

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

PONVORY (PONESIMOD)

Ponvory é indicado para o tratamento de doentes adultos com esclerose múltipla com surtos (EMS) com doença ativa, definida clínica ou imagiologicamente.

Avaliação do financiamento ao abrigo do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

09/08/2024

DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO: 30/07/2024

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): Ponesimod

Nome do medicamento: Ponvory

Apresentações: Blister – 14 unidades, Comprimidos revestidos por película, combinação (2mg, 3mg, 4mg, 5mg, 6mg, 7mg, 8mg, 9mg e 10mg), N.º registo 5817333; Blister – 28 unidades, comprimidos revestidos por película, 20mg, N.º registo 5817341.

Titular da AIM: Janssen-Cilag Internacional, N.V.

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA:

Ponvory é indicado para o tratamento de doentes adultos com esclerose múltipla com surtos (EMS) com doença ativa, definida clínica ou imagiologicamente.

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Ponvory (Ponesimod) foi sujeito a avaliação para efeitos de financiamento público para *tratamento de doentes adultos com esclerose múltipla com surtos (EMS) com doença ativa, definida clínica ou imagiologicamente.*

Na sub-população 1 (1L), e em relação à taxa anualizada de surtos, ponesimod mostrou benefício adicional em relação a interferão beta 1a 30mcg IM uma vez por semana, e teriflunomida 14 mg uma vez por dia, não tendo demonstrado benefício adicional, em relação a nenhum dos outros comparadores de interesse. Na subpopulação 2 (2L), ponesimod não mostrou benefício adicional em termos de taxa anualizada de surtos, ou progressão da incapacidade, em relação a nenhum dos comparadores de interesse.

RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

Foi realizada uma análise de minimização de custos para a demonstração da vantagem económica face à alternativa terapêutica selecionada como comparador e com menor custo para o SNS, sendo o seu custo inferior, em 10% face ao comparador Copaxone (acetato de glatirâmero).

1. Epidemiologia e caracterização da doença

A esclerose múltipla (EM) é uma doença inflamatória crónica e progressiva afetando o sistema nervoso central, modificando as funções dos axónios desmielinizados pela doença. A extensão e a gravidade dos sintomas variam de doente para doente, mas considera-se que reflete a extensão da lesão neuronal.

Estima-se que em Portugal a doença atinja cerca de 60 em cada 100.000 habitantes. É mais frequente no género feminino (2:1) e surge habitualmente na terceira década de vida.

A maior parte dos doentes (80 a 90%) apresentam doença surto-remissão que é caracterizada por episódios de disfunção neurológica (surto) intercalados por períodos de recuperação completa ou parcial (remissão). À medida que a doença progride, a frequência, duração e gravidade dos surtos em geral aumenta, e a recuperação após cada surto é frequentemente menor, conduzindo à acumulação de incapacidades ao longo do tempo.

A dificuldade na marcha é a incapacidade mais proeminente com cerca de metade dos doentes requerendo bengala após 20 anos de doença.

Geralmente, ao fim de alguns anos após o episódio inicial, os doentes entram numa fase progressiva secundária em que os sintomas se agravam rapidamente sendo as remissões infrequentes e relativamente menores. Esta fase é conhecida por esclerose múltipla secundária progressiva.

A progressão da EM é geralmente medida usando a escala EDSS (*Expanded Disability Status Scale*) que pretende quantificar o grau de incapacidade da EM.

2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

O ponesimod é um agonista do recetor 1 da esfingosina-1-fosfato (S1PR1, S1P1) oral que atua como um antagonista funcional, com potencial de atividade imunomoduladora.

As abordagens de tratamento da esclerose múltipla por surtos incluem:

- Tratamentos não medicamentosos como a fisioterapia, terapia ocupacional, e terapêutica da fala; fármacos para controlar sintomas como o baclofeno e tizanidina para a espasticidade
- Anticolinérgicos para os sintomas vesicais
- Corticoides para os surtos
- Tratamentos modificadores da doença (TMD) como o interferão beta, acetato de glatirâmero, teriflunomida, dimetilfumarato, ocrelizumab (geralmente usados em primeira linha), natalizumab, fingolimod, cladribina, alemtuzumab e ocrelizumab (geralmente utilizados em segunda linha), cujo objetivo é reduzir os surtos e a sua gravidade, e prevenir e atrasar a progressão da doença.

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Foi avaliado o benefício adicional de ponesimod *“para o tratamento de doentes adultos com esclerose múltipla com surtos (EMS) com doença ativa definida por características clínicas ou imagiológicas”*.

A Tabela 1 mostra as sub-populações e os comparadores selecionados pela Comissão para avaliação do ponesimod.

Tabela 1: Sub-populações e comparadores selecionados

População	Intervenção	Comparador
<p>Doentes adultos com esclerose múltipla com surtos (EMS) com doença ativa definida por características clínicas ou imagiológicas, não previamente tratados</p> <p>(sub-população 1)</p>	<p>Ponesimod</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Interferão beta ▪ Acetato de glatirâmero ▪ Teriflunomida ▪ Dimetilfumarato ▪ Ocrelizumab
<p>Doentes adultos com esclerose múltipla com surtos (EMS) com doença ativa definida por características clínicas ou imagiológicas, previamente tratados</p> <p>(sub-população 2)</p>	<p>ponesimod</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Natalizumab ▪ Fingolimod ▪ Ocrelizumab ▪ Cladribina ▪ Alemtuzumab

4. Medidas de avaliação de benefício e dano e classificação da sua importância

As medidas de avaliação de benefício e dano (*medidas de resultado*) definidos pela Comissão encontram-se na Tabela 3. A Comissão classificou estas *medidas de resultado* por grau de importância em “críticos” e “importantes mas não críticos”.

Tabela 3: *Outcomes* e classificação da sua importância

Medidas de avaliação	Pontuação	Classificação da importância das medidas
Mortalidade	9	Crítica
Qualidade de vida	8	Crítica
Incapacidade por escala validada	8	Crítica
Surtos neurológicos	8	Crítica
Gravidade dos surtos	7	Crítica
Sintomas de esclerose múltipla	7	Crítica
Atividade por RM	6	Importante
Eventos adversos	5	Importante
Eventos adversos graves	7	Crítico
Descontinuação de tratamento por eventos adversos	8	Crítico
Mortalidade relacionada com o tratamento	9	Crítico

5. Descrição dos estudos avaliados

Meta-análise² em rede comparando ponesimod com os regimes comparadores de interesse

Métodos

Identificação de informação

A empresa submeteu uma revisão sistemática² que teve por objetivo identificar estudos aleatorizados sobre eficácia e segurança de tratamentos esclerose múltipla recidivante.

A pesquisa foi realizada em 14 de janeiro de 2021. Esta análise teve por objetivo fazer uma comparação entre múltiplos tratamentos, de forma direta e indireta (meta-análise em rede).

A pesquisa incluiu as seguintes bases de dados: *Medline, Embase, Health Technology Assessment agencies, Regulatory agencies e Cochrane Central Register of Controlled Trials*.

A pesquisa incluiu 11 regimes de tratamento, dos quais 9 eram comparadores de interesse (interferão beta, acetato de glatirâmero, teriflunomida, dimetilfumarato, ocrelizumab, natalizumab, fingolimod, cladribina e alemtuzumab).

Meta-análise e comparações múltiplas

A empresa procedeu a comparações múltiplas utilizando meta-análise em rede².

Para cada *medida de resultado*, foi usado um modelo para estimar o efeito médio relativo do tratamento e respectivos intervalos credíveis a 95%, e foram usadas distribuições *à priori* não informativas, para determinar a probabilidade de um dado regime de tratamento ser o melhor entre todos os tratamentos analisados na rede.

Na análise caso base, foi selecionado o modelo (efeito-fixo ou efeitos aleatórios) que, de acordo com o critério de informação de desviância, indicava ser o modelo mais ajustado, e foram utilizadas técnicas Bayesianas.

Resultados

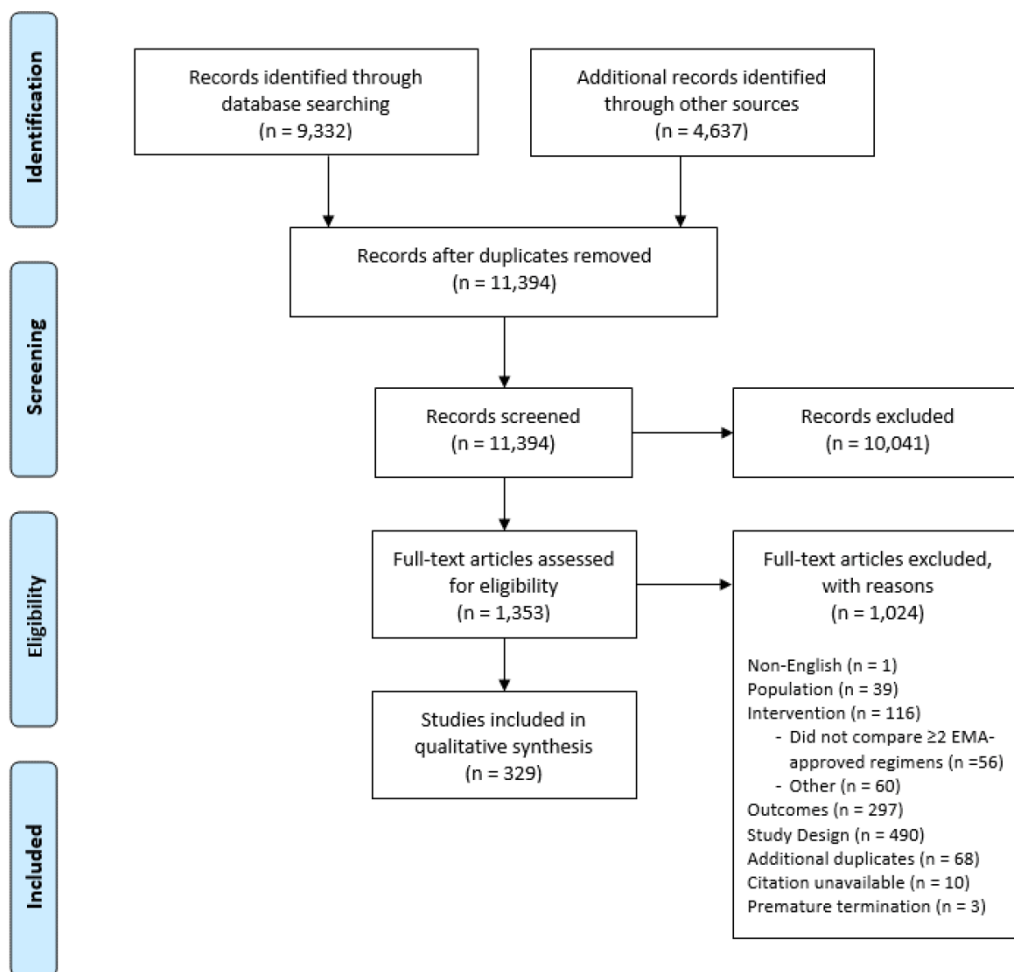
Identificação de informação

A revisão sistemática² identificou 13.969 citações, tendo a revisão de títulos e Abstracts excluído 10.041 citações. Foram revistos os textos completos das 1353 citações restantes, tendo sido excluídas 1.024 citações, pelo que a revisão incluiu 329 citações referentes a 53 estudos, dos quais 53 estudos eram estudos aleatorizados que incluíam doentes com esclerose múltipla, e reportavam as medidas de resultado de interesse, pelo que foram incluídos na meta-análise em rede.

Contudo, os estudos ASCEND, de Jacobs et al (1996, 2000), European SPMS IFNB, North American IFNB SPMS, e SPECTRIMS incluíram doentes com esclerose múltipla progressiva secundária, o estudo EXPAND comparou siponimod com placebo (que não era um comparador de interesse), o estudo de Knobler et al foi um estudo de procura de dose de interferão beta-1b na esclerose múltipla surto-remissão, os estudos RADIANCE A e B foram estudos com ozanimod que não era comparador de interesse, o estudo PRIMIS-4 é um estudo de extensão do PRIMIS, e o estudo REFORMS avaliou a dor no local de injeção de duas formulações de interferão, pelo que não eram relevantes para a presente avaliação. Assim, apenas 42 estudos eram relevantes para a presente avaliação e são aqui descritas resumidamente as suas características. Três estudos na população com esclerose múltipla surto-remissão que poderiam ter sido incluídos na rede de evidência não foram identificados pela revisão sistemática da literatura: estudo de Calabrese et al (2012) que comparou interferão beta-1a por via subcutânea, com interferão beta-1a por via intramuscular, e com acetato de glatirâmero, o estudo REGARD que comparou interferão beta-1a com acetato de glatirâmero, e o estudo de Stepien et al que comparou interferão beta 1a com interferão beta-1b. Estes três estudos são também descritos a título informativo.

Os dados da pesquisa sistemática da literatura podem ser observados na Figura 1.

Figura 1: Resultados da revisão sistemática



Fonte: extraído de Ref.ª 2

Características dos estudos incluídos

Descrevem-se de seguida de forma resumida, as características dos 42 estudos com as intervenções de interesse incluídos na rede de evidência.

Estudo ADVANCE²

O estudo ADVANCE² foi um estudo de fase 3, aleatorizados, em dupla ocultação, que incluiu 1.512 doentes adultos, com esclerose múltipla surto-remissão, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1:1, para receberem peginterferão beta-1a, por via subcutânea, na dose de 125 mcg cada duas semanas (n= 512), peginterferão beta-1a, por via subcutânea, na dose de 125 mcg cada quatro semanas (n= 500), ou placebo (n= 500), durante 48 semanas, e avaliou a taxa anualizada de surtos.

O estudo incluiu doentes adultos, com idades entre 18 e 65 anos, com o diagnóstico de esclerose múltipla surto-remissão de acordo com os critérios revistos de McDonald (2005), com pelo menos 2 episódios documentados de recidiva nos últimos 3 anos, ou um episódio no último ano, e com um EDSS no *screening* entre 0 e 5.

Os doentes foram aleatorizados, numa relação de 1:1:1, para receberem peginterferão beta-1a, por via subcutânea, na dose de 125 mcg cada duas semanas (n= 512), peginterferão beta-1a, por via subcutânea, na dose de 125 mcg cada quatro semanas (n= 500), ou placebo (n= 500), através de um sistema de resposta web/voz interativa (IVRS), recebendo cada doente um número de randomização único na altura da primeira randomização. A aleatorização foi estratificada por região. Participantes, investigadores, pessoal do centro de investigação, e pessoal do promotor não tiveram conhecimento do braço a que o doente estava alocado.

A medida de resultado primária selecionada foi a taxa anualizada de surtos, avaliada na semana 48. As medidas de resultado secundárias foram o aparecimento ou aumento de lesões hiper-intensas nas imagens ponderadas em T2, proporção de doentes com surtos, e proporção de doentes com progressão da incapacidade às 48 semanas.

Estimou-se que com uma aleatorização a 1:1:1, seriam necessários 500 doentes por braço de tratamento, para fornecer um poder de 85%, para detetar uma diferença na taxa anualizada de surtos de 32%, a um nível de alfa de 5% (bilateral), assumindo uma taxa anualizada de surtos no grupo placebo de 0,40 e uma percentagem de saídas de estudo de 10%.

A maioria dos doentes incluídos no estudo eram doentes não previamente tratados. Os doentes previamente tratado foram 19% no grupo placebo, 18% no grupo peginterferão beta-1a 125 mcg cada duas semanas, e 19% no grupo peginterferão beta-1a 125 mcg cada quatro semanas.

Estudo AFFIRM²

O estudo AFFIRM² foi um estudo de fase 3, aleatorizados, em dupla ocultação, que incluiu 942 doentes adultos, com esclerose múltipla com surtos, que foram aleatorizados, numa relação de 2:1, para receberem natalizumab, por via endovenosa, na dose de 300 mg cada 4 semanas (n= 627), ou placebo (n= 315), e avaliou a taxa anualizada de surtos aos 12 meses e a progressão da incapacidade aos 2 anos.

O estudo incluiu doentes adultos, com idades entre 18 e 50 anos, com o diagnóstico de esclerose múltipla de acordo com os critérios revistos de McDonald (2001), com um curso por surtos, com pelo menos um episódio no

último ano (não podiam ter tido um surto nos últimos 50 dias) e com um EDSS no *screening* entre 0 e 5,0. Foram excluídos doentes com os diagnósticos de progressiva primária, progressiva secundária, e progressiva com surtos.

Os doentes foram aleatorizados, numa relação de 2:1, para receberem natalizumab, por via endovenosa, na dose de 300 mg cada 4 semanas ou placebo através de um sistema de resposta web/voz interativa (IVRS), recebendo cada doente um número de randomização único na altura da primeira randomização. A aleatorização foi estratificada por centro, em blocos de 3 (dois ativos, um placebo). Participantes, investigadores, pessoal do centro de investigação, e pessoal do promotor não tiveram conhecimento do braço a que o doente estava alocado. Os exames neurológicos foram realizados por neurologistas não ligados ao estudo, que desconheciam a medicação e os dados laboratoriais dos doentes.

A medida de resultado primária selecionada foi a taxa anualizada de surtos. A taxa anualizada de surtos foi calculada como o número total de surtos observados em todos os doentes, dividido pelo doente-anos total de exposição ao tratamento. Os surtos foram definidos como a ocorrência de novos sintomas neurológicos ou de agravamento de sintomas, atribuível a esclerose múltipla. Os sintomas tinham de persistir por mais de 24 horas, não associados a febre ou infeção. Os doentes com surtos podiam ser tratados com metilprednisolona 1000 mg por dia durante 3 a 5 dias, ao critério do investigador.

Não é reportada a proporção de doentes sem tratamento prévio ou previamente tratada.

Estudo APEX PART I²

O estudo APEX PART I² foi um estudo de fase 3, aleatorizado, em dupla ocultação, que incluiu 255 doentes adultos, com esclerose múltipla surto-remissão, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para receberem dimetilfumarato por oral, na dose de 240 mg duas vezes por dia (n= 112), ou placebo (n= 113), e avaliou o número de novas lesões na ressonância magnética.

O estudo incluiu doentes adultos, com idades entre 18 e 55 anos, com o diagnóstico de esclerose múltipla de acordo com os critérios revistos de McDonald (2005), com um curso de surto-remissão, com pelo menos um episódio no último ano ou presença de uma lesão cerebral com realce pelo gadolínio nas últimas 6 semanas, e com um EDSS no *screening* entre 0 e 5,0. Foram excluídos os doentes com formas progressivas primárias ou secundárias de EM, com um surto nos últimos 50 dias ou ausência de estabilização de um surto prévio.

Do total, 57% tinham recebido previamente tratamento para a esclerose múltipla.

Estudo ASSESS²

O estudo ASSESS² foi um estudo de fase 3b, aleatorizado, aberto, com ocultação da dose, que incluiu 1.064 doentes adultos, com esclerose múltipla surto-remissão, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1:1, para receberem fingolimod por via oral, na dose de 0,5 mg uma vez por dia [n=352], fingolimod por via oral, na dose de 0,25 mg uma vez por dia [n=370], ou acetato de glatirâmero por via subcutânea na dose de 20 mg por dia (n=342), e avaliou a taxa anualizada de surtos.

O estudo incluiu doentes adultos, com idades entre 18 e 65 anos, com o diagnóstico de esclerose múltipla de acordo com os critérios revistos de McDonald (2005), com um curso surto-remissão, com pelo menos 1 episódio documentado de recidiva nos últimos 2 anos (mas não nos últimos 30 dias), com estabilidade neurológica nos últimos 30 dias, com um EDSS no *screening* entre 0 e 6,0.

Os doentes foram aleatorizados, numa relação de 1:1:1, para receberem fingolimod por via oral, na dose de 0,5 mg uma vez por dia, fingolimod por via oral, na dose de 0,25 mg uma vez por dia, ou acetato de glatirâmero por via subcutânea na dose de 20 mg por dia, através de um sistema de resposta web/voz interativa (IVRS), recebendo cada doente um número de randomização único na altura da primeira randomização.

A medida de resultado primária selecionada foi a taxa anualizada de surtos. A taxa anualizada de surtos foi calculada como o número total de surtos observados em todos os doentes, dividido pelo doente-anos total de exposição ao tratamento. Os surtos foram definidos como a ocorrência de novos sintomas neurológicos ou de agravamento de sintomas, atribuível a esclerose múltipla, na ausência de fatores clínicos confundidores (por exemplo, febre, infeção, reações adversas a medicamentos). Os sintomas neurológicos de novo ou em agravamento tinham de ser acompanhados por um agravamento neurológico objetivo consistente com um aumento de pelo menos 0,5 pontos na escala EDSS, ou 2 pontos num dos *Functional Function Scores* (FSS) apropriados, ou um ponto em dois ou mais FSS apropriados.

O estudo tinha como objetivo primário determinar se o tratamento com fingolimod (independentemente da dose) é superior a acetato de glatirâmero, em relação à medida de resultado taxa de recidiva, em doentes com esclerose múltipla recidivante.

Não é reportada a proporção de doentes previamente tratados e não tratados.

Estudo BEYOND²

O estudo BEYOND² foi um estudo de fase 3, aleatorizados, em dupla ocultação, que incluiu 2.244 doentes adultos, com esclerose múltipla surto-remissão, não previamente tratados, que foram aleatorizados, numa relação de 2:2:1, para receberem interferão beta 1b por via subcutânea, na dose de 250 mcg em dias alternados (n= 897), interferão beta 1b por via subcutânea, na dose de 500 mcg em dias alternados (n= 899), ou acetato de glatirâmero por via subcutânea, na dose de 20 mg diário (n= 448), e avaliou a taxa anualizada de surtos.

O estudo incluiu doentes adultos, com idades entre 18 e 55 anos, com o diagnóstico de esclerose múltipla surto-remissão de acordo com os critérios revistos de McDonald (2001), com pelo menos um episódio no último ano (mas não nos últimos 30 dias), e com um EDSS no *screening* entre 0 e 5,0.

Os doentes foram aleatorizados, numa relação de 2:2:1, para receberem interferão beta 1b por via subcutânea, na dose de 250 mcg em dias alternados, interferão beta 1b por via subcutânea, na dose de 500 mcg em dias alternados, ou acetato de glatirâmero por via subcutânea, na dose de 20 mg diário, através de um sistema de resposta web/voz interativa (IVRS), recebendo cada doente um número de randomização único na altura da primeira randomização. A aleatorização foi estratificada por região. Participantes, investigadores, pessoal do centro de investigação, e pessoal do promotor tiveram conhecimento do braço a que o doente estava alocado, enquanto este estava oculto para os médicos avaliadores.

A medida de resultado primária selecionada foi a taxa anualizada de surtos. A taxa anualizada de surtos foi calculada como o número total de surtos observados em todos os doentes, dividido pelo doente-anos total de exposição ao tratamento. Os surtos foram definidos como a ocorrência de novos sintomas neurológicos ou de agravamento de sintomas, atribuível a esclerose múltipla. Os sintomas tinham de persistir por mais de 24 horas, estar separados pelo menos 30 dias do último episódio, sem febre ou infeção. Os sintomas neurológicos de novo ou em agravamento tinham de ser acompanhados por um agravamento neurológico objetivo consistente com um aumento de pontos na escala EDSS.

Nenhum doente tinha recebido previamente tratamento.

Estudo de Boiko et al²

O estudo de Boiko et al² foi um estudo de fase 3, aleatorizados, em dupla ocultação, que incluiu 158 doentes adultos, com esclerose múltipla surto-remissão, que foram aleatorizados, numa relação de 2:2:1, para receberem acetato de glatirâmero (Biocad, Rússia), por via subcutânea, na dose de 20 mg uma vez por dia (n= 61), acetato de glatirâmero (Teva, Israel), por via subcutânea, na dose de 20 mg uma vez por dia (n= 61), ou placebo (n= 28), e avaliou a taxa anualizada de surtos.

O estudo incluiu doentes adultos, com idades entre 18 e 55 anos, com o diagnóstico de esclerose múltipla de acordo com os critérios revistos de McDonald (2005), com um curso de surto-remissão, com pelo menos um episódio no último ano (mas não nos últimos 30 dias), com estabilidade neurológica nos últimos 30 dias, e com um EDSS no *screening* entre 0 e 5,5. Foram excluídos os doentes com formas progressivas primárias ou secundárias de EM.

Não é reportada a proporção de doentes previamente tratados e não tratados.

Estudo de Bornstein et al²

O estudo de Bornstein et al² foi um aleatorizado, em dupla ocultação, que incluiu 50 doentes adultos, com esclerose múltipla surto-remissão, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para receberem COP1 (n= 25), ou placebo (n= 25), com a duração de 2 anos, e avaliou a taxa anualizada de surtos.

Estudo BRAVO²

O estudo BRAVO² foi um estudo de fase 3, aleatorizado, em dupla ocultação, com 24 meses de duração, que incluiu 1.331 doentes adultos, com esclerose múltipla surto-remissão, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1:1, para receberem laquinimod oral, na dose de 0,6 mg uma vez por dia (n= 434), interferão beta-1a intramuscular na dose de 30 mcg uma vez por semana (N= 447), ou placebo (n= 450), e avaliou a taxa anualizada de surtos.

O estudo incluiu doentes adultos, com idades entre 18 e 55 anos, com o diagnóstico de esclerose múltipla de acordo com os critérios revistos de McDonald (2005), com um curso surto-remissão, com pelo menos 2 episódios

documentados de recidiva nos últimos 2 anos, um episódio no último ano, ou 1 episódio nos últimos 12-24 meses e uma lesão GdE nos últimos 12 meses, e com um EDSS no *screening* entre 0 e 5,5.

Os braços laquinimod e placebo estavam ocultos para participantes, investigadores, pessoal do centro de investigação, e pessoal do promotor, mas não para o braço interferão. O neurologista que fez as avaliações neurológicas desconhecia o braço a que o doente estava alocado.

A medida de resultado primária selecionada foi a taxa anualizada de surtos avaliada ao longo de 24 meses. A taxa anualizada de surtos foi calculada como o número total de surtos observados em todos os doentes, dividido pelo doente-anos total de exposição ao tratamento. Os surtos foram definidos como a ocorrência de novos sintomas neurológicos ou de agravamento de sintomas, atribuível a esclerose múltipla. Os sintomas tinham de persistir por mais de 48 horas, sem febre. Os sintomas neurológicos de novo ou em agravamento tinham de ser acompanhados por um agravamento neurológico objetivo consistente com um aumento de pelo menos 0,5 pontos na escala EDSS, ou 2 pontos num dos *Functional Function Scores* (FSS) apropriados, ou um ponto em dois ou mais FSS apropriados, e tinham de ter um intervalo de pelo menos 30 dias em relação ao último surto.

A maioria dos doentes incluídos no estudo eram doentes não previamente tratados. Os doentes previamente tratados foram 6,9% no grupo laquinimod, 9,4% no grupo interferão beta-1a, e 6,0% no grupo placebo

Estudo de Calabrese et al 2012

O estudo Calabrese et al 2012² foi um estudo de fase 4, aleatorizado, aberto, que incluiu 165 doentes adultos, com esclerose múltipla surto-remissão, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1:1, para receberem interferão beta 1a por via subcutânea, na dose de 44 mcg três vezes por semana (n= 46), interferão beta 1a por via intra-muscular, na dose de 30 mcg por semana (N= 47), ou acetato de glatirâmero por via subcutânea, na dose de 20 mg uma vez por dia (n= 48), e avaliou a proporção de doentes com lesões corticais, avaliadas aos 12 e 24 meses. Um grupo de 50 doentes não tratados serviu de grupo controlo.

O estudo incluiu doentes adultos, com idades entre 18 e 55 anos, com o diagnóstico de esclerose múltipla de acordo com os critérios revistos de McDonald (2005), com um curso de surto-remissão, e com um EDSS no *screening* entre 0 e 5,0.

A medida de resultado primária selecionada foi a proporção de doentes com lesões corticais, avaliadas aos 12 e 24 meses. Não é reportada a percentagem de doentes previamente tratados e não tratados.

Estudo CAMMS223²

O estudo CAMMS223² foi um estudo de fase 2, aleatorizado, aberto, que incluiu 334 doentes adultos, com esclerose múltipla surto-remissão, não previamente tratados, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1:1, para receberem interferão beta 1a por via subcutânea, na dose de 44 mcg três vezes por semana (n= 111), alemtuzumab endovenoso, na dose de 12 mg anual (N= 112), ou alemtuzumab endovenoso, na dose de 24 mg anual (n= 389), durante 36 meses, e avaliou a taxa anualizada de surtos e o tempo até à acumulação sustida de incapacidade.

O estudo incluiu doentes adultos com o diagnóstico de esclerose múltipla de acordo com os critérios revistos de McDonald (2001), com um curso surto-remissão com não mais de 36 meses de evolução, com pelo menos 2 episódios documentados de recidiva nos últimos 2 anos, e com um EDSS no *screening* entre 0 e 3,0, e uma ou mais lesões com realce do contraste observada nos últimos 4 meses.

Os doentes foram aleatorizados, numa relação de 1:1:1, para receberem interferão beta 1a por via subcutânea, na dose de 44 mcg três vezes por semana, alemtuzumab endovenoso, na dose de 12 mg anual, ou alemtuzumab endovenoso, na dose de 24 mg anual. O estudo teve um desenho aberto, mas os braços a que o doente estava alocado estava oculto para o neurologista que avaliou o EDSS. A aleatorização foi estratificada por idade (<30 anos vs ≥30 anos), sexo, e pontuação basal de EDSS (<2,0 vs ≥2,0).

A medida de resultado primária selecionada foi a taxa anualizada de surtos e o tempo até à acumulação sustida de incapacidade. Os surtos foram definidos como a ocorrência de novos sintomas neurológicos ou de agravamento de sintomas, atribuível a esclerose múltipla. Os sintomas tinham de persistir por pelo menos 48 horas, sem febre, e que eram precedidos por pelo menos 30 dias de estabilidade clínica. Acumulação sustida de incapacidade foi definida por um aumento de pelo menos 1,5 pontos na pontuação EDSS nos doentes com pontuação basal de 0, e um aumento de pelo menos 1,0 ponto na pontuação EDSS nos doentes com pontuação basal de 1,0 ou mais.

O alemtuzumab foi administrado por infusão endovenosa em 5 dias consecutivos durante o primeiro mês, e em três dias consecutivos aos 12 e 24 meses.

Todos os doentes incluídos no estudo eram doentes não previamente tratados.

Estudo CARE-MS I²

O estudo CAMMS223² foi um estudo de fase 3, aleatorizado, aberto, que incluiu 581 doentes adultos, com esclerose múltipla surto-remissão, não previamente tratados, que foram aleatorizados, numa relação de 2:1, para receberem interferão beta 1a por via subcutânea, na dose de 44 mcg três vezes por semana (n= 187), ou alemtuzumab endovenoso, na dose de 12 mg anual (N= 112), durante 24 meses, e avaliou a taxa anualizada de surtos e o tempo até à acumulação sustida de incapacidade.

O estudo incluiu doentes adultos, não previamente tratados, com idades entre 18 e 50 anos, com o diagnóstico de esclerose múltipla de acordo com os critérios revistos de McDonald (2005), com um curso surto-remissão com até 5 anos de evolução, com pelo menos 2 episódios documentados de recidiva nos últimos 2 anos, e pelo menos 1 episódio documentado de recidiva no último ano, e com um EDSS no *screening* entre 0 e 3,0, e alterações cranianas na ressonância magnética atribuíveis a esclerose múltipla. Foram excluídos doentes com um curso progressivo da doença.

Os doentes foram aleatorizados, numa relação de 1:1, através de um sistema de web-voz interativo, para receberem interferão beta 1a por via subcutânea, na dose de 44 mcg três vezes por semana, ou alemtuzumab endovenoso, na dose de 12 mg anual. O estudo teve um desenho aberto, mas os braços a que o doente estava alocado estava oculto para o neurologista que avaliou o EDSS, assim como os avaliadores de surtos e de ressonância magnética. A aleatorização foi estratificada por centro de investigação.

A medida de resultado primária selecionada foi a taxa anualizada de surtos e o tempo até à acumulação sustida de incapacidade. Os surtos foram definidos como a ocorrência de novos sintomas neurológicos ou de agravamento de sintomas, atribuível a esclerose múltipla. Os sintomas tinham de persistir por pelo menos 48 horas, sem febre, e que eram precedidos por pelo menos 30 dias de estabilidade clínica, e ser objetivados com um aumento na escala EDSS, ou 2 pontos num dos *Functional Function Scores* (FSS) apropriados, ou um ponto em dois ou mais FSS apropriados. Acumulação sustida de incapacidade foi definida por um aumento de pelo menos 1,5 pontos na pontuação EDSS nos doentes com pontuação basal de 0, e um aumento de pelo menos 1,0 ponto na pontuação EDSS nos doentes com pontuação basal de 1,0 ou mais.

O alemtuzumab foi administrado por infusão endovenosa em 5 dias consecutivos durante o primeiro mês, e em três dias consecutivos aos 12 e 24 meses.

Todos os doentes incluídos no estudo eram doentes não previamente tratados.

Estudo CARE-MS II²

O estudo CARE-MS II² foi um estudo de fase 3, aleatorizado, aberto, que incluiu 798 doentes adultos, com esclerose múltipla surto-remissão, e pelo menos um surto durante o tratamento com interferão beta ou acetato de glatirâmero, que foram aleatorizados, numa relação de 1:2:2, para receberem interferão beta 1a por via subcutânea, na dose de 44 mcg três vezes por semana (n= 202), alemtuzumab endovenoso, na dose de 12 mg anual (N= 426), ou alemtuzumab endovenoso, na dose de 24 mg anual (N= 170), durante 24 meses, e avaliou a taxa anualizada de surtos e o tempo até à acumulação sustida de incapacidade avaliada aos 6 meses.

O estudo incluiu doentes adultos, não previamente tratados, com idades entre 18 e 55 anos, com o diagnóstico de esclerose múltipla de acordo com os critérios revistos de McDonald (2005), com um curso surto-remissão com até 10 anos de evolução, com pelo menos 2 episódios documentados de recidiva nos últimos 2 anos e pelo menos 1 episódio documentado de recidiva no último ano, com pelo menos um surto durante o tratamento com interferão beta ou acetato de glatirâmero após pelo 6 meses de tratamento, e com um EDSS no *screening* entre 0 e 5,0, e alterações cranianas na ressonância magnética atribuíveis a esclerose múltipla. Foram excluídos doentes com um curso progressivo da doença. Os doentes foram aleatorizados, numa relação de 1:2:2, através de um sistema de web-voz interativo, para receberem interferão beta 1a por via subcutânea, na dose de 44 mcg três vezes por semana), alemtuzumab endovenoso, na dose de 12 mg anual (N= 426), ou alemtuzumab endovenoso, na dose de 24 mg anual (N= 170). Durante o estudo o braço alemtuzumab 24 mg foi descontinuado ‘para ajudar ao recrutamento’. O estudo teve um desenho aberto, mas os braços a que o doente estava alocado estava oculto para o neurologista que avaliou o EDSS, assim como os avaliadores de surtos e de ressonância magnética. A aleatorização foi estratificada por centro de investigação.

A medida de resultado primária selecionada foi a taxa de anualizada surtos e o tempo até à acumulação sustida de incapacidade avaliada aos 6 meses. Os surtos foram definidos como a ocorrência de novos sintomas neurológicos ou de agravamento de sintomas, atribuível a esclerose múltipla. Os sintomas tinham de persistir por pelo menos 48 horas, sem febre, e que eram precedidos por pelo menos 30 dias de estabilidade clínica, e ser objetivados com um aumento na escala EDSS, ou 2 pontos num dos *Functional Function Scores* (FSS) apropriados, ou um ponto em dois ou mais FSS apropriados. Acumulação sustida de incapacidade foi definida por um aumento de pelo menos 1,5 pontos na pontuação EDSS nos doentes com pontuação basal de 0, e um aumento de pelo menos 1,0 ponto na pontuação EDSS nos doentes com pontuação basal de 1,0 ou mais.

O alemtuzumab foi administrado por infusão endovenosa em 5 dias consecutivos durante o primeiro mês, e em três dias consecutivos aos 12 e 24 meses. Todos os doentes incluídos no estudo tiveram tratamento prévio com interferão beta ou acetato de glatirâmero.

Estudo CLARITY²

O estudo CLARITY² foi um estudo de fase 3, aleatorizado, em dupla ocultação, com 96 semanas de duração, que incluiu 1326 doentes adultos, com esclerose múltipla surto-remissão, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1:1, para receberem cladribina por via oral, em ciclos de 28 dias, na dose de 3,5 mg/Kg (n= 433) cladribina por via oral, em ciclos de 28 dias, na dose de 5,25 mg/Kg (n= 456), ou placebo (N= 437), durante 96 semanas, e avaliou a taxa de surtos às 96 semanas.

O estudo incluiu doentes adultos, com o diagnóstico de esclerose múltipla de acordo com os critérios revistos de McDonald (2001), com um curso surto-remissão, com pelo menos 1 episódio documentado de recidiva no último ano, com um EDSS no *screening* entre 0 e 5,5, e alterações na ressonância magnética atribuíveis a esclerose múltipla.

Os doentes foram aleatorizados numa relação de 1:1:1, através de um sistema web-voz interativo, para receberem cladribina por via oral, em ciclos de 28 dias, na dose de 3,5 mg/Kg cladribina por via oral, em ciclos de 28 dias, na dose de 5,25 mg/Kg, ou placebo. O estudo teve um desenho em dupla ocultação. A aleatorização foi estratificada por centro de investigação.

A medida de resultado primária selecionada foi a taxa de anualizada surtos. Os surtos foram definidos como a ocorrência de novos sintomas neurológicos ou de agravamento de sintomas, atribuível a esclerose múltipla. Os sintomas tinham de persistir por pelo menos 24 horas, sem febre, e que eram precedidos por pelo menos 30 dias de estabilidade clínica, e ser objetivados com um aumento na escala EDSS (2 pontos num dos *Functional Function Scores* (FSS) apropriados, ou um ponto em dois ou mais FSS apropriados). Acumulação sustida de incapacidade foi definida por um aumento de pelo menos 1,5 pontos na pontuação EDSS nos doentes com pontuação basal de 0, e um aumento de pelo menos 1,0 ponto na pontuação EDSS nos doentes com pontuação basal de 1,0 ou mais.

A cladribina foi administrada por via oral, em ciclos de 28 dias, consistindo em um ou dois comprimidos de 10 mg diários de cladribina durante os primeiros 4 ou 5 dias de um ciclo de 28 dias. Nas primeiras 48 semanas de tratamento, os doentes receberam dois cursos de cladribina (grupo 3,5 mg) ou quatro cursos de cladribina (grupo 5,25 mg), no dia 1 e semanas 5, 9, e 13 (8 a 20 dias de tratamento). Nas segundas 48 semanas, todos os doentes receberam dois cursos de cladribina nas semanas 48 e 52 (8 a 10 dias de tratamento). A partir da semana 24 os doentes podiam receber terapêutica de salvamento com interferão beta 1a na dose de 44 mcg três vezes por semana, se os doentes apresentassem mais de um surto ou um aumento sustido do EDSS.

A maioria dos doentes não tinha recebido tratamento prévio. Receberam tratamento prévio 32,5% no grupo placebo, 26,1% no grupo cladribina 3,5 mg/Kg, e 32,2% no grupo cladribina 5,25 mg/Kg.

Estudo CombiRx²

O estudo CombiRx² foi um estudo de fase 3, aleatorizado, em dupla ocultação, com 36 semanas de duração, que incluiu 1008 doentes adultos, com esclerose múltipla surto-remissão, que foram aleatorizados, numa relação de 2:1:1, para receberem interferão beta 1^a por via intramuscular, 30 mcg uma vez por semana e acetato de glatirâmero por via subcutânea, 20 mg por dia (n= 499), interferão beta 1^a por via intramuscular, 30 mcg uma vez por semana (n= 250), ou acetato de glatirâmero por via subcutânea, 20 mg por dia (N= 259), durante 36 semanas, e avaliou a taxa de surtos.

O estudo incluiu doentes adultos, com o diagnóstico de esclerose múltipla de acordo com os critérios de Poser ou McDonald (2001), com um curso surto-remissão, com pelo menos 2 exacerbações documentadas nos últimos 3 anos (exacerbações incluía uma alteração na ressonância magnética de acordo com os critérios de McDonald), e um EDSS entre 0 e 5,5.

Os doentes foram aleatorizados numa relação de 2:1:1, para receberem interferão beta 1^a por via intramuscular, 30 mcg uma vez por semana e acetato de glatirâmero por via subcutânea, 20 mg por dia, interferão beta 1^a por via intramuscular, 30 mcg uma vez por semana, ou acetato de glatirâmero por via subcutânea. O estudo teve um desenho em dupla ocultação. A aleatorização foi estratificada por centro de investigação.

A medida de resultado primária selecionada foi a taxa anualizada de surtos.

Estudo CONFIRM²

O estudo CONFIRM² foi um estudo multicêntrico (200 centros), de fase 3, aleatorizado, em dupla ocultação, com duração de 96 semanas, que incluiu 1.417 doentes adultos, com esclerose múltipla surto-remissão, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1:1:1, para receberem dimetilfumarato por via oral, na dose de 240 mg duas vezes por dia (n= 359), dimetilfumarato por via oral, na dose de 240 mg três vezes por dia (N= 345), acetato de glatirâmero por via subcutânea, 20 mg uma vez por dia (n= 350), ou placebo (n= 363), e avaliou a taxa anualizada de surtos.

O estudo incluiu doentes adultos, com idades entre 18 e 55 anos, com o diagnóstico de esclerose múltipla de acordo com os critérios revistos de McDonald (2005), com um curso surto-remissão, com pelo menos 1 episódio documentado de recidiva nos últimos 12 meses, ou pelo menos uma lesão realçada pelo gadolinium nas 6 semanas anteriores e com um EDSS no *screening* entre 0 e 5,0.

Participantes, investigadores, pessoal do centro de investigação, e pessoal do promotor tinham conhecimento da alocação a acetato de glatirâmero, mas não tiveram conhecimento da alocação aos braços de dimetilfumarato ou placebo. Todos os braços a que os doentes estavam alocados foram ocultos para os neurologistas (EDSS), técnicos de ressonância magnética e comissão de avaliação neurológica independente.

A medida de resultado primária selecionada foi a taxa anualizada de surtos avaliada aos 2 anos. A taxa anualizada de surtos foi calculada como o número total de surtos observados em todos os doentes, dividido pelo doente-anos total de exposição ao tratamento. Os surtos foram definidos como a ocorrência de novos sintomas neurológicos ou de agravamento de sintomas, atribuível a esclerose múltipla. Os sintomas tinham de persistir por mais de 24 horas, sem febre ou infeção, e separado do último episódio por pelo menos 30 dias.

A maioria dos doentes incluídos no estudo eram doentes não previamente tratados. Os doentes previamente tratados foram 31% no grupo placebo, 28% no grupo dimetilfumarato duas vezes por dia, 29% no grupo no grupo dimetilfumarato três vezes por dia, e 29% no grupo acetato de glatirâmero.

Estudo COPOLIMER 1 MS²

O estudo COPOLIMER 1 MS² foi um estudo de fase 3, aleatorizado, em dupla ocultação, que incluiu 251 doentes adultos, com esclerose múltipla surto-remissão, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para receberem copolímero 1 (n= 125), ou placebo (n= 126), e avaliou a taxa anualizada de surtos. Como este estudo não incluía nenhum dos comparadores de interesse não foi descrito, e não será mais aqui referido.

Estudo DEFINE²

O estudo DEFINE² foi um estudo multicêntrico (198 centros), de fase 3, aleatorizado, em dupla ocultação, com duração de 96 semanas, que incluiu 1.234 doentes adultos, com esclerose múltipla surto-remissão, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1:1, para receberem dimetilfumarato por via oral, na dose de 240 mg duas vezes por dia (n= 410), dimetilfumarato por via oral, na dose de 240 mg três vezes por dia (N= 416), ou placebo (n= 408), e avaliou a taxa anualizada de surtos.

O estudo incluiu doentes adultos, com idades entre 18 e 55 anos, com o diagnóstico de esclerose múltipla de acordo com os critérios revistos de McDonald, com um curso surto-remissão, com pelo menos 1 episódio

documentado de recidiva nos últimos 12 meses, ou pelo menos uma lesão realçada pelo gadolínio nas 6 semanas anteriores e com um EDSS no *screening* entre 0 e 5,0.

Os doentes foram aleatorizados, numa relação de 1:1:1, para receberem dimetilfumarato por via oral, na dose de 240 mg duas vezes por dia (n= 410), dimetilfumarato por via oral, na dose de 240 mg três vezes por dia (N= 416), ou placebo (n= 408), através de um sistema de resposta web/voz interativa (IVRS), recebendo cada doente um número de randomização único na altura da primeira randomização. A aleatorização foi estratificada por centro. Participantes, investigadores, pessoal do centro de investigação, e pessoal do promotor não tiveram conhecimento do braço a que o doente estava alocado.

A medida de resultado primária seleccionada foi a taxa anualizada de surtos. A taxa anualizada de surtos foi calculada como o número total de surtos observados em todos os doentes, dividido pelo doente-anos total de exposição ao tratamento. Os surtos foram definidos como a ocorrência de novos sintomas neurológicos ou de agravamento de sintomas, atribuível a esclerose múltipla. Os sintomas tinham de persistir por mais de 24 horas, sem febre ou infeção.

A maioria dos doentes incluídos no estudo eram doentes não previamente tratados. Os doentes previamente tratados foram 42% no grupo placebo, 40% no grupo dimetilfumarato duas vezes por dia, e 40% no grupo no grupo dimetilfumarato três vezes por dia.

Estudo de Etemadifar et al (2006)²

O estudo de Etemadifar et al (2006)² foi um estudo de fase 3, aleatorizado, aberto, de um único centro no Irão, com duração de 96 semanas, que incluiu 90 doentes adultos, com esclerose múltipla por surtos, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1:1, para receberem interferão beta-1b, na dose de 250 mcg qod, por via subcutânea (n= 30), interferão beta-1a, na dose de 30 mcg qw, por via intramuscular (N= 30), ou interferão beta-1a, na dose de 44 mcg tiw, por via subcutânea (N= 30), e avaliou a taxa anualizada de surtos.

O estudo incluiu doentes adultos, com idades entre 15 e 50 anos, com o diagnóstico de esclerose múltipla de acordo com os critérios revistos de McDonald, com um curso surto-remissão, com pelo menos 2 episódios documentado de recidiva nos últimos 24 meses, e com um EDSS no *screening* entre 0 e 5,0.

A medida de resultado primária seleccionada foi a taxa anualizada de surtos. A taxa anualizada de surtos foi calculada como o número total de surtos observados em todos os doentes, dividido pelo doente-anos total de

exposição ao tratamento. Os surtos foram definidos como a ocorrência de novos sintomas neurológicos ou de agravamento de sintomas, atribuível a esclerose múltipla. Os sintomas tinham de persistir por mais de 24 horas, sem febre ou infecção.

O estudo não reporta a proporção de doentes que receberam tratamento prévio para a esclerose múltipla.

Estudo EUR/CAN GA²

O estudo EUR/CAN GA² foi um estudo aleatorizado, em dupla ocultação, com duração de 36 semanas, que teve lugar em 29 centros da Europa e Canadá, que incluiu 239 doentes adultos, com esclerose múltipla por surtos, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para receberem acetato de glatirâmero, na dose de 20 mg uma vez por dia, por via subcutânea (n= 119), ou placebo (n= 120), e avaliou o número total de lesões realçadas pelo gadolínio.

O estudo incluiu doentes adultos, com idades entre 18 e 50 anos, com o diagnóstico de esclerose múltipla de acordo com os critérios revistos de McDonald há pelo menos 1 ano, com um curso surto-remissão, com pelo menos 1 episódio documentado de recidiva nos últimos 24 meses, com um EDSS no *screening* entre 0 e 5,0, e com pelo menos uma lesão cerebral realçada pelo gadolínio na RMN.

O estudo não reporta a proporção de doentes que receberam tratamento prévio para a esclerose múltipla.

Estudo EVIDENCE²

O estudo EVIDENCE² foi um estudo de fase 3, aleatorizado, aberto, com a duração de 24 semanas, que incluiu 677 doentes adultos, não previamente tratados, com esclerose múltipla surto-remissão, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para receberem interferão beta 1a por via subcutânea, na dose de 44 mcg três vezes por semana (n= 46), ou interferão beta 1a por via intra-muscular, na dose de 30 mcg por semana (N= 47), e avaliou a taxa anualizada de surtos.

O estudo incluiu doentes adultos, não previamente tratados, com o diagnóstico de esclerose múltipla de acordo com os critérios revistos de McDonald, com um curso surto-remissão, com pelo menos dois episódios nos últimos dois anos, e com um EDSS no *screening* entre 0 e 5,5.

Participantes, investigadores, pessoal do centro de investigação, e pessoal do promotor tiveram conhecimento do braço a que o doente estava alocado, mas o braço a que os doentes estavam alocados estava oculto para os avaliadores.

A medida de resultado primária selecionada foi a taxa anualizada de surtos. A taxa anualizada de surtos foi calculada como o número total de surtos observados em todos os doentes, dividido pelo doente-anos total de exposição ao tratamento. Os surtos foram definidos como a ocorrência de novos sintomas neurológicos ou de agravamento de sintomas, atribuível a esclerose múltipla. Os sintomas tinham de persistir por mais de 24 horas, sem febre, e precedido de pelo menos 30 dias desde o último surto. Os sintomas neurológicos de novo ou em agravamento tinham de ser acompanhados por um agravamento neurológico objetivo.

O estudo incluiu apenas doentes não previamente tratados.

Estudo FREEDOMS²

O estudo FREEDOMS² foi um estudo de fase 3, aleatorizado, em dupla ocultação, com 24 meses de duração, que incluiu 1.272 doentes adultos, com esclerose múltipla surto-remissão, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1:1, para receberem fingolimod oral na dose de 1,25 mg uma vez por dia (n= 429), fingolimod oral na dose de 0,5 mg uma vez por dia (N= 425), ou placebo (n= 418), e avaliou a taxa anualizada de surtos.

O estudo incluiu doentes adultos, com idades entre 18 e 55 anos, com o diagnóstico de esclerose múltipla de acordo com os critérios revistos de McDonald (2005), com um curso surto-remissão, com pelo menos 2 episódios documentados de recidiva nos últimos 2 anos, ou um episódio no último ano, e com um EDSS no *screening* entre 0 e 5,5.

Os doentes foram aleatorizados, numa relação de 1:1:1, para receberem fingolimod oral na dose de 1,25 mg uma vez por dia, fingolimod oral na dose de 0,5 mg uma vez por dia, ou placebo, através de um sistema de resposta web/voz interativa (IVRS), recebendo cada doente um número de randomização único na altura da primeira randomização. A aleatorização foi estratificada por centro. Participantes, investigadores, pessoal do centro de investigação, e pessoal do promotor não tiveram conhecimento do braço a que o doente estava alocado.

A medida de resultado primária selecionada foi a taxa anualizada de surtos. A taxa anualizada de surtos foi calculada como o número total de surtos observados em todos os doentes, dividido pelo doente-anos total de exposição ao tratamento. Os surtos foram definidos como a ocorrência de novos sintomas neurológicos ou de

agravamento de sintomas, atribuível a esclerose múltipla. Os sintomas neurológicos de novo ou em agravamento tinham de ser acompanhados por um agravamento neurológico objetivo consistente com um aumento de pelo menos 0,5 pontos na escala EDSS, ou 2 pontos num dos *Functional Function Scores* (FSS) apropriados, ou um ponto em dois ou mais FSS apropriados. A variação tinha de afetar o FSS selecionado (excluindo a função cerebral, vesical e intestinal).

A maioria dos doentes incluídos no estudo eram doentes não previamente tratados: fingolimod oral na dose de 1,25 mg uma vez por dia 60,4%, fingolimod oral na dose de 0,5 mg uma vez por dia 57,4%, ou placebo 59,6%.

Estudo FREEDOMS II²

O estudo FREEDOMS II² foi um estudo de fase 3, aleatorizado, em dupla ocultação, com 24 meses de duração, que incluiu 1.083 doentes adultos, com esclerose múltipla surto-remissão, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1:1, para receberem fingolimod oral na dose de 1,25 mg uma vez por dia (n= 370), fingolimod oral na dose de 0,5 mg uma vez por dia (N= 358), ou placebo (n= 355), e avaliou a taxa anualizada de surtos. Em 12 de Novembro de 2009, todos os doentes alocados a fingolimod 1,25 mg foram mudados para fingolimod 0,5 mg.

O estudo incluiu doentes adultos, com idades entre 18 e 55 anos, com o diagnóstico de esclerose múltipla de acordo com os critérios revistos de McDonald (2005), com um curso surto-remissão, com pelo menos 2 episódios documentados de recidiva nos últimos 2 anos, ou um episódio no último ano, e com um EDSS no *screening* entre 0 e 5,5, e sem surtos ou tratamentos com corticoides nos últimos 30 dias.

Os doentes foram aleatorizados, numa relação de 1:1:1, para receberem fingolimod oral na dose de 1,25 mg uma vez por dia, fingolimod oral na dose de 0,5 mg uma vez por dia, ou placebo, através de um sistema de resposta web/voz interativa (IVRS), recebendo cada doente um número de randomização único na altura da primeira randomização. Participantes, investigadores, pessoal do centro de investigação, e pessoal do promotor não tiveram conhecimento do braço a que o doente estava alocado.

A medida de resultado primária selecionada foi a taxa anualizada de surtos. A taxa anualizada de surtos foi calculada como o número total de surtos observados em todos os doentes, dividido pelo doente-anos total de exposição ao tratamento. Os surtos foram definidos como a ocorrência de novos sintomas neurológicos ou de agravamento de sintomas, atribuível a esclerose múltipla. Os sintomas neurológicos de novo ou em agravamento tinham de ser acompanhados por um agravamento neurológico objetivo consistente com um aumento de pelo menos 0,5 pontos na escala EDSS, ou 2 pontos num dos *Functional Function Scores* (FSS) apropriados, ou um

ponto em dois ou mais FSS apropriados. A variação tinha de afetar o FSS selecionado (excluindo a função cerebral, vesical e intestinal).

A maioria dos doentes incluídos no estudo eram doentes previamente tratados: fingolimod oral na dose de 1,25 mg uma vez por dia 78%, fingolimod oral na dose de 0,5 mg uma vez por dia 74%, ou placebo 73%.

Estudo GALA²

O estudo GALA² foi um estudo de fase 3, aleatorizado, em dupla ocultação, com 24 meses de duração, que incluiu 1.404 doentes adultos, com esclerose múltipla surto-remissão, que foram aleatorizados, numa relação de 2:1, para receberem acetato de glatirâmero por via subcutânea, na dose de 40 mg três vezes por semana (n= 943), ou placebo (n= 461), e avaliou a taxa anualizada de surtos.

O estudo incluiu doentes adultos, com idades entre 18 e 55 anos, com o diagnóstico de esclerose múltipla de acordo com os critérios revistos de McDonald (2005), com um curso surto-remissão, com pelo menos 2 episódios documentados de recidiva nos últimos 2 anos, um episódio no último ano, ou um episódio nos últimos 12 a 24 meses e uma recidiva documentada por uma lesão realçada por gadolínium na ressonância magnética nos últimos 12 meses, com estabilidade neurológica nos últimos 30 dias, e com um EDSS no *screening* entre 0 e 5,5.

Os doentes foram aleatorizados, numa relação de 2:1, para receberem acetato de glatirâmero por via subcutânea, na dose de 40 mg três vezes por semana ou placebo, através de um sistema central, recebendo cada doente um número de randomização único na altura da primeira randomização. A aleatorização foi estratificada por centro. Participantes, investigadores, pessoal do centro de investigação, e pessoal do promotor não tiveram conhecimento do braço a que o doente estava alocado.

A medida de resultado primária selecionada foi a taxa anualizada de surtos. A taxa anualizada de surtos foi calculada como o número total de surtos observados em todos os doentes, dividido pelo doente-anos total de exposição ao tratamento. Os surtos foram definidos como a ocorrência de novos sintomas neurológicos ou de agravamento de sintomas, atribuível a esclerose múltipla. Os sintomas tinham de persistir por pelo menos 48 horas, sem episódios nos últimos 30 dias. Os sintomas neurológicos de novo ou em agravamento tinham de ser acompanhados por um agravamento neurológico objetivo consistente com um aumento de pelo menos 0,5 pontos na escala EDSS, ou 2 pontos num dos *Functional Function Scores* (FSS) apropriados, ou um ponto em dois ou mais FSS apropriados. A variação tinha de afetar o FSS selecionado (excluindo a função cerebral, vesical e intestinal).

A maioria dos doentes incluídos no estudo eram doentes não previamente tratados. Foram previamente tratados 13,7% no grupo placebo e 13,6% no grupo acetato de glatirâmero.

Estudo GATE²

O estudo GATE² foi um estudo aleatorizado, multicêntrico (118 centros de 17 países), em dupla ocultação, com duração de 36 semanas, que incluiu 796 doentes adultos, com esclerose múltipla por surtos, que foram aleatorizados, numa relação de 4,3:4,3:1, para receberem acetato de glatirâmero genérico, na dose de 20 mg uma vez por dia, por via subcutânea (n= 355), acetato de glatirâmero de marca na dose de 20 mg uma vez por dia, por via subcutânea (n= 357), ou placebo (n= 84), e avaliou o número total de lesões realçadas pelo gadolínio avaliadas nas semanas 7, 8, e 9.

O estudo incluiu doentes adultos, com idades entre 18 e 55 anos, com o diagnóstico de esclerose múltipla de acordo com os critérios revistos de McDonald, com um curso surto-remissão, com pelo menos 1 episódio documentado de recidiva nos últimos 12 meses e 1 a 15 lesões cerebrais realçadas pelo gadolínio na REMN, com um EDSS no *screening* entre 0 e 5,5.

Não receberam tratamento prévio para a EM 15,9% dos doentes no grupo do genérico, 17,4% dos doentes no grupo de marca, e 11,9% dos doentes no grupo placebo.

Estudo GLACIER²

O estudo GLACIER² foi um estudo aleatorizado, multicêntrico (31 centros nos EUA), aberto, com duração de 36 semanas, que incluiu 209 doentes adultos, com esclerose múltipla por surtos, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para receberem acetato de glatirâmero, na dose de 20 mg uma vez por dia, por via subcutânea (n= 101), ou acetato de glatirâmero de marca na dose de 40 mg uma vez por dia, por via subcutânea (n= 108), e avaliou a taxa anualizada de surtos.

O estudo incluiu doentes adultos, com mais de 18 anos, com o diagnóstico de esclerose múltipla de acordo com os critérios revistos de McDonald, com um curso surto-remissão. Todos os doentes tinham de estar medicados com acetato de glatirâmero na dose de 20 mg uma vez por dia, por via subcutânea, há pelo menos 6 meses, e

não apresentarem surtos nos últimos 60 dias, e terem um EDSS no *screening* entre 0 e 5,5. Foram excluídos os doentes com neuromielite ótica e com formas progressivas de esclerose múltipla.

Estudo IFNB MS²

O estudo IFNB MS² foi um estudo aleatorizado, em dupla ocultação, que incluiu 372 doentes adultos, com esclerose múltipla surto-remissão, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1:1, para receberem interferão beta 1b por via subcutânea, na dose de 1,6 milhões de UI em dias alternados (n= 11), interferão beta 1b por via subcutânea, na dose de 8,0 milhões de UI em dias alternados (N= 115), ou placebo (n= 112), e avaliou a taxa anualizada de surtos.

O estudo incluiu doentes adultos, com idades entre 18 e 50 anos, com o diagnóstico de esclerose múltipla, com um curso surto-remissão, com pelo menos 2 episódios documentados de recidiva nos últimos 2 anos, com estabilidade neurológica nos últimos 30 dias, e com um EDSS no *screening* entre 0 e 5,5.

Participantes, investigadores, pessoal do centro de investigação, e pessoal do promotor não tiveram conhecimento do braço a que o doente estava alocado.

A medida de resultado primária selecionada foi a taxa anualizada de surtos. A taxa anualizada de surtos foi calculada como o número total de surtos observados em todos os doentes, dividido pelo doente-anos total de exposição ao tratamento. Os surtos foram definidos como a ocorrência de novos sintomas neurológicos ou de agravamento de sintomas, atribuível a esclerose múltipla. Os sintomas tinham de persistir por mais de 24 horas, sem febre, e sem surtos nos últimos 30 dias.

Não é reportada a existência (ou não) de tratamento prévio.

Estudo IMPROVE²

O estudo IMPROVE² foi um estudo aleatorizado, multicêntrico (25 centros), em dupla ocultação, com duração de 16 semanas, que incluiu 180 doentes adultos, com esclerose múltipla por surtos, que foram aleatorizados, numa relação de 2:1, para receberem interferão beta-1a, na dose de 44 mcg tiw, por via subcutânea (n= 120), ou placebo (n= 60), e avaliou o número total de lesões realçadas pelo gadolínio.

O estudo incluiu doentes adultos, com o diagnóstico de esclerose múltipla de acordo com os critérios revistos de McDonald, com um curso surto-remissão. Todos os doentes tinham de ter apresentado um surto e uma lesão realçada pelo gadolinium na RMN nos últimos 6 meses.

Estudo INCOMIN²

O estudo INCOMIN² foi um estudo aleatorizado, aberto, com 24 meses de duração, que incluiu 188 doentes adultos, com esclerose múltipla surto-remissão, não previamente tratados, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para receberem interferão beta 1a por via intra-muscular, na dose de 30 mcg uma vez por semana (n= 92), ou interferão beta 1b por via subcutânea na dose de 250 mcg em dias alternados (n= 96), e avaliou a taxa anualizada de surtos.

O estudo incluiu doentes adultos, com idades entre 18 e 50 anos, com o diagnóstico de esclerose múltipla, com um curso surto-remissão, com pelo menos 2 episódios documentados de recidiva nos últimos 2 anos, com estabilidade neurológica nos últimos 30 dias, e com um EDSS no *screening* entre 1 e 3,5.

Os doentes foram aleatorizados centralmente, numa relação de 1:1:1, para receberem interferão beta 1a por via intra-muscular, na dose de 30 mcg uma vez por semana, ou interferão beta 1b por via subcutânea na dose de 250 mcg em dias alternados. A aleatorização não foi estratificada. Participantes, investigadores, pessoal do centro de investigação, e pessoal do promotor não tiveram conhecimento do braço a que o doente estava alocado.

A medida de resultado primária selecionada foi a taxa anualizada de surtos. A taxa anualizada de surtos foi calculada como o número total de surtos observados em todos os doentes, dividido pelo doente-anos total de exposição ao tratamento. Os surtos foram definidos como a ocorrência de novos sintomas neurológicos ou de agravamento de sintomas, atribuível a esclerose múltipla. Os sintomas tinham de persistir por mais de 24 horas, sem febre, e sem surtos nos 30 dias anteriores. Os sintomas neurológicos de novo ou em agravamento tinham de ser acompanhados por um agravamento neurológico objetivo consistente com um aumento de pelo menos um ponto na escala funcional de *Kurtzke*.

Nenhum doente tinha sido previamente tratado.

Estudo de Mokhber et al (2015)²

O estudo de Mokhber et al (2015)² foi um estudo aleatorizado, aberto, de um único centro no Irão, com duração de 48 semanas, que incluiu 69 doentes adultos, com esclerose múltipla por surtos, não previamente tratados, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1:1, para receberem interferão beta-1b, na dose de 250 mcg qod, por via subcutânea (n= 23), interferão beta-1a, na dose de 30 mcg qw, por via intramuscular (N= 23), ou interferão beta-1a, na dose de 44 mcg tiw, por via subcutânea (N= 23), e avaliou a qualidade de vida.

Estudos OPERA I e II²

Os estudos OPERA I e II² foram dois estudos com um desenho semelhante, de fase 3, aleatorizados, em dupla ocultação, que incluíram 1.656 doentes adultos, com esclerose múltipla recidivante, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para receberem ocrelizumab, na dose de 600 mg cada 24 semanas, endovenoso [n=827], ou interferão beta-1-a (n=829), na dose de 44 microgramas três vezes por semana durante 96 semanas, e avaliou a taxa anualizada de surtos.

O estudo incluiu doentes adultos, com idades entre 18 e 55 anos, com o diagnóstico de esclerose múltipla de acordo com os critérios revistos de McDonald (2010), com pelo menos 2 episódios documentados de recidiva nos últimos 2 anos, ou um episódio no último ano (mas não nos últimos 30 dias), com estabilidade neurológica nos últimos 30 dias, com um EDSS no *screening* entre 0 e 5,5, e com anomalias no cérebro consistente com esclerose múltipla por ressonância magnética.

Foram excluídos os doentes com o diagnóstico de esclerose múltipla progressiva primária, com uma duração de doença superior a 10 anos nos doentes com um EDSS ≤ 2 , com algum impedimento para a realização de ressonância magnética (incluindo, mas não restringido a, claustrofobia, peso ≥ 140 Kg, pacemaker, implante coclear, clips vasculares intracranianos, cirurgia nas 6 semanas prévias, *stent* coronário implantado nas 8 semanas anteriores), ou com presença de outras doenças neurológicas que podem mimetizar a esclerose múltipla (incluindo, mas não restringido a, neuromielite ótica, doença de Lyme, deficiência de vitamina B12 não tratada, neurosarcoïdose, e doenças cerebrovasculares).

Foram também excluídos doentes com outros problemas de saúde, como doenças necessitando de corticosteroides sistémicos ou imunossuppressores, imunodeficiência primária ou secundária, insuficiência cardíaca congestiva (NYHA III ou IV), presença de infeções, história de leucoencefalopatia multifocal progressiva, neoplasias, história de abuso de álcool ou drogas nas 24 semanas anteriores, ou alterações da coagulação.

Os doentes foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para receberem ocrelizumab, na dose de 600 mg cada 24 semanas, endovenoso [n=827], ou interferão beta-1-a (n=829), na dose de 44 microgramas três vezes por semana durante 96 semanas, através de um sistema de resposta web/voz interativa (IVRS), recebendo cada doente um número de randomização único na altura da primeira randomização. Em cada grupo, os doentes receberam placebo subcutâneo ou endovenoso, como apropriado (*double-dummy*).

A aleatorização foi estratificada por região (EUA vs resto do mundo), e EDSS basal (menor de 4 ou igual ou superior a 4).

Participantes, investigadores, pessoal do centro de investigação, e pessoal do promotor não tiveram conhecimento do braço a que o doente estava alocado.

No estudo OPERA I, os doentes foram aleatorizados entre 31 de agosto de 2011 e 14 de fevereiro de 2013. No estudo OPERA II, os doentes foram aleatorizados entre 20 de setembro de 2011 e 28 de março de 2013. Os dois estudos tiveram o mesmo desenho de estudo.

Os doentes foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para receberem ocrelizumab, na dose de 600 mg cada 24 semanas, endovenoso, administrado como duas infusões de 300 mg nos dias 1 e 15 para a primeira dose, e depois como uma infusão única de 600 mg (doses 2 a 4), ou interferão beta-1-a (n=829), na dose de 44 microgramas, administrado subcutâneo três vezes por semana durante 96 semanas. Em cada grupo, os doentes receberam placebo subcutâneo ou endovenoso, como apropriado (*double-dummy*).

Todos os doentes receberam 100 mg endovenoso de metilprednisolona antes de cada infusão. Foi recomendado o uso profilático de analgésico ou anti-pirético e um anti-histamínico, mas a decisão de fazer ou não esta medicação foi deixada ao critério do investigador. Foram permitidos ajustamentos no ritmo de perfusão e tratamento de sintomas durante a perfusão.

Ao longo do estudo, o investigador realizou as avaliações neurológicas, incluindo a *Multiple Sclerosis Functional Composite* (uma medida quantitativa composta, expressa como um Z score, de velocidade da marcha, coordenação motora dos membros superiores, e cognição), e *Karnofsky Performance Status scale*. A evolução da incapacidade (*Expanded Disability Status Scale*, EDSS) foi avaliada por pessoal treinado, não envolvido no tratamento dos participantes, estando ocultados os braços de tratamento. Foram também realizadas ressonâncias magnéticas ao longo do estudo. As ressonâncias magnéticas foram lidas centralmente por pessoas sem conhecimento dos braços a que os doentes estavam alocados.

Foram ainda colhidos ao longo do estudo os seguintes *Patient Reported Outcomes* (PRO): *Modified Fatigue Impact Scale (MFIS)*, *Center for Epidemiology Studies Depression Scale (CES-D3)*, *Short Form Survey Instrument (SF-36)*, *EuroQoL Instrument (EQ-5D)*.

A medida de resultado primária selecionada foi a taxa de recidiva anualizada, definida por protocolo, aos 2 anos (96 semanas), definida como a ocorrência de novos sintomas neurológicos ou de agravamento de sintomas, atribuível a esclerose múltipla. Os sintomas tinham de persistir por mais de 24 horas, e não serem atribuíveis a fatores clínicos confundidores (por exemplo, febre, infecção, reações adversas a medicamentos) e serem imediatamente precedidos de uma situação neurológica estável ou a melhorar ao longo de pelo menos 30 dias. Os sintomas neurológicos de novo ou em agravamento tinham de ser acompanhados por um agravamento neurológico objetivo consistente com um aumento de pelo menos meio passo na escala EDSS, ou 2 pontos num dos *Functional Function Scores* (FSS) apropriados, ou um ponto em dois ou mais FSS apropriados. A variação tinha de afetar o FSS selecionado (por exemplo, piramidal, ambulação, cerebelar, tronco cerebral, sensitivo ou visual). A presença episódica de espasmos, disfunção sexual, fadiga, alterações do humor, ou incontinência ou urgência vesical ou intestinal não eram considerados suficientes para estabelecer a existência de recidiva.

A taxa de recidiva anualizada foi calculada como o número total de surtos observados em todos os doentes, dividido pelo doente-anos total de exposição ao tratamento.

O número de surtos definidos-por-protocolo foi modelizado usando as variáveis de estratificação (categoria EDSS e região) e braço de randomização como co-variáveis do modelo. Para cada doente foi calculado o número de surtos definidas por protocolo durante o período em dupla ocultação e o tempo de exposição calculado. Nos doentes que saíram de estudo precocemente, o tempo de exposição foi contado até à data de descontinuação do estudo.

De acordo com o relatório do estudo, o estudo teve 10 *medidas de resultado* secundárias: 1. proporção de doentes com progressão da incapacidade, confirmada durante 12 semanas, numa análise, agrupada dos dois estudos, tempo até ao evento até à semana 96 (definida como um aumento de pelo menos um ponto na pontuação EDSS, em relação ao basal, ou de 0,5 pontos se a pontuação EDSS basal fosse superior a 5,5, de forma sustentada durante 12 semanas); 2. o número médio total (cumulativo) de lesões realçadas pelo gadolinium, identificadas na ressonância magnética T_1 -weighted do cérebro, nas semanas 24, 48, e 96; 3. o número total de lesões hiperintensas de novo ou aumentadas recentemente, na ressonância magnética T_2 -weighted do cérebro, nas semanas 24, 48, e 96; 4. proporção de doentes, na análise agrupada, com melhoria da incapacidade durante 12 semanas e até à semana 96, definida como uma redução, em relação ao EDSS basal, de pelo menos um ponto (ou 0,5 pontos se o EDSS basal fosse superior a 5,5), sustida ao longo de pelo menos 12 semanas, em doentes com um EDSS basal de pelo menos dois; 5. análise agrupada, tempo até ao evento, da taxa de progressão da

incapacidade, confirmada durante 24 semanas e até à semana 96; 6. número total de lesões hipointensas de novo na ressonância magnética do cérebro, T₁-weighted, realizadas nas semanas 24, 48, e 96; 7. variação da pontuação *Multiple Sclerosis Functional Composite*, entre o basal e a semana 96; 8. percentagem de variação do volume do cérebro entre a semana 24 e a semana 96; 9. variação na pontuação do componente físico do SF-36, entre o basal e a semana 96; 10. proporção de doentes com uma pontuação EDSS basal de pelo menos 2 sem evidência de atividade da doença (definida como ausência de surtos ou de progressão da incapacidade confirmada às 12 semanas ou às 24 semanas, ausência de lesões de novo ou de aumento do tamanho das lesões na ressonância magnética T₂-weighted, e sem lesões realçadas pelo gadolinium na ressonância magnética T₂-weighted), na semana 96.

Os *outcomes* secundários 2, 4, 6, e 9, não faziam parte do protocolo inicial. Um *outcome* secundário definido no protocolo inicial (variação no volume total de lesões, entre o basal e a semana 96, detetadas por ressonância magnética T₂-weighted), não está incluído no relatório final.

O estudo foi conduzido em dupla ocultação, e tinha como objetivo primário determinar se o tratamento com ocrelizumab é superior ao interferão beta, em relação ao *outcome* taxa de recidiva definida-por-protocolo no final de 2 anos (96 semanas), em doentes com esclerose múltipla recidivante.

Estimou-se que com uma aleatorização a 1:1, seriam necessários 400 doentes por braço de tratamento, para fornecer um poder de 84%, a um nível de alfa de 5% (bilateral), para detetar uma diferença entre grupos em relação ao *outcome* taxa anualizada de surtos, tendo por base uma diferença na taxa de surtos de 50% (redução de 33% para 16,5%), assumindo um *drop out* de 20%. Para a progressão da doença sustentada, estimou-se que seriam necessários 800 doentes por braço de tratamento nos dois estudos, para fornecer um poder de 80%, a um nível de alfa de 5% (bilateral), para detetar uma diferença entre grupos, tendo por base uma diferença na progressão sustentada da doença de 30% (redução de 18% para 12,6%), assumindo um *drop out* de 20%.

Foi usada uma estratégia de testes hierarquizada para controlar o erro de tipo I. A estratégia utilizada no relatório final difere da estratégia definida no protocolo inicial. A Figura 2 apresenta a estratégia de testes hierarquizados incluída no protocolo inicial. Figura 3 apresenta a estratégia de testes hierarquizados incluída no relatório final.

Das 10 medidas de resultado secundárias incluídas no relatório final, previa-se que 7 *medidas de resultado* seriam testados nos estudos individuais, e 3 *medidas de resultado* em análise agrupada dos 2 estudos. Os *outcomes* foram testados a um alfa de 5% (bilateral): Os *outcomes* secundários só seriam testados se a análise do *outcome* primário tivesse significado estatístico. A partir do primeiro valor de p que fosse superior a 0,05, todos os valores de p subsequentes, na hierarquia pré-determinada, eram considerados não confirmatórios.

As análises de eficácia foram realizadas na população *intention-to-treat*, que incluiu todos os doentes randomizados, exceto em relação ao *outcome* sem evidência de atividade de doença, em que a análise foi realizada na população *intention-to-treat* modificada, que excluiu os doentes que saíram do estudo por outras razões que não a morte ou falência de tratamento, e que não apresentavam evidência de atividade da doença na altura da descontinuação do estudo.

As análises de segurança foram realizadas na população aleatorizada que recebeu pelo menos uma dose da medicação de estudo.

A maioria dos doentes incluídos no estudo OPERA I (73,8% no grupo ocrelizumab e 71,4% no grupo controlo), e no estudo OPERA II (72,9% no grupo ocrelizumab e 75,3% no grupo controlo) eram doentes não previamente tratados.

Estudo OPTIMUM²

O estudo OPTIMUM² foi um estudo multicêntrico (incluiu centros de 28 países dos EUA, Europa, México, Israel, e Turquia), de fase 3, aleatorizado, em dupla ocultação, com duração de 108 semanas, que incluiu 1.133 doentes adultos, com esclerose múltipla com um curso recidivante (esclerose múltipla por surto ou esclerose múltipla progressiva secundária com surtos), que foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para receberem ponesimod 20 mg uma vez por dia, por via oral (n= 567), ou teriflunomida 14 mg uma vez por dia, por via oral (n= 566), durante 48 semanas, e avaliou a taxa anualizada de surtos.

O estudo incluiu doentes adultos, com idades entre 18 e 55 anos, com o diagnóstico de esclerose múltipla com surtos de acordo com os critérios revistos de McDonald (2010), com um curso recidivante (esclerose múltipla por surto ou esclerose múltipla progressiva secundária com surtos), com atividade recente avaliada clinicamente (surtos) ou por ressonância magnética, e com um EDSS no *screening* entre 0 e 5,5.

Os doentes foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para receberem ponesimod 20 mg uma vez por dia, por via oral (n= 567), ou teriflunomida 14 mg uma vez por dia, por via oral (n= 566). A aleatorização foi estratificada por tratamento prévio (sim vs não) e pontuação da escala EDSS ($\leq 3,5$ vs $>3,5$).

A maioria dos doentes incluídos no estudo eram doentes não previamente tratados. Os doentes previamente tratados foram 38% no grupo ponesimod, 37% no grupo teriflunomida.

Estudo de Montalban et al (2019)²

O estudo Montalban et al² foi um estudo multicêntrico (incluiu 56 centros da Europa, e Rússia), de fase 2, aleatorizado, em dupla ocultação, com duração de 24 semanas, que incluiu 267 doentes adultos, com esclerose múltipla com um curso recidivante (esclerose múltipla por surtos ou esclerose múltipla progressiva secundária com surtos), que foram aleatorizados, numa relação de 1:1:1:1:1, para receberem dimetilfumarato em regime aberto, na dose de 120 mg duas vezes por dia na primeira semana, seguida de 240 mg duas vezes por dia daí em diante, por via oral (n=54), evobrutinib 25 mg uma vez por dia, por via oral (n= 52), evobrutinib 75 mg uma vez por dia, por via oral (n= 53), evobrutinib 75 mg duas vezes por dia, por via oral (n= 54), ou placebo (n= 54), e avaliou o número total de lesões realçadas pelo gadolinium na RMN.

O estudo incluiu doentes adultos, com idades entre 18 e 65 anos, com o diagnóstico de esclerose múltipla com surtos de acordo com os critérios revistos de McDonald (2010), com um curso recidivante (esclerose múltipla surto-remissão ou esclerose múltipla progressiva secundária com surtos), e com um EDSS no *screening* entre 0 e 6,0.

Os doentes foram aleatorizados, através de um sistema de voz/web interativa, numa relação de 1:1, para receberem dimetilfumarato em regime aberto, na dose de 120 mg duas vezes por dia na primeira semana, seguida de 240 mg duas vezes por dia daí em diante, por via oral, evobrutinib 25 mg uma vez por dia, por via oral, evobrutinib 75 mg uma vez por dia, por via oral, evobrutinib 75 mg duas vezes por dia, por via oral, ou placebo. Apenas a comparação dimetilfumarato vs placebo era uma comparação de interesse.

Do total, 87% dos doentes apresentavam esclerose múltipla surto-remissão, e 13% esclerose múltipla progressiva secundária com surtos. A maioria dos doentes incluídos no estudo eram doentes não previamente tratados. Não é reportada a proporção de doentes que tinham recebido tratamento prévio para a EM.

Estudo de Saida et al (2017)²

O estudo Saida et al (2017)² foi um estudo multicêntrico (incluiu 26 centros no Japão), de fase 2, aleatorizado, em dupla ocultação, com duração de 24 semanas, que incluiu 94 doentes adultos, com esclerose múltipla surto-remissão, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para receberem natalizumab, na dose de 300 mg cada 4 semanas, por via endovenosa (n=47), ou placebo (n= 47), e avaliou o número total de lesões realçadas pelo gadolinium na RMN.

O estudo incluiu doentes adultos, de raça asiática, com idades entre 18 e 65 anos, com o diagnóstico de esclerose múltipla surto-remissão de acordo com os critérios revistos de McDonald (2005), com pelo menos um surto no último ano, e com um EDSS no *screening* entre 0 e 5,5.

Os doentes foram aleatorizados, através de um sistema de voz/web interativa, numa relação de 1:1, para receberem natalizumab, na dose de 300 mg cada 4 semanas, por via endovenosa (n=47), ou placebo.

A maioria dos doentes tinham recebido terapêutica prévia para a EM (91% no braço natalizumab, e 85% no braço placebo). A larga maioria dos doentes tinha recebido interferão beta-1a e/ou interferão beta-1b.

Estudo de Kappos et al (2011)²

O estudo Kappos et al (2011)² foi um estudo multicêntrico (incluiu 79 centros em 20 países), de fase 2, aleatorizado, em dupla ocultação, com duração de 24 semanas, que incluiu 220 doentes adultos, com esclerose múltipla surto-remissão, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1:1:1, para receberem ocrelizumab, na dose de 300 mg nos dias 1 e 15, por via endovenosa, e depois 600 mg nas semanas 24, 48, e 72 (n=55) [a administração de interesse foi às 24 semanas], ocrelizumab, na dose de 1000 mg nos dias 1 e 15, por via endovenosa, e depois 1000 mg nas semanas 24, 48, e 72 (n= 55), interferão beta-1a, na dose de 30 mcg uma vez por semana, por via intramuscular em regime aberto (durante 24 semanas), ou placebo (n= 54), e avaliou o número total de lesões realçadas pelo gadolinium na RMN.

O estudo incluiu doentes adultos, com idades entre 18 e 55 anos, com o diagnóstico de esclerose múltipla surto-remissão de acordo com os critérios revistos de McDonald (2001), com pelo menos um surto no último ano e pelo menos dois surtos nos últimos 3 anos, e com um EDSS no *screening* entre 1 e 6,0.

Os doentes foram aleatorizados, através de um sistema de voz/web interativa, numa relação de 1:1:1:1, para receberem ocrelizumab 600 mg, ocrelizumab, na dose de 2000 mg, interferão beta-1a, ou placebo, sendo a aleatorização estratificada por região geográfica.

Uma proporção variável de doentes não tinha recebido terapêutica prévia para a EM (70% no grupo placebo; 47% no grupo ocrelizumab 600 mg, 49% no grupo ocrelizumab 2000 mg, e 69% no grupo interferão).

Estudo de Olsson et al (2014)²

O estudo Olsson et al (2014)² foi um estudo multicêntrico (incluiu 94 centros em 23 países, Europa, Austrália, Canadá, e EUA), de fase 2, aleatorizado, em dupla ocultação, com duração de 24 semanas, que incluiu 464 doentes adultos, com esclerose múltipla surto-remissão, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1:1:1, para receberem ponesimod, na dose de 10 mg uma vez por dia, por via oral (n= 108), ponesimod, na dose de 20 mg uma vez por dia, por via oral (n= 116), ponesimod, na dose de 40 mg uma vez por dia, por via oral (n= 119), ou placebo (n= 121), e avaliou o número total de lesões realçadas pelo gadolinium na RMN. Apenas a dose de 20 mg por dia está de acordo com a posologia aprovada.

O estudo incluiu doentes adultos, com idades entre 18 e 55 anos, com o diagnóstico de esclerose múltipla surto-remissão de acordo com os critérios revistos de McDonald (2005), com pelo menos um surto no último ano e pelo menos dois surtos nos últimos 2 anos, ou pelo menos uma lesão cerebral realçada pelo gadolinium na RMN, e com um EDSS no *screening* entre 0 e 5,5.

Os doentes foram aleatorizados, através de um sistema de voz/web interativa, numa relação de 1:1:1:1, para receberem ponesimod 10 mg, ponesimod 20 mg, ponesimod 40 mg, ou placebo, sendo a aleatorização estratificada por centro.

O TAM não reporta a proporção de doentes que recebeu tratamento prévio para a EM.

Estudo PRISMS²

O estudo PRISMS² foi um estudo aleatorizado, em dupla ocultação, com 24 meses de duração, que incluiu 560 doentes adultos, com esclerose múltipla surto-remissão, não previamente tratados, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1:1, para receberem interferão beta 1a por via subcutânea, na dose de 22 mcg três vezes por semana por semana (n= 189), interferão beta 1a por via subcutânea na dose de 44 mcg três vezes por semana (n= 184), ou placebo (n= 187) e avaliou a taxa anualizada de surtos.

O estudo incluiu doentes adultos, com o diagnóstico de esclerose múltipla, com um curso surto-remissão, com pelo menos 2 episódios documentados de recidiva nos últimos 2 anos, e com um EDSS no *screening* entre 0 e 5,0.

Os doentes foram aleatorizados centralmente, numa relação de 1:1:1, para receberem interferão beta 1a por via subcutânea, na dose de 22 mcg três vezes por semana por semana, interferão beta 1a por via subcutânea na dose de 44 mcg três vezes por semana, ou placebo. A aleatorização foi estratificada por centro. Participantes, investigadores, pessoal do centro de investigação, e pessoal do promotor não tiveram conhecimento do braço a que o doente estava alocado.

A medida de resultado primária selecionada foi a taxa anualizada de surtos. A taxa anualizada de surtos foi calculada como o número total de surtos observados em todos os doentes, dividido pelo doente-anos total de exposição ao tratamento. Os surtos foram definidos como a ocorrência de novos sintomas neurológicos ou de agravamento de sintomas, atribuível a esclerose múltipla. Os sintomas tinham de persistir por mais de 24 horas, sem febre, e sem surtos nos 30 dias anteriores.

Nenhum doente tinha sido previamente tratado.

Estudo de Saida et al (2012)²

O estudo Saida et al (2012)² foi um estudo multicêntrico (incluiu 43 centros no Japão), de fase 2, aleatorizado, em dupla ocultação, com duração de 24 semanas, que incluiu 171 doentes adultos, com esclerose múltipla com surtos, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1:1, para receberem fingolimod, na dose de 0,5 mg uma vez por dia, por via oral (n= 57), fingolimod, na dose de 1,25 mg uma vez por dia, por via oral (n= 57), ou placebo (n= 57), e avaliou o número total de lesões realçadas pelo gadolinium na RMN. Apenas a dose de 0,5 mg por dia está de acordo com a posologia aprovada.

O estudo incluiu doentes adultos, com idades entre 18 e 60 anos, com o diagnóstico de esclerose múltipla com surtos (esclerose múltipla surto-remissão ou esclerose múltipla progressiva secundária com surtos) de acordo com os critérios revistos de McDonald (2005), com pelo menos um surto no último ano ou pelo menos dois surtos nos últimos 2 anos, ou pelo menos uma lesão cerebral realçada pelo gadolinium na RMN nos últimos 30 dias, e com um EDSS no *screening* entre 0 e 6,0.

O TAM não reporta a proporção de doentes que recebeu tratamento prévio para a EM. A larga maioria dos doentes apresentava esclerose múltipla surto-remissão (100% no grupo placebo), e 94,7% no grupo fingolimod 0,5 mg).

Estudo SPECTRIMS²

O estudo SPECTRIMS² foi um estudo aleatorizado, em dupla ocultação, com 24 meses de duração, que incluiu 560 doentes adultos, com esclerose múltipla surto-remissão, não previamente tratados, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1:1, para receberem interferão beta 1a por via subcutânea, na dose de 22 mcg três vezes por semana por semana (n= 189), interferão beta 1a por via subcutânea na dose de 44 mcg três vezes por semana (n= 184), ou placebo (n= 187) e avaliou a taxa anualizada de surtos.

O estudo incluiu doentes adultos, com o diagnóstico de esclerose múltipla, com um curso surto-remissão, com pelo menos 2 episódios documentados de recidiva nos últimos 2 anos, e com um EDSS no *screening* entre 0 e 5,0.

Os doentes foram aleatorizados centralmente, numa relação de 1:1:1, para receberem interferão beta 1a por via subcutânea, na dose de 22 mcg três vezes por semana por semana, interferão beta 1a por via subcutânea na dose de 44 mcg três vezes por semana, ou placebo. A aleatorização foi estratificada por centro. Participantes, investigadores, pessoal do centro de investigação, e pessoal do promotor não tiveram conhecimento do braço a que o doente estava alocado.

A medida de resultado primária selecionada foi a taxa anualizada de surtos. A taxa anualizada de surtos foi calculada como o número total de surtos observados em todos os doentes, dividido pelo doente-anos total de exposição ao tratamento. Os surtos foram definidos como a ocorrência de novos sintomas neurológicos ou de agravamento de sintomas, atribuível a esclerose múltipla. Os sintomas tinham de persistir por mais de 24 horas, sem febre, e sem surtos nos 30 dias anteriores.

Nenhum doente tinha sido previamente tratado.

Estudo REGARD

O estudo REGARD² foi um estudo aleatorizado, aberto, com 96 semanas de duração, que incluiu 764 doentes adultos, com esclerose múltipla surto-remissão, não previamente tratados, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para receberem interferão beta 1a por via subcutânea na dose de 44 mcg três vezes por semana (n= 386), ou acetato de glatirâmero por via subcutânea, na dose de 20 mg uma vez por dia (n= 378) e avaliou a taxa anualizada de surtos.

O estudo incluiu doentes adultos, com idades entre 18 e 60 anos, com o diagnóstico de esclerose múltipla de acordo com os critérios revistos de McDonald (2001), com um curso surto-remissão, com pelo menos 1 episódio documentado de recidiva nos últimos 12 meses, sem surtos nos últimos 30 dias, e com um EDSS no *screening* entre 0 e 5,5.

Os doentes foram aleatorizados centralmente, numa relação de 1:1, para receberem interferão beta 1a por via subcutânea na dose de 44 mcg três vezes por semana, ou acetato de glatirâmero por via subcutânea, na dose de 20 mg uma vez por dia. A aleatorização foi estratificada por centro. Participantes, investigadores, pessoal do centro de investigação, e pessoal do promotor tiveram conhecimento do braço a que o doente estava alocado, mas os médicos avaliadores estavam ocultos para o braço em que o doente estava alocado.

A medida de resultado primária selecionada foi a taxa anualizada de surtos. A taxa anualizada de surtos foi calculada como o número total de surtos observados em todos os doentes, dividido pelo doente-anos total de exposição ao tratamento. Os surtos foram definidos como a ocorrência de novos sintomas neurológicos ou de agravamento de sintomas, atribuível a esclerose múltipla. Os sintomas tinham de persistir pelo menos 48 horas, sem febre, e tinham de ser objetiváveis por um agravamento no EDSS.

Nenhum doente tinha sido previamente tratado.

Estudo de Stepien et al

O estudo de Stepien et al² foi um estudo aleatorizado, aberto, com 3 anos de duração, que incluiu 68 doentes adultos (apenas 38 doentes terminaram o estudo e foram analisados), com esclerose múltipla surto-remissão, não previamente tratados, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para receberem interferão beta 1a por via intramuscular, na dose de 30 mcg uma vez por semana (n= 20), ou interferão beta 1b por via subcutânea, na dose de 250 mcg três vezes por semana (n= 18). A taxa anualizada de surtos era uma medida de resultados exploratória.

Este estudo, pelas suas graves limitações, não deveria ter sido incluído na rede de evidência.

Estudo TEMSO²

O estudo TEMSO² foi um estudo de fase 3, aleatorizados, em dupla ocultação, que incluiu 1.088 doentes adultos, com esclerose múltipla com surtos, com ou sem progressão, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1:1, para receberem teriflunomida oral 7 mg uma vez por dia (n= 366), teriflunomida oral 14 mg uma vez por dia (N= 359), ou placebo (n= 363), durante 108 semanas, e avaliou a taxa anualizada de surtos.

O estudo incluiu doentes adultos, com idades entre 18 e 55 anos, com o diagnóstico de esclerose múltipla de acordo com os critérios revistos de McDonald (2005), com um curso por surtos, com ou sem progressão, com pelo menos 2 episódios documentados de recidiva nos últimos 2 anos, ou um episódio no último ano (mas não nos últimos 30 dias), com estabilidade neurológica nos últimos 60 dias, e com um EDSS no *screening* entre 0 e 5,5.

Os doentes foram aleatorizados, numa relação de 1:1:1, para receberem teriflunomida oral 7 mg uma vez por dia (n= 366), teriflunomida oral 14 mg uma vez por dia (N= 359), ou placebo (n=363), através de um sistema de resposta web/voz interativa (IVRS), recebendo cada doente um número de randomização único na altura da primeira randomização. A aleatorização foi estratificada por região e pontuação EDSS basal ($\leq 3,5$ vs $>3,5$), em blocos de 6. Participantes, investigadores, pessoal do centro de investigação, e pessoal do promotor não tiveram conhecimento do braço a que o doente estava alocado.

A medida de resultado primária selecionada foi a taxa anualizada de surtos. A taxa anualizada de surtos foi calculada como o número total de surtos observados em todos os doentes, dividido pelo doente-anos total de exposição ao tratamento. Os surtos foram definidos como a ocorrência de novos sintomas neurológicos ou de agravamento de sintomas, atribuível a esclerose múltipla. Os sintomas tinham de persistir por mais de 24 horas, sem febre. Os sintomas neurológicos de novo ou em agravamento tinham de ser acompanhados por um agravamento neurológico objetivo consistente com um aumento de pelo menos 0,5 pontos na escala EDSS, ou 2 pontos num dos *Functional Function Scores* (FSS) apropriados, ou um ponto em dois ou mais FSS apropriados. A variação tinha de afetar o FSS selecionado (excluindo a função cerebral, vesical e intestinal).

Estimou-se que com uma aleatorização a 1:1:1, seriam necessários 360 doentes por braço de tratamento, para fornecer um poder de 95%, para detetar uma diferença na taxa anualizada de surtos de 25%, a um nível de alfa de 5% (bilateral), assumindo uma taxa anualizada de surtos no grupo placebo de 0,74 e um desvio padrão de 0,626.

A maioria dos doentes incluídos no estudo eram doentes não previamente tratados. Os doentes previamente tratado (nos últimos 2 anos) foram 31% no grupo placebo, 33% no grupo teriflunomida 7 mg, e 37% no grupo teriflunomida 14 mg.

Estudo TENERE²

O estudo TENERE² foi um estudo de fase 3, aleatorizado, aberto (oculto para os avaliadores), com 48 semanas de duração, que incluiu 324 doentes adultos, com esclerose múltipla com surtos, com ou sem progressão da doença, não previamente tratados, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1:1, para receberem teriflunomida oral 7 mg uma vez por dia (n= 109), teriflunomida oral 14 mg uma vez por dia (N= 111), ou interferão beta 1a por via subcutânea, 44 mcg três vezes por semana (n= 104), e avaliou uma medida de resultado composta tempo até à falência. A taxa anualizada de surtos foi uma medida de resultado secundária.

O estudo incluiu doentes adultos, com idades superior ou igual a 18 anos, com o diagnóstico de esclerose múltipla de acordo com os critérios revistos de McDonald (2005), com um curso por surtos, com ou sem progressão, com estabilidade neurológica nos últimos 30 dias, e com um EDSS no *screening* entre 0 e 5,5.

Os doentes foram aleatorizados, numa relação de 1:1:1, para receberem teriflunomida oral 7 mg uma vez por dia (n= 408=), teriflunomida oral 14 mg uma vez por dia (N= 372), ou interferão beta 1a por via subcutânea, 44 mcg três vezes por semana. A aleatorização foi estratificada por região (Américas vs Europa Ocidental vs Europa Oriental vs África) e pontuação EDSS basal ($\leq 3,5$ vs $> 3,5$). Participantes, investigadores, pessoal do centro de investigação, e pessoal do promotor tiveram conhecimento do braço a que o doente estava alocado.

A medida de resultado primária selecionada foi o tempo até à falência, definido como o tempo até à primeira ocorrência de um surto confirmado ou descontinuação do tratamento por qualquer causa. A taxa anualizada de surtos foi uma medida de resultado secundária. A taxa anualizada de surtos foi calculada como o número total de surtos observados em todos os doentes, dividido pelo doente-anos total de exposição ao tratamento.

O estudo incluiu apenas doentes não previamente tratados.

Estudo TOWER²

O estudo TOWER² foi um estudo de fase 3, aleatorizado, em dupla ocultação, que incluiu 1.169 doentes adultos, com esclerose múltipla com surtos, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1:1, para receberem teriflunomida oral 7 mg uma vez por dia (n= 408), teriflunomida oral 14 mg uma vez por dia (N= 372), ou placebo (n= 389), e avaliou a taxa anualizada de surtos.

O estudo incluiu doentes adultos, com idades entre 18 e 55 anos, com o diagnóstico de esclerose múltipla de acordo com os critérios revistos de McDonald (2005), com um curso por surtos, com pelo menos 2 episódios documentados de recidiva nos últimos 2 anos, ou um episódio no último ano (mas não nos últimos 30 dias), com estabilidade neurológica nos últimos 30 dias, e com um EDSS no *screening* entre 0 e 5,5.

Os doentes foram aleatorizados, numa relação de 1:1:1, para receberem teriflunomida oral 7 mg uma vez por dia (n= 408), teriflunomida oral 14 mg uma vez por dia (N= 372), ou placebo, através de um sistema de resposta web/voz interativa (IVRS), recebendo cada doente um número de randomização único na altura da primeira randomização.

A aleatorização foi estratificada por região e pontuação EDSS basal ($\leq 3,5$ vs $>3,5$).

Participantes, investigadores, pessoal do centro de investigação, e pessoal do promotor não tiveram conhecimento do braço a que o doente estava alocado.

A medida de resultado primária selecionada foi a taxa anualizada de surtos. A taxa anualizada de surtos foi calculada como o número total de surtos observados em todos os doentes, dividido pelo doente-anos total de exposição ao tratamento. Os surtos foram definidos como a ocorrência de novos sintomas neurológicos ou de agravamento de sintomas, atribuível a esclerose múltipla. Os sintomas tinham de persistir por mais de 24 horas, sem febre. Os sintomas neurológicos de novo ou em agravamento tinham de ser acompanhados por um agravamento neurológico objetivo consistente com um aumento de pelo menos 0,5 pontos na escala EDSS, ou 2 pontos num dos *Functional Function Scores* (FSS) apropriados, ou um ponto em dois ou mais FSS apropriados. A variação tinha de afetar o FSS selecionado (excluindo a função cerebral, vesical e intestinal).

Estimou-se que com uma aleatorização a 1:1:1, seriam necessários 370 doentes por braço de tratamento, para fornecer um poder de 94%, para detetar uma diferença na taxa anualizada de surtos de 25%, a um nível de alfa de 5% (bilateral), assumindo uma taxa anualizada de surtos no grupo placebo de 0,74. O estudo tinha um poder de 75% para detetar uma razão de riscos de 37% na progressão da doença sustentada. Foi usada uma estratégia de testes hierarquizada para controlar o erro de tipo I através de um procedimento hierarquizado, utilizando a

seguinte ordem: teriflunomida 14 mg na taxa anualizada de surtos, teriflunomida 7 mg na taxa anualizada de surtos, teriflunomida 14 mg na incapacidade sustida às 12 semanas, e teriflunomida 7 mg na incapacidade sustida às 12 semanas. As análises de eficácia foram realizadas na população *intenção de tratar modificada*, que incluiu todos os doentes aleatorizados que receberam pelo menos uma dose da medicação de estudo. As análises de segurança foram realizadas na população aleatorizada que recebeu pelo menos uma dose da medicação de estudo.

A maioria dos doentes incluídos no estudo eram doentes não previamente tratados. Os doentes previamente tratado (nos últimos 2 anos) foram 35% no grupo placebo, 30% no grupo teriflunomida 7 mg, e 34% no grupo teriflunomida 14 mg.

Estudo TRANSFORMS²

O estudo TRANSFORMS² foi um estudo de fase 3, aleatorizado, em dupla ocultação, com 12 meses de duração, que incluiu 1292 doentes adultos, com esclerose múltipla surto-remissão, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1:1, para receberem fingolimod oral na dose de 1,25 mg uma vez por dia (n= 426), fingolimod oral na dose de 0,5 mg uma vez por dia (N= 431), ou interferão alfa 1a por via intramuscular, na dose de 30 mcg uma vez por semana (n= 355), e avaliou a taxa anualizada de surtos.

O estudo incluiu doentes adultos, com idades entre 18 e 55 anos, com o diagnóstico de esclerose múltipla de acordo com os critérios revistos de McDonald (2005), com um curso surto-remissão, com pelo menos 2 episódios documentados de recidiva nos últimos 2 anos, ou um episódio no último ano, e com um EDSS no *screening* entre 0 e 5,5.

Os doentes foram aleatorizados centralmente, numa relação de 1:1:1, para receberem fingolimod oral na dose de 1,25 mg uma vez por dia (n= 426), fingolimod oral na dose de 0,5 mg uma vez por dia (N= 431), ou interferão alfa 1a por via intramuscular, na dose de 30 mcg uma vez por semana, através de um sistema de resposta web/voz interativa (IVRS), recebendo cada doente um número de randomização único na altura da primeira randomização. A aleatorização foi estratificada por centro. Participantes, investigadores, pessoal do centro de investigação, e pessoal do promotor não tiveram conhecimento do braço a que o doente estava alocado.

A medida de resultado primária selecionada foi a taxa anualizada de surtos. A taxa anualizada de surtos foi calculada como o número total de surtos observados em todos os doentes, dividido pelo doente-anos total de exposição ao tratamento.

Cerca de metade dos doentes incluídos no estudo eram doentes previamente tratados. Os doentes previamente tratado foram 58,5% no grupo fingolimod oral na dose de 1,25 mg uma vez por dia, 55,2% no grupo fingolimod oral na dose de 0,5 mg uma vez por dia, e 56,3% no grupo interferão alfa 1a por via intramuscular.

Avaliação da exequibilidade da meta-análise em rede

O TAIM identificou 53 estudos, tendo incluído na análise quantitativa 47 estudos (excluídos os cinco estudos de esclerose múltipla progressiva secundária, e o estudo de Knobler et al, 1993 por incluir menos de 10 doentes em cada braço). Apenas um estudo (OPTIMUM) comparava diretamente ponesimod com um dos comparadores de interesse (teriflunomida). Assim, todas as outras comparações foram comparações indiretas.

A matriz de avaliação previa a avaliação do efeito do tratamento em duas subpopulações: Doentes adultos com esclerose múltipla com surtos (EMS) com doença ativa definida por características clínicas ou imagiológicas, não previamente tratados (subpopulação 1); e doentes adultos com esclerose múltipla com surtos (EMS) com doença ativa definida por características clínicas ou imagiológicas, previamente tratados (subpopulação 2). O TAIM conduziu uma meta-análise em rede na população global dos estudos que incluiu doentes previamente tratados e doentes não previamente tratados. Conduziu depois uma análise de subgrupos em doentes naïves e previamente experienciados.

Taxa anualizada de surtos

Em relação à taxa anualizada de surtos, 31 estudos incluídos na rede de evidência incluíam doentes com esclerose múltipla surto-remissão, dos quais 14 estudos foram incluídos numa rede de doentes experimentados para tratamentos modificadores da doença (TMD), e 18 estudos foram incorporados numa rede de doentes naïves para TMD. Contudo, nestas duas redes os estudos OPERA (ocrelizumab) apenas reportavam dados agregados de populações naïves e experienciadas. Assim, foi assumido que a resposta ao tratamento na população ITT era consistente com as respostas nos subgrupos de doentes naïves e experienciados. De salientar que 11 estudos não incluíam nenhuma informação sobre a existência ou não de tratamento prévio.

Globalmente, a maioria dos estudos tinham um desenho em dupla ocultação, tendo as análises sido realizadas na população intenção de tratar ou intenção de tratar modificada. Apenas o estudo BEYOND usou a população per protocolo. Foram realizadas análises de sensibilidade excluindo os estudos com análises per protocolo.

A larga maioria dos estudos foram estudos internacionais incluindo um elevado número de doentes. Contudo, 6 estudos foram realizados num único país: Rússia (Boiko et al), Japão (Saida 2012 e 2017), Itália (INCOMIN), e EUA (COPOLYMER 1 MS e Jacobs 1996).

Observou-se uma grande variação em relação à duração dos diferentes estudos. Do total, 10 estudos tiveram menos de 1 ano de duração (Olsson et al, Saida 2019, EUR/CAN MS, GATE, Kappos et al 2011, Saida 2017, Saida 2012, TER-MS, Montalban et al), a maioria estudos de fase 2. A maioria dos estudos teve uma duração entre 1 e 2 anos. Foi realizada uma análise de sensibilidade excluindo os estudos com menos de 48 semanas de duração.

Os estudos incluídos na rede de evidência foram realizados ao longo de um longo período temporal que se estendeu desde 1990 a 2018, implicando heterogeneidade significativa em relação aos TDMs prévios.

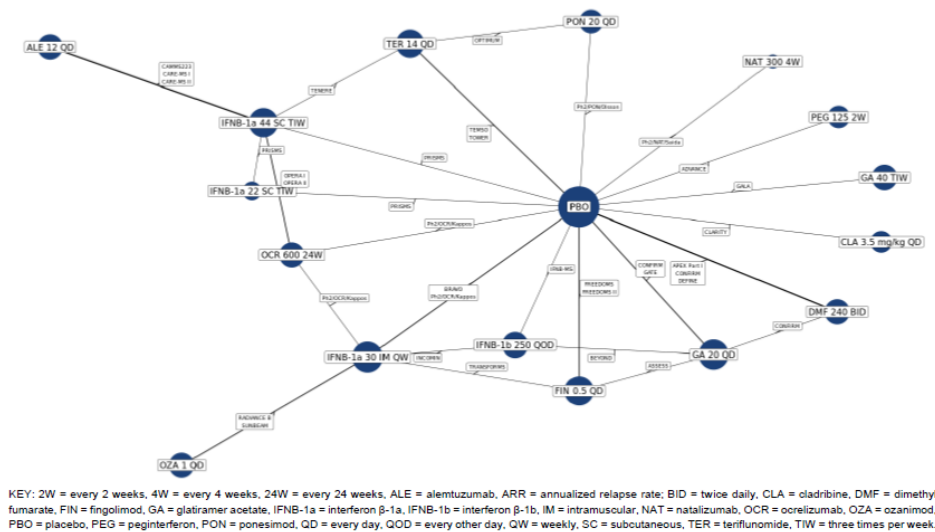
O TAIM incluiu na rede de evidência estudos em que pelo menos 80% da população tinha esclerose múltipla surto-remissão. Contudo, foram incluídos três estudos em que as proporções de doentes com esclerose múltipla surto-remissão e progressiva secundária não eram claras (Jacobs et al 1996, OPERA I e II).

Todos os estudos incluíram restrições nos critérios de inclusão em relação à pontuação EDSS que, globalmente variava entre 0 e 6, e apresentou apenas pequenas diferenças entre os diferentes estudos.

As características demográficas basais das populações incluídas nos estudos eram razoavelmente semelhantes. A proporção de doentes que tinham recebido previamente TMDs variou entre 0 e 100%

A rede de evidência global em relação à medida de resultado taxa anualizada de surtos é apresentada na Figura 2.

Figura 2: Rede de evidência global da taxa anualizada de surtos (incluindo apenas os estudos que reportavam a experiência TMD)



Fonte: extraído de Ref.ª 2

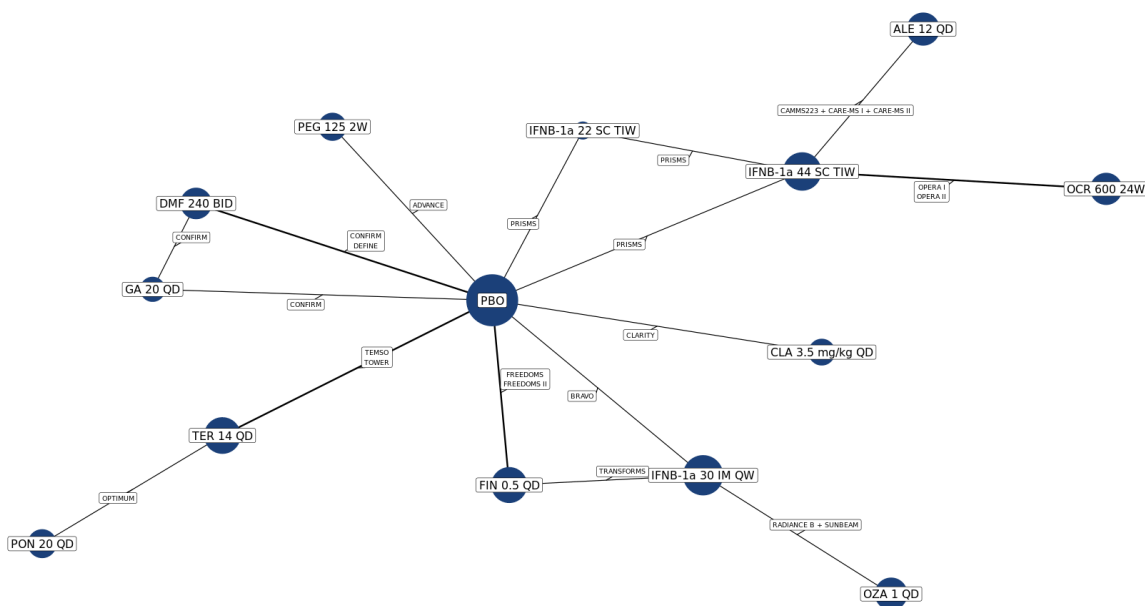
Progressão da incapacidade confirmada

Em relação à progressão da incapacidade confirmada, 16 estudos incluídos na rede de evidência incluíam doentes com esclerose múltipla surto-remissão, dos quais 8 estudos foram incluídos numa rede de doentes experimentados para tratamentos modificadores da doença (TMD), e 7 estudos foram incorporados numa rede de doentes naïves para TMD. Contudo, nestas duas redes os estudos OPERA (ocrelizumab) apenas reportavam dados agregados de populações naïves e experienciadas. Assim, foi assumido que a resposta ao tratamento na população ITT era consistente com as respostas nos subgrupos de doentes naïves e experienciadas. De salientar que 11 estudos não incluíam nenhuma informação sobre a existência ou não de tratamento prévio.

A maior fonte de heterogeneidade foram a duração dos estudos, e o facto de os estudos terem sido realizados ao longo de um longo período de tempo (desde 1980 a 2018) implicando grandes diferenças no que diz respeito ao uso prévio de TMDs.

A rede de evidência global em relação à medida de resultado progressão da incapacidade confirmada está representada abaixo (Figura 3).

Figura 3: Rede de evidência da progressão da incapacidade confirmada (incluindo apenas os estudos que reportavam a experiência TMD)



Fonte: extraído de Ref.ª 2

6. Avaliação da evidência por *outcome*

Doentes adultos com esclerose múltipla com surtos (EMS) com doença ativa, não previamente tratados (sub-população 1)

Comparação ponesimod vs interferão beta

Taxa anualizada de surtos

A comparação entre ponesimod e interferão beta 1a 44 mcg SC tiw, em relação à medida de resultado taxa anualizada de surtos, não mostrou uma diferença com significado estatístico (razão de riscos 0,85; IC95% 0,62 a 1,17).

A comparação entre ponesimod e interferão beta 1a 30 mcg IM qw, em relação à medida de resultado taxa anualizada de surtos, mostrou uma diferença com significado estatístico favorecendo o grupo ponesimod (razão de riscos 0,57; IC95% 0,40 a 0,83).

A comparação entre ponesimod e interferão beta 1b 250 mcg SC qod, em relação à medida de resultado taxa anualizada de surtos, não mostrou uma diferença com significado estatístico (razão de riscos 0,77; IC95% 0,57 a 1,03).

Progressão da incapacidade confirmada aos 3 meses

A comparação entre ponesimod e interferão beta 1a 44 mcg SC tiw, em relação à medida de resultado progressão da incapacidade avaliada aos 3 meses, não mostrou uma diferença com significado estatístico (razão de riscos 1,28; IC95% 0,68 a 2,39).

Progressão da incapacidade confirmada aos 6 meses

A comparação entre ponesimod e interferão beta 1a 44 mcg SC tiw, em relação à medida de resultado progressão da incapacidade avaliada aos 6 meses, não mostrou uma diferença com significado estatístico (razão de riscos 1,09; IC95% 0,54 a 2,21).

Ausência de evidência de atividade da doença (NEDA-3)

A rede de evidência da medida de resultado NEDA-3 incluiu 22 estudos e 17 intervenções. Foi usado o modelo efeito-fixado por o critério de informação de desviância indicar que este é o modelo mais ajustado.

A comparação entre ponesimod e interferão beta 1a 44 mcg SC tiw, em relação à medida de resultado NEDA-3, não mostrou uma diferença com significado estatístico (razão de chances 0,90; IC95% 0,46 a 1,76).

A comparação entre ponesimod e interferão beta 1a 30 mcg IM qw, em relação à medida de resultado NEDA-3, não mostrou uma diferença com significado estatístico (razão de chances 1,84; IC95% 0,99 a 3,44).

Contudo, a interpretação destes resultados é dificultada pelo facto de os estudos em comparação incluírem uma população mista (previamente tratada e não tratada), não coincidindo com a subpopulação 1.

Descontinuação de tratamento por eventos adversos

A comparação entre ponesimod e interferão beta 1a 44 mcg SC, em relação à medida de resultado descontinuação de tratamento por eventos adversos, não mostrou uma diferença com significado estatístico (razão de chances 0,83; IC95% 0,41 a 1,68).

A comparação entre ponesimod e interferão beta 1a 30 mcg IM qw, em relação à medida de resultado descontinuação de tratamento por eventos adversos, não mostrou uma diferença com significado estatístico (razão de chances 1,27; IC95% 0,64 a 2,53).

A comparação entre ponesimod e interferão beta-1b 250 mcg SC, em relação à medida de resultado descontinuação de tratamento por eventos adversos, não mostrou uma diferença com significado estatístico (razão de riscos 2,09; IC95% 0,96 a 4,68).

Contudo, a interpretação destes resultados é dificultada pelo facto de os estudos em comparação incluírem uma população mista (previamente tratada e não tratada), não coincidindo com a subpopulação 1.

Eventos adversos graves

A comparação entre ponesimod e interferão beta 1a 44 mcg SC, em relação à medida de resultado eventos adversos graves, não mostrou uma diferença com significado estatístico (razão de chances 1,34; IC95% 0,67 a 2,71).

A comparação entre ponesimod e interferão beta 1a 30 mcg IM, em relação à medida de eventos adversos graves, não mostrou uma diferença com significado estatístico (razão de chances 1,55; IC95% 0,91 a 2,69).

A comparação entre ponesimod e interferão beta 1b 250 mcg SC, em relação à medida de resultado eventos adversos graves, não mostrou uma diferença com significado estatístico (razão de chances 1,7; IC95% 0,92 a 3,19).

Contudo, a interpretação destes resultados é dificultada pelo facto de os estudos em comparação incluírem uma população mista (previamente tratada e não tratada), não coincidindo com a subpopulação 1.

Comparação ponesimod vs acetato de glatirâmero

Taxa anualizada de surtos

A comparação entre ponesimod e acetato de glatirâmero 20 mg SC, em relação à medida de resultado taxa anualizada de surtos, não mostrou uma diferença com significado estatístico (razão de riscos 0,80; IC95% 0,59 a 1,08).

Progressão da incapacidade confirmada aos 3 meses

Não existem dados de comparação entre ponesimod e acetato de glatirâmero na população não previamente tratada, pelo que não foi possível avaliar esta comparação nesta subpopulação.

Progressão da incapacidade confirmada aos 6 meses

Não existem dados de comparação entre ponesimod e acetato de glatirâmero na população não previamente tratada, pelo que não foi possível avaliar esta comparação nesta subpopulação.

Ausência de evidência de atividade da doença (NEDA-3)

A rede de evidência da medida de resultado NEDA-3 incluiu 22 estudos e 17 intervenções. Foi usado o modelo efeito-fixo por o critério de informação de desviância indicar que este é o modelo mais ajustado.

A comparação entre ponesimod e acetato de glatirâmero 20 mg qd, em relação à medida de resultado NEDA-3, mostrou uma diferença com significado estatístico favorecendo ponesimod (razão de chances 2,07; IC95% 1,10 a 3,88).

Contudo, a interpretação destes resultados é dificultada pelo facto de os estudos em comparação incluírem uma população mista (previamente tratada e não tratada), não coincidindo com a subpopulação 1.

Qualidade de vida (SF-36 physical component summary score – PCS)

A rede de evidência da medida de resultado SF-36 PCS incluiu 5 estudos e 5 intervenções. Foi usado o modelo efeitos aleatórios por o critério de informação de desviância indicar que este é o modelo mais ajustado.

A comparação entre ponesimod e acetato de glatirâmero 20 mg qd, em relação à medida de resultado NEDA-3, não mostrou uma diferença com significado estatístico (diferença média -0,2; IC95% -8,56 a 7,87).

Contudo, a interpretação destes resultados é dificultada pelo facto de os estudos em comparação incluírem uma população mista (previamente tratada e não tratada), não coincidindo com a subpopulação 1.

Qualidade de vida (SF-36 mental component summary score – MCS)

A rede de evidência da medida de resultado SF-36 MCSCS incluiu 5 estudos e 5 intervenções. Foi usado o modelo efeitos aleatórios por o critério de informação de desviância indicar que este é o modelo mais ajustado.

A comparação entre ponesimod e acetato de glatirâmero 20 mg qd, em relação à medida de resultado NEDA-3, não mostrou uma diferença com significado estatístico (diferença média 1,04; IC95% -7,65 a 9,53).

Contudo, a interpretação destes resultados é dificultada pelo facto de os estudos em comparação incluírem uma população mista (previamente tratada e não tratada), não coincidindo com a subpopulação 1.

Descontinuação de tratamento por eventos adversos

A comparação entre ponesimod e acetato de glatirâmero 20 mg SC qd, em relação à medida de resultado descontinuação de tratamento por eventos adversos, não mostrou uma diferença com significado estatístico (razão de chances 1,38; IC95% 0,71 a 2,70).

Contudo, a interpretação destes resultados é dificultada pelo facto de os estudos em comparação incluírem uma população mista (previamente tratada e não tratada), não coincidindo com a subpopulação 1.

Eventos adversos graves

A comparação entre ponesimod e acetato de glatirâmero 20 mg SC qd, em relação à medida de resultado eventos adversos graves, não mostrou uma diferença com significado estatístico (razão de chances 1,52; IC95% 0,91 a 2,60).

Contudo, a interpretação destes resultados é dificultada pelo facto de os estudos em comparação incluírem uma população mista (previamente tratada e não tratada), não coincidindo com a subpopulação 1.

Comparação ponesimod vs teriflunomida

Taxa anualizada de surtos

A comparação entre ponesimod e teriflunomida 14 mg, em relação à medida de resultado taxa anualizada de surtos, mostrou uma diferença com significado estatístico favorecendo o grupo ponesimod (razão de riscos 0,71; IC95% 0,57 a 0,89).

Progressão da incapacidade confirmada aos 3 meses

A comparação entre ponesimod e teriflunomida 14 mg, em relação à medida de resultado progressão da incapacidade confirmada aos 3 meses, não mostrou uma diferença com significado estatístico (razão de riscos 0,91; IC95% 0,56 a 1,49).

Progressão da incapacidade confirmada aos 6 meses

A comparação entre ponesimod e teriflunomida 14 mg qd, em relação à medida de resultado progressão da incapacidade avaliada aos 6 meses, não mostrou uma diferença com significado estatístico (razão de riscos 0,93; IC95% 0,53 a 1,64).

Ausência de evidência de atividade da doença (NEDA-3)

A rede de evidência da medida de resultado NEDA-3 incluiu 22 estudos e 17 intervenções. Foi usado o modelo efeito-fixo por o critério de informação de desviância indicar que este é o modelo mais ajustado.

A comparação entre ponesimod e teriflunomida 14 mg qd, em relação à medida de resultado NEDA-3, mostrou uma diferença com significado estatístico favorecendo ponesimod (razão de chances 1,76; IC95% 1,33 a 2,33).

Contudo, a interpretação destes resultados é dificultada pelo facto de os estudos em comparação incluírem uma população mista (previamente tratada e não tratada), não coincidindo com a subpopulação 1.

Qualidade de vida (SF-36 physical component summary score – PCS)

A rede de evidência da medida de resultado SF-36 PCS incluiu 5 estudos e 5 intervenções. Foi usado o modelo efeitos aleatórios por o critério de informação de desviância indicar que este é o modelo mais ajustado.

A comparação entre ponesimod e teriflunomida 14 mg qd, em relação à medida de resultado NEDA-3, não mostrou uma diferença com significado estatístico (diferença média 0,00; IC95% -4,80 a 4,90).

Contudo, a interpretação destes resultados é dificultada pelo facto de os estudos em comparação incluírem uma população mista (previamente tratada e não tratada), não coincidindo com a subpopulação 1.

Qualidade de vida (SF-36 mental component summary score – MCS)

A rede de evidência da medida de resultado SF-36 MCS incluiu 5 estudos e 5 intervenções. Foi usado o modelo efeitos aleatórios por o critério de informação de desviância indicar que este é o modelo mais ajustado.

A comparação entre ponesimod e teriflunomida 14 mg qd, em relação à medida de resultado NEDA-3, não mostrou uma diferença com significado estatístico (diferença média 0,00; IC95% -5,00 a 4,94).

Contudo, a interpretação destes resultados é dificultada pelo facto de os estudos em comparação incluírem uma população mista (previamente tratada e não tratada), não coincidindo com a subpopulação 1.

Descontinuação de tratamento por eventos adversos

A comparação entre ponesimod e teriflunomida 14 mg qd, em relação à medida de resultado descontinuação de tratamento por eventos adversos, não mostrou uma diferença com significado estatístico (razão de chances 1,09; IC95% 0,64 a 1,89).

Contudo, a interpretação destes resultados é dificultada pelo facto de os estudos em comparação incluírem uma população mista (previamente tratada e não tratada), não coincidindo com a subpopulação 1.

Eventos adversos graves

A comparação entre ponesimod e teriflunomida 14 mg qd, em relação à medida de resultado eventos adversos graves, não mostrou uma diferença com significado estatístico (razão de chances 1,11; IC95% 0,74 a 1,65).

Contudo, a interpretação destes resultados é dificultada pelo facto de os estudos em comparação incluírem uma população mista (previamente tratada e não tratada), não coincidindo com a subpopulação 1.

Comparação ponesimod vs dimetilfumarato

Taxa anualizada de surtos

A comparação entre ponesimod e dimetilfumarato 240 mg bid, em relação à medida de resultado taxa anualizada de surtos, não mostrou uma diferença com significado estatístico (razão de riscos 1,04; IC95% 0,74 a 1,46).

Progressão da incapacidade confirmada aos 3 meses

A comparação entre ponesimod e dimetilfumarato 240 mg bid, em relação à medida de resultado progressão da incapacidade confirmada aos 3 meses, não mostrou uma diferença com significado estatístico (razão de riscos 1,55; IC95% 0,83 a 2,90).

Progressão da incapacidade confirmada aos 6 meses

A comparação entre ponesimod e dimetilfumarato 240 mg bid, em relação à medida de resultado progressão da incapacidade avaliada aos 6 meses, não mostrou uma diferença com significado estatístico (razão de riscos 1,19; IC95% 0,56 a 2,52).

Ausência de evidência de atividade da doença (NEDA-3)

A rede de evidência da medida de resultado NEDA-3 incluiu 22 estudos e 17 intervenções. Foi usado o modelo efeito-fixo por o critério de informação de desviância indicar que este é o modelo mais ajustado.

A comparação entre ponesimod e dimetilfumarato 240 mg bid, em relação à medida de resultado NEDA-3, não mostrou uma diferença com significado estatístico (razão de chances 1,32; IC95% 0,71 a 2,47).

Contudo, a interpretação destes resultados é dificultada pelo facto de os estudos em comparação incluírem uma população mista (previamente tratada e não tratada), não coincidindo com a subpopulação 1.

Qualidade de vida (SF-36 physical component summary score – PCS)

A rede de evidência da medida de resultado SF-36 PCS incluiu 5 estudos e 5 intervenções. Foi usado o modelo efeitos aleatórios por o critério de informação de desviância indicar que este é o modelo mais ajustado.

A comparação entre ponesimod e dimetilfumarato 240 mg bid, em relação à medida de resultado NEDA-3, não mostrou uma diferença com significado estatístico (diferença média -0,53; IC95% -8,35 a 7,22).

Contudo, a interpretação destes resultados é dificultada pelo facto de os estudos em comparação incluírem uma população mista (previamente tratada e não tratada), não coincidindo com a subpopulação 1.

Qualidade de vida (SF-36 mental component summary score – MCS)

A rede de evidência da medida de resultado SF-36 MCS incluiu 5 estudos e 5 intervenções. Foi usado o modelo efeitos aleatórios por o critério de informação de desviância indicar que este é o modelo mais ajustado.

A comparação entre ponesimod e dimetilfumarato 240 mg bid, em relação à medida de resultado NEDA-3, não mostrou uma diferença com significado estatístico (diferença média 0,62; IC95% -7,37 a 8,63).

Contudo, a interpretação destes resultados é dificultada pelo facto de os estudos em comparação incluírem uma população mista (previamente tratada e não tratada), não coincidindo com a subpopulação 1.

Descontinuação de tratamento por eventos adversos

A comparação entre ponesimod e dimetilfumarato 240 mg bid, em relação à medida de resultado descontinuação de tratamento por eventos adversos, não mostrou uma diferença com significado estatístico (razão de riscos 1,38; IC95% 0,70 a 2,90).

Contudo, a interpretação destes resultados é dificultada pelo facto de os estudos em comparação incluírem uma população mista (previamente tratada e não tratada), não coincidindo com a subpopulação 1.

Eventos adversos graves

A comparação entre ponesimod e dimetilfumarato 240 mg bid, em relação à medida de resultado eventos adversos graves, não mostrou uma diferença com significado estatístico (razão de riscos 1,53; IC95% 0,91 a 2,58).

Contudo, a interpretação destes resultados é dificultada pelo facto de os estudos em comparação incluírem uma população mista (previamente tratada e não tratada), não coincidindo com a subpopulação 1.

Comparação ponesimod vs ocrelizumab

Taxa anualizada de surtos

A comparação entre ponesimod e ocrelizumab, em relação à medida de resultado taxa anualizada de surtos, mostrou uma diferença com significado estatístico favorecendo ocrelizumab (razão de riscos 1,49; IC95% 1,04 a 2,14).

Contudo, a interpretação destes resultados é dificultada pelo que facto de os estudos de ocrelizumab incluírem uma população mista (previamente tratada e não tratada), não coincidindo com a subpopulação 1.

Progressão da incapacidade confirmada aos 3 meses

A comparação entre ponesimod e ocrelizumab, em relação à medida de resultado progressão da incapacidade confirmada aos 3 meses, mostrou uma diferença com significado estatístico favorecendo ocrelizumab (razão de riscos 2,13; IC95% 1,03 a 4,34).

Contudo, a interpretação destes resultados é dificultada pelo que facto de os estudos de ocrelizumab incluírem uma população mista (previamente tratada e não tratada), não coincidindo com a subpopulação 1.

Progressão da incapacidade confirmada aos 6 meses

A comparação entre ponesimod e ocrelizumab 600 mg 24w, em relação à medida de resultado progressão da incapacidade avaliada aos 6 meses, não mostrou uma diferença com significado estatístico (razão de riscos 1,92; IC95% 0,85 a 4,29).

Contudo, a interpretação destes resultados é dificultada pelo que facto de os estudos de ocrelizumab incluírem uma população mista (previamente tratada e não tratada), não coincidindo com a subpopulação 1.

Ausência de evidência de atividade da doença (NEDA-3)

A rede de evidência da medida de resultado NEDA-3 incluiu 22 estudos e 17 intervenções. Foi usado o modelo efeito-fixado por o critério de informação de desviância indicar que este é o modelo mais ajustado.

A comparação entre ponesimod e ocrelizumab 600 mg 24w, em relação à medida de resultado NEDA-3, mostrou uma diferença com significado estatístico favorecendo ocrelizumab (razão de chances 0,37; IC95% 0,18 a 0,74).

Contudo, a interpretação destes resultados é dificultada pelo facto de os estudos em comparação incluírem uma população mista (previamente tratada e não tratada), não coincidindo com a subpopulação 1.

Descontinuação de tratamento por eventos adversos

A comparação entre ponesimod e ocrelizumab 600 mg 24w, em relação à medida de resultado descontinuação de tratamento por eventos adversos, não mostrou uma diferença com significado estatístico (razão de riscos 1,41; IC95% 0,60 a 3,17).

Contudo, a interpretação destes resultados é dificultada pelo facto de os estudos em comparação incluírem uma população mista (previamente tratada e não tratada), não coincidindo com a subpopulação 1.

Eventos adversos graves

A comparação entre ponesimod e ocrelizumab 600 mg 24w, em relação à medida de resultado eventos adversos graves, não mostrou uma diferença com significado estatístico (razão de riscos 1,76; IC95% 0,82 a 3,82).

Contudo, a interpretação destes resultados é dificultada pelo facto de os estudos em comparação incluírem uma população mista (previamente tratada e não tratada), não coincidindo com a subpopulação 1.

Doentes adultos com esclerose múltipla com surtos (EMS) com doença ativa, previamente tratados (sub-população 2)

Comparação ponesimod vs ocrelizumab

Taxa anualizada de surtos

A comparação entre ponesimod e ocrelizumab 600 mg 24w, em relação à medida de resultado taxa anualizada de surtos, mostrou uma diferença com significado estatístico favorecendo ocrelizumab (razão de riscos 1,63; IC95% 1,05 a 2,57).

Contudo, a interpretação destes resultados é dificultada pelo facto de os estudos em comparação incluírem uma população mista (previamente tratada e não tratada), não coincidindo com a subpopulação 2.

Progressão da incapacidade confirmada aos 3 meses

A comparação entre ponesimod e ocrelizumab 600 mg 24w, em relação à medida de resultado progressão da incapacidade confirmada aos 3 meses, não mostrou uma diferença com significado estatístico (razão de riscos 1,25; IC95% 0,54 a 2,90).

Contudo, a interpretação destes resultados é dificultada pelo que facto de os estudos em comparação incluírem uma população mista (previamente tratada e não tratada), não coincidindo com a subpopulação 2.

Progressão da incapacidade confirmada aos 6 meses

A comparação entre ponesimod e ocrelizumab 600 mg 24w, em relação à medida de resultado progressão da incapacidade avaliada aos 6 meses, não mostrou uma diferença com significado estatístico (razão de riscos 1,31; IC95% 0,52 a 3,33).

Contudo, a interpretação destes resultados é dificultada pelo que facto de os estudos em comparação incluírem uma população mista (previamente tratada e não tratada), não coincidindo com a subpopulação 2.

Ausência de evidência de atividade da doença (NEDA-3)

A rede de evidência da medida de resultado NEDA-3 incluiu 22 estudos e 17 intervenções. Foi usado o modelo efeito-fixado por o critério de informação de desviância indicar que este é o modelo mais ajustado.

A comparação entre ponesimod e ocrelizumab 600 mg 24w, em relação à medida de resultado NEDA-3, mostrou uma diferença com significado estatístico favorecendo ocrelizumab (razão de chances 0,37; IC95% 0,18 a 0,74).

Contudo, a interpretação destes resultados é dificultada pelo que facto de os estudos em comparação incluírem uma população mista (previamente tratada e não tratada), não coincidindo com a subpopulação 2.

Descontinuação de tratamento por eventos adversos

A comparação entre ponesimod e ocrelizumab 600 mg 24w, em relação à medida de resultado descontinuação de tratamento por eventos adversos, não mostrou uma diferença com significado estatístico (razão de riscos 1,41; IC95% 0,60 a 3,17).

Contudo, a interpretação destes resultados é dificultada pelo que facto de os estudos em comparação incluírem uma população mista (previamente tratada e não tratada), não coincidindo com a subpopulação 2.

Eventos adversos graves

A comparação entre ponesimod e ocrelizumab 600 mg 24w, em relação à medida de resultado eventos adversos graves, não mostrou uma diferença com significado estatístico (razão de riscos 1,76; IC95% 0,82 a 3,82).

Contudo, a interpretação destes resultados é dificultada pelo facto de os estudos em comparação incluírem uma população mista (previamente tratada e não tratada), não coincidindo com a subpopulação 2.

Comparação ponesimod vs alemtuzumab

Taxa anualizada de surtos

A comparação entre ponesimod e alemtuzumab 12 mg qd, em relação à medida de resultado taxa anualizada de surtos, mostrou uma diferença com significado estatístico favorecendo alemtuzumab (razão de riscos 1,53; IC95% 1,04 a 2,26).

Progressão da incapacidade confirmada aos 3 meses

Não existem dados de comparação entre ponesimod e alemtuzumab na população previamente tratada (subpopulação 2), pelo que não foi possível avaliar esta comparação nesta subpopulação.

Progressão da incapacidade confirmada aos 6 meses

A comparação entre ponesimod e alemtuzumab 12 mg qd, em relação à medida de resultado progressão da incapacidade avaliada aos 6 meses, não mostrou uma diferença com significado estatístico (razão de riscos 1,51; IC95% 0,68 a 3,41).

Ausência de evidência de atividade da doença (NEDA-3)

A rede de evidência da medida de resultado NEDA-3 incluiu 22 estudos e 17 intervenções. Foi usado o modelo efeito-fixo por o critério de informação de desviância indicar que este é o modelo mais ajustado.

A comparação entre ponesimod e alemtuzumab 12 mg qd, em relação à medida de resultado NEDA-3, mostrou uma diferença com significado estatístico favorecendo alemtuzumab (razão de chances 0,41; IC95% 0,20 a 0,85).

Contudo, a interpretação destes resultados é dificultada pelo facto de os estudos em comparação incluírem uma população mista (previamente tratada e não tratada), não coincidindo com a subpopulação 2.

Descontinuação de tratamento por eventos adversos

A comparação entre ponesimod e alemtuzumab 12 mg qd, em relação à medida de resultado descontinuação de tratamento por eventos adversos, mostrou uma diferença com significado estatístico favorecendo alemtuzumab (razão de riscos 3,32; IC95% 1,42 a 7,78).

Contudo, a interpretação destes resultados é dificultada pelo facto de os estudos em comparação incluírem uma população mista (previamente tratada e não tratada), não coincidindo com a subpopulação 2.

Eventos adversos graves

A comparação entre ponesimod e alemtuzumab 12 mg qd, em relação à medida de resultado eventos adversos graves, não mostrou uma diferença com significado estatístico (razão de riscos 1,29; IC95% 0,61 a 2,76).

Contudo, a interpretação destes resultados é dificultada pelo facto de os estudos em comparação incluírem uma população mista (previamente tratada e não tratada), não coincidindo com a subpopulação 2.

Comparação ponesimod vs fingolimod

Taxa anualizada de surtos

A comparação entre ponesimod e fingolimod 0,5 mg qd, em relação à medida de resultado taxa anualizada de surtos, não mostrou uma diferença com significado estatístico (razão de riscos 0,87; IC95% 0,63 a 1,20).

Progressão da incapacidade confirmada aos 3 meses

A comparação entre ponesimod e fingolimod 0,5 mg qd, em relação à medida de resultado progressão da incapacidade confirmada aos 3 meses, não mostrou uma diferença com significado estatístico (razão de riscos 0,68; IC95% 0,33 a 1,37).

Progressão da incapacidade confirmada aos 6 meses

Não existem dados de comparação entre ponesimod e fingolimod na população previamente tratada (subpopulação 2), pelo que não foi possível avaliar esta comparação nesta subpopulação.

Ausência de evidência de atividade da doença (NEDA-3)

A rede de evidência da medida de resultado NEDA-3 incluiu 22 estudos e 17 intervenções. Foi usado o modelo efeito-fixado por o critério de informação de desviância indicar que este é o modelo mais ajustado.

A comparação entre ponesimod e fingolimod 0,5 mg qd, em relação à medida de resultado NEDA-3, não mostrou uma diferença com significado estatístico (razão de chances 1,01; IC95% 0,54 a 1,88).

Contudo, a interpretação destes resultados é dificultada pelo facto de os estudos em comparação incluírem uma população mista (previamente tratada e não tratada), não coincidindo com a subpopulação 2.

Descontinuação de tratamento por eventos adversos

A comparação entre ponesimod e fingolimod 0,5 mg qd, em relação à medida de resultado descontinuação de tratamento por eventos adversos, não mostrou uma diferença com significado estatístico (razão de riscos 1,85; IC95% 0,95 a 3,64).

Contudo, a interpretação destes resultados é dificultada pelo facto de os estudos em comparação incluírem uma população mista (previamente tratada e não tratada), não coincidindo com a subpopulação 2.

Eventos adversos graves

A comparação entre ponesimod e fingolimod 0,5 mg qd, em relação à medida de resultado eventos adversos graves, não mostrou uma diferença com significado estatístico (razão de riscos 1,28; IC95% 0,76 a 2,18).

Contudo, a interpretação destes resultados é dificultada pelo facto de os estudos em comparação incluírem uma população mista (previamente tratada e não tratada), não coincidindo com a subpopulação 2.

Comparação ponesimod vs cladribina

Taxa anualizada de surtos

A comparação entre ponesimod e cladribina 3,5 mg/kg qd, em relação à medida de resultado taxa anualizada de surtos, não mostrou uma diferença com significado estatístico (razão de riscos 0,86; IC95% 0,56 a 1,34).

Progressão da incapacidade confirmada aos 3 meses

A comparação entre ponesimod e cladribina 3,5 mg/kg qd, em relação à medida de resultado progressão da incapacidade confirmada aos 3 meses, não mostrou uma diferença com significado estatístico (razão de riscos 0,74; IC95% 0,33 a 1,65).

Progressão da incapacidade confirmada aos 6 meses

A comparação entre ponesimod e cladribina 3,5 mg/kg qd, em relação à medida de resultado progressão da incapacidade avaliada aos 6 meses, não mostrou uma diferença com significado estatístico (razão de riscos 0,95; IC95% 0,36 a 2,51).

Ausência de evidência de atividade da doença (NEDA-3)

A rede de evidência da medida de resultado NEDA-3 incluiu 22 estudos e 17 intervenções. Foi usado o modelo efeito-fixado por o critério de informação de desviância indicar que este é o modelo mais ajustado.

A comparação entre ponesimod e cladribina 3,5 mg/kg qd, em relação à medida de resultado NEDA-3, não mostrou uma diferença com significado estatístico (razão de chances 0,74; IC95% 0,41 a 1,33).

Contudo, a interpretação destes resultados é dificultada pelo facto de os estudos em comparação incluírem uma população mista (previamente tratada e não tratada), não coincidindo com a subpopulação 2.

Descontinuação de tratamento por eventos adversos

A comparação entre ponesimod e cladribina 3,5 mg/kg qd, em relação à medida de resultado descontinuação de tratamento por eventos adversos, não mostrou uma diferença com significado estatístico (razão de riscos 2,08; IC95% 0,85 a 5,34).

Contudo, a interpretação destes resultados é dificultada pelo facto de os estudos em comparação incluírem uma população mista (previamente tratada e não tratada), não coincidindo com a subpopulação 2.

Eventos adversos graves

A comparação entre ponesimod e cladribina 3,5 mg/kg qd, em relação à medida de resultado eventos adversos graves, não mostrou uma diferença com significado estatístico (razão de riscos 0,92; IC95% 0,46 a 1,85).

Contudo, a interpretação destes resultados é dificultada pelo facto de os estudos em comparação incluírem uma população mista (previamente tratada e não tratada), não coincidindo com a subpopulação 2.

Comparação ponesimod vs natalizumab

Taxa anualizada de surtos

Em relação à taxa anualizada de surtos, não existem dados de comparação entre ponesimod e natalizumab 300 mg 4w na população previamente tratada (subpopulação 2), pelo que não foi possível avaliar esta comparação nesta subpopulação.

Progressão da incapacidade confirmada aos 3 meses

Em relação à incapacidade confirmada aos 3 meses, não existem dados de comparação entre ponesimod e natalizumab 300 mg 4w, na população previamente tratada (subpopulação 2), pelo que não foi possível avaliar esta comparação nesta subpopulação.

Progressão da incapacidade confirmada aos 6 meses

Em relação à incapacidade confirmada aos 6 meses, não existem dados de comparação entre ponesimod e natalizumab 300 mg 4w, na população previamente tratada (subpopulação 2), pelo que não foi possível avaliar esta comparação nesta subpopulação.

Ausência de evidência de atividade da doença (NEDA-3)

A rede de evidência da medida de resultado NEDA-3 incluiu 22 estudos e 17 intervenções. Foi usado o modelo efeito-fixado por o critério de informação de desviância indicar que este é o modelo mais ajustado.

A comparação entre ponesimod e natalizumab 300 mg 4w, em relação à medida de resultado NEDA-3, mostrou uma diferença com significado estatístico favorecendo natalizumab (razão de chances 0,41; IC95% 0,21 a 0,80).

Contudo, a interpretação destes resultados é dificultada pelo facto de os estudos em comparação incluírem uma população mista (previamente tratada e não tratada), não coincidindo com a subpopulação 2.

Qualidade de vida (SF-36 physical component summary score – PCS)

A rede de evidência da medida de resultado SF-36 PCS incluiu 5 estudos e 5 intervenções. Foi usado o modelo efeitos aleatórios por o critério de informação de desviância indicar que este é o modelo mais ajustado.

A comparação entre ponesimod e natalizumab 300 mg 4w, em relação à medida de resultado NEDA-3, não mostrou uma diferença com significado estatístico (diferença média -1,04; IC95% -9,51 a 7,29).

Contudo, a interpretação destes resultados é dificultada pelo facto de os estudos em comparação incluírem uma população mista (previamente tratada e não tratada), não coincidindo com a subpopulação 2.

Qualidade de vida (SF-36 mental component summary score – MCS)

A rede de evidência da medida de resultado SF-36 MCS incluiu 5 estudos e 5 intervenções. Foi usado o modelo efeitos aleatórios por o critério de informação de desviância indicar que este é o modelo mais ajustado.

A comparação entre ponesimod e natalizumab 300 mg 4w, em relação à medida de resultado NEDA-3, não mostrou uma diferença com significado estatístico (diferença média -1,05; IC95% -9,55 a 7,64).

Contudo, a interpretação destes resultados é dificultada pelo facto de os estudos em comparação incluírem uma população mista (previamente tratada e não tratada), não coincidindo com a subpopulação 2.

Descontinuação de tratamento por eventos adversos

A comparação entre ponesimod e natalizumab 300 mg 4w, em relação à medida de resultado descontinuação de tratamento por eventos adversos, não mostrou uma diferença com significado estatístico (razão de riscos 1,68; IC95% 0,75 a 4,29).

Contudo, a interpretação destes resultados é dificultada pelo facto de os estudos em comparação incluírem uma população mista (previamente tratada e não tratada), não coincidindo com a subpopulação 2.

Eventos adversos graves

A comparação entre ponesimod e natalizumab 300 mg 4w, em relação à medida de resultado eventos adversos graves, não mostrou uma diferença com significado estatístico (razão de riscos 1,69; IC95% 0,96 a 2,94).

Contudo, a interpretação destes resultados é dificultada pelo facto de os estudos em comparação incluírem uma população mista (previamente tratada e não tratada), não coincidindo com a subpopulação 2.

Resumo do efeito do tratamento por *medida de resultado*

Doentes adultos com esclerose múltipla com surtos com doença ativa, não previamente tratados (subpopulação 1)

Na subpopulação 1 (doentes previamente não tratados), em relação às 11 medidas de resultado definidas na matriz de avaliação, apenas existem dados de comparação com os comparadores de interesse, sobre o efeito do tratamento em 3 medidas de resultado: incapacidade por escala validada avaliada aos 3 e 6 meses, e taxa anualizada de surtos. Nesta população não existem dados comparativos sobre mortalidade, qualidade de vida, gravidade de surtos de EM, sintomas de EM, variação das medidas avaliadas por RM, eventos adversos, descontinuação de tratamento por eventos adversos, eventos adversos graves e mortalidade por eventos adversos.

Na sub-população 1, e em relação à taxa anualizada de surtos, ponesimod mostrou benefício adicional em relação a interferão beta 1a 30 mcg IM uma vez por semana, e teriflunomida 14 mg uma vez por dia, em não tendo demonstrado benefício adicional, em relação a nenhum dos outros comparadores de interesse. Em relação à progressão da incapacidade confirmada avaliada aos 3 e aos 6 meses, ponesimod não demonstrou benefício adicional em relação a nenhum dos comparadores de interesse.

Doentes adultos com esclerose múltipla com surtos com doença ativa, previamente tratados (subpopulação 2)

Na sub-população 2 (doentes previamente tratados), em relação às 11 medidas de resultado definidas na matriz de avaliação, apenas existem dados de comparação com os comparadores de interesse, sobre o efeito do tratamento em 3 medidas de resultado: incapacidade por escala validada avaliada aos 3 e 6 meses, e taxa anualizada de surtos. Nesta população não existem dados comparativos sobre mortalidade, qualidade de vida, gravidade de surtos de EM, sintomas de EM, variação das medidas avaliadas por RM, eventos adversos, descontinuação de tratamento por eventos adversos, eventos adversos graves e mortalidade por eventos adversos.

Na subpopulação 2, ponesimod não mostrou benefício adicional em termos de taxa anualizada de surtos, ou progressão da incapacidade, em relação a nenhum dos comparadores de interesse.

7. Qualidade da evidência submetida

A Comissão considerou as questões metodológicas que poderiam reduzir a confiança nas estimativas de efeito.

A avaliação da qualidade da evidência baseada numa meta-análise em rede, pela sua complexidade, requer métodos específicos de avaliação, que têm em conta o facto de as estimativas para cada par de intervenções poderem ser baseadas em evidência direta e indireta.

Os métodos CiNeMA (Confidence in Network Meta-Analysis) e de análise de limiares (threshold analysis) têm em consideração a natureza mista (direta e indireta) da evidência e incorporam a influência de cada estudo na estimativa final. A qualidade de cada estudo não está diretamente relacionada com a sua contribuição para o resultado final. Por exemplo, um estudo de alta qualidade pode ter pouca influência nas estimativas finais da meta-análise em rede ou vice-versa. Os métodos CiNeMA ou de análise de limiares devem ser usados para descrever a confiança nos resultados das meta-análises em rede.

O método CiNeMA é implementado usando o software R (package netmeta) pelo que só é aplicável a meta-análises em rede efetuadas usando o método frequentista de Rucker (2012).

A análise de limiares (threshold analysis) quantifica até que ponto a evidência poderia ser alterada (por exemplo devido a ajustamentos de viés ou variação amostral) sem alterar a recomendação, e qual a nova recomendação caso a evidência saia dos limiares calculados.

A análise de limiares deve ser efetuada para cada estudo incluído na meta-análise, ou para cada efeito relativo calculado pela meta-análise.

- A análise de limiares é implementada no software R (nmathresh) e pode ser usada para avaliar análises frequentistas ou Bayesianas.
- O resultado da meta-análise em rede é considerado robusto se for considerado improvável que a evidência possa sair dos limiares calculados; caso contrário, o resultado é sensível a prováveis alterações na evidência.

A análise da certeza da evidência usando esta metodologia é da responsabilidade do TAIM que, no processo submetido, não inclui esta análise.

8. Avaliação e comentários à evidência submetida

Avaliou-se o benefício adicional de ponesimod “*para o tratamento de doentes adultos com esclerose múltipla com surtos (EMS) com doença ativa definida por características clínicas ou imagiológicas*”.

Os critérios de avaliação definidos pelo INFARMED previam a avaliação do benefício adicional de ponesimod em duas sub-populações: 1- doentes adultos com esclerose múltipla com surtos (EMS) com doença ativa, não previamente tratados (sub-população 1), em que a intervenção era ponesimod, e os comparadores eram interferão beta, acetato de glatirâmero, teriflunomida, dimetilfumarato, e ocrelizumab; 2- doentes adultos com esclerose múltipla com surtos (EMS) com doença ativa, previamente tratados (sub-população 2), em que a intervenção era ponesimod, e os comparadores eram natalizumab, fingolimod, ocrelizumab, cladribina, e alemtuzumab. O TAIM conduziu uma meta-análise em rede na população global dos estudos que incluiu doentes previamente tratados e doentes não previamente tratados. Conduziu depois uma análise de subgrupos em doentes naïves e previamente experienciados.

Na subpopulação 1 (doentes previamente não tratados), em relação às 11 medidas de resultado definidas na matriz de avaliação, apenas existem dados de comparação com os comparadores de interesse, sobre o efeito do tratamento em 3 medidas de resultado: incapacidade por escala validada avaliada aos 3 e 6 meses, e taxa anualizada de surtos. Nesta população não existem dados comparativos sobre mortalidade, qualidade de vida, gravidade de surtos de EM, sintomas de EM, variação das medidas avaliadas por RM, eventos adversos, descontinuação de tratamento por eventos adversos, eventos adversos graves e mortalidade por eventos adversos. Na sub-população 2 (doentes previamente tratados), em relação às 11 medidas de resultado definidas na matriz de avaliação, apenas existem dados de comparação com os comparadores de interesse, sobre o efeito do tratamento em 3 medidas de resultado: incapacidade por escala validada avaliada aos 3 e 6 meses, e taxa anualizada de surtos. Nesta população não existem dados comparativos sobre mortalidade, qualidade de vida, gravidade de surtos de EM, sintomas de EM, variação das medidas avaliadas por RM, eventos adversos, descontinuação de tratamento por eventos adversos, eventos adversos graves e mortalidade por eventos adversos.

Em relação à taxa anualizada de surtos, 31 estudos incluídos na rede de evidência incluíam doentes com esclerose múltipla surto-remissão, dos quais 14 estudos foram incluídos numa rede de doentes experimentados para tratamentos modificadores da doença (TMD), e 18 estudos foram incorporados numa rede de doentes naïves para TMD. Contudo, nestas duas redes os estudos OPERA (ocrelizumab) apenas reportavam dados agregados de populações naïves e experienciadas. Assim, foi assumido que a resposta ao tratamento na população ITT era consistente com as respostas nos subgrupos de doentes naïves e experienciados. De salientar que 11 estudos

não incluíam nenhuma informação sobre a existência ou não de tratamento prévio. Globalmente, a maioria dos estudos tinham um desenho em dupla ocultação, tendo as análises sido realizadas na população intenção de tratar ou intenção de tratar modificada. Apenas o estudo BEYOND usou a população per protocolo. Foram realizadas análises de sensibilidade excluindo os estudos com análises per protocolo. A larga maioria dos estudos foram estudos internacionais incluindo um elevado número de doentes. Contudo, 6 estudos foram realizados num único país: Rússia (Boiko et al), Japão (Saida 2012 e 2017), Itália (INCOMIN), e EUA (COPOLYMER 1 MS e Jacobs 1996). Observou-se uma grande variação em relação à duração dos diferentes estudos. Do total, 10 estudos tiveram menos de 1 ano de duração (Olsson et al, Saida 2019, EUR/CAN MS, GATE, Kappos et al 2011, Saida 2017, Saida 2012, TER-MS, Montalban et al), a maioria estudos de fase 2. A maioria dos estudos teve uma duração entre 1 e 2 anos. Foi realizada uma análise de sensibilidade excluindo os estudos com menos de 48 semanas de duração. Os estudos incluídos na rede de evidência foram realizados ao longo de um longo período temporal que se estendeu desde 1990 a 2018, implicando heterogeneidade significativa em relação aos TDMs prévios. O TAIM incluiu na rede de evidência estudos em que pelo menos 80% da população tinha esclerose múltipla surto-remissão. Contudo, foram incluídos três estudos em que as proporções de doentes com esclerose múltipla surto-remissão e progressiva secundária não eram claras (Jacobs et al 1996, OPERA I e II). Todos os estudos incluíram restrições nos critérios de inclusão em relação à pontuação EDSS que, globalmente variava entre 0 e 6, e apresentou apenas pequenas diferenças entre os diferentes estudos. As características demográficas basais das populações incluídas nos estudos eram razoavelmente semelhantes. A proporção de doentes que tinham recebido previamente TMDs variou entre 0 e 100%.

Em relação à progressão da incapacidade confirmada, 16 estudos incluídos na rede de evidência incluíam doentes com esclerose múltipla surto-remissão, dos quais 8 estudos foram incluídos numa rede de doentes experimentados para tratamentos modificadores da doença (TMD), e 7 estudos foram incorporados numa rede de doentes naïves para TMD. Contudo, nestas duas redes os estudos OPERA (ocrelizumab) apenas reportavam dados agregados de populações naïves e experienciadas. Assim, foi assumido que a resposta ao tratamento na população ITT era consistente com as respostas nos subgrupos de doentes naïves e experienciados. De salientar que 11 estudos não incluíam nenhuma informação sobre a existência ou não de tratamento prévio. A maior fonte de heterogeneidade foram a duração dos estudos, e o facto de os estudos terem sido realizados ao longo de um longo período de tempo (desde 1980 a 2018) implicando grandes diferenças no que diz respeito ao uso prévio de TMDs.

Na evidência submetida na sub-população 1, apenas o estudo OPTIMUM comparavam diretamente ponesimod com um dos comparadores de interesse (teriflunomida). Assim, o TAIM conduziu uma meta-análise em rede tendo as comparações com os outros comparadores selecionados sido obtidas por comparação indireta. Na

subpopulação 2, todas as comparações foram comparações indiretas. A maioria das comparações incluiu apenas um (par de) estudo(s).

Na sub-população 1, e em relação à taxa anualizada de surtos, ponesimod mostrou benefício adicional em relação a interferão beta 1a 30 mcg IM uma vez por semana, e teriflunomida 14 mg uma vez por dia, em não tendo demonstrado benefício adicional, em relação a nenhum dos outros comparadores de interesse. Em relação à progressão da incapacidade confirmada avaliada aos 3 e aos 6 meses, ponesimod não demonstrou benefício adicional em relação a nenhum dos comparadores de interesse.

Na subpopulação 2, ponesimod não mostrou benefício adicional em termos de taxa anualizada de surtos, ou progressão da incapacidade, em relação a nenhum dos comparadores de interesse.

Na subpopulação 1, a comparação entre ponesimod e interferão beta 1a 44 mcg SC tiw, em relação à medida de resultado taxa anualizada de surtos, não mostrou uma diferença com significado estatístico (razão de riscos 0,85; IC95% 0,62 a 1,17). A comparação entre ponesimod e interferão beta 1a 30 mcg IM qw, em relação à medida de resultado taxa anualizada de surtos, mostrou uma diferença com significado estatístico favorecendo o grupo ponesimod (razão de riscos 0,57; IC95% 0,40 a 0,83). A comparação entre ponesimod e interferão beta 1b 250 mcg SC qod, em relação à medida de resultado taxa anualizada de surtos, não mostrou uma diferença com significado estatístico (razão de riscos 0,77; IC95% 0,57 a 1,03). A comparação entre ponesimod e interferão beta 1a 44 mcg SC tiw, em relação à medida de resultado progressão da incapacidade avaliada aos 3 meses, não mostrou uma diferença com significado estatístico (razão de riscos 1,28; IC95% 0,68 a 2,39). A comparação entre ponesimod e interferão beta 1a 44 mcg SC tiw, em relação à medida de resultado progressão da incapacidade avaliada aos 6 meses, não mostrou uma diferença com significado estatístico (razão de riscos 1,09; IC95% 0,54 a 2,21). A comparação entre ponesimod e acetato de glatirâmico 20 mg SC, em relação à medida de resultado taxa anualizada de surtos, não mostrou uma diferença com significado estatístico (razão de riscos 0,80; IC95% 0,59 a 1,08). A comparação entre ponesimod e teriflunomida 14 mg, em relação à medida de resultado taxa anualizada de surtos, mostrou uma diferença com significado estatístico favorecendo o grupo ponesimod (razão de riscos 0,71; IC95% 0,57 a 0,89). A comparação entre ponesimod e teriflunomida 14 mg, em relação à medida de resultado progressão da incapacidade confirmada aos 3 meses, não mostrou uma diferença com significado estatístico (razão de riscos 0,91; IC95% 0,56 a 1,49). A comparação entre ponesimod e teriflunomida 14 mg qd, em relação à medida de resultado progressão da incapacidade avaliada aos 6 meses, não mostrou uma diferença com significado estatístico (razão de riscos 0,93; IC95% 0,53 a 1,64). A comparação entre ponesimod e dimetilfumarato 240 mg bid, em relação à medida de resultado taxa anualizada de surtos, não mostrou uma diferença com significado estatístico (razão de riscos 1,04; IC95% 0,74 a 1,46). A comparação entre ponesimod e dimetilfumarato 240 mg bid, em relação à medida de resultado progressão da incapacidade confirmada aos 3

meses, não mostrou uma diferença com significado estatístico (razão de riscos 1,55; IC95% 0,83 a 2,90). A comparação entre ponesimod e dimetilfumarato 240 mg bid, em relação à medida de resultado progressão da incapacidade avaliada aos 6 meses, não mostrou uma diferença com significado estatístico (razão de riscos 1,19; IC95% 0,56 a 2,52). A comparação entre ponesimod e ocrelizumab, em relação à medida de resultado taxa anualizada de surtos, mostrou uma diferença com significado estatístico favorecendo ocrelizumab (razão de riscos 1,49; IC95% 1,04 a 2,14). A comparação entre ponesimod e ocrelizumab, em relação à medida de resultado progressão da incapacidade confirmada aos 3 meses, mostrou uma diferença com significado estatístico favorecendo ocrelizumab (razão de riscos 2,13; IC95% 1,03 a 4,34). A comparação entre ponesimod e ocrelizumab 600 mg 24w, em relação à medida de resultado progressão da incapacidade avaliada aos 6 meses, não mostrou uma diferença com significado estatístico (razão de riscos 1,92; IC95% 0,85 a 4,29). Contudo, a interpretação destes resultados é dificultada pelo facto de os estudos de ocrelizumab incluírem uma população mista (previamente tratada e não tratada), não coincidindo com a subpopulação 1.

Na subpopulação 2, a comparação entre ponesimod e ocrelizumab 600 mg 24w, em relação à medida de resultado taxa anualizada de surtos, mostrou uma diferença com significado estatístico favorecendo ocrelizumab (razão de riscos 1,63; IC95% 1,05 a 2,57). A comparação entre ponesimod e ocrelizumab 600 mg 24w, em relação à medida de resultado progressão da incapacidade confirmada aos 3 meses, não mostrou uma diferença com significado estatístico (razão de riscos 1,25; IC95% 0,54 a 2,90). A comparação entre ponesimod e ocrelizumab 600 mg 24w, em relação à medida de resultado progressão da incapacidade avaliada aos 6 meses, não mostrou uma diferença com significado estatístico (razão de riscos 1,31; IC95% 0,52 a 3,33). Contudo, a interpretação destes resultados é dificultada pelo facto de os estudos de ocrelizumab incluírem uma população mista (previamente tratada e não tratada), não coincidindo com a subpopulação 2. A comparação entre ponesimod e alemtuzumab 12 mg qd, em relação à medida de resultado taxa anualizada de surtos, mostrou uma diferença com significado estatístico favorecendo alemtuzumab (razão de riscos 1,53; IC95% 1,04 a 2,26). A comparação entre ponesimod e alemtuzumab 12 mg qd, em relação à medida de resultado progressão da incapacidade avaliada aos 6 meses, não mostrou uma diferença com significado estatístico (razão de riscos 1,51; IC95% 0,68 a 3,41). A comparação entre ponesimod e fingolimod 0,5 mg qd, em relação à medida de resultado taxa anualizada de surtos, não mostrou uma diferença com significado estatístico (razão de riscos 0,87; IC95% 0,63 a 1,20). A comparação entre ponesimod e fingolimod 0,5 mg qd, em relação à medida de resultado progressão da incapacidade confirmada aos 3 meses, não mostrou uma diferença com significado estatístico (razão de riscos 0,68; IC95% 0,33 a 1,37). A comparação entre ponesimod e cladribina 3,5 mg/kg qd, em relação à medida de resultado taxa anualizada de surtos, não mostrou uma diferença com significado estatístico (razão de riscos 0,86; IC95% 0,56 a 1,34). A comparação entre ponesimod e cladribina 3,5 mg/kg qd, em relação à medida de resultado progressão da incapacidade confirmada aos 3 meses, não mostrou uma diferença com significado estatístico

(razão de riscos 0,74; IC95% 0,33 a 1,65). A comparação entre ponesimod e cladribina 3,5 mg/kg qd, em relação à medida de resultado progressão da incapacidade avaliada aos 6 meses, não mostrou uma diferença com significado estatístico (razão de riscos 0,95; IC95% 0,36 a 2,51).

9. Valor terapêutico acrescentado

Avaliou-se o benefício adicional de ponesimod *“para o tratamento de doentes adultos com esclerose múltipla com surtos (EMS) com doença ativa definida por características clínicas ou imagiológicas”*.

A Comissão concluiu que, na sub-população 1, e em relação à taxa anualizada de surtos, ponesimod mostrou benefício adicional em relação a interferão beta 1a 30 mcg IM uma vez por semana, e teriflunomida 14 mg uma vez por dia, em não tendo demonstrado benefício adicional, em relação a nenhum dos outros comparadores de interesse. Em relação à progressão da incapacidade confirmada, avaliada aos 3 e aos 6 meses, ponesimod não demonstrou benefício adicional em relação a nenhum dos comparadores de interesse.

Na subpopulação 2, ponesimod não mostrou benefício adicional em termos de taxa anualizada de surtos, ou progressão da incapacidade, em relação a nenhum dos comparadores de interesse. Contudo, a Comissão ficou convencida do efeito benéfico do fármaco, pelo que recomenda o seu financiamento nesta população, ao abrigo do art. 25.º, n.º9, alínea a) do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

Estas conclusões são baseadas nos seguintes factos:

- Uma meta-análise em rede indicou que, na subpopulação 1, a comparação entre ponesimod e interferão beta 1a 30 mcg IM qw, em relação à medida de resultado taxa anualizada de surtos, mostrou uma diferença com significado estatístico favorecendo ponesimod (razão de riscos 0,57; IC95% 0,40 a 0,83). A comparação entre ponesimod e teriflunomida 14 mg, em relação à medida de resultado taxa anualizada de surtos, mostrou uma diferença com significado estatístico favorecendo ponesimod (razão de riscos 0,71; IC95% 0,57 a 0,89).
- Nenhuma outra comparação entre os comparadores de interesse, nas duas populações definidas na matriz de avaliação, mostrou significado estatístico.
- A certeza da evidência de meta-análises em rede Bayesianas deve ser avaliada usando a metodologia de análise de limiares, sendo esta avaliação da responsabilidade do TAIM. Como o TAIM não incluiu esta análise no processo submetido, não foi possível avaliar a certeza da evidência.

10. Avaliação económica

Procedeu-se a uma análise comparativa de custos médios de tratamento a dois anos entre o medicamento em avaliação e a alternativa de tratamento considerada. Da análise efetuada, conclui-se que o custo da terapêutica com Ponvory (ponesimod) é inferior ao custo da terapêutica com Copaxone (acetato de glatirâmero).

O acesso do medicamento ao mercado hospitalar foi objeto de um contrato entre o INFARMED, I.P. e o representante do titular de AIM, ao abrigo do disposto no artigo 6.º do Decreto Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual, com melhores condições para o SNS.

11. Conclusões

Avaliou-se o benefício adicional de ponesimod *“para o tratamento de doentes adultos com esclerose múltipla com surtos (EMS) com doença ativa definida por características clínicas ou imagiológicas”*.

A Comissão concluiu que, na sub-população 1, e em relação à taxa anualizada de surtos, ponesimod mostrou benefício adicional em relação a interferão beta 1a 30 mcg IM uma vez por semana, e teriflunomida 14 mg uma vez por dia, em não tendo demonstrado benefício adicional, em relação a nenhum dos outros comparadores de interesse. Em relação à progressão da incapacidade confirmada, avaliada aos 3 e aos 6 meses, ponesimod não demonstrou benefício adicional em relação a nenhum dos comparadores de interesse.

Na subpopulação 2, ponesimod não mostrou benefício adicional em termos de taxa anualizada de surtos, ou progressão da incapacidade, em relação a nenhum dos comparadores de interesse. Contudo, a Comissão ficou convencida do efeito benéfico do fármaco, pelo que recomenda o seu financiamento nesta população, ao abrigo do art. 25.º, n.º9, alínea a) do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

Estas conclusões são baseadas nos seguintes factos:

- Uma meta-análise em rede indicou que, na subpopulação 1, a comparação entre ponesimod e interferão beta 1a 30 mcg IM qw, em relação à medida de resultado taxa anualizada de surtos, mostrou uma diferença com significado estatístico favorecendo ponesimod (razão de riscos 0,57; IC95% 0,40 a 0,83). A comparação entre ponesimod e teriflunomida 14 mg, em relação à medida de resultado taxa anualizada de surtos, mostrou uma diferença com significado estatístico favorecendo ponesimod (razão de riscos 0,71; IC95% 0,57 a 0,89).

- Nenhuma outra comparação entre os comparadores de interesse, nas duas populações definidas na matriz de avaliação, mostrou significado estatístico.
- A certeza da evidência de meta-análises em rede Bayesianas deve ser avaliada usando a metodologia de análise de limiares, sendo esta avaliação da responsabilidade do TAIM. Como o TAIM não incluiu esta análise no processo submetido, não foi possível avaliar a certeza da evidência.

Conclui-se que o custo da terapêutica com Ponvory (Ponesimod) é inferior ao custo da terapêutica com Copaxone (acetato de glatirâmero).

O acesso do medicamento ao mercado hospitalar foi objeto de um contrato entre o INFARMED, I.P. e o representante do titular de AIM, ao abrigo do disposto no artigo 6.º do Decreto Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual, com melhores condições para o SNS.

12. Referências bibliográficas

1. Relatório Farmacoterapêutico. Ponesimod. INFARMED IP. Versão final. 17/12/2021
2. EVERSANA. Ponesimod for relapsing multiple sclerosis: systematic review and network meta-analyses of randomized controlled trials. 12 March 2021. Version 8.
3. EVERSANA. NMAs to support Portuguese HTA submission for ponesimod. 28 July 2021. Version 2.