

Cladribina oral para o tratamento da esclerose múltipla remitente-recorrente altamente ativa: análise de impacto orçamentário sob a perspectiva do sistema brasileiro de saúde suplementar

Cladribine tablets for the treatment of highly active recurrent multiple sclerosis: budget impact analysis from the perspective of the Brazilian supplementary health system

Leticia Jabase¹, Gabriel Leonel Marasco², Ana Carolina Padula Ribeiro-Pereira², Leonardo Valente Camargo³, Giovanna Renelo Puopolo¹, Roberta Arinelli Fernandes², Alexandre Chehin¹

DOI: 10.21115/JBES.v13.n3.p268-78

Palavras-chave:

esclerose múltipla recidivante-remitente, análise de impacto orçamentário, saúde suplementar, cladribina

Keywords:

relapsing-remitting multiple sclerosis, budgetary impact analysis, supplemental health, cladribine

RESUMO

Objetivo: Avaliar o impacto orçamentário da inclusão da cladribina oral no tratamento de esclerose múltipla remitente-recorrente em alta atividade da doença (EMRR HDA) no Sistema de Saúde Suplementar (SSS). **Métodos:** Foi conduzida uma análise de impacto orçamentário, sob a perspectiva do SSS, com horizonte temporal de quatro anos, considerando a abordagem de coorte aberta na qual o número de pacientes elegíveis para tratamento varia em cada ano com a introdução de novos pacientes diagnosticados de EMRR HDA e a retirada de indivíduos prevalentes devido a morte ou progressão secundária. Foram considerados custos médicos diretos, incluindo a aquisição e administração de medicamentos, monitoramento, eventos adversos e surtos. Os comparadores utilizados na análise foram: alentuzumabe, fingolimode, natalizumabe e ocrelizumabe. Os custos foram apresentados em real brasileiro (BRL). **Resultados:** O custo incremental da inclusão da cladribina oral para o SSS foi estimado em 463.265 BRL, 739.691 BRL, -1.414.963 BRL, -3.719.007 BRL, nos anos 1, 2, 3 e 4, respectivamente. Isso resultou em um custo incremental total de -3.931.015 BRL no período analisado, representando 1,5% da redução orçamentária total no tratamento de EMRR HDA. **Conclusão:** A inclusão da cladribina oral para o tratamento de pacientes com diagnóstico de EMRR HDA poderia gerar uma economia substancial para o sistema brasileiro de saúde suplementar, atingindo um valor de cerca de 3,9 milhões de BRL em um período de quatro anos.

ABSTRACT

Objective: To evaluate the budget impact of adopting cladribine tablets as a treatment strategy for relapsing remitting multiple sclerosis with high disease activity (RRMS HDA), from the Brazilian private healthcare system perspective. **Methods:** A budget impact analysis, under private healthcare system perspective, with a 4-years time horizon was conducted, considering the open

Recebido em: 27/10/2021. Aprovado para publicação em: 03/12/2021.

1. Merck S/A, São Paulo, SP, Brasil, an affiliate of Merck KGaA, Darmstadt, Germany.

2. Origin Health Company, São Paulo, SP, Brasil.

3. Professor adjunto doutor da Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUCPR), Londrina, PR, Brasil; chefe do Serviço de Neurologia e Supervisor do Programa de Residência Médica em Neurologia do Hospital Evangélico de Londrina, Londrina, PR, Brasil.

Instituição onde o trabalho foi executado: Merck S/A.

Congressos onde o estudo foi apresentado: Pôster apresentado no Fórum de Assistência Farmacêutica e Farmacoeconomia de 2020.

Conflitos de interesse: Este estudo foi financiado pela Merck S/A. Gabriel Marasco, Roberta Arinelli Fernandes e Ana Carolina Padula Ribeiro Pereira trabalham em uma consultoria que presta serviços à Merck Group e receberam apoio financeiro para participar das análises deste trabalho. Leonardo Valente Camargo recebeu apoio para viagem, preceptorias e apoio à pesquisa da Action, Bayer, Biogen, Boehringer Ingelheim, Cristália, Genzyme, Merck e Shire/Takeda.

Declaração: This work has been funded by Merck S/A, São Paulo, Brazil, an affiliate of Merck KGaA, Darmstadt, Germany (CrossRef Funder ID: 10.13039/100009945)

Autor correspondente: Giovanna Renelo Puopolo. Avenida das Nações Unidas, 12.995, 30º andar, São Paulo, SP, Brasil. CEP: 04578-000. Telefone: (11) 97591-1350. E-mail: giovanna.puopolo@merckgroup.com

cohort approach in which the number of patients eligible for treatment varies each year with the introduction of newly diagnosed RRMS HDA patients and the drop out of prevalent individuals due to death or secondary progression. Direct medical costs, including acquisition, drug administration, monitoring, adverse events and relapses were considered. Comparators used in the analysis were: alemtuzumab, fingolimod, natalizumab and ocrelizumab. Costs were presented in Brazilian real (BRL). **Results:** The incremental cost of incorporating cladribine tablets into the private healthcare system was estimated at 463,265BRL, 739,961BRL, -1,414,963 BRL, -3,716,007 BRL, in years 1, 2, 3 and 4, respectively. This resulted in a total incremental cost of -3,931,015 BRL over the period analyzed, representing 1.5% of the total budget reduction in the treatment of RRMS HDA. **Conclusion:** Incorporation of cladribine tablets for the management of RRMS HDA could generate substantial savings for the private healthcare system, reaching a value of approximately 3.9 million BRL in a 4-years period.

Introdução

A esclerose múltipla (EM) é uma condição neurológica crônica e degenerativa, associada a danos neurológicos, severa incapacidade e mortalidade prematura (Finkelsztejn *et al.*, 2009). De acordo com o relatório publicado em 2020 pela Federação Internacional de Esclerose Múltipla (*Multiple Sclerosis International Federation – MSIF*), existem atualmente 2,8 milhões de pessoas com a doença no mundo (Multiple Sclerosis International Federation, 2020). Já no Brasil, a prevalência da EM foi estimada em 8,69 casos por 100.000 habitantes, de acordo com o novo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Ministério da Saúde, sendo as maiores estimativas de prevalência observadas na região Sudeste (Ministério da Saúde, 2021; Pereira *et al.*, 2015). No PCDT de 2018, essa prevalência foi estimada em 15 casos por 100.000 habitantes (Ministério da Saúde, 2018). Conforme recomendações da Academia Brasileira de Neurologia (ABN), não existem dados estatísticos nacionais no Brasil, apenas dados epidemiológicos regionais, em que essa prevalência varia conforme a região geográfica (Academia Brasileira de Neurologia, 2012).

Tradicionalmente, a doença pode ser classificada em quatro fenótipos clínicos distintos: esclerose múltipla remitente-recorrente (EMRR), esclerose múltipla secundária progressiva (EMSP), esclerose múltipla primária progressiva (EMPP) e esclerose múltipla primária recidivante. Dessas, a EMRR é o fenótipo mais comumente observado, correspondendo a aproximadamente 85% dos diagnósticos (Finkelsztejn *et al.*, 2009). A forma remitente-recorrente é caracterizada por surtos (episódios com sintomas neurológicos novos) intercalados com períodos de remissão, com recuperação completa ou parcial dos déficits. Durante esse período de recidiva, as lesões se desenvolvem em uma taxa rápida (conforme mostrado pela atividade da ressonância magnética [MRI]) e podem se desenvolver até 10 a 20 vezes mais frequentemente do que as recidivas clínicas (Gold *et al.*, 2010). A alta atividade da doença (HDA) é caracterizada quando o paciente apresenta um surto no ano precedente e, pelo menos, uma lesão em T1 Gd+ ou nove ou mais lesões em T2, enquanto em tratamento com outros medicamentos

modificadores do curso da doença (MMCD) ou com dois ou mais surtos no ano precedente, em tratamento com MMCDs ou não (Merck S/A, 2020). Estudos conduzidos para estimar a prevalência da doença de alta atividade na EMRR mostraram valores em torno de 4% a 15% (Díaz *et al.*, 2019). Já um estudo de vida real realizado na Alemanha, em 2016, estimou incidência da condição de 8,5% (Ohlmeier *et al.*, 2020).

Em razão da sua característica progressivamente incapacitante e por acometer especialmente jovens adultos, a doença tem impactos físicos, psicossociais e econômicos, não apenas para o paciente, mas para seus familiares e para a sociedade como um todo (Grytten *et al.*, 2012; Fisk *et al.*, 2005). Indivíduos com diagnóstico de EM apresentam piores estimativas de qualidade de vida quando comparados àqueles com outras doenças crônicas (Kobelt & Kasteng, 2009). Além disso, observam-se entre esses pacientes a dificuldade de manutenção do emprego e a necessidade de aposentadoria de maneira precoce (Kordovski *et al.*, 2015; van der Hiele *et al.*, 2015). Kobelt e colaboradores (2019) conduziram um estudo para avaliar o impacto econômico da doença sob a perspectiva da sociedade brasileira e estimaram um custo anual médio por paciente de 33.872 reais brasileiros (BRL), sendo 81% relacionado aos custos diretos. Considerando a perspectiva do pagador, os custos diretos foram estimados em 16.793 BRL (Kobelt *et al.*, 2019). Dessa forma, diversas estratégias vêm sendo propostas para um melhor e mais sustentável manejo da doença (Li *et al.*, 2021).

Para o manejo farmacológico da EM, atualmente estão disponíveis diversos MMCDs, que são utilizados com o objetivo de reduzir a frequência e a intensidade dos surtos da doença, além de retardar a progressão da incapacidade, por meio da estabilização ou redução das lesões (Ministério da Saúde, 2018). A ABN e o Comitê Brasileiro de Tratamento e Pesquisa em Esclerose Múltipla publicaram no ano de 2018 o consenso brasileiro para o tratamento da EM, que aborda recomendações práticas para o manejo da doença no país. Considerando pacientes com diagnóstico de EMRR HDA, o documento propõe a utilização de alemtuzumabe, fingolimode, natalizumabe, ocrelizumabe ou cladribina. No entanto, na época da publicação do documento, a cladribina

ainda não estava aprovada para o tratamento da EM no Brasil (Marques *et al.*, 2018).

A cladribina oral é um nucleosídeo análogo da desoxiadenosina que foi aprovado para o tratamento de pacientes adultos com EMRR HDA no Brasil em setembro de 2019 (Merck S/A, 2020; Ministério da Saúde, 2021). Além disso, a cladribina oral possui posologia única, conforme bula do medicamento, em que são recomendados dois ciclos no primeiro e no segundo ano, e, após a conclusão deles, não são necessários tratamentos adicionais com cladribina oral nos anos 3 e 4 (Merck S/A, 2021). Em estudos clínicos envolvendo o tratamento da EMRR, a cladribina oral apresentou padrão de eficácia e segurança satisfatório, quando comparada ao placebo. Em pacientes com HDA, foi observado um efeito consistente no tratamento dos surtos, com redução significativa de sua ocorrência em comparação ao placebo, além de redução no risco de progressão da incapacidade (Montalban *et al.*, 2016; Giovannoni *et al.*, 2010; Giovannoni *et al.*, 2013; Giovannoni *et al.*, 2016). Quando comparada de maneira indireta com outros MMCDs, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas quanto à ocorrência de surtos e progressão da incapacidade (Siddiqui *et al.*, 2018; Berardi *et al.*, 2019). Dessa forma, considerando a similaridade entre as terapias atualmente disponíveis para o manejo da EMRR HDA, a condução de uma análise de impacto orçamentário é imprescindível para auxiliar no processo de tomada de decisão.

No Brasil, o sistema de saúde é formado por dois principais atores, os setores público e privado, representados em âmbito federal pelo Sistema Único de Saúde (SUS) e pelo Sistema de Saúde Suplementar (SSS), respectivamente (Paim *et al.*, 2011). Em relação ao SUS, a última atualização do PCDT da Esclerose Múltipla do Ministério da Saúde, publicada em fevereiro de 2021, inclui a nova classificação por atividade de doença para pacientes com EMRR. Os critérios para EMRR HDA, de acordo com o novo PCDT, são: *“incidência de dois ou mais surtos incapacitantes com resolução incompleta e evidência de pelo menos uma nova lesão captante no gadolínio ou aumento significativo da carga da lesão em T2 no ano anterior em pacientes não tratados; ou atividade da doença no ano anterior, durante a utilização adequada de pelo menos um MMCD, na ausência de intolerância ou não adesão, apresentando pelo menos um surto no último ano durante o tratamento e evidência de pelo menos nove lesões hiperintensas em T2 ou pelo menos uma nova lesão captante de gadolínio”* (Ministério da Saúde, 2021). No ano de 2021, cerca de 48 milhões de indivíduos eram beneficiários do SSS, o que corresponde a aproximadamente 25% da população do país (Agência Nacional de Saúde Suplementar, 2019). O Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde da Agência Nacional de Saúde (ANS) garante o direito assistencial dos beneficiários dos planos de saúde, contemplando os procedimentos considerados indispensáveis ao diagnóstico, tratamento e acompanhamento de doenças

e eventos em saúde, em cumprimento ao disposto na Lei nº 9.656, de 1998. A atualização válida a partir de abril de 2021 desse documento incluiu novas terapias para o manejo da EMRR, sem atualização e inserção de critérios de alta atividade (Ministério da Saúde, 2021). Analisando o cenário brasileiro de recentes inclusões de terapias e novos conceitos de critérios de HDA, e considerando principalmente o âmbito do sistema privado, este estudo foi conduzido com o objetivo de avaliar o impacto orçamentário da inclusão da cladribina oral no tratamento de EMRR HDA, frente às atuais terapias disponíveis no SSS brasileiro.

Métodos

Uma análise de impacto orçamentário com horizonte temporal de quatro anos foi conduzida para estimar o efeito da inclusão da cladribina oral para pacientes com EMRR HDA no sistema privado brasileiro. Foi considerada a abordagem de coorte aberta, na qual o número de pacientes elegíveis para tratamento varia em cada ano com a introdução de novos casos diagnosticados de EMRR HDA e a retirada de indivíduos prevalentes devido a morte ou progressão secundária.

A população elegível foi estimada utilizando um funil epidemiológico para os pacientes incidentes e outro para os pacientes prevalentes. O funil se inicia com uma população total de 46.829.760, número referente ao total de beneficiários cobertos pelo sistema de saúde suplementar, consultados na sala de situação da ANS, em julho de 2020. A partir desse número inicial, foi aplicada a incidência ou prevalência da EM no Brasil. A prevalência aplicada se baseou no valor de 15 pacientes para 100.000 habitantes (Ministério da Saúde, 2018), já a incidência foi calculada utilizando dados disponíveis no Datasus (Ministério da Saúde, 2019; Ministério da Saúde, 2020), resultando em uma incidência de 0,00188%. Para os dois funis epidemiológicos, assumiu-se que 85% dos pacientes apresentam EMRR (Finkelsztejn *et al.*, 2009), e, por fim, foi aplicado o valor de 8,5% relacionado aos pacientes que apresentam HDA (Ohlmeier *et al.*, 2020). A população elegível resultante dos dois funis epidemiológicos foi de 568, 569, 570 e 571 pacientes para os anos 1, 2, 3 e 4 da análise, respectivamente.

Os comparadores utilizados na análise foram alentuzumabe, fingolimode, natalizumabe e ocrelizumabe, tratamentos de alta eficácia para EMRR disponíveis no SSS. A Tabela 1 apresenta os medicamentos, as respectivas posologias e os custos anuais de tratamento considerados na análise, que tomou como base os preços de fábrica (ICMS de 18%) oficiais da lista CMED de junho de 2021 (Ministério da Saúde, 2020), e suas respectivas bulas (Merck S/A, 2020; EMS S/A, 2021; Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S/A., 2021; Biogen Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda., 2021; Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda., 2021). O peso médio dos pacientes considerados na análise foi de 70 kg.

Tabela 1. Posologia e custos anuais de tratamento por medicamento

Medicamento	Posologia	Custo 1º ano (BRL)	Custo demais anos (BRL)
Cladribina oral	Dose cumulativa de 3,5 mg/kg em 2 anos (1,75 mg/kg/ano)	145.282	145.282
Alentuzumabe	12 mg por dia**	197.176	118.306
Fingolimode*	1 comprimido ao dia	105.102	105.102
Natalizumabe	300 mg a cada 4 semanas	79.541	79.541
Ocrelizumabe	600 mg a cada 6 meses	139.186	139.186

* Considerou-se o PF 18% do medicamento fingolimode (Novartis). BRL: reais brasileiros. ** 1º ciclo: 12 mg/dia durante cinco dias; 2º ciclo: 12 mg/dia durante três dias; ciclos adicionais conforme necessidade.

Conforme explicitado, a perspectiva adotada foi a do SSS, na qual foram considerados os custos médicos diretos, incluindo a aquisição, administração de medicamentos, monitoramento, eventos adversos e surtos. Para a obtenção desses custos, a estratégia de microcusteio foi utilizada. O microcusteio seguiu uma abordagem *bottom-up*, ou seja, todos os custos dos recursos utilizados por um determinado paciente foram calculados (Pittoni & Scatto, 2009). Dessa forma, primeiro são elencados todos os recursos que seriam necessários para tratar um único paciente e em seguida são atribuídos custos para esses recursos. Para tal, o padrão de utilização de

recursos (itens consumidos, quantidades e frequência dentro de um período predeterminado) foi elaborado com base em diretrizes clínicas, bulas dos medicamentos e opinião de especialistas. Os custos unitários foram derivados das listas oficiais de preços e reembolsos (CMED, CBHPM, UNIDAS), cujas consultas foram realizadas em julho de 2020, e multiplicados por sua frequência derivada das respectivas bulas, ensaios clínicos ou diretrizes de tratamento (Ministério da Saúde, 2020; União Nacional das Instituições de Autogestão em Saúde, 2018; Associação Médica Brasileira, 2018). A Tabela 2 apresenta os custos generalizados, resultantes do microcusteio.

Tabela 2. Custos levantados utilizando o microcusteio

Custos com monitoramento		
Exames	Custo unitário (BRL)	Referência
Teste bioquímico	104,74	Calculado
Hemograma completo	18,57	CBHPM 2018 Porte 2019
Teste de HPV	706,34	CBHPM 2018 Porte 2019
Ressonância magnética	3.194,68	Calculado
Consulta com neurologista	167,43	CBHPM 2018 Porte 2019
Consulta com oftalmologista	167,43	CBHPM 2018 Porte 2019
Teste de função tireoidiana	129,25	CBHPM 2018 Porte 2019
Reação à tuberculina	16,11	CBHPM 2018 Porte 2019
Exame de urina	18,01	CBHPM 2018 Porte 2019
Teste para o vírus John Cunningham	231,34	CBHPM 2018 Porte 2019
Teste de hepatite C	125,03	Calculado
Teste de hepatite B	258,18	Calculado
Custos relacionados à administração		
Admissão para administração	30,00	Planserv
Metilprednisolona 1 g	111,76	CMED, 06/2021, PF18%
Clorfenamina 10 mg (5 comprimidos)	2,07	CMED, 06/2021, PF18%
Paracetamol (16 comprimidos)	8,08	CMED, 06/2021, PF18%
Aciclovir (25 comprimidos)	146,88	CMED, 06/2021, PF18%
Consulta com neurologista	167,43	CBHPM 2018 Porte 2019
Custos com manejo de eventos adversos		
LEMP	37.426,96	Calculado
Infecção severa	27.869,68	Calculado
Edema macular	574,52	Calculado

Custos com manejo de eventos adversos

Exames	Custo unitário (BRL)	Referência
Gastrointestinal	2.767,32	Calculado
Hipersensitividade	167,43	CBHPM 2018 Porte 2019
Evento autoimune relacionado à tireoide	956,08	Calculado
Sintomas relacionados à influenza	167,43	CBHPM 2018 Porte 2019
Malignidade	98.956,15	(Souza <i>et al.</i> , 2009)
ITP	1.113,57	(do Nascimento <i>et al.</i> , 2017)
Eventos de recaída sem hospitalização	9.654,61	Calculado
Eventos de recaída com hospitalização	30.703,50	Calculado

BRL: reais brasileiros.

Conforme microcusteio, a Tabela 3 apresenta os custos com administração por medicamento e a Tabela 4 apresenta o custo de monitoramento de cada medicamento utilizado na análise. Segundo a bula de ocrelizumabe, recomenda-se a administração da pré-medicação (por exemplo, metilprednisolona ou um corticosteroide equivalente, e um anti-histamínico) para reduzir a frequência e a gravidade de reações à infusão. No entanto, para fins de simplificação do cálculo de frequência, a inclusão de custo da pré-medicação não foi considerada, sendo considerado apenas o custo de infusão. Informações mais detalhadas, como quais itens foram considerados para o monitoramento dos pacientes, são apresentadas no material suplementar.

Tabela 3. Custos anuais de administração por medicamento

Medicamento	Custo 1º ano (BRL)	Custo demais anos (BRL)
Cladribina oral	0	0
Alentuzumabe	498	438
Fingolimode	0	0
Natalizumabe	390	390
Ocrelizumabe	60	60

BRL: reais brasileiros.

Tabela 4. Custos anuais de monitoramento por medicamento

Medicamento	Custo 1º ano (BRL)	Custo demais anos (BRL)
Cladribina oral	3.985	622
Alentuzumabe	3.849	3.849
Fingolimode	2.609	2.609
Natalizumabe	3.061	3.061
Ocrelizumabe	593	593

BRL: reais brasileiros.

Por fim, a Tabela 5 apresenta os custos relacionados ao manejo dos eventos adversos considerados para cada tratamento.

Tabela 5. Custos de manejo de eventos adversos por tratamento

Medicamento	Custo (BRL)
Cladribina oral	1.397,40
Alentuzumabe	1.267,28
Fingolimode	678,49
Natalizumabe	325,53
Ocrelizumabe	1.216,80

BRL: reais brasileiros.

Para o cenário atual, a participação de mercado dos medicamentos foi baseada na distribuição do mercado privado atual e apresenta-se da seguinte forma: alentuzumabe teria 22,7%, fingolimode, 10,9%, natalizumabe, 29,7% e ocrelizumabe, 36,7%. Para o cenário proposto, a cladribina oral iniciaria o primeiro ano da análise com 5% de participação do mercado, ganhando 5% ao ano, finalizando o quarto ano da análise com 20% do mercado. Além disso, utilizou-se uma premissa de que o ganho de *market-share* da cladribina oral é resultado da perda uniforme de mercado de seus comparadores.

Um importante elemento em um estudo econômico para a tomada de decisão é a quantificação da incerteza envolvida nos seus resultados e a identificação das variáveis que mais afetam essa incerteza. As análises de sensibilidade univariadas consideram variações predefinidas de um único parâmetro por vez, mantendo os demais parâmetros constantes. Nesse caso, os parâmetros considerados críticos como preço da cladribina oral, *market-share* no terceiro e quarto ano, entre outros, foram variados a partir do seu valor no cenário-base para valores limites. A Tabela 6 apresenta os parâmetros avaliados na análise de sensibilidade univariada, junto com o limite inferior e superior considerados. Em sua maioria, os limites variaram em torno de 20% do valor-base, com exceção do preço, em que se considerou a máxima alíquota de ICMS possível.

Tabela 6. Parâmetros avaliados na análise de sensibilidade univariada

Parâmetro	Cenário-base	Limite inferior	Limite superior
Preço Cladribina oral	11363,0300	9090,424	13635,64
Preço Ocrelizumabe	34796,4400	27837,15	41755,73
Proporção HDA	0,0850	0,04	0,15
Market share 4º ano	0,2000	0,16	0,24
Preço Alentuzumabe	39435,2100	31548,17	47322,25
Market share 3º ano	0,1500	0,12	0,18
Preço Natalizumabe	6118,5500	4894,84	7342,26
Market share 2º ano	0,1000	0,08	0,12
Preço Fingolimode	8057,1300	6445,704	9668,556
Market share 1º ano	0,0500	0,04	0,06
Ressonância magnética (detecção de PML)	3194,6800	2555,744	3833,616
EA gastrointestinal	2767,3200	2213,856	3320,784
Malignidade	98956,1500	79164,92	118747,4
Consulta com neurologista	167,4300	133,944	200,916
Teste para hepatite B	258,1800	206,544	309,816
Admissão para administração	30,0000	24	36
Infecção severa	27869,6800	22295,74	33443,62
Teste para hepatite C	125,0300	100,024	150,036
Metilprednisolona 1 g	111,7600	89,408	134,112
Hemograma	18,5700	14,856	22,284
LEMP	37426,9600	29941,57	44912,35
Teste cutâneo de tuberculina	16,1100	12,888	19,332
Evento autoimune tireoidiano	956,0800	764,864	1147,296
Tratamento com aciclovir	5,8752	4,70016	7,05024
Hipersensibilidade	167,4300	133,944	200,916
ITP	1113,5700	890,856	1336,284
Edema macular	574,5200	459,616	689,424
Tratamento com paracetamol	0,5050	0,404	0,606
Sintomas de influenza	167,4300	133,944	200,916
Teste bioquímico	104,7400	83,792	125,688
Teste de HPV	706,3400	565,072	847,608
Consulta com oftalmologista	167,4300	133,944	200,916
Teste de função tireoidiana	129,2500	103,4	155,1
Urina tipo I	18,0100	14,408	21,612
Teste para vírus JC	231,3400	185,072	277,608
Clorfenamina 10 mg	0,4140	0,3312	0,4968
Consulta de enfermeira	0,0000	0	0
Consulta com neurologista	167,4300	133,944	200,916
Reação ao sítio de infusão	0,0000	0	0
Reação ao sítio de injeção	0,0000	0	0
Peso	0,0000	69,7192	55,77533564

Resultados

Análise de impacto orçamentário

Os resultados comparativos entre o cenário atual de tratamento de EMRR HDA e o cenário proposto com inclusão da cladribina oral foram medidos pela análise de impacto orçamentário por um horizonte de tempo de quatro anos no SSS, conforme Tabela 7.

Nos primeiros dois anos, a inclusão de cladribina oral estaria associada a um incremento de custos, no entanto, a partir do terceiro ano, esse cenário se inverte e, dessa forma, o uso de cladribina oral estaria associado a uma redução de custos nos anos 3 e 4 do modelo econômico. O impacto orçamentário cumulativo de quatro anos mostra uma economia de 3.931.015 BRL com a introdução da cladribina oral no sistema de saúde privado brasileiro. Para os anos 1 e 2, o tratamento com cladribina oral é ativamente administrado aos pacientes, compensados pelos anos restantes em que nenhum tratamento ativo é administrado a pacientes com cladribina oral.

Análise de sensibilidade univariada

Os parâmetros variados na análise de sensibilidade univariada e os resultados das variações dos seus respectivos valores estão descritos na Tabela 6. Os resultados demonstram que o parâmetro mais sensível da análise é o preço da cladribina oral, seguido pelo preço do ocrelizumabe e a proporção de HDA (Figura 1). Os resultados mais detalhados podem ser observados no material suplementar.

Discussão

Este estudo foi conduzido com o objetivo de avaliar o impacto orçamentário da inclusão da cladribina oral no tratamento

de EMRR HDA no SSS brasileiro. Os resultados apresentados podem ser de fundamental importância para auxiliar no processo de tomada de decisão.

Em um cenário de constante desenvolvimento de novas tecnologias e escassez de recursos, torna-se fundamental a condução de estudos que avaliem o impacto econômico da incorporação dessas tecnologias em protocolos oficiais, seja no âmbito público ou privado (Silva *et al.*, 2016). Nesse contexto, as análises de impacto orçamentário são capazes de fornecer estimativas do provável impacto da nova tecnologia no orçamento anual de um determinado pagador. Esse tipo de análise constitui parte essencial de uma avaliação econômica para incorporação de tecnologias e é exigido em diversos países (Ghabri *et al.*, 2018; Mauskopf *et al.*, 2005). No Brasil, uma análise de impacto orçamentário também é fundamental para o possível reembolso de tecnologias pelo SSS. Recentemente, com a introdução do conceito de HDA e com as recentes atualizações do PCDT, a EMRR HDA, apesar das incertezas da real prevalência, buscam nas análises de impacto orçamentário fonte de enriquecimento de dados e suporte nas tomadas de decisão.

De acordo com os dados observados nesta análise, a inclusão da cladribina oral como estratégia de tratamento da EMRR HDA resultaria em uma economia de cerca de 3,9 milhões de BRL para o SSS em um período de quatro anos. Apesar de ser observado um incremento nos custos nos primeiros dois anos da inclusão da cladribina oral, ao final do período, a redução incremental representa 1,5% da redução orçamentária total no tratamento da doença.

A redução nos custos com a inclusão de cladribina está potencialmente relacionada a menor aquisição e administração

Tabela 7. Análise de impacto orçamentário (BRL)

Cenários	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Total
Cenário atual	62.394.441	65.497.146	66.124.928	63.161.014	257.177.530
Cenário projetado	62.857.706	66.236.837	64.709.965	59.442.007	253.246.515
Incremental	463.265	739.691	-1.414.963	-3.719.007	-3.931.015

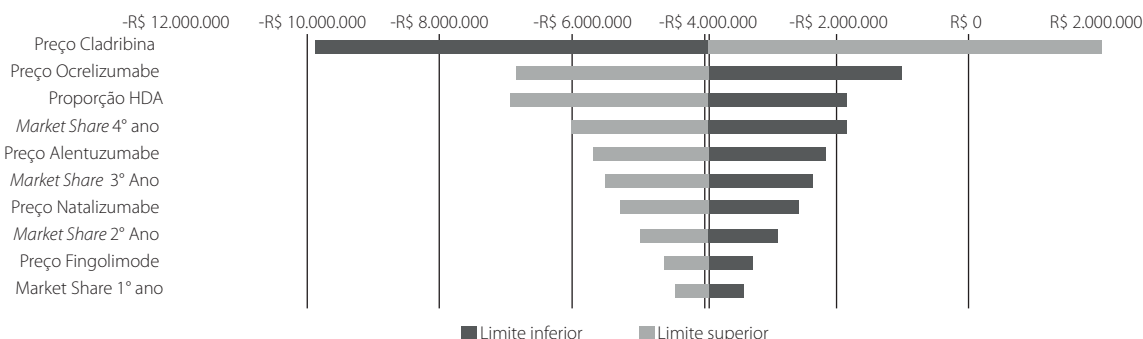


Figura 1. Resultado da análise de sensibilidade univariada.

de medicamentos, além do menor uso de recursos no monitoramento e gerenciamento de eventos adversos. Isso se deve, principalmente, à posologia única da cladribina oral previamente descrita (dois ciclos de tratamento no primeiro e no segundo ano, e anos 3 e 4 livres de tratamento) (Merck S/A, 2021). Nesse aspecto, conforme premissas, os pacientes do modelo econômico que usufruíram dos anos 3 e 4 livres de tratamento não tiveram custo de aquisição da cladribina oral. Outra variável que possibilitou a redução de custos foi a via de administração oral da cladribina (Merck S/A, 2021). Outras estratégias, administradas por via injetável, necessitam de infusão em ambiente hospitalar, eventualmente com a necessidade de administração de outras medicações antes ou durante a infusão, além de monitoramento após a infusão para avaliar a ocorrência de reações de hipersensibilidade (Biogen Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda., 2021; Inshasi *et al.*, 2020). Por fim, é estimado que cerca de 95% dos pacientes com EM preferem o uso de terapias orais, dada a facilidade de uso e por sua administração não invasiva (The National Institute for Health and Care Excellence, 2017).

Não foram localizadas, até o momento, outras análises publicadas avaliando o impacto da inclusão da cladribina oral no tratamento da EMRR HDA no Brasil. Rigolon e colaboradores (2019) avaliaram o impacto orçamentário do uso de natalizumabe para o manejo da condição, também sob a perspectiva do SSS. Nesse estudo, foi observado que a incorporação de natalizumabe acarretaria um incremento no custo de cerca de 0,64 BRL por beneficiário do sistema de saúde (Rigolon *et al.*, 2019). Apesar dos resultados apresentados para o natalizumabe em literatura nacional, a comparação com este presente estudo não pode ser feita diretamente, já que ambos possuem metodologias diferentes. A hipótese de benefício econômico, entre esses dois estudos, precisaria ser mais bem analisada em estudos futuros.

Além do benefício econômico, a cladribina oral apresenta perfil de eficácia e segurança satisfatório quando utilizada em pacientes com EMRR HDA. Estudos de comparação indireta entre a cladribina oral e outros MMCDs alternativos (fingolimode, natalizumabe, alentuzumabe e ocrelizumabe) reportaram a ausência de diferenças significativas entre as estratégias para desfechos como progressão da incapacidade e ocorrência de surtos (Siddiqui *et al.*, 2018; Berardi *et al.*, 2019). Da mesma maneira, aspectos relacionados à segurança são, também, similares entre a cladribina oral e outros MMCDs, de acordo com dados reportados em uma análise de comparação indireta (Lucchetta *et al.*, 2019). Esses achados permitem que o benefício econômico seja ponderado no processo de tomada de decisão. Uma revisão da literatura considerando outras revisões sistemáticas que comparassem os tratamentos de EMRR HDA em eficácia e segurança seria de grande importância para o enriquecimento da análise econômica e suas conclusões.

Como a análise do presente estudo foi uma avaliação do impacto orçamentário, as limitações do estudo estão relacionadas à ausência de detecção das principais consequências da progressão da doença, da incapacidade, e em geral, o detalhamento dos ciclos de cada paciente, que poderiam ser medidos em uma análise de custo-efetividade. Adicionalmente, os dados de prevalência e incidência de EMRR HDA no Brasil são bastante variados, e o valor utilizado no modelo pode ter incertezas. É importante ressaltar que esse parâmetro foi testado na análise de sensibilidade.

Conclusão

A condução deste estudo permitiu observar que a inclusão da cladribina oral para o tratamento de pacientes com diagnóstico de EMRR HDA poderia gerar uma economia substancial para o SSS, atingindo um valor de cerca de 3,9 milhões de BRL em um período de quatro anos, representando uma redução orçamentária de 1,5%. Esse benefício econômico da cladribina oral, além de seu perfil de eficácia e segurança, permite considerá-la como uma opção terapêutica sustentável para o manejo desses pacientes.

Agradecimentos

Agradecemos à Origin Health Company pelo apoio com o desenvolvimento do modelo econômico e a redação científica durante o desenvolvimento deste manuscrito. Esse apoio foi financiado pela Merck S/A.

Referências bibliográficas

- Academia Brasileira de Neurologia (ABN). Recomendações – Esclerose múltipla. São Paulo: Omnifarma; 2012.
- Agência Nacional de Saúde Suplementar. Sala de Situação – ANS - Agência Nacional de Saúde Suplementar [Internet]. 2019 [cited 2020 Apr 2]. Available from: <http://www.ans.gov.br/perfil-do-setor/dados-e-indicadores-do-setor/sala-de-situacao>
- Associação Médica Brasileira (AMB). CBHPM-2018: Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos. São Paulo: AMB; 2018.
- Berardi A, Siddiqui MK, Treharne C, Harty G, Wong SL. Estimating the comparative efficacy of cladribine tablets versus alternative disease modifying treatments in active relapsing-remitting multiple sclerosis: adjusting for patient characteristics using meta-regression and matching-adjusted indirect treatment. *Curr Med Res Opin.* 2019;35(8):1371-8.
- Biogen Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda. Tysabri® natalizumabe [bula]. 2021. p. 33.
- Díaz C, Zarco LA, Rivera DM. Highly active multiple sclerosis: An update. *Mult Scler Relat Disord.* 2019;30:215-24.
- do Nascimento AC, Annichino-Bizzacchi JM, Maximo C de A, Minowa E, Julian GS, dos Santos RF. Patterns of care and burden of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura in Brazil. *J Med Econ.* 2017;20(8):884-92.
- EMS S/A. Cloridrato de fingolimode [Bula]. 2021.

- Finkelsztejn A, Cristovam RA, Moraes GS, Lopes MG, Silva AV, Garcia MS, et al. Clinical features of multiple sclerosis in the south of Brazil: a partial analysis. *Arq Neuropsiquiatr*. 2009;67(4):1071-5.
- Fisk JD, Brown MG, Sketris IS, Metz LM, Murray TJ, Stadnyk KJ. A comparison of health utility measures for the evaluation of multiple sclerosis treatments. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76(1):58-63.
- Ghabri S, Autin E, Poullié AI, Josselin JM. The French National Authority for Health (HAS) Guidelines for Conducting Budget Impact Analyses (BIA). *Pharmacoeconomics*. 2018;36(4):407-17.
- Giovannoni G, Comi G, Cook S, Rammohan K, Rieckmann P, Sørensen PS, et al. A Placebo-Controlled Trial of Oral Cladribine for Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2010;362(5):416-26.
- Giovannoni G, Comi G, Cook S, Rieckmann P, Rammohan K, Sørensen PS, et al. Clinical Efficacy of Cladribine Tablets in Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (RRMS): Final Results from the 120-Week Phase IIIb Extension Trial to the CLARITY Study (P3.028). *Neurology* [Internet]. 2016;86(16 Suppl):P3.028. Available from: http://n.neurology.org/content/86/16_Supplement/P3.028.abstract
- Giovannoni G, Comi G, Cook S, Rammohan K, Rieckmann P, Sørensen PS, et al. Safety and Efficacy of Oral Cladribine in Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: Results from the 96 Week Phase IIIb Extension Trial to the CLARITY Study (P07.119). *Neurology* [Internet]. 2013;80(7 Suppl):P07.119 LP-P07.119. Available from: http://n.neurology.org/content/80/7_Supplement/P07.119.abstract
- R, Wolinsky JS, Amato MP, Comi G. Evolving expectations around early management of multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord*. 2010;3(6):351-67.
- Grytten N, Aarseth JH, Espeset K, Berg Johnsen G, Wehus R, Lund C, et al. Health-related quality of life and disease-modifying treatment behaviour in relapsing-remitting multiple sclerosis – a multicentre cohort study. *Acta Neurol Scand Suppl*. 2012;126(195):51-7.
- Inshasi JS, Almadani A, Fahad S Al, Noori SI, Alsaadi T, Shakra M, et al. High-efficacy therapies for relapsing-remitting multiple sclerosis: implications for adherence. An expert opinion from the United Arab Emirates. *Neurodegener Dis Manag*. 2020;10(4):257-66.
- Kobelt G, Kasteng F. Access to innovative treatments in multiple sclerosis in Europe. 2009.
- Kobelt G, Teich V, Cavalcanti M, Canzonieri AM. Burden and cost of multiple sclerosis in Brazil. *PLoS One*. 2019;14(1):1-12.
- Kordovski VM, Frndak SE, Fisher CS, Rodgers J, Weinstock-Guttman B, Benedict RHB. Identifying employed multiple sclerosis patients at-risk for job loss: When do negative work events pose a threat? *Mult Scler Relat Disord*. 2015;4(5):409-13.
- Li H, Lian G, Wang G, Yin Q, Su Z. A review of possible therapies for multiple sclerosis. *Mol Cell Biochem*. 2021;476(9):3261-70.
- Lucchetta RC, Leonart LP, Becker J, Pontarolo R, Fernandez-Llimós F, Wiens A. Safety outcomes of disease-modifying therapies for relapsing-remitting multiple sclerosis: A network meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord*. 2019;35:7-15.
- Marques VD, Dos Passos GR, Mendes MF, Callegaro D, Lana-Peixoto MA, Comini-Frota ER, et al. Brazilian consensus for the treatment of multiple sclerosis: Brazilian academy of neurology and Brazilian committee on treatment and research in multiple sclerosis. *Arq Neuropsiquiatr*. 2018;76(8):539-54.
- Mauskopf JA, Earnshaw S, Mullins CD. Budget impact analysis: Review of the state of the art. *Expert Rev Pharmacoeconomics Outcomes Res*. 2005;5(1):65-79.
- Merck S/A. Mavenclad® (cladribina) [bula]. Rio de Janeiro; 2020. 24p.
- Merck S/A. Mavenclad® (cladribina) [bula]. 2021. p. 25.
- Ministério da Saúde (Brasil). Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS). Rol de procedimentos [Internet]. [cited 2021 June 13]. Available from: <http://www.ans.gov.br/index.php/planos-de-saude-e-operadoras/espaco-do-consumidor/737-rol-de-procedimentos>
- Ministério da Saúde (Brasil). Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS). Sala de Situação. 2019.
- Ministério da Saúde (Brasil). Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Registro Anvisa no 1008904110029 - MAVENCLAD [Internet]. 2021 [cited 2021 May 15]. Available from: <https://www.smerp.com.br/anvisa/?ac=prodDetail&anvisald=1008904110029>
- Ministério da Saúde (Brasil). Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). 2020a.
- Ministério da Saúde (Brasil). Departamento de Informática do SUS (Datasus). Informações de Saúde (TABNET). 2020b.
- Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Esclerose Múltipla. 2018.
- Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Esclerose Múltipla. 2021. p. 1-39.
- Montalban X, Cohen B, Leist T, Moses H, Hicking C, Dangond F. Efficacy of Cladribine Tablets as Add-On to IFN-beta Therapy in Patients with Active Relapsing MS: Final Results from the Phase II ONWARD Study (P3.029). *Neurology* [Internet]. 2016;86(16 Suppl):P3.029. Available from: http://n.neurology.org/content/86/16_Supplement/P3.029.abstract
- Multiple Sclerosis International Federation. Atlas of MS 2020 – Mapping multiple sclerosis around the world. 2020. p. 1-28.
- Ohlmeier C, Gothe H, Haas J, Osowski U, Weinhold C, Blauwitz S, et al. Epidemiology, characteristics and treatment of patients with relapsing remitting multiple sclerosis and incidence of high disease activity: Real world evidence based on German claims data. *PLoS One*. 2020;15(5):e0231846.
- Paim J, Travassos C, Almeida C, Bahia L, MacInko J. The Brazilian health system: History, advances, and challenges. *Lancet*. 2011;377(9779):1778-97.
- Pereira ABCN da G, Sampaio Lacativa MC, Pereira FFC da C, Papais Alvarenga RM. Prevalence of multiple sclerosis in Brazil: A systematic review. *Mult Scler Relat Disord*. 2015;4(6):572-9.
- Pittoni GM, Scatto A. Economics and outcome in the intensive care unit. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2009;22(2):232-6.
- Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S/A. Ocrevus® ocrelizumabe [bula]. 2021.
- Rigolon J, Silva AAA, Rosim RP. Impacto orçamentário de natalizumabe para o tratamento em primeira linha da esclerose múltipla remitente-recorrente altamente ativa sob a perspectiva do sistema de saúde privado brasileiro. *J Bras Econ da Saúde*. 2019;11(2):128-34.
- Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda. Lemtrada® alemtuzumabe [bula]. 2021.
- Siddiqui MK, Khurana IS, Budhia S, Hettle R, Harty G, Wong SL. Systematic literature review and network meta-analysis of cladribine tablets versus alternative disease-modifying treatments for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Curr Med Res Opin*. 2018;34(8):1361-71.
- Silva EN da, Silva MT, Pereira MG. Estudos de avaliação econômica em saúde: definição e aplicabilidade aos sistemas e serviços de saúde. *Epidemiol Serv Saúde*. 2016;25(1):205-7.
- Souza RJ, Mattedi AP, Rezende ML, Corrêa MP, Duarte EM. Estimativa do custo do tratamento de câncer de pele tipo melanoma no Estado de São Paulo – Brasil. *An Bras Dermatol* [Internet]. 2009;84(3):237-43. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-05962009000300004&lng=pt&tlng=pt

The National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Single Technology Appraisal – Cladribine tablets for treating relapsing-remitting multiple sclerosis [ID64]- Committee Papers. 2017. p. 594.

União Nacional das Instituições de Autogestão em Saúde (UNIDAS). Pesquisa Nacional UNIDAS 2017/2018. São Paulo: UNIDAS; 2018. 68p.

van der Hiele K, van Gorp DA, Heerings MA, van Lieshout I, Jongen PJ, Reneman MF, et al. The MS@Work study: a 3-year prospective observational study on factors involved with work participation in patients with relapsing-remitting Multiple Sclerosis. *BMC Neurol.* 2015;15(1):134.

Material suplementar

Parâmetro	Limite inferior (BRL)	Limite superior (BRL)	Spread (BRL)	Spread/Incremental (%)
Preço Cladribina	- 9.888.192,43	2.026.163,24	11.914.355,68	303,0860
Preço Ocrelizumabe	- 1.017.756,13	- 6.844.273,07	5.826.516,94	148,2192
Proporção HDA	- 1.849.889,22	- 6.937.084,58	5.087.195,36	129,4118
Market share 4º ano	- 1.847.380,46	- 6.014.648,74	4.167.268,28	106,0100
Preço Alentuzumabe	- 2.168.767,53	- 5.693.261,67	3.524.494,14	89,6586
Market share 3º ano	- 2.370.623,27	- 5.491.405,93	3.120.782,66	79,3887
Preço Natalizumabe	- 2.583.707,92	- 5.278.321,28	2.694.613,36	68,5475
Market share 2º ano	- 2.892.393,13	- 4.969.636,07	2.077.242,94	52,8424
Preço Fingolimode	- 3.277.647,58	- 4.584.381,62	1.306.734,04	33,2416
Market share 1º ano	- 3.412.566,47	- 4.449.462,72	1.036.896,25	26,3773
Ressonância magnética (detecção de PML)	- 4.009.110,45	- 3.852.918,74	156.191,71	3,9733
EA gastrointestinal	- 3.915.175,43	- 3.946.853,76	31.678,33	0,8059
Malignidade	- 3.916.276,81	- 3.945.752,38	29.475,57	0,7498
Consulta com neurologista	- 3.941.972,88	- 3.920.056,31	21.916,57	0,5575
Teste para hepatite B	- 3.941.601,10	- 3.920.428,10	21.173,00	0,5386
Admissão para administração	- 3.921.812,13	- 3.940.217,06	18.404,93	0,4682
Infecção severa	- 3.923.037,53	- 3.938.991,67	15.954,14	0,4059
Teste para hepatite C	- 3.936.141,37	- 3.925.887,82	10.253,54	0,2608
Metilprednisolona 1 g	- 3.927.178,64	- 3.934.850,56	7.671,92	0,1952
Hemograma	- 3.933.298,95	- 3.928.730,25	4.568,70	0,1162
LEMP	- 3.929.661,94	- 3.932.367,25	2.705,31	0,0688
Teste cutâneo de tuberculina	- 3.931.675,18	- 3.930.354,02	1.321,16	0,0336
Evento autoimune tireoidiano	- 3.931.158,82	- 3.930.870,37	288,45	0,0073
Tratamento com aciclovir	- 3.930.880,16	- 3.931.149,03	268,87	0,0068
Hipersensibilidade	- 3.930.901,52	- 3.931.127,68	226,16	0,0058
ITP	- 3.930.908,33	- 3.931.120,87	212,54	0,0054
Edema macular	- 3.931.000,53	- 3.931.028,67	28,14	0,0007
Tratamento com paracetamol	- 3.931.008,82	- 3.931.020,38	11,56	0,0003
Sintomas de influenza	- 3.931.010,12	- 3.931.019,08	8,96	0,0002
Teste bioquímico	- 3.931.014,60	- 3.931.014,60	0,00	0,0000
Teste de HPV	- 3.931.014,60	- 3.931.014,60	0,00	0,0000
Consulta com oftalmologista	- 3.931.014,60	- 3.931.014,60	0,00	0,0000
Teste de função tireoidiana	- 3.931.014,60	- 3.931.014,60	0,00	0,0000
Urina tipo I	- 3.931.014,60	- 3.931.014,60	0,00	0,0000
Teste para vírus JC	- 3.931.014,60	- 3.931.014,60	0,00	0,0000
Clorofenamina 10 mg	- 3.931.014,60	- 3.931.014,60	0,00	0,0000

Parâmetro	Limite inferior (BRL)	Limite superior (BRL)	Spread (BRL)	Spread/Incremental (%)
Consulta de enfermeira	- 3.931.014,60	- 3.931.014,60	0,00	0,0000
Consulta com neurologista	- 3.931.014,60	- 3.931.014,60	0,00	0,0000
Reação ao sítio de infusão	- 3.931.014,60	- 3.931.014,60	0,00	0,0000
Reação ao sítio de injeção	- 3.931.014,60	- 3.931.014,60	0,00	0,0000

BRL: reais brasileiros.

Detalhamento do custo com monitoramento anual por medicamento.

Cladribina 1º ano: 3 hemogramas, 1 ressonância magnética, 2 consultas com neurologista, 1 prova cutânea da tuberculina, 1 exame para hepatite C e 1 exame para hepatite B.

Cladribina 2º ano: 3 hemogramas, 1 consulta com neurologista, 1 exame de hepatite C e 1 exame de hepatite B.

Alentuzumabe 1º ano: 12 exames bioquímicos, 12 hemogramas, 1 prova cutânea da tuberculina, 4 exames da função tireoidiana, 12 exames de urina, 1 teste de HPV e 2 consultas com neurologista.

Alentuzumabe 2º ano e demais: 12 exames bioquímicos 12 hemogramas, 4 exames da função tireoidiana, 1 teste de HPV e 1 consulta com neurologista.

Fingolimode: 2 exames bioquímicos, 2 hemogramas e 1 consulta com neurologista.

Natalizumabe: 2 exames bioquímicos, 1 ressonância magnética, 2 consultas com neurologista e 2 testes para o vírus John Cunningham.

Ocrelizumabe: 2 hemogramas e 1 consulta com neurologista.