recommendations from the National Committee for Health Technology Incorporation (CONITEC) regarding the treatment of multiple sclerosis (MS). Four randomized clinical trials (RCTs) were included (n = 3,364) after searches in MEDLINE, CENTRAL and *Clinicaltrials.gov*. Meta-analyses adopting a Bayesian approach (Mixed Treatment Comparison - MTC), and a frequentist approach (Bucher's method) were conducted. The studies evaluated the relapsing-remitting form of MS and compared it mainly against placebo. In the Bayesian models, natalizumab was ranked the best treatment in the nine efficacy outcomes evaluated, with an average probability for being ranked the best treatment of 73.6 % (range: 52.7 to 95.6%). In the frequentist models, the outcomes related to the absence of lesions showed better results in the natalizumab arm: Odds Ratio of 3.77 (95% CI: 2.07 to 6.87) and 2.34 (95%

CI: 1.46 to 3.77) assessed with T1-gadolinium and T2, respectively. The safety outcomes evaluated were not statistically significant. The sensitivity analyses with potential effect modifiers did not change substantially the results. These indirect analyses indicate that natalizumab seems to have equal or superior efficacy compared to fingolimod in MS.

Keywords: Multiple Sclerosis; Bayes Theorem; Technology Assessment, Biomedical; Decision Making; Unified Health System.

Resumen

Se relata aquí el estudio de comparación indirecta sobre la eficacia y seguridad de los fármacos natalizumab y fingolimod, utilizado como subsidio por la Comisión Nacional de Incorporación de Tecnologías en el Sistema Único de Salud (CONITEC) en recomendaciones sobre el tratamiento de esclerosis múltiple. Fueron seleccionados cuatro ensayos clínicos randomizados, bajo la forma remitente-recurrente de la esclerosis múltiple (n = 3.364), tras búsquedas en las bases MEDLINE, CENTRAL y *Clinicaltrials.gov*. Se adoptó un abordaje bayesiano, con el Análisis de Múltiples Tratamientos (MTC), y un abordaje frecuentista, con

el método de Bucher. En la eficacia, los modelos bayesianos presentaron onalizumabe como el mejor tratamiento en los nueve resultados evaluados, con una probabilidad media de 73,6% (amplitud: 52,7 a 95,6%). Los desenlaces relacionados con la ausencia de lesiones presentaron mejores resultados con el natalizumabe: *Odds Ratio* de 3,77 (IC 95%: 2,07 a 6,87) y 2,34 (IC 95%: 1,46 a 3,77), evaluados en T1-gadolinio y T2, respectivamente. Los resultados de seguridad evaluados no presentaron significancia estadística. Los análisis de sensibilidad con los potenciales modificadores de efecto no implicaron impactos sustanciales sobre las estimativas. El natalizumabe parece tener beneficios iguales o hasta superiores al fingolimode con relación a los resultados de eficacia en la esclerosis múltiple remitente-recurrente.

Descriptor: Esclerosis Múltiple; Teorema de Bayes; Evaluación de la Tecnología Biomédica; Toma de Decisiones; Sistema Único de Salud.

Introdução

A esclerose múltipla (EM), doença autoimune crônica que afeta o sistema nervoso central, é comum em adultos jovens, predominante entre mulheres, com evolução progressiva.⁽¹⁾ No Brasil, sua taxa de prevalência é de

aproximadamente 15 casos por cada 100.000 habitantes.^(2,3)

O diagnóstico é baseado nos Critérios de McDonald revisados⁽⁴⁾, sendo o diagnóstico diferencial bastante amplo e complexo. Tendo sua forma mais comum a esclerose múltipla do tipo remitente-recorrente,⁽¹⁾ o quadro clínico se manifesta, na maioria das vezes, por ataques agudos (surto), podendo entrar em remissão de forma espontânea ou com o uso de corticosteroides (pulsoterapia). Os sintomas mais comuns são neurite óptica, paresia ou parestesia de membros, disfunções da coordenação e equilíbrio, mielites, disfunções esfinterianas e disfunções cognitivo-comportamentais, de forma isolada ou em combinação.^(1,4)

No ano de 2013, ocorreram discussões no âmbito da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias em Saúde (Conitec) avaliando a possibilidade da inclusão do fármaco fingolimode no arsenal terapêutico da esclerose múltipla no SUS.⁽⁵⁾ Até então, de acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de esclerose múltipla vigente à época (Portaria SAS/MS nº 493, de 23 de setembro de 2010), constavam disponíveis no Sistema Único de Saúde (SUS) para uso

em nível ambulatorial, uma gama de agentes, como a betainterferona, o glatirâmer e o natalizumabe.

O medicamento fingolimode, de nome comercial GilenyaTM, foi um dos primeiros medicamentos orais a demonstrar benefícios na esclerose múltipla em ensaios clínicos. Sua atividade é mediada pelo bloqueio de receptores nas células T (esfingosina-1-fosfato), o que limita a saída dessas células dos gânglios linfáticos para o cérebro e medula, convergindo na redução da atividade inflamatória e de seus danos.⁽⁶⁾ Todavia, apesar das claras vantagens do uso oral em relação às demais tecnologias disponíveis, incertezas sobre o balanço geral entre danos e benefícios potenciais desse medicamento, postergaram sua recomendação. Tal discussão ganhou força não apenas a partir dos dados dos próprios ensaios clínicos, como também com o surgimento de relato de casos e seguimento pós-uso sugerindo um risco aumentado da incidência de bradicardia nas primeiras horas de uso do medicamento.^(7,8)

Buscando alternativas ao seu uso em primeira linha, questionou-se a possibilidade de inclusão do fingolimode na mesma linha de tratamento do medicamento injetável natalizumabe, ou seja, em casos

refratários, tanto às betainterferonas quanto ao glatirâmer. Para tanto, a ausência de estudos que comparassem diretamente tais tecnologias fundamentou a necessidade de uma comparação indireta, a qual fez parte das informações de suporte para as recomendações sobre o fingolimode no SUS. Com base na comparação indireta, entre outras informações disponíveis posteriormente à Consulta Pública do referido tema, houve a decisão por não recomendar a incorporação do fingolimode para a primeira e segunda linha do tratamento da esclerose múltipla, mas sim para a terceira linha de tratamento, ou seja, entre outros condicionantes, para pacientes com esclerose múltipla na forma remitente-recorrente que apresentem falha ao uso de betainterferona e de glatirâmer, que não estejam aptos ao uso do natalizumabe, além de não possuírem contraindicações ao uso do fingolimode.⁽⁵⁾

Assim, tendo-se demonstrado um subsídio de extremo valor e um exemplo claro da aplicação das estratégias de comparação indireta como subsídio às decisões em saúde no SUS, o presente artigo traz o relato completo do referido estudo realizado pelo Departamento de Gestão e

Incorporação de Tecnologias em Saúde,
do Ministério da Saúde.

Objetivos

Realizar estudo de comparação indireta sobre a eficácia e segurança dos fármacos natalizumabe e fingolimode para o tratamento de esclerose múltipla.

Métodos

Busca de evidências

Devido à escassa disponibilidade de ensaios clínicos, descrita por meio de buscas prévias, a presente busca por evidências tomou por base a recuperação de ensaios clínicos randomizados (ECR) na base de dados MEDLINE e nas bases de registros CENTRAL e Clinicaltrials.gov. Para tanto, foram utilizadas as combinações de termos e filtros ("fingolimod" OR "natalizumab") AND ("Multiple Sclerosis"[Mesh] AND (Therapy/Narrow[filter])), no MEDLINE, e ("fingolimod" OR "natalizumab") AND ("Multiple Sclerosis"), nas bases CENTRAL e Clinicaltrials.gov.

Quadro 1- critérios de seleção das evidências com base em pergunta estruturada

População	Pacientes com esclerose múltipla
Intervenção	Monoterapia com fingolimode ou natalizumabe
Comparação	Placebo ou tratamentos ativos disponíveis no Brasil
Desfechos	Em longo prazo (≥ 1 ano): Incidência de surtos, piora ou ocorrência de novas lesões, aumento de incapacidade, descontinuação, efeitos adversos.

Nas discussões prévias, constatou-se a disponibilidade de ensaios clínicos com tempo de seguimento relativamente longo (≥ 1 ano), sendo esse um dos critérios adotados na seleção dos estudos com o intuito de afastar o viés de detecção de seguimentos curtos. Quanto aos desfechos, foi dada preferência àqueles de caráter dicotômico em vez da taxa anualizada de surto, comumente adotada como desfecho primário nos estudos clínicos, mas que possui pouca aplicabilidade clínica e interpretação complexa, sobretudo em uma visão centrada na perspectiva dos pacientes.⁽⁹⁾ Apesar disso, os desfechos contínuos relacionados ao número de lesões também foram considerados por sua relação menos indireta com os objetivos do tratamento da esclerose múltipla. Dessa forma, a partir dos registros recuperados nas bases, foram selecionados estudos com base nos critérios relacionados à pergunta de pesquisa (**Quadro 1**).

Tipo de estudo	Ensaio clínico randomizado (ECR)
-----------------------	----------------------------------

A partir dos estudos selecionados, foram extraídos os dados brutos dos desfechos disponíveis em uma planilha de dados (Microsoft Excel®). Quando os dados brutos não estavam disponíveis, mas apenas suas medidas relativas (frequência em porcentagem, por exemplo), a extração foi comparada com a extração de revisões semelhantes disponíveis, como a publicada por Pucci (2011).⁽¹⁰⁾

Análise estatística

Para os desfechos dicotômicos, os dados foram tratados como intenção-de-tratar, ou seja, a análise foi baseada no número total de participantes aleatoriamente alocados nos tratamentos, independentemente de como foram analisados os dados nos relatos originais. Em uma abordagem conservadora, os dados ausentes foram considerados como “não respondentes”. Já para os desfechos contínuos, as análises foram realizadas apenas com os dados disponíveis, de modo a não enviesar as medidas de dispersão (desvio-padrão) ao extrapolá-las para as amostras completas dos estudos.⁽¹¹⁾

Em se tratando de comparações indiretas, fontes de vieses potenciais suportam a recomendação de não realizar uma comparação indireta bruta (*näive*), isto é, realizar uma comparação indireta entre tratamentos com base apenas nos respectivos resultados absolutos.⁽¹²⁾ Como exemplo, poder-se-ia tentar comparar indiretamente o tratamento A e B, tendo sido ambos testados contra C (placebo), dizendo que tratamento A é melhor que B, pois a o risco de infarto foi de 35% com A, contra 45% em B. Todavia, essa comparação não subtrai a porção do resultado relativa ao efeito placebo, assim como características basais dos pacientes, ou seja, “quebra” a randomização e despreza os fatores que seriam controlados por ela. Assim, essa quebra da randomização implica sérias limitações em sua interpretação, sendo necessária a adoção de modelos mais adequados.

Para orientar a construção dos possíveis modelos de comparação indireta, foram consultadas as orientações e ferramentas sugeridas pelo grupo específico de métodos da Colaboração Cochrane: *The Comparing*

Multiple Interventions Methods Group

(Acesso em: <http://cmimg.cochrane.org>). Além disso, foram consultadas diretrizes sobre comparações indiretas de Agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde e entidades relacionadas.⁽¹³⁻¹⁶⁾ A partir disso, foram construídos, preferencialmente, modelos de comparação pela abordagem bayesiana, devido, principalmente à sua vantagem de permitir a construção de rankings dos tratamentos avaliados. Todavia, também foram realizadas comparações pela abordagem frequentista, devido à sua interpretação mais difundida, além, é claro, do potencial aumento da confiança nas estimativas com a disponibilidade de múltiplos modelos.

Análise de Múltiplos Tratamentos

Com os dados extraídos dos ECR, as primeiras meta-análises foram realizadas pelo método de Análise de Múltiplos Tratamentos (MTC), com auxílio do software livre GeMTC, versão 0.14.3 (disponível em: <http://drugis.org/mtc>).⁽¹⁷⁾ Tal ferramenta disponibiliza a mesma linguagem dos softwares BUGS e JAGS, todavia, com uma interface gráfica e automatizada de manipulação fácil e rápida. Sua análise é construída em um modelo bayesiano hierárquico de efeito randômico

Lidando com as lacunas da pesquisa clínica...

acoplado a simulações de Cadeias de Markov via Monte Carlo (MCMC). Como padrão, para cada desfecho analisado, foram realizadas simulações em quatro cadeias independentes, com 20.000 iterações de adaptação e, após, 50.000 novas interações em cada cadeia. Em seguida, foi avaliada a convergência das cadeias por meio do método descrito por Brooks (1998)⁽¹⁸⁾, adotando-se o critério de aceitar a convergência quando o índice *Potential Scale Reduction Factor* (PSRF) estivesse dentro do intervalo de 1,0 a 1,05. Na ausência de convergência, novas cotas de 50.000 iterações foram realizadas até que fosse alcançada a convergência. Os critérios de convergência também foram adotados na inspeção visual dos gráficos tempo-dependentes de variância (intra e inter-cadeias) e PSRF disponibilizados pelo GeMTC.⁽¹⁸⁾

Para os desfechos dicotômicos, os modelos construídos pelo GeMTC assumem distribuições binárias e suas consequentes transformações logarítmicas pela função logit, a qual resulta em uma distribuição Normal dos efeitos relativos. Já os desfechos contínuos são tratados como média e distribuição normal, sendo, para tanto, necessária a adoção de escalas comparáveis ou padronizadas entre os

estudos. No que diz respeito às informações *a priori*, um requisito¹ do Teorema de Bayes⁽¹⁹⁾, os modelos adotaram como padrão distribuições cétricas ou pouco informativas (ex: estimativa pontual nula dos efeitos relativos e ampla variância), de modo que as informações *priori* fossem dominadas pelos dados extraídos das evidências (verossimilhança) no resultado final (*posteriori*). Informações sobre as demais distribuições e padrões adotados (ex: valores iniciais das cadeias) pelo GeMTC estão descritos em Valkenhoef (2012)⁽¹⁷⁾.

Tendo o modelo atingido a convergência, foram calculadas as estimativas de efeito relativo de cada tratamento, sendo por meio de *Odds Ratio* (OR) nos desfechos dicotômicos e por meio de Diferenças Médias nos desfechos contínuos, além dos respectivos Intervalos de Credibilidade de 95% (ICr 95%)². Além disso, tendo disponível a distribuição de probabilidade dos efeitos relativos de cada comparação, foram calculadas as probabilidades de cada tratamento ser a

melhor intervenção dentre os comparadores e estabelecidas as devidas posições de cada tratamento (*ranking*).

Por fim, os modelos assumem um importante pressuposto de coerência e consistência, ou seja, os estudos são realizados em condições intercambiáveis e a comparação direta é consistente com a comparação indireta entre os mesmos tratamentos. Para tanto, todos os potenciais modificadores de efeitos foram avaliados qualitativamente entre os estudos com o intuito de preservar suas comparabilidades, sobretudo, buscando semelhanças entre o tempo de seguimento, posologias, condições clínicas dos pacientes e desenhos de estudo. Na suspeita de interferências, foram realizadas análises de sensibilidade com os respectivos subgrupos e estudos.

Análise indireta de Bucher

Com o intuito de comparações pela abordagem frequentista, dada a sua maior proximidade com os métodos mais difundidos na Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS), foram realizadas comparações entre o fingolimode e o natalizumabe pelo Método de Bucher⁽²⁰⁾. De forma resumida, tal método permite uma comparação indireta por meio de

¹ Os modelos bayesianos expressam seus resultados nas chamadas distribuições *posteriori*, a qual é calculada com base em distribuições *priori* e dados das evidências (verossimilhança).

² Semelhante ao Intervalo de Confiança, o Intervalo de Credibilidade expressa a precisão de uma estimativa, todavia, com a vantagem de conter uma distribuição dos valores possíveis.

transformações logarítmicas das diferenças dos efeitos relativos entre variados tratamento e um comparador comum (ex: placebo). Tal estratégia possui o intuito de preservar a randomização, ao não lidar com as estimativas brutas, mas sim, suas diferenças relativas.⁽¹⁵⁾ Para tanto, foi utilizada a ferramenta *ITC (Indirect Treatment Comparison) Program* (disponível em: <http://www.cadth.ca>).

Quando necessário, para alimentar o ITC com as análises pareadas, foram realizadas meta-análises dos tratamentos coincidentes por meio de OR (desfechos dicotômicos) ou Diferenças Médias (desfechos contínuos), adotando-se modelos de efeitos aleatórios, com auxílio do software RevMan, versão 5.2 (disponível em: <http://ims.cochrane.org/revman>). Os resultados das comparações indiretas também foram avaliados por meio de OR ou Diferenças Médias com seus respectivos Intervalos de Confiança de 95% (IC 95%).

Devido ao complicador de a análise pelo método de Bucher ser necessariamente pareada, o que torna mais complexa sua construção com mais de três braços, foram avaliados somente os desfechos relevantes de longo seguimento (2 anos), como a

incidência de surto, número de lesões e efeitos adversos graves, além de adotada apenas a comparação com a dose do fingolimode que tem apresentado melhor relação de eficácia e segurança (0,5 mg) e o medicamento natalizumabe. Mais uma vez, a similaridade entre os estudos é assumida (pressuposto de coerência), sendo crucial que eles sejam comparáveis quanto aos potenciais modificadores de efeito.

Resultados

Busca de evidências

Com base na estratégia descrita, a busca por evidências recuperou um total de 247 estudos potencialmente relevantes (MEDLINE = 52, CENTRAL = 94 e Clinicaltrials.gov = 101). Destes, com base nos critérios de seleção, apenas quatro ECR foram incluídos: AFFIRM⁽²¹⁾, TRANSFORMS⁽²²⁾, FREEDOMS^(23,24) e FREEDOMS II⁽²⁵⁾. Esses estudos, refletindo um total de 4.589 pacientes, avaliaram a forma remitente-recorrente da esclerose múltipla, sendo que dois compararam o fingolimode contra placebo⁽²³⁻²⁵⁾, um comparou o fingolimode contra a betainterferona⁽²²⁾ e um comparou o natalizumabe contra placebo⁽²¹⁾.

Pela falta de uma publicação completa, como um artigo científico, parte dos dados das características basais do estudo FREEDOMS II⁽²⁵⁾ e informação sobre o uso prévio de medicamentos modificadores da doença disponíveis (betainterferona, glatirâmer e natalizumabe) foram extraídos de resumos apresentados em congressos^{1,2} e artigos secundários^(26,27), recuperados por uma busca adicional não sistemática. Um resumo dos dados disponíveis das características basais dos estudos incluídos e seus participantes é apresentado no **Quadro 2**.

Apesar de ser incluído no modelo completo ao não apresentar diferenças potenciais em relação ao nível de incapacidade, frequência de surtos e lesões, a retirada do estudo FREEDOMS II⁽²³⁾ foi objeto de análise de sensibilidade devido à diferença do tempo de doença e proporção de uso prévio de outros medicamentos. Da mesma forma, os dados do estudo AFFIRM foram os mais divergentes,

tendo incluído aproximadamente 90% de pacientes sem uso prévio de medicamentos modificadores da doença contra uma média próxima de 43% nos braços do fingolimode (0,5 mg). Dos indivíduos que fizeram uso prévio, a maioria fez uso de betainterferona. Dessa forma, suportando a hipótese de que essa proporção maior de pacientes virgens de tratamento pudesse aumentar a magnitude do efeito do natalizumabe, foram realizadas análises de sensibilidade penalizando seus efeitos com um desconto arbitrário de 10% e 30%, tanto sobre as diferenças de risco e de médias obtidas do estudo AFFIRM. Em relação aos demais modificadores de efeito, como pode ser observado no Quadro 2, a estratificação dos grupos de acordo com os medicamentos, doses utilizadas e tempo de seguimento foi considerada adequada para permitir o pressuposto da similaridade e, assim, realizar as comparações em cada desfecho.

¹ Agius M et al. Fingolimod Efficacy and Safety vs Placebo: Phase 3 FREEDOMS II Study. CMSC ACTRIMS, Orlando, Estados Unidos, Junho, 2013.

² Calabresi PA et al. Efficacy and safety of fingolimod versus placebo: Primary outcomes from the phase 3 FREEDOMS II study in patients with relapsing–remitting multiple sclerosis. ECTRIMS, Lyon, França, Outubro, 2012.

Quadro 2. Resumo das características basais dos estudos e pacientes incluídos nas metanálises de comparação indireta.

Estudo	AFFIRM		TRANSFORMS			FREEDOMS			FREEDOMS II		
	Delineamento (amostra)	Ensaio clínico controlado, aleatório, duplo-cego, multicêntrico (n = 942)		Ensaio clínico controlado, aleatório, duplo-cego, multicêntrico (n = 1.292)			Ensaio clínico controlado, aleatório, duplo-cego, multicêntrico (n = 1.272)			Ensaio clínico controlado, aleatório, duplo-cego, multicêntrico (n = 1.083)	
Tempo de seguimento	24 meses		12 meses			24 meses			24 meses		
Grupos (amostra)	natalizumabe 300 mg (n = 627)	Placebo (n = 315)	fingolimode 1,25 mg (n = 426)	fingolimode 0,5 mg (n = 431)	betainterferona 1a, 30 µg (n = 435)	fingolimode 1,25 mg (n = 429)	fingolimode 0,5 mg (n = 425)	Placebo (n = 418)	fingolimode 1,25 mg (n = 370)	fingolimode 0,5 mg (n = 358)	placebo (n = 355)
Idade (média ± DP)	35,6 ± 8,5	36,7 ± 7,8	35,8 ± 8,4	36,7 ± 8,8	36,0 ± 8,3	37,4 ± 8,9	36,6 ± 8,8	37,2 ± 8,6	40,9 ± 8,9	40,6 ± 8,4	40,1 ± 8,4
Sexo feminino (%)	72	67	69	65	68	69	70	71	76	77	81
Surtos no último ano (média ± DP)	1,5 ± 0,9	1,5 ± 0,8	1,5 ± 0,9	1,5 ± 1,2	1,5 ± 0,8	1,5 ± 0,8	1,5 ± 0,8	1,4 ± 0,7	1,5 ± 1,0	1,4 ± 0,9	1,5 ± 0,9
Anos desde os primeiros sintomas (média ± DP)	5,0 ^a	6,0 ^a	7,3 ± 6,0	7,5 ± 6,2	7,4 ± 6,3	8,4 ± 6,9	8,0 ± 6,6	8,1 ± 6,4	10,8 ± 8,2	10,4 ± 8,0	10,6 ± 7,9
Escore EDSS (média ± DP)	2,3 ± 1,2	2,3 ± 1,2	2,21 ± 1,2	2,24 ± 1,3	2,19 ± 1,3	2,4 ± 1,4	2,3 ± 1,3	2,5 ± 1,3	2,4 ± 1,3	2,4 ± 1,3	2,4 ± 1,3
Lesões em T1-gadolinio (média ± DP)	2,2 ± 4,7	2,0 ± 4,8	1,49 ± 4,77	0,98 ± 2,81	1,06 ± 2,80	1,8 ± 4,7	1,6 ± 5,6	1,3 ± 2,9	1,3 ± 3,6	1,3 ± 3,4	1,2 ± 3,2
Pacientes sem uso prévio MMD (%)	91,5	91,7	41,5	44,8	43,7	60,4	57,4	59,6	22	26	27

Nota: DP = Desvio Padrão; = Medicamentos modificadores da doença. ^a Mediana de duração da doença

De acordo com o desfecho e tempo de seguimento avaliado, o diagrama de comparações pode assumir uma das duas formas representadas na

Figura 1, a qual reflete as principais relações possíveis com base nas evidências disponíveis.

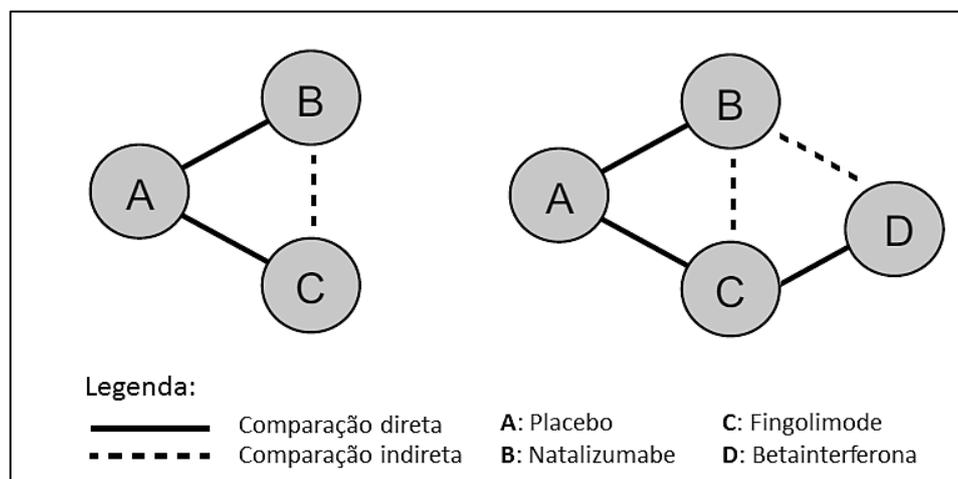


Figura 1 - diagrama das principais relações de comparações possíveis com as evidências disponíveis.

Análise de Múltiplos Tratamentos

Nas análises pelos modelos bayesianos, a convergência foi alcançada com uma única simulação de 50.000 iterações em todas as cadeias de MCMC. De acordo com os rankings produzidos, o natalizumabe se apresentou como o melhor tratamento nos nove desfechos de eficácia avaliados, com uma probabilidade média de ser o melhor tratamento de 73,6% (amplitude: 52,7 a 95,6 %).

Dentre os desfechos dicotômicos de eficácia, como pode ser observado na **Tabela 1**, apesar de alguns intervalos

limiares, nenhuma das comparações do fingolimode contra o tratamento de referência natalizumabe apresentaram um ICr 95% com significância estatística*. Todavia, no que diz respeito à produção dos rankings, o natalizumabe se apresentou como o melhor tratamento em todas as comparações dos seis desfechos, tendo apresentado uma probabilidade média de ser o melhor tratamento de 75,4 %, variando de 52,7 % a 95,6 % .

* Intervalos de credibilidade que não englobam valores referentes à equivalência dos tratamentos, ou seja, OR = 1,0.

Tabela 1. Sumário das análises bayesianas em desfechos dicotômicos de eficácia na esclerose múltipla remitente-recorrente.

Desfecho	Intervenção	Odds Ratio (ICr 95%)	Probabilidade de ser o melhor tratamento (%)	Ranking
Ausência de surto (1 ano) ^{a,b,c}	Natalizumabe (300 mg)	1,00 (Referência)	52,7	1°
	Fingolimode (0,5 mg)	0,94 (0,15 a 5,44)	40,6	2°
	Betainterferona 1a (30 µg)	0,47 (0,05 a 3,97)	6,1	3°
	Placebo	0,38 (0,11 a 1,36)	< 0,1	4°
Ausência de surto (2 anos) ^{a,c,d}	Natalizumabe (300 mg)	1,00 (Referência)	68,7	1°
	Fingolimode (0,5 mg)	0,83 (0,20 a 3,32)	31,0	2°
	Placebo	0,33 (0,10 a 1,01)	< 0,1	3°
Ausência de progressão de incapacidade (2 anos) ^{a,c,d}	Natalizumabe (300 mg)	1,00 (Referência)	95,6	1°
	Fingolimode (0,5 mg)	0,11 (0,01 a 1,70)	3,5	2°
	Placebo	0,08 (0,01 a 0,80)	< 0,1	3°
Ausência de lesões em T1-gadolínio (1 ano) ^{a,b,c}	Natalizumabe (300 mg)	1,00 (Referência)	76,6	1°
	Fingolimode (0,5 mg)	0,25 (0,01 a 21,93)	12,2	2°
	Betainterferona 1a (30 µg)	0,13 (0,01 a 30,47)	10,3	3°
	Placebo	0,08 (0,01 a 1,98)	< 0,1	4°
Ausência de lesões em T1-gadolínio (2 anos) ^{a,c}	Natalizumabe (300 mg)	1,00 (Referência)	78,8	1°
	Fingolimode (0,5 mg)	0,26 (0,00 a 23,53)	20,1	2°
	Placebo	0,08 (0,00 a 1,81)	< 1,0	3°
Ausência de lesões em T2 (2 anos) ^{a,c}	Natalizumabe (300 mg)	1,00 (Referência)	79,9	1°
	Fingolimode (0,5 mg)	0,26 (0,00 a 20,98)	18,8	2°
	Placebo	0,08 (0,01 a 1,88)	< 1,0	3°

Nota: ICr = Intervalo de Credibilidade. ^a Dados do estudo AFFIRM; ^b Dados do estudo TRASFORMS; ^c Dados do estudo FREEDOMS; ^d Dados do estudo FREEDOMS II.

Em relação às análises pelos modelos bayesianos dos desfechos contínuos de eficácia (**Tabela 2**), excetuando-se as comparações contra placebo, em nenhum dos desfechos houve comparações com significância estatística*. Novamente, a produção dos rankings apresentou o natalizumabe como o melhor tratamento em todas as comparações dos três desfechos com uma probabilidade média de ser o melhor tratamento de 70,2 %, variando de 61,0 % a 79,1 %.

Para a análise dos desfechos de segurança, apenas dados de descontinuação e efeitos adversos estavam disponíveis para comparação. Contudo, os dados dos estudos originais (contra placebo) possuíam pouco poder e, conseqüentemente, não havia significância estatística da diferença nestes desfechos. Pelo motivo de essa imprecisão ser ainda mais abalada com as distribuições cétricas dos modelos bayesianos, suas análises poderiam convergir em informações pouco úteis e pouco confiáveis. Dessa forma, os desfechos de segurança disponíveis foram avaliados apenas pelo método

Lidando com as lacunas da pesquisa clínica...

frequentista, sendo descartados nas análises bayesianas.

A análise de sensibilidade excluindo os resultados do estudo FREDDOMS II não modificou os rankings obtidos, apenas implicou aumento de imprecisão dos Intervalos de Credibilidade, que não abalou as direções dos efeitos. Ao abandonar a análise por intenção de tratar nos desfechos onde esta foi assumida, ou seja, não adotada no estudo original (ausência de lesões em T1 e em T2)[†], nenhum dos rankings foi abalado. A inclusão dos dados da betainterferona mesmo em desfechos de 2 anos (os quais não foram avaliados em 2 anos nos estudos da betainterferona) também não resultou em alterações nos rankings, todavia, por uma medida conservadora, exceto nos desfechos de segurança, a betainterferona foi mantida apenas nos desfechos de seguimento de 1 ano. Por fim, ao penalizar os efeitos do natalizumabe em 10%, nenhum dos rankings teve uma alteração importante. Já com uma penalização de 30%, apenas o desfecho de ausência de surto teve uma inversão do ranking em favor do fingolimode (70% Vs. 30%), com os demais rankings sem alterações.

* Intervalos de credibilidade que não englobam valores referentes à equivalência, ou seja, Diferença Média = 0,0.

[†] Para melhores esclarecimentos, favor consultar o Glossário disponível no Apêndice A.

Tabela 2. Sumário das análises bayesianas em desfechos contínuos de eficácia na esclerose múltipla remitente-recorrente.

Desfecho	Intervenção	Diferença média (ICr 95%)	Probabilidade de ser o melhor tratamento (%)	Ranking
Número de lesões em T1-gadolínio (1 ano) ^{a,b,c}	Natalizumabe (300 mg)	0,00 (Referência)	61,0	1°
	Fingolimode (0,5 mg)	0,29 (-1,85 a 2,46)	22,9	2°
	Betainterferona 1a (30 µg)	0,56 (-2,06 a 3,17)	15,6	3°
	Placebo	1,19 (-0,32 a 2,76)	< 1,0	4°
Número de lesões em T1-gadolínio (2 anos) ^{a,c,d}	Natalizumabe (300 mg)	0,00 (Referência)	70,4	1°
	Fingolimode (0,5 mg)	0,24 (-1,21 a 1,63)	29,4	2°
	Placebo	1,10 (-0,08 a 2,27)	< 0,1	3°
Número de lesões em T2 (2 anos) ^{a,c,d}	Natalizumabe (300 mg)	0,00 (Referência)	79,1	1°
	Fingolimode (0,5 mg)	2,32 (-8,52 a 12,88)	20,8	2°
	Placebo	9,31 (0,34 a 18,11)	< 0,1	3°

Nota: ICr = Intervalo de Credibilidade. ^a Dados do estudo AFFIRM; ^b Dados do estudo TRASFORMS; ^c Dados do estudo FREEDOMS; ^d Dados do estudo FREEDOMS II

Análise indireta de Bucher

O fingolimode na dose de 0,5 mg foi o braço adotado na comparação com o natalizumabe em relação ao comparador comum placebo. Tendo as análises de sensibilidade dos modelos bayesianos demonstrado pouca interferência das diferenças entre as populações estudadas, em todas as análises pelo método de Bucher foram mantidos os dados do estudo FREEDOMS II e não houve penalização dos efeitos do natalizumabe. Os dados do FREEDOMS e do FREEDOMS II, quando disponíveis para o mesmo desfecho, foram combinados em meta-análises. Apesar de não ter sido identificada heterogeneidade estatística relevante na maioria das comparações ($I^2 < 10\%$, $p > 0,10$), exceto pelos desfechos de efeitos adversos graves (I^2 : 62%, $p = 0,10$), descontinuação por efeito adverso (I^2 : 47%, $p = 0,17$) e descontinuação do estudo (I^2 : 37%, $p = 0,21$), foi assumido um caráter conservador ao adotar o efeito aleatório em todas as meta-análises.

Em relação aos desfechos dicotômicos de eficácia relacionados à

incidência de surtos e de progressão de incapacidade, os dados reproduziram a ausência de significância estatística apresentada nos modelos bayesianos (**Tabela 3**). Todavia, houve uma diferença significativa em favor do natalizumabe nos desfechos de Ausência de lesões em T1-gadolínio (2 anos), com um OR de 3,77 (IC 95%: 2,07 a 6,87) e Ausência de lesões em T2 (2 anos), com um OR de 2,34 (IC 95%: 1,46 a 3,77). Além disso, uma análise adicional que foi possível pelo método de Bucher, diz respeito ao *Hazard ratio* (HR) de progressão de incapacidade (confirmada em 3 meses), a qual obteve o resultado de 0,83 (IC 95%: 0,54 a 1,3), sem significância estatística. Já os desfechos contínuos de eficácia, relacionados às diferenças médias de números de lesões, não obtiveram significância estatística na comparação indireta (**Tabela 4**).

Consistente com os dados primários dos estudos, nenhum dos desfechos de segurança avaliados pelo método de Bucher obteve precisão suficiente para alcançar significância estatística nas comparações indiretas (**Tabela 5**).

Tabela 3. Sumário das análises frequentistas em desfechos dicotômicos de eficácia na esclerose múltipla remitente-recorrente

Desfecho	Intervenção	Odds Ratio (IC 95%) – direto	Odds Ratio (IC 95%) – indireto^d
Ausência de surto (2 anos) ^{a,b,c}	Natalizumabe (300 mg)	3,04 (2,29 a 4,03)	1,50 (1,00 a 2,24)
	Fingolimode (0,5 mg)	2,54 (2,05 a 3,17)	1,00 (Referência)
	Placebo	1,00 (Referência)	NA
Ausência de progressão de incapacidade (2 anos) ^{a,b,c}	Natalizumabe (300 mg)	1,79 (1,34 a 2,40)	1,35 (0,92 a 1,96)
	Fingolimode (0,5 mg)	1,33 (1,05 a 1,69)	1,00 (Referência)
	Placebo	1,00 (Referência)	NA
Ausência de lesões em T1-gadólíneo (2 anos) ^{a,b}	Natalizumabe (300 mg)	12,41 (7,38 a 20,84)	3,77 (2,07 a 6,87)
	Fingolimode (0,5 mg)	3,29 (2,44 a 4,44)	1,00 (Referência)
	Placebo	1,00 (Referência)	NA
Ausência de lesões em T2 (2 anos) ^{a,b}	Natalizumabe (300 mg)	7,88 (5,55 a 11,19)	2,34 (1,46 a 3,77)
	Fingolimode (0,5 mg)	3,36 (2,45 a 4,63)	1,00 (Referência)
	Placebo	1,00 (Referência)	NA

Nota: IC = Intervalo de Confiança; NA = Não se aplica; ^a Dados do estudo AFFIRM; ^b Dados do estudo FREEDOMS; ^c Dados do estudo FREEDOMS II; ^d Método de Bucher.

Tabela 4. Sumário das análises frequentistas em desfechos contínuos de eficácia na esclerose múltipla remitente-recorrente

Desfecho	Intervenção	Diferença média (IC 95%) – direto	Diferença média (IC 95%) – indireto^d
Número de lesões em T1-gadolínio (2 anos) ^{a,b,c}	Natalizumabe (300 mg)	-1,10 (-1,54 a -0,66)	-0,21 (-0,70 a 0,28)
	Fingolimode (0,5 mg)	-0,89 (-1,11 a -0,66)	0,00 (Referência)
	Placebo	0,00 (Referência)	NA
Número de lesões em T2 (2 anos) ^{a,b,c}	Natalizumabe (300 mg)	-9,10 (-10,98 a -7,22)	-2,08 (-4,67 a 0,51)
	Fingolimode (0,5 mg)	-7,02 (-8,24 a -5,79)	0,00 (Referência)
	Placebo	0,00 (Referência)	NA

Nota: IC = Intervalo de Confiança; NA = Não se aplica; ^a Dados do estudo AFFIRM; ^b Dados do estudo FREEDOMS; ^c Dados do estudo FREEDOMS II; ^d Método de Bucher

Tabela 5. Sumário das análises frequentistas em desfechos de segurança na esclerose múltipla remitente-recorrente

Desfecho	Intervenção	Odds Ratio (IC 95%) – direto	Odds Ratio (IC 95%) – indireto^d
Descontinuação do estudo ^{a,b,c}	Natalizumabe (300 mg)	0,75 (0,47 a 1,18)	1,09 (0,62 a 1,89)
	Fingolimode (0,5 mg)	0,69 (0,51 a 0,95)	1,00 (Referência)
	Placebo	1,00 (Referência)	NA
Descontinuação do estudo – por evento adverso ^{a,b,c}	Natalizumabe (300 mg)	1,26 (0,48 a 3,29)	0,79 (0,24 a 2,57)
	Fingolimode (0,5 mg)	1,00 (0,51 a 1,96)	1,00 (Referência)
	Placebo	1,00 (Referência)	NA
Descontinuação do medicamento ^{a,b}	Natalizumabe (300 mg)	0,75 (0,51 a 1,10)	1,23 (0,74 a 2,04)
	Fingolimode (0,5 mg)	0,61 (0,44 a 0,85)	1,00 (Referência)
	Placebo	1,00 (Referência)	NA
Evento adverso grave ^{a,b,c}	Natalizumabe (300 mg)	0,74 (0,53 a 1,03)	0,80 (0,44 a 1,44)
	Fingolimode (0,5 mg)	0,93 (0,57 a 1,52)	1,00 (Referência)
	Placebo	1,00 (Referência)	NA

Nota: IC = Intervalo de Confiança; NA = Não se aplica; ^a Dados do estudo AFFIRM; ^b Dados do estudo FREEDOMS; ^c Dados do estudo FREEDOMS II; ^d Método de Bucher

Discussão

Em um cenário de escassez de evidências de comparações diretas, o papel dos modelos de comparação indireta, como aqui representado, ganha notória relevância para orientar os tomadores de decisão⁽¹²⁾. Mesmo tendo incluído poucos ensaios clínicos, seria pouco plausível argumentar que uma amostra de 3.364 pacientes (número máximo de pacientes incluídos nas metanálises apresentadas), seja muito pequena para realizar qualquer inferência. A falta de significância estatística de uma possível superioridade nas comparações entre o natalizumabe e o fingolimode tem sido demonstrada na literatura científica^(28,29). O mesmo ocorre nesta análise, onde a maioria dos modelos não demonstrou significância estatística nos desfechos de eficácia, exceto pelas proporções de novas lesões (avaliadas indiretamente pelo método de Bucher). Todavia, a superioridade do natalizumabe nos desfechos com significância estatística é coerente com os demais rankings dos modelos bayesianos, onde o natalizumabe se apresentou sempre como a melhor opção de tratamento. Tal resultado sugere que as atuais recomendações do uso de natalizumabe estejam

Lidando com as lacunas da pesquisa clínica...

consistentes com as melhores evidências disponíveis sobre eficácia.

Os desfechos de descontinuação sugerem um perfil de adesão ao tratamento com o fingolimode (0,5 mg) melhor que o natalizumabe, quando comparados a placebo. Como discutido acima, tal dado pode orientar uma conduta de preferência pelo fingolimode para pacientes com pouca adesão ao tratamento. Entretanto, ressalta-se que tais diferenças não apresentaram significância estatística e podem não refletir relevância na prática clínica. Além disso, deve-se levar em conta os perfis de efeitos adversos diferenciados entre o fingolimode e o natalizumabe, assim como o fato de que ainda não existem evidências consistentes de longo prazo que comprovem um risco menor de leucoencefalopatia multifocal progressiva (LEMP) com o uso de fingolimode^(30,31). Nesse aspecto, os modelos aqui apresentados podem servir de base para a discussão do uso do fingolimode apenas em pacientes não elegíveis ao natalizumabe ou onde seus riscos podem superar os benefícios, como o risco aumentado de LEMP após o uso de natalizumabe por longo prazo e terapia imunossupressora prévia^(30,32).

O uso de *priori* cética ou pouco informativa, apesar de ideal para a

construção automatizada pelo GeMTC, pode implicar uma tendência de resultados direcionada à ausência de efeito, além de perdas potenciais de precisão do resultado final (caso fossem utilizadas distribuições menos amplas). Todavia, tais pressupostos não invalidam a análise, mas sim, tornam-na mais conservadora (menores magnitude de efeito e precisão) e se demonstraram adequadas ao reproduzir os resultados de análises de MTC previamente publicadas.⁽¹⁷⁾

As análises de sensibilidade apresentaram certa robustez dos modelos adotados, já que representaram pouco impacto sobre os resultados obtidos. A alteração do ranking apresentada, no desfecho “Ausência de surto em 2 anos”, pode ser reflexo da baixa imprecisão dos dados sobre esse desfecho, onde a diferença entre os medicamentos parece ser pequena e, por isso, facilmente abalada com a penalização dos efeitos do natalizumabe. Sendo assim, coerente assumir a ausência de qualquer superioridade entre as intervenções neste desfecho.

Por fim, as comparações entre o natalizumabe e fingolimode devem ser interpretadas com cautela, sobretudo, pelo fato de serem puramente indiretas.

Mesmo que penalizada com uma perda de magnitude e imprecisão, tal comparação pode não ser tão eficaz quanto uma comparação direta (ex: ensaio clínico randomizado) no intuito de tornar os grupos homogêneos e, assim, afastar a influência de potenciais confundidores. Assim, a suspeita de que um ensaio clínico com esses medicamentos apenas reproduza os resultados aqui apresentados é meramente subjetiva, não tendo resultados necessariamente intercambiáveis.

Conclusões

Com base na análise das melhores evidências disponíveis, aqui relatadas, o natalizumabe parece ter benefícios iguais ou até superiores ao fingolimode em relação aos desfechos de eficácia na esclerose múltipla remitente-recorrente. As vantagens do uso oral do fingolimode parecem refletir melhores resultados nas taxas de adesão ao tratamento, sendo assim, uma possível opção para populações inelegíveis ao uso do natalizumabe (indivíduos com baixa adesão e risco aumento de incidência de LEMP). As vantagens do fingolimode devem ser contrapostos com seu desempenho de eficácia, perfil de efeitos adversos e

custos, buscando-se uma população que obtenha o melhor balanço entre riscos e benefícios com a adequada atualização das recomendações de diagnóstico e tratamento da esclerose múltipla no SUS. Ressalta-se que as limitações da análise indireta não permitem conclusões sobre similaridade entre os estudos, sendo isso um pressuposto, não havendo garantia dos mesmos resultados em uma comparação direta.

Referências

1. Goldenberg MM. Multiple Sclerosis Review. *Pharmacy and Therapeutics*. 2012. p. 175–84.
2. Callegaro D, Goldbaum M, Morais L, Tilbery CP, Moreira MA, Gabbai AA, et al. The prevalence of multiple sclerosis in the city of São Paulo, Brazil, 1997. *Acta Neurol Scand*. 2001;104(4):208–13.
3. Fragoso YD, Peres M. Prevalence of multiple sclerosis in the city of Santos, SP. *Rev Bras Epidemiol* [Internet]. 2007 Dec;10(4). Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1415-790X2007000400005&lng=en&nrm=iso&tlng=en
4. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria. *Annals of Neurology*. 2011. p. 292–302.
5. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Fingolimode para o tratamento da esclerose múltipla. Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC - 113 [Internet]. Brasília: Conitec; 2014. 63 p. Available from: <http://conitec.gov.br/>
6. Chun J, Hartung H-P. Mechanism of Action of Oral Fingolimod (FTY720) in Multiple Sclerosis. *Clin Neuropharmacol* [Internet]. 2010 Mar;33(2):91–101. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00002826-201003000-00007>
7. Faber H, Fischer H-J, Weber F. Prolonged and symptomatic bradycardia following a single dose of fingolimod. *Mult Scler J* [Internet]. 2013 Jan 1;19(1):126–8. Available from: <http://msj.sagepub.com/cgi/doi/10.1177/1352458512447596>
8. U.S. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: Revised recommendations for cardiovascular monitoring and use of multiple sclerosis drug Gilenya (fingolimod) [Internet]. FDA Drug Safety Communication. 2013. Available from:

Lidando com as lacunas da pesquisa clínica...

- <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm303192.htm>
9. Guyatt GH, Juniper EF, Walter SD, Griffith LE, Goldstein RS. Interpreting treatment effects in randomised trials. *BMJ*. 1998;316(February):690–3.
 10. Pucci E, Giuliani G, Solari A, Simi S, Minozzi S, Di Pietrantonj C GI. Natalizumab for relapsing remitting multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(Oct 5):(10):CD007621).
 11. Higgins JPT, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* [Internet]. 5.0.1 ed. The Cochrane Collaboration; 2011. Available from: <http://handbook.cochrane.org/>
 12. Jansen JP, Crawford B, Bergman G, Stam W. Bayesian meta-analysis of multiple treatment comparisons: an introduction to mixed treatment comparisons. *Value Health*. International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR); 2008;11(5):956–64.
 13. EUnetHTA. GUIDELINE COMPARATORS & COMPARISONS: Direct an indirect comparisons. 2013. p. 1–34.
 14. Hoaglin DC, Hawkins N, Jansen JP, Scott D a, Itzler R, Cappelleri JC, et al. Conducting indirect-treatment-comparison and network-meta-analysis studies: report of the ISPOR Task Force on Indirect Treatment Comparisons Good Research Practices: part 2. *Value Health*. 2011 Jun;14(4):429–37.
 15. Wells GA, Sultan SA, Chen L, Khan M CD. *Indirect Evidence: Indirect Treatment Comparisons in Meta-Analysis*. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2009.
 16. Jansen JP, Fleurence R, Devine B, Itzler R, Barrett A, Hawkins N, et al. Interpreting indirect treatment comparisons and network meta-analysis for health-care decision making: report of the ISPOR Task Force on Indirect Treatment Comparisons Good Research Practices: part 1. *Value Health*. 2011 Jun;14(4):417–28.
 17. Van Valkenhoef G, Lu G, de Brock B, Hillege H, Ades a. E, Welton NJ. Automating network meta-analysis. *Res Synth Methods*. 2012 Dec 23;3(4):285–99.
 18. Brooks SP, Gelman A. General Methods for Monitoring Convergence of Iterative Simulations. *J Comput Graph Stat*. 1998;7(4):434–55.
 19. Spiegelhalter DJ, Myles JP, Jones DR, Abrams KR. Bayesian methods in health technology assessment: a review. *Health Technol Assess*. 2000 Jan;4(38):1–130.
 20. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE WS. The results of direct and

- indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol.* 1997;50(6):683–91.
- 21.** Miller DH, Phillips JT, Ph D, Lublin FD, Giovannoni G, Wajgt A, et al. A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Natalizumab for Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* 2006;354(9):899–910.
- 22.** Cohen J a, Barkhof F, Comi G, Hartung H-P, Khatri BO, Montalban X, et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2010 Feb 4;362(5):402–15.
- 23.** Kappos L, Radue EW, O'Connor P, Polman C, Hohlfeld R, Calabresi P, Selmaj K, Agoropoulou C, Leyk M, Zhang-Auberson L BP. A Placebo-Controlled Trial of Oral Fingolimod in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* 2010;362(5):387–401.
- 24.** Novartis. Efficacy and Safety of Fingolimod in Patients With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis (FREEDOMS). *Clinicaltrials.gov:* NCT00289978; 2009.
- 25.** Novartis. Efficacy and Safety of Fingolimod (FTY720) in Patients With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis (FREEDOMS II). *Clinicaltrials.gov:* NCT00355134; 2011.
- 26.** Nicholas JA, Racke MK, Imitola J, Boster AL. First-line natalizumab in multiple sclerosis: rationale, patient selection, benefits and risks. *Ther Adv Chronic Dis.* 2013 Dec 13;4(December).
- 27.** Hutchinson M, Kappos L, Calabresi P a, 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 Mar;256(3):405–15.
- 28.** Del Santo F, Maratea D, Fadda V, Trippoli S, Messori A. Treatments for relapsing-remitting multiple sclerosis: summarising current information by network meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol.* 2012 Apr;68(4):441–8.
- 29.** Zintzaras E, Doxani C, Mprotsis T, Schmid CH, Hadjigeorgiou GM. Network analysis of randomized controlled trials in multiple sclerosis. *Clin Ther.* Elsevier Inc.; 2012 Apr;34(4):857–69.e9.
- 30.** Havla J, Kleiter I, Kümpfel T. Bridging, switching or drug holidays - how to treat a patient who stops natalizumab? *Ther Clin Risk Manag.* 2013 Jan;9:361–9.
- 31.** Jeffrey S. PML Reported in MS Patient on Fingolimod [Internet]. *Medscape Medical News.* 2012. Available from: <http://www.medscape.com/viewarticle/762039>

- 32.** Fazekas F, Bajenaru O, Berger T, Fabjan TH, Ledinek AH, Jakab G, et al. How does fingolimod (gilenya®) fit in the treatment algorithm for highly active relapsing-remitting multiple sclerosis? *Front Neurol.* 2013 Jan;4(May):10.

Sources of funding: No
Conflict of interest: No
Date of first submission: 2015-08-05
Last received: 2015-10-09
Accepted: 2015-10-13
Publishing: 2015-10-29

APÊNDICE A - Glossário

Análise de Múltiplos Tratamentos

(MTC): *Mixed-Treatment Comparison* ou MTC é um tipo de metanálise que permite comparar simultaneamente múltiplos tratamentos e combinar evidências diretas e indiretas. Faz uso comum de modelos bayesianos.

Cadeias de Markov via Monte Carlo

(MCMC): Método de simulações baseados em Cadeias de Markov que, quando utilizado em modelos bayesianos, realiza simulações a partir de amostragens de uma da distribuição a *posteriori*.

Estatística frequentista: ramo da inferência onde o conceito de probabilidade envolve uma sequência de repetições para um determinado evento (frequências). Faz uso de estimativas com Intervalos de Confiança (IC).

Estatística bayesiana: ramo da inferência onde o conceito da probabilidade faz uso conjunto do conhecimento prévio e as evidências sobre um determinado evento. Faz uso de estimativas com Intervalos de Credibilidade (ICr).

Intervalo de Confiança de 95% (IC 95%): medida frequentista utilizada para indicar a confiabilidade de uma estimativa, pode expressar uma amplitude de valores com 95% de

confiança de contemplar o parâmetro (valor verdadeiro).

Intervalo de Credibilidade de 95% (ICr 95%): medida bayesiana utilizada para indicar o intervalo de probabilidade a *posteriori* obtido, expressa uma distribuição de 95% dos valores possíveis do parâmetro (valor verdadeiro).

Método de Bucher: tipo de análise indireta, frequentista, proposto com base nas diferenças de efeitos relativos.

Teorema de Bayes: base para os modelos bayesianos, demonstra que a probabilidade de um evento (*posteriori*) resulta de uma interação entre o conhecimento prévio (*priori*) e o conjunto de evidências (verossimilhança) sobre o evento.

T1-gadolinio: ponderação da Ressonância Magnética Nuclear (RMN) que, associada a um meio de contraste (contendo gadolínio), pode realçar (ou intensificar) uma área de inflamação recente, indicando doença ativa.

T2: tipo de ponderação da Ressonância Magnética Nuclear (RMN) que mostra lesões novas e antigas, usada para no diagnóstico e acompanhamento da esclerose múltipla.