

**FUMARATO DE DIMETILA NO TRATAMENTO DE  
PRIMEIRA LINHA DE PACIENTES COM ESCLEROSE  
MÚLTIPLA RECORRENTE-REMITENTE**

**DOSSIÊ DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIA EM SAÚDE**

Preparado para o Ministério da Saúde – CONITEC

Abril de 2019

**CONFIDENCIAL**

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da  
Biogen Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda.

## RESUMO EXECUTIVO

**Título/pergunta:** Fumarato de dimetila é eficaz e seguro no tratamento de primeira linha da esclerose múltipla recorrente-remitente (EMRR) quando comparado às opções de tratamento disponíveis no Sistema Único de Saúde (SUS)?

**Breve justificativa para a recomendação:** A EMRR é uma doença inflamatória crônica, de origem autoimune, que ataca o sistema nervoso central. Por ser progressivamente incapacitante e acometer principalmente jovens adultos, a esclerose múltipla (EM) afeta aspectos físicos, psicossociais e econômicos não só do paciente, como também de sua família e da sociedade. Fumarato de dimetila é um éster de ácido fumárico, em apresentação oral, que no atual Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica (PCDT) de EM é recomendado para os casos de intolerância, reações adversas ou falta de adesão a qualquer medicamento da primeira linha de tratamento e em casos de falha terapêutica ou resposta subótima a qualquer medicamento da primeira linha de tratamento, sendo posicionado como segunda linha de tratamento. Fumarato de dimetila é indicado, em bula, para pacientes adultos com EMRR, incluindo aqueles virgens de tratamento. Além disso, de acordo com as recomendações do recém publicado Consenso Brasileiro para o Tratamento da EM, fumarato de dimetila é considerado como uma das opções para início do tratamento das formas recorrentes de EM, juntamente com acetato de glatirâmer (GLA), interferon beta (IFN- $\beta$ ) e teriflunomida, sendo considerado uma opção com perfil de segurança satisfatório e apontado com a maior eficácia (redução da taxa anualizada de surtos) na comparação com placebo. Nesse cenário, é proposto o adiantamento do uso de fumarato de dimetila para primeira linha terapêutica, de forma a ampliar as opções atualmente disponíveis no âmbito do SUS.

**População-alvo:** Pacientes adultos com EMRR em primeira linha de tratamento.

**Tecnologia:** Fumarato de dimetila.

**Comparadores:** Opções terapêuticas atualmente disponíveis no SUS e recomendadas no PCDT de EM para a primeira linha de tratamento: IFN- $\beta$  1a, IFN- $\beta$  1b, GLA e teriflunomida.

**Processo de busca e análise de evidências científicas:** Uma revisão sistemática foi conduzida até janeiro de 2019 nas bases *The Cochrane Library*, MEDLINE via Pubmed, LILACS e CRD. Buscas complementares foram conduzidas em listas de referências dos artigos identificados e artigos de revisão relevantes. Também foi realizada busca adicional pela literatura nacional e cinza. Na construção de estratégias de buscas, descritores, palavras-chave e termos MeSH foram utilizados para cada base de dado especificamente. Não foram utilizados limites de idioma ou temporais.

**Resumo dos resultados dos estudos selecionados:** Foram incluídos doze estudos clínicos completos, além de evidências adicionais referentes a resumos de congressos ou estudos que incluíram placebo como comparador. Na avaliação por metanálise em rede, fumarato de dimetila foi significativamente mais eficaz que os comparadores de interesse para o desfecho referente à taxa anualizada de surtos. Para progressão confirmada da incapacidade em 12 e 24 semanas, avaliação da proporção de pacientes que apresentaram novos surtos ao longo de 12 e 24 meses, piora da incapacidade, descontinuação por eventos adversos e eventos adversos sérios e mortalidade não foram observadas diferenças significativas entre os tratamentos.

**Análise de custo-efetividade:** Fumarato de dimetila mostrou-se dominante em relação a todos os comparadores e teve, no mínimo, 70% de probabilidade de ser o medicamento mais custo-efetivo dentre todos os de primeira linha, assumindo-se limiares de disposição a pagar de até R\$ 150 mil.

**Análise de impacto orçamentário:** A antecipação de fumarato de dimetila para a primeira linha de tratamento tem potencial de gerar economias da ordem de R\$ 20,7 milhões ao SUS.

## SUMÁRIO

<b>LISTA DE SIGLAS E ABREVIações</b> .....	<b>7</b>
<b>LISTA DE TABELAS</b> .....	<b>9</b>
<b>LISTA DE FIGURAS</b> .....	<b>12</b>
<b>1 CONTEXTO</b> .....	<b>14</b>
1.1 Objetivo do parecer .....	14
1.2 Motivação para a elaboração do parecer técnico-científico .....	14
<b>2 DESCRIÇÃO DA DOENÇA RELACIONADA À UTILIZAÇÃO DA TECNOLOGIA</b> .....	<b>16</b>
2.1 Visão geral da doença .....	16
2.2 Epidemiologia.....	16
2.3 Formas da doença e manifestações clínicas .....	17
2.4 Qualidade de vida.....	19
2.5 Impacto econômico.....	22
2.6 Diagnóstico.....	23
2.6.1. Instrumentos para avaliação de incapacidade específicos para esclerose múltipla.	24
2.7 Tratamentos atualmente utilizados para a EM no SUS.....	28
2.8 Necessidades médicas não atendidas.....	30
<b>3 DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA PROPOSTA</b> .....	<b>32</b>
3.1 Posologia e modo de administração .....	32
3.2 Mecanismo de ação .....	32
3.3 Monitoramento.....	33
3.4 Preço proposto para incorporação .....	33
<b>4 DESCRIÇÃO DAS TECNOLOGIAS ALTERNATIVAS</b> .....	<b>33</b>
4.1 Interferon beta.....	33

4.2	Acetato de glatirâmer .....	34
4.3	Teriflunomida .....	35
<b>5</b>	<b>EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS.....</b>	<b>36</b>
5.1	Questão do Estudo .....	36
5.1.1	Intervenção .....	36
5.1.2	População .....	36
5.1.3	Comparação .....	36
5.2	Estratégia de busca .....	37
5.2.1	Fontes de dados .....	37
5.2.2	Vocabulário controlado.....	37
5.3	Critérios de seleção e exclusão dos artigos.....	40
5.4	Critérios de qualidade .....	40
5.4.1	Avaliação crítica.....	40
5.4.2	Qualidade da evidência.....	41
5.5	Resultados da busca realizada (eficácia e segurança).....	44
5.5.1	Seleção dos artigos.....	44
5.5.2	Descrição dos estudos selecionados .....	45
5.5.3	Estudo publicado após período de busca – Buron, 2019 (65) .....	74
5.5.4	Análise da qualidade da evidência .....	75
5.5.5	Resumo das principais características, relevância e limitações dos estudos incluídos. 77	
5.6	Outras evidências científicas .....	84
<b>6</b>	<b>RECOMENDAÇÃO DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE REGULAÇÃO E ATS .....</b>	<b>98</b>
<b>7</b>	<b>Preço proposto .....</b>	<b>99</b>

<b>8</b>	<b>Avaliação ECONÔMICA.....</b>	<b>99</b>
8.1	Objetivo .....	99
8.2	População-alvo .....	99
8.3	Horizonte da análise.....	99
8.4	Perspectiva .....	99
8.5	Comparadores .....	99
8.6	Taxa de desconto .....	100
8.7	Desfechos considerados.....	100
8.8	Modelo econômico .....	100
8.9	Dados de eficácia.....	102
8.9.1	Características da população .....	102
8.9.2	História natural da doença .....	103
8.9.3	Surtos relacionados a EM.....	106
8.9.4	Descontinuação do tratamento .....	107
8.9.5	Mortalidade.....	108
8.9.6	Utilidades.....	108
8.10	Dados de Custo.....	109
8.10.1	Custo de tratamento .....	109
8.10.2	Custo de monitoramento .....	110
8.10.3	Custo por estado de EDSS .....	110
8.10.4	Custo de manejo dos surtos relacionados a EM .....	111
8.11	Resultados .....	111
8.11.1	Cenário base.....	111

8.12	Análise de sensibilidade .....	112
8.12.1	Análise de sensibilidade probabilística .....	112
<b>9</b>	<b>ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO .....</b>	<b>115</b>
9.1	Distribuição da população.....	115
9.2	Market share .....	116
9.3	Dados de Custo.....	121
9.4	Análise de impacto orçamentário .....	122
9.4.1	Análise de sensibilidade .....	124
<b>10</b>	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>125</b>
<b>11</b>	<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>127</b>
	<b>ANEXO 1. DIÁRIO OFICIAL DA UNIÃO - PUBLICAÇÃO REGISTRO TECFIDERA® E BULA DE TECFIDERA® .....</b>	<b>136</b>
	<b>ANEXO 2. PREÇO – TECFIDERA® .....</b>	<b>137</b>
	<b>ANEXO 3. BASES DE DADOS PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS.....</b>	<b>138</b>
	<b>ANEXO 4. FICHAS DE AVALIAÇÃO CRÍTICA DOS ESTUDOS ANALISADOS .....</b>	<b>139</b>
	<b>ANEXO 5. NÍVEIS DE EVIDÊNCIA CIENTÍFICA SEGUNDO A CLASSIFICAÇÃO DE <i>OXFORD CENTER FOR EVIDENCE-BASED MEDICINE</i>.....</b>	<b>144</b>
	<b>ANEXO 6. ESTUDOS EXCLUÍDOS .....</b>	<b>145</b>
	<b>ANEXO 7. DECLARAÇÃO DE POTENCIAIS CONFLITOS DE INTERESSE .....</b>	<b>147</b>

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIÇÕES

<b>AAN</b>	<i>American Academy of Neurology</i>
<b>ABN</b>	Associação Brasileira de Neurologia
<b>ANVISA</b>	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
<b>AVAQ</b>	Anos de vida ajustados por qualidade
<b>ATE</b>	Efeito médio de tratamento
<b>BCMS</b>	<i>British Columbia Multiple Sclerosis</i>
<b>CONITEC</b>	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias
<b>CRD</b>	<i>Centre for Reviews and Dissemination</i>
<b>DEA</b>	Descontinuação por evento adverso
<b>DMF</b>	Fumarato de dimetila
<b>DP</b>	Desvio padrão
<b>EA</b>	Evento adverso
<b>EAS</b>	Evento adverso sério
<b>EAN</b>	<i>European Academy of Neurology</i>
<b>ECG</b>	Eletrocardiograma
<b>ECR</b>	Ensaio clínico randomizado
<b>ECTRIMS</b>	<i>European Committee of Treatment and Research in Multiple Sclerosis</i>
<b>EDSS</b>	Escala Expandida de Estado de Incapacidade
<b>EM</b>	Esclerose múltipla
<b>EMA</b>	<i>European medicines agency</i>
<b>EMPP</b>	Esclerose múltipla primariamente progressiva
<b>EMRR</b>	Esclerose múltipla remitente-recorrente
<b>EMSP</b>	Esclerose múltipla secundariamente progressiva
<b>EQ-5D</b>	<i>Euroqol 5 Dimensions Questionnaire</i>
<b>FDA</b>	<i>Food and Drug Administration</i>
<b>GLA</b>	Acetato de glatirâmer

<b>HR</b>	<i>Hazard ratio</i>
<b>IC</b>	Intervalo de confiança
<b>IFN- <math>\beta</math></b>	Betainterferona
<b>LILACS</b>	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
<b>LEMP</b>	Leucoencefalopatia multifocal progressiva
<b>MSIF</b>	Federação Internacional de Esclerose Múltipla
<b>MSQLI</b>	<i>Multiple Sclerosis Quality of Life Inventory</i>
<b>MSQOL54</b>	<i>Multiple Sclerosis Quality of Life-54</i>
<b>NA</b>	Não se aplica
<b>NEDA</b>	Ausência de atividade da doença (do inglês <i>no evidence of disease activity</i> )
<b>NS</b>	Não significativo
<b>OR</b>	<i>Odds ratio</i>
<b>PCDT</b>	Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
<b>pOR</b>	Probabilidade <i>odds ratio</i>
<b>QVRS</b>	Qualidade de vida relacionada à saúde
<b>RM</b>	Ressonância magnética
<b>RR</b>	Risco relativo
<b>SF-36</b>	<i>Medical outcome study short form-36</i>
<b>SIGN</b>	<i>Scottish intercollegiate guidelines network</i>
<b>SIGTAP</b>	Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS
<b>SIP</b>	<i>Sickness impact profile</i>
<b>SNC</b>	Sistema nervoso central
<b>SUS</b>	Sistema Único de Saúde
<b>TMD</b>	Terapias modificadoras da doença

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Critérios de McDonald para diagnóstico da EM, revisados e adaptados. Ministério da Saúde, 2018. (11) .....	23
Tabela 2. Escala de EDSS- sistemas funcionais para a escala EDSS. Ministério da Saúde, 2018. (11) .....	25
Tabela 3. Interpretação dos sistemas funcionais e escala de EDSS. Ministério da Saúde, 2018. (11) .....	27
Tabela 4. Terapias incorporados pelo SUS para o tratamento da EM. Ministério da Saúde, 2018. (11,32) .....	28
Tabela 5. Questão estruturada no formato PICO. ....	36
Tabela 6. Termos utilizados nas estratégias de busca. ....	38
Tabela 7. Estratégias de busca. ....	39
Tabela 8. Publicações incluídas na revisão da literatura após avaliação do texto completo. ....	45
Tabela 9. Resultados da metanálise em rede de acordo com desfecho. Adaptado de Lucchetta, 2018. (50) .....	47
Tabela 10. Dados de eficácia metanálise em rede para comparação entre DMF e os demais tratamentos. Hamidi, 2018. (51).....	48
Tabela 11. Metanálise em rede para o benefício do tratamento e aceitabilidade: surtos (12 e 24 meses), progressão (24 meses) e descontinuação devido a eventos adversos (24 meses). Tramacere, 2015. (52).....	50
Tabela 12. Segurança (EASs) dos tratamentos <i>versus</i> placebo na comparação par a par. Tramacere, 2015. (52).....	50
Tabela 13. Desfechos clínicos (população ITT) e desfechos por imagem RM (coorte RM).* Fox, 2012.(56) .....	61
Tabela 14. Eventos adversos (população de segurança). Fox, 2012. (56) .....	64
Tabela 15. Resultado de redução de surtos relacionados aos subgrupos. Hutchinson, 2013. (57) .....	67
Tabela 16. Pacientes com alteração de 5 pontos no SF-36 em 2 anos, em relação ao <i>baseline</i> . Kita, 2014. (58).....	70
Tabela 17. Número prévio de terapia modificadora da doença no <i>baseline</i> para as coortes de DMF, IFN, GLA e teriflunomida pós-pareamento. Braune, 2018. (60).....	72
Tabela 18. Proporção de pacientes livres de surtos em 12 e 24 meses. Braune, 2018. (60).....	73

Tabela 19. Classificação da qualidade da evidência.....	75
Tabela 20. Estudos incluídos para análise (revisões sistemáticas). ....	77
Tabela 21. Estudos incluídos para análise.....	81
Tabela 22. <i>Status</i> livre de atividade da doença ao longo de sete anos. Gold, 2016. (69) .....	89
Tabela 23. Progressão confirmada da incapacidade sustentada por 3 e 6 meses, e proporção de pacientes com surto em 24 meses para fumarato de dimetila duas vezes ao dia comparado com outros TMDs. Fox, 2015. (77).....	96
Tabela 24. Resultados em longo prazo do tratamento com fumarato de dimetila. Bar-Or, 2015. (78) .....	97
Tabela 25. Características demográficas da população modelada. (56,62).....	102
Tabela 26. Matriz de transição entre estados de EDSS – EMRR. ....	103
Tabela 27. Matriz de transição entre estados de EDSS – EMSP.....	104
Tabela 28. Probabilidade de transição para EMSP por EDSS. ....	104
Tabela 29. Efeitos do tratamento aplicados aos dados da história natural da doença. (86)....	105
Tabela 30. Taxa de surtos anualizada por EDSS (pacientes sem tratamento). ....	106
Tabela 31. Efeitos do tratamento – Taxa de surtos. (86).....	107
Tabela 32. Taxas de descontinuação anual.....	107
Tabela 33. Multiplicadores de mortalidade para EMRR. (98).....	108
Tabela 34. Utilities – sem ocorrência de surtos. ....	108
Tabela 35. Utilities – com ocorrência de surtos.....	109
Tabela 36. Custo do medicamento. ....	109
Tabela 37. Custo de monitoramento. ....	110
Tabela 38. Custo por EDSS. ....	110
Tabela 39. Resultados de custo-efetividade. ....	112
Tabela 40. Pacientes únicos tratados em primeira linha (DATASUS). <b>Error! Bookmark not defined.</b>	
Tabela 41. Projeção da população elegível (2020-2024). .... <b>Error! Bookmark not defined.</b>	
Tabela 42. <i>Market share</i> de referência. .... <b>Error! Bookmark not defined.</b>	
Tabela 43. <i>Market share</i> projetado – Cenário base..... <b>Error! Bookmark not defined.</b>	
Tabela 44. <i>Market share</i> projetado – Cenário baixa penetração de mercado. <b>Error! Bookmark not defined.</b>	
Tabela 45. <i>Market share</i> projetado – Cenário alta penetração de mercado. <b>Error! Bookmark not defined.</b>	
Tabela 46. Impacto orçamentário (em R\$) – Cenário base..... <b>Error! Bookmark not defined.</b>	

Tabela 47. Impacto orçamentário incremental (em R\$).....**Error! Bookmark not defined.**

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Prevalência da EM por 100.000 indivíduos. MSIF, 2013. (19).....	17
Figura 2. Curso clínico da esclerose múltipla. (24).....	18
Figura 3. Sintomas comuns de EM. MSIF, 2013. (19).....	19
Figura 4. Utilidade por nível de incapacidade da EM. Silva, 2016. (26).....	20
Figura 5. Efeito da incapacidade na utilidade <sup>1</sup> . Kobelt, 2018. (27).....	21
Figura 6. Média dos custos totais anuais por nível de EDSS (reais 2016; R\$). Kobelt, 2018. (27) .....	23
Figura 7. Frequência dos motivos declarados para descontinuação do tratamento. Devonshire, 2006. (37).....	31
Figura 8. Fluxograma para elaboração da qualidade de evidência. Ministério da Saúde, 2014. (49) .....	43
Figura 9. Fluxograma de seleção de estudos de eficácia e segurança.....	44
Figura 10. <i>Summary plot</i> para a taxa anualizada de surtos da comparação indireta entre DMF 240mg BID <i>versus</i> os comparadores avaliados. Hutchinson, 2014. (55).....	56
Figura 11. <i>Summary plot</i> da comparação indireta para progressão da incapacidade sustentada para 12 semanas em 24 meses entre DMF 240 mg BID <i>versus</i> os comparadores avaliados. Hutchinson, 2014. (55).....	57
Figura 12. Resumo da incidência anual de eventos adversos quando existe uma diferença $\geq 5\%$ entre DMF 240 mg BID e comparadores. Hutchinson, 2014. (55).....	58
Figura 13. Desfechos clínicos em 2 anos na população ITT. Fox, 2012. (56).....	60
Figura 14. Comparação de DMF vs. GLA. Resumo dos principais desfechos de eficácia (razão e IC 95%) na população ITT. ....	63
Figura 15. Variação média entre <i>baseline</i> e 2 anos depois, na subescala do SF-36 para DMF <i>versus</i> placebo. Kita, 2014 (58).....	69
Figura 16. Taxa anualizada de surto para 1 ano antes e depois da data <i>index</i> para pacientes com esclerose múltipla e sem exposição à TMD durante o ano anterior ao da data <i>index</i> . Nicholas, 2018. (61).....	74
Figura 17. Desfechos de ressonância magnética em dois anos. Gold, 2015. (65).....	85
Figura 18. ARR no ano 7 dos estudos DEFINE/CONFIRM (ano 5 do estudo ENDORSE). Gold, 2016. (69).....	88
Figura 19. Proporção de pacientes com progressão da incapacidade confirmada na semana 24 <sup>a</sup> avaliado pelo <i>Expanded Disability Status Score</i> no ano 7. Gold, 2016. (69).....	89

Figura 20. Perda de produtividade no trabalho e comprometimento das atividades. Iyer, 2016. (75) .....	93
Figura 21. Taxa anualizada de surtos em 2 anos. Chan, 2016. (76) .....	94
Figura 22. ARR para fumarato de dimetila 240 mg duas vezes ao dia <i>versus</i> comparadores. Fox, 2015. (77) .....	95
Figura 23. Estrutura do modelo de Markov. ....	102
Figura 24. Resultado da análise de sensibilidade probabilística – Desfecho: AVAQ.....	113

## 1 CONTEXTO

### 1.1 Objetivo do parecer

Este parecer tem como objetivo avaliar a eficácia, segurança e custo-efetividade de fumarato de dimetila no tratamento de primeira linha de pacientes com esclerose múltipla recorrente-remitente (EMRR).

### 1.2 Motivação para a elaboração do parecer técnico-científico

A esclerose múltipla (EM) é uma doença inflamatória crônica, de origem autoimune, que acomete o sistema nervoso central (SNC), causando a desmielinização e inflamação do tecido nervoso. Afeta, comumente, adultos em idade ativa, na faixa de 18 a 55 anos de idade. (1) Estima-se que há cerca de 2,3 milhões de pessoas vivendo com EM no mundo. (2) No Brasil, sua prevalência pode variar de 1,36 a 27,7 casos por 100.000 habitantes, de acordo com a região. (3)

Dentre as formas de evolução clínica da EM, a EMRR é a mais comum, sendo definida por recaídas da doença, com recuperação completa ou sequelas e déficits residuais após a recuperação. (4,5)

Por ser progressivamente incapacitante e acometer principalmente jovens adultos, a EM afeta aspectos físicos, psicossociais e econômicos não só do paciente, como também de sua família e da sociedade. (6,7) Pacientes com EM apresentam pior qualidade de vida que aqueles com outras doenças crônicas. (8) Adicionalmente, estes pacientes têm dificuldade de manutenção do emprego e com frequência se aposentam precocemente. (9,10)

O tratamento farmacológico da EM é baseado em terapias modificadoras da doença (TMDs) e tem como objetivo reduzir a frequência e a intensidade dos surtos incapacitantes e retardar a progressão da incapacidade, através da redução ou estabilização das lesões. (11)

De acordo com o Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica (PCDT) da EM de 2018, estão disponíveis no Sistema Único de Saúde (SUS) para o tratamento de primeira linha da EMRR, o acetato de glatirâmer (GLA), interferon beta (IFN- $\beta$  1a e IFN- $\beta$  1b ) e teriflunomida. (11) Atualmente, fumarato de dimetila é recomendado para os casos de intolerância, reações adversas ou falta de adesão a qualquer medicamento da primeira linha de tratamento e em

casos de falha terapêutica ou resposta sub-ótima a qualquer medicamento da primeira linha de tratamento, sendo posicionado como segunda linha de tratamento. (11)

Apesar das atuais recomendações do PCDT vigente, fumarato de dimetila é aprovado para pacientes adultos com EMRR, incluindo aqueles virgens de tratamento. (12) Adicionalmente, as recomendações do recém publicado Consenso Brasileiro para o Tratamento da EM, fumarato de dimetila é considerado como uma das opções para início do tratamento das formas recorrentes de EM, juntamente com GLA, IFN- $\beta$ , teriflunomida e IFN- $\beta$  1a peguilado, sendo considerado uma opção com perfil de segurança satisfatório e apontado com a maior eficácia (redução da taxa anualizada de surtos) na comparação *versus* placebo. (13)

Destaca-se ainda que a escolha da TMD é complexa e requer uma discussão altamente individualizada, a fim de considerar os potenciais riscos e benefícios de cada opção dentro do contexto do curso da doença de cada paciente. (14) Nesse cenário, o objetivo do presente documento é descrever os resultados obtidos da revisão da literatura médico-científica, análise de custo-efetividade e impacto orçamentário sobre o uso de fumarato de dimetila como primeira linha terapêutica, de forma a ampliar as opções atualmente disponíveis no âmbito do SUS.

## **2 DESCRIÇÃO DA DOENÇA RELACIONADA À UTILIZAÇÃO DA TECNOLOGIA**

### **2.1 Visão geral da doença**

A EM é uma doença inflamatória crônica, de origem autoimune, que acomete o SNC, especificamente as regiões com substância branca, rica em mielina axonal, causando a desmielinização e inflamação do tecido nervoso. Afeta, comumente, adultos em idade ativa, na faixa de 18 a 55 anos de idade. (11,15)

A etiologia da EM não é bem compreendida, mas evidências sugerem que sua ocorrência esteja relacionada tanto a fatores genéticos como ambientais. Fatores sociais, nutrição, exposição à luz solar, exercício, estresse e condições de higiene e cuidados pessoais podem precipitar a doença e modular a taxa de progressão. (5) Outros fatores ambientais possivelmente relacionados são infecção prévia pelo vírus Epstein-Barr, deficiência de vitamina D, mononucleose e tabagismo. (5,16,17)

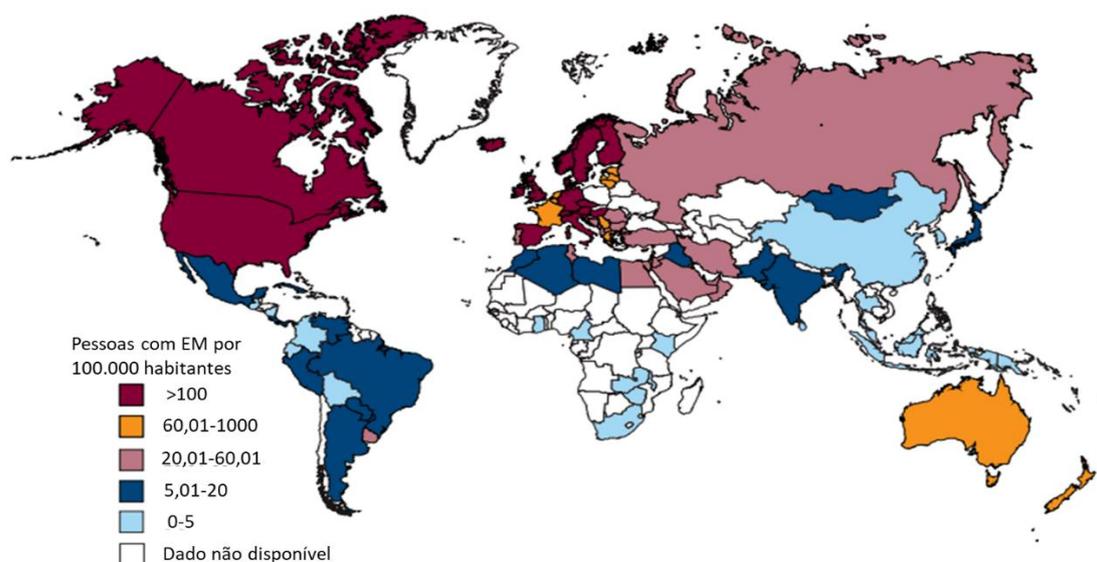
Os pacientes com EM podem apresentar perda parcial ou completa das funções motoras, controladas pelo SNC, e o curso desta doença pode seguir várias formas clínicas, com sinais e sintomas diversos. (11,15)

O conhecimento da EM como doença inflamatória, de fundo autoimune e também neurodegenerativa tem importantes implicações terapêuticas. A proteção e reparação do SNC podem ser tão importantes quanto o controle da inflamação no tratamento desta doença. Atualmente, muitos medicamentos vêm sendo utilizados para aliviar os sintomas e modificar o curso da doença, uma vez que não há cura descrita para a EM. (15)

### **2.2 Epidemiologia**

A EM apresenta uma grande variação de prevalência e incidência no mundo (Figura 1). Para 2013, estimou-se que cerca de 2,3 milhões de pessoas viviam com EM no mundo. (2,18) A prevalência média mundial desta doença cresceu de 30 para 33 a cada 100.000 habitantes entre 2008 e 2013. (5,19) É uma doença mais frequente em mulheres que homens, sendo a relação média estimada de 2,45 mulheres para cada homem, e a idade média para o surgimento dos sintomas é por volta dos 30 anos de idade. (16,20)

De acordo com o relatório de 2013 da Federação Internacional de Esclerose Múltipla (*Multiple Sclerosis International Federation-MSIF*) para a Organização Mundial de Saúde, a maior incidência da doença ocorre em países da Europa e América do Norte. Já a América do Sul é considerada região de baixa prevalência (cerca de 5 casos por 100.000 habitantes). (5,19)



**Figura 1. Prevalência da EM por 100.000 indivíduos. MSIF, 2013. (19)**

No Brasil, a prevalência é estimada em 15 casos por 100.000 habitantes (21), variando de 1,36 casos por 100.000 habitantes em Recife, Pernambuco a 27,2 casos por 100.000 habitantes em Santa Maria, Rio Grande do Sul. (3)

### **2.3 Formas da doença e manifestações clínicas**

A EM é uma doença neurológica incurável que geralmente causa incapacidade crônica. (22) Pode apresentar variações na sua evolução clínica, sendo subdividida de acordo com a ocorrência de surtos e progressão:

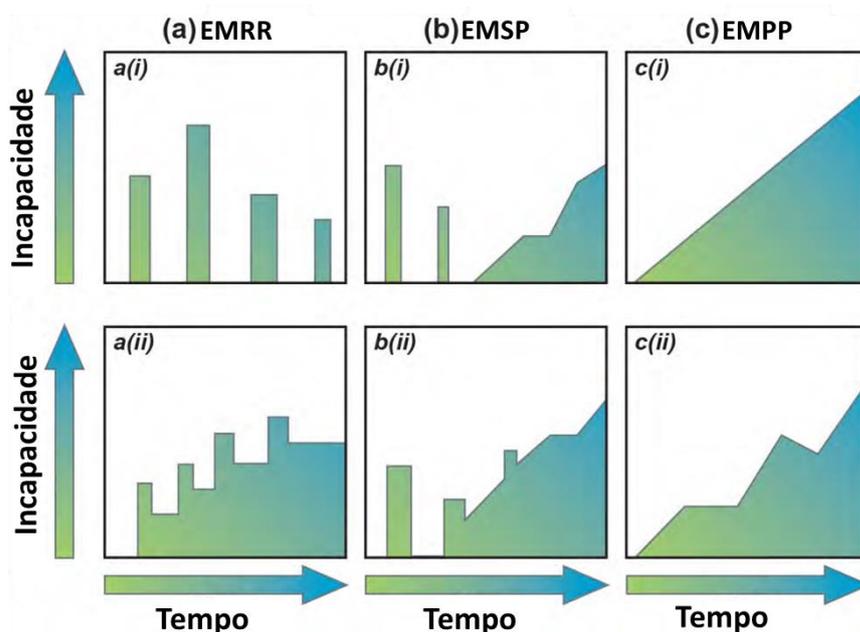
- Recorrente-remitente (EMRR);
- Primariamente progressiva (EMPP);
- Secundariamente progressiva (EMSP). (23)

A forma recorrente-remitente é a mais comum, e é definida pelas recaídas da doença, com recuperação completa ou sequelas e déficits residuais após a recuperação. O período entre as recaídas é caracterizado pela falta de progressão da doença. (4,5) Estima-se que 85% dos

pacientes apresentem EMRR no diagnóstico, e 80% destes pacientes irão desenvolver EMSP. (24)

Conforme demonstrado na Figura 2, a EMRR é caracterizada por ataques agudos bem definidos com recuperação total a(i) ou parcial a(ii). EMSP começa com um curso recorrente-remittente, seguido de progressão b(i), que pode incluir eventuais recaídas e remissões menores b(ii). EMPP é caracterizada pela doença mostrando a progressão da incapacidade desde o início, sem platôs ou remissões c(i), ou com platôs ocasionais e pequenas melhorias temporárias c(ii).

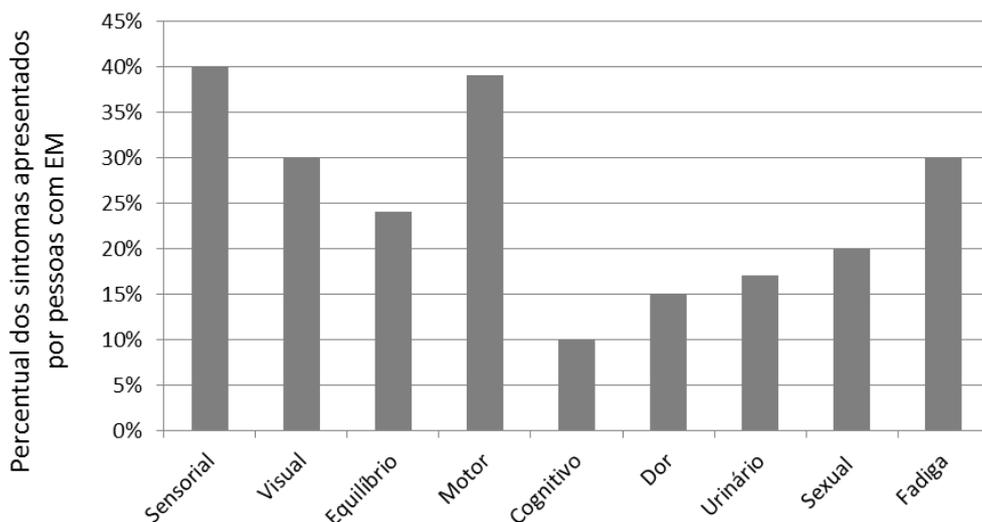
É importante ressaltar que a diferenciação das formas clínicas da EM é importante para a conduta e prognóstico, além de definir tipos de cursos da doença e diferenciar a gravidade dos casos. (5)



EMRR: esclerose múltipla recorrente-remittente; EMSP: esclerose múltipla secundária progressiva; EMPP: esclerose múltipla primária progressiva.

**Figura 2. Curso clínico da esclerose múltipla. (25)**

Na EM, o tipo e a gravidade dos sintomas variam dependendo do local afetado e do grau de comprometimento. De acordo com a pesquisa realizada pela Federação Internacional para a MSIF, os sintomas mais comuns são: problemas sensoriais (40%) e motores (39%), enquanto os menos comuns incluem dor (15%) e problemas cognitivos (10%) (Figura 3). (19)



**Figura 3. Sintomas comuns de EM. MSIF, 2013. (19)**

Nas formas mais comuns da EM, os repetidos episódios de inflamação são conhecidos como recorrências, recaídas, surtos, ataques ou exacerbações, e a doença pode apresentar várias formas de acordo com critérios clínicos caracterizados pela ocorrência desses surtos e progressão. (5) Surtos são o surgimento, recorrência ou piora dos sintomas relacionados à disfunção neurológica, com episódios de 24 horas ou mais, na ausência de febre, variações ambientais e quadros infecciosos (incluindo dados de história de caráter subjetivo ou de anamnese). Após o surto, o quadro clínico tende a estabilizar, havendo recuperação parcial ou total das funções afetadas. (5)

## 2.4 Qualidade de vida

A EM é uma doença inflamatória crônica e progressivamente incapacitante que acomete, principalmente, jovens adultos. De forma geral, afeta aspectos físicos, psicossociais e econômicos não só do paciente, como também de sua família e da sociedade. (6,7)

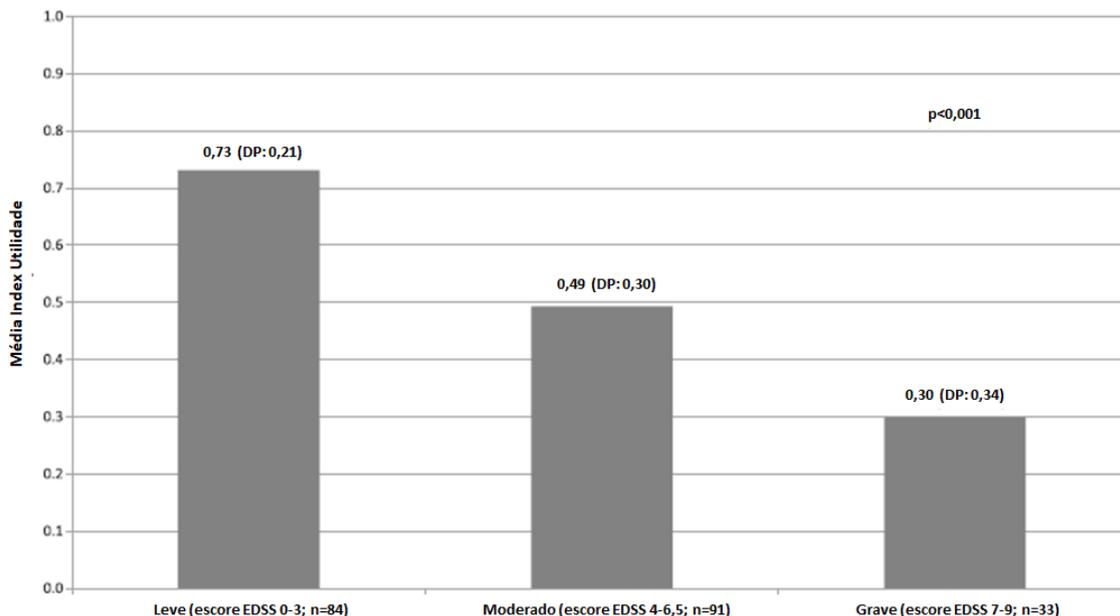
As manifestações clínicas da EM são responsáveis por significativa queda da qualidade de vida já nos estágios iniciais da doença, reduzindo tanto a capacidade do indivíduo de realizar suas tarefas diárias, quanto sua satisfação com a vida. (6,26)

Pacientes com EM apresentam valores significativamente piores para saúde mental, estado geral de saúde, vitalidade e limitação por aspectos sociais, quando comparados a indivíduos saudáveis. (6) Menores escores de qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) também são observados na comparação com pacientes com outras doenças crônicas. Enquanto

pacientes com doença cardíaca isquêmica crônica apresentaram média do valor de utilidade de 0,64, refluxo gastroesofágico 0,67, doença de Crohn 0,69, diabetes *mellitus* não insulínica 0,76 e colite ulcerativa 0,79; os pacientes com EM tiveram média de utilidade de 0,56. (8)

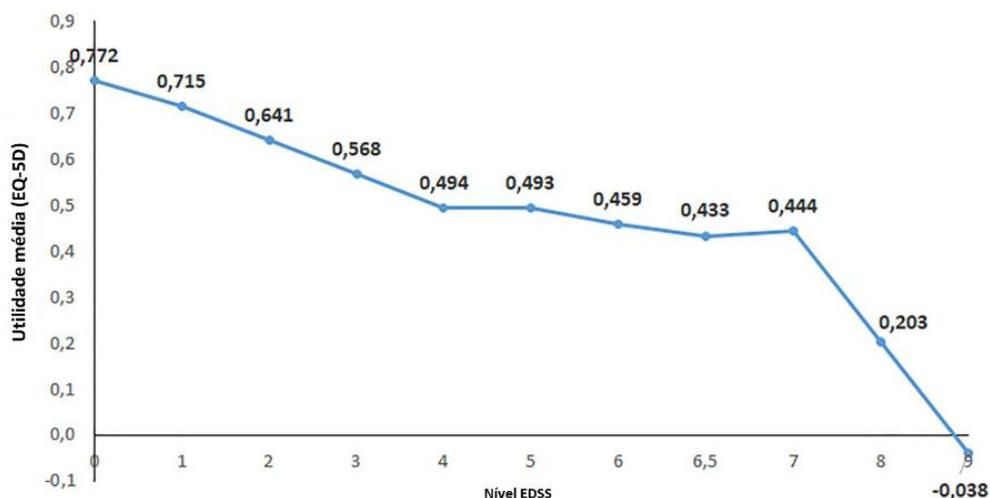
A avaliação da qualidade de vida de pacientes com EM é de extrema relevância, pois parâmetros físicos são mais comumente avaliados clinicamente, podendo levar o paciente a um tratamento que não contribua tanto em aspectos mentais e emocionais. Para EM podem ser utilizados tanto instrumentos genéricos, como os questionários *Sickness Impact Profile* (SIP), *Medical Outcome Study Short Form-36* (SF-36) e *EuroQol 5 Dimensions Questionnaire* (5Q-5D), quanto questionários específicos, como o *Multiple Sclerosis Quality of Life-54* (MSQOL54) e o *Multiple Sclerosis Quality of Life Inventory* (MSQLI), ambos derivados do SF-36. (26)

Em estudo conduzido no Brasil, a maior parte dos pacientes com EM possuía pelo menos uma limitação em todos os domínios do instrumento 5Q-5D, exceto para autocuidado (neste domínio, 63% dos pacientes relataram não apresentar problemas). Os resultados deste estudo também indicaram que os escores de utilidade diminuíram conforme o aumento da incapacidade (Figura 4). (27)



**Figura 4. Utilidade por nível de incapacidade da EM. Silva, 2016. (27)**

Dados semelhantes foram observados em outro estudo brasileiro desenvolvido por Kobelt *et al.*, 2018. (28) De acordo com os resultados, o escore de utilidade do instrumento EQ-5D variou de 0,77 para pacientes com pontuação 0 na Escala Expandida de Estado de Incapacidade (EDSS, do inglês *Expanded Disability Status Scale*) a valores negativos para pacientes com EDSS 9. O escore médio de utilidade dos pacientes com EM foi de 0,58 pontos (Figura 5).



EQ-5D: *EuroQol 5 Dimensions Questionnaire*.

<sup>1</sup> A utilidade é calculada através do EQ-5D e expressada pela preferência dos pacientes em uma escala de estados de saúde entre 1=saúde plena e 0= morte (com valores negativos representando estados de saúde que são considerados piores que a morte). Os cálculos utilizaram os valores da população brasileira para os estados de saúde.

**Figura 5. Efeito da incapacidade na utilidade<sup>1</sup>. Kobelt, 2018. (28)**

Dados da literatura sugerem ainda um impacto da EM na produtividade e carreira (9). No Brasil, Silva *et al.*, 2016 (27), relataram que 34% (n=210) dos pacientes avaliados estavam empregados, sendo que licenças devido à doença foram necessárias para 37% desses pacientes, com uma média anual de duração de 141,7 dias. Com relação à aposentadoria, 37% dos pacientes da amostra se aposentaram mais cedo devido à EM, depois de uma média de 3,9 anos do diagnóstico. Entre esses pacientes, a média de idade da aposentadoria foi de 39 anos.

Adicionalmente, dados do estudo de Kobelt *et al.*, 2018 (28), indicaram que apesar da maioria dos pacientes com EM incluídos no estudo (95%) possuir idade abaixo da idade oficial de aposentadoria, 51,1% não estava trabalhando, a maioria deles por causa da EM (68,7%). De

fato, a participação destes pacientes na força de trabalho reduziu de 68% no EDSS 0 a 0% no EDSS 9.

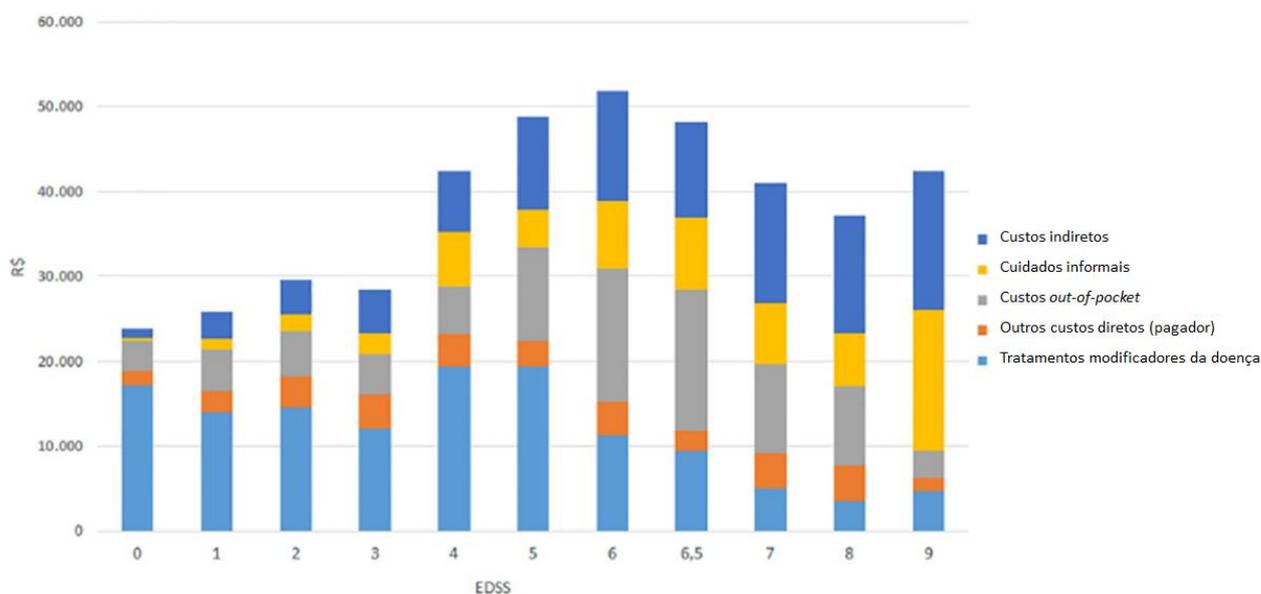
## 2.5 Impacto econômico

A EM possui um alto impacto socioeconômico. Os custos associados a essa doença incluem os custos diretos, indiretos e intangíveis. Os diretos estão relacionados a consultas médicas, medicamentos, reabilitação, cuidados hospitalares ou comunitários. Os custos indiretos são representados pela perda ou diminuição de salário durante os surtos, a incapacidade temporária e depois definitiva, além de pensões por incapacidade ou invalidez. Já os custos intangíveis não são facilmente mensuráveis, e estão associados ao estresse, à dor e à ansiedade, traduzindo-se numa redução da qualidade e esperança de vida dos indivíduos. (29)

Nos Estados Unidos estima-se que os custos totais anuais com esta doença somam mais de \$10 bilhões por ano e na Europa o gasto total aproximado é de €14,6 bilhões. (30,31)

No Brasil, para o SUS, os custos médicos diretos para EM entre 2000 e 2015 foram estimados em USD 2,3 bilhões, com gasto anual médio por paciente de USD 13.544,40 (DP=4.607,05). (32) Considerando a perspectiva da sociedade, observou-se um custo médio anual por paciente com EM no Brasil de BRL 33.872, do qual os custos diretos representaram 81%. (28) Já nas perspectivas da família e do sistema de saúde, a média dos custos diretos totais foi de USD 19.012,32 (DP= 10.465,96) por paciente. (27)

Fatores como progressão da incapacidade, recaídas, sintomas e morbidades também estão relacionados ao impacto econômico da EM. Na Figura 6 observa-se a média de custo total de acordo com as categorias da EDSS. (28) Adicionalmente, observou-se que a média do custo para pacientes com surto (três meses) foi de R\$ 7.283 (excluindo custos com TMD) em comparação com R\$ 2.546 para pacientes sem surtos, com aumento de todas as categorias de custos avaliadas. (28)



EDSS: *Expanded Disability Status Scale*; Custos totais são apresentados como custos para a sociedade por incapacidade (EDSS). Para os custos diretos totais, uma distinção foi feita entre custos do pagador (sistema de saúde) e custos dos pacientes e família (custos *out-of-pocket* e cuidados informais).

**Figura 6. Média dos custos totais anuais por nível de EDSS (reais 2016; R\$). Kobelt, 2018. (28)**

## 2.6 Diagnóstico

De acordo com o PCDT vigente para EM, os critérios para diagnóstico são predominantemente clínicos. Por meio de anamnese, é realizada a caracterização dos episódios de surto de acordo com os critérios de McDonald (Tabela 1) e, através de exames neurológicos, são observadas as áreas lesadas, com sinais de desmielinização do SNC. Para que haja o diagnóstico de EM, deve ser observado, pelo menos, um surto associado ao aumento ou surgimento de lesão identificada por ressonância magnética. (11)

**Tabela 1. Critérios de McDonald para diagnóstico da EM, revisados e adaptados. Ministério da Saúde, 2018. (11)**

Apresentação clínica	Dados adicionais necessários para o diagnóstico de EM
2 ou mais surtos mais evidência clínica de 2 ou mais lesões	Apenas 1 ou 2 lesões sugestivas de EM à RM.
2 ou mais surtos mais evidência clínica de 1 lesão	Disseminação no espaço, demonstrada por RM com critérios de Barkhoff (presença de pelo menos 3 das 4 características a seguir: pelo menos 1 lesão impregnada pelo gadolínio* ou pelo menos 9 lesões supratentoriais em T2;

---

	pelo menos 3 lesões periventriculares; pelo menos 1 lesão justacortical; pelo menos 1 lesão infratentorial); OU RM com 2 lesões típicas e presença de bandas oligoclonais ao exame do líquido; OU aguardar novo surto.
1 surto mais evidência clínica de 2 lesões	Disseminação no tempo, demonstrada por RM após 3 meses com novas lesões ou pelo menos 1 das antigas impregnada pelo gadolínio; OU aguardar novo surto.
1 surto mais evidência clínica de 1 lesão	Disseminação no espaço, demonstrada por RM com Critérios de Barkhoff ou RM com 2 lesões típicas e presença de bandas oligoclonais no exame do líquido; E Disseminação no tempo, demonstrada por RM após 3 meses com novas lesões ou pelo menos 1 das antigas impregnada pelo gadolínio; OU aguardar novo surto.

---

EM: esclerose múltipla; RM: ressonância magnética. \*Uma lesão impregnada pelo gadolínio deve ser considerada equivalente a uma lesão impregnada pelo contraste no encéfalo. Lesões medulares podem ser associadas às lesões encefálicas para totalizar o número mínimo de lesões em T2 definido pelos Critérios de Barkhoff. Uma lesão desmielinizante medular à RM de coluna pode ser considerada equivalente a uma lesão infratentorial para fins diagnósticos de EM.

Exames laboratoriais são requeridos para a realização do diagnóstico diferencial. Devem ser realizados exames, como: VDRL, dosagem sérica de B12 e anti-HIV (visto que a infecção por esse vírus é capaz de gerar uma encefalopatia que pode ser semelhante em imagens de RM a lesões causadas por EM). Em caso de dúvida diagnóstica, a exemplo de resultado VDRL positivo no sangue, é exigido o exame do líquido e em situações de dúvida em relação ao envolvimento do nervo óptico, é necessária a realização do Potencial Evocado Visual. (11)

### **2.6.1. Instrumentos para avaliação de incapacidade específicos para esclerose múltipla**

Ainda de acordo com o PCDT (11), a classificação da EM é estabelecida por meio do EDSS, após a confirmação do diagnóstico (Tabela 2 e Tabela 3). Essa classificação tem como objetivo estabelecer o estágio ou nível de comprometimento causado pela doença, considerando o grau de incapacidade do paciente de acordo com anamnese, exame físico geral e exame neurológico, incluindo função piramidal, cerebelar, do tronco cerebral, sensorial, vesical, intestinal, visual, mental e ainda outras disfunções que o paciente pode apresentar no curso da doença. Após avaliação, o paciente é classificado em uma escala de 0 (exame neurológico normal) a 10 (morte decorrente da EM). (15)

Tabela 2. Escala de EDSS- sistemas funcionais para a escala EDSS. Ministério da Saúde, 2018.

(11)

<b>FUNÇÕES PIRAMIDAIAS</b>	
Normal	0
Sinais anormais sem incapacidade	1
Incapacidade mínima	2
Discreta ou moderada paraparesia ou hemiparesia; monoparesia grave	3
Paraparesia ou hemiparesia acentuada; quadriparesia moderada; ou monoplegia	4
Paraplegia, hemiplegia ou acentuada quadriparesia	5
Quadriplegia	6
Desconhecido	(*)
<b>FUNÇÕES CEREBELARES</b>	
Normal	0
Sinais anormais sem incapacidade	1
Ataxia discreta em qualquer membro	2
Ataxia moderada de tronco ou de membros	3
Incapaz de realizar movimentos coordenados devido à ataxia.	4
Desconhecido	(*)
<b>FUNÇÕES DO TRONCO CEREBRAL</b>	
Normal	0
Somente sinais anormais	1
Nistagmo moderado ou outra incapacidade leve	2
Nistagmo grave, acentuada paresia extraocular ou incapacidade moderada de outros cranianos	3
Disartria acentuada ou outra incapacidade acentuada	4
Incapacidade de deglutir ou falar	5
Desconhecido	(*)
<b>FUNÇÕES SENSITIVAS</b>	
Normal	0
Diminuição de sensibilidade ou estereognosia em 1-2 membros	1
Diminuição discreta de tato ou dor, ou da sensibilidade posicional e/ou diminuição moderada da vibratória ou estereognosia em 1-2 membros; ou diminuição somente da vibratória em 3-4 membros.	2
Diminuição moderada de tato ou dor, ou posicional, e/ou perda da vibratória em 1-2 membros; ou diminuição discreta de tato ou dor e/ou diminuição moderada de toda propriocepção em 3-4 membros.	3
Diminuição acentuada de tato ou dor, ou perda da propriocepção em 1-2 membros; ou diminuição moderada de tato ou dor e/ou diminuição acentuada da propriocepção em mais de 2 membros.	4

Perda da sensibilidade de 2 membros; ou moderada diminuição de tato ou dor e/ou perda da propriocepção na maior parte do corpo abaixo da cabeça	5
Anestesia da cabeça para baixo	6
Desconhecido	(*)
<b>FUNÇÕES VESICAIS</b>	
Normal	0
Sintomas urinários sem incontinência	1
Incontinência < ou igual uma vez por semana	2
Incontinência > ou igual uma vez por semana	3
Incontinência diária ou mais que 1 vez por dia	4
Caracterização contínua	5
Grau 5 para bexiga e grau 5 para disfunção retal	6
Desconhecido	(*)
<b>FUNÇÕES INTESTINAIS</b>	
Normal	0
Obstipação menos que diária sem incontinência	1
Obstipação diária sem incontinência	2
Incontinência < uma vez semana	3
Incontinência > uma vez semana mas não diária	4
Sem controle de esfíncter retal	5
Grau 5 para bexiga e grau 5 para disfunção retal	6
Desconhecido	(*)
<b>FUNÇÕES VISUAIS</b>	
Normal	0
Escotoma com acuidade visual (AV) igual ou melhor que 20/30	1
Pior olho com escotoma e AV de 20/30 a 20/59	2
Pior olho com grande escotoma, ou diminuição moderada dos campos, mas com AV de 20/60 a 20/99	3
Pior olho com diminuição acentuada dos campos a AV de 20/100 a 20/200; ou grau 3 com AV do melhor olho igual ou menor que 20/60	4
Pior olho com AV menor que 20/200; ou grau 4 com AV do melhor olho igual ou menor que 20/60	5
Grau 5 com AV do melhor olho igual ou menor que 20/60	6
Desconhecido	(*)
<b>FUNÇÕES MENTAIS</b>	
Normal	0
Alteração apenas do humor	1
Diminuição discreta da mentação	2

<b>Diminuição normal da mentação</b>	3
<b>Diminuição acentuada da mentação (moderada síndrome cerebelar crônica)</b>	4
<b>Demência ou grave síndrome cerebral crônica</b>	5
<b>Desconhecido</b>	(*)
<b>OUTRAS FUNÇÕES</b>	
<b>Nenhuma</b>	0
<b>Qualquer outro achado devido à EM</b>	1
<b>Desconhecido</b>	(*)

A soma das pontuações é expressa como (\*), quando a informação é desconhecida e, portanto, não soma valor.

**Tabela 3. Interpretação dos sistemas funcionais e escala de EDSS. Ministério da Saúde, 2018.**

(11)

Exame neurológico normal (todos SF grau 0; Grau 1 SF mental é aceitável)	0
Nenhuma incapacidade, sinais mínimos em 1 SF. (por ex.: sinal de Babinski ou diminuição da sensibilidade vibratória).	1
Nenhuma incapacidade, sinais mínimos em mais de 1 SF.	1,5
Incapacidade mínima em 1 SF (1 SF grau 2, outros 0 ou 1)	2,0
Incapacidade mínima em 2 SF (2 SF grau 2, outros 0 ou 1)	2,5
Incapacidade moderada em 1 SF (1 SF grau 3, outros 0 ou 1), ou incapacidade discreta em 3 ou 4 SF (3 ou 4 SF grau 2, outros 0 ou 1).	3,0
Pode caminhar a distância que quiser. Incapacidade moderada em 1 SF (grau 3) e 1 ou 2 SF grau 2; ou 2 SF grau 3; ou 5 SF grau 2 (outros 0 ou 1).	3,5
Pode caminhar sem ajuda ou descanso até 500m. Autossuficiente. (1 SF grau 4 (outros 0 ou 1), ou vários graus 3 ou menores)	4,0
Pode caminhar sem ajuda ou descanso até 300m. Hábil para trabalhar todo o dia, podendo apresentar alguma limitação ou requerer mínima assistência. (1 SF grau 4 - outros 0 ou 1 - ou combinação de graus menores que excedam limites de estágios anteriores)	4,5
Pode caminhar sem ajuda ou descanso até 200m. Apresenta incapacidade que compromete as atividades diárias. (1 SF grau 5 - outros 0 ou 1 - ou combinação de graus menores que excedam especificações para o grau 4).	5,0
Pode caminhar sem ajuda ou descanso até 100m. Incapacidade grave suficiente para impedir a realização das atividades diárias. (1 SF grau 5 - outros 0 ou 1 - ou combinação de graus menores que excedam especificações para o grau 4)	5,5
Auxílio intermitente ou unilateral constante (bengalas, muletas) para caminhar cerca de 100m com ou sem descanso. (combinações de SF com mais de 2 com grau 3)	6,0
Auxílio bilateral constante para caminhar 20m sem descanso. (combinações de SF com mais de 2 com grau 3).	6,5
Incapacidade para caminhar mais de 5m, mesmo com auxílio; uso de cadeira de rodas; capaz de entrar e sair da cadeira sem ajuda. (combinações com mais de 1 SF grau 4; mais raramente, SF piramidal grau 5 isolado).	7,0

Não consegue dar mais do que alguns poucos passos, essencialmente restrito à cadeira de rodas; pode precisar de ajuda para entrar e sair da cadeira; não consegue permanecer na cadeira de rodas comum o dia inteiro (somente na motorizada). Combinações com mais de 1 SF grau 4.	7,5
Essencialmente confinado à cadeira de rodas ou à cama. Consegue se locomover com a cadeira de rodas, porém não consegue ficar fora da cama por muito tempo. Consegue realizar algumas funções de sua higiene e mantém o uso dos braços. (combinações, geralmente grau 4 em várias funções).	8,0
Permanece na cama a maior parte do dia; consegue realizar algumas funções	8,5
Acamado e incapacitado; consegue se comunicar e comer. Não realiza higiene própria (combinações, geralmente grau 4 em várias funções).	9,0
Totalmente incapacitado; não consegue se comunicar efetivamente ou comer/engolir. (combinações, geralmente grau 4 em várias funções).	9,5
Morte devido envolvimento tronco ou falência respiratória; ou morte consequente longo tempo acamado no leito com pneumonia, sepse, uremia ou falência respiratória.	10

SF: Sistemas funcionais.

## 2.7 Tratamentos atualmente utilizados para a EM no SUS

A Tabela 4 mostra as opções terapêuticas incorporadas pelo SUS, conforme o PCDT vigente para o tratamento da EM. Estes tratamentos são voltados especificamente para pacientes com EMRR ou EMSP. (11)

Vale destacar que além dos medicamentos indicados abaixo, o GLA na apresentação de 40 mg, três vezes por semana, foi recentemente incorporado SUS. Como sua incorporação ocorreu em 28 de dezembro de 2018, uma nova versão do PCDT ainda não está disponível. (33)

**Tabela 4. Terapias incorporados pelo SUS para o tratamento da EM. Ministério da Saúde, 2018.** (11,33)

Fármaco	Posologia	Via de administração	Linha de tratamento
Acetato de glatirâmer 20mg	1 vez ao dia	subcutânea	Primeira ou segunda linha
Acetato de glatirâmer 40mg	3 vezes por semana	subcutânea	Primeira ou segunda linha
Azatioprina: 2 mg/kg/dia	1 vez ao dia	oral	Primeira linha <sup>1</sup>
Fingolimode: 0,5 mg	1 vez ao dia	Oral	Segunda ou terceira linha <sup>2</sup>
Fumarato de dimetila 120 mg <sup>3</sup>	2 vezes ao dia	Oral	Segunda linha

<b>IFN-β 1a: 22 mcg</b>	3 vezes por semana	subcutânea	Primeira ou segunda linha
<b>IFN-β 1a: 44 mcg</b>	3 vezes por semana	subcutânea	Primeira ou segunda linha
<b>IFN-β 1a: 30 mcg</b>	1 vez por semana	intramuscular	Primeira ou segunda linha
<b>IFN-β 1b: 300 mcg</b>	48 em 48 horas	subcutânea	Primeira ou segunda linha
<b>Metilprednisolona: 1 g/dia</b>	3-5 dias	intravenosa	Tratamento do surto
<b>Natalizumabe: 300 mg</b>	1 vez ao mês	intravenosa	Terceira <sup>3</sup> ou quarta linha
<b>Teriflunomida 14 mg/dia</b>	1 vez ao dia	Oral	Primeira ou segunda linha

IFN- β: betainterferonas; <sup>1</sup> Só deve ser usado em casos de pouca adesão às formas parenterais, já que é considerada uma opção com menor eficácia; <sup>2</sup> Utilizado como terceira linha caso não tenha sido utilizado na segunda linha; <sup>3</sup> Após 7 dias a dose deve ser aumentada para 240mg, duas vezes ao dia. <sup>3</sup> É utilizado como terceira linha nos casos de contraindicação ao fingolimode após falha terapêutica ao tratamento preconizado.

São recomendados para o tratamento de primeira linha o GLA, IFN-β 1a ou 1b ou teriflunomida, que são igualmente eficazes no controle das recidivas, sendo a escolha definida pela via de administração, intervalo ou perfil de segurança. A azatioprina deve ser utilizada em casos de pouca adesão às formas parenterais (intramuscular, subcutânea ou endovenosa), sendo uma opção menos eficaz. (11)

Para os casos de intolerância, reações adversas ou falta de adesão às opções terapêuticas indicadas na primeira linha de tratamento, recomenda-se a troca por qualquer outro medicamento de primeira linha ou o uso de fumarato de dimetila. Já em caso de falha terapêutica ou resposta sub-ótima a qualquer medicamento de primeira linha, deve-se substituir o medicamento por outro de primeira linha, ou por fumarato de dimetila, ou por fingolimode. (11)

Para a terceira linha de tratamento, em casos de falha terapêutica após a segunda linha, é recomendado o uso de fingolimode, caso este não tenha sido utilizado anteriormente. Posteriormente, recomenda-se a utilização de natalizumabe, para os casos de falha terapêutica ou contraindicação ao fingolimode. (11)

A metilprednisolona é recomendada para o tratamento de surto de EM, podendo ser utilizada entre 3 a 5 dias, devendo-se suspender o uso de outros medicamentos nesse período. (11)

## **2.8 Necessidades médicas não atendidas**

A EMRR é uma doença heterogênea, para a qual a disponibilidade de diferentes opções terapêuticas permite a otimização de desfechos clínicos e econômicos. Adicionalmente, a EMRR apresenta um curso altamente variável e o tempo para surtos ou progressão da incapacidade é imprevisível. (34,35)

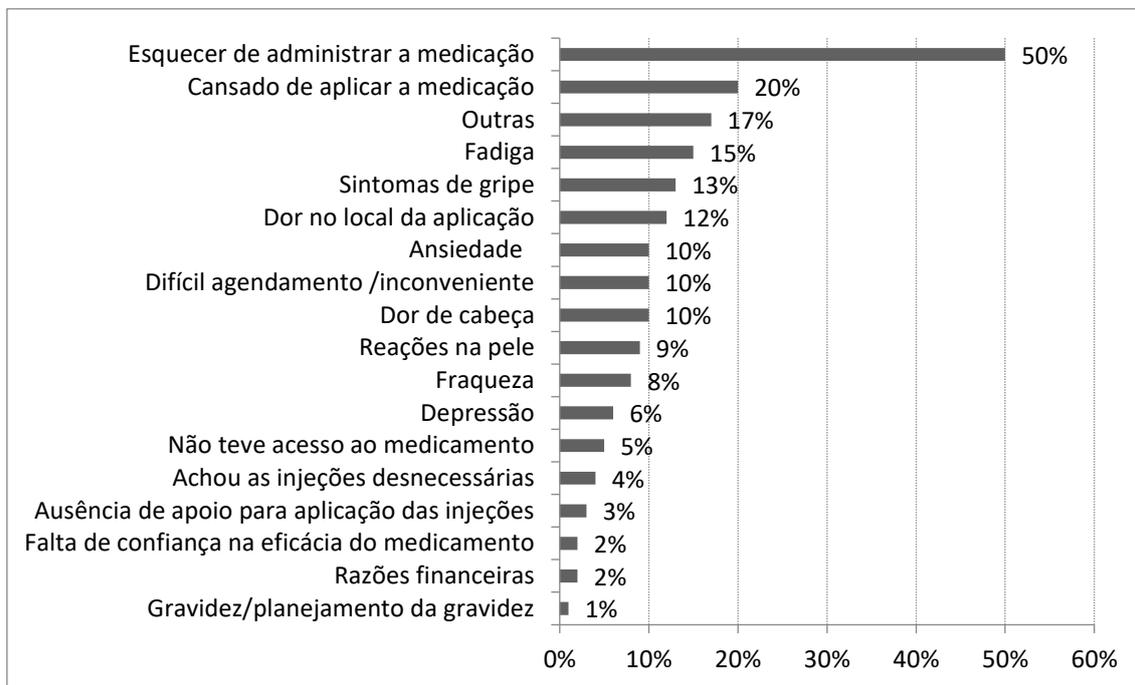
A escolha da TMD é complexa e requer uma discussão altamente individualizada, a fim de considerar os potenciais riscos e benefícios de cada opção dentro do contexto do curso da doença de cada paciente. (14) Além disso, dados da literatura demonstram que o início precoce do tratamento da EM foi associado a melhores desfechos clínicos. Pacientes que iniciaram o tratamento tardiamente apresentaram maior risco de alcançar um EDSS 4, com aumento de 7,4% a cada ano de atraso após o início da doença. (36)

Atualmente no Brasil, de acordo com o PCDT vigente, estão disponíveis no SUS para o tratamento de primeira linha da EMRR as seguintes opções terapêuticas: GLA, IFN- $\beta$  e teriflunomida, além de azatioprina que só deve ser considerada em casos de pouca adesão às formas parenterais. (11)

Embora muitos pacientes apresentem melhora da QVRS com o uso dos tratamentos atualmente disponíveis, cuja via de administração é injetável, uma proporção considerável não responde, progredindo para estágios mais avançados da doença ou descontinuando o tratamento. A descontinuação é uma das maiores causas de falha na eficácia, e está diretamente ligada às reações adversas relacionadas à via de administração injetável. (25)

Em um estudo em que o principal objetivo foi avaliar a adesão aos medicamentos injetáveis no tratamento da EM, 32% dos pacientes não aderentes reportaram reação física ou emocional à injeção, sendo esse o principal motivo para não continuarem o tratamento. Dentre outros fatores, também foram citados: estar cansado de tomar as injeções (20%), dor no local da aplicação (12%), ansiedade em relação à aplicação das injeções (10%), reação inflamatória no local da aplicação (9%), não sentir necessidade de aplicar a injeção (4%) e, por fim, não ter ninguém disponível para fazer a aplicação (3%) (Figura 7). (37,38)

Ainda, de acordo com outro estudo, 60% dos pacientes com EM afirmaram preferir utilizar medicamentos injetáveis com menor frequência, e 10% citaram o medo e preocupações estéticas em relação à pele como a principal razão para descontinuar a terapia. (39)



**Figura 7. Frequência dos motivos declarados para descontinuação do tratamento. Devonshire, 2006. (38)**

A teriflunomida também encontra-se atualmente disponível como uma opção terapêutica de primeira linha (11), porém este agente apresenta riscos de eventos adversos (EAs) que precisam ser continuamente monitorados, como alterações nas enzimas hepáticas e linfopenia. (36) Além disso, a teriflunomida apresenta categoria de risco X na gravidez, sendo contraindicada para mulheres grávidas ou em idade fértil sem a utilização de contraceptivos. (40) Sendo assim, para essa população, restariam apenas as opções de TMD injetáveis.

Nesse cenário, fumarato de dimetila está sendo proposto como uma nova opção de tratamento para pacientes portadores de EMRR, com o objetivo de reduzir a frequência de surtos e a progressão sustentada da incapacidade, consistindo em mais uma opção terapêutica para a primeira linha de tratamento.

No atual PCDT de EMRR, fumarato de dimetila é recomendado apenas para os casos de intolerância, reações adversas ou falta de adesão a qualquer medicamento da primeira linha de tratamento e em casos de falha terapêutica ou resposta sub-ótima a qualquer medicamento da

primeira linha de tratamento, sendo posicionado como segunda linha de tratamento. (11) Porém, fumarato de dimetila é aprovado para pacientes adultos com EMRR, incluindo aqueles virgens de tratamento. (12) Além disso, as recomendações do recém publicado Consenso Brasileiro para o Tratamento da EM, fumarato de dimetila é considerado como uma das opções para início do tratamento das formas recorrentes de EM, juntamente com GLA, IFN- $\beta$ , teriflunomida e IFN- $\beta$  1a peguilado, sendo considerado uma opção com perfil de segurança satisfatório e apontado com a maior eficácia (redução da taxa anualizada de surtos) na comparação *versus* placebo. (13)

### **3 DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA PROPOSTA**

Fumarato de dimetila é um éster de ácido fumárico, também conhecido como BG-12, em apresentação oral, indicado para o tratamento de pacientes adultos com EMRR. (12)

Fumarato de dimetila foi aprovado pela ANVISA/MS sob o número de registro 1.6993.0004. (12) Este agente foi recomendado à incorporação ao SUS para o tratamento de segunda linha da EMRR em junho de 2017. (41)

#### **3.1 Posologia e modo de administração**

Fumarato de dimetila está disponível em cápsulas de liberação lenta, contendo em sua composição 120 mg ou 240 mg de fumarato de dimetila. (12)

A dosagem inicial indicada para o tratamento da EMRR é de 120 mg duas vezes ao dia por 7 dias. Após esse período, a dose de manutenção deve ser aumentada para 240 mg duas vezes ao dia. Fumarato de dimetila deve ser ingerido com alimentos. (12)

#### **3.2 Mecanismo de ação**

O mecanismo pelo qual fumarato de dimetila exerce efeito terapêutico na EMRR não é totalmente compreendido. Porém, estudos pré-clínicos indicam que a resposta farmacodinâmica de fumarato de dimetila parece ser mediada principalmente por meio da ativação do fator nuclear (eritróide-derivado 2)-tipo 2 (Nrf2) da via de transcrição. (12) Fumarato de dimetila demonstrou regular positivamente os genes antioxidantes dependentes de Nrf2 nos pacientes. (12)

Sendo assim, sugere-se que fumarato de dimetila atue em duas vias principais: atividade anti-inflamatória e por meio de efeitos protetores no sistema nervoso central.

### 3.3 Monitoramento

Antes de iniciar o tratamento com fumarato de dimetila é necessário um hemograma recente completo (até seis meses), incluindo linfócitos. Segundo o atual PCDT, este deve ser repetido a cada seis meses. (11)

Leucoencefalopatia multifocal progressiva (LEMP) ocorreu em situação de linfopenia grave e prolongada. Ao primeiro sinal ou sintoma sugestivo da doença recomenda-se a suspensão do tratamento com fumarato de dimetila e a realização de uma investigação diagnóstica apropriada. (12)

### 3.4 Preço proposto para incorporação

O preço ora proposto para adiantamento à primeira linha terapêutica é de R\$ 24,44 por comprimido de 240 mg e R\$ 12,22 por comprimido de 120 mg, conforme atual contrato com o Ministério da Saúde.

## 4 DESCRIÇÃO DAS TECNOLOGIAS ALTERNATIVAS

As TMDs têm como objetivo evitar surtos, retardar a progressão da incapacidade, e diminuir ou estabilizar as lesões detectadas por imagem de RM. De acordo com o PCDT vigente para EMRR, o tratamento deve ser inicializado com IFN- $\beta$  (1a ou 1b), GLA ou teriflunomida. (11)

### 4.1 Interferon beta

Os INFs são citocinas endógenas e seu mecanismo de ação está relacionado à diminuição da resposta inflamatória do tipo Th1, que é elevada em pacientes com EM. O IFN- $\beta$  foi a primeira substância a mostrar efeitos benéficos na evolução clínica de pacientes com EMRR. (5,42)

Atualmente, existem duas formulações comercialmente disponíveis para IFN- $\beta$  recombinante: IFN- $\beta$  1a, que é semelhante ao IFN- $\beta$  natural, e IFN- $\beta$  1b, que é expresso através de vetor bacteriano e possui um aminoácido a menos comparado ao IFN- $\beta$  1a. A eficácia clínica do IFN- $\beta$  na EM deve-se ao fato de que afeta algumas funções das células do sistema imune adaptativo. (43)

O IFN- $\beta$  1a é disponibilizado comercialmente em seringa preenchida ou frasco-ampola, e o IFN- $\beta$  1b em frasco-ampola. De acordo com o PCDT vigente, os esquemas de administração são (11):

- IFN- $\beta$  1a 22 ou 44 mcg: via subcutânea, três vezes por semana
- IFN- $\beta$  1a 30 mcg: via intramuscular, uma vez por semana
- IFN- $\beta$  1b 300 mcg: via subcutânea, de 48 em 48 horas

Seu uso é contraindicado em casos de gravidez, depressão grave, ideias suicidas, epilepsia não controlada, insuficiência hepática e hipersensibilidade aos componentes do medicamento. (44)

EAs comuns relacionados ao uso deste agente são: cefaleia, febre, calafrios e sintomas de tipo gripal. Com relação ao desenvolvimento de anticorpos, foi observado *in vitro* que os anticorpos desses pacientes reduziram a atividade deste agente, o que pode estar associado a uma redução da eficácia clínica. Estima-se que após 12 meses de tratamento seja alcançado o platô para a incidência da formação de anticorpo neutralizante. (45)

Durante o uso com IFN- $\beta$ , a monitorização dos pacientes é realizada através de avaliação clínica laboratorial. Devem ser observados taxa e gravidade dos surtos, EDSS, EAs e perfil laboratorial, como hemograma, transaminase glutâmico-oxalacética (TGO), alanina aminotransferase (ALT), gama-GT, fosfatase alcalina, bilirrubinas e hormônio estimulante da tireoide (TSH). (44)

#### **4.2 Acetato de glatirâmer**

O GLA é um agente imunomodulador que age nas respostas autoimunes específicas da EM. É um fármaco de primeira linha para o tratamento da EMRR, indicado para reduzir a frequência de surtos da doença. (46,47)

Acredita-se que seu mecanismo de ação envolva tanto imunomodulação quanto neuroproteção, sendo capaz de modificar a resposta imune que leva a patogênese da EM. A molécula de GLA se liga ao MHC de classe II, impedindo que este se ligue a outro antígeno e seja estimulado. Dessa forma, as células T reativas ao GLA secretam citocinas anti-inflamatórias, tais como IL-1, IL-4 e IL-10, caracterizando células Th2 regulatórias, ao invés de células típicas Th1. As células Th2 entram no SNC, reconhecem antígenos de mielina e são reativadas, reduzindo a inflamação associada à EM. (46)

O GLA deve ser utilizado na dose de 20 mg ou 40 mg, disponibilizado comercialmente em frasco ampola ou seringa preenchida, sendo o esquema de administração por via SC uma vez ao

dia ou três vezes por semana, respectivamente. Seu uso é contraindicado em casos de hipersensibilidade ao medicamento. (11,33,48)

A maioria dos pacientes com EM tratados com GLA desenvolvem anticorpos IgG reativos a ele. Entretanto, eles não parecem estar relacionados com as medidas de eficácia do curso clínico e radiológico. (46)

A monitorização dos pacientes deve ser realizada clinicamente (taxa de surtos, EDSS e EAs). Os EAs comuns relacionados a este agente são: reações de pele (lipoatrofia), desde quadros leves a graves, dor torácica, dispneia, ansiedade e linfadenopatia. Na presença de algum desses EAs, a dose do GLA deve ser reduzida para 25% da dose preconizada por alguns dias, e recomenda-se o aumento de forma progressiva até atingir a dose usual. (44)

### 4.3 Teriflunomida

A teriflunomida é um medicamento de uso oral, com indicação aprovada pela ANVISA para o tratamento de todas as formas recorrentes da EM. O uso desse agente tem por objetivo a redução da frequência das exacerbações clínicas (episódios de surtos) e retardar o acúmulo de incapacidade física. (40,49)

A teriflunomida é um agente imunomodulador com propriedades anti-inflamatórias que inibe de forma seletiva e reversível a enzima mitocondrial diidroorotato desidrogenase (DHO-DH), necessária para a síntese *de novo* de pirimidina. Mediante essa ação, a teriflunomida bloqueia a proliferação dos linfócitos estimulados que necessitam da síntese *de novo* de pirimidina para expandir. O mecanismo exato pelo qual a teriflunomida exerce o seu efeito terapêutico na EM, não é totalmente conhecido, porém, pode acredita-se que este possa incluir a redução do número de linfócitos ativados no SNC. (40)

A dose recomendada de teriflunomida é de 14 mg, uma vez ao dia, administrada pela via oral. Os EAs mais frequentemente registrados (incidência  $\geq 10\%$  e  $\geq 2\%$  maior do que no grupo placebo) nos estudos controlados com placebo foram: cefaleia, diarreia, náusea, alopecia e aumento da ALT. (40)

A teriflunomida apresenta categoria X de risco na gravidez, sendo contraindicada para mulheres grávidas ou em idade fértil sem a utilização de contraceptivos. (40)

## 5 EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

### 5.1 Questão do Estudo

Para a revisão da literatura, a questão de pesquisa foi estruturada no formato PICO (Tabela 5).

**Tabela 5. Questão estruturada no formato PICO.**

<b>P – População</b>	Pacientes adultos com esclerose múltipla recorrente-remitente em primeira linha de tratamento.
<b>I – Intervenção</b>	Fumarato de dimetila
<b>C – Comparação</b>	IFN- $\beta$ 1a, IFN- $\beta$ 1b, GLA e teriflunomida
<b>O – Desfechos</b>	Avaliação clínica: eficácia, segurança ou qualidade de vida relacionada à saúde.
<b>Desenho de Estudo</b>	Metanálises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais.

IFN- $\beta$ : interferon beta; GLA: acetato de glatirâmer.

**Pergunta:** fumarato de dimetila é eficaz e seguro no tratamento de primeira linha da EMRR quando comparado às opções de tratamento disponíveis no SUS?

#### 5.1.1 Intervenção

Fumarato de dimetila.

#### 5.1.2 População

Pacientes adultos com EMRR em primeira linha de tratamento.

#### 5.1.3 Comparação

Foram incluídos como comparadores as opções terapêuticas atualmente disponíveis no SUS e recomendadas no PCDT de EM para a primeira linha de tratamento: IFN- $\beta$  1a, IFN- $\beta$  1b, GLA e teriflunomida. (1)

## 5.2 Estratégia de busca

### 5.2.1 Fontes de dados

Buscaram-se metanálises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados de fase III e estudos observacionais que avaliaram a eficácia e segurança de fumarato de dimetila (DMF) no tratamento da EMRR. As buscas eletrônicas foram realizadas até janeiro de 2019 nas bases de dados: *The Cochrane Library*, MEDLINE via Pubmed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) (Anexo 3).

Buscas complementares foram conduzidas em websites de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) e instituições correlatas e suas bases de dados. Mecanismos de busca incluíram adicionalmente Google® e outras ferramentas online. Buscas eletrônicas foram complementadas por buscas manuais de referências bibliográficas e *abstracts* de publicações selecionadas.

### 5.2.2 Vocabulário controlado

Na construção de estratégias de buscas, descritores, palavras-chave e termos MeSH foram utilizados para cada base de dado especificamente (Tabela 6). Não foram inseridos comparadores na estratégia original, para que esta fosse mais sensível e menos específica. Foi planejado que a seleção dos estudos com os comparadores selecionados seria feita após leitura das publicações. Não foram utilizados limites de idioma ou temporais. As estratégias de buscas encontram-se descritas na Tabela 7.

**Tabela 6. Termos utilizados nas estratégias de busca.**

Base	Linha da Patologia	Linha da Intervenção	Filtro para ECR + RS	Filtro para estudos observacionais
<b>PUBMED</b>	("Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting"[Mesh])	("dimethyl fumarate"[Mesh])	((search*[tiab] OR review[pt] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[tiab] OR meta-analysis[Mesh]) OR (randomized controlled trial[pt]) OR (controlled clinical trial[pt]) OR ("Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("random allocation"[Mesh]) OR ("double-blind method"[Mesh]) OR ("single-blind method"[Mesh]) OR (clinical trial[pt]) OR ("clinical trials as topic"[Mesh]) OR ("Controlled Clinical Trials as Topic"[Mesh]) OR ("clinical trial"[tw]) OR ((singl*[tw] OR doubl*[tw] OR trebl*[tw] OR tripl*[tw]) AND (mask*[tw] OR blind*[tw])) OR ((“placebos”[Mesh]) OR placebo*[tw] OR random*[tw] OR (“research design”[mh:noexp]) OR (“comparative study”[pt]) OR (“evaluation studies as topic”[Mesh]) OR “evaluation studies”[pt]) OR ("Drug Evaluation"[Mesh]) OR (“follow-up studies”[Mesh]) OR (“prospective studies”[Mesh]) OR (“multicenter study” [pt]) OR control*[tw] OR prospectiv*[tw] OR volunteer*[tw]) NOT (“animals”[Mesh]) NOT (“humans”[Mesh])))	('clinical study'/exp OR 'case control study'/exp OR 'case control study' OR 'family study'/exp OR 'longitudinal study'/exp OR 'retrospective study'/exp OR 'prospective study'/exp OR 'randomized controlled trials'/exp OR '6 not 7' OR 'cohort analysis'/exp OR '(cohort adj (study or studies)).mp.' OR '(case control adj (study or studies)).tw.' OR '(follow up adj (study or studies)).tw.' OR '(observational adj (study or studies)).tw.' OR '(epidemiologic\$ adj (study or studies)).tw.' OR '(cross sectional adj (study or studies)).tw.' OR 'or/1-5,8-15') AND [embase]/lim NOT [medline]/lim
<b>LILACS</b>	(mh:"esclerose múltipla" OR "esclerosis múltiple" OR "multiple sclerosis")	("Fumarato de Dimetilo" OR "Dimetil Fumarato" OR "Dimetilfumarato" OR "Fumarato de Dimetil" OR "Tecfidera" OR "Dimethyl Fumarate")	-	-
<b>CRD</b>	(multiple sclerosis)	(dimethyl fumarate)	-	-
<b>BIBLIOTECA COCHRANE</b>	Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting	Dimethyl Fumarate	-	-

CRD: *Centre for Reviews and Dissemination*; LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde; RS: Revisão sistemática; ECR: Ensaio clínico randomizado.

**CONFIDENCIAL**

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Biogen Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda.

**Tabela 7. Estratégias de busca.**

**PUBMED**

▪ **BUSCA SENSIBILIZADA –RS**

("Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting"[Mesh]) AND ("dimethyl fumarate" [Mesh]) AND (search\*[tiab] OR review[pt] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[tiab] OR meta-analysis[Mesh])

**Resultados: 37 títulos.**

▪ **BUSCA SENSIBILIZADA - ECR**

("Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting"[Mesh]) AND ("dimethyl fumarate" [Mesh]) AND ((randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR ("Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("random allocation"[Mesh]) OR ("double-blind method"[Mesh]) OR ("single-blind method"[Mesh]) OR clinical trial[pt] OR ("clinical trials as topic"[Mesh]) OR ("Controlled Clinical Trials as Topic"[Mesh]) OR ("clinical trial"[tw]) OR ((singl\*[tw] OR doubl\*[tw] OR trebl\*[tw] OR tripl\*[tw]) AND (mask\*[tw] OR blind\*[tw])) OR ((“placebos”[Mesh]) OR placebo\*[tw] OR random\*[tw] OR (“research design”[mh:noexp]) OR (“comparative study”[pt]) OR (“evaluation studies as topic”[Mesh]) OR “evaluation studies”[pt] OR ("Drug Evaluation"[Mesh]) OR (“follow-up studies”[Mesh]) OR (“prospective studies”[Mesh]) OR (“multicenter study” [pt]) OR control\*[tw] OR prospectiv\*[tw] OR volunteer\*[tw]) NOT (“animals”[Mesh]) NOT (“humans”[Mesh])))

**Resultados: 66 títulos.**

▪ **BUSCA SENSIBILIZADA – ESTUDOS OBSERVACIONAIS**

((("Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting"[Mesh]) AND ("dimethyl fumarate" [Mesh]))) AND (("Observational Study" [Publication Type] OR "Epidemiologic studies/" OR "Exp case control studies/" OR "Exp case control studies/" OR "Exp cohort studies/" OR "Case control.tw." OR "(cohort adj (study or studies))[tw]" OR "Cohort analy\$[tw]" OR "(Follow up adj (study or studies))[tw]" OR "(observational adj (study or studies))[tw]" OR "Longitudinal[tw]" OR "Retrospective[tw]" OR "Cross sectional[tw]" OR "Cross-sectional studies/" OR "Or/1-12"))

**Resultados: 17 títulos.**

**LILACS**

▪ **BUSCA SIMPLES**

(mh:"esclerose múltipla" OR "esclerose múltipla" OR "multiple sclerosis") AND ("Fumarato de Dimetilo" OR "Dimetil Fumarato" OR "Dimetilfumarato" OR "Fumarato de Dimetil" OR "Tecfidera" OR "Dimethyl Fumarate")

**Resultado: 4 títulos.**

**CRD**

▪ **BUSCA SIMPLES**

(multiple sclerosis) AND (dimethyl fumarate)

**Resultados: 9 títulos.**

**COCHRANE**

▪ **BUSCA SIMPLES**

### 5.3 Critérios de seleção e exclusão dos artigos

Foram incluídos estudos na íntegra que atenderam às seguintes características:

- Metanálises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados ou estudos observacionais;
- Envolvendo pacientes com EMRR em uso de DMF em primeira linha de tratamento;
- Comparação direta ou indireta com as opções atualmente disponíveis no SUS para primeira linha, considerando desfechos de eficácia e segurança.

Os seguintes critérios de exclusão foram estabelecidos: registros de ensaios controlados em andamento, revisões narrativas, relatos ou séries de casos, estudos que incluíssem outras intervenções, estudos de biologia molecular ou ensaios pré-clínicos (com modelos animais), estudos fase I e fase II, estudos de farmacocinética e farmacodinâmica e estudos sem grupo comparador ou em comparação com placebo.

### 5.4 Critérios de qualidade

Dois revisores realizaram a busca nas bases de dados utilizando a estratégia previamente definida e selecionaram os estudos para inclusão na revisão. Planejou-se, inicialmente, que, nos casos em que não houvesse consenso, um terceiro revisor seria consultado sobre a elegibilidade e ficaria responsável pela decisão final.

#### 5.4.1 Avaliação crítica

De acordo com as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde (50), os estudos incluídos na revisão foram analisados de acordo com cada questionário recomendado por tipo de estudo, permitindo a avaliação sistemática da “força” da evidência, principalmente na identificação de potenciais vieses e seus impactos na conclusão do estudo. As fichas de avaliação crítica encontram-se no Anexo 4 deste documento.

#### **5.4.2 Qualidade da evidência**

Ainda segundo as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde (50), sugere-se a ponderação de outros aspectos que podem aumentar ou diminuir a qualidade da evidência sobre o efeito de uma intervenção para um desfecho. O processo de graduação da qualidade da evidência segue o fluxograma descrito na Figura 8.



Figura 8

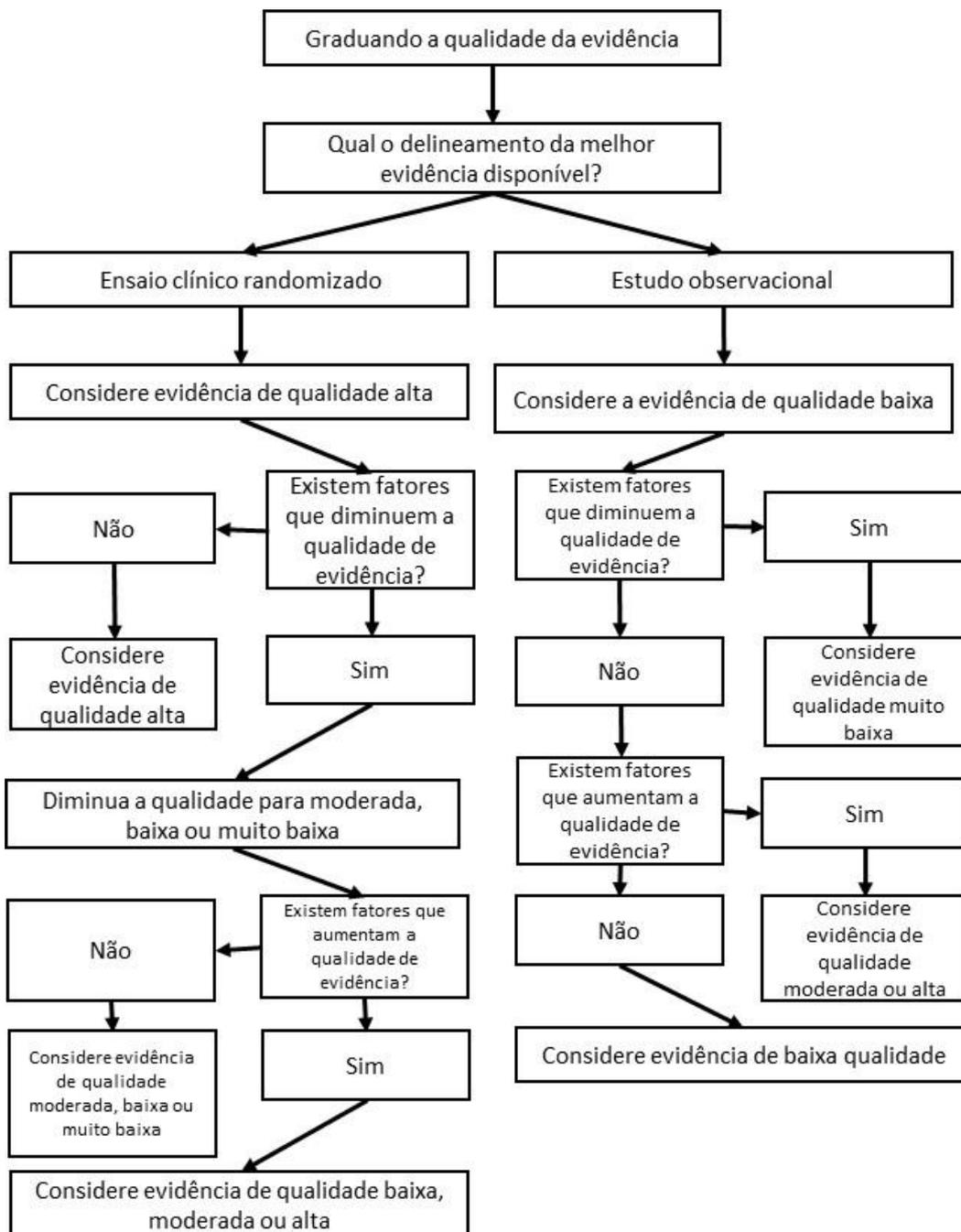


Figura 8. Fluxograma para elaboração da qualidade de evidência. Ministério da Saúde, 2014.

(50)

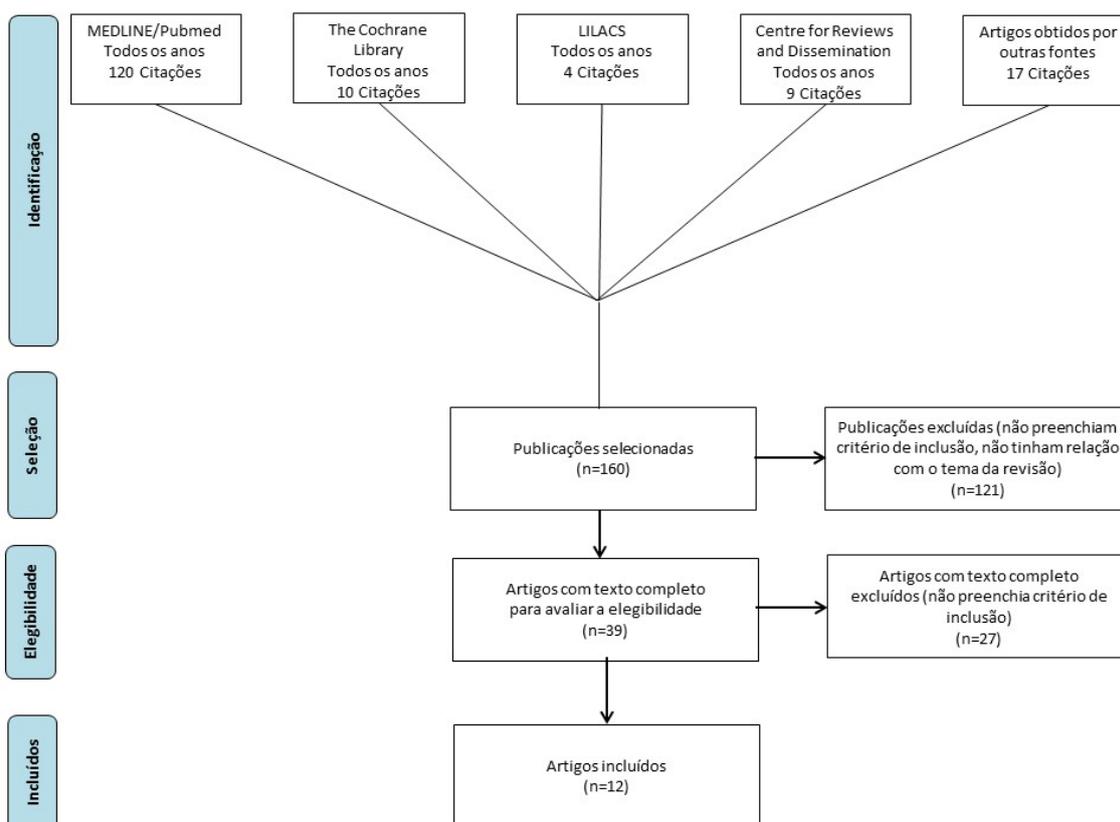
## 5.5 Resultados da busca realizada (eficácia e segurança)

### 5.5.1 Seleção dos artigos

Após a realização da estratégia de busca sem comparador nas bases de dados 160 citações (incluindo duplicatas) foram localizadas. Aplicados os critérios de elegibilidade, dois revisores selecionaram 39 citações para leitura na íntegra. Destas, 12 citações foram selecionadas e incluídas nesta revisão (Figura 9; Tabela 8).

Os estudos selecionados encontram-se descritos ao longo do texto. Os resumos dos estudos são apresentados nas Tabela 20 e Tabela 21 com suas respectivas classificações para o nível de evidência e grau de recomendação segundo a *Oxford Centre for Evidence Based Medicine* (Anexo 5).

Os estudos avaliados na íntegra e excluídos, assim como seus motivos para exclusão são apresentados no Anexo 6.



**Figura 9. Fluxograma de seleção de estudos de eficácia e segurança.**

LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

**Tabela 8. Publicações incluídas na revisão da literatura após avaliação do texto completo.**

<b>Autor</b>	<b>Publicação</b>	<b>Ano</b>	<b>Referência</b>
1. <i>Lucchetta et al.</i>	<i>CNS Drugs</i>	2018	(51)
2. <i>Hamidi et al.</i>	<i>J Clin Med Res</i>	2018	(52)
3. <i>Tramacere et al.</i>	<i>The Cochrane Collaboration</i>	2015	(53)
4. <i>Xu et al.</i>	<i>The Cochrane Collaboration</i>	2015	(54)
5. <i>Zagmutt et al.</i>	<i>International Journal of Neuroscience</i>	2015	(55)
6. <i>Hutchinson et al.</i>	<i>Current Medical Research &amp; Opini</i>	2014	(56)
7. <i>Fox et al.</i>	<i>The New England Journal of Medicine</i>	2012	(57)
8. <i>Hutchinson et al.</i>	<i>Journal of Neurology</i>	2013	(58)
9. <i>Kita et al.</i>	<i>Multiple Sclerosis Journal</i>	2014	(59)
10. <i>Miller et al.</i>	<i>American Academy of Neurology</i>	2015	(60)
11. <i>Braune et al.</i>	<i>Journal of Neurology</i>	2018	(61)
12. <i>Nicholas et al.</i>	<i>Pharmacoeconomics Open</i>	2018	(62)

## 5.5.2 Descrição dos estudos selecionados

### Revisões sistemáticas

#### Lucchetta, 2018 (51)

Lucchetta *et al.*, 2018 (51), conduziram uma revisão sistemática e metanálise em rede com o objetivo de sintetizar as evidências disponíveis sobre os desfechos clínicos de TMDs no tratamento de pacientes adultos com EMRR. Para isso, foram conduzidas buscas nas bases de dados PubMed e Scopus até maio de 2017. Não foram utilizados limites temporais ou de idioma. Foram ainda consultadas a base de dados *Clinical Trials* e as listas de referência das revisões e dos estudos incluídos.

Foram incluídos estudos randomizados ( $\geq$ fase II e análises *post hoc*), que fizessem avaliação de eficácia, segurança e qualidade de vida do tratamento com TMDs em monoterapia (em comparação direta ou em comparação ao placebo), em pacientes adultos com diagnóstico

de EMRR. Estudos com seguimento menor a 12 semanas ou que avaliaram outras apresentações da EM foram excluídos.

Os desfechos avaliados foram: taxa anualizada de surtos, progressão confirmada da incapacidade em 12 semanas, progressão confirmada da incapacidade em 24 semanas, melhora da incapacidade confirmada em 12 semanas, melhora da incapacidade confirmada em 24 semanas, descontinuação devido a eventos adversos (DEAs) e variação na qualidade de vida mensurada pelo *Short Form-36 items or 12 items* (SF-36 ou SF-12).

Ao todo, foram incluídas 49 publicações, que representaram 40 ECRs incluídos na revisão sistemática e 37 incluídos na metanálise, sendo o estudo os estudos de Fox *et al.*, 2012 (57) e Gold *et al.*, 2012 (63) para DMF. Destaca-se, que para esses estudos aproximadamente 30% e 40% dos pacientes, respectivamente, já havia recebido alguma TMD prévio, enquanto oito dos estudos incluídos eram específicos para pacientes virgens de tratamento (estudos referentes ao IFN- $\beta$  1a 44 mcg, IFN- $\beta$  1a 30 mcg, GLA 20 mg).

A avaliação da qualidade metodológica indicou que a melhora da incapacidade e progressão da incapacidade em 12 semanas foram mais frequentemente associadas a um “baixo risco de viés”, enquanto “alguma preocupação” com viés apareceu com mais frequência para progressão da incapacidade confirmada em 24 semanas, e “alto risco” foi associado com desfechos de qualidade de vida e taxa anualizada de surtos.

Na metanálise em rede, a comparação indireta mostrou que o DMF foi significativamente mais eficaz que os comparadores de interesse para o desfecho referente a taxa anualizada de surtos (Tabela 9). Para progressão confirmada da incapacidade em 12 semanas e em 24 semanas e DEAs não foram observadas diferenças significativas, exceto para GLA 40 mg na avaliação da progressão da incapacidade em 24 semanas (Tabela 9).

Os desfechos melhora da incapacidade confirmada em 12 e 24 semanas e variação na qualidade de vida não foram avaliados na metanálise em rede.

**Tabela 9. Resultados da metanálise em rede de acordo com desfecho. Adaptado de Lucchetta, 2018. (51)**

DMF versus	AAR HR (ICr 95%)	DEAs em 96 semanas RR (ICr 95%)	DPC-12 HR (ICr 95%)	DPC-24 HR (ICr 95%)
<b>IFN-β 1a 44 mcg</b>	0,70 (0,58 a 0,85)	0,72 (0,22 a 1,80)	0,99 (0,53 a 1,90)	0,70 (0,39 a 1,20)
<b>IFN-β 1a 30 mcg</b>	0,57 (0,48 a 0,67)	0,99 (0,39 a 2,60)	0,84 (0,52 a 1,40)	0,65 (0,37 a 1,10)
<b>GLA 20 mg</b>	0,70 (0,60 a 0,82)	0,93 (0,37 a 1,70)	0,74 (0,54 a 1,00)	0,76 (0,46 a 1,20)
<b>GLA 40 mg</b>	0,73 (0,59 a 0,91)	-	-	0,45 (0,21 a 0,91)
<b>Teriflunomida 14 mg</b>	0,70 (0,56 a 0,87)	-	-	-

HR: *hazard ratio*; ICr: intervalo de credibilidade de 95%. AAR: taxa anualizada de surtos; RR: risco relativo; DEAs: descontinuação por eventos adversos; DPC: progressão confirmada da incapacidade; IFN: interferon; GLA: acetato de glatirâmer.

Em sua conclusão, os autores listam o DMF no grupo de terapias com eficácia intermediária, atrás do grupo que consiste em alentuzumabe, natalizumabe e ocrelizumabe, porém na frente do grupo considerado como de baixa eficácia (GLA 20 mg e 40 mg, teriflunomida 14 mg e IFN-β 1a 44 mcg).

#### **Hamidi, 2017 (52)**

Hamidi *et al.*, 2017 (52), desenvolveram uma revisão sistemática da literatura e uma metanálise em rede, que incluiu 11 TMDs utilizadas para o tratamento da EMRR (alentuzumabe, DMF, fingolimode, GLA, IFN-β 1a [Avonex e Rebif], IFN-β 1b [Betaferon e Extavia], peg IFN-β 1a, natalizumabe e teriflunomida). Considerando o objetivo deste dossiê serão descritos apenas os resultados para a intervenção e comparadores de interesse.

Para a revisão da literatura (realizada em fevereiro de 2015 e atualizada em novembro do mesmo ano) foram localizadas *reports* de avaliações de tecnologias em saúde e revisões sistemáticas já publicadas (apenas de alta qualidade). Adicionalmente, foram incluídos dados de ECR recentemente publicados.

Como desfechos foram avaliados surtos clínicos, progressão da incapacidade (medida pelo EDSS), mortalidade, eventos adversos sérios (EASs), DEAs e hospitalização.

De acordo com os resultados, foram incluídos 37 estudos para pacientes com EMRR, sendo 13 ECR específicos para pacientes *naïve*, quatro para pacientes previamente tratados, 11 com população misturada e nove sem informações claras a respeito do histórico de tratamento. Para DMF foram incluídos os estudos de Fox *et al.*, 2012 (57) e Gold *et al.*, 2012 (63).

Os resultados da metanálise em rede para taxa anualizada de surtos, progressão da incapacidade, DEAs, variação no EDSS, EASs e mortalidade encontram-se descritos na Tabela 10. Devido aos dados insuficientes, não foram realizadas análises para o desfecho de hospitalização.

**Tabela 10. Dados de eficácia metanálise em rede para comparação entre DMF e os demais tratamentos. Hamidi, 2018. (52)**

DMF BID <i>versus</i>	AAR RR (IC 95%)	Progressão da incapacidade RR (IC 95%)	DEA RR (IC 95%)	EAS RR (IC 95%)	Mortalidade RR (IC 95%)
IFN-β 1a 22 mcg	0,72 (0,56 a 0,93)	0,77 (0,5 a 1,17)	0,74 (0,19 a 2,73)	-	0,32 (0,01 a 14,89)
IFN-β 1a 30 mcg	0,61 (0,49 a 0,75)	0,81 (0,58 a 1,13)	0,94 (0,47 a 1,82)	1,05 (0,63 a 1,72)	0,24 (0,01 a 4,56)
IFN-β 1a 44 mcg	0,78 (0,63 a 0,97)	0,84 (0,58 a 1,2)	0,56 (0,27 a 1,15)	0,94 (0,51 a 1,71)	0,51 (0,02 a 16,38)
GLA 20 mg	0,77 (0,63 a 0,93)	0,83 (0,61 a 1,15)	1,07 (0,56 a 1,92)	1,04 (0,65 a 1,63)	0,57 (0,03 a 7,89)
GLA 40 mg	0,76 (0,57 a 1,01)	-	0,5 (0,14 a 1,64)	0,82 (0,36 a 1,81)	6,69 (0,06 a 7441)
Teriflunomida 14 mg*	1,33 (1,06 a 1,68)	1,13 (0,72 a 1,76)	1,23 (0,61 a 2,54)	1,32 (0,17 a 2,21)	1,88 (0,02 a 147,7)

\*teriflunomida vs DMF; RR: risco relativo; DMF: fumarato de dimetila; IBID: duas vezes ao dia; FN: interferon; GLA: acetato de glatirâmer; IC: intervalo de confiança; DEAs: descontinuação por eventos adversos; EAS: evento adverso sério.

Destaca-se que DMF apresentou evidência de alta qualidade para taxa anualizada de surtos, assim como IFN-β 1a 30 e 44 mcg, GLA 20 e 40 mg e teriflunomida 14 mg. IFN-β 1a 22 mcg apresentou evidência de qualidade moderada. Para progressão da incapacidade, DMF apresentou novamente evidência de alta qualidade, enquanto IFN-β 1a 30 mcg apresentou qualidade moderada e os demais agentes qualidade baixa.

De acordo com os resultados apresentados, DMF apresentou perfil de eficácia significativamente superior para a taxa anualizada de surtos na comparação *versus* os demais tratamentos avaliados, exceto GLA 40 mg. Para os demais desfechos, incluindo segurança e mortalidade, não foram observadas diferenças significativas.

### **Tramacere, 2015 (53)**

Tramacere *et al.*, 2015 (53), desenvolveram uma metanálise em rede com o objetivo de comparar o benefício e aceitabilidade de diferentes terapias para a EMRR, incluindo DMF, IFN- $\beta$  1a, IFN- $\beta$  1b, GLA e teriflunomida.

As buscas foram conduzidas até setembro de 2014, e como critério de seleção foram incluídos ensaios clínicos randomizados que avaliaram um ou mais dos 15 tratamentos (betapeginterferona 1a, IFN- $\beta$  1a, IFN- $\beta$  1b, GLA, teriflunomida, natalizumabe, mitoxantrona, fingolimode, DMF, alentuzumabe, daclizumabe, laquinimode, azatioprina e imunoglobulinas) como monoterapia, comparados ao placebo ou a outro tratamento ativo para o uso em pacientes adultos com EMRR. Para este dossiê serão descritos apenas os resultados de DMF e dos comparadores de interesse.

Os desfechos primários considerados foram: proporção de pacientes que apresentaram novos surtos ao longo de 12, 24 ou 36 meses após a randomização ou ao final do estudo, piora da incapacidade ao longo de 24 ou 36 meses após a randomização ou ao final do estudo e aceitabilidade (DEAs). Como desfechos secundários considerou-se o número de total de EASs.

Ao todo foram incluídos 39 estudos, sendo o estudo os estudos de Fox *et al.*, 2012 (57) e Gold *et al.*, 2012 (63) para DMF.

O risco de viés dos estudos incluídos foi avaliado com o auxílio do instrumento de risco de viés da Cochrane. De modo geral foram identificados poucos vieses nos estudos incluídos, com exceção da incerteza ou ausência de cegamento e por “outros vieses”, que incluíram conflito de interesse e dados incompletos ou ausentes em relação aos desfechos e/ou descontinuação do estudo.

As estimativas do benefício do tratamento (surtos e piora da incapacidade) e aceitabilidade ao longo de 12 e 24 meses para a comparação entre DMF e os tratamentos atualmente disponíveis como primeira linha estão demonstrados na Tabela 11. Não foi

observada diferença estatística para nenhum dos desfechos avaliados e não foram observados resultados para DMF na avaliação da DEAs em 12 meses.

**Tabela 11. Metanálise em rede para o benefício do tratamento e aceitabilidade: surtos (12 e 24 meses), progressão (24 meses) e descontinuação devido a eventos adversos (24 meses). Tramacere, 2015. (53)**

DMF vs.	<i>Risk Ratio (IC 95%)</i>			
	Surtos 12 meses	Surtos 24 meses	Progressão 24 meses	Descontinuação 24 meses
<b>IFN-β 1b (Betaseron)</b>	0,79 (0,44 a 1,45)	0,96 (0,84 a 1,09)*	0,99 (0,78 a 1,26)*	1,38 (0,70 a 2,72)*
<b>IFN-β 1a (Avonex)</b>	0,84 (0,66 a 1,07)	0,97 (0,84 a 1,12)	0,85 (0,66 a 1,10)	0,87 (0,51 a 1,50)
<b>IFN-β</b>	0,74 (0,42 a 1,31)	1,00 (0,63 a 1,61)*	0,95 (0,38 a 2,40)	0,48 (0,05 a 4,53)
<b>IFN-β 1a (Rebif)</b>	0,90 (0,71 a 1,12)	0,96 (0,84 a 1,11)*	0,93 (0,71 a 1,20)	0,78 (0,43 a 1,43)
<b>GLA</b>	0,98 (0,79 a 1,20)	0,93 (0,83 a 1,05)*	0,96 (0,78 a 1,19)*	0,96 (0,68 a 1,35)
<b>Teriflunomida</b>	0,92 (0,73 a 1,17)	0,99 (0,83 a 1,19)*	0,91 (0,68 a 1,22)	0,96 (0,60 a 1,53)

DMF: fumarato de dimetila; IFN: interferon; GLA: acetato de glatirâmer; IC: intervalo de confiança; \* resultados para comparador vs. DMF.

Os resultados referentes à análise de segurança encontram-se na Tabela 12. Não foram observadas diferenças significativas para nenhum dos tratamentos avaliados quando comparados ao placebo.

**Tabela 12. Segurança (EASs) dos tratamentos versus placebo na comparação par a par. Tramacere, 2015. (53)**

	Nº de estudos	Nº de participantes	<i>Risk Ratio (IC 95%)</i>
<b>IFN-β* vs. placebo</b>	3	870	1,26 (0,67 a 2,37)
<b>GLA vs. placebo</b>	2	490	1,87 (0,73 a 4,74)
<b>Teriflunomida vs. placebo</b>	1	718	1,26 (0,87 a 1,83)
<b>DMF vs. placebo</b>	2	1.531	1,09 (0,76 a 1,55)

\*Avonex, Rebif ou Betaseron; DMF: fumarato de dimetila; IFN: interferon; GLA: acetato de glatirâmer; IC: intervalo de confiança; EASs: eventos adversos sérios.

De acordo com a avaliação da qualidade das evidências, os autores julgaram a confiança na estimativa para surtos em 24 meses como moderada para fumarato de dimetila, enquanto para progressão da incapacidade em 24 meses esta variou de baixa a muito baixa. Não foi encontrada forte evidência de presença de heterogeneidade, também não foi observada qualquer indicação clara de presença de inconsistência.

Adicionalmente aos pontos levantados pelo autor, destacam-se ainda algumas falhas metodológicas que podem ser observadas no estudo, limitando a utilização de seus achados. A revisão utiliza uma metodologia que converte estudos com multi-braços de tratamento envolvendo o mesmo agente com diferentes doses em um único braço, por meio da fusão das doses e somando o número de eventos e tamanho da amostra, o que pode super/subestimar o efeito do tratamento aprovado/utilizado.

Para desfechos que incluem ocorrência de surtos, progressão da incapacidade e segurança, a revisão se baseou em uma abordagem frequentista, com base em um modelo de efeitos aleatórios, em contraponto à abordagem Bayesiana recomendada no *Handbook* da Cochrane. O estudo combinou ainda dados de progressão da incapacidade em três e seis meses, sendo que esses dados são tipicamente avaliados separadamente, uma vez que um menor número de pacientes apresenta incapacidade sustentada em seis meses. Outro aspecto importante refere-se à análise destes desfechos binários, uma vez que a manipulação do *missing data* pode levar a viés das estimativas entre os efeitos dos tratamentos. Todos os desfechos de eficácia foram analisados de acordo com o pior cenário, em que todos os pacientes que não tiveram desfecho avaliado poderiam ter tido um resultado desfavorável, e esta premissa não foi avaliada através de uma análise de sensibilidade. Como resultado, podem surgir conclusões imprecisas.

#### **Xu, 2015 (54)**

Xu *et al.*, 2015 (54), realizaram uma revisão sistemática de ECRs para avaliar a eficácia e segurança do DMF em monoterapia comparado com placebo ou outras TMDs (IFN- $\beta$ , GLA, natalizumabe, fingolimode, teriflunomida, alentuzumabe) para pacientes com EM. As buscas foram realizadas até junho de 2014.

Foram incluídos 2 estudos (Fox *et al.*, 2012 (57) e Gold *et al.*, 2012 (63)) para DMF. Os desfechos avaliados foram a proporção de pacientes que apresentaram ao menos um surto em um ou dois anos, proporção de pacientes com piora no EDSS em um ou dois anos, taxa

anualizada de surtos, redução do número de lesões intensificadas pelo gadolínio e redução no volume na lesão T2.

Comparado com GLA, não foi observada diferença na proporção de pacientes que apresentaram ao menos um surto entre aqueles que receberam DMF BID (RR: 0,91; IC 95%: 0,72 a 1,13; p=0,38). Considerando o efeito dos *dropouts*, não houve diferença na análise do cenário mais provável (RR: 1,01; IC 95%: 0,87-1,17; p=0,94).

Em relação à piora no EDSS, não houve diferença significativa na redução do número de pacientes com agravamento para DMF BID comparado com GLA (RR: 0,82; IC 95%: 0,57 a 1,17; p=0,27). Considerando o efeito dos *dropouts*, também não houve diferença significativa (RR: 1,01; IC 95%: 0,82 a 1,25; p=0,91, respectivamente). Já para a taxa anualizada de surtos observou-se diferença significativa na redução para DMF BID quando comparado com GLA (razão de taxas: 0,76; IC 95%: 0,62 a 0,94; p=0,01).

Houve uma diferença significativa na redução do número de lesões em T1 intensificadas por gadolínio para DMF BID comparado com GLA (razão de taxas: 0,71; IC 95%: 0,53 a 0,95; p=0,02), e redução no número de lesões em T2 novas ou aumentadas (razão de taxas: 0,64; IC 95%: 0,58 a 0,70; p<0,00001).

Em resumo, os resultados do tratamento com DMF foram numericamente similares ou maiores que os observados com GLA.

#### **Zagmutt, 2015 (55)**

Zagmutt *et al.*, 2015 (55), conduziram uma revisão sistemática com comparação mista de tratamentos (CMT) dos EAs de ECR controlados por placebo de DMF 240 mg BID e TID, GLA 20 mg, teriflunomida 7 ou 14 mg em pacientes com EMRR.

O desfecho primário incluiu EAs totais (número de pacientes com pelo menos um EA reportado).

Com base na revisão da literatura, 384 estudos foram inicialmente identificados e apenas três estudos com 3.737 pacientes foram incluídos na análise estatística.

Para DMF foram incluídos os estudos de Fox *et al.*, 2012 (57) e Gold *et al.*, 2012 (63), enquanto para teriflunomida foi incluído o estudo de O'Connor *et al.*, 2011 (64).

De acordo com os resultados, pacientes em uso de GLA apresentaram significativamente menos EAs em relação ao DMF 240 mg BID (*odds ratio* [OR]: 2,67; IC 95%: 1,18 a 5,26; probabilidade de OR  $\geq$  1 [pOR]: 98,7%) e teriflunomida 14 mg (OR: 3,03; IC 95%: 0,87 a 7,53; pOR: 96,4%). Para DMF BID não foi observada diferença significativa em relação à teriflunomida 14 mg na avaliação do IC 95%, sugerindo que ambos os tratamentos orais apresentam taxas de EAs comparáveis (OR: 1,20; IC 95%: 0,38 a 2,85; pOR: 53,8%).

#### **Hutchinson, 2014 (56)**

O estudo de Hutchinson *et al.*, 2014 (56), é uma revisão sistemática sobre a eficácia e segurança do DMF em comparação com outras TMDs para o tratamento dos sintomas da EMRR. Na ausência de evidências comparativas diretas ou *head-to-head* entre o DMF e outras TMDs, o estudo representa uma síntese de dados de ECRs, comparando indiretamente a eficácia e segurança do DMF com as outras alternativas terapêuticas disponíveis.

Para a revisão sistemática, foram incluídos ECR disponíveis nas bases de dados MEDLINE, EMBASE, *Cochrane Library*, além de dados de associações médicas para EM da Europa e dos EUA. Foram consultadas também outras bases de dados, como o [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) e o *meta Register*. Foram aceitos estudos duplo-cego, simples-cego e abertos, que avaliassem o uso de TMDs em adultos de qualquer etnia ou gênero, portadores de EM (onde  $\geq$ 80% era portador de EMRR), com ou sem tratamento prévio para os sintomas da doença. Foram incluídos como comparadores do DMF as seguintes TMDs: IFN- $\beta$ , GLA 20 mg, fingolimode, natalizumabe e teriflunomida.

Para permitir a CMT entre o DMF e as outras tecnologias, todas as intervenções de interesse e placebo foram incluídas como comparadores válidos. Para evitar a heterogeneidade na revisão foram excluídos dados de subgrupos. Os dados incluídos na CMT são relativos aos desfechos de eficácia, como a taxa anualizada de surtos e a progressão da incapacidade sustentada. Além disso, foram avaliados os EAs mais comuns e a taxa de descontinuação. Foram realizados 4 modelos de CMT para a análise dos dados: Poisson, log binomial mista, temporal e contínua. A taxa anual de surtos foi tratada como um desfecho Poisson, a progressão da incapacidade como desfecho temporal e a razão de taxas o HR como desfechos binomiais.

Para os desfechos de segurança, os ECR analisados não foram desenhados para detectar diferenças estatisticamente significativas entre os braços de tratamento. Por esse motivo, a CMT desses desfechos não apresenta diferenças estatisticamente significativas entre os tratamentos.

Foram selecionados, ao final, 27 estudos, sendo 14 de fase III. Na CMT, o placebo foi utilizado como comparador comum. Foram obtidos 2 estudos sobre o DMF, 7 sobre o GLA, 1 sobre o natalizumabe, 11 sobre IFN- $\beta$ , 4 sobre o fingolimode e dois sobre o teriflunomida.

Os resultados obtidos neste estudo serão descritos de forma individualizada. Foram descritos apenas os resultados referentes aos comparadores de interesse.

#### *DMF vs. IFN- $\beta$*

Na avaliação da comparação de DMF *versus* IFN- $\beta$ , foi observado que o tratamento com 240 mg de DMF BID foi capaz de reduzir significativamente a taxa anualizada de surtos (desfecho primário mais frequente), em comparação com o tratamento com IFN- $\beta$  (várias dosagens) (razão de taxas: 0,760 [IC 95%: 0,639-0,904]) (Figura 10).

Em relação à progressão da incapacidade, o tratamento com 240 mg BID de DMF foi numericamente superior ao IFN- $\beta$ , apesar de não ter sido alcançada a diferença estatisticamente significativa (*hazard ratio* [HR]: 0,818 [IC 95%: 0,549-1,218]) (Figura 11). (56)

Os EAs mais frequentes no tratamento com DMF foram: dor abdominal (5,14%), diarreia (7,62%) e rubor (19,97%). Esses EAs foram mais frequentes em pacientes tratados com DMF do que naqueles tratados com qualquer um dos medicamentos de primeira escolha. Por outro lado, houve menos relatos de depressão e reações no local na injeção pelos pacientes tratados com DMF, comparativamente com os tratados com IFN- $\beta$ . Além disso, o tratamento com as IFN- $\beta$  levou a um maior número de síndrome *flu-like*, cefaleia, fadiga, *influenza*, aumento de ALT e leucopenia quando comparado ao tratamento com DMF (Figura 12). (56)

#### *DMF vs. GLA*

Segundo Hutchinson *et al.*, 2014 (56), para essa avaliação, o tratamento com 240 mg de DMF BID foi capaz de reduzir significativamente a taxa anualizada de surtos, em comparação com o tratamento com 20 mg/dia de GLA (razão de taxas: 0,795 [IC 95%: 0,668-0,947]) (Figura 10). Para a progressão da incapacidade, o tratamento com 240 mg BID de DMF foi numericamente superior ao GLA, apesar de não ter sido alcançada a significância estatística (HR: 0,758 [IC 95%: 0,507-1,131]) (Figura 11).

A avaliação da segurança indicou que o DMF apresentou mais relatos de cefaleia, *influenza*, aumento de ALT e leucopenia do que o tratamento com GLA. Por outro lado, houve

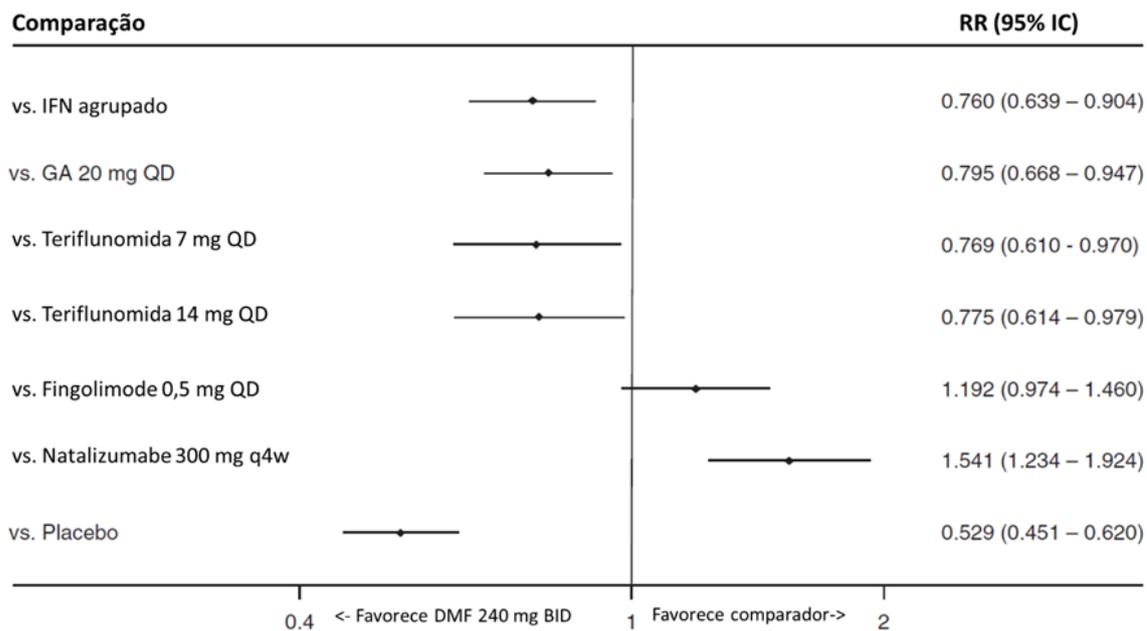
menos relatos de depressão e reações no local na injeção pelos pacientes tratados com DMF, comparativamente com os tratados com GLA (Figura 12).

#### *DMF vs. Teriflunomida*

Ambos os esquemas com teriflunomida (7 mg/dia e 14 mg/dia) apresentaram-se inferiores ao tratamento com DMF, tendo diferenças estatisticamente significativas para a taxa anualizada de surtos. O DMF foi capaz de reduzir em 23,1% (razão de taxas: 0,769 [IC 95%: 0,610-0,970]) e 22,5% (razão de taxas: 0,775 [IC 95%: 0,614-0,979]) a taxa anualizada de surtos em comparação com 7mg/dia e 14mg/dia de teriflunomida, respectivamente (Figura 10).

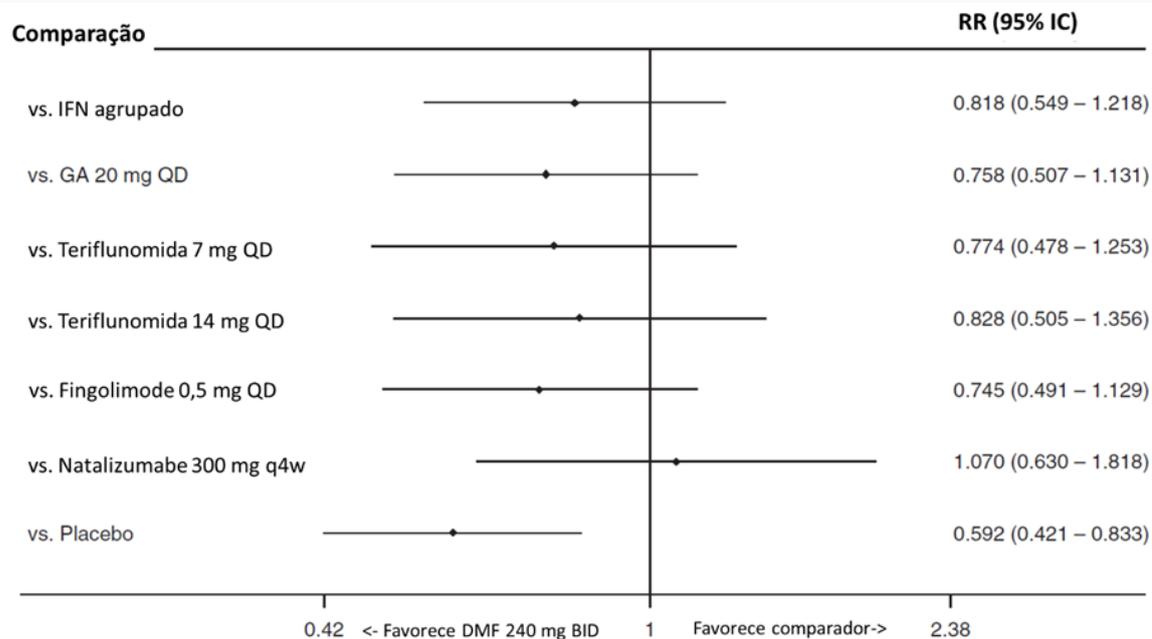
Para o desfecho relativo à progressão da incapacidade, apesar da terapia com DMF ser numericamente mais eficaz, não houve diferenças com significância estatística entre seus resultados e aqueles dos dois esquemas de teriflunomida. Após a CMT, foi observada uma redução de 22,6% (HR: 0,774 [IC 95%: 0,478-1,253]) para o tratamento com 7mg/dia e uma redução de 17,2% (HR: 0,828 [IC 95%: 0,505-1,356]) para o tratamento com 14mg/dia de teriflunomida (Figura 11).

Os EAs decorrentes do uso da teriflunomida que foram mais incidentes que ao uso de DMF foram: cefaleia, fadiga, *influenza*, aumento de ALT e diarreia (Figura 12).



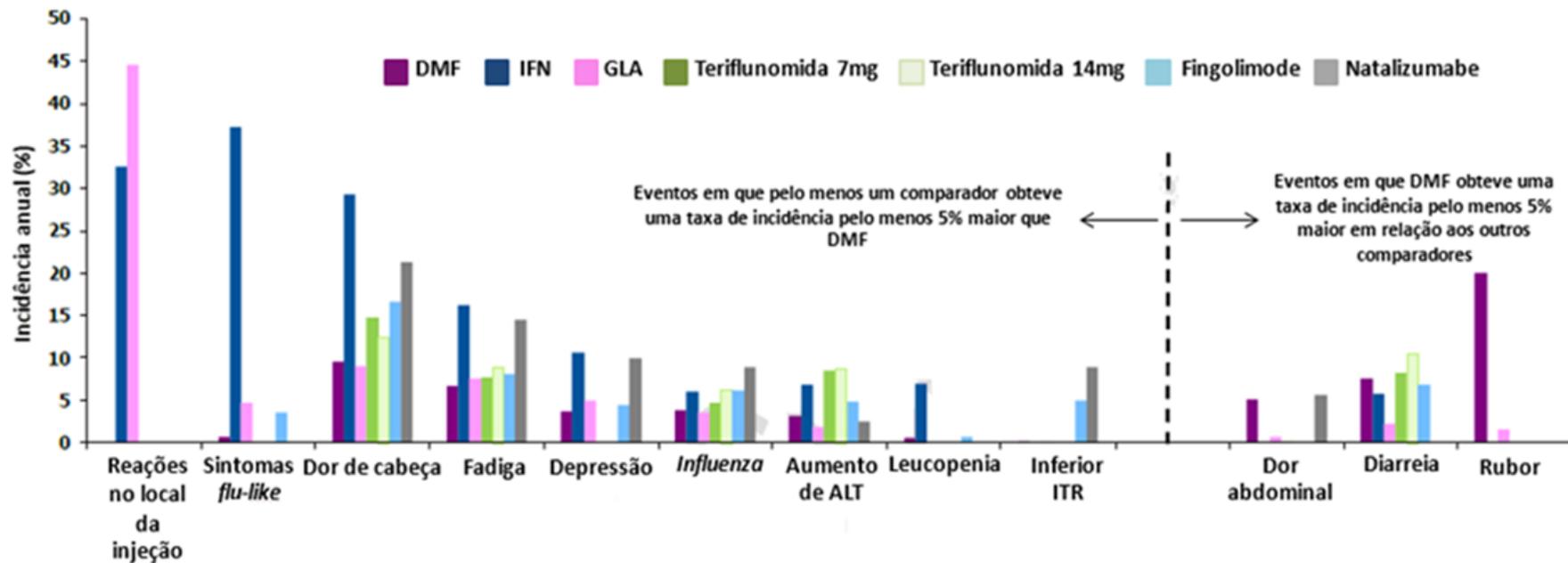
IFN: Interferon; GLA: acetato de glatirâmer; DMF: fumarato de dimetila; BID: duas vezes ao dia; q4w: a cada 4 semanas; QD: uma vez por semana; RR: razão de taxas; valores < 1 indicam que DMF apresenta eficácia superior em relação ao comparador.

**Figura 10. Summary plot para a taxa anualizada de surtos da comparação indireta entre DMF 240mg BID versus os comparadores avaliados. Hutchinson, 2014. (56)**



IFN: Interferon; GLA: acetato de glatirâmer; DMF: fumarato de dimetila; BID: duas vezes ao dia; q4w: a cada 4 semanas; QD: uma vez por semana; RR: razão de taxas; valores < 1 indicam que DMF apresenta eficácia superior em relação ao comparador.

**Figura 11. *Summary plot* da comparação indireta para progressão da incapacidade sustentada para 12 semanas em 24 meses entre DMF 240 mg BID *versus* os comparadores avaliados. Hutchinson, 2014. (56)**



IFN: Interferona; GLA: acetato de glatirâmer; DMF: fumarato de dimetila; ALT: alanina aminotransferase; ITR: infecção do trato respiratório

Figura 12. Resumo da incidência anual de eventos adversos quando existe uma diferença  $\geq 5\%$  entre DMF 240 mg BID e comparadores. Hutchinson, 2014.

(56)

## ***Ensaio clínico***

### **Estudo CONFIRM**

#### ***Fox, 2012 (57)***

O estudo CONFIRM foi um ensaio clínico de fase III, randomizado, multicêntrico, duplo-cego, conduzido por dois anos, que avaliou a eficácia e segurança do DMF no tratamento de pacientes com EMRR. Para as análises foi incluído como comparador de referência o GLA. Dentre os pacientes, aproximadamente 30% já havia recebido alguma TMD prévio. (57)

Foram considerados elegíveis os pacientes diagnosticados com EMRR de acordo com os critérios de McDonald, com idade entre 18 e 55 anos, com escore de 0 a 5 no EDSS, e que apresentassem no mínimo um surto clínico documentado nos 12 meses anteriores, ou a presença de lesão intensificada por gadolínio nas últimas seis semanas antes da randomização. Mil quatrocentos e trinta pacientes foram submetidos à randomização em 200 centros clínicos de 28 países. Os pacientes foram randomizados na razão de 1:1:1:1 para receber placebo oral, 240 mg de DMF duas ou três vezes ao dia, ou injeção subcutânea de 20 mg de GLA diariamente. Dos 1.430 pacientes randomizados, 1.417 foram incluídos na análise por intenção de tratar (ITT).

Considerou-se como desfecho primário a taxa anualizada de surtos definida como sintomas neurológicos novos ou recorrentes, não associados com febre ou infecção, com duração de no mínimo 24 horas, acompanhada por novas descobertas neurológicas e com intervalo de 30 dias até uma nova recaída. Outros desfechos avaliados foram: o número de lesões hiperintensas em T2 novas ou aumentadas, o tempo da progressão da incapacidade e a comparação de riscos e benefícios relativos do DMF.

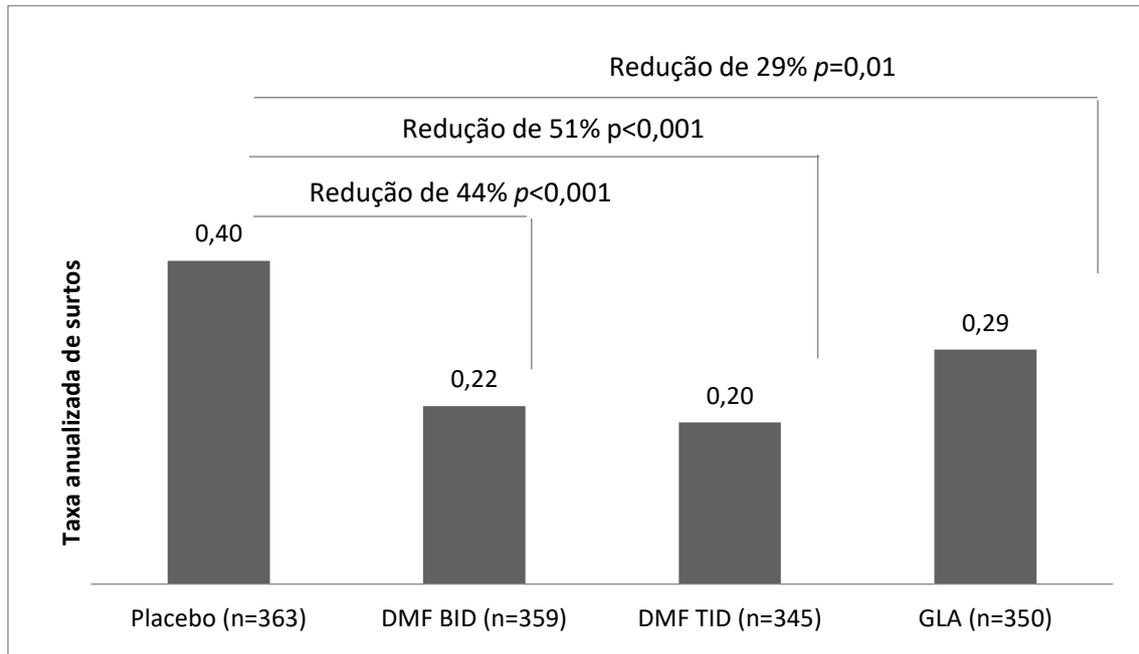
De acordo com os resultados, em dois anos, a frequência de surtos diminuiu significativamente com o uso de DMF administrado BID, com uma taxa anualizada de surtos de 0,22, respectivamente. A taxa anualizada de surtos com GLA foi de 0,29 (Figura 13).

Quando comparado ao placebo, DMF BID reduziu significativamente o risco de surtos em 44% ( $p=0,002$ ), respectivamente, e o GLA em 29% ( $p=0,01$ ). Já para progressão da incapacidade, não foram observados resultados estatisticamente significativos para nenhum dos agentes avaliados quando comparados ao placebo.

A avaliação de desfechos relacionados à RM indicou que, quando comparado ao placebo, DMF BID e GLA reduziram a média do número de lesões hiperintensas em T2 (novas ou aumentadas) (71% e 54%, respectivamente;  $p < 0,001$ ) e a média do número de novas lesões hipointensas em T1 (57% [ $p < 0,001$ ] e 41% [ $p = 0,002$ ], respectivamente) (Tabela 13).

Em uma comparação pré-estabelecida da eficácia relativa de cada tratamento ativo com o placebo, os efeitos do tratamento com DMF (ambas as doses) foram numericamente similares ou maiores que os observados para GLA (Tabela 13). Em uma comparação *post hoc* de DMF *versus* GLA, não foram observadas diferenças significativas entre os tratamentos, exceto para lesões hiperintensas em T2 (novas ou aumentadas) ( $p < 0,05$ ; Figura 14).

A incidência global de EAs e EASs foi semelhante entre os grupos (Tabela 14). Os EAs reportados com mais frequência em pacientes que utilizaram o DMF foram rubor, eventos gastrointestinais (diarreia, náusea e dor abdominal superior), infecções do trato respiratório superior e eritema. Para rubores, a incidência foi de 35% para DMF BID *versus* 6% para o placebo e 3% para GLA, já para eventos gastrointestinais os valores observados foram de 36%, 26% e 15%, respectivamente. Ambos os eventos apresentaram gravidade leve a moderada na maioria dos pacientes.



**Figura 13. Desfechos clínicos em 2 anos na população ITT. Fox, 2012. (57)**

DMF: fumarato de dimetila; BID: duas vezes ao dia; TID: três vezes ao dia; GLA: acetato de glatirâmer.

Tabela 13. Desfechos clínicos (população ITT) e desfechos por imagem RM (coorte RM).\* Fox, 2012.(57)

Desfecho	Placebo (N=363)	DMF BID (N=359)	GLA (N=350)
<b>Taxa anualizada de surtos em 2 anos †</b>			
Taxa (IC 95%)	0,40 (0,33-0,49)	0,22 (0,18-0,28)	0,29 (0,23-0,35)
Porcentagem de redução vs. placebo (IC 95%)		44,0 (26,0-57,7)‡	28,6 (6,9-45,2)§
<b>Tempo para o primeiro surto confirmado, primeiro quartil-semana ¶</b>	30	72	57
<b>Proporção estimada de pacientes com surto em 2 anos</b>			
Proporção - % ¶	41	29	32
<b>Hazard Ratio vs. placebo (IC 95%)**</b>		0,66 (0,51-0,86)‡‡	0,71 (0,55-0,92) ‡‡
<b>Progressão da incapacidade em 2 anos</b>			
Proporção estimada de pacientes com progressão confirmada por pelo menos 12 semanas -%¶	17	13	16
<b>Hazard Ratio vs. placebo (IC 95%)‡‡</b>		0,79 (0,52-1,19)	0,93 (0,63-1,37)
<b>Lesão hiperintensa em T2 nova ou aumentada em 2 anos §§</b>			
Número de pacientes avaliados	139	140	153
Número médio ajustado de lesões (IC 95%)	17,4 (13,5-22,4)	5,1 (3,9-6,6)	8,0 (6,3-10,2)
Razão do número médio de lesões no grupo de tratamento ativo sobre o número médio no grupo placebo (IC 95%)		0,29 (0,21-0,41)‡	0,46 (0,33-0,63)‡
<b>Novas lesões hipointensas em T1 em 2 anos §§</b>			
Número de pacientes avaliados	139	140	154

CONFIDENCIAL

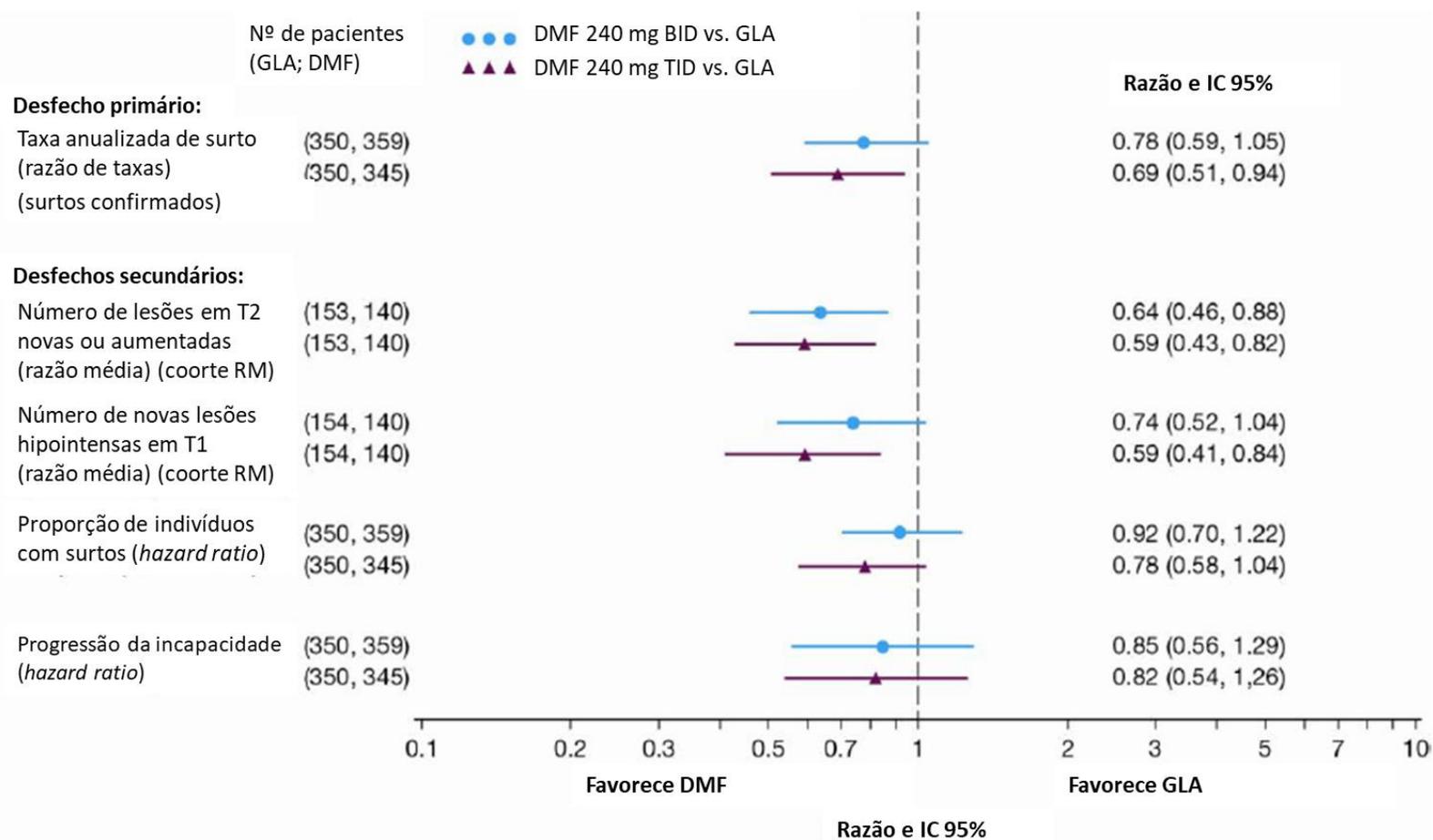
Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Biogen Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda.

<b>Número médio ajustado de lesões (IC 95%)</b>	7,0 (5,3-9,2)	3,0 (2,3-4,0)	4,1 (3,2-5,3)
<b>Razão do número médio de lesões no grupo de tratamento ativo sobre o número médio no grupo placebo (IC 95%)</b>		0,43 (0,30-0,61)‡	0,59 (0,42-0,82)‡
<b>Lesão intensificadas por gadolínio em 2 anos §§</b>			
<b>Número de pacientes avaliados</b>	144	147	161
<b>Número de lesões</b>	2,0±5,6	0,5±1,7	0,7±1,8
<b>Odds ratio vs. placebo (IC 95%)</b>		0,26 (0,15-0,46)‡	0,39 (0,24-0,65)‡

IC: intervalo de confiança; ND: não disponível; DMF: fumarato de dimetila; GLA: acetato de glatirâmer; RM: ressonância magnética; BID: duas vezes ao dia. \* Valores são médias ±DP. † Taxa anual de recidivas foi calculada com base na regressão binomial negativa, com ajuste para escore EDSS no *baseline* ( $\leq 2,0$  vs.  $> 2,0$ ), idade no *baseline* ( $< 40$  anos vs.  $\geq 40$  anos), região (região foi definida baseando-se geograficamente e com o tipo de sistema de saúde e acesso a assistência a saúde em cada país), e o número de surtos em 12 meses antes do início do estudo. Recidivas foram confirmados por um comitê de avaliação neurológica. ‡  $P < 0,001$ ; §  $P < 0,05$ ; ¶ Valores foram calculados com o método do produto limite de Kaplan-Meier; || Não foi possível estimar exatamente devido ao primeiro quartil ser maior que 96 semanas; \*\* *Hazard ratio* foi calculada com o uso do modelo de Cox *hazards* proporcional, com ajuste para escore EDSS *baseline* ( $\leq 2,0$  vs.  $> 2,0$ ), idade *baseline* ( $< 40$  anos vs.  $\geq 40$  anos), região e número de surtos em 12 meses antes do início do estudo; ††  $P \leq 0,01$ ; ††† *Hazard ratio* foi calculada com o uso do modelo de risco proporcional de Cox, com ajuste para escore EDSS *baseline* como variável contínua, região, e idade *baseline* ( $< 40$  anos vs.  $\geq 40$  anos); §§ Pacientes avaliados foram pacientes da coorte RM com dados pós-*baseline*. Dados perdidos antes do uso da medicação alternativa para EM e visitas após os pacientes mudarem para uma medicação alternativa para tratamento da EM foram imputados com o pressuposto de uso constante. Razões, reduções relativas, IC95%, e *P* valor, foram calculados com o uso da regressão negativa binomial para novas lesões T1 e T2 e regressão logística ordinal para lesão realçada por gadolínio, com ajuste para região e volume *baseline* da lesão T2, volume da lesão T2, ou número de lesões realçadas por gadolínio.

**CONFIDENCIAL**

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Biogen Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda.



**Figura 14. Comparação de DMF vs. GLA. Resumo dos principais desfechos de eficácia (razão e IC 95%) na população ITT.**

IC: intervalo de confiança; DMF: fumarato de dimetila; GLA: acetato de glatirâmer; RM: ressonância magnética; BID: duas vezes ao dia; TID: três vezes ao dia.

**CONFIDENCIAL**

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Biogen Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda.

**Tabela 14. Eventos adversos (população de segurança). Fox, 2012. (57)**

Evento	Placebo (N=363)	DMF BID (N=359)	GLA (N=351)*
<b>Qualquer evento adverso</b>	333 (92)	338 (94)	304 (87)
<b>EA mais comumente relatados †</b>			
Surto de EM	155 (43)	110 (31)	119 (34)
Rubor	13 (4)	110 (31)	6 (2)
Nasofaringite	58 (16)	62 (17)	51 (15)
Cefaleia	49 (13)	52 (14)	46 (13)
Diarreia‡	28 (8)	45 (13)	14 (4)
Infecção do trato urinário	42 (12)	52 (14)	46 (13)
Náusea‡	29 (8)	40 (11)	15 (4)
Infecção das vias aéreas superiores	34 (9)	36 (10)	27 (8)
Dor nas costas	33 (9)	35 (10)	32 (9)
Fadiga	33 (9)	37 (10)	30 (9)
Dor abdominal alta	17 (5)	36 (10)	4 (1)
Proteinúria	22 (7)	29 (8)	30 (9)
Depressão	79 (22)	61 (17)	60 (17)
<b>EA que levaram a descontinuação</b>	38 (10)	44 (12)	35 (10)
<b>Morte §</b>	1 (<1)	0	1 (<1)
<b>EA sérios mais comuns¶</b>			
Surto de EM	51 (14)	39 (11)	36 (10)
Gastroenterite	0	2 (<1)	0
Celulite	0	2 (<1)	0
Dor abdominal	0	2 (<1)	0
Dor nas costas	0	2 (<1)	0
Distensão muscular	0	0	0
Depressão	0	0	2 (<1)

Aborto espontâneo	2 (<1)	0	0
Reação anafilática	0	0	2 (<1)
Convulsão	2 (<1)	0	0
Pneumonia	1 (<1)	0	2 (<1)

DMF: fumarato de dimetila; BID: duas vezes ao dia; GLA: acetato de glatirâmer; EA: evento adverso; EM: esclerose múltipla. \* Um paciente distribuído aleatoriamente para o grupo de DMF TID e incluído no grupo DMF da população ITT tomou GLA ao longo do estudo e, portanto, foi contado no grupo GLA da população de segurança. † Estes eventos foram relatados por pelo menos 10% dos pacientes em qualquer grupo. Os eventos foram listados, diminuindo a incidência nos pacientes tratados com DMF. ‡ Esses eventos tiveram uma incidência relatada pelo menos 5% maior em qualquer grupo com tratamentos ativos do que no grupo placebo. §Mortes ocorridas durante o estudo ou dentro de 30 dias após a retirada do estudo foram por acidente vascular cerebral (grupo placebo) e suicídio (GLA). ¶ Esses eventos foram relatados por pelo menos dois pacientes em qualquer grupo. Os eventos foram listados, diminuindo a incidência nos pacientes tratados com DMF.

### **Hutchinson, 2013 (58)**

Hutchinson e colaboradores (58) realizaram uma análise de subgrupo do estudo CONFIRM (57) para averiguar se os efeitos benéficos do DMF na população geral são consistentes nos subgrupos de pacientes com EMRR com diferentes características basais.

Os subgrupos foram estratificados de acordo com o sexo, idade, histórico de surtos, critério de McDonald, histórico de tratamento, escore EDSS, volume da lesão em T2 e lesões realçadas por gadolínio.

Em dois anos de acompanhamento, DMF reduziu a taxa anualizada de surtos quando comparados ao placebo, em todos os subgrupos de pacientes (Tabela 15). Na população virgem de tratamento com TMD, a taxa anualizada de surtos estimada foi 0,201 (IC 95% 0,145 a 0,280) no grupo que recebeu DMF BID e 0,242 (IC 95%: 0,177 a 0,331) no grupo que recebeu GLA.

Através do método de Kaplan-Meier foi estimada a proporção de pacientes com surtos em cada subgrupo avaliado (Tabela 15). Entre os subgrupos, as estimativas para o grupo placebo variaram de 31 a 51%, comparado com 24 a 37% no grupo DMF BID. DMF BID reduziu o risco de surto para 19-49% entre os subgrupos, em dois anos, quando comparado ao placebo. Para o grupo de pacientes sem tratamento prévio, especificamente, para DMF BID a proporção estimada de pacientes com surtos foi de 26,7% . Para GLA o resultado observado foi de 30,4% (Tabela 15).

Os autores concluíram que o tratamento com DMF é efetivo na redução de recidivas entre os subgrupos de pacientes com EMRR com diferentes características basais, incluindo pacientes sem tratamento prévio para EM, tendo eficácia clínica maior ou similar ao GLA.

Tabela 15. Resultado de redução de surtos relacionados aos subgrupos. Hutchinson, 2013. (58)

Subgrupo	Taxa anualizada de surtos (IC 95%) <sup>a</sup>				Proporção estimada de pacientes com surtos <sup>b</sup> (%)			
	Placebo (n=363)	DMF		GLA (n=350)	Placebo (n=363)	DMF		GLA (n=350)
		BID (n=359)	TID (n=345)			BID (n=359)	TID (n=345)	
<b>ITT</b>	0,401 (0,329–0,488)	0,224 (0,179–0,282)	0,198 (0,156–0,252)	0,286 (0,232–0,353)	41,0	29,1	24,1	32,1
<b>Sexo</b>								
<b>Masculino</b>	0,358 (0,245–0,522)	0,204 (0,133–0,314)	0,208 (0,131–0,330)	0,213 (0,139–0,327)	40,1	27,9	27,2	23,7
<b>Feminino</b>	0,404 (0,320–0,510)	0,227 (0,173–0,297)	0,194 (0,146–0,257)	0,315 (0,248–0,400)	41,4	29,6	22,9	35,8
<b>Idade (anos)</b>								
<b>&lt;40</b>	0,528 (0,412–0,677)	0,278 (0,211–0,368)	0,176 (0,126–0,246)	0,308 (0,235–0,403)	48,2	31,1	22,4	31,6
<b>≥40</b>	0,265 (0,189–0,371)	0,169 (0,115–0,248)	0,230 (0,162–0,328)	0,273 (0,196–0,381)	30,5	26,3	26,1	33,0
<b>Surtos no ano anterior</b>								
<b>≤1</b>	0,363 (0,284–0,465)	0,187 (0,140–0,250)	0,135 (0,096–0,190)	0,242 (0,184–0,319)	38,1	25,8	17,6	28,1
<b>≥2</b>	0,492 (0,356–0,680)	0,326 (0,228–0,466)	0,354 (0,253–0,495)	0,394 (0,287–0,541)	48,3	37,0	36,4	40,4
<b>Critério McDonald</b>								
<b>1</b>	0,422 (0,341–0,524)	0,232 (0,180–0,299)	0,218 (0,167–0,285)	0,303 (0,242–0,380)	41,4	29,5	24,9	34,2
<b>2,3, ou 4</b>	0,334 (0,200–0,557)	0,211 (0,124–0,360)	0,136 (0,074–0,250)	0,225 (0,127–0,399)	38,6	27,2	20,3	21,2
<b>Tratamento prévio para EM</b>								

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Biogen Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda.

<b>Não</b>	0,313 (0,233–0,419)	0,201 (0,145–0,280)	0,167 (0,118–0,238)	0,242 (0,177–0,331)	37,1	26,7	21,6	30,4
<b>Sim</b>	0,506 (0,390–0,658)	0,236 (0,172–0,325)	0,229 (0,164–0,319)	0,327 (0,245–0,436)	46,7	32,4	27,7	35,1
<b>Escore <i>baseline</i> EDSS</b>								
<b>≤2,0</b>	0,380 (0,272–0,532)	0,183 (0,125–0,268)	0,128 (0,084–0,196)	0,235 (0,166–0,334)	37,4	24,2	16,3	26,2
<b>&gt;2,0</b>	0,444 (0,347–0,567)	0,281 (0,212–0,374)	0,278 (0,207–0,372)	0,348 (0,268–0,453)	44,1	32,9	30,7	37,0
<b>≤3,5</b>	0,397 (0,317–0,497)	0,217 (0,168–0,280)	0,184 (0,140–0,242)	0,273 (0,216–0,346)	39,5	27,4	20,9	30,5
<b>&gt;3,5</b>	0,466 (0,299–0,726)	0,294 (0,172–0,503)	0,338 (0,196–0,584)	0,385 (0,239–0,618)	47,7	37,4	41,8	40,5
<b>Coorte RM</b>	0,478 (0,360–0,636)	0,238 (0,171–0,331)	0,270 (0,195–0,372)	0,348 (0,261–0,463)	44,7	29,9	28,3	31,9
<b>Volume da lesão T2 <i>baseline</i><sup>c</sup></b>								
<b>≤mediana</b>	0,408 (0,257–0,646)	0,204 (0,121–0,343)	0,258 (0,158–0,421)	0,300 (0,192–0,467)	37,2	26,5	23,9	25,4
<b>&gt;mediana</b>	0,538 (0,367–0,790)	0,268 (0,170–0,422)	0,299 (0,191–0,467)	0,389 (0,264–0,575)	51,3	33,0	34,3	38,5
<b>Lesão GD + <i>baseline</i><sup>c</sup></b>								
<b>Ausente</b>	0,471 (0,315–0,703)	0,241 (0,151–0,387)	0,254 (0,159–0,405)	0,331 (0,223–0,492)	45,3	29,5	25,7	29,7
<b>Presente</b>	0,456 (0,299–0,696)	0,223 (0,139–0,359)	0,277 (0,174–0,440)	0,348 (0,229–0,530)	42,4	30,7	33,0	34,6

IC: intervalo de confiança; EDSS: *Expanded Disability Status Scale*; DMF: fumarato de dimetila; BID: duas vezes ao dia; TID: três vezes ao dia; GLA: acetato de glatirâmer; GD+: realçado por gadolínio; ITT: intenção de tratar; RM: ressonância magnética; E:, esclerose múltipla. <sup>a</sup> Estimativa do modelo de regressão binomial negativa, ajuste para o escore EDSS *baseline* (≤2,0 vs. >2,0), idade *baseline* (<40 vs. ≥40), região, e número de surtos no ano anterior a entrada do estudo, exceto para o subgrupo com fator de interesse. <sup>b</sup> Estimativa usando análise Kaplan-Meier. <sup>c</sup> Apenas coorte RM.

**CONFIDENCIAL**

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Biogen Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda.

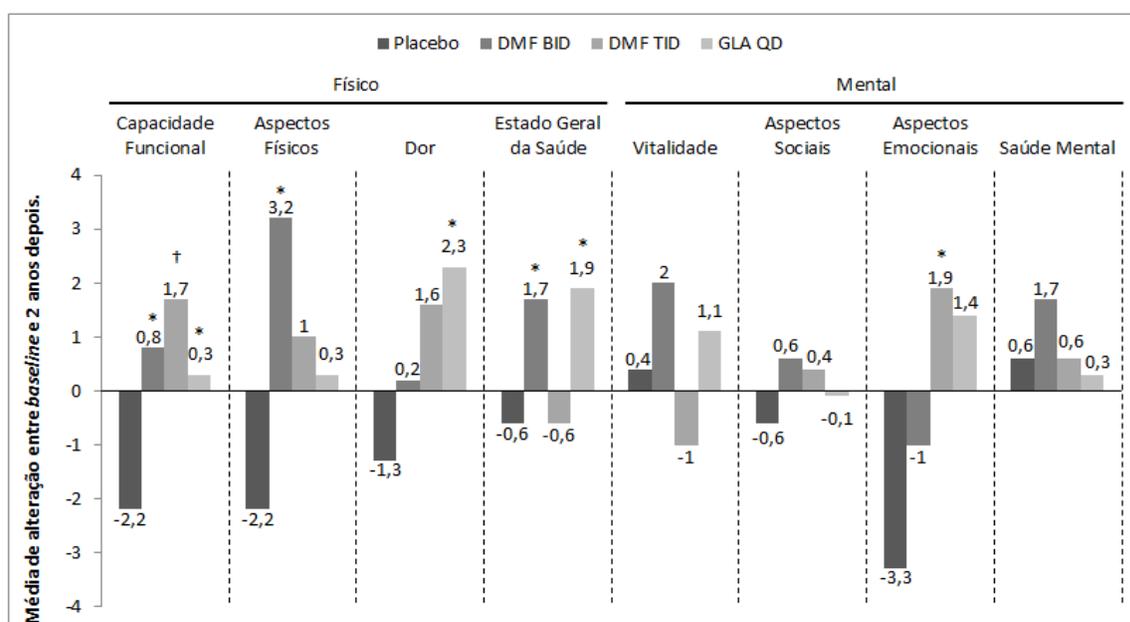
**Kita, 2014 (59)**

Kita e colaboradores (59) realizaram um estudo com o objetivo de avaliar o impacto do tratamento com DMF na qualidade de vida de pacientes com EMRR, dois anos após o início da intervenção.

Foram analisados os pacientes que participaram do estudo CONFIRM. Os instrumentos utilizados para avaliação da qualidade de vida foram os questionários SF-36 (em 1.343 pacientes) e o EuroQol 5D (EQ-5D, em 1.363 pacientes). A escala visual analógica (EVA) foi usada em 1.387 pacientes para analisar a impressão do paciente sobre o tratamento.

Antes da administração da intervenção, foi observado que os escores dos componentes físico e mental dos pacientes que participaram do estudo eram mais baixos do que a média da população geral. Além disso, pacientes com maior pontuação na EDSS apresentavam menor QV.

Em relação ao SF-36, na maioria de seus componentes foi demonstrada piora do resultado no grupo placebo e melhora nos demais pacientes, quando comparados os resultados do *baseline* e após 2 anos. Os resultados obtidos através do questionário SF-36 estão descritos na Figura 15.



**Figura 15. Variação média entre *baseline* e 2 anos depois, na subescala do SF-36 para DMF versus placebo. Kita, 2014 (59)**

\* p <0,05; † p <0,01 vs. placebo, com base em análise de covariância, ajustado para a região e *baseline* do SF-36 componente correspondente. SF-36: questionário Short Form-36; QD: uma vez ao dia; BID: duas vezes ao dia; TID: três vezes ao dia, GLA: glatirâmer.

Uma alta proporção de pacientes que receberam tratamentos ativos apresentaram melhora clinicamente significativa ( $\geq 5$  pontos) nos escores dos componentes físico e mental, quando comparados ao placebo (Tabela 16).

**Tabela 16. Pacientes com alteração de 5 pontos no SF-36 em 2 anos, em relação ao *baseline*. Kita, 2014. (59)**

	Placebo (n=363)	DMF 240 mg 2 vezes ao dia (n=359)	GLA 20 mg (n=350) 1 vez ao dia
<b>Pacientes avaliáveis, n</b>	344	341	330
<b>Componentes da Escala Física</b>			
<b>Melhora, n (%)</b>	66 (19,2)	75 (22,0)	73 (22,1)
<b>Estabilidade, n (%)</b>	196 (57,0)	200 (58,7)	191 (57,9)
<b>Piora, n (%)</b>	82 (23,8)	66 (19,4)	66 (20,0)
<b>Odds ratio (95% IC)<sup>a,b</sup></b>	–	1,22 (0,82; 1,82)	1,24 (0,83; 1,85)
<b>p valor<sup>b</sup></b>	–	0,3186	0,2936
<b>Componentes da Escala Mental</b>			
<b>Melhora, n (%)</b>	89 (25,9)	94 (27,6)	94 (28,5)
<b>Estabilidade, n (%)</b>	156 (45,3)	152 (44,6)	151 (45,8)
<b>Piora, n (%)</b>	99 (28,8)	95 (27,9)	85 (25,8)
<b>Odds ratio (95% IC)<sup>a,b</sup></b>	–	1,20 (0,80; 1,80)	1,22 (0,82; 1,83)
<b>p valor<sup>b</sup></b>	–	0,3660	0,3256

<sup>a</sup> Versus placebo; com base no modelo de regressão logística ordinal ajustado para a região e correspondente à pontuação do componente do SF-36 no *baseline*. <sup>b</sup> Probabilidade de melhora para estabilidade ou de melhora para piora. DMF: fumarato de dimetila; GLA: acetato de glatirâmer.

Adicionalmente, pacientes dos grupos de tratamento ativo reportaram sensação de bem estar significativamente melhor do que pacientes do grupo placebo. A variação média em dois anos em relação ao *baseline* para os escores da EVA foi significativamente melhor do que a do placebo para DMF BID e GLA ( $p=0,0003$  e  $p<0,0001$ , respectivamente).

Os resultados para EQ-5D nos quatro grupos de tratamento permaneceram estáveis ao longo do estudo.

O estudo concluiu que DMF apresentou benefícios de QVRS consistentes com as melhoras observadas em diferentes desfechos de eficácia.

**Miller, 2015 (60)**

Miller e colaboradores reportaram os efeitos do DMF em medidas de ressonância magnética observadas no estudo CONFIRM (57). Análises terciárias foram conduzidas para avaliar variações no volume cerebral e na razão de transferência de magnetização (RTM) de pacientes com EMRR. A coorte de ressonância magnética incluiu 681 pacientes, sendo 167 no grupo placebo, 169 no grupo DMF BID e 175 no grupo GLA. (60)

Comparado com o placebo, DMF BID reduziu número médio de novas lesões hiperintensas em T2 durante dois anos em 71% ( $p < 0,0001$ ). No grupo GLA, a redução relativa *versus* placebo ao longo de 2 anos foi de 54% ( $p < 0,0001$ ).

Para o mesmo período, DMF também reduziu o número médio de lesões hipointensas em T1 não intensificadas em 57% para BID na comparação *versus* placebo ( $p < 0,0001$ ), enquanto GLA apresentou uma média de redução de 41% ( $p = 0,0021$ ).

Lesões intensificadas por gadolínio foram significativamente reduzidas com DMF em seis meses, com uma redução relativa de 81% comparado ao placebo ( $p < 0,0001$ , para a redução na chance de ter mais lesões). A redução relativa com GLA neste ponto foi de 42% ( $p = 0,0201$ ). Em dois anos, a chance relativa de redução em relação ao placebo foi de 74% ( $p < 0,0001$ ) e 61% ( $p = 0,0003$ ), respectivamente.

Embora o estudo não tenha sido desenhado para avaliar a superioridade ou a não-inferioridade de DMF sobre GLA, reduções no número de lesões durante dois anos, quando comparado ao placebo, foram numericamente melhores em ambos os grupos do DMF do que no grupo GLA. Comparações diretas (*post hoc*) do efeito relativo de DMF BID *versus* GLA produziu uma razão de taxas de 0,64 (IC 95%: 0,46 a 0,88;  $p = 0,0068$ ) para lesões hiperintensas em T2 novas ou aumentadas, e 0,74 (IC 95%: 0,52 a 1,04,  $p = 0,0846$ ) para novas lesões hipointensas em T1 não intensificadas. O OR para as lesões intensificadas por gadolínio foi de 0,71 (IC 95%: 0,40 a 1,25) para BID comparado com GLA.

Uma redução no volume da lesão hiperintensa em T2 foi observada no primeiro ano com o tratamento com DMF, e foi mantida durante o estudo ( $p < 0,0001$  *versus* placebo). Em dois anos, o aumento no volume das lesões hipointensas em T1 foi atenuado com DMF quando comparado ao placebo ( $p = 0,0005$ ). Adicionalmente, o volume das lesões intensificadas por gadolínio também foi significativamente reduzido com DMF em comparação com placebo ( $p < 0,0001$ ) para o mesmo período. Para GLA também foram observados resultados significativos nas comparações com o placebo.

Em dois anos, a variação percentual no volume cerebral favoreceu DMF, mas não GLA, na comparação *versus* placebo, porém não foram observados resultados significativos (redução mediana de 30% para DMF BID [p=0,0645] e 2% para GLA [p=0,8802]). Para a RTM, também não foram observados resultados significativos para nenhuma das comparações em relação ao placebo.

Em resumo, DMF foi eficaz em reduzir o número e volume das lesões cerebrais, durante 2 anos em pacientes com EMRR.

### Dados de mundo real

#### Braune, 2018 (61)

Braune *et al.*, 2018 (61), avaliaram a efetividade de DMF em comparação com IFN, GLA, teriflunomida e fingolimode em pacientes com EMRR utilizando um escore de propensão de pareamento, com base na análise do registro *German NeuroTransData*.

Como desfecho primário avaliou-se o tempo até o primeiro surto. Desfechos secundários incluíram a taxa anualizada de surtos, proporção de pacientes livres de surtos em 12 e 24 meses, tempo até descontinuação da terapia e razões para descontinuação.

Os dados de *baseline* para o número de TMD previamente administradas para cada comparação pós pareamento estão apresentadas na Tabela 17.

**Tabela 17. Número prévio de terapia modificadora da doença no *baseline* para as coortes de DMF, IFN, GLA e teriflunomida pós-pareamento. Braune, 2018. (61)**

	DMF vs. IFN			DMF vs. GLA			DMF vs. teriflunomida		
	DMF (n=439)	IFN (n=439)	Valor de p	DMF (n=535)	GLA (n=535)	Valor de p	DMF (n=388)	TERI (n=388)	Valor de p
<b>Número de TMD prévia, %</b>									
<b>0</b>	74,7%	77%		60,9%	62,2%		36,1%	38,4%	
<b>1</b>	24,6%	22,6%	0,025	38,9%	37,6%	0,392	54,9%	53,6%	0,737
<b>2</b>	0,7%	0,5%		0,2%	0,2%		9,0%	8,0%	

TMD: terapia modificadora da doença, IFN: interferon; GLA: acetato de glatirâmer; TERI: teriflunomida.

De acordo com os resultados, a comparação entre DMF e IFN, GLA e teriflunomida indicou que o tempo até o primeiro surto foi significativamente menor com DMF na comparação *versus* IFN (HR: 0,592 [IC 95%: 0,414 a 0,847]; p=0,0041), *versus* GLA (HR: 0,646 [IC 95%: 0,469 a 0,889]; p=0,0073) e *versus* teriflunomida (HR: 0,564 [IC 95%: 0,363 a 0,875]; p=0,0107), sendo os mesmos resultados observados na curva de sobrevida de Kaplan-Meier.

Para todas as comparações observou-se um alta proporção de pacientes permaneceu livre de surtos na coorte DMF em 12 meses e 24 meses (Tabela 18).

**Tabela 18. Proporção de pacientes livres de surtos em 12 e 24 meses. Braune, 2018. (61)**

	DMF vs. IFN		DMF vs. GLA		DMF vs. teriflunomida	
	DMF (IC 95%)	IFN (IC 95%)	DMF (IC 95%)	GLA (IC 95%)	DMF (IC 95%)	TERI (IC 95%)
<b>12 meses</b>	83,5% (79,7 a 87,6)	76,5% (72,2 a 81,0)	82,7% (79,2 a 86,4)	75,3% (71,2 a 79,5)	86,8% (83,0 a 90,8)	79,0% (74,4 a 83,9)
<b>24 meses</b>	77% (72,2 a 82,1)	61% (55,5 a 67,1)	76,3% (71,9 a 80,9)	64,3% (59,3 a 69,6)	81,4% (76,6 a 86,5)	69,1% (63,2 a 75,5)

IFN: interferon; GLA: acetato de glatirâmer; TERI: teriflunomida, IC: intervalo de confiança.

Adicionalmente, a taxa anualizada de surto foi significativamente menor para DMF resultando em uma razão de taxas de 0,706 (IC 95%: 0,530 a 0,939;  $p=0,017$ ) *versus* IFN, 0,760 (IC 95%: 0,589 a 0,981;  $p=0,035$ ) *versus* GLA e 0,546 (IC 95%: 0,387 a 0,771;  $p=0,001$ ) *versus* teriflunomida.

O tempo para descontinuação da terapia não apresentou diferença entre DMF e nenhum dos comparadores avaliados.

O resultados apresentados indicam que DMF apresentou resultados significativamente melhores aos observados para IFN, GLA e teriflunomida em relação aos surtos, em um cenário de mundo real.

#### Nicholas, 2018 (62)

Nicholas *et al.*, 2018 (62), desenvolveram um estudo retrospectivo que entre outros objetivos avaliou a taxa anualizada de surtos para pacientes com EM que não receberam TMD no ano anterior e que iniciaram o uso de DMF, IFN- $\beta$ , GLA, teriflunomida ou fingolimode na prática clínica. Serão descritos apenas os resultados para os agentes de interesse.

Dados de janeiro de 2012 a Junho de 2015 da *Truven MarketScan Commercial Claims Database* foram avaliados retrospectivamente. Dos pacientes incluídos, 34,5% receberam DMF, 23,1% IFN- $\beta$ , 29,9% GLA, 5,4% teriflunomida e 7,1% fingolimode.

De acordo com os resultados, a taxa anualizada de surtos não ajustada para o ano anterior à data *index* variou de 0,31 para GLA até 0,43 para DMF (Figura 16). Redução significativa na taxa anualizada de surtos não ajustada foi observada no grupo DMF (redução de 0,14;  $p<0,0001$ ), enquanto as reduções no período pós-*index* para pacientes das coortes IFN- $\beta$ , GLA e teriflunomida não foram significativas ( $p=0,5940$ ,  $p=0,3748$  e  $p=0,7822$ , respectivamente).

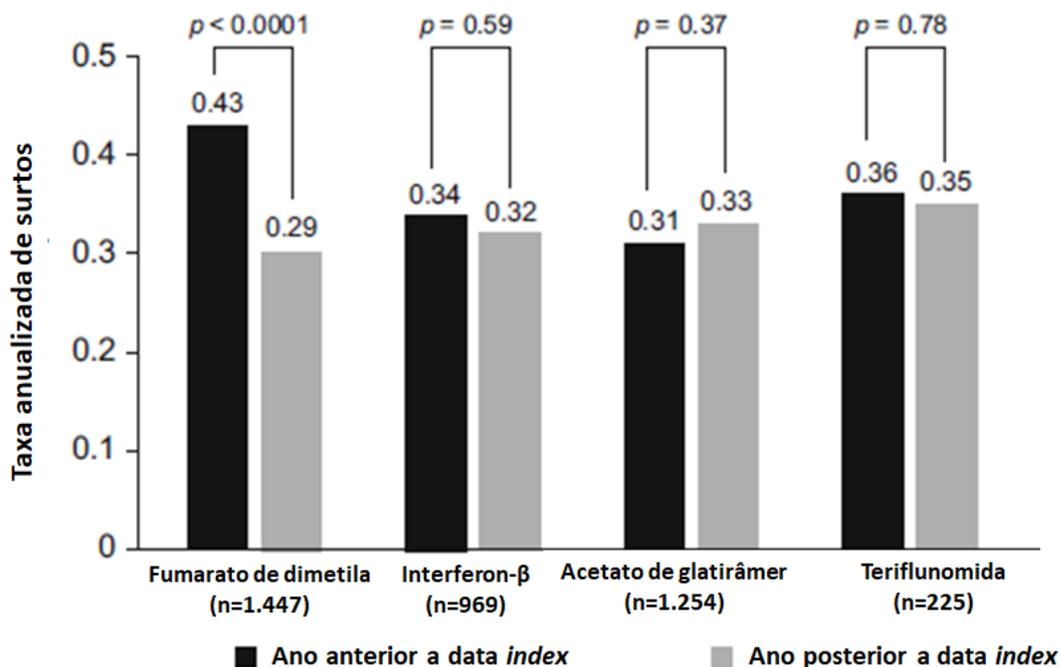


Figura 16. Taxa anualizada de surto para 1 ano antes e depois da data *index* para pacientes com esclerose múltipla e sem exposição à TMD durante o ano anterior ao da data *index*. Nicholas, 2018. (62)

A análise de regressão diferenças em diferenças para a taxa anualizada de surtos não ajustada indicou que a variação neste desfecho em um ano após o início da TMD *versus* o ano anterior foi significativamente melhor para a coorte DMF na comparação com as coortes IFN- $\beta$  ( $p < 0,001$ ), GLA ( $p < 0,0001$ ) e teriflunomida ( $p < 0,05$ ). Os resultados foram semelhantes quando a análise foi ajustada para fatores de confundimento.

A taxa anualizada de surtos no primeiro ano após o início da terapia foi ajustada para as diferenças nas características do *baseline* utilizando uma regressão de Poisson, e comparado para cada terapia em relação ao DMF. A razão de taxa de incidência ajustada para a comparação com DMF foi de 1,23 (1,06 a 1,43) para IFN- $\beta$ , 1,27 (1,10 a 1,46) para GLA e 1,28 (1,00 a 1,63) para teriflunomida. Observou-se que a razão de taxa de incidência ajustada foi significativamente maior nas coortes IFN- $\beta$ , GLA e teriflunomida do que para DMF ( $p < 0,05$  para todas as comparações).

Os resultados dessa análise comparativa de mundo real indicaram que a redução na taxa anualizada de surtos durante o período *pós-index* foi significativamente melhor para a coorte DMF do que para IFN- $\beta$ , GLA e teriflunomida.

### 5.5.3 Estudo publicado após período de busca – Buron, 2019 (65)

Em março de 2019, após o período de busca realizado para revisão sistemática de literatura, mas anteriormente à submissão deste dossiê de avaliação de tecnologia de saúde, foi publicado um

estudo de mundo real que comparou fumarato de dimetila a teriflunomida nos seguintes desfechos: taxa anualizada de surtos, tempo para primeiro surto, tempo para piora da incapacidade confirmada em seus meses e incidência cumulativa de descontinuação ou troca do tratamento por eventos adversos ou por atividade clínica ou radiológica (“*breakthrough*”).

O estudo foi realizado por meio de análise de registro nacional dinamarquês, que possui informações dos pacientes atendidos pelo sistema público de saúde deste país, sistema este com acesso universal. Foram incluídos na análise 1.469 pacientes em uso de teriflunomida e 767 pacientes que receberam fumarato de dimetila.

As taxas anualizadas de surto calculadas foram de 0,20 (IC 95%: 0,17-0,22) e 0,11 (IC 95%: 0,09-0,14) para teriflunomida e fumarato de dimetila, respectivamente, anteriormente da aplicação de regressão binomial e 0,16 (IC 95%: 0,13-0,20) e 0,09 (IC 95%: 0,07-0,12) para teriflunomida e fumarato de dimetila, respectivamente. Foi observada diferença estatisticamente significativa na análise de tempo para primeiro surto, com superioridade do fumarato de dimetila. Uma proporção numericamente superior de pacientes em uso de teriflunomida teve piora confirmada na incapacidade (sem diferença estatisticamente significativa). Não houve diferença entre os grupos no desfecho de descontinuação por eventos adversos, mas houve maior incidência de descontinuação por atividade da doença no grupo utilizando teriflunomida.

#### 5.5.4 Análise da qualidade da evidência

A classificação da qualidade da evidência é feita por desfecho, conforme detalhado na tabela abaixo:

**Tabela 19. Classificação da qualidade da evidência.**

Desfecho	Classificação
Taxa anualizada de surtos	( ) Alta (x) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa
Progressão da incapacidade confirmada em 3 ou 6 meses	( ) Alta (x) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa
Piora da incapacidade em 24 ou 36 meses	( ) Alta ( ) Moderada (x) Baixa ( ) Muito baixa
Proporção de pacientes com novos surtos	( ) Alta (x) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa
Tempo até o primeiro surto	( ) Alta (x) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa
Desfechos de ressonância magnética	( ) Alta (x) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa
Segurança (eventos adversos e eventos adversos sérios)	( ) Alta (x) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa
Descontinuação devido à eventos adversos	( ) Alta (x) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa
Mortalidade	( ) Alta (x) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa

---

**Qualidade de vida**

( ) Alta (x) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa

---

### 5.5.5 Resumo das principais características, relevância e limitações dos estudos incluídos.

Tabela 20. Estudos incluídos para análise (revisões sistemáticas).

Autor, data	Lucchetta, 2018 (51)	Tramacere, 2015 (53)	Zhu, 2015 (54)	Zagmutt, 2015 (56)	Hutchinson, 2014 (56)	Hamidi, 2017 (52)
País onde estudo foi realizado	-	-	-	-	-	-
Desenho	Metanálise em rede.	Metanálise em rede.	Revisão sistemática.	Revisão sistemática com comparação mista de tratamentos.	Revisão sistemática	Metanálise em rede.
População	Pacientes adultos com EMRR.	Pacientes com EMRR.	Pacientes adultos com EMRR.	Pacientes adultos com EMRR.	Pacientes adultos com EM (onde ≥ 80% era portador de EMRR)	Pacientes adultos com EMRR.
Intervenção e comparadores	DMF, fingolimode, GLA, IFN-β 1a, IFN-β 1b, natalizumabe, ocrelizumabe, teriflunomida, alentuzumabe, cladribina, daclizumabe, pegIFN, rituximabe e placebo. <sup>1</sup>	Betapeginterferona 1a, IFN-β 1a, IFN-β 1b, GLA, teriflunomida, natalizumabe, mitoxantrona, fingolimode, DMF, alentuzumabe, daclizumabe, laquinimode, azatioprina e imunoglobulinas. <sup>1</sup>	DMF, GLA e placebo.	DMF, GLA, teriflunomida e placebo.	DMF, IFN-β, GLA, fingolimode, natalizumabe e teriflunomida. <sup>1</sup>	Alentuzumabe, DMF, fingolimode, GLA, IFN-β 1a (Avonex e Rebif), IFN-β 1b (Betaferon e Extavia), peg IFN-β 1a, natalizumabe e teriflunomida. <sup>1</sup>
Desfechos	Taxa anualizada de surtos, progressão confirmada da incapacidade em 12 semanas, progressão confirmada da incapacidade em 24 semanas e descontinuação por eventos adversos.	<b>Primários:</b> Proporção de pacientes que apresentaram novos surtos ao longo de 12, 24 ou 36 meses após a randomização ou ao final do estudo, progressão da incapacidade ao longo de 24 ou 36 meses após a randomização ou ao final do estudo e aceitabilidade (descontinuação do tratamento devido a EAs). <b>Secundários:</b> número de total de EASs.	Proporção de pacientes com surtos, proporção de pacientes com piora na EDSS, taxa anual de surtos, redução do número de lesões intensificadas por gadolínio e redução no volume na lesão em T2.	EAs totais.	Taxa anualizada de surtos, progressão da incapacidade e EAs mais comuns.	Surtos clínicos, progressão da incapacidade, mortalidade, EASs e DEAs.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Biogen Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda.

<p><b>Resultados</b></p>	<p><u>Taxa anualizada de surtos:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>DMF vs. IFN-β 1a 44 mcg: HR: 0,70 (ICr 95%: 0,58 a 0,85)</li> <li>DMF vs. IFN-β 1a 30 mcg HR: 0,57 (ICr 95%: 0,48 a 0,67)</li> <li>DMF vs. GLA 20 mg: HR: 0,70 (ICr 95%: 0,60 a 0,82)</li> <li>DMF vs. GLA 40 mg: HR: 0,73 (ICr 95%: 0,59 a 0,91)</li> <li>DMF vs. teriflunomida: HR: 0,70 (ICr 95%: 0,56 a 0,87)</li> </ul> <p><u>Progressão confirmada da incapacidade em 12 semanas:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>DMF vs. IFN-β 1a 44 mcg: HR: 0,99 (ICr 95%: 0,53 a 1,90)</li> <li>DMF vs. IFN-β 1a 30 mcg HR: 0,84 (ICr 95%: 0,52 a 1,40)</li> <li>DMF vs. GLA 20 mg: HR: 0,74 (ICr 95%: 0,54 a 1,00)</li> </ul> <p><u>Progressão da incapacidade confirmada em 24 semanas</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>DMF vs. IFN-β 1a 44 mcg: HR: 0,70 (ICr 95%: 0,39 a 1,20)</li> <li>DMF vs. IFN-β 1a 30 mcg HR: 0,65 (ICr 95%: 0,37 a 1,10)</li> <li>DMF vs. GLA 20 mg: HR: 0,76 (ICr 95%: 0,46 a 1,20)</li> <li>DMF vs. GLA 40 mg: HR: 0,45 (ICr 95%: 0,21 a 0,91)</li> </ul> <p><u>DEAs em 96 semanas</u></p>	<p>Surtos (12 e 24 meses) – <i>Risk Ratio</i> (IC 95%):</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>DMF vs.</th> <th>Surtos 12 meses</th> <th>Surtos 24 meses</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Betaseron</td> <td>0,79 (0,44 a 1,45)</td> <td>0,96 (0,84 a 1,09)*</td> </tr> <tr> <td>Avonex</td> <td>0,84 (0,66 a 1,07)</td> <td>0,97 (0,84 a 1,12)</td> </tr> <tr> <td>IFN-β</td> <td>0,74 (0,42 a 1,31)</td> <td>1,00 (0,63 a 1,61)*</td> </tr> <tr> <td>Rebif</td> <td>0,90 (0,71 a 1,12)</td> <td>0,96 (0,84 a 1,11)*</td> </tr> <tr> <td>GLA</td> <td>0,98 (0,79 a 1,20)</td> <td>0,93 (0,83 a 1,05)*</td> </tr> <tr> <td>Teri</td> <td>0,92 (0,73 a 1,17)</td> <td>0,99 (0,83 a 1,19)*</td> </tr> </tbody> </table> <p>* resultados para comparador vs. DMF.</p> <p>Progressão (24 meses) – <i>Risk Ratio</i> (IC 95%):</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>DMF vs.</th> <th>Progressão (24 meses)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Betaseron</td> <td>0,99 (0,78 a 1,26)*</td> </tr> <tr> <td>Avonex</td> <td>0,85 (0,66 a 1,10)</td> </tr> <tr> <td>IFN-β</td> <td>0,95 (0,38 a 2,40)</td> </tr> <tr> <td>Rebif</td> <td>0,93 (0,71 a 1,20)</td> </tr> <tr> <td>GLA</td> <td>0,96 (0,78 a 1,19)*</td> </tr> <tr> <td>Teriflunomida</td> <td>0,91 (0,68 a 1,22)</td> </tr> </tbody> </table> <p>* resultados para comparador vs. DMF.</p> <p>Descontinuação devido a EAs (24 meses)- <i>Risk Ratio</i> (IC 95%):</p>	DMF vs.	Surtos 12 meses	Surtos 24 meses	Betaseron	0,79 (0,44 a 1,45)	0,96 (0,84 a 1,09)*	Avonex	0,84 (0,66 a 1,07)	0,97 (0,84 a 1,12)	IFN-β	0,74 (0,42 a 1,31)	1,00 (0,63 a 1,61)*	Rebif	0,90 (0,71 a 1,12)	0,96 (0,84 a 1,11)*	GLA	0,98 (0,79 a 1,20)	0,93 (0,83 a 1,05)*	Teri	0,92 (0,73 a 1,17)	0,99 (0,83 a 1,19)*	DMF vs.	Progressão (24 meses)	Betaseron	0,99 (0,78 a 1,26)*	Avonex	0,85 (0,66 a 1,10)	IFN-β	0,95 (0,38 a 2,40)	Rebif	0,93 (0,71 a 1,20)	GLA	0,96 (0,78 a 1,19)*	Teriflunomida	0,91 (0,68 a 1,22)	<p>Não houve diferença em comparação aos pacientes que receberam DMF BID e GLA para a proporção de pacientes que apresentaram ao menos um surto.</p> <p>Não houve diferença significativa na redução do número de pacientes com agravamento no EDSS para DMF BID comparado com GLA. Houve uma redução no número de lesões realçadas por gadolínio.</p>	<p>Pacientes em uso de GLA apresentaram significativamente menos EAs em relação ao DMF 240 mg BID (OR: 2,67; IC 95%: 1,18 a 5,26; [pOR]: 98,7%) e teriflunomida 14 mg (OR: 3,03; IC 95%: 0,87 a 7,53; pOR: 96,4%);</p> <p>Para DMF não foram observadas diferenças significativas em relação à teriflunomida 14 mg na avaliação do IC 95%:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>BID: OR: 1,20; IC 95%: 0,38 a 2,85; pOR: 53,8%</li> </ul>	<p>DMF foi capaz de reduzir significativamente a taxa anualizada de surtos em comparação aos tratamentos com IFN- β, GLA e teriflunomida.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Vs. IFN- β: razão de taxas: 0,760 (IC 95%: 0,639-0,904)</li> <li>Vs. GLA: razão de taxas: 0,795 (IC 95%: 0,668-0,947)</li> <li>Vs. teriflunomida 14 mg: razão de taxas: 0,775 (IC 95%: 0,614-0,979)</li> </ul> <p>DMF foi numericamente mais eficaz em relação a progressão da incapacidade em comparação aos demais comparadores avaliados.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Vs. IFN- β: HR: 0,818 (IC 95%: 0,549-1,218)</li> <li>Vs. GLA: HR: 0,758 (IC 95%: 0,507-1,131)</li> <li>Vs. teriflunomida 14 mg: HR: 0,828 (IC 95%: 0,505-1,356)</li> </ul> <p>De uma maneira geral DMF apresentou melhor perfil de segurança.</p>	<p><u>Taxa anualizada de surtos:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>DMF vs. IFN-β 1a 22 mcg: RR: 0,72 (IC 95%: 0,56 a 0,93)</li> <li>DMF vs. IFN-β 1a 30 mcg: RR: 0,61 (IC 95%: 0,49 a 0,75)</li> <li>DMF vs. IFN-β 1a 44 mcg: RR: 0,78 (IC 95%: 0,63 a 0,97)</li> <li>DMF vs. GLA 20 mg: RR: 0,77 (IC 95%: 0,63 a 0,93)</li> <li>DMF vs. GLA 40 mg: RR: 0,76 (IC 95%: 0,57 a 1,01)</li> </ul> <p><u>Teriflunomida vs. DMF: RR: 1,33 (IC 95%: 1,06 a 1,68)</u></p> <p><u>Progressão da incapacidade:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>DMF vs. IFN-β 1a 22 mcg: RR: 0,77 (IC 95%: 0,5 a 1,17)</li> <li>DMF vs. IFN-β 1a 30 mcg: RR: 0,81 (IC 95%: 0,58 a 1,13)</li> <li>DMF vs. IFN-β 1a 44 mcg: RR: 0,84 (IC 95%: 0,58 a 1,2)</li> <li>DMF vs. GLA 20 mg: RR: 0,83 (IC 95%: 0,61 a 1,15)</li> <li>DMF vs. GLA 40 mg: -</li> </ul> <p><u>Teriflunomida vs. DMF: RR: 1,13 (IC 95%: 0,72 a 1,76)</u></p> <p><u>DEAs:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>DMF vs. IFN-β 1a 22 mcg: RR: 0,74 (IC 95%: 0,19 a 2,73)</li> <li>DMF vs. IFN-β 1a 30 mcg: RR: 0,94 (IC 95%: 0,47 a 1,82)</li> </ul>
DMF vs.	Surtos 12 meses	Surtos 24 meses																																							
Betaseron	0,79 (0,44 a 1,45)	0,96 (0,84 a 1,09)*																																							
Avonex	0,84 (0,66 a 1,07)	0,97 (0,84 a 1,12)																																							
IFN-β	0,74 (0,42 a 1,31)	1,00 (0,63 a 1,61)*																																							
Rebif	0,90 (0,71 a 1,12)	0,96 (0,84 a 1,11)*																																							
GLA	0,98 (0,79 a 1,20)	0,93 (0,83 a 1,05)*																																							
Teri	0,92 (0,73 a 1,17)	0,99 (0,83 a 1,19)*																																							
DMF vs.	Progressão (24 meses)																																								
Betaseron	0,99 (0,78 a 1,26)*																																								
Avonex	0,85 (0,66 a 1,10)																																								
IFN-β	0,95 (0,38 a 2,40)																																								
Rebif	0,93 (0,71 a 1,20)																																								
GLA	0,96 (0,78 a 1,19)*																																								
Teriflunomida	0,91 (0,68 a 1,22)																																								

	<ul style="list-style-type: none"> <li>DMF vs. IFN-β 1a 44 mcg: RR: 0,72 (ICr 95%: 0,22 a 1,80)</li> <li>DMF vs. IFN-β 1a 30 mcg: RR: 0,99 (ICr 95%: 0,39 a 2,60)</li> <li>DMF vs. GLA 20 mg: RR: 0,93 (ICr 95%: 0,37 a 1,70)</li> </ul>	<table border="1"> <thead> <tr> <th>DMF vs.</th> <th>Progressão (24 meses)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Betaseron</td> <td>1,38 (0,70 a 2,72)*</td> </tr> <tr> <td>Avonex</td> <td>0,87 (0,51 a 1,50)</td> </tr> <tr> <td>IFN-β</td> <td>0,48 (0,05 a 4,53)</td> </tr> <tr> <td>Rebif</td> <td>0,78 (0,43 a 1,43)</td> </tr> <tr> <td>GLA</td> <td>0,96 (0,68 a 1,35)</td> </tr> <tr> <td>Teriflunomida</td> <td>0,96 (0,60 a 1,53)</td> </tr> </tbody> </table> <p>* resultados para comparador vs. DMF.</p>	DMF vs.	Progressão (24 meses)	Betaseron	1,38 (0,70 a 2,72)*	Avonex	0,87 (0,51 a 1,50)	IFN-β	0,48 (0,05 a 4,53)	Rebif	0,78 (0,43 a 1,43)	GLA	0,96 (0,68 a 1,35)	Teriflunomida	0,96 (0,60 a 1,53)				<ul style="list-style-type: none"> <li>DMF vs. IFN-β 1a 44 mcg: RR: 0,56 (IC 95%: 0,27 a 1,15)</li> <li>DMF vs. GLA 20 mg: RR: 1,07 (IC 95%: 0,56 a 1,92)</li> <li>DMF vs. GLA 40 mg: RR: 0,5 (IC 95%: 0,14 a 1,64)</li> <li>Teriflunomida vs. DMF: RR: 1,23 (IC 95%: 0,61 a 2,54)</li> </ul> <p><u>EAS:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>DMF vs. IFN-β 1a 22 mcg: -</li> <li>DMF vs. IFN-β 1a 30 mcg: RR: 1,05 (IC 95%: 0,63 a 1,72)</li> <li>DMF vs. IFN-β 1a 44 mcg: RR: 0,94 (IC 95%: 0,51 a 1,71)</li> <li>DMF vs. GLA 20 mg: RR: 1,04 (IC 95%: 0,65 a 1,63)</li> <li>DMF vs. GLA 40 mg: RR: 0,82 (IC 95%: 0,36 a 1,81)</li> <li>Teriflunomida vs. DMF: RR: 1,32 (IC 95%: 0,17 a 2,21)</li> </ul> <p><u>Mortalidade:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>DMF vs. IFN-β 1a 22 mcg: RR: 0,32 (IC 95%: 0,01 a 14,89)</li> <li>DMF vs. IFN-β 1a 30 mcg: RR: 0,24 (IC 95%: 0,01 a 4,56)</li> <li>DMF vs. IFN-β 1a 44 mcg: RR: 0,51 (IC 95%: 0,02 a 16,38)</li> <li>DMF vs. GLA 20 mg: RR: 0,57 (IC 95%: 0,03 a 7,89)</li> </ul>
DMF vs.	Progressão (24 meses)																			
Betaseron	1,38 (0,70 a 2,72)*																			
Avonex	0,87 (0,51 a 1,50)																			
IFN-β	0,48 (0,05 a 4,53)																			
Rebif	0,78 (0,43 a 1,43)																			
GLA	0,96 (0,68 a 1,35)																			
Teriflunomida	0,96 (0,60 a 1,53)																			

Autor, data	Lucchetta, 2018 (51)	Tramacere, 2015 (53)	Zhu, 2015 (54)	Zagmutt, 2015 (56)	Hutchinson, 2014 (56)	Hamidi, 2017 (52)
						<ul style="list-style-type: none"> <li>DMF vs. GLA 40 mg: RR: 6,69 (IC 95%:0,06 a 7441)</li> <li>Teriflunomida vs. DMF: RR: 1,88 (IC 95%: 0,02 a 147,7)</li> </ul>
<b>Limitações</b>	Apresenta diferenças nos períodos de avaliação dos desfechos; comparações com populações virgens de tratamento e pacientes previamente tratados; desfechos de qualidade de vida ausentes, descritos de forma precária ou mensurados de forma heterogênea.	Os autores julgaram a confiança na estimativa para surtos em 24 meses como moderada para fumarato de dimetila, enquanto para progressão da incapacidade em 24 meses esta variou de baixa a muito baixa.  As informações para EAS foram consideradas insuficientes, devido ao baixo número de eventos observados durante o curto período de duração dos estudos incluídos.	Tempo de acompanhamento do estudo.	Tempo de acompanhamento do estudo que não permitiu a avaliação de EAs raros.  Estudo considerou apenas EAs totais.	Nenhum ensaio clínico detectou diferença estatisticamente significativa em relação aos resultados de segurança entre os braços de tratamento, ausência de comparações “ <i>head-to-head</i> ” do DMF com outros agentes usados para o tratamento da EMRR e heterogeneidade causada pela inclusão de estudos muito antigos.	Ausência de dados para o desfecho de hospitalização.
<b>Nível de evidência/ Grau de recomendação</b>	1A/A	1A/A	1A/A	1A/A	1A/A	1A/A

\*Foram considerados apenas os resultados referentes aos comparadores de interesse. BID: duas vezes ao dia; DMF: fumarato de dimetila; EA: evento adverso; EAS: evento adverso sério; EMRR: esclerose múltipla remitente recorrente; EDSS: escala expandida de estado de incapacidade; GLA: acetato de glatirâmer; OR: *odds ratio*; pOR: probabilidade de OR ≥ 1; IC: intervalo de confiança; ICr: intervalo de credibilidade; HR: *hazard ratio*; RR: risco relativo.

**CONFIDENCIAL**

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Biogen Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda.

**Tabela 21. Estudos incluídos para análise.**

Autor, data	CONFIRM (57–60)	Braune, 2018 (61)	Nicholas, 2018 (62)
<b>País onde estudo foi realizado</b>	Austrália, Belarus, Bélgica, Bósnia Herzegovina, Bulgária, Canadá, Costa Rica, Croácia, República Checa, Estônia, França, República da Macedônia, Alemanha, Grécia, Índia, Irlanda, Israel, Látvia, México, Moldávia, Nova Zelândia, Polônia, Romênia, Sérvia, Eslováquia, Espanha, Ucrânia, Estados Unidos.	Alemanha.	Estados Unidos.
<b>Desenho</b>	Ensaio clínico de fase III, randomizado, multicêntrico, duplo-cego.	Observacional.	Observacional.
<b>População</b>	Pacientes adultos com EMRR.	Pacientes com EMRR (registro <i>German NeuroTransData</i> ).	Pacientes com EM ( <i>Truven MarketScan Commercial Claims Databases</i> )
<b>Intervenção e comparadores</b>	DMF, GLA e placebo.	DMF, IFN, GLA e teriflunomida.	DMF, IFN, GLA, teriflunomida e fingolimode.
<b>Desfechos</b>	Taxa anualizada de surtos, número de novas lesões novas ou aumentadas em T2, progressão da incapacidade, comparação de riscos e benefícios relativos do DMF, QVRS e desfechos de RM.	Tempo até o primeiro surto, taxa anualizada de surtos, proporção de pacientes livres de surtos em 12 e 24 meses, tempo até descontinuação da terapia e razões para descontinuação.	Taxa anualizada de surtos.

**CONFIDENCIAL**

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Biogen Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda.

Autor, data	CONFIRM (57–60)	Braune, 2018 (61)	Nicholas, 2018 (62)
<b>Resultados</b>	<p><b>Eficácia:</b></p> <p>A frequência de surtos diminuiu significativamente com o uso de DMF BID, com uma taxa anualizada de surtos de 0,22. A taxa anualizada de surtos com GLA foi de 0,29.</p> <p>Na população virgem de tratamento com TMD, a taxa anualizada de surtos estimada foi 0,201 (IC 95% 0,145 a 0,280) no grupo que recebeu DMF BID e 0,242 (IC 95%: 0,177 a 0,331) no grupo que recebeu GLA.</p> <p>Para a progressão da incapacidade não foram observados resultados estatisticamente significativos quando comparado ao placebo para nenhum dos agentes avaliados.</p> <p>Em uma comparação <i>post hoc</i> de DMF <i>versus</i> GLA, não foram observadas diferenças significativas entre os tratamentos, exceto para lesões hiperintensas em T2 (novas ou aumentadas).</p> <p>A avaliação de desfechos de RM indicou que reduções no número de lesões durante dois anos, quando comparado ao placebo, foram numericamente melhores em DMF do que no grupo GLA.</p> <p><b>Segurança:</b></p> <p>Os EAs mais frequentes em relação ao DMF foram rubor, eventos gastrointestinais infecções do trato respiratório superior e eritema.</p> <p><b>Qualidade de vida:</b></p> <p>SF 36: Na maioria de seus componentes foi demonstrada piora do resultado no grupo placebo e melhora nos demais pacientes, quando comparados os resultados do baseline e após 2 anos.</p> <p>EQ-5D: Os resultados nos quatro grupos de tratamento permaneceram estáveis ao longo do estudo.</p> <p>EVA: A variação média em dois anos em relação ao baseline para os escores da EVA foi significativamente melhor do que a do placebo para DMF e GLA.</p>	<p>Comparação entre DMF e IFN, GLA e teriflunomida indicou que o tempo até o primeiro surto foi significativamente menor com DMF, sendo os mesmos resultados observados na curva de sobrevivência de Kaplan-Meier:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>versus</i> IFN: HR: 0,592 (IC 95%: 0,414 a 0,847); p=0,0041</li> <li>• <i>versus</i> GLA: HR: 0,646 (IC 95%: 0,469 a 0,889); p=0,0073</li> <li>• <i>versus</i> teriflunomida: HR: 0,564 (IC 95%: 0,363 a 0,875); p=0,0107</li> </ul> <p>Para todas as comparações observou-se um alta proporção de pacientes permaneceu livre de surtos na coorte DMF em 12 meses e 24 meses;</p> <p>A taxa anualizada de surto foi significativamente menor para DMF. Razão de taxas:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>versus</i> IFN: 0,706 (IC 95%: 0,530 a 0,939; p=0,017)</li> <li>• <i>versus</i> GLA: 0,760 (IC 95%: 0,589 a 0,981; p=0,035)</li> <li>• <i>versus</i> teriflunomida: 0,546 (IC 95%: 0,387 a 0,771; p=0,001)</li> </ul> <p>O tempo para descontinuação da terapia não apresentou diferença entre DMF e nenhum dos comparadores avaliados.</p>	<p>Redução significativa na taxa anualizada de surtos não ajustada foi observada no grupo DMF (redução de 0,14; p&lt;0,0001), enquanto as reduções no período pós-<i>index</i> para pacientes das coortes IFN-β, GLA e teriflunomida não foram significativas (p=0,5940, p=0,3748 e p=0,7822, respectivamente).</p> <p>A análise de regressão diferenças em diferenças para a taxa anualizada de surtos não ajustada indicou que a variação neste desfecho em um ano após o início da TMD <i>versus</i> o ano anterior foi significativamente melhor para a coorte DMF na comparação com as coortes IFN-β (p&lt;0,001), GLA (p&lt;0,0001) e teriflunomida (p&lt;0,05).</p> <p>A razão de taxa de incidência ajustada foi significativamente maior nas coortes IFN-β, GLA e teriflunomida do que para DMF (p&lt;0,05 para todas as comparações).</p>
<b>Limitações</b>	<p>Desfechos exploratórios de QV.</p> <p>Utilização de questionários genéricos para avaliação da QV como SF-36 e EQ-5D.</p>	-	<p>Estudo retrospectivo com utilização de base de dados administrativa.</p> <p>Utilização de algoritmo para estimativa da taxa de surtos, o que pode subestimar a incidência geral de surtos.</p>

Autor, data	CONFIRM (57–60)	Braune, 2018 (61)	Nicholas, 2018 (62)
Nível de evidência/ Grau de recomendação	1B/A	2B/B	2B/B

BID: duas vezes ao dia; DMF: fumarato de dimetila; EA: evento adverso; EM: esclerose múltipla; EMRR: esclerose múltipla remitente recorrente; EDSS: escala expandida de estado de incapacidade; EVA; escala visual analógica; GLA: acetato de glatirâmer; IFN: interferon; RM: ressonância magnética; RTM: razão de transferência magnética; QV: qualidade de vida.

**CONFIDENCIAL**

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Biogen Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda.

## 5.6 Outras evidências científicas

Foram descritas separadamente nessa seção evidências científicas encontradas durante a busca que foram publicadas em mídia não recomendável pela Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde (66), incluindo publicações como pôster, apresentações em congresso e estudos realizados por agências de ATS durante avaliação de incorporação de medicamentos, além de estudos que não apresentavam os comparadores de interesse. Tais estudos são considerados apenas como fonte de informação adicional.

### Gold, 2015 (67)

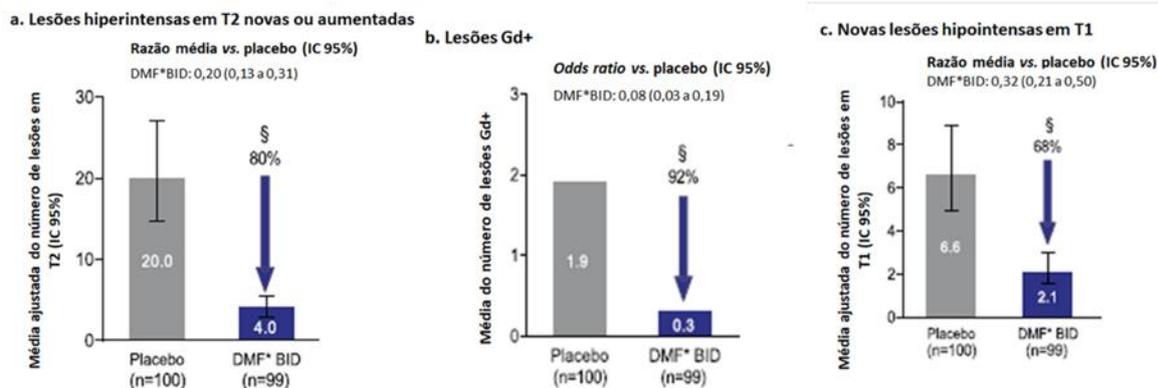
Gold *et al.*, 2015 (67), desenvolveram uma análise *post hoc* dos dados integrados dos estudos DEFINE e CONFIRM (57,63) com o objetivo de avaliar o perfil de DMF em pacientes recém diagnosticados com EMRR, dentro de um ano antes da entrada no estudo e que eram *naïve* para o tratamento com TMDs.

A população ITT incluiu 2.301 pacientes, dos quais 678 eram recém diagnosticados (sendo 332 do estudo DEFINE e 346 do estudo CONFIRM [n=223 pacientes no braço placebo, 221 no braço DMF BID]). A proporção de pacientes que completou o estudo foi de 85% para o grupo placebo e 78% para DMF BID.

Os resultados de eficácia indicaram que a frequência de surtos foi significativamente reduzida com o tratamento com DMF. A taxa anualizada de surtos em dois anos foi de 0,38 para o braço placebo, 0,17 para DMF BID, representando uma redução relativa de 56% ( $p < 0,0001$  *versus* placebo). Adicionalmente, o risco de surtos foi reduzido com DMF na comparação com placebo, a proporção de pacientes com surtos em dois anos foi de 0,42 (placebo) e 0,21, (DMF) respectivamente, representando uma redução relativa de 54% ( $p < 0,0001$  *versus* placebo).

O risco de progressão da incapacidade sustentada em 12 semanas ao longo de dois anos também foi significativamente reduzido com DMF na comparação com placebo (proporção de pacientes com este desfecho: 0,23 grupo placebo e 0,07 DMF BID, reduções relativas de 71% [BID;  $p < 0,0001$  *versus* placebo]).

Desfechos de RM também foram significativamente reduzidos com o tratamento com DMF ao longo de dois anos (**Figura 17**).



IC: intervalo de confiança; Gd+: intensificadas por gadolínio; §:  $p < 0,0001$  versus placebo. **Figura 17. Desfechos de ressonância magnética em dois anos. Gold, 2015. (67)**

Com relação à segurança, a incidência global de EAs foi similar entre o grupo placebo (92%) e DMF BID (97%). A incidência global de EAs que levaram à descontinuação foi de 5% e 12%, respectivamente.

Com base nos resultados observa-se forte evidência da eficácia do tratamento com DMF em pacientes recém diagnosticados com EMRR.

#### Havrdova, 2015 (68) – NEDA (abstract)

A avaliação do NEDA<sup>1</sup> para pacientes recém diagnosticados na análise integrada dos estudos DEFINE e CONFIRM (57,63) indicou que, em dois anos, a proporção de pacientes com NEDA foi significativamente maior no grupo DMF em comparação com placebo (NEDA clínico: 76,9% versus 52%, respectivamente [OR: 3,42; IC 95%: 2,24 a 5,21;  $p < 0,0001$ ], NEDA RM: 31% versus 14%, respectivamente [OR: 2,84; IC 95%: 1,26 a 6,39;  $p = 0,0118$ ]). O mesmo foi observado

<sup>1</sup> NEDA clínico: ausência de surtos e progressão da incapacidade confirmada em 12 semanas; NEDA radiológico: ausência de lesões hiperintensas em T2 novas ou aumentadas e lesões intensificadas por gadolínio (n= 100 placebo e n=99 DMF BID); NEDA global: combinação de NEDA clínico e NEDA ressonância magnética.

na avaliação do NEDA global (24,1% *versus* 9,7%, respectivamente [OR: 3,38; IC 95%: 1,36 a 8,43; p=0,0089]).

Os resultados indicam que o tratamento precoce com DMF apresentou benefícios na avaliação do NEDA.

**Phillips, 2016 (69) – desfecho composto de incapacidade (*abstract*)**

A avaliação de um desfecho composto de incapacidade<sup>2</sup> indicou que, em pacientes recém diagnosticados com EMRR e que participaram dos estudos pivotaes DEFINE e CONFIRM, indicou que, comparado ao placebo no ano dois, o DMF reduziu significativamente o risco do desfecho composto de progressão da incapacidade confirmada em 12 semanas (HR: 0,68 [IC 95%: 0,49 a 0,94] e 24 semanas (HR: 0,56 [IC 95%: 0,37 a 0,84]), representando reduções de 32% (p=0,0198) e 44% (p=0,0053), respectivamente.

Conclui-se que o DMF apresentou reduções significativas na avaliação do desfecho composto de incapacidade na comparação com placebo em pacientes com EMRR recém diagnosticados.

**Gold, 2016 (70)**

Gold *et al.*, 2016 (70), publicaram os resultados em seis anos da análise *post hoc* do acompanhamento dos pacientes recém diagnosticados dos estudos CONFIRM, DEFINE e ENDORSE<sup>3</sup> (57,63).

De acordo com os resultados, a população recém diagnosticada incluiu 144 pacientes que foram continuamente tratados com DMF BID em todos os estudos (DMF/DMF) e 85 tratados com placebo por dois anos seguido de quatro anos de DMF BID no estudo ENDORSE (PBO/DMF).

---

<sup>2</sup> Definido pela primeira ocorrência de piora em relação ao *baseline* de qualquer um dos seguintes parâmetros: aumento de  $\geq 1$  ou  $\geq 1,5$  pontos no escore EDSS ( $>0$  ou 0, respectivamente); ou  $\geq 20\%$  no Timed 25-Foot Walk (T25FW), 9-Hole Peg Test (9HPT) ou *Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT)*; ou  $\geq 10$  letras no *Visual Function Test (VFT)*, confirmado nas semanas 12 e 24.

<sup>3</sup> Foram incluídos os pacientes que participaram e completaram 1 dos 2 anos dos estudos.

Os resultados de eficácia indicaram que o tratamento com DMF reduziu significativamente a frequência de surtos. Ao longo dos seis anos de duração do estudo, a taxa anualizada de surtos cumulativa foi numericamente menor em pacientes que receberam tratamento contínuo com DMF BID (DMF/DMF) (0,137 [IC 95%: 0,101 a 0,186] e 0,168 [IC 95%: 0,113 a 0,252] para DMF/DMF e PBO/DMF, respectivamente). A razão de taxas foi de 0,81 (IC 95%: 0,51 a 1,31), correspondendo a uma redução de 19% no risco ( $p=0,3988$ ).

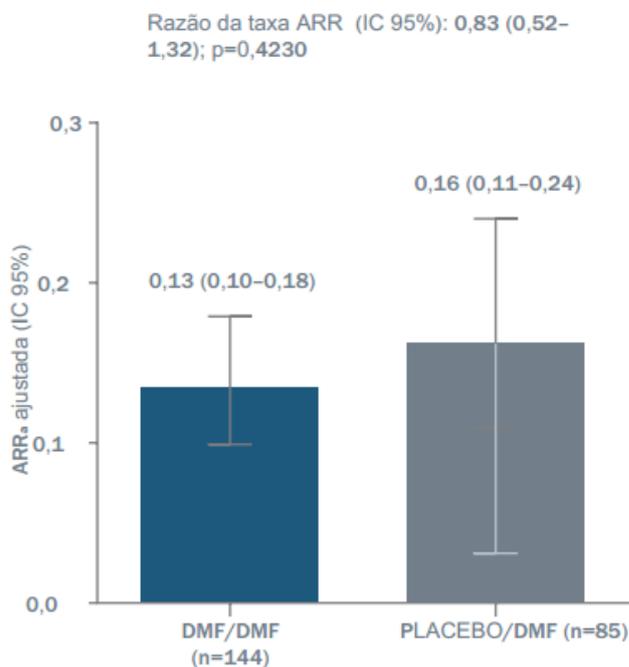
Adicionalmente, o risco de progressão da incapacidade confirmada em 24 semanas ao longo de seis anos foi substancialmente reduzido com o uso contínuo de DMF versus PBO/DMF (proporção de pacientes: 15,7% [IC 95%: 10,3% a 23,7%] *versus* 24,3% (15,9% a 36,2%); HR: 0,51 [IC 95%: 0,27 a 0,97];  $p=0,0397$ ), representando uma redução de 49% do risco para o grupo DMF/DMF em comparação ao grupo PBO/DMF.

O perfil de segurança indicou que a incidência de EAs foi similar entre os grupos (94% PBO/DMF e 92% DMF/DMF). A descontinuação por EAs foi observada em 9% dos pacientes do grupo DMF/DMF e 18% do grupo PBO/DMF.

O estudo conclui que, após seis anos de seguimento, DMF apresentou resultados clínicos sustentados em pacientes recentemente diagnosticados, sugerindo os benefícios do início precoce do tratamento com este agente nesta população.

#### **Gold, 2016 (71) – 7 anos (abstract)**

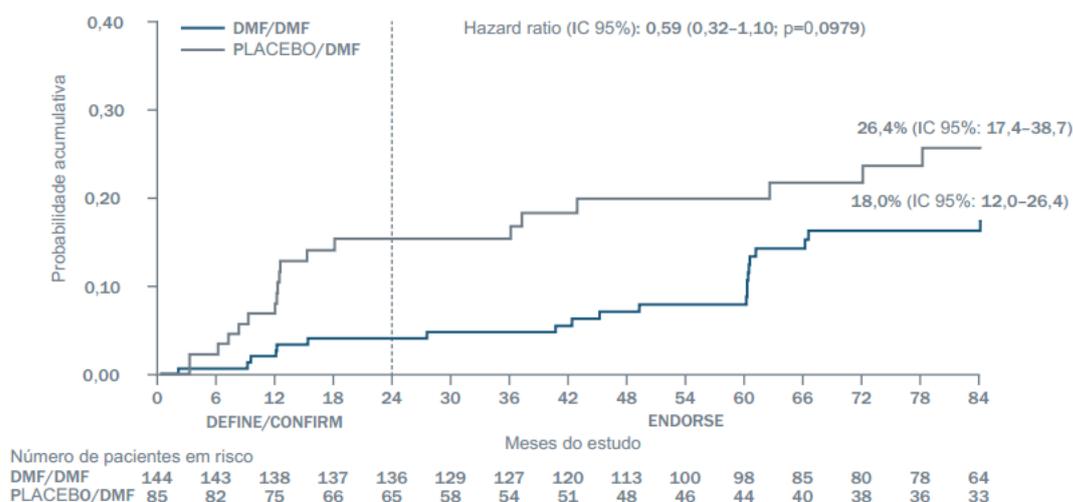
No ano sete, a taxa anualizada de surtos permaneceu baixa para ambos grupos de tratamento (Figura 18). A taxa anualizada de surtos (IC 95%) para pacientes com tratamento contínuo com DMF (DMF/DMF) foi de 0,13 (0,10–0,18) e para pacientes em tratamento com placebo/DMF foi de 0,16 (0,11–0,24). Nos pacientes placebo/DMF observou-se uma redução do risco relativo de 61% nos anos 0–2 quando comparado com os anos 3–7 ( $p<0,0001$ ).



**Figura 18. ARR no ano 7 dos estudos DEFINE/CONFIRM (ano 5 do estudo ENDORSE). Gold, 2016. (71)**

ARR: taxa anualizada de surtos; DMF: fumarato de dimetila; IC: intervalo de confiança. <sup>a</sup>: baseado na regressão binomial negativa, ajustados para um escore na *Baseline Expanded Disability Status Scale* ( $\leq 2,0$  versus  $>2,0$ ). Idade no *baseline* ( $<40$  versus  $\geq 40$  anos), região e número de surtos em um ano antes da entrada nos estudos DEFINE/CONFIRM.

Adicionalmente, a proporção estimada de pacientes com progressão da incapacidade confirmada na semana 24 foi de 18,0% para os pacientes DMF/DMF e 26,4% para os pacientes placebo/DMF (Figura 19).



**Figura 19. Proporção de pacientes com progressão da incapacidade confirmada na semana 24 avaliada pelo *Expanded Disability Status Score* no ano 7 em pacientes recém-diagnosticados. Gold, 2016. (71)**

DMF: fumarato de dimetila; IC: intervalo de confiança. <sup>a</sup>: progressão da incapacidade confirmada foi definida como um aumento  $\geq 1,0$  ponto no EDSS do EDSS no *baseline*  $\geq 1,0$  confirmado por 24 semanas ou um aumento  $\geq 1,5$  ponto no EDSS do EDSS no *baseline* de 0 confirmado por 24 semanas. Pacientes foram censurados se eles interromperam o tratamento ou alteraram o tratamento para um medicamento alternativo sem uma progressão.

Ao longo dos sete anos, 54,9% dos pacientes DMF/DMF e 48,2% dos pacientes placebo/DMF permaneceram com *status* livre de atividade clínica da doença (ausência de surtos e progressão da incapacidade confirmada em 24 semanas; Tabela 22).

**Tabela 22. *Status* livre de atividade da doença ao longo de sete anos. Gold, 2016. (71)**

	DMF/DMF (n=144)	Placebo/DMF (n=85)
Ausência de surtos (%)	61,8	55,3
Ausência de progressão da incapacidade confirmada na semana 24 (%)	85,4	77,6
Sem atividade clínica da doença (%)	54,9	48,2

DMF: fumarato de dimetila de liberação controlada.

O estudo concluiu que a taxa anualizada de surtos e progressão da incapacidade confirmada em 24 semanas permaneceu baixa em pacientes recentemente diagnosticados com EMRR tratados com DMF ao longo de sete anos. Nos pacientes placebo/DMF, a taxa anualizada de surtos foi significativamente reduzida após a mudança do tratamento para DMF.

**Gold, 2018 (72) – 9 anos (abstract)**

Em aproximadamente nove anos (mediana de 8,6 anos) de análise, observou-se que 50% dos pacientes do grupo DMF/DMF (72/144) e 45% do grupo PBO/DMF (38/85) permaneciam em tratamento.

Ao longo desse período, a taxa anualizada de surtos ajustada foi de 0,14 (IC 95%: 0,10 a 0,18) para DMF/DMF e 0,15 (0,10 a 0,23) para PBO/DMF (razão de taxas de 0,36 [IC 95%: 0,23 a 0,55];  $p < 0,0001$ ).

A proporção de pacientes com  $EDSS \leq 3,5$  foi de 50/54 (93%) e 26/28 (93%) no ano nove para DMF/DMF e PBO/DMF, respectivamente.

De acordo com os resultados observados, a maioria dos pacientes permaneceram no estudo com  $EDSS \leq 3,5$  ao longo dos nove anos de seguimento. Observou-se ainda que a taxa anualizada de surtos permaneceu baixa entre os pacientes recém diagnosticados.

**Giles, 2018 (73):**

Análise *post hoc* interina do estudo observacional de cinco anos (em andamento) ESTEEM, que tem como objetivo avaliar a efetividade e segurança de DMF em pacientes virgens de tratamento ou que foram tratados dentro de três anos do diagnóstico, ou tratados apenas com uma terapia prévia IFN/GLA.

A taxa anualizada de surtos não ajustada para os 12 meses anteriores ao tratamento com DMF *versus* 24 meses após o início da terapia foi de 1,12 (IC 95%: 1,07 a 1,17) *versus* 0,17 (IC 95%: 0,14 a 0,21) ( $p < 0,0001$ ), representando uma taxa 85% menor em pacientes recém diagnosticados ( $n=770$ ). Para a população geral ( $n=3.075$ ) os resultados foram de 0,80 (IC 95%: 0,78 a 0,83) *versus* 0,15 (IC 95%: 0,14 a 0,16) ( $p < 0,0001$ ), enquanto para pacientes com EM precoce ( $n=1.291$ ) os resultados foram de 1,03 (IC 95%: 0,99 a 1,08) *versus* 0,17 (IC 95%: 0,14 a 0,19) ( $p < 0,0001$ ).

Após o tratamento com DMF, a taxa anualizada de surtos em dois anos foi significativamente menor na comparação *versus* o ano anterior, incluindo a avaliação de pacientes recém diagnosticados (virgens de tratamento com TMD e que iniciaram  $DMF \leq 1$  ano do diagnóstico).

**Berger, 2017 (74):**

Análise *post hoc* do estudo PROTEC com o objetivo de avaliar a efetividade de DMF na taxa anualizada de surtos no subgrupo de pacientes recém diagnosticados com EMRR (diagnóstico de EM  $\leq 1$  ano antes da entrada no estudo e virgem de tratamento com as terapias aprovadas) ou pacientes com EM precoce (escore EDSS no *baseline*  $\leq 3,5$ ,  $\leq 1$  surto no último ano ou ambos).

De acordo com os resultados, para pacientes recém diagnosticados (n=184), a taxa anualizada de surto não ajustada para os 12 meses anteriores ao tratamento com DMF foi de 1,13 (IC 95%: 1,04 a 1,23) e para os 12 meses após o início do tratamento foi de 0,18 (IC 95%: 0,13 a 0,26). Para pacientes com EM precoce (n= 173 escore EDSS no *baseline*  $\leq 3,5$ , n= 145  $\leq 1$  surto no último ano e n= 138 ambos) os resultados foram: 1,12 (IC 95%: 1,02 a 1,22) *versus* 0,17 (IC 95%: 0,12 a 0,26), 0,84 (IC 95%: 0,78 a 0,90) *versus* 0,14 (IC 95%: 0,09 a 0,23) e 0,84 (IC 95%: 0,78 a 0,90) *versus* 0,14 (IC 95%: 0,08 a 0,23), respectivamente, representando reduções de 84%, 83% e 83%, respectivamente.

O estudo conclui que DMF foi associado com uma menor taxa anualizada de surto tanto em pacientes recém diagnosticados quanto pacientes classificados como EM precoce.

**Sattarnehad, 2017 (75):**

Análise do estudo CLIMB com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança de DMF *versus* IFN- $\beta$  1a. Como desfecho primário foi considerado a proporção de pacientes com pelo menos um surto clínico dentro de três a 15 meses após o início do tratamento. A taxa anualizada de surtos, proporção de pacientes com lesões em T2 novas ou aumentadas por gadolínio e proporção de pacientes que alcançaram NEDA foram os desfechos secundários.

Ao total, 319 pacientes foram incluídos (n=91 para IFN- $\beta$  e n=228 para DMF). As características do *baseline* foram comparáveis entre os grupos exceto para idade, duração da doença, número de tratamentos prévios, sendo esses maiores e a taxa de surtos menor no ano anterior para DMF.

De acordo com os resultados, a proporção de pacientes com surto clínico (25% *versus* 9%; OR: 1,82;  $p=0,0002$ ) ou com novas lesões em RM (31% *versus* 9%; OR: 2,43;  $p<0,0001$ ) em 15 meses foi maior para IFN- $\beta$ . Adicionalmente, a taxa anualizada de surtos também foi maior para esse grupo (0,31 *versus* 0,1; OR: 3,05;  $p=0,0002$ ). Para o *status* NEDA em 15 meses, 85% dos pacientes do grupo DMF alcançaram esse *status* (*versus* 55% para IFN- $\beta$  1a;  $p<0,0001$ ).

O estudo conclui que DMF foi associado com menor atividade clínica e radiológica da doença na comparação com IFN- $\beta$  1a.

**Chan, 2017 (76):**

Dados de mundo real do estudo EFFECT (estudo observacional retrospectivo), referente a avaliação de efetividade de DMF comparado com GLA em pacientes com EMRR em 12 meses.

Como critérios de inclusão foram considerados pacientes com  $\geq 18$  anos, com diagnóstico de EMRR, *naïve* ou previamente tratados com uma TMD (IFN ou GLA, sendo pacientes do braço GLA permitidos apenas ao uso prévio de IFN).

Ao todo foram incluídos 826 pacientes tratados com DMF e 1.064 tratados com GLA, sendo 816 e 1.042 incluídos na análise completa, respectivamente. Em 12 meses, 14% dos pacientes tratados com DMF e 20% dos tratados com GLA haviam descontinuado o tratamento, sendo a razão primária a tolerabilidade em ambos os grupos (9% para cada).

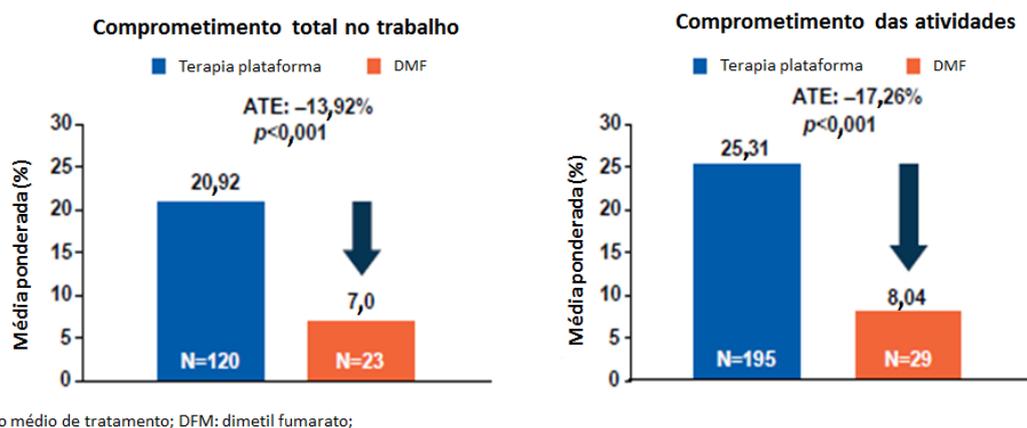
Na análise completa, a proporção estimada de pacientes tratados com DMF que apresentaram surtos em 12 meses foi de 11,6% comparado com 20,8% para GLA (HR: 0,71 [IC 95%: 0,54 a 0,95]), representando uma redução significativa de 29% ( $p=0,0195$ ). Em 12 meses após o início do tratamento, a taxa anualizada de surtos ajustada foi de 0,66 (IC 95%: 0,50 a 0,87), representando uma redução significativa de 34% ( $p=0,0033$ ) para DMF *versus* GLA.

O estudo conclui que, ao longo de 12 meses, o tratamento com DMF quando comparado com GLA foi associado a uma proporção significativamente maior de pacientes livre de surtos, além de menor taxa anualizada de surtos.

Iyer, 2016 (77):

Estudo de mundo real com o objetivo de comparar a perda de produtividade em pacientes com EMRR que iniciaram o tratamento com DMF *versus* IFN- $\beta$  e GLA (terapia de plataforma).

De acordo com os resultados, a perda de produtividade no trabalho (medida pelo questionário *Work Productivity and Activity Impairment* - WPAI: MS) foi significativamente menor em pacientes que utilizaram DMF quando comparado aos pacientes que receberam a terapia de plataforma (7% *versus* 20,92%; efeito médio de tratamento [ATE]: -13,92%;  $p < 0,001$ ). Resultado semelhante foi observado para o comprometimento das atividades (Figura 20).



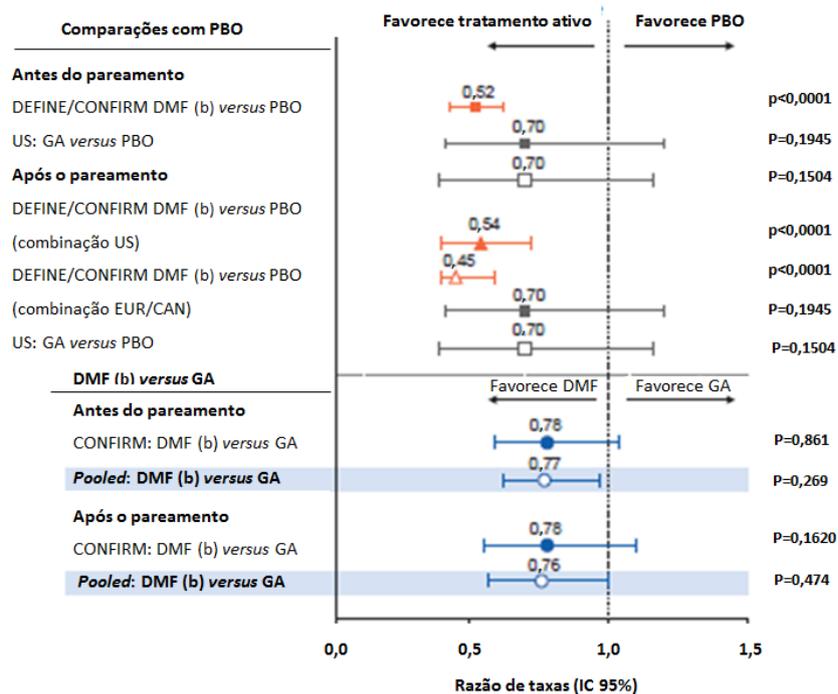
**Figura 20. Perda de produtividade no trabalho e comprometimento das atividades. Iyer, 2016. (77)**

Adicionalmente, também foram observadas taxas significativamente menores de absenteísmo (0% *versus* 2,06%, respectivamente; ATE: -2,06%;  $p = 0,012$ ) e presenteísmo (6,45% *versus* 19,45%, respectivamente; ATE: -12,97%;  $p < 0,001$ ) com o uso do DMF em comparação com terapias de plataforma.

Chan, 2016 (78):

Levando-se em conta possíveis diferenças entre os estudos clínicos independentes utilizados durante as análises de comparação indireta, Chan e colaboradores (78) conduziram uma comparação ajustando características individuais dos pacientes incluídos nos estudos DEFINE e CONFIRM (57,63) com aquelas de três estudos multicêntricos fase 3 envolvendo o GLA.

Os dados referentes as características basais dos estudos DEFINE e CONFIRM (57,63) (como idade, gênero, tempo até diagnóstico, escore de EDSS, número de surtos nos últimos 12 meses, entre outros), foram ajustados aqueles reportados nos pacientes dos estudos de GLA com objetivo de obter-se homogeneidade entre os grupos comparados. Após os ajustes, os resultados comparativos entre o DMF e o GLA mostram uma redução significativa na taxa anualizada de surtos favorecendo DMF (razão de taxas: 0,76; IC 95%: 0,56 a 1,00;  $p=0,0474$ ) (Figura 21).



Razão de taxas <1 indica uma melhora no desfecho para DMF em relação a GA, DMF em relação ao PBO ou GA em relação ao PBO. (b) DMF: também conhecido como DMF gastro-resistente. Dados da comparação DEFINE/CONFIRM versus BEYOND não foram apresentados, pois a ARR ajustada para PBO não estava disponível para o estudo BEYOND. Na comparação direta, somente os dados do DMF BID e PBO foram utilizados. O valor de p do GA versus PBO foi baseado no SE da razão de taxas do GA versus PBO. DMF: fumarato de dimetilila; GA: acetato de glitiramer; BID: duas vezes ao dia

Figura 21. Taxa anualizada de surtos em 2 anos. Chan, 2016. (78)

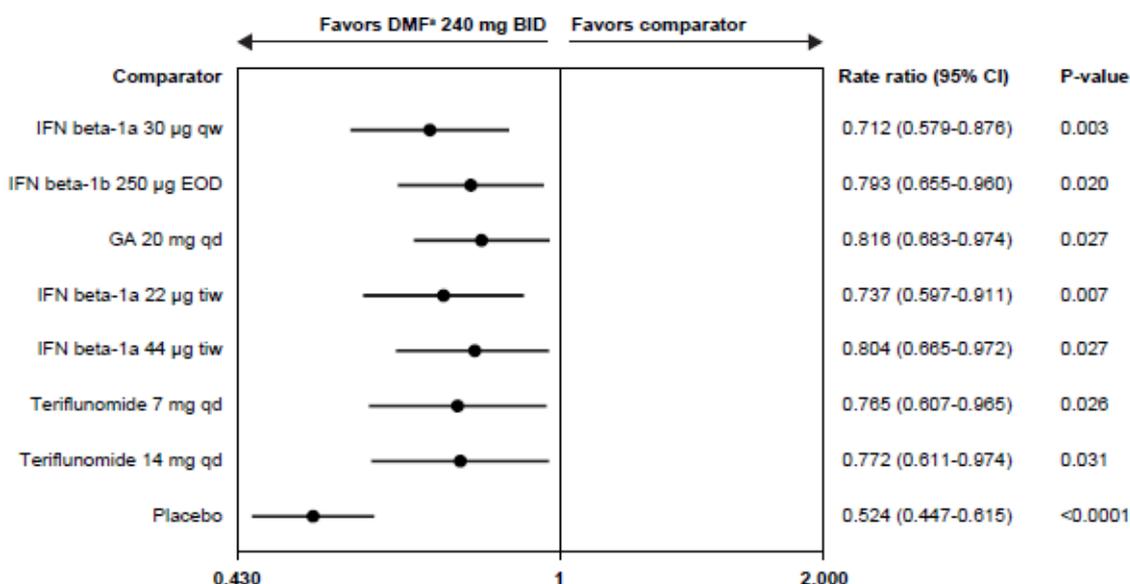
**Fox, 2015 (79):**

Fox *et al.*, 2015 (79), conduziram um estudo com o objetivo de comparar a eficácia, segurança e tolerabilidade de DMF com outros TMDs em pacientes com EMRR virgens de tratamento, em uma revisão sistemática e comparação mista de tratamento.

Foi conduzida uma revisão sistemática a fim de identificar todos os ensaios clínicos randomizados que tenham avaliado a eficácia e a segurança de TMDs de primeira linha aprovadas nos EUA e na Europa para o tratamento de EMRR.

As comparações mistas de tratamento foram realizadas para comparar a eficácia e a segurança de DMF 240 mg duas vezes ao dia *versus* os seguintes agentes: acetato de glatirâmer 20 mg uma vez ao dia, IFN-β 1a 22 µg três vezes na semana ou 44 µg três vezes na semana ou 30 µg uma vez por semana, IFN-β 1b 250 µg dia sim dia não, teriflunomida 7 mg uma vez ao dia ou 14 mg uma vez ao dia, e placebo.

De acordo com os resultados, DMF apresentou uma redução da taxa anualizada de surtos significativamente maior que todos os comparadores avaliados (Figura 22).



a DMF: fumarato de dimetila; IFN: interferon; GA: acetato de glatirâmer; IC: intervalo de confiança; BID: duas vezes ao dia; EOD: dias alternados; qd: uma vez ao dia; tiw: três vezes por semana.

**Figura 22. ARR para fumarato de dimetila 240 mg duas vezes ao dia *versus* comparadores. Fox, 2015. (79)**

O risco de progressão confirmada da incapacidade sustentada durante 3 meses foi significativamente menor com DMF 240 mg duas vezes ao dia *versus* teriflunomida e todos os demais comparadores avaliados ( $p < 0,03$  para todas as comparações, Tabela 23), enquanto o risco de progressão confirmada da incapacidade sustentada por 6 meses foi semelhante com DMF 240 mg duas vezes ao dia *versus* todos os comparadores avaliados ( $p > 0,05$  para todas as comparações, Tabela 23)

O risco de surto aos 24 meses foi significativamente menor com DMF 240 mg duas vezes ao dia *versus* teriflunomida e todos os demais comparadores avaliados ( $p < 0,02$  para todas as comparações, Tabela 23).

**Tabela 23. Progressão confirmada da incapacidade sustentada por 3 e 6 meses, e proporção de pacientes com surto em 24 meses para fumarato de dimetila duas vezes ao dia comparado com outros TMDs. Fox, 2015. (79)**

Comparação dos resultados da comparação mista de tratamento utilizando PROC GLIMMIX			
	Progressão confirmada da incapacidade sustentada por 3 meses HR <sup>a</sup> (IC 95%)	Progressão confirmada da incapacidade sustentada por 6 meses HR <sup>a</sup> (IC 95%)	Risco de surto em 24 meses RR <sup>a</sup> (IC 95%)
Betainterferona 1a 30 µg uma vez por semana	-	0,206 (0,014-3,100) p=0,211	0,549 (0,398-0,757) p=0,002
Betainterferona 1b 250 µg dias alternados	0,448 (0,288-0,696) p=0,016	0,503 (0,026-9,821) p=0,601	0,662 (0,499-0,877) p=0,009
Acetato de glatirâmer 20 mg uma vez ao dia	0,469 (0,330-0,668) p=0,012	0,501 (0,0208-8,825) p=0,587	0,670 (0,511-0,879) p=0,009
Betainterferona 1a 22 µg três vezes por semana	0,553 (0,392-0,779) p=0,018	-	0,640 (0,482-0,851) p=0,006
Betainterferona 1a 44 µg três vezes por semana	0,627 (0,443-0,890) p=0,029	0,510 (0,019-13,455) p=0,641	0,702 (0,530-0,930) p=0,019
Teriflunomida 7 mg uma vez ao dia	0,311 (0,210-0,460) p=0,006	-	-

<b>Teriflunomida 14 mg uma vez ao dia</b>	0,454 (0,297-0,694) p=0,015	-	-
<b>Placebo</b>	0,400 (0,294-0,545) p=0,006	0,262 (0,017-3,955) p=0,281	0,554 (0,427-0,717) p=0,001

IC: intervalo de confiança; TMD: terapia modificadora da doença; HR: *hazard ratio*. <sup>a</sup>HR/RR <1 é favorável para fumarato de dimetila 240 mg duas vezes ao dia; RR: *rate ratio*.

Para a segurança, em relação a outros TMDs de primeira linha, DMF 240 mg duas vezes ao dia foi comparável ou melhor em termos de risco anualizado para EAs incluindo aumento de alanina aminotransferase, artralgia, lombalgia, diarreia, depressão, fadiga, sintomas *flu-like*, cefaleia, influenza, leucopenia, náusea, dores nas extremidades, erupções cutâneas, reações no local de injeção, e infecções do trato urinário.

O estudo conclui que DMF apresentou perfil de eficácia favorável na comparação com todos os agentes avaliados para o tratamento de pacientes *naïve*. O perfil de segurança de DMF foi considerado favorável ou comparável aos dos demais agentes. Sendo assim, os resultados apresentados indicam que DMF é uma importante opção de tratamento para pacientes com EMRR virgens de tratamento.

#### Bar-Or, 2015 (80):

Avaliação da eficácia do DMF em longo prazo em pacientes dos estudos DEFINE, CONFIRM e ENDORSE que receberam tratamento prévio com IFN- $\beta$  ou GLA. De acordo com os resultados, as taxas anualizadas de surtos permaneceram baixas ao longo de cinco anos com o tratamento com DMF, tanto para pacientes ABCR-*naïve* quanto aqueles anteriormente tratados com ABCR (INF- $\beta$  ou GLA) (Tabela 24).

**Tabela 24. Resultados em longo prazo do tratamento com fumarato de dimetila. Bar-Or, 2015. (80)**

Subgrupos	DMF BID/BID	Placebo/DMF BID
<b>Naïve</b>	0,123 (0,097 a 0,157)	0,207 (0,152 a 0,283)
<b>1 ABCR</b>	0,171 (0,125 a 0,234)	0,256 (0,173 a 0,377)
<b>≥1 ABCR</b>	0,195 (0,151 a 0,252)	0,253 (0,181 a 0,353)

Os resultados observados demonstram que a taxa anualizada de surtos permaneceu baixa entre pacientes *naïve* ao longo de cinco anos de tratamento.

## 6 RECOMENDAÇÃO DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE REGULAÇÃO E ATS

Fumarato de dimetila foi aprovado pela ANVISA/MS sob o número de registro 1.6993.0004. Foi aprovado em 2013 pelo FDA para o tratamento de pacientes com EMRR, e em 2014 pela *European Medicines Agency* (EMA) sob o número de produto EMEA/H/C/002601. (81)

Em relação às recomendações por parte das agências de avaliação de tecnologia em saúde, foram encontrados relatórios que investigassem o tratamento da EMRR com DMF nas seguintes bases, com as respectivas conclusões:

- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (Canadá): Recomenda o uso de Tecfidera® (fumarato de dimetila) para o tratamento de pacientes com EMRR que falharam ou são contraindicados ao uso de IFN- $\beta$  e GLA. (82)
- *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE): Tecfidera® (fumarato de dimetila) é recomendado como um tratamento para pessoas com EMRR ativa, desde que não altamente ativa ou em rápida evolução para EMRR grave. (83)
- *Scottish Medicines Consortium (NHS Scotland)*, Escócia: reembolso de acordo com a bula, portanto, cobrindo pacientes virgens de tratamento;
- *The Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS)*, Austrália: reembolso conforme bula;
- *Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ)*, Canadá, Quebec: reembolso conforme bula.

## **7 PREÇO PROPOSTO**

Cápsulas de 120 mg: R\$ 12,22 por cápsula

Cápsulas de 240 mg: R\$ 24,44 por cápsula

## **8 AVALIAÇÃO ECONÔMICA**

### **8.1 Objetivo**

Realizar uma análise de custo-efetividade do fumarato de dimetila no tratamento da EMRR em pacientes em primeira linha de tratamento.

### **8.2 População-alvo**

Pacientes adultos com EMRR não tratados previamente.

### **8.3 Horizonte da análise**

O horizonte de tempo considerado na análise foi tempo de vida, sendo considerado um tempo de acompanhamento de 50 anos, com pacientes em idade inicial média de 38 anos, sendo aproximadamente 71% do sexo feminino. (57,63)

As características demográficas dos pacientes foram definidas de acordo com as características basais dos pacientes incluídos nos estudos DEFINE e COFIRM.

### **8.4 Perspectiva**

Foi adotada a perspectiva do SUS como fonte pagadora de serviços de saúde.

### **8.5 Comparadores**

A proposta de incorporação pretende posicionar o medicamento como uma alternativa de tratamento, em primeira linha, da EMRR. Desta forma, tem como comparadores para a avaliação econômica, àqueles propostos pelo PCDT vigente para EMRR. Conforme o PCDT, o tratamento deve ser iniciado com IFN- $\beta$  (1a ou 1b), GLA ou teriflunomida. (21)

Sendo assim, os comparadores selecionados são:

- IFN- $\beta$  1a 30 mcg intramuscular;
- IFN- $\beta$  1a 44\* mcg subcutâneo;
- IFN- $\beta$  1b 250 mcg subcutâneo;
- GLA;
- Teriflunomida.

\*IFN  $\beta$  1a 22 mcg não foi considerado como um comparador na análise por ser indicado apenas para pacientes que não toleram a dose de 44 mcg e para titulação de dose no início do tratamento (84)

A intervenção adotada no modelo econômico foi o fumarato de dimetila.

### **8.6 Taxa de desconto**

Uma taxa de desconto anual de 5% para custos e desfechos foi aplicada, de acordo com as recomendações das Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde, publicado pelo Ministério da Saúde. (85)

### **8.7 Desfechos considerados**

O desfecho de saúde considerado foi:

- Anos de vida ajustados por qualidade (AVAQ).

Os desfechos econômicos contemplados foram custos médicos diretos, considerando os custos com recursos médicos utilizados diretamente no tratamento do paciente, incluindo custos com medicamentos, monitoramento, manejo de EAs e surtos relacionados a EM.

### **8.8 Modelo econômico**

Um modelo de Markov foi desenvolvido em Microsoft Excel® (Microsoft Corporation, Redmond, WA), com o objetivo de simular a evolução natural da doença. Os dois principais desfechos relacionados a EMRR são a progressão da doença e a incidência de surtos relacionados a ela, sendo a redução destes desfechos o principal objetivo dos estudos em EM. Desta forma, este modelo busca representar os seguintes eventos:

- Incidência de surtos;

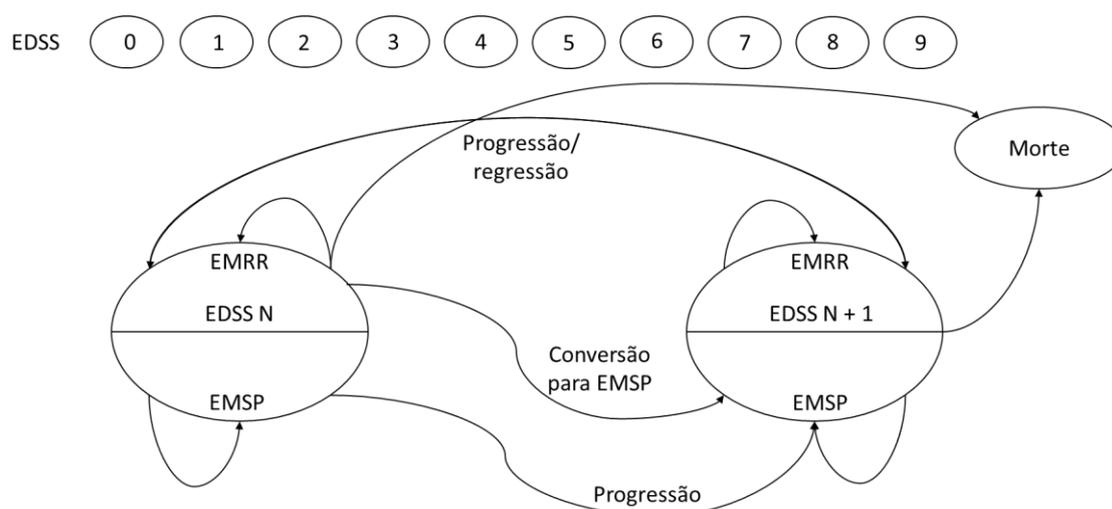
- Progressão da incapacidade;
- Evolução da EMRR para EMSP;
- Mortalidade;
- Incidência de EAs;
- Descontinuação do tratamento.

Os estados definidos para a matriz de transição foram definidos com base no escore de EDSS (EDSS 0-9), tanto para EMRR, quanto para EMSP, sendo todos os parâmetros que definem o modelo relacionados a esta escala.

Os pacientes iniciam o modelo distribuídos por EDSS de acordo com a distribuição de linha de base, conjugada, encontrada nos estudos DEFINE e CONFIRM (57,63). A cada ciclo do modelo, definido como anual, os pacientes podem permanecer no estado em que se encontram, regredir ou progredir seu EDSS em EMRR, descontinuar o tratamento, evoluir para EMSP, permanecer em EMRR ou EMSP ou vir a óbito. Para pacientes que progridem para EMSP, assume-se que não há possibilidade de melhora no EDSS, apenas manutenção ou progressão da incapacidade. A probabilidade de transição basal (para pacientes não tratados) foi definida de acordo com a história natural da doença e o efeito do tratamento, aplicado à linha de base, que permite a redução dos desfechos relacionados a EM. Pacientes que atingem um certo escore de EDSS ( $\geq 7$ ) (86) e aqueles que apresentam intolerância ao tratamento passam para um estado de não tratamento e continuam a evoluir pelos estados de EDSS de acordo com a história natural da doença. Assume-se que o tratamento não influencia diretamente a mortalidade dos pacientes, porém, seu efeito quanto a progressão da doença pode proporcionar um aumento na sobrevida, uma vez que a mortalidade é diretamente relacionada ao estado de EDSS.

Custos e valores de utilidade próprios são aplicados diretamente aos estados de EDSS no qual o modelo se baseia. Desta forma, pacientes em cada estado de EDSS receberão custos e valores de qualidade de vida adequados ao grau de comprometimento decorrente da doença em que se encontram.

A Figura 23 apresenta uma representação esquemática do modelo econômico do fumarato de dimetila.



EMRR: Esclerose múltipla recorrente-remitente; EMSP: Esclerose múltipla secundariamente progressiva; EDSS: Expanded disability status scale.

**Figura 23. Estrutura do modelo de Markov.**

## 8.9 Dados de eficácia

### 8.9.1 Características da população

Os dados demográficos da população modelada (idade média, distribuição de homens e mulheres e escore EDSS) foram definidas de acordo com dados conjugados, para a população ITT, dos estudos DEFINE e CONFIRM e estão apresentadas na Tabela 25 (57,63).

**Tabela 25. Características demográficas da população modelada. (57,63)**

Parâmetros (em linha de base)	Valor
Idade (anos)	38
% Homens (em EM-RR)	27%
<b>EDSS</b>	
0-0,5	5,1%
1-1,5	8,5%
2-2,5	34,1%
3-3,5	22,9%
4-4,5	20,6%

5-5,5	8,6%
6-6,5	0,1%
7-7,5	0,0%
8-8,5	0,0%
9-9,5	0,0%

### 8.9.2 História natural da doença

#### Transição entre estados de EDSS – EMRR

Para a parametrização das transições entre estados EDSS, em pacientes com EMRR, dados conjugados dos estudos DEFINE/CONFIRM foram combinados ao conjunto de dados do *British Columbia Multiple Sclerosis* (BCMS). Este banco de dados canadense foi estabelecido em 1980 e registra prospectivamente o EDSS dos pacientes acompanhados. Estima-se que 80% da população com EM, na Columbia Britânica, esteja representada neste conjunto de dados. (87)

A Tabela 26 apresenta a matriz de transição entre estados de EDSS para pacientes com EMRR.

**Tabela 26. Matriz de transição entre estados de EDSS – EMRR.**

EDSS*	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
0	31%	29%	31%	7%	2%	0%	0%	0%	0%	0%
1	18%	23%	42%	13%	4%	1%	1%	0%	0%	0%
2	6%	13%	48%	21%	9%	1%	2%	0%	0%	0%
3	2%	5%	27%	29%	21%	4%	12%	1%	0%	0%
4	0%	1%	11%	22%	35%	10%	17%	3%	1%	0%
5	0%	0%	3%	9%	25%	29%	27%	4%	2%	0%
6	0%	0%	0%	3%	3%	4%	74%	11%	4%	0%
7	0%	0%	0%	0%	1%	0%	12%	69%	16%	2%
8	0%	0%	0%	0%	0%	0%	2%	6%	90%	2%
9	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	1%	17%	82%

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

### Transição entre estados de EDSS – EMSP

A Tabela 27 apresenta a matriz de transição entre estados de EDSS para pacientes com EMSP, que reflete a história natural da doença e que não necessita de ajustes por tratamento prévio, uma vez que assume-se que o tratamento anterior não altera o curso da progressão da EMSP. Os dados foram derivados do *London Ontario Dataset*, banco de dados que reúne informações de pacientes com EM mantido pelo *London Health Sciences Centre-University Campus*, na cidade de London, Canadá. O banco de dados, criado em 1972, acompanha pacientes da região de Ontario, em visitas com intervalo de até 1 ano, presenciais ou por telefone. (88) O tempo mínimo de acompanhamento no banco de dados é de 16 anos.

**Tabela 27. Matriz de transição entre estados de EDSS – EMSP.**

EDSS*	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
0	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
1	0%	77%	15%	8%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
2	0%	0%	64%	27%	6%	2%	1%	0%	0%	0%
3	0%	0%	0%	63%	25%	8%	3%	0%	1%	0%
4	0%	0%	0%	0%	49%	35%	14%	1%	2%	0%
5	0%	0%	0%	0%	0%	63%	32%	2%	3%	0%
6	0%	0%	0%	0%	0%	0%	76%	19%	4%	0%
7	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	80%	19%	1%
8	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	93%	7%
9	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	100%

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

### Probabilidade de transição para EMSP por estado de EDSS

As probabilidades anuais de progressão de EMRR para EMSP foram obtidas do *London Ontario Dataset* e estão apresentadas na Tabela 28.

**Tabela 28. Probabilidade de transição para EMSP por EDSS.**

EDSS	Probabilidade
0	0,0%
1	0,3%
2	3,2%
3	11,7%
4	21,0%
5	29,9%
6	23,7%
7	25,4%
8	15,3%
9	100,0%

#### Efeito do tratamento

Os dados que representam o efeito relativo do tratamento, em relação a placebo, foram obtidos a partir da metanálise de rede conduzida por Fogarty e colegas (89). Os HR do fumarato de dimetila e de seus comparadores, em relação a placebo, foram aplicados multiplicativamente aos dados da história natural da doença apresentados previamente.

A Tabela 29 apresenta os valores de HR utilizados para cada uma das transições presentes no modelo econômico. Para placebo e para progressão na forma secundariamente progressiva, assumiu-se um *hazard ratio* de 1,00.

**Tabela 29. Efeitos do tratamento aplicados aos dados da história natural da doença. (89)**

Parâmetro	Fumarato de dimetila	IFN-β 1a 30 mcg	IFN-β 1a 44 mcg	IFN-β 1b 250 mcg	GLA	Teriflunomida
Progressão – EMRR	0,62	0,81	0,72	0,83	0,81	0,73
Progressão – EMSP	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00

<b>Progressão de EMRR para EMSP</b>	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
-------------------------------------	------	------	------	------	------	------

IFN-β: Betainterferona; GLA: acetato de glatirâmer; EMRR: Esclerose múltipla remitente-recorrente; EMSP: Esclerose múltipla secundariamente progressiva

### 8.9.3 Surtos relacionados a EM

O *London Ontario Dataset* não registra surtos ocorridos após 2 anos do início do acompanhamento. Dessa forma, não pode ser utilizado para a estimativa da taxa anualizada de surtos por estado de EDSS. Assim como em outras avaliações econômicas para EMRR, submetidos à CONITEC, a taxa anualizada de surtos por EDSS foi estimada a partir de dados do *UK MS Survey* combinado a dados de Patzold e colaboradores (1982). (90,91) Os dados utilizados no modelo econômico podem ser vistos na Tabela 30.

**Tabela 30. Taxa de surtos anualizada por EDSS (pacientes sem tratamento).**

EDSS	Probabilidade de surto
0	73%
1	74%
2	69%
3	72%
4	71%
5	60%
6	51%
7	50%
8	50%
9	50%

### Efeito do tratamento

Assim como para a história natural da doença, os efeitos relativos do tratamento, em relação a placebo, foram obtidos da metanálise conduzida por Fogarty e colegas (89). Os HR do fumarato de dimetila e seus comparadores, em relação a placebo, foram aplicados multiplicativamente aos dados da história natural da doença apresentados previamente.

A Tabela 31 apresenta os valores de HR utilizados para o cálculo da redução do número de surtos por paciente.

**Tabela 31. Efeitos do tratamento – Taxa de surtos. (89)**

Parâmetro	Fumarato de dimetila	IFN-β 1a 30 mcg	IFN-β 1a 44 mcg	IFN-β 1b 250 mcg	GLA	Teriflunomida
Taxa de surtos	0,50	0,85	0,67	0,67	0,65	0,67

IFN-β: Betainterferona; GLA: acetato de glatirâmer

#### 8.9.4 Descontinuação do tratamento

Definiu-se que o paciente descontinuará o tratamento com a morte, a progressão para EMSP, ou com a descontinuação do tratamento quando o paciente atinge o estado de EDSS 7 em EMRR (86). A variação deste parâmetro foi avaliada em análise de sensibilidade.

Além da descontinuação por progressão da doença, o modelo incorpora ainda a descontinuação por intolerância ao tratamento, falta de eficácia ou outros motivos que podem ter levado o paciente a interrupção da medicação.

Os dados de descontinuação foram extraídos de estudos de longo prazo dos medicamentos analisados e estão apresentados na Tabela 32.

**Tabela 32. Taxas de descontinuação anual.**

Parâmetro	Probabilidade anual de descontinuação	Referência
Fumarato de dimetila	5,80%	(92)
IFN-β 1a 30 mcg	5,00%	(93)
IFN-β 1a 44 mcg	5,00%	(93)
IFN-β 1b 250 mcg	5,00%	(93)
GLA	3,10%	(94)
Teriflunomida	4,20%	(95)

IFN-β: Betainterferona; GLA: acetato de glatirâmer

### 8.9.5 Mortalidade

A mortalidade foi definida de acordo com a idade do paciente, baseada na média ponderada entre homens e mulheres, e a probabilidade de morte anual, extraída da Tábua de Mortalidade Brasileira, publicada pelo IBGE, em 2017. (96) Além disso, foi utilizado um multiplicador à probabilidade de morte da população geral, de acordo com o estado de EDSS em que se encontra o paciente. Desta forma, a redução da progressão indiretamente afeta a sobrevivência dos pacientes, uma vez que, assume-se, que não há relação direta entre o tratamento e a mortalidade.

O multiplicador utilizado por estado de EDSS, baseia-se em análise de Pokorski (1997).

A Tabela 33 apresenta os multiplicadores utilizados por estado de EDSS.

**Tabela 33. Multiplicadores de mortalidade para EMRR por estado de EDSS. (97)**

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

EMRR: Esclerose múltipla recorrente-remittente.

### 8.9.6 Utilidades

Os dados de utilidade, por estado de EDSS, utilizados para o cálculo do desfecho AVAQ, foram extraídos de um estudo local, que avaliou entre outras coisas, a qualidade de vida dos pacientes com EMRR através da aplicação do instrumento EQ-5D (98). Para EMSP, assumiu-se uma utilidade 0,02 pontos menor do que as estimadas para EMRR, com base em estudos desenvolvidos internamente pela Biogen no Reino Unido (dados não publicados). Para as variações de EDSS para pacientes com ou sem surto, utilizou-se a diferença média de EDSS entre pacientes com e sem surto com EDSS menor que 6 e entre pacientes com EDSS maior ou igual a 6, de acordo com dados obtidos pelo estudo brasileiro de Kobelt e colegas (dados não publicados)

A Tabela 34 apresenta os valores de utilidade utilizados no modelo econômico.

**Tabela 34. Valores de Utilidade – sem ocorrência de surtos.**

Parâmetro	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
-----------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

EMRR	0,77	0,72	0,64	0,57	0,49	0,49	0,45	0,44	0,20	-0,04
EMSP	0,73	0,67	0,60	0,52	0,45	0,45	0,40	0,40	0,16	-0,08

**Tabela 35. Valores de Utilidade – com ocorrência de surtos.**

Parâmetro	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
EMRR	0,68	0,63	0,55	0,48	0,40	0,40	0,44	0,44	0,20	-0,05
EMSP	0,64	0,58	0,51	0,43	0,36	0,36	0,39	0,39	0,15	-0,09

## 8.10 Dados de Custo

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

- Custo de aquisição de medicamentos;
- Custo de monitoramento dos pacientes tratados;
- Custo de acompanhamento por estado de EDSS;
- Custo de manejo dos surtos relacionados a EM.

### 8.10.1 Custo de tratamento

Uma vez que já encontra-se incorporado ao SUS, no tratamento de pacientes com EMRR que falharam a pelo menos um tratamento prévio, o preço do fumarato de dimetila foi definido com base na negociação mais recente entre o fabricante e o governo federal, conforme apresentado na Tabela 36. O preço dos comparadores foi obtido por meio dos valores da negociação mais recente entre governo federal e fabricantes, publicados no Diário Oficial da União (DOU).

Os custos anuais de tratamento foram definidos de acordo com as recomendações presentes no PCDT atualmente vigente de EM. (21)

**Tabela 36. Custo do medicamento.**

Medicamento	Apresentação	Custo unitário	Doses por ano	Custo anual
Fumarato de dimetila	240 mg – 1 comprimido	R\$ 24,44	730	R\$ 17.841,20
IFN-β 1a 30 mcg	30 mcg – 1 seringa preenchida	R\$ 335,83	52	R\$ 17.463,00

<b>IFN-β 1a 44 mcg</b>	44 mcg – 1 seringa preenchida	R\$ 143,00	156	R\$ 23.176,92
<b>IFN-β 1b 250 mcg</b>	250 mcg – 1 frasco-ampola	R\$ 98,05	183	R\$ 17.944,00
<b>GLA</b>	20 mg – 1 comprimido	R\$ 51,92	365	R\$ 18.950,80
<b>Teriflunomida</b>	14 mg – 1 comprimido	R\$ 60,00	365	R\$ 21.900,00

### 8.10.2 Custo de monitoramento

A Tabela 37 apresenta os custos de monitoramento utilizados para todas as intervenções avaliadas na análise. O detalhamento destes custos pode ser visto no ANEXO 8.

**Tabela 37. Custo de monitoramento.**

Descrição	Custo anual
<b>Ano 1</b>	R\$ 138,48
<b>Anos subsequentes</b>	R\$ 76,98

### 8.10.3 Custo por estado de EDSS

Um custo adicional de acompanhamento, relacionado ao estado de EDSS em que se encontra o paciente, foi incorporado ao modelo. Este custo é independente do paciente estar ou não em tratamento. Estes custos foram definidos de acordo com dados de um estudo local, conduzido pelo demandante, que avaliou, entre outras coisas, os custos envolvidos no cuidado dos pacientes com EM. Dos custos apresentados no estudo, foram utilizados apenas os custos médicos diretos relacionados ao manejo dos pacientes com EM (28).

Os custos anuais por EDSS estão apresentados na Tabela 38.

**Tabela 38. Custo por EDSS.**

EDSS	Custo anual
<b>0</b>	R\$ 2.160
<b>1</b>	R\$ 3.843
<b>2</b>	R\$ 5.906
<b>3</b>	R\$ 8.636

4	R\$ 10.808
5	R\$ 7.831
6	R\$ 11.927
7	R\$ 11.964
8	R\$ 20.917
9	R\$ 19.347

#### 8.10.4 Custo de manejo dos surtos relacionados a EM

O custo de tratamento dos surtos de EM foram definidos com base no estudo local de custo da doença realizado por Kobelt e colegas (28). O estudo mostra custos totais de manejo de surtos e, para manter a perspectiva do SUS, foram extraídos apenas os custos médicos diretos, que são responsáveis por um valor médio de R\$ 2.246,00.

#### 8.11 Resultados

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

##### Equação 1. Definição da RCEI.

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

O cenário base da análise apresenta os resultados do modelo para os desfechos avaliados, AVAQ, em um horizonte temporal de vida. Este horizonte foi considerado como equivalente a 50 anos, momento no qual a maior parte dos pacientes já haviam progredido para óbito.

##### 8.11.1 Cenário base

Os resultados de custo-efetividade do tratamento com fumarato de dimetila em relação a seus comparadores podem ser vistos na Tabela 39.

**Tabela 39. Resultados de custo-efetividade.**

	Fumarato de dimetila	Avonex	Rebif 44	Betaferon	GLA	Teriflunomida
<b>Custo total</b>	R\$266.424,23	R\$269.157,85	R\$290.064,71	R\$269.847,54	R\$281.314,35	R\$291.675,76
<b>QALY</b>	5,52	5,18	5,35	5,18	5,25	5,35
<b>RCEI (R\$ / AVAQ ganhos)</b>	-	-R\$8.043,82	-R\$134.034,26	-R\$10.023,34	-R\$54.223,40	-R\$148.258,82
<b>Conclusão</b>	-	Dominante	Dominante	Dominante	Dominante	Dominante

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

Fumarato de dimetila se mostrou dominante, ou seja, com menor custo e maior ganho de AVAQ quando comparado a todas as alternativas de tratamento atualmente disponíveis no SUS para o tratamento de pacientes em primeira linha.

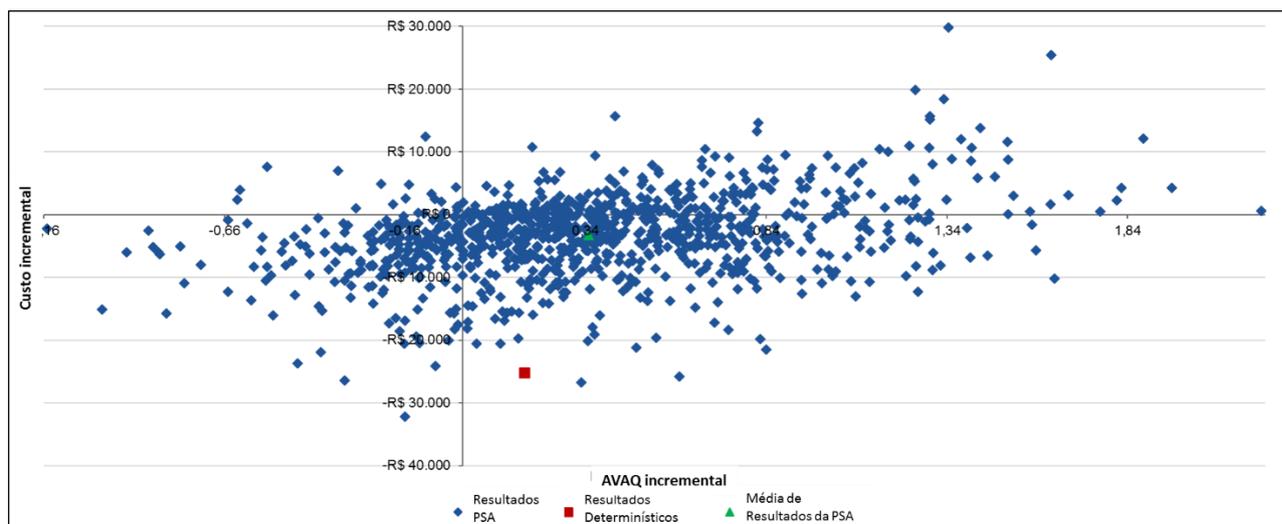
## 8.12 Análise de sensibilidade

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

### 8.12.1 Análise de sensibilidade probabilística

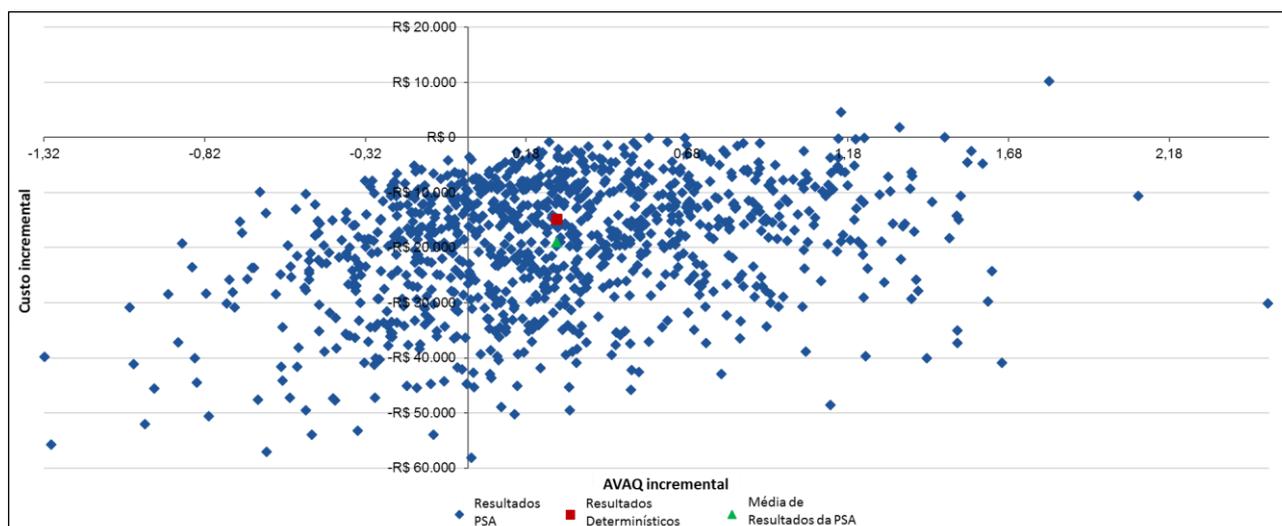
A análise de sensibilidade probabilística considera a avaliação da variação de diversos parâmetros por vez. As distribuições de todos os parâmetros foram selecionadas de acordo com as recomendações de Briggs *et al.*, para incorporação de incertezas nos parâmetros estimados no modelo de custo-efetividade.(99) A análise considerou 1.000 simulações. As figuras abaixo representam as análises de sensibilidade de fumarato de dimetila em relação a cada um dos comparadores.

Em relação à betainterferona 1a, fumarato de dimetila se mostrou custo-efetivo em 81,7% das iterações.



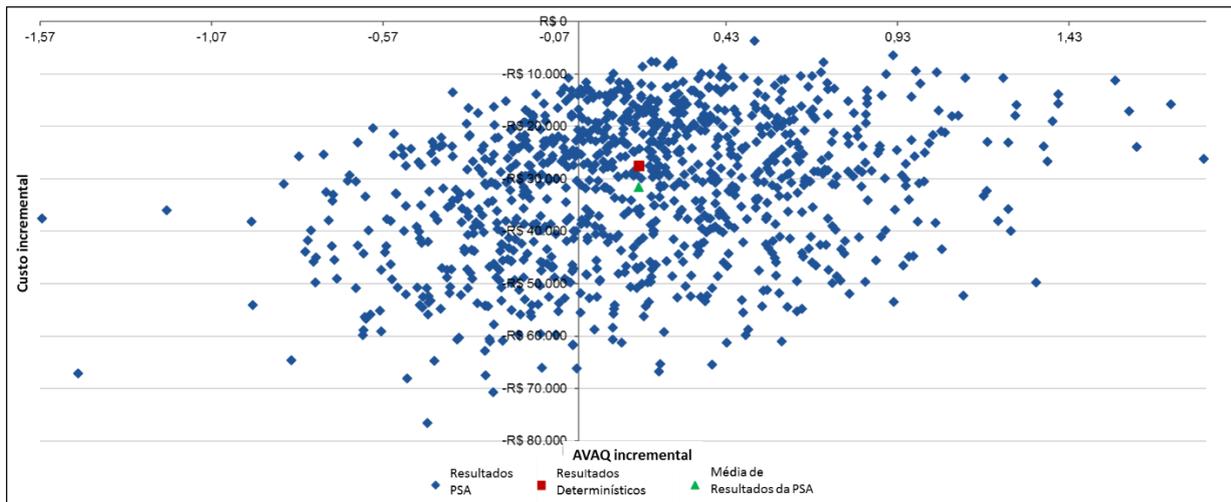
**Figura 24. Análise de sensibilidade probabilística de fumarato de dimetila em relação a betainterferona 1a 30 mcg.**

Quando comparado ao acetato de glatirâmer, resultados semelhantes foram observados, com probabilidade de 85,2% de fumarato de dimetila ser custo-efetivo.



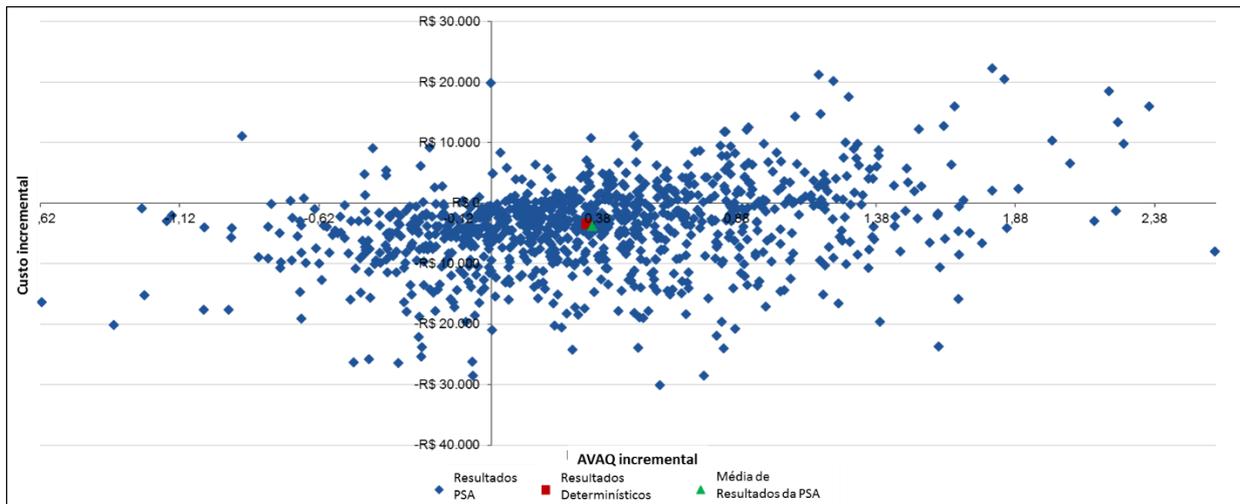
**Figura 25. Análise de sensibilidade probabilística de fumarato de dimetila em relação ao acetato de glatirâmer.**

Na análise *versus* a betainterferona 1a 44 mcg, os resultados são ainda mais expressivos, com 90,8% de probabilidade de fumarato de dimetila ser custo-efetivo.



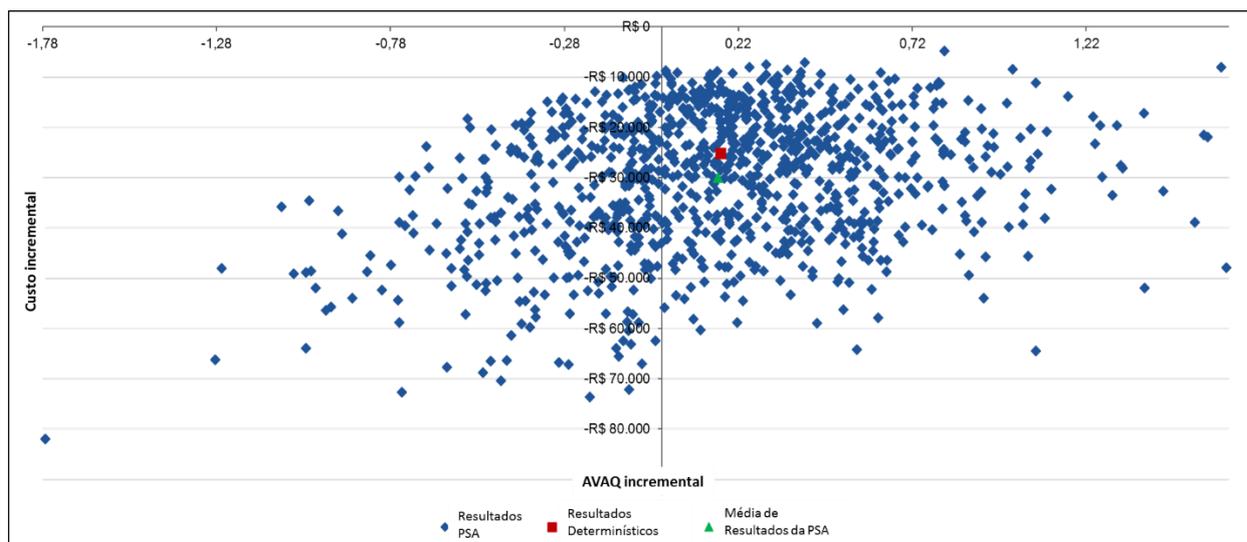
**Figura 26. Análise de sensibilidade probabilística de fumarato de dimetila em relação a betainterferona 1a 44 mcg**

Em comparação à betainterferona 1b 250 mg, a probabilidade de fumarato de dimetila ser custo-efetivo é de 77,6%.



**Figura 27. Análise de sensibilidade probabilística de fumarato de dimetila em relação a betainterferona 1b 250 mcg**

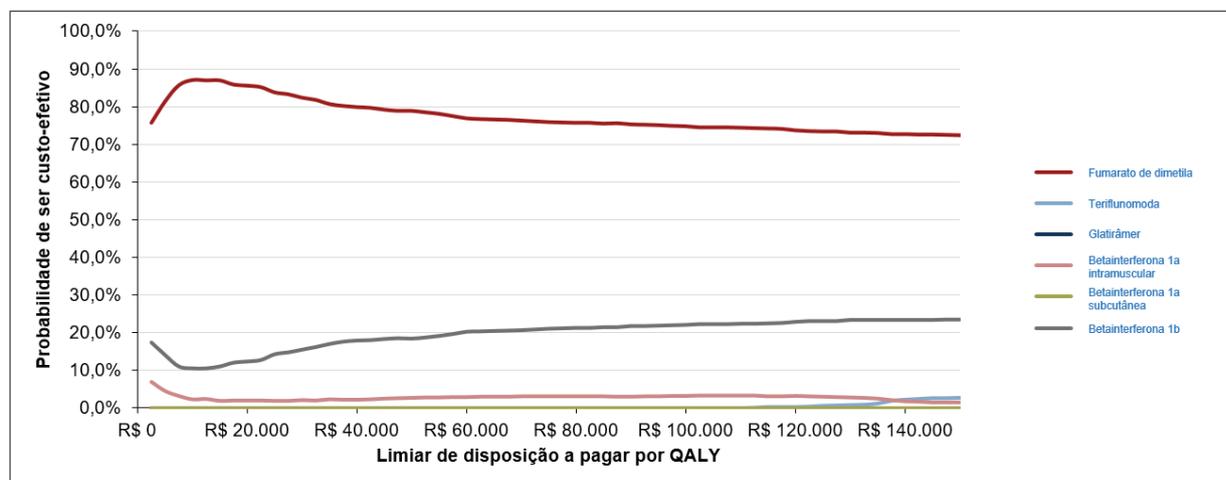
Por fim, na análise de sensibilidade de fumarato de dimetila em relação à terflunomida, a probabilidade de aquele ser custo-efetivo é de 88,5%.



**Figura 28. Análise de sensibilidade probabilística de fumarato de dimetila em relação a betainterferona 1b 250 mcg**

Considerando limiares de disposição a pagar de até R\$ 150 mil, fumarato de dimetila teve, no mínimo, 70% de probabilidade ser custo-efetivo (Figura 29).

**Figura 29. Probabilidades de ser o medicamento mais custo-efetivo**

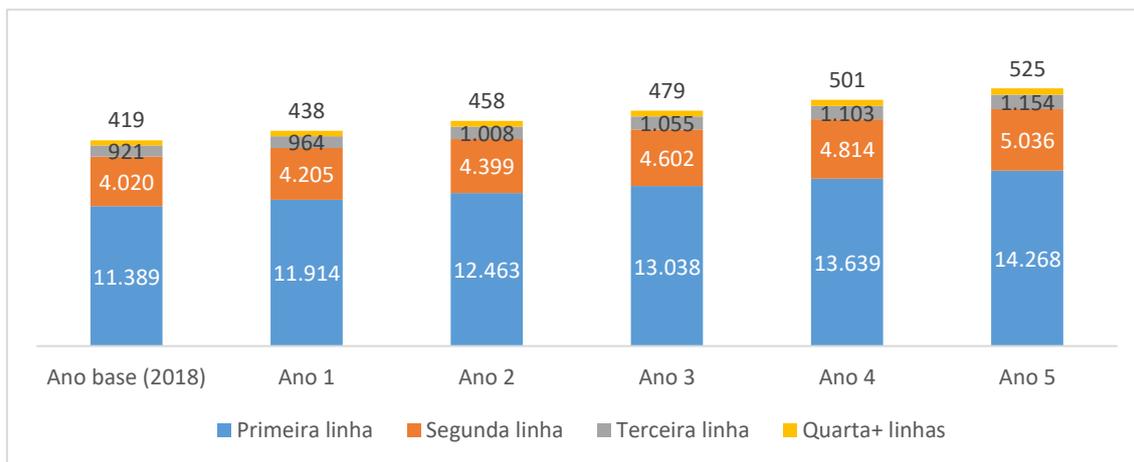


## 9 ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

### 9.1 Distribuição da população

Para a projeção do número total de pacientes, toma-se como base o número de pacientes que receberam medicamentos para EMRR distribuídos pelo SUS em 2018 (16.748) e a taxa anual

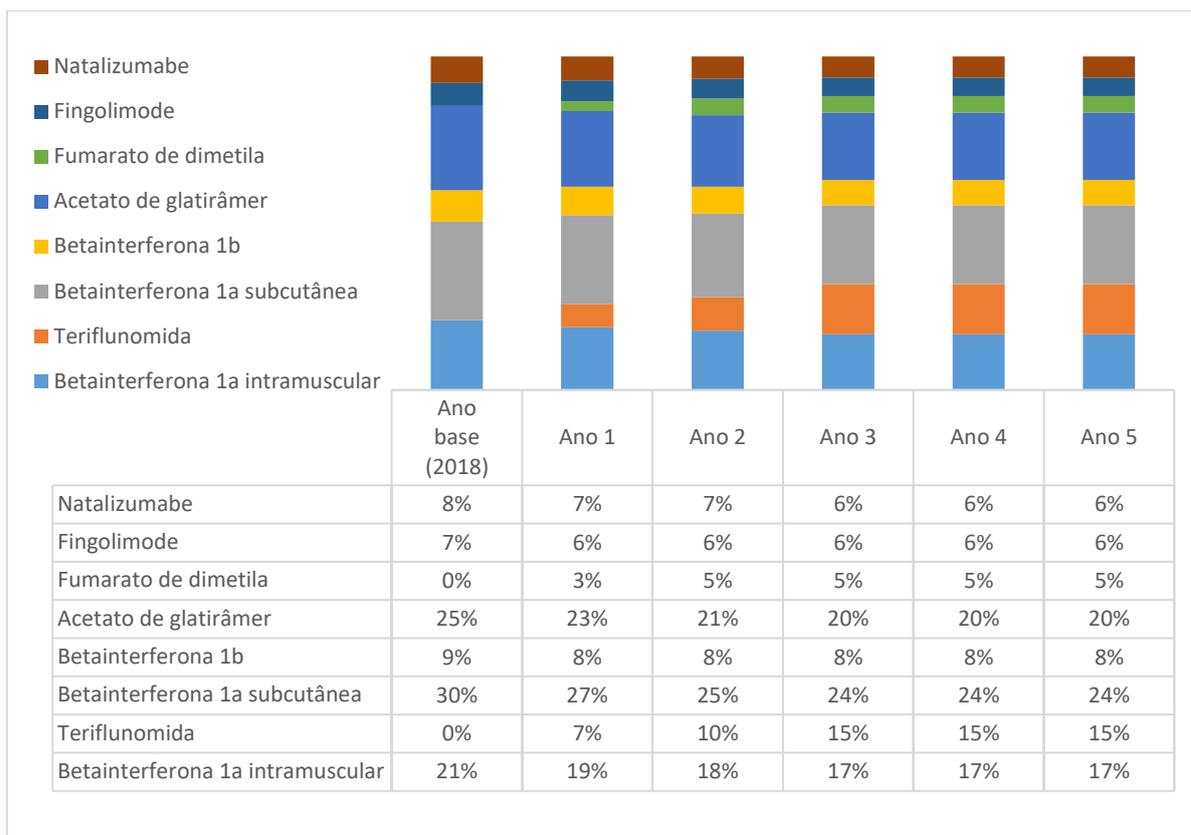
de crescimento observada no período de janeiro de 2017 a dezembro de 2018 (4,6%), ambos obtidos por meio da análise na base de dados de medicamentos do Sistema de Informações Ambulatoriais do Departamento de Informática do SUS (SIA-DataSUS). A distribuição de pacientes por linha de tratamento foi obtida por meio da mesma fonte e aplicada aos anos subsequentes, assumindo-se que não haveria variações previsíveis e significativas (Figura 30).



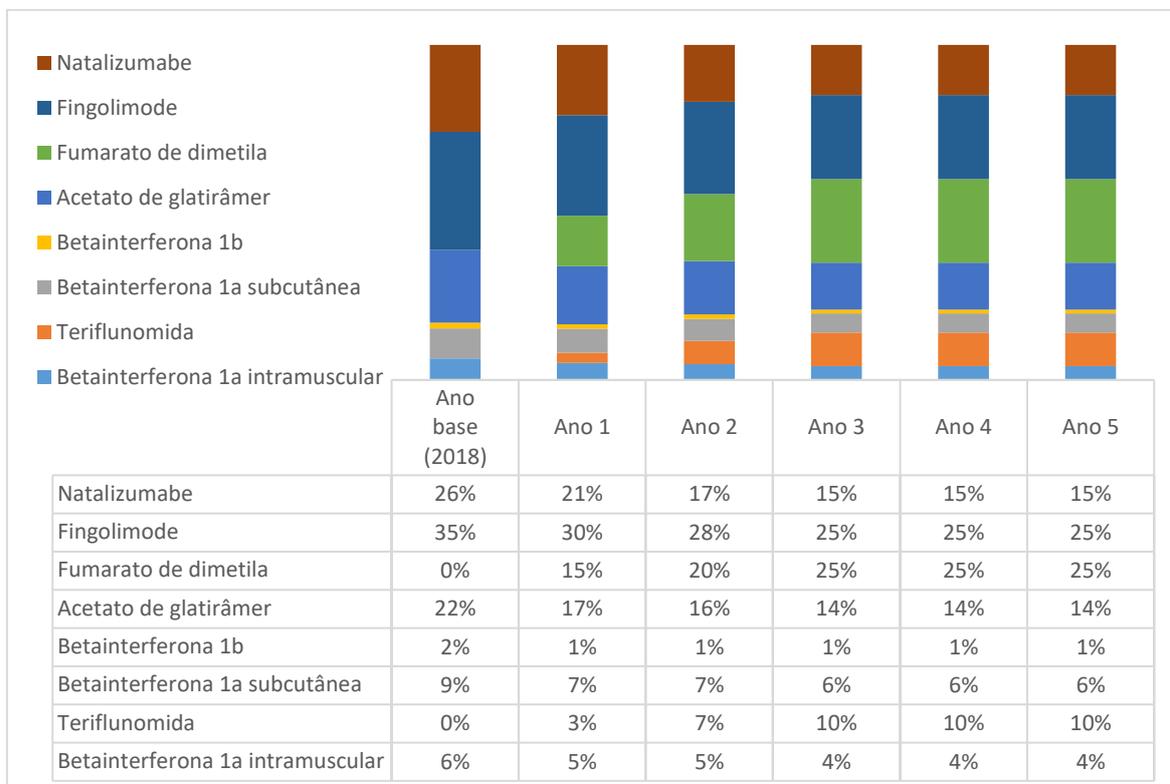
**Figura 30. Projeção de número de pacientes a serem tratados ano a ano**

## 9.2 Market share

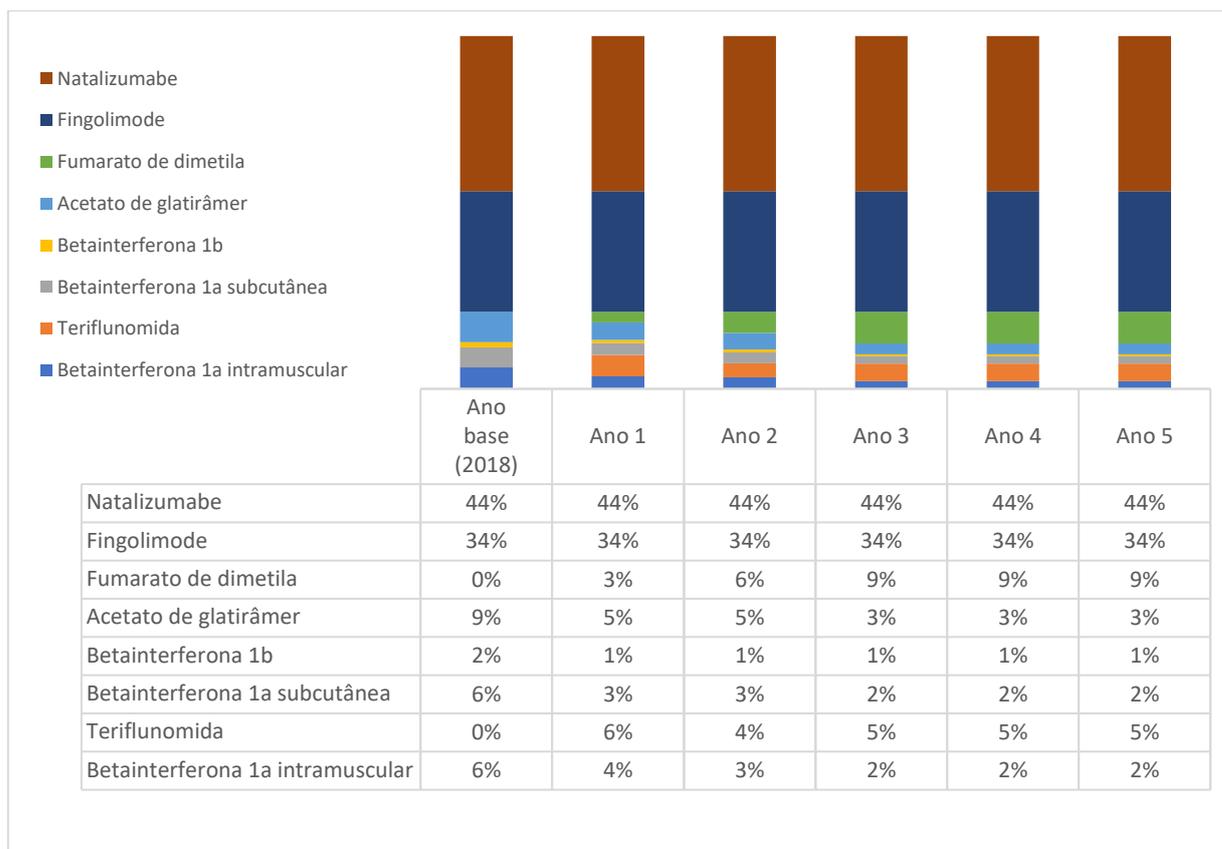
Participações de mercado dos medicamentos por linha de tratamento foram obtidas na mesma base de dados (SIA-DataSUS). No entanto, sabe-se que recentes alterações no PCDT não permitem a projeção, sem alterações, das participações para os anos futuros, são elas: incorporação de fumarato de dimetila como opção de segunda linha de tratamento, incorporação de teriflunomida como opção de primeira linha de tratamento e obrigatoriedade de utilização de fingolimode anterior ao uso de natalizumabe em casos em que não se tenha contraindicação ao primeiro. As participações de mercado de cada medicamento por linha de tratamento são apresentadas nas figuras a seguir.



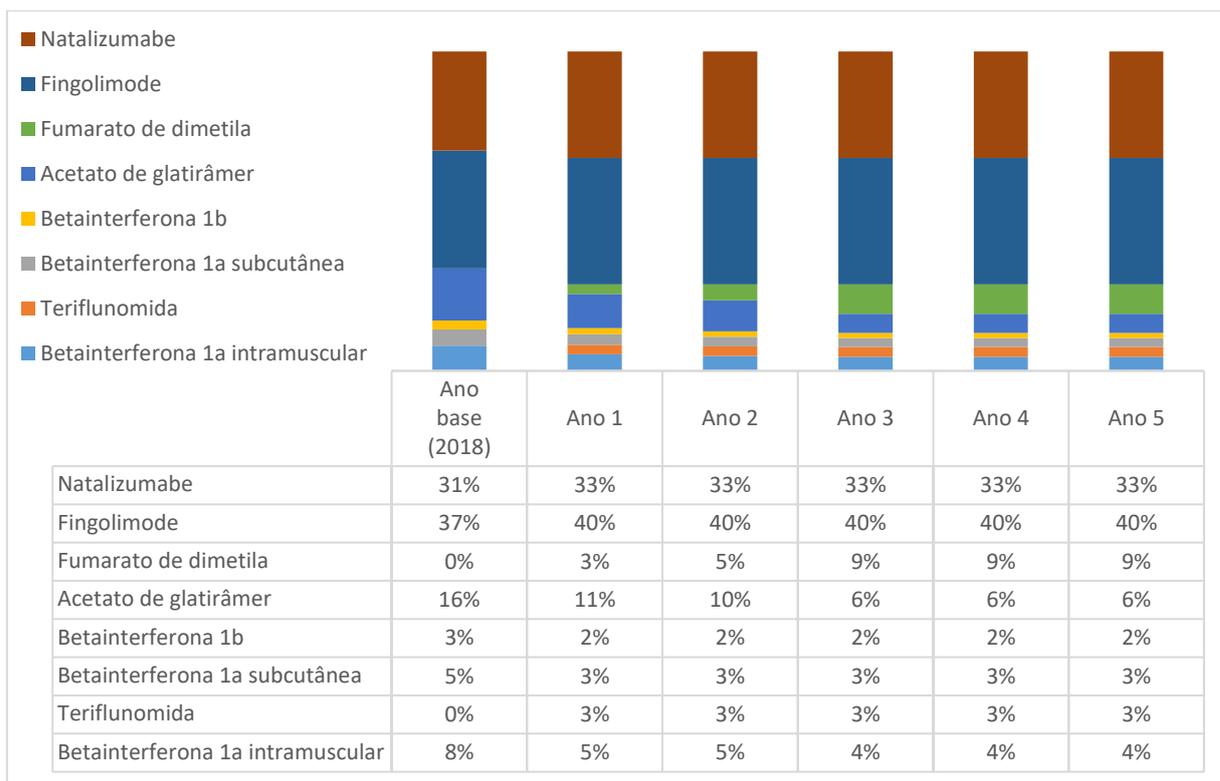
**Figura 31. Participação de mercado projetada por medicamento na primeira linha – cenário base**



**Figura 32. Participação de mercado projetada por medicamento na segunda linha – cenário base**

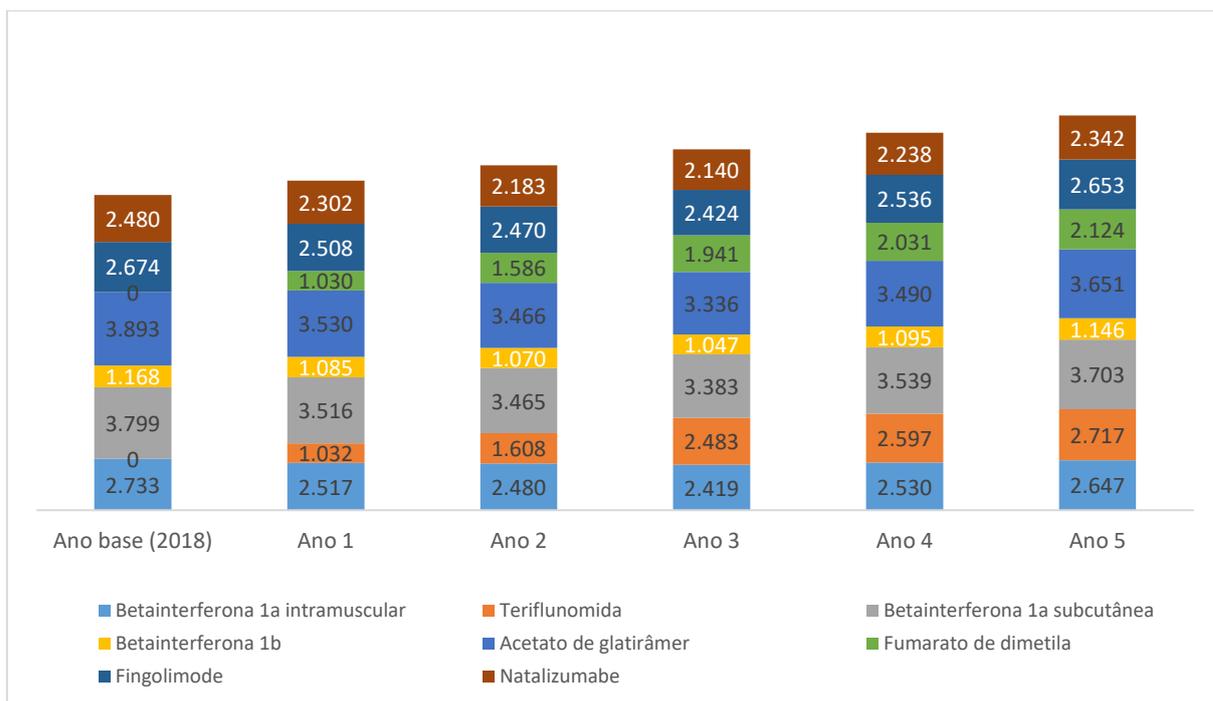


**Figura 33. Participação de mercado projetada por medicamento na terceira linha – cenário base**



**Figura 34. Participação de mercado projetada por medicamento na quarta linha ou posteriores– cenário base**

Seguindo estas distribuições, o número projetado de pacientes por medicamento está apresentado na Figura 35.



**Figura 35. Número projetado de pacientes por medicamento**

### 9.3 Dados de Custo

Os custos de tratamento foram calculados com base na posologia dos medicamentos (para cálculo do consumo anual) e no preço de aquisição.

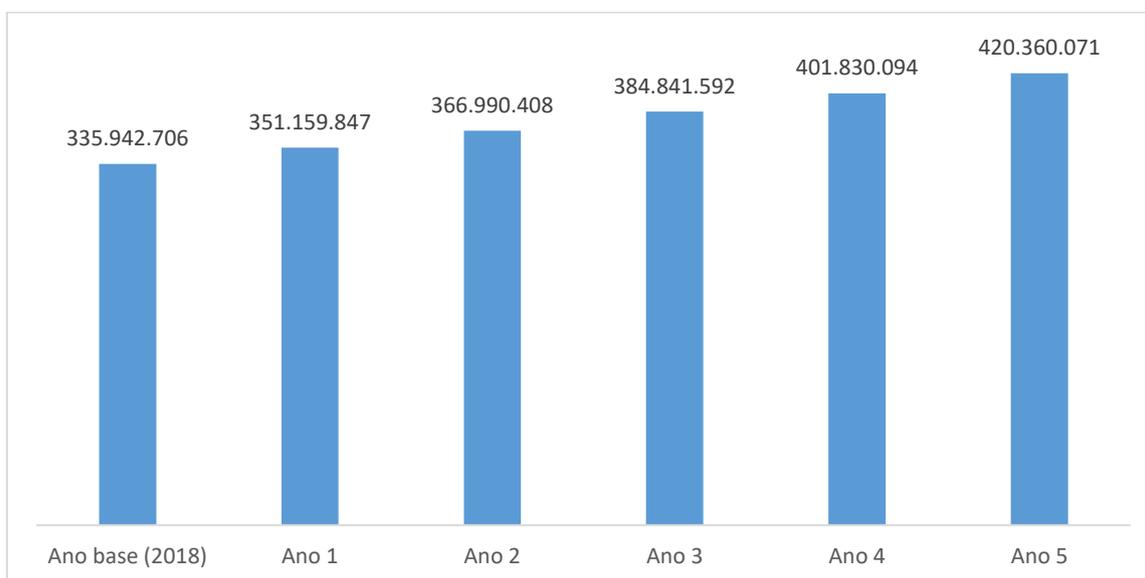
Todas as informações de preço foram obtidas por meio de busca do contrato vigente para cada medicamento, com exceção da apresentação de 40 mg do acetato de glatirâmer, que cujo preço foi obtido no relatório de recomendação da CONITEC (100).

Para o consumo anual de medicamentos por paciente, foram utilizadas duas fontes, sendo a principal delas o PCDT de esclerose múltipla do Ministério da Saúde (11). A segunda fonte foi o Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP), utilizada para validar a quantidade máxima mensal de medicamentos dispensados pelo SUS. Importante mencionar que se assumem 52 semanas ao ano visto que o SIGTAP considera uma quantidade máxima de cinco semanas por mês. No caso de natalizumabe, em que a posologia recomendada no PCDT difere daquela descrita em bula, utilizou-se a do PCDT (Tabela 40).

**Tabela 40. Preço e posologia por medicamento**

MEDICAMENTO	PREÇO POR UNIDADE(R\$)	DOSES POR PACIENTE POR ANO
BETAINTERFERONA 1A, 30 MCG	335,83	52
BETAINTERFERONA 1A, 44 MCG	143,00	156
ACETATO DE GLATIRÂMÉR 40 MG	121,31	156
BETAINTERFERONA 1B	95,50	182
TERIFLUNOMIDA	60,00	365
ACETATO DE GLATIRÂMÉR 20 MG	51,92	365
FUMARATO DE DIMETILA 240 MG	24,44	730
FINGOLIMODE	54,00	365
NATALIZUMABE	1.945,80	12

No quinto ano de análise, no cenário base, os custos totais com medicamentos para o tratamento da EMRR chegam a R\$ 426 milhões, totalizando R\$ 1,9 bilhão no acumulado dos cinco anos.



**Figura 36. Custos totais - cenário base**

#### 9.4 Análise de impacto orçamentário

Para o cálculo do impacto orçamentário, foram considerados os custos com a aquisição de medicamentos, juntamente com a população elegível e o respectivo *market share* de utilização do mesmo para cada ano da avaliação (2020-2024).

Em relação ao cenário base, as únicas alterações para o cenário de antecipação de fumarato de dimetila foram nas participações mercado em primeira e em segunda linhas. Assume-se que fumarato de dimetila, ao passar a ser o medicamento mais eficaz recomendado como primeira linha, além de ser um dos únicos dois medicamentos orais disponíveis nesta

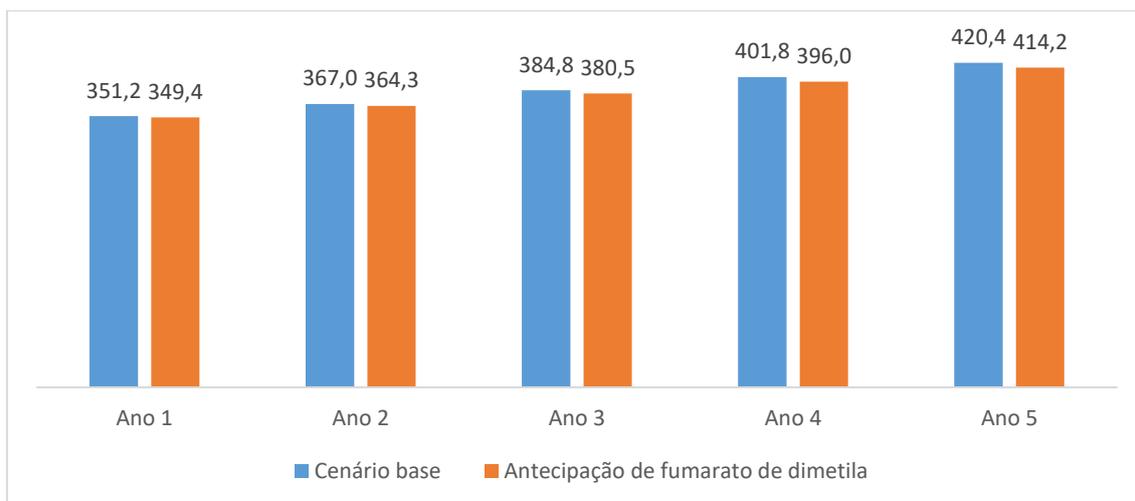
linha, passe a ter 25% de participação. Já na segunda linha, fumarato de dimetila passaria a ter participação menor em comparação ao cenário base, visto que os pacientes teriam a possibilidade de utilizá-lo como primeira opção (

Tabela 41).

**Tabela 41. Projeção de participação de mercado por medicamento em primeira e segunda linhas no cenário com antecipação de fumarato de dimetila**

	<i>Ano 1</i>	<i>Ano 2</i>	<i>Ano 3</i>	<i>Ano 4</i>	<i>Ano 5</i>
<b>Primeira linha</b>					
Betainterferona 1a intramuscular	18%	16%	14%	13%	13%
Teriflunomida	6%	9%	13%	13%	13%
Betainterferona 1a subcutânea	25%	22%	20%	18%	18%
Betainterferona 1b	8%	7%	6%	6%	6%
Acetato de glatirâmer	21%	19%	17%	16%	16%
Fumarato de dimetila	10%	15%	20%	25%	25%
Fingolimode	6%	5%	5%	4%	4%
Natalizumabe	7%	6%	5%	5%	5%
<b>Segunda linha</b>					
Betainterferona 1a intramuscular	6%	5%	5%	5%	5%
Teriflunomida	3%	7%	10%	10%	10%
Betainterferona 1a subcutânea	8%	7%	6%	8%	8%
Betainterferona 1b	2%	1%	1%	1%	1%
Acetato de glatirâmer	19%	17%	16%	18%	18%
Fumarato de dimetila	12%	18%	22%	22%	22%
Fingolimode	30%	28%	25%	25%	25%
Natalizumabe	21%	17%	15%	10%	10%

Nesta simulação, os custos totais são R\$ 20,7 milhões inferiores ao cenário base (Figura 37), ou seja, a antecipação de fumarato de dimetila para primeira linha de tratamento tem potencial de reduzir os custos do SUS com medicamentos para EMRR nesta magnitude. A economia chegaria a R\$ 6,1 milhões no quinto ano.



**Figura 37. Comparação de custos: cenário base com antecipação de fumarato de dimetila (milhões de reais)**

#### 9.4.1 Análise de sensibilidade

Análise de sensibilidade univariada foi adotada para os parâmetros incertos com maior poder de impactar o resultado da análise de impacto orçamentário, de acordo com (Tabela 42).

**Tabela 42. Análise de sensibilidade univariada para impacto orçamentário da antecipação de fumarato de dimetila**

Parâmetro	Valor base	Valor mínimo	Valor máximo	Resultado – valor mínimo*	Resultado – valor máximo*
Número de pacientes	16.748	-20%	+20%	-16,6	-24,9
Crescimento populacional	4,6%	-20%	+20%	-20,1	-21,4
Proporção de pacientes em primeira linha	68%	55%	80%	-15,8	-25,7
Adesão (MPR) – fumarato de dimetila	100%	80%	100%	-52,7	-20,7
Adesão (MPR) – betainterferona 1a subcutânea	100%	80%	100%	-10,1	-20,7
Adesão (MPR) – glatirâmer	100%	80%	100%	-13,9	-20,7
Participação de fumarato de dimetila em primeira linha (pico)	25%	15%	35%	-13,7	-27,7

\*milhões de reais

MPR: *medication possession ratio* – premissa no caso base é de que pacientes retirarão medicamentos conforme previsto em bula. Na análise de sensibilidade, assume-se que podem ser retiradas até apenas 80% das unidades previstas.

Observa-se que nenhuma das variações de parâmetros faria com que a antecipação de fumarato de dimetila à primeira linha trouxesse impacto desfavorável ao orçamento do SUS.

## 10 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A eficácia e a segurança clínica de fumarato de dimetila no tratamento de pacientes com EMRR foram analisadas por meio de uma revisão sistemática da literatura. Foram incluídos doze estudos clínicos completos (51,52,61,62,53–60), além de evidências adicionais.

A avaliação de DMF comparado aos tratamentos atualmente aprovados para EMRR, segundo o PCDT vigente (GLA, IFN- $\beta$  e teriflunomida) foi realizada, principalmente, por meio de comparações indiretas. (51–56)

Na avaliação por metanálise em rede, DMF foi significativamente mais eficaz que os comparadores de interesse para o desfecho referente à taxa anualizada de surtos. Para progressão confirmada da incapacidade em 12 semanas e em 24 semanas, DEAs, EAS e mortalidade não foram observadas diferenças significativas. (51,52) A avaliação da proporção de pacientes que apresentaram novos surtos ao longo de 12 e 24 meses, piora da incapacidade, aceitabilidade (DEAs) e segurança (EASs) não apresentou diferença significativa entre os tratamentos. (53)

Já a avaliação da segurança medida por EAs totais em uma CMT indicou que GLA apresentou significativamente menos EAs na comparação com DMF e teriflunomida. Para a comparação específica entre DMF e teriflunomida não foram observadas diferenças significativas. (55) Por fim, a CMT de Hutchinson *et al.*, 2014 (56), indicou que DMF apresentou eficácia superior quando comparado ao IFN- $\beta$ , GLA e teriflunomida, com reduções significativas nas taxas anualizadas de surtos. Com relação ao perfil de segurança, DMF apresentou resultados favoráveis com menores taxas de incidência de EAs comuns.

É importante ressaltar que os dados incluídos nestes estudos referem-se a populações que incluem tanto pacientes virgens de tratamento (população de interesse deste dossiê) quanto pacientes previamente tratados. Para o estudo CONFIRM (57) e DEFINE (63), por exemplo, aproximadamente 30% e 40% dos pacientes da população ITT haviam utilizado algum tratamento prévio para EM todos os braços de tratamento avaliados, respectivamente. Destaca-

se ainda, que a utilização de estudos com populações mistas que incluíram pacientes virgens de tratamento e previamente tratados já foram utilizados em submissões prévias para a CONITEC, como o caso da teriflunomida para primeira linha de tratamento da EMRR. Para o estudo TEMSO, por exemplo (incluído na revisão de Hutchinson *et al.*, 2014 (56)), aproximadamente 28% dos pacientes do braço teriflunomida já haviam sido previamente tratados. (64) Adicionalmente, na comparação direta entre teriflunomida e IFN  $\beta$ - 1a (101), 24% dos pacientes do braço IFN  $\beta$ - 1a e 21,1% e 11,7% do braço teriflunomida 7 e 14 mg, respectivamente, já haviam utilizado TMD nos últimos dois anos.

Adicionalmente, também foi incluído o estudo CONFIRM (57), que além do placebo inclui o GLA como comparador de referência. Em análise de subgrupo que incluiu pacientes sem tratamento prévio para EM, observou-se perfil de eficácia numericamente superior ao observado para GLA, sendo a proporção estimada de pacientes com surtos de 26,7% para DMF BID, respectivamente, enquanto o resultado para GLA foi de 30,4%. (58) Adicionalmente, DMF apresentou resultados significativamente melhores aos observados para IFN, GLA e teriflunomida em relação aos surtos, em um cenário de mundo real. (61,62)

As vantagens do uso de DMF comparado ao placebo já estão bem estabelecidas. E a avaliação de evidências adicionais referentes a análises combinadas (67) dos estudos CONFIRM (57) e DEFINE (63) em pacientes recém diagnosticados indicaram forte evidência da eficácia do tratamento com DMF para esses pacientes, incluindo benefícios na avaliação do NEDA (68) e análises de longo prazo (até nove anos) (70–72).

A análise econômica demonstrou que o medicamento é capaz de reduzir custos quando comparado a todos os comparadores disponíveis no SUS para o tratamento em primeira linha, apresentando efetividade marginalmente superior. A análise de impacto orçamentário demonstrou economia de recursos em todos os cenários avaliados. Sendo, esta, decorrente do menor custo de tratamento com o medicamento em relação a seus comparadores.

Por fim, destaca-se que fumarato de dimetila encontra-se atualmente reembolsado no contexto do SUS para o tratamento de segunda linha. (11) O posicionamento de fumarato de dimetila como primeira linha de tratamento permite a ampliação das opções atualmente disponíveis, garantindo uma maior discussão em relação aos potenciais riscos e benefícios de cada opção dentro do contexto do curso da doença de cada paciente.

## 11 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria Nº 10, de 02 de abril de 2018. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Esclerose Múltipla. 2018.
2. Thompson AJ, Baranzini SE, Geurts J, Hemmer B, Ciccarelli O. Multiple sclerosis. *Lancet*. Elsevier Ltd; 2018 Apr;391(10130):1622–36.
3. 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.
4. Thompson AJ, Polman CH, Miller DH, McDonald WI, Brochet B, Filippi M, et al. Primary progressive multiple sclerosis. *Brain*. 1997;120:1085–96.
5. Academia Brasileira de Neurologia. Recomendações - Esclerose múltipla. São Paulo: Omnifarma; 2012. 112 p.
6. 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.
7. 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.
8. Kobelt G, Kasteng F. Access to innovative treatments in multiple sclerosis in Europe. 2009.
9. 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.
10. van der Hiele K, van Gorp DAM, Heerings MAP, 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.
11. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Esclerose Múltipla. 2018.
12. Biogen Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda. Tecfidera (fumarato de dimetila) [Bula]. 2015. p. 1–21.
13. Marques VD, Passos GR Dos, 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*. Brazil; 2018 Aug;76(8):539–54.

14. Brandstadter R, Katz Sand I. The use of natalizumab for multiple sclerosis. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2017;13:1691–702.
15. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria nº 391, de 5 de maio de 2015. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Esclerose Múltipla. 2015 p. 1–27.
16. Leray E, Moreau T, Fromont A, Edan G. Epidemiology of multiple sclerosis. *Rev Neurol (Paris)*. Elsevier Masson SAS; 2016;172(1):3–13.
17. Ghasemi N, Razavi S, Nikzad E. Multiple sclerosis: Pathogenesis, symptoms, diagnoses and cell-based therapy. *Cell J*. 2017;19(1):1–10.
18. Multiple Sclerosis International Federation. Atlas of MS 2013: mapping multiple sclerosis around the world. MSIF; 2013. 28 p.
19. Multiple Sclerosis International Federation. Atlas of MS 2013 - Mapping multiple sclerosis around the world. 2013. p. 1–28.
20. World Health Organization (WHO), Multiple Sclerosis International Federation. Atlas multiple sclerosis resources in the world 2008. Geneva: WHO; 2008. 56 p.
21. Brasil. Ministério da Saúde. PORTARIA CONJUNTA Nº10, de 02 de abril de 2018. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Esclerose Múltipla, 2018.
22. Bhattacharya A, Mishra R, Tiwari P. Multiple sclerosis: an overview. *Asian Pac J Trop Biomed*. 2012;2(Suppl. 3):S1954-62.
23. Lublin FD, Reingold SC, Cohen J a, Cutter GR, Thompson AJ, Wolinsky JS, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis : The 2013 revisions Defining the clinical course of multiple sclerosis The 2013 revisions. *Neurology*. 2014;83:278–86.
24. Multiple Sclerosis International Federation. Atlas da EM 2013: Mapeamento da Esclerose Múltipla no mundo. Summers Editorial & Design; 2013. 28 p.
25. Biogen Idec Inc. Biogen BG-12 for the treatment of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. 2012. p. 1–308.
26. Rudick RA, Miller DM. Health-related quality of life in multiple sclerosis: current evidence, measurement and effects of disease severity and treatment. *CNS Drugs*. 2008;22(10):827–39.
27. da Silva NL, Takemoto MLS, Damasceno A, Fragoso YD, Finkelsztejn A, Becker J, et al. Cost analysis of multiple sclerosis in Brazil: a cross-sectional multicenter study. *BMC Health Serv Res*. *BMC Health Services Research*; 2016;16(1):102.
28. Kobelt G, Teich V, Cavalcanti M, Canzonieri AM. Burden and cost of multiple sclerosis in Brazil. *PLoS One*. 2019;14(1):e0208837.
29. Machado A, Valente F, Reis M, Saraiva P, Silva R, Martins R, et al. Esclerose múltipla

- Implicações Sócio-Económicas. *Acta Med Port.* 2010;23(4):631–40.
30. Gustavsson A, Svensson M, Jacobi F, Allgulander C, Alonso J, Beghi E, et al. Cost of disorders of the brain in Europe 2010. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2011;21(10):718–79.
  31. Mathis AS. Managed care aspects of managing multiple sclerosis. *Am J Manag Care.* 2013;19(2):S28-34.
  32. Diniz IM, Guerra AA, de Lemos LLP, Souza KM, Godman B, Bennie M, et al. The long-term costs for treating multiple sclerosis in a 16-year retrospective cohort study in Brazil. *PLoS One.* 2018;13(6):1–14.
  33. Ministério da Saúde (Brasil). Secretária da Ciência-Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Relatório de recomendação -Acetato de Glatirâmer 40mg no tratamento da esclerose múltipla remitente recorrente. 2018. p. 44.
  34. European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS). ECTRIMS and EAN join forces to formulate the first European MS treatment guidelines. In: 32nd Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis. London; 2016.
  35. Dendrou CA, Fugger L, Friese MA. Immunopathology of multiple sclerosis. *Nat Rev Immunol.* England; 2015 Sep;15(9):545–58.
  36. Kavaliunas A, Manouchehrinia A, Stawiarz L, Ramanujam R, Agholme J, Hedstrom AK, et al. Importance of early treatment initiation in the clinical course of multiple sclerosis. *Mult Scler.* England; 2017 Aug;23(9):1233–40.
  37. Devonshire V, Lapierre Y, Macdonell R, Ramo-Tello C, Patti F, Fontoura P, et al. The Global Adherence Project (GAP): a multicenter observational study on adherence to disease-modifying therapies in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Eur J Neurol.* 2011;18(1):69–77.
  38. Devonshire V, Lapierre Y, Macdonell R, Ramo-Tello C, Patti F, Fontoura P, et al. The Global Adherence Project (GAP): a multicentre observational study on adherence to disease-modifying therapies in patients suffering from relapsing-remitting multiple sclerosis. In: 22nd Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis. 2006.
  39. Hadjimichael O, Vollmer T. Adherence to injection therapy in multiple sclerosis: patient survey. *Neurology.* 1999;52(Suppl. 2):A549.
  40. Genzyme - A Sanofi Company. Aubagio (Teriflunomida) [BULA]. 2015;1–23.
  41. Fumarato de dimetila no tratamento da esclerose múltipla remitente recorrente após falha com betainterferona ou glatirâmer. 2017;
  42. Medscape. Novas Terapias para EM , Parte 1 : A Ciência e o Impacto de Terapias Orais para EM. 2014. 1-13 p.

43. Kasper LH, Reder AT. Immunomodulatory activity of interferon-beta. *Ann Clin Transl Neurol.* 2014;1(8):622–31.
44. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria nº 1323 de 25 de novembro de 2013. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Esclerose Múltipla. 2013 p. 1–24.
45. Biogen Idec Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda. Avonex (betainterferona 1a) [Bula]. 2014. p. 1–30.
46. Caporro M, Disanto G, Gobbi C, Zecca C. Two decades of subcutaneous glatiramer acetate injection : current role of the standard dose , and new high-dose low-frequency glatiramer acetate in relapsing – remitting multiple sclerosis treatment. *Patient Prefer Adherence.* 2014;20(4):1123–34.
47. Teva Farmacêutica Ltda. Copaxone (acetato de glatirâmer) [Bula]. 2014. p. 1–15.
48. Teva Pharmaceutical Industries. Copaxone - (acetato de glatirâmer) [Bula].
49. Ministério da Saúde (Brasil). Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Relatório para Sociedade: Teriflunomida para primeira linha de tratamento da Esclerose Múltipla Remitente Recorrente. Vol. 1. Brasília: CONITEC; 2017.
50. Ministério da Saúde (Brasil). Secretária de Ciência- Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científico. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. 80 p.
51. Lucchetta RC, Tonin FS, Borba HHL, Leonart LP, Ferreira VL, Bonetti AF, et al. Disease-Modifying Therapies for Relapsing–Remitting Multiple Sclerosis: A Network Meta-Analysis. *CNS Drugs.* 2018;[Epub ahead of print].
52. Hamidi V, Couto E, Ringerike T, Klemp M. A Multiple Treatment Comparison of Eleven Disease-Modifying Drugs Used for Multiple Sclerosis. *J Clin Med Res.* 2017;10(2):88–105.
53. Tramacere I, Del Giovane C, Salanti G, D’Amico R, Filippini G. Immunomodulators and immunosuppressants for relapsing- remittingmultiple sclerosis: a networkmeta-analysis (Review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(9):CD011381.
54. Zhu X, Feng Z, Fangli S, KeFeng G, Shuai D. Dimethyl fumarate for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(5).
55. Zagsmutt FJ, Carroll C a. Meta-analysis of adverse events in recent randomized clinical trials for dimethyl fumarate, glatiramer acetate and teriflunomide for the treatment of relapsing forms of multiple sclerosis. *Int J Neurosci.* 2015;125(11):798–807.
56. Hutchinson M, Fox RJ, Havrdova E, Kurukulasuriya NC, Sarda SP, Agarwal S, et al. Efficacy and safety of BG-12 (dimethyl fumarate) and other disease-modifying therapies for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: a systematic review and mixed treatment comparison. *Curr Med Res Opin.* 2014 Apr;30(4):613–27.

57. Fox RJ, Miller DH, Phillips JT, Hutchinson M, Havrdova E, Kita M, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2012;367(12):1087–97.
58. Hutchinson M, Fox RJ, Miller DH, Phillips JT, Kita M, Havrdova E, et al. Clinical efficacy of BG-12 (dimethyl fumarate) in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: subgroup analyses of the CONFIRM study. *J Neurol*. 2013;260(9):2286–96.
59. Kita M, Fox RJ, Phillips JT, Hutchinson M, Havrdova E, Sarda SP, et al. Effects of BG-12 (dimethyl fumarate) on health-related quality of life in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: findings from the CONFIRM study. *Mult Scler*. 2014;20(2):253–7.
60. Miller D, Fox R, Phillips J, Hutchinson M, Havrdova E, Kita M, et al. Effects of delayed-release dimethyl fumarate on MRI measures in the phase 3 CONFIRM study. *Neurology*. 2015;84(11):1145–52.
61. Braune S, Grimm S, van Hovell P, Freudensprung U, Pellegrini F, Hyde R, et al. Comparative effectiveness of delayed-release dimethyl fumarate versus interferon, glatiramer acetate, teriflunomide, or fingolimod: results from the German NeuroTransData registry. *J Neurol*. Germany; 2018 Dec;265(12):2980–92.
62. Nicholas J, Boster A, Wu N, Yeh W-S, Fay M, Kendter J, et al. Comparison of Disease-Modifying Therapies for the Management of Multiple Sclerosis: Analysis of Healthcare Resource Utilization and Relapse Rates from US Insurance Claims Data. *PharmacoEconomics - open*. Springer International Publishing; 2017 Aug;2(1):31–41.
63. Gold R, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Giovannoni G, Selmaj K, et al. Placebo-Controlled Phase 3 Study of Oral BG-12 for Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. Massachusetts Medical Society; 2012 Sep;367(12):1098–107.
64. O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C, Comi G, Kappos L, Olsson TP, et al. Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2011 Oct;365(14):1293–303.
65. Buron MD, Chalmer TA, Sellebjerg F, Frederiksen J, Gora MK, Illes Z, et al. Comparative effectiveness of teriflunomide and dimethyl fumarate: A nationwide cohort study. *Neurology*. United States; 2019 Apr;92(16):e1811–20.
66. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Ciência- Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos. 3 ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2011. 80 p.
67. Gold R, Giovannoni G, Phillips JT, Fox RJ, Zhang A, Meltzer L, et al. Efficacy and safety of delayed-release dimethyl fumarate in patients newly diagnosed with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS). *Mult Scler*. 2015;21(1):57–66.
68. Havrdova E, Giovannoni G, Gold R, Fox R, Kappos L, Phillips J, et al. Effect of Delayed-Release Dimethyl Fumarate on No Evident Disease Activity in Newly Diagnosed Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis Patients: An Integrated Analysis of the Phase 3

- DEFINE and CONFIRM Studies. *Neurology*. 2015;84(Suppl. 14):P7.247.
69. Phillips J, Bar-Or A, Gold R, Giovannoni G, Fox R, Potts J, et al. Efficacy of delayed-release dimethyl fumarate for relapsing-remitting multiple sclerosis using a composite measure of disability: Integrated analysis of the phase 3 DEFINE and CONFIRM studies. *Neurology*. 2016;86(Suppl. 16):P2.144.
  70. Gold R, Giovannoni G, Phillips JT, Fox RJ, Zhang A, Marantz JL. Sustained Effect of Delayed-Release Dimethyl Fumarate in Newly Diagnosed Patients with Relapsing–Remitting Multiple Sclerosis: 6-Year Interim Results From an Extension of the DEFINE and CONFIRM Studies. *Neurol Ther*. 2016;5(1):45–57.
  71. Gold R, Giovannoni G, Phillips JT, Fox RJ, Xiao J, Taylor C, et al. Seven-year follow-up of the efficacy of delayed-release dimethyl fumarate in newly diagnosed patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Integrated analysis of DEFINE, CONFIRM, and ENDORSE. *Mult Scler*. 2016;22(Suppl. 3):296–7.
  72. Gold R, Giovannoni G, Phillips J, Bar-Or A, Fox R, Chen C, et al. Delayed-release dimethyl fumarate demonstrates sustained efficacy over nine years in newly diagnosed patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler J*. 2018;24(S2):498–9.
  73. Giles K, Balashov K, Jones C, Macdonell R, Miller C, Windsheimer J, et al. Real-world efficacy of delayed-release dimethyl fumarate in early multiple sclerosis: interim results from ESTEEM. *Mult Scler J*. 2018;24(Suppl. 2):289–90.
  74. Berger T, Brochet B, Confalonieri P, Giacomini PS, Montalbán X, Salgado V, et al. Effectiveness of Delayed-release Dimethyl Fumarate on Clinical Measures and Patient-reported Outcomes in Newly Diagnosed and Other Early Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis Patients : Subgroup Analysis of PROTEC. *Neurology*. 2017;88(Suppl. 16):P6.363.
  75. Sattarnezhad N, Healy BC, Baharnoori M, Diaz-cruz C, Stankiewicz J. Dimethyl fumarate versus interferon for treatment of relapsing- remitting multiple Sclerosis. *Neurology*. 2017;88(Suppl. 16):P6381.
  76. Chan A. Treatment with Delayed-release Dimethyl Fumarate is Associated with Fewer Relapses versus Glatiramer Acetate in Patients with Relapsing Remitting Multiple Sclerosis: Real-world Comparative Effectiveness Analyses from the EFFECT Study. In: ECTRIMS Online Library. 2017. p. P1160.
  77. Iyer R, Jones E, Edwards M, Lee A, Pike J. Differences in work productivity and activity impairment in patients with Multiple Sclerosis initiated on oral dimethyl fumarate versus interferon  $\beta$  or Glatiramer Acetate in Europe and the USA. In: 68th Annual Meeting of the American Academy of Neurology. Vancouver; 2016. p. P6.176.
  78. Chan A, Cutter, GFox R, Xiao J, Lewin J, Edwards M, Marantz J. Comparative effectiveness using a matching-adjusted indirect comparison between delayed-release dimethyl fumarate and glatiramer acetate in multiple sclerosis patients. In: 2nd Congress of the European Academy of Neurology. 2016. p. P21114.

79. Fox R, Hutchinson M, Havrdova E, Kurukulasuriya N, Siddiqui K, Sarda S. Systematic review and mixed treatment comparison of delayed release dimethyl fumarate and other diseasemodifying therapies in treatment-naïve patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. In: 67h Annual Meeting of the American Academy of Neurology. 2015.
80. Bar-Or A, Hutchinson M, Gold R, Fox R, Havrdova E, Giovannoni G, et al. Long-term Efficacy of Delayed-Release Dimethyl Fumarate for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis According to Prior Therapy: Integrated Analysis of the DEFINE, CONFIRM, and ENDORSE Studies. In: 67h Annual Meeting of the American Academy of Neurology. Washington (DC); 2015. p. P7.229.
81. European Medicines Agency (EMA). Tecfidera - dimethyl fumarate. 2013.
82. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). CDEC final recommendation: Dimethyl fumarate (Tecfidera — Biogen Idec Canada Inc.). 2013.
83. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Dimethyl fumarate for treating relapsing-remitting multiple sclerosis. 2014.
84. ANVISA. REBIF®(betainterferona 1-a) - Bula aprovada pela ANVISA. 2014.
85. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Ciência- Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Diretrizes Metodológicas - Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. 132 p.
86. Gani R, Giovannoni G, Bates D, Kemball B, Hughes S, Kerrigan J. Cost-effectiveness analyses of natalizumab (Tysabri) compared with other disease-modifying therapies for people with highly active relapsing-remitting multiple sclerosis in the UK. *Pharmacoeconomics*. 2008;26(7):617–27.
87. Palace J, Bregenzer T, Tremlett H, Oger J, Zhu F, Boggild M, et al. UK multiple sclerosis risk-sharing scheme: A new natural history dataset and an improved Markov model. *BMJ Open*. 2014;4(1):e004073.
88. Weinshenker BG, Bass B, Rice GP, Noseworthy J, Carriere W, Baskerville J, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. I. Clinical course and disability. *Brain*. England; 1989 Feb;112 ( Pt 1:133–46.
89. Fogarty E, Schmitz S, Tubridy N, Walsh C, Barry M. Comparative efficacy of disease-modifying therapies for patients with relapsing remitting multiple sclerosis: Systematic review and network meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord*. Netherlands; 2016 Sep;9:23–30.
90. Orme M, Kerrigan J, Tyas D, Russell N, Nixon R. The effect of disease, functional status, and relapses on the utility of people with multiple sclerosis in the UK. *Value Heal*. 2007;10(1):54–60.
91. Patzold U, Pocklington PR. Course of multiple sclerosis. First results of a prospective study carried out of 102 MS patients from 1976-1980. *Acta Neurol Scand*. 1982;65(4):248–66.

92. Gold R, Giovannoni G, Phillips JT, Fox RJ, Xiao J, Taylor C. Efficacy of Delayed-release Dimethyl Fumarate at Seven-Year Follow-up in Newly Diagnosed Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: Integrated Analysis of DEFINE, CONFIRM, and ENDORSE. *Am Acad Neurol* 2017 - 69th Annu Meet. 2017;
93. Moccia M, Palladino R, Carotenuto A, Russo CV, Triassi M, Lanzillo R, et al. Predictors of long-term interferon discontinuation in newly diagnosed relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. Netherlands; 2016 Nov;10:90–6.
94. Ford C, Goodman AD, Johnson K, Kachuck N, Lindsey JW, Lisak R, et al. Continuous long-term immunomodulatory therapy in relapsing multiple sclerosis: results from the 15-year analysis of the US prospective open-label study of glatiramer acetate. *Mult Scler*. England; 2010 Mar;16(3):342–50.
95. Confavreux C, Li DK, Freedman MS, Truffinet P, Benzerdjeb H, Wang D, et al. Long-term follow-up of a phase 2 study of oral teriflunomide in relapsing multiple sclerosis: safety and efficacy results up to 8.5 years. *Mult Scler*. England; 2012 Sep;18(9):1278–89.
96. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Tábua completa de mortalidade para o Brasil – 2016: Breve análise da evolução da mortalidade no Brasil. Rio de Janeiro: IBGE; 2017. 23 p.
97. Pokorski R. Long-term survival experience of patients with multiple sclerosis. *J Insur Med*. 1997;29(2):101–6.
98. Kobelt G, Teich V, Berner S, Canzoneri AM, Cavalcanti M, Gonçalves EM. Burden of Multiple Sclerosis in Brazil. In: ECTRIMS Congress. Berlin; 2018.
99. Briggs A, Claxton K, Sculpher M. *Decision Modelling for Health Economic Evaluation*. New York: Oxford University Press; 2006. 237 p.
100. CONITEC. Acetato de Glatirâmer 40mg no tratamento da esclerose múltipla remitente recorrente. 2019;33.
101. Vermersch P, Czlonkowska A, Grimaldi LME, Confavreux C, Comi G, Kappos L, et al. Teriflunomide versus subcutaneous interferon beta-1a in patients with relapsing multiple sclerosis: a randomised, controlled phase 3 trial. *Mult Scler*. 2014 May;20(6):705–16.
102. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells G a, Boers M, Andersson N, Hamel C, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol*. 2007;7:10.
103. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). *Critical appraisal: Notes and checklists*. 2014.
104. Arnold DL, Gold R, Kappos L, Bar-Or A, Giovannoni G, Selmaj K, et al. Effects of delayed-release dimethyl fumarate on MRI measures in the Phase 3 DEFINE study. *J Neurol*. 2014;261(9):1794–802.
105. Arnold DL, Gold R, Kappos L, Bar-Or A, Giovannoni G, Selmaj K, et al. Magnetization

- transfer ratio in the delayed-release dimethyl fumarate DEFINE study. *J Neurol*. 2014;261(12):2429–37.
106. Bar-Or A, Gold R, Kappos L, Arnold DL, Giovannoni G, Selmaj K, et al. Clinical efficacy of BG-12 (dimethyl fumarate) in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: subgroup analyses of the DEFINE study. *J Neurol*. 2013;260(9):2297–305.
  107. Burness CB, Deeks ED. Dimethyl fumarate: a review of its use in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *CNS Drugs*. 2014;28(4):373–87.
  108. Ernst FR, Barr P, Elmor R, Wong SL. Relapse outcomes, safety, and treatment patterns in patients diagnosed with relapsing-remitting multiple sclerosis and initiated on subcutaneous interferon  $\beta$ -1a or dimethyl fumarate: a real-world study. *Curr Med Res Opin*. 2017;33(12):2099–106.
  109. Giovannoni G, Gold R, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Kurukulasuriya NC, et al. Delayed-release dimethyl fumarate and disability assessed by the multiple sclerosis functional composite: Integrated analysis of DEFINE and CONFIRM. *Mult Scler*. 2016;2:1–4.
  110. Goodyear A, Leeper A, Owens D, Goldhaber-Fiebert J. A new cost-effectiveness microsimulation model for glatiramer acetate and dimethyl fumarate. *Mult Scler J*. 2014;20(7):932–3.
  111. Granfeldt D, Björstad Å, Öhrman S, Björholt I. The Cost Effectiveness of Delayed-Release Dimethyl Fumarate versus Interferon Beta-1b in a Swedish Setting. *Value Heal*. 2015;18(7):A757.
  112. Kappos L, Gold R, Arnold DL, Bar-Or A, Giovannoni G, Selmaj K, et al. Quality of life outcomes with BG-12 (dimethyl fumarate) in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: the DEFINE study. *Mult Scler*. 2014;20(2):243–52.
  113. Kita M, Fox R, Gold R, Phillips JT, Sarda S, Zhong L, et al. Effect of delayed-release dimethyl fumarate on health-related quality of life in relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) patients according to prior therapy: an integrated analysis of the phase 3 DEFINE and CONFIRM studies (P3.162). *Neurology*. 2014;36(12):1958–71.
  114. Silva Miguel L, de Sá J, Pinheiro B, Acosta C. Cost-Utility Analysis of Delayed-Release Dimethyl Fumarate For The Treatment of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis In Portugal. *Value Heal*. 2015;18(7):A758.

**ANEXO 1. DIÁRIO OFICIAL DA UNIÃO - PUBLICAÇÃO REGISTRO  
TECFIDERA® E BULA DE TECFIDERA®**

(Documento em PDF)

## **ANEXO 2. PREÇO – TECFIDERA®**

(Documento em PDF)

### ANEXO 3. BASES DE DADOS PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

Bases de Dados	Endereço	Acesso
<i>Cochrane Library</i>	<a href="http://www.thecochranelibrary.com">www.thecochranelibrary.com</a>	LIVRE
PubMed	<a href="http://www.pubmed.gov">www.pubmed.gov</a>	LIVRE
LILACS	<a href="http://www.bireme.br">www.bireme.br</a>	LIVRE
CRD	<a href="http://www.york.ac.uk/inst/crd">www.york.ac.uk/inst/crd</a>	LIVRE

LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde; CRD: *Centre for Reviews and Dissemination*.



6. Foram apresentadas as características dos estudos incluídos?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim					
	<input type="checkbox"/> Não					
	<input type="checkbox"/> Sem resposta					
	<input type="checkbox"/> Não aplicável					
7. A qualidade dos estudos incluídos foi avaliada e documentada?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim	<input checked="" type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Sim	<input checked="" type="checkbox"/> Sim	<input checked="" type="checkbox"/> Sim	<input checked="" type="checkbox"/> Sim
	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Não	<input checked="" type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Não
	<input type="checkbox"/> Sem resposta					
	<input type="checkbox"/> Não aplicável					
8. A qualidade dos estudos incluídos foi utilizada adequadamente na formulação das conclusões?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim					
	<input type="checkbox"/> Não					
	<input type="checkbox"/> Sem resposta					
	<input type="checkbox"/> Não aplicável					
9. Os métodos utilizados para combinar os resultados de estudos foram apropriados?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim					
	<input type="checkbox"/> Não					
	<input type="checkbox"/> Sem resposta					
	<input type="checkbox"/> Não aplicável					
10. A possibilidade de vieses de publicação foi avaliada?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim					
	<input type="checkbox"/> Não					
	<input type="checkbox"/> Sem resposta					
	<input type="checkbox"/> Não aplicável					
11. Foram declarados os conflitos de interesses?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim					
	<input type="checkbox"/> Não					
	<input type="checkbox"/> Sem resposta					
	<input type="checkbox"/> Não aplicável					

Fonte: (SHEA et al., 2007. Adaptado AMSTAR) (102)

## Formulário de avaliação de qualidade de estudos clínicos randomizados.

Parâmetros	Fox, 2012 (57)
1. O estudo aborda uma questão pertinente e claramente definida?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação
2. A distribuição dos sujeitos de pesquisa nos grupos foi randomizada?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação
3. Houve sigilo da alocação?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação
4. Participantes e investigadores foram mantidos "cegos" quanto à alocação do tratamento	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação
5. Os grupos de tratamento e de controle eram semelhantes (características basais) no início do estudo?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação
6. A única diferença entre os dois grupos foi o tratamento sob investigação?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação
7. Todos os resultados relevantes clinicamente foram mensurados de forma padronizada, validada e confiável?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação
8. Qual o percentual de indivíduos ou grupos recrutados para o estudo, em cada braço/grupo de tratamento, que desistiram antes que o estudo fosse concluído?	Placebo: 36% DMF BID: 30% DMF TID: 28% GLA: 25%
9. Todos os sujeitos foram analisados nos grupos para os quais foram alocados inicialmente (avaliação por intenção de tratar – ITT).	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação <input type="checkbox"/> Não se aplica
10. Em caso de estudos multicêntricos, os resultados foram comparáveis para todos os centros de pesquisa?	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação <input type="checkbox"/> Não se aplica

## Formulário de avaliação de qualidade de estudos de coorte

Parâmetros	Braune 2018 (61)		Nicholas 2018 (62)	
The study addresses an appropriate and clearly focused question.	Yes (x) Can't say ( )	No ( )	Yes (x) Can't say ( )	No ( )
The two groups being studied are selected from source populations that are comparable in all respects other than the factor under investigation.	Yes ( ) Can't say ( )	No ( ) Does not apply (x)	Yes (X) Can't say ( )	No ( ) Does not apply ( )
The study indicates how many of the people asked to take part did so, in each of the groups being studied.	Yes ( )	No ( ) Does not apply (x)	Yes ( )	No ( ) Does not apply (x)
The likelihood that some eligible subjects might have the outcome at the time of enrolment is assessed and taken into account in the analysis.	Yes (x) Can't say ( )	No ( ) Does not apply ( )	Yes (x) Can't say ( )	No ( ) Does not apply ( )
What percentage of individuals or clusters recruited into each arm of the study dropped out before the study was completed.	Não se aplica.		Não se aplica.	
<u>Comparison is made between full participants and those lost to follow up, by exposure status.</u>	Yes ( ) Can't say ( )	No ( ) Does not apply (x)	Yes ( ) Can't say ( )	No ( ) Does not apply (x)
The outcomes are clearly defined.	Yes (x) Can't say ( )	No ( )	Yes (x) Can't say ( )	No ( )
The assessment of outcome is made blind to exposure status. If the study is retrospective this may not be applicable.	Yes ( ) Can't say ( )	No ( ) Does not apply (x)	Yes ( ) Can't say ( )	No ( ) Does not apply (x)
Where blinding was not possible, there is some recognition that knowledge of exposure status could have influenced the assessment of outcome.	Yes (x) Can't say ( )	No ( )	Yes (x) Can't say ( )	No ( )
The method of assessment of exposure is reliable.	Yes (x) Can't say ( )	No ( )	Yes (x) Can't say ( )	No ( )
Evidence from other sources is used to demonstrate that the method of outcome assessment is valid and reliable.	Yes ( ) Can't say ( )	No ( ) Does not apply (x)	Yes ( ) Can't say ( )	No ( ) Does not apply (x)
Exposure level or prognostic factor is assessed more than once.	Yes ( ) Can't say ( )	No ( )	Yes ( ) Can't say ( )	No ( ) Does not apply (x)

	Does not apply (x)			
<b>The main potential confounders are identified and taken into account in the design and analysis.</b>	Yes (x) Can't say ( )	No ( )	Yes (x) Can't say ( )	No ( )
<b>Have confidence intervals been provided?</b>	Yes (x)	No ( )	Yes ( )	No (x)
<b>How well was the study done to minimise the risk of bias or confounding?</b>	High quality (++) (x) Acceptable (+) ( ) Unacceptable – reject ( )		High quality (++) (x) Acceptable (+) ( ) Unacceptable – reject ( )	
<b>Taking into account clinical considerations, your evaluation of the methodology used, and the statistical power of the study, do you think there is clear evidence of an association between exposure and outcome?</b>	Yes (x)	No ( )	Yes (x)	No ( )
<b>Are the results of this study directly applicable to the patient group targeted in this guideline?</b>	Yes (x)	No ( )	Yes (x)	No ( )
<b>Notes. Summarise the authors conclusions. Add any comments on your own assessment of the study, and the extent to which it answers your question and mention any areas of uncertainty raised above.</b>	DMF apresentou resultados significativamente melhores aos observados para IFN, GLA e teriflunomida em relação aos surtos.		A redução na taxa anualizada de surtos durante o período pós-index foi significativamente melhor para a coorte DMF do que para IFN-β, GLA e teriflunomida.	

Fonte: SIGN – < <http://www.sign.ac.uk/methodology/checklists.html> > (103)

**ANEXO 5. NÍVEIS DE EVIDÊNCIA CIENTÍFICA SEGUNDO A CLASSIFICAÇÃO DE OXFORD CENTER FOR EVIDENCE-BASED MEDICINE**

Grau de recomendação	Nível de Evidência	Estudos de Tratamento
A	1A	Revisão sistemática de ensaios clínicos controlados randomizados
	1B	Ensaio clínico controlado randomizado com intervalo de confiança estreito
	1C	Resultados terapêuticos do tipo “tudo ou nada”
B	2A	Revisão sistemática de estudos de coorte
	2B	Estudo de coorte (incluindo ensaio clínico randomizado de menor qualidade)
	2C	Observação de resultados terapêuticos ( <i>outcomes research</i> ); Estudo ecológico
	3A	Revisão sistemática de estudos de caso-controle
	3B	Estudo de caso-controle
C	4	Relato de caso (incluindo coorte ou caso-controle de menor qualidade)
D	5	Opinião desprovida de avaliação crítica ou baseada em matérias básicas (estudo fisiológico ou estudo com animais)

## ANEXO 6. ESTUDOS EXCLUÍDOS

Durante leitura do título ou resumo, todos os estudos que não se enquadravam nos critérios de elegibilidade foram excluídos. Documentos oriundos de congresso, ou outras mídias eletrônicas, relacionados com assuntos gerais da doença também foram excluídos.

Os motivos para exclusão dos estudos lidos na íntegra estão apresentados na tabela abaixo.

<b>Autores</b>	<b>Ano</b>	<b>Referência</b>	<b>Motivo da exclusão</b>
<b>1. Arnold</b>	2014	(104)	Comparador e população não estão de acordo com a PICO ( <i>versus</i> placebo).
<b>2. Arnold</b>	2014	(105)	Comparador e população não estão de acordo com a PICO ( <i>versus</i> placebo).
<b>3. Bar-Or</b>	2015	(80)	Mídia não recomendada (pôster) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde. (50)
<b>4. Bar-Or</b>	2013	(106)	Comparador e população não estão de acordo com a PICO ( <i>versus</i> placebo).
<b>5. Berger</b>	2017	(74)	Mídia não recomendada (pôster) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde. (50)
<b>6. Burness</b>	2014	(107)	Revisão narrativa.
<b>7. Chan</b>	2016	(78)	Mídia não recomendada (pôster) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde. (50)
<b>8. Ernst</b>	2017	(108)	Desfecho não está de acordo com a PICO.
<b>9. Fogarty</b>	2016	(89)	Comparador não está de acordo com a PICO.
<b>10. Fox</b>	2015	(79)	Mídia não recomendada (pôster) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde. (50)
<b>11. Giles</b>	2018	(73)	Mídia não recomendada (pôster) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde. (50)
<b>12. Giovannoni</b>	2016	(109)	Comparador não está de acordo com a PICO ( <i>versus</i> placebo).
<b>13. Gold</b>	2012	(63)	Comparador e população não estão de acordo com a PICO ( <i>versus</i> placebo).

<b>Autores</b>	<b>Ano</b>	<b>Referência</b>	<b>Motivo da exclusão</b>
<b>14. Gold</b>	2015	(67)	Comparador não está de acordo com a PICO ( <i>versus</i> placebo).
<b>15. Gold</b>	2016	(70)	Mídia não recomendada (pôster) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde. (50)
<b>16. Gold</b>	2016	(71)	Mídia não recomendada (pôster) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde. (50)
<b>17. Gold</b>	2018	(72)	Mídia não recomendada (pôster) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde. (50)
<b>18. Goodyear</b>	2014	(110)	Mídia não recomendada (pôster) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde. (50)
<b>19. Granfeldt</b>	2015	(111)	Mídia não recomendada (pôster) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde. (50)
<b>20. Havrdova</b>	2015	(68)	Mídia não recomendada (pôster) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde. (50)
<b>21. Iyer</b>	2016	(77)	Mídia não recomendada (pôster) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde. (50)
<b>22. Kappos</b>	2014	(112)	Comparador e população não estão de acordo com a PICO ( <i>versus</i> placebo)
<b>23. Kita</b>	2014	(113)	Comparador e população não estão de acordo com a PICO ( <i>versus</i> placebo)
<b>24. Phillips</b>	2016	(69)	Mídia não recomendada (pôster) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde. (50)
<b>25. Silva Miguel</b>	2015	(114)	Mídia não recomendada (pôster) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde. (50)
<b>26. Sattarnezhad</b>	2017	(75)	Mídia não recomendada (resumo) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde. (50)
<b>27. Chan</b>	2017	(76)	Mídia não recomendada (resumo) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde. (50)

## ANEXO 7. DECLARAÇÃO DE POTENCIAIS CONFLITOS DE INTERESSE

Descrição ou título do projeto/estudo/parecer/atividade a ser considerado (a):

---

Posição:

- Autor (a) principal
- Coautor (a)
- Orientador (a)/Supervisor (a)
- Parecerista *Ad hoc*
- Outros: \_\_\_\_\_

Considerando o assunto em epígrafe, sua posição e os seus últimos cinco anos, responda as questões:

**Sim**      **Não**

1. Você já aceitou de uma instituição, que pode se beneficiar ou se prejudicar financeiramente, algum dos benefícios abaixo?

a) Reembolso por comparecimento a eventos na área de sua pesquisa

b) Honorários por apresentação, consultoria, palestra ou atividade de ensino

c) Financiamento para redução de artigos ou editoriais

d) Suporte para realização ou desenvolvimento de pesquisa na área

e) Recursos ou apoio financeiro para membro da equipe

f) Algum outro benefício financeiro

2. Você possui apólices ou ações de alguma empresa que possa de alguma forma ser beneficiada ou prejudicada?

3. Você possui algum direito de propriedade intelectual (patentes, registros de marca, *royalties*)?

4. Você já atuou como perito judicial?

5. Você participa, direta ou indiretamente, de algum grupo citado abaixo cujos interesses possam ser afetados pela sua atividade?

- a) Instituição privada com ou sem fins lucrativos
- b) Organização governamental ou não-governamental
- c) Produtor, distribuidor ou detentor de registro
- d) Partido político
- e) Comitê, sociedade ou grupo de trabalho
- f) Outro grupo de interesse

6. Você poderia ter algum tipo de benefício clínico?

7. Você possui uma ligação ou rivalidade acadêmica com alguém cujos interesses possam ser afetados?

8. Você possui profunda convicção pessoal ou religiosa que pode comprometer o que você irá escrever e que deveria ser do conhecimento público?

9. Existe algum aspecto do seu histórico profissional, que não esteja relacionado acima, que possa afetar sua objetividade ou parcialidade?

10. Sua família ou pessoas que mantenha relações próximas possui alguns dos conflitos listados acima?



**TECFIDERA<sup>®</sup>**  
**fumarato de dimetila**

**Biogen Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda**

**Cápsulas de liberação retardada**  
**120 mg e 240 mg**

# **TECFIDERA<sup>®</sup>**

## **fumarato de dimetila**

### **Formas farmacêuticas, vias de administração e apresentações:**

TECFIDERA (fumarato de dimetila) 120mg: Cada embalagem contém 14, 28, 56 ou 112 cápsulas de liberação retardada.

TECFIDERA (fumarato de dimetila) 240mg: Cada embalagem contém 28, 56 ou 112 cápsulas de liberação retardada.

### **USO ORAL**

### **USO ADULTO**

### **Composição:**

Cada cápsula de TECFIDERA (fumarato de dimetila) 120mg contém:

fumarato de dimetila ..... 120 mg

Excipientes: celulose microcristalina, croscarmelose sódica, talco, dióxido de silício coloidal, estearato de magnésio, citrato de trietila, polimetacrílicocopolíacrilato de etila, copolímero de ácido metacrílico-metacrilato de metila, simeticona, laurilsulfato de sódio, polissorbato 80, gelatina, dióxido de titânio, corante azul, óxido de ferro amarelo, goma laca, hidróxido de potássio e óxido de ferro preto.

Cada cápsula de TECFIDERA (fumarato de dimetila) 240mg contém:

fumarato de dimetila ..... 240 mg

Excipientes: celulose microcristalina, croscarmelose sódica, talco, dióxido de silício coloidal, estearato de magnésio, citrato de trietila, polimetacrílicocopolíacrilato de etila, copolímero de ácido metacrílico-metacrilato de metila, simeticona, laurilsulfato de sódio, polissorbato 80, gelatina, dióxido de titânio, corante azul, óxido de ferro amarelo, goma laca, hidróxido de potássio e óxido de ferro preto.

### **1) INDICAÇÕES**

TECFIDERA (fumarato de dimetila) é indicado no tratamento de pacientes adultos com esclerose múltipla recorrente-remite (ver item 2. Resultados de Eficácia para informação importante sobre as populações para as quais a eficácia foi estabelecida).

### **2) RESULTADOS DE EFICÁCIA**

Dois estudos randomizados, duplo-cego, controlados por placebo, com duração de dois anos [Estudo 1 (DEFINE), com 1234 pacientes; Estudo 2 (CONFIRM), com 1417

pacientes] com pacientes portadores de esclerose múltipla recorrente-remitente (RRMS) foram realizados. Pacientes com formas progressivas de esclerose múltipla não foram incluídos nesses estudos. A eficácia (ver tabela abaixo) e segurança foram demonstradas em pacientes com pontuação na Escala Expandida do Estado de Incapacidade (EDSS) entre 0 e 5 inclusive, que tiveram pelo menos 1 surto durante o ano anterior à randomização, ou que, dentro de 6 semanas de randomização, a imagem de ressonância magnética (RMN) do cérebro demonstrou pelo menos uma lesão realçada por gadolínio (Gd+). O Estudo 2 foi avaliador-cego (o médico investigador que analisa a resposta do estudo é cego), utilizando acetato de glatirâmer como comparador.

Os surtos foram definidos como sintomas neurológicos novos ou recorrentes, na ausência de febre ou infecção, durando no mínimo 24 horas e acompanhados por novos achados objetivos no exame neurológico após o exame de um neurologista avaliador-cego.

No Estudo 1, os pacientes possuíam as seguintes características medianas basais: 39 anos de idade, 7 anos de duração da doença, pontuação EDSS de 2,0. Além disso, 16% dos pacientes tinham uma pontuação EDSS >3,5, 28% tinham  $\geq 2$  surtos no ano anterior e 42% tinham recebido outros tratamentos prévios aprovados para EM. No grupo de RMN, 36% dos pacientes que entraram no estudo apresentavam lesões Gd+ no início (número médio de lesões Gd+ 1,4).

No Estudo 2, os pacientes possuíam as seguintes características medianas basais: 37 anos de idade, 6 anos de duração da doença, pontuação EDSS de 2,5. Além disso, 17% dos pacientes tinham uma pontuação EDSS >3,5, 32% tinham  $\geq 2$  surtos no ano anterior e 30% tinham recebido outros tratamentos prévios aprovados para EM. No grupo de RMN, 45% dos pacientes que entraram no estudo apresentavam lesões Gd+ no início (número médio de lesões Gd+ 2,4).

Em comparação ao placebo, os pacientes tratados com TECFIDERA (fumarato de dimetila) tiveram uma redução clinicamente importante e estatisticamente significativa no: parâmetro de avaliação primário do Estudo 1, na proporção de pacientes com surtos em 2 anos; e no parâmetro de avaliação primário no Estudo 2, com uma taxa de surtos anualizada aos 2 anos.

Os resultados de eficácia são mostrados na tabela abaixo.

	<b>(DEFINE)</b>		<b>(CONFIRM)</b>		
	<b>Placebo</b>	<b>TECFIDERA 240 mg, duas vezes ao dia</b>	<b>Placebo</b>	<b>TECFIDERA 240 mg, duas vezes ao dia</b>	<b>Acetato de glatirâmer</b>
<b>Parâmetros de avaliação clínica<sup>a</sup></b>					
Nº de pacientes	408	410	363	359	350
Taxa anualizada de surtos	0,364	0,172***	0,401	0,224***	0,286*
Taxa (95% IC)		0,47 (0,37; 0,61)		0,56 (0,42; 0,74)	0,71 (0,55; 0,93)
Proporção de surto	0,461	0,270***	0,410	0,291**	0,321**
Risco relativo (95% IC)		0,51 (0,40; 0,66)		0,66 (0,51; 0,86)	0,71 (0,55; 0,92)
Proporção com progressão confirmada da incapacidade em 12 semanas	0,271	0,164**	0,169	0,128#	0,156#
Risco relativo (95% IC)		0,62 (0,44; 0,87)		0,79 (0,52; 1,19)	0,93 (0,63; 1,37)
Proporção com progressão confirmada da incapacidade em 24 semanas	0,169	0,128#	0,125	0,078#	0,108#
Risco relativo (95% IC)		0,77 (0,52; 1,14)		0,62 (0,37; 1,03)	0,87 (0,55; 1,38)
<b>Parâmetros de avaliação da Ressonância Magnética<sup>b</sup></b>					
Nº de pacientes	165	152	144	147	161
Número médio (mediana) de novas lesões T2 ou expansão recente de lesões T2 ao longo de 2 anos	16,5 (7,0)	3,2 (1,0)***	19,9 (11,0)	5,7 (2,0)***	9,6 (3,0)***
Taxa média de lesão (95% IC)		0,15 (0,10; 0,23)		0,29 (0,21; 0,41)	0,46 (0,33; 0,63)
Número médio (mediana) de lesões realçadas por gadolínio em 2 anos	1,8 (0)	0,1 (0)***	2,0 (0,0)	0,5 (0,0)***	0,7 (0,0)**
Razão de probabilidade (95% IC)		0,10 (0,05, 0,22)		0,26 (0,15, 0,46)	0,39 (0,24, 0,65)
Número médio (mediana) de novas lesões hipointensas T1 ao longo de 2 anos	5,7 (2,0)	2,0 (1,0)***	8,1 (4,0)	3,8 (1,0)***	4,5 (2,0)**
Taxa média de lesão (95% IC)		0,28 (0,20; 0,39)		0,43 (0,30; 0,61)	0,59 (0,42; 0,82)

<sup>a</sup>Todas as análises de parâmetros de avaliação clínica foram calculadas usando a população com intenção de tratar; <sup>b</sup>Análises de Imagem de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) utilizaram as cortes que fizeram RMN sistematicamente durante o estudo.

\*Valor de P < 0,05; \*\* valor de P < 0,01; \*\*\*valor de P < 0,0001; #não estatisticamente significativo

Eficácia em pacientes com alta atividade da doença:

Foi observado um efeito de tratamento consistente sobre os surtos em um subgrupo de pacientes com alta atividade da doença, embora o efeito sobre o tempo para a progressão sustentada da incapacidade aos 3 meses não tenha sido claramente estabelecido. Devido à concepção dos estudos, a alta atividade da doença foi definida da seguinte forma:

- Pacientes com 2, ou mais, surtos em um ano e com uma, ou mais, lesões realçadas por Gd na RMN do cérebro (n=42 em DEFINE, n=51 em CONFIRM) ou;
- Pacientes que não responderam a um ciclo de tratamento completo e adequado (pelo menos um ano de tratamento) de betainterferona, com pelo menos um surto no ano anterior durante o tratamento e pelo menos nove lesões T2 hiperintensas em RMN craniana ou pelo menos 1 lesão realçada por Gd, ou pacientes que tiveram uma taxa de surto inalterada ou aumentada em relação ao ano anterior, em comparação com os dois anos anteriores (n=177 em DEFINE, n=141 em CONFIRM).

Referências:

1. Gold R, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Giovannoni G, Selmaj K, Tornatore C, Sweetser MT, Yang M, Sheikh SI, Dawson KT; DEFINE Study Investigators. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2012 Sep 20;367(12):1098-107.
2. Fox RJ, Miller DH, Phillips JT, Hutchinson M, Havrdova E, Kita M, Yang M, Raghupathi K, Novas M, Sweetser MT, Vigiotta V, Dawson KT; CONFIRM Study Investigators. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2012 Sep 20;367(12):1087-97.

### **3) CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**

#### **Propriedades Farmacodinâmicas:**

##### **Mecanismo de ação**

O mecanismo pelo qual fumarato de dimetila exerce efeito terapêutico na Esclerose Múltipla não é totalmente compreendido. Estudos pré-clínicos indicam que a resposta farmacodinâmica de fumarato de dimetila parece ser mediada principalmente por meio da ativação do fator nuclear (eritróide-derivado 2)-tipo 2 (Nrf2) da via de transcrição. O fumarato de dimetila demonstrou regular positivamente os genes antioxidantes dependentes de Nrf2 nos pacientes (por exemplo: NAD(P)H desidrogenase, quinona 1; [NQO1]).

##### **Efeitos farmacodinâmicos**

- Efeitos no sistema imunológico

Em estudos pré-clínicos e clínicos, TECFIDERA (fumarato de dimetila) demonstrou propriedades anti-inflamatórias e imunomoduladoras. O fumarato de dimetila e o fumarato de monometila, o principal metabólito do fumarato de dimetila, reduziram significativamente a ativação de células imunes e, subsequentemente, a liberação de citocinas pró-inflamatórias em resposta a estímulos inflamatórios em modelos pré-clínicos. Em estudos clínicos de pacientes com psoríase, fumarato de dimetila afetou fenótipos linfocitários através de uma regulação negativa de perfis de citocinas pró-inflamatórias (T<sub>H</sub>1, T<sub>H</sub>17) e induziu no sentido da produção anti-inflamatória (T<sub>H</sub>2). O fumarato de

dimetila demonstrou atividade terapêutica em vários modelos de lesão inflamatória e neuroinflamatória. Em estudos de Fase 3, após o tratamento com TECFIDERA (fumarato de dimetila), a contagem média de linfócitos diminuiu, em média, cerca de 30% do seu valor de linha de base durante o primeiro ano, atingindo um patamar subsequente.

- Efeitos no sistema cardiovascular

Doses únicas de 240 mg ou 360 mg de TECFIDERA (fumarato de dimetila) não tiveram nenhum efeito no intervalo QTc quando comparado ao placebo em um estudo QTc.

### **Propriedades Farmacocinéticas:**

TECFIDERA (fumarato de dimetila) administrado por via oral sofre rápida hidrólise pré-sistêmica por esterases e é convertido ao seu metabólito principal, fumarato de monometila, que também é ativo. O fumarato de dimetila não é quantificável no plasma após administração oral de TECFIDERA (fumarato de dimetila). Portanto, todas as análises farmacocinéticas relacionadas com fumarato de dimetila foram realizadas com concentrações plasmáticas de fumarato de monometila. Os dados farmacocinéticos foram obtidos em indivíduos com Esclerose Múltipla e em voluntários saudáveis.

- Absorção

O  $T_{max}$  de fumarato de monometila é de 2 a 2,5 horas. Como as cápsulas rígidas gastroresistentes de TECFIDERA (fumarato de dimetila) contêm microcomprimidos que estão protegidos por um revestimento entérico, a absorção não começa até a sua saída do estômago (geralmente em menos de 1 hora). Após uma administração de 240 mg duas vezes ao dia, com alimentos, o pico mediano ( $C_{max}$ ) foi de 1,72 mg/L e a exposição geral (AUC) foi de 8,02 h.mg/L em indivíduos com Esclerose Múltipla. Em geral,  $C_{max}$  e AUC aumentaram de forma aproximadamente proporcional à dose no intervalo de doses estudado (120 mg a 360 mg). Em pacientes com esclerose múltipla, duas doses de 240 mg foram administradas com 4 horas de intervalo, como parte de um regime posológico de três vezes por dia. Isso resultou em um acúmulo mínimo de exposição, produzindo um aumento da mediana da  $C_{max}$  de 12% em comparação com a dose duas vezes ao dia (1,72 mg/L para duas vezes por dia em comparação com 1,93 mg/L por três vezes ao dia), sem implicações de segurança.

Os alimentos não têm um efeito clinicamente significativo na exposição ao fumarato de dimetila. Entretanto, TECFIDERA (fumarato de dimetila) deve ser ingerido com alimentos devido à melhora da tolerabilidade em relação ao rubor e demais eventos adversos gastrointestinais (ver item 8. Posologia e Modo de Usar).

- Distribuição

Após a administração oral de 240 mg de TECFIDERA (fumarato de dimetila), o volume aparente de distribuição varia entre 60 L e 90 L. A ligação de fumarato de monometila às proteínas plasmáticas humanas geralmente varia entre 27% e 40%.

- Biotransformação

Em seres humanos, o fumarato de dimetila é extensivamente metabolizado com menos de 0,1% da dose administrada excretada sob a forma de fumarato de dimetila inalterado na urina. Inicialmente é metabolizado por esterases, que são ubíquas no trato gastrointestinal,

sangue e tecidos, antes de atingir a circulação sistêmica. Ocorre metabolização adicional por meio do ciclo do ácido tricarbóxico, sem envolvimento do sistema citocromo P450 (CYP). Um estudo de dose única de 240 mg de fumarato de dimetila marcado com  $^{14}\text{C}$  identificou a glicose como o metabólito predominante no plasma humano. Outros metabólitos circulantes incluíram ácido fumárico, ácido cítrico e fumarato de monometila. O metabolismo de ácido fumárico ocorre através do ciclo do ácido tricarbóxico, com a exalação de  $\text{CO}_2$  atuando como principal via de eliminação.

- **Eliminação**

A exalação de  $\text{CO}_2$  é a principal via de eliminação de TECFIDERA (fumarato de dimetila), correspondendo a 60% da dose. As eliminações renal e fecal são vias secundárias de eliminação, e correspondem a 15,5% e 0,9% da dose, respectivamente.

A meia-vida terminal de fumarato de monometila é curta (aproximadamente 1 hora) e, na maioria dos indivíduos, não se observa a presença de fumarato de monometila circulante às 24 horas. O acúmulo do fármaco inalterado ou de fumarato de monometila não ocorre com doses múltiplas de fumarato de dimetila em regime terapêutico.

- **Linearidade**

A exposição de fumarato de dimetila aumenta de forma aproximadamente proporcional à dose com doses únicas e múltiplas dentro do intervalo de dose estudado de 120 mg a 360 mg.

- **Farmacocinética em grupos especiais de pacientes**

Com base nos resultados da análise de variância (ANOVA), o peso corporal é a principal covariável da exposição (por  $C_{\text{max}}$  e AUC) em pacientes com Esclerose Múltipla recorrente-remitente (EMRR), mas não afetou os resultados de segurança e eficácia avaliados em estudos clínicos.

Sexo e idade não tiveram impacto clinicamente significativos na farmacocinética de fumarato de dimetila. A farmacocinética em pacientes com 65 anos ou mais não foi estudada.

- **População pediátrica**

A farmacocinética em pacientes com menos de 18 anos não foi estudada.

- **Insuficiência renal**

Uma vez que a via renal é uma rota secundária de eliminação de fumarato de dimetila correspondente a menos que 16% da dose administrada, a avaliação da farmacocinética em pacientes com insuficiência renal não foi conduzida.

- **Insuficiência hepática**

Uma vez que o fumarato de dimetila e o fumarato de monometila são metabolizados por esterasas, sem o envolvimento do sistema citocromo P450 (CYP450), a avaliação da farmacocinética em pacientes com insuficiência hepática não foi realizada.

### **Dados de segurança pré-clínica:**

As reações adversas descritas nas seções abaixo de Toxicologia e Toxicidade reprodutiva

não foram observadas em estudos clínicos, mas foram observadas em animais em níveis de exposição semelhantes aos níveis de exposição clínica.

- Mutagenicidade

O fumarato de dimetila e fumarato de monometila deram resultados negativos numa bateria de ensaios in vitro (Ames, aberração cromossômica em células de mamíferos). O fumarato de dimetila forneceu resultados negativos no ensaio do micronúcleo in vivo em ratos.

- Carcinogênese

Os estudos de carcinogenicidade de fumarato de dimetila foram realizados por um período até 2 anos em camundongos e em ratos. O fumarato de dimetila foi administrado oralmente em doses de 25, 75, 200 e 400 mg/kg/dia em camundongos, e em doses de 25, 50, 100 e 150 mg/kg/dia em ratos. Em camundongos, a incidência do carcinoma tubular renal aumentou aos 75 mg/kg/dia, em uma exposição equivalente (AUC) à dose recomendada em humanos. Em ratos, a incidência do carcinoma tubular renal aumentou aos 100 mg/kg/dia, numa exposição aproximadamente 3 vezes superior à dose recomendada em humanos. Desconhece-se a relevância destes resultados para o risco humano.

A incidência do papiloma de células escamosas e o carcinoma não glandular do estômago (rúmen) aumentou em uma exposição equivalente à da dose recomendada nos humanos em camundongos e em uma exposição abaixo da dose recomendada nos humanos em ratos (com base na AUC). O rúmen em roedores não tem uma região anatômica equivalente humana.

- Toxicologia

Foram realizados estudos não clínicos em roedores, coelhos e macacos com uma suspensão de fumarato de dimetila (fumarato de dimetila em 0,8% de hidroxipropilmetilcelulose) administrada por tubo oral. O estudo crônico em cães foi realizado com uma administração oral da cápsula de fumarato de dimetila.

Foram observadas alterações renais após administração oral repetida de fumarato de dimetila em camundongos, ratos, cães e macacos. A regeneração epitelial dos túbulos renais, sugestiva de lesão, foi observada em todas as espécies. Observou-se hiperplasia tubular renal em ratos com um regime posológico para toda a vida (estudo de 2 anos). Em cães que receberam doses orais diárias de fumarato de dimetila por 11 meses, a margem calculada para atrofia cortical foi observada em 3 vezes a dose recomendada baseada no AUC. Em macacos que receberam doses orais diárias de fumarato de dimetila por 12 meses, foi observada necrose de célula única em 2 vezes a dose recomendada baseada na AUC. Fibrose intersticial e atrofia cortical foram observadas em 6 vezes a dose recomendada baseada na AUC. A relevância destes resultados para os humanos não é conhecida.

Nos testes, foi observada degeneração do epitélio seminífero em ratos e cães. Os resultados foram observados com aproximadamente a dose recomendada em ratos e 3 vezes a dose recomendada em cães (com base na AUC). A relevância destes resultados para humanos é desconhecida.

Os resultados relativos ao rúmen de camundongos e ratos consistiram em hiperplasia e hiperqueratose do epitélio escamoso, inflamação, e papiloma e carcinoma das células

escamosas nos estudos de 3 meses ou de maior duração. O rúmen de camundongos e ratos não tem um equivalente humano.

- Toxicidade reprodutiva

A administração oral de fumarato de dimetila em ratos machos com 75, 250 e 375 mg/kg/dia, antes e durante o acasalamento, não teve efeitos na fertilidade masculina até a dose mais elevada testada (pelo menos 2 vezes a dose recomendada, baseada na AUC). A administração oral de fumarato de dimetila em ratas fêmeas com 25, 100 e 250 mg/kg/dia, antes e durante o acasalamento, e continuando até ao Dia 7 da gestação, induziu a redução do número de estágios do ciclo estral durante 14 dias e aumentou o número de animais com diestro prolongado nas doses testadas mais elevadas (11 vezes a dose recomendada com base na AUC). Contudo, estas alterações não afetaram a fertilidade ou o número de fetos viáveis produzidos.

Demonstrou-se que o fumarato de dimetila atravessa a membrana placentária atingindo o sangue fetal nos ratos e coelhos, com proporções de concentrações plasmáticas no feto e maternas de 0,48 a 0,64 e 0,1, respectivamente. Não se observaram malformações em qualquer dose de fumarato de dimetila em ratos ou coelhos. A administração de doses orais de 25, 100 e 250 mg/kg/dia de fumarato de dimetila em ratas fêmeas grávidas, durante o período de organogênese, resultou em efeitos adversos maternos com 4 vezes a dose recomendada com base na AUC, e em baixo peso fetal e em atraso da ossificação (metatarsos e falanges dos membros posteriores) com 11 vezes a dose recomendada com base na AUC. O peso fetal baixo e o atraso na ossificação foram considerados secundários à toxicidade materna (peso corporal e consumo alimentar reduzido).

A administração oral de 25, 75 e 150 mg/kg/dia de fumarato de dimetila em coelhos fêmea grávidas durante a organogênese não tiveram qualquer efeito sobre o desenvolvimento embriofetal e resultaram numa diminuição do peso corporal materno com 7 vezes a dose recomendada e no aumento de aborto com 16 vezes a dose recomendada com base na AUC.

A administração oral de 25, 100 e 250 mg/kg/dia de fumarato de dimetila em ratos durante a gravidez e aleitamento resultaram numa diminuição dos pesos corporais das crias F1, e em atrasos na maturação sexual em machos F1 com 11 vezes a dose recomendada com base na AUC. Não ocorreram efeitos sobre a fertilidade nas crias F1. O menor peso corporal das crias foi considerado secundário à toxicidade materna.

#### **4) CONTRAINDICAÇÕES**

TECFIDERA (fumarato de dimetila) é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade ao fumarato de dimetila ou a qualquer outro componente da fórmula.

#### **5) ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

##### **Testes laboratoriais/sanguíneos:**

Alterações em testes laboratoriais renais foram observadas em ensaios clínicos em

pacientes tratados com TECFIDERA (fumarato de dimetila) (ver item 9. Reações Adversas). As implicações clínicas destas alterações são desconhecidas. Recomenda-se a avaliação da função renal (por exemplo, creatinina, ureia plasmática e urinálise) antes do início do tratamento, após 3 e 6 meses de tratamento, a cada 6 a 12 meses posteriormente e conforme indicado clinicamente.

Lesão hepática induzida por medicamento, incluindo o aumento das enzimas hepáticas ( $\geq 3$  LSN) e elevação dos níveis totais de bilirrubina ( $\geq 2$  LSN), podem ser consequências do tratamento com TECFIDERA (fumarato de dimetila). O tempo de início pode ser imediato, dentro de semanas ou tardio. A resolução dos eventos adversos tem sido observada após a descontinuação do tratamento. A avaliação de transaminases séricas (por exemplo, TGP e TGO) e níveis totais de bilirrubina é recomendada antes de iniciar o tratamento e durante o tratamento, conforme clinicamente indicado.

Pacientes em tratamento com TECFIDERA (fumarato de dimetila) podem desenvolver linfopenia grave e prolongada (ver item 9. Reações Adversas). TECFIDERA (fumarato de dimetila) não foi estudado em pacientes com baixa contagem de linfócitos pré-existente e deve ser usado com precaução nesses pacientes. Antes de iniciar o tratamento com TECFIDERA (fumarato de dimetila), um hemograma atual completo, incluindo linfócitos, deve ser realizado. Se a contagem de linfócitos estiver abaixo dos valores normais, uma investigação das possíveis causas deve ser realizada antes de iniciar o tratamento com TECFIDERA (fumarato de dimetila).

Após iniciar o tratamento, devem ser realizados hemogramas completos, incluindo contagem de linfócitos, a cada 03 meses.

Considerar a interrupção do tratamento com TECFIDERA (fumarato de dimetila) em pacientes com contagens de linfócitos  $<0,5 \times 10^9/L$  persistentes por mais de 6 meses. Os benefícios e riscos devem ser reavaliados e o uso de tratamentos alternativos disponíveis devem ser avaliadas pelo médico e pelo paciente. Fatores clínicos, avaliação dos testes laboratoriais e investigações de exames de imagem devem ser considerados na reavaliação. Se o tratamento for continuado apesar da contagem de linfócitos permanecer  $<0,5 \times 10^9/L$ , o monitoramento reforçado deve ser realizado (vide seção de LMP).

As contagens de linfócitos devem ser acompanhadas até sua recuperação. Após a recuperação e em caso de ausência de tratamentos alternativos, a decisão de interromper ou continuar o tratamento com TECFIDERA (fumarato de dimetila) deve ser baseado na avaliação clínica.

Os benefícios e riscos devem ser avaliados em pacientes que apresentarem contagens de linfócitos  $\geq 0,5 \times 10^9/L$  e  $<0,8 \times 10^9/L$  durante um período sustentado e superior a 6 meses.

### **Ressonância Magnética Nuclear (RMN)**

Antes de iniciar o tratamento com TECFIDERA (fumarato de dimetila), um exame recente de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) deve estar disponível (resultado dentro dos últimos 3 meses) para referência. A necessidade de imagens de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) deve ser avaliada de acordo com recomendações nacionais e locais. As imagens de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) podem ser consideradas como parte do acompanhamento reforçado dos pacientes com maior risco de Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva (LMP). Em caso de suspeita de LMP, a Ressonância Magnética Nuclear (RMN) deve ser realizada imediatamente para auxiliar no diagnóstico.

### **Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva (LMP)**

Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva (LMP) ocorreu em situação de linfopenia prolongada, moderada a grave, após administração de TECFIDERA (fumarato de dimetila) e outros produtos que contém fumarato. LMP é uma infecção oportunista causada pelo vírus John-Cunningham (JCV), que pode ser fatal ou resultar em incapacidade grave. A LMP pode ocorrer somente na presença de infecção pelo JCV. Caso seja realizado o teste para detecção de JCV, deve-se levar em consideração que a influência da linfopenia na precisão do teste de anticorpos anti-JCV não foi estudada em pacientes tratados com TECFIDERA (fumarato de dimetila). Deve-se observar também que o teste de anticorpo anti-JCV negativo (na presença de uma contagem normal de linfócitos) não exclui a possibilidade de infecção subsequente pelo vírus JC.

Ao primeiro sinal ou sintoma sugestivo de LMP, suspender o uso de TECFIDERA (fumarato de dimetila) e realizar avaliações de diagnósticos apropriados. Os sintomas de LMP podem ser similares aos de um surto de esclerose múltipla. Os sintomas típicos associados à LMP são diversos, progridem ao longo de dias ou semanas incluindo a fraqueza progressiva em um dos lados do corpo, descoordenação dos membros, distúrbio da visão, além de alterações de pensamento, memória e orientação levando à confusão e mudanças de personalidade.

### **Tratamento anterior com imunossupressores ou imunomoduladores**

Não foram realizados estudos avaliando a eficácia e segurança de TECFIDERA (fumarato de dimetila) em pacientes que alternaram o uso a partir de outras terapias modificadoras de doença para TECFIDERA (fumarato de dimetila). A contribuição de terapias imunossupressoras anteriores no desenvolvimento de LMP em pacientes tratados com TECFIDERA (fumarato de dimetila) é desconhecida. Quando se inicia o tratamento com TECFIDERA (fumarato de dimetila), a meia-vida e o mecanismo de ação da terapia anterior devem ser considerados a fim de evitar um efeito imunológico aditivo e, ao mesmo tempo, reduzindo o risco de reativação da Esclerose Múltipla.

Um hemograma completo é recomendado antes de iniciar o tratamento com TECFIDERA (fumarato de dimetila) e regularmente durante o tratamento (vide “Testes laboratoriais/sanguíneos”).

TECFIDERA (fumarato de dimetila) pode ser iniciado imediatamente após a descontinuação do uso de interferonas ou acetato de glatirâmer.

### **Insuficiência renal e hepática grave:**

TECFIDERA (fumarato de dimetila) não foi estudado em pacientes com insuficiência hepática ou renal graves e, portanto, deve ser usado com cautela nesses pacientes (ver item 8. Posologia e Modo de Usar).

### **Doença gastrointestinal grave:**

TECFIDERA (fumarato de dimetila) não foi estudado em pacientes com doença gastrointestinal ativa grave e, portanto, deve ser usado com cautela nesses pacientes.

**Rubor:**

Em ensaios clínicos, 34% dos pacientes tratados com TECFIDERA (fumarato de dimetila) apresentaram rubor. Na maioria dos pacientes que apresentaram rubor, esta reação foi leve a moderada.

Em ensaios clínicos, 3 pacientes, de um total de 2.560 pacientes tratados com TECFIDERA (fumarato de dimetila) apresentaram graves sintomas de rubor, que provavelmente eram reações de hipersensibilidade ou reações anafilatóides. Estes eventos não eram potencialmente fatais, mas levaram à hospitalização. Prescritores e pacientes devem estar atentos a essa possibilidade, em caso de reações graves de rubor (ver itens 8. Posologia e Modo de Usar, 6. Interações Medicamentosas e 9. Reações Adversas).

**Reações anafiláticas:**

Casos de anafilaxia/reação anafilatóide foram reportados após administração de TECFIDERA (fumarato de dimetila), no cenário pós-comercialização. Sintomas podem incluir dispnéia, hipóxia, hipotensão, angiodema, erupções cutâneas ou urticária. O mecanismo pelo qual o fumarato de dimetila é capaz de induzir anafilaxia é desconhecido. As reações geralmente ocorrem após a primeira dose, mas podem ocorrer a qualquer momento durante o tratamento, e pode ser grave e gerar ameaça à vida. Pacientes devem ser instruídos a descontinuar o uso de TECFIDERA (fumarato de dimetila) e procurar auxílio médico imediato se os mesmos apresentarem sinais ou sintomas de anafilaxia. O tratamento não deve ser reiniciado (ver seção 9. Reações Adversas).

**Infecções:**

Em estudos de fase III controlados por placebo, a incidência de infecções (60% vs 58%) e de infecções graves (2% vs 2%) foi semelhante nos pacientes tratados com TECFIDERA (fumarato de dimetila) e nos que receberam placebo, respectivamente. Não houve aumento da incidência de infecções graves observadas em pacientes com contagem de linfócitos  $<0,8 \times 10^9/L$  ou  $<0,5 \times 10^9/L$ . Durante o tratamento com TECFIDERA (fumarato de dimetila) nos ensaios controlados por placebo, a média de contagem de linfócitos diminuiu cerca de 30% em relação aos valores iniciais, no primeiro ano, e depois mantiveram-se estáveis (ver item 9. Reações Adversas). A média de contagem de linfócitos permaneceu dentro dos limites normais. Os pacientes com contagens de linfócitos  $<0,5 \times 10^9 / L$  foram observados em <1% dos pacientes tratados com placebo e 6% dos pacientes tratados com TECFIDERA (fumarato de dimetila). Em estudos clínicos (controlados e não controlados), 9% dos pacientes apresentaram contagem de linfócitos  $\geq 0,5 \times 10^9 / L$  e  $<0,8 \times 10^9/L$ , sustentada e durante pelo menos seis meses e 2% dos pacientes apresentaram contagem linfocitária  $<0,5 \times 10^9/L$ , sustentada e pelo período de pelo menos 6 meses. Nestes pacientes, a maioria das contagens de linfócitos permaneceu  $<0,5 \times 10^9 / L$  com a continuação do tratamento.

Se o tratamento com TECFIDERA (fumarato de dimetila) for continuado na presença de linfopenia prolongada, moderada a grave, o risco de uma infecção oportunista, incluindo Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva (LMP), não pode ser descartada.

Se um paciente desenvolver uma infecção grave, a suspensão do tratamento com TECFIDERA (fumarato de dimetila) deve ser considerada e, antes de reiniciar o tratamento, os benefícios e riscos devem ser reavaliados. Os pacientes que recebem

tratamento com TECFIDERA (fumarato de dimetila) devem ser instruídos a relatar sintomas de infecções a um médico. Os pacientes com infecções graves não devem iniciar o tratamento com TECFIDERA (fumarato de dimetila) até que a infecção esteja curada.

#### **Gravidez:**

Os dados sobre a utilização de fumarato de dimetila em mulheres grávidas não existem ou são limitados. Estudos em animais demonstraram toxicidade reprodutiva (ver a seção “Dados de segurança pré-clínica” no item 3. Características Farmacológicas). TECFIDERA (fumarato de dimetila) não é recomendado durante a gravidez e em mulheres em idade fértil que não utilizem meios adequados de contracepção (ver item 6. Interações Medicamentosas). TECFIDERA (fumarato de dimetila) deve ser usado durante a gravidez apenas se for claramente necessário e se o potencial benefício justificar o potencial risco para o feto.

Categoria de risco na Gravidez: C.

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

#### **Amamentação:**

A excreção de fumarato de dimetila ou de seus metabólitos no leite materno é desconhecida. O risco para recém-nascidos/bebês não pode ser excluído. É necessária uma decisão quanto à interrupção da amamentação ou do tratamento com TECFIDERA (fumarato de dimetila). O benefício da amamentação para a criança e o benefício do tratamento para a mulher devem ser considerados na avaliação.

#### **Fertilidade:**

Não existem dados sobre os efeitos da TECFIDERA (fumarato de dimetila) sobre a fertilidade humana. Dados de estudos pré-clínicos não sugerem que o fumarato de dimetila esteja associado a um maior risco de redução da fertilidade (ver a seção “Dados de segurança pré-clínica” no item 3. Características Farmacológicas).

#### **Habilidade de dirigir e utilizar máquinas:**

Não foram realizados estudos sobre a capacidade de dirigir e utilizar máquinas.

## **6) INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

TECFIDERA (fumarato de dimetila) não foi estudado em combinação com terapias anti-neoplásicas ou imunossupressoras, portanto, deve ser usado com cautela durante a administração concomitante com tais medicamentos. Em estudos clínicos de Esclerose Múltipla, o tratamento concomitante de surtos com uma terapêutica de curta duração com corticosteroides intravenosos não foi associada a um aumento clinicamente relevante de infecção.

A vacinação durante o tratamento com TECFIDERA (fumarato de dimetila) não foi estudada. Desconhece-se se o tratamento com TECFIDERA (fumarato de dimetila) pode reduzir a eficácia de algumas vacinas. As vacinas vivas podem apresentar um maior risco de infecção clínica e não devem ser administradas a pacientes tratados com TECFIDERA (fumarato de dimetila) a menos que, em casos excepcionais, este risco potencial seja superado pelo risco de o indivíduo não tomar a vacina.

Durante o tratamento com TECFIDERA (fumarato de dimetila), a utilização simultânea de outros derivados do ácido fumárico (tópico ou sistêmico) deve ser evitada.

Nos humanos, o fumarato de dimetila é extensivamente metabolizado por esterasas antes de atingir a circulação sistêmica e metabolismo adicional ocorre através do ciclo de ácido tricarboxílico, sem envolvimento do sistema do citocromo P450 (CYP). Riscos potenciais de interação medicamentosa não foram identificados em estudos de inibição e indução de CYP in vitro, estudo da glicoproteína-P, ou estudos de ligação à proteínas de fumarato de dimetila e fumarato de monometila (principal metabólito de fumarato de dimetila).

Medicamentos comumente usados em pacientes com Esclerose Múltipla, betainterferona 1a intramuscular e acetato de glatirâmer, foram clinicamente testados quanto às potenciais interações com fumarato de dimetila e não alteraram o perfil farmacocinético de fumarato de dimetila.

A administração de 325 mg (ou equivalente) de ácido acetilsalicílico com revestimento não entérico, 30 minutos antes da administração de TECFIDERA (fumarato de dimetila), ao longo de 4 dias de administração, não alterou o perfil farmacocinético de TECFIDERA (fumarato de dimetila) e reduziu a ocorrência e gravidade do rubor em um estudo em voluntários saudáveis. No entanto, o uso a longo prazo de ácido acetilsalicílico não é recomendado para o tratamento do rubor. Os potenciais riscos associados à terapêutica com ácido acetilsalicílico devem ser considerados antes da administração concomitante de TECFIDERA (fumarato de dimetila) (ver itens 8. Posologia e Modo de Usar, 5. Advertências e Precauções e 9. Reações Adversas).

Terapia concomitante com medicamentos nefrotóxicos (tais como aminoglicosídeos, diuréticos, AINEs ou lítio) pode aumentar o potencial de reações adversas renais (por exemplo, proteinúria) em pacientes utilizando TECFIDERA (fumarato de dimetila) (ver item 9. Reações Adversas).

Os corticosteroides são conhecidos por sua ação imunossupressora, entretanto, em estudos clínicos de esclerose múltipla, o tratamento de surtos concomitante com corticosteroides por um curto período não foi associado com um aumento clinicamente relevante de infecção.

O consumo de quantidades moderadas de álcool não alterou a exposição a TECFIDERA (fumarato de dimetila) e não foi associado a um aumento das reações adversas. O consumo de grandes quantidades de bebidas alcoólicas fortes não diluídas (mais de 30% de álcool por volume) pode levar ao aumento das taxas de dissolução de TECFIDERA (fumarato de dimetila) e, portanto, pode aumentar a frequência de reações adversas gastrointestinais.

Os estudos de indução CYP in vitro não demonstraram uma interação entre TECFIDERA (fumarato de dimetila) e contraceptivos orais. Não foram realizados estudos de interação in vivo com contraceptivos orais. Mesmo não se esperando a ocorrência de interação, medidas contraceptivas não hormonais devem ser consideradas durante o tratamento com TECFIDERA (fumarato de dimetila) (ver a seção “Gravidez” no item 5. Advertências e Precauções).

#### **População pediátrica:**

Estudos de interação foram realizados somente em adultos.

### **7) CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

TECFIDERA (fumarato de dimetila) deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C). Os blísteres devem ser mantidos dentro da embalagem para protegê-los da luz.

O prazo de validade de TECFIDERA (fumarato de dimetila) é de 24 meses a partir da data de fabricação, desde que observados os cuidados de conservação.

**Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.**

**Não use o medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.**

TECFIDERA (fumarato de dimetila) 120 mg é uma cápsula dura, de cor verde e branca, com a impressão ‘BG-12 120 mg’.

TECFIDERA (fumarato de dimetila) 240 mg é uma cápsula dura, de cor verde, com a impressão ‘BG-12 240 mg’.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

### **8) POSOLOGIA E MODO DE USAR**

O tratamento deve ser iniciado sob supervisão de um médico com experiência no tratamento da doença.

#### **Posologia:**

A dose inicial é de 120 mg duas vezes ao dia. Após 7 dias, a dose deve ser aumentada para a dose recomendada de 240 mg, duas vezes ao dia.

A redução temporária da dose para 120 mg, duas vezes por dia, pode reduzir a ocorrência de rubor e reações adversas gastrointestinais. Dentro de 1 mês, ou conforme orientação médica, a dose recomendada de 240 mg, duas vezes por dia, deve ser retomada. A descontinuação de TECFIDERA (fumarato de dimetila) deve ser considerada para pacientes que não toleram o retorno à dose de manutenção da terapia.

TECFIDERA (fumarato de dimetila) deve ser ingerido com alimentos (ver a seção “Propriedades Farmacocinéticas” no item 3. Características Farmacológicas). Para os pacientes que possam sofrer reações adversas gastrointestinais ou de rubor, a ingestão de TECFIDERA (fumarato de dimetila) com alimentos pode melhorar a tolerabilidade (ver itens 5. Advertências e Precauções, 6. Interações Medicamentosas e 9. Reações Adversas).

### **Idosos:**

Nos estudos clínicos realizados com TECFIDERA (fumarato de dimetila), houve exposição limitada em pacientes com idade igual ou superior a 55 anos e não incluíram um número suficiente de pacientes com idade igual ou superior a 65 anos para determinar se respondem de forma diferente dos pacientes mais jovens (ver a seção “Propriedades Farmacocinéticas” no item 3. Características Farmacológicas). Com base no mecanismo de ação do princípio ativo, não há razões teóricas que justifiquem a necessidade de ajuste de dose em idosos.

### **Insuficiência renal e hepática:**

TECFIDERA (fumarato de dimetila) não foi estudado em pacientes com insuficiência renal ou hepática. Com base em estudos de farmacologia clínica, não são necessários ajustes de dose (ver a seção “Propriedades Farmacocinéticas” no item 3. Características Farmacológicas). TECFIDERA (fumarato de dimetila) deve ser usado com cautela no tratamento de pacientes com insuficiência hepática ou renal graves (ver item 5. Advertências e Precauções).

### **População pediátrica:**

A segurança e eficácia de TECFIDERA (fumarato de dimetila) em crianças e adolescentes com idades entre 10 e 18 anos não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis. Não existe uma utilização relevante de TECFIDERA (fumarato de dimetila) em crianças com idade inferior a 10 anos para a indicação de esclerose múltipla recorrente-remitente.

### **Modo de usar:**

Para uso oral.

A cápsula ou o seu conteúdo não deve ser esmagado, dividido, dissolvido, chupado ou mastigado, pois o revestimento entérico dos microcomprimidos evita efeitos irritantes no trato gastrointestinal.

**Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.**

### **Dose esquecida:**

Ao esquecer ou perder uma dose, **não utilizar o dobro da dose** para compensar a dose esquecida.

A dose esquecida poderá ser tomada se houver pelo menos 4 horas de intervalo entre as doses. Caso contrário, esperar até a próxima dose programada.

## **9) REAÇÕES ADVERSAS**

### **Resumo do perfil de segurança:**

As reações adversas mais frequentes (incidência  $\geq 10\%$ ) para pacientes tratados com TECFIDERA (fumarato de dimetila) foram rubor e eventos gastrointestinais (ou seja, diarreia, náuseas, dor abdominal, dor abdominal superior). A ocorrência de rubor e de eventos gastrointestinais tende a iniciar-se numa fase precoce do tratamento (principalmente durante o primeiro mês) e em pacientes que sofrem de rubor e eventos gastrointestinais, estes eventos podem continuar a ocorrer, de forma intermitente, durante o tratamento com TECFIDERA (fumarato de dimetila). As reações adversas reportadas com maior frequência que levaram à descontinuação (incidência  $> 1\%$ ) de pacientes tratados com TECFIDERA (fumarato de dimetila) foram rubor (3%) e eventos gastrointestinais (4%).

Em estudos clínicos controlados por placebo e não controlados, um total de 2.468 pacientes receberam TECFIDERA (fumarato de dimetila) e foram acompanhados por períodos de até 4 anos com uma exposição global equivalente a 3.588 pessoas-ano. Aproximadamente 1.056 pacientes receberam mais de 2 anos de tratamento com TECFIDERA (fumarato de dimetila). A experiência em estudos clínicos não controlados é consistente com a experiência em estudos clínicos controlados por placebo.

Na experiência pós-comercialização, reações de hipersensibilidade, tais como urticária, angioedema e dificuldade em respirar foram relatadas após administração de TECFIDERA (fumarato de dimetila).

Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva (LMP) ocorreu em situação de linfopenia grave e prolongada, após a administração de TECFIDERA (fumarato de dimetila).

### **Resumo tabulado de reações adversas:**

As reações adversas mais frequentes nos pacientes tratados com TECFIDERA (fumarato de dimetila) versus placebo são apresentadas abaixo. Estes dados foram obtidos a partir de dois estudos clínicos principais de Fase 3, controlados por placebo, duplo cegos, com um total de 1.529 pacientes tratados com TECFIDERA (fumarato de dimetila) por até 24 meses, com uma exposição total de 2.371 pessoa-anos (ver item 2. Resultados de Eficácia). As frequências estão descritas na tabela abaixo, baseadas em 769 pacientes tratados com TECFIDERA (fumarato de dimetila) 240 mg, duas vezes ao dia, e em 771 pacientes tratados com placebo.

As reações adversas são apresentadas nos termos preferenciais por classe de sistemas órgãos do MedDRA. A incidência de reações adversas abaixo foi expressa de acordo com as seguintes categorias:

- Muito comum ( $\geq 1/10$ )

- Comum ( $\geq 1/100$  a  $<1/10$ )
- Incomum ( $\geq 1/1.000$  a  $<1/100$ )
- Rara ( $\geq 1/10.000$  a  $<1/1.000$ )
- Muito rara ( $<1/10.000$ )
- Desconhecido (a frequência não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis)

<b>Classificação do sistema de órgãos MedDRA</b>	<b>Reação adversa</b>	<b>Categoria de frequência</b>
Infecções e infestações	Gastroenterite	Comum
	Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva (LMP) <sup>1</sup>	Desconhecida
Distúrbios do sangue e sistema linfático	Linfopenia	Comum
	Leucopenia	Comum
Distúrbios do sistema imune	Hipersensibilidade	Incomum
	Anafilaxia <sup>1</sup>	Desconhecida
	Dispneia <sup>1</sup>	Desconhecida
	Hipóxia <sup>1</sup>	Desconhecida
	Hipotensão <sup>1</sup>	Desconhecida
	Angioedema <sup>1</sup>	Desconhecida
Distúrbios do sistema nervoso	Sensação de queimação	Comum
Vasculopatias	Rubor	Muito comum
	Fogacho (ondas de calor)	Comum
Distúrbios gastrointestinais	Diarreia	Muito comum
	Náusea	Muito comum
	Dor abdominal superior	Muito comum
	Dor abdominal	Muito comum
	Vômito	Comum
	Dispepsia	Comum
	Gastrite	Comum
	Disfunção gastrointestinal	Comum
Distúrbios hepatobiliares	Aumento da aspartato aminotransferase	Comum
	Aumento da alanina aminotransferase	Comum
	Lesão hepática induzida por medicamento <sup>1</sup>	Desconhecida
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Prurido	Comum
	Erupção cutânea	Comum
	Eritema	Comum
Distúrbios renais e urinárias	Proteinúria	Comum
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Sensação de calor	Comum
Exames complementares de diagnóstico	Medição de corpos cetônicos na urina	Muito comum
	Presença de albumina na urina	Comum

Classificação do sistema de órgãos MedDRA	Reação adversa	Categoria de frequência
	Diminuição da contagem de leucócitos	Comum

<sup>1</sup> Reações adversas ocorreram apenas durante a experiência pós-comercialização.

### Descrição de reações adversas:

#### - Rubor:

Nos estudos controlados com placebo, a incidência de rubor (34% versus 4%) e fogacho (7% versus 2%) foi maior em pacientes tratados com TECFIDERA (fumarato de dimetila) em comparação com placebo, respectivamente. O rubor é geralmente descrito como rubor ou fogacho (ondas de calor, “hot flushing”), mas pode incluir outros eventos (por exemplo, sensação de calor, vermelhidão, prurido e sensação de queimação). Eventos de rubor tendem a aparecer no começo do tratamento (principalmente durante o primeiro mês) e podem continuar a ocorrer intermitentemente ao longo do tratamento com TECFIDERA (fumarato de dimetila). A maioria dos pacientes referiu rubor leve ou moderado. Em geral, 3% dos pacientes tratados com TECFIDERA (fumarato de dimetila) descontinuaram o tratamento por causa do rubor. O quadro de rubor grave que pode ser caracterizado por eritema generalizado, erupção cutânea e/ou prurido, foi observado em menos de 1% dos pacientes tratados com TECFIDERA (fumarato de dimetila) (ver itens 8. Posologia e Modo de Usar, 5. Advertências e Precauções e 6. Interações Medicamentosas).

#### - Gastrointestinal:

A incidência de eventos adversos gastrointestinais (por exemplo, diarreia [14% versus 10%], náuseas [12% versus 9%], dor abdominal superior [10% versus 6%], dor abdominal [9% versus 4%], vômitos [8% versus 5%] e dispepsia [5% versus 3%]) foi superior em pacientes tratados com TECFIDERA (fumarato de dimetila) em comparação com placebo, respectivamente. Os eventos gastrointestinais tendem a aparecer no começo do tratamento (principalmente durante o primeiro mês) e, podem continuar a ocorrer de forma intermitente durante o tratamento com TECFIDERA (fumarato de dimetila). Na maioria dos pacientes que sofreram eventos gastrointestinais, estes foram de gravidade leve ou moderada. Quatro por cento (4%) de pacientes tratados com TECFIDERA (fumarato de dimetila) descontinuaram devido a eventos gastrointestinais. A incidência de efeitos gastrointestinais graves, incluindo gastroenterite e gastrite, foi observada em 1% dos pacientes tratados com TECFIDERA (fumarato de dimetila) (ver item 8. Posologia e Modo de Usar).

#### - Função hepática:

Em estudos controlados por placebo, foram observadas elevações das transaminases hepáticas. A maioria dos pacientes com elevações apresentava valores de transaminases hepáticas que eram <3 vezes o limite superior normal (LSN). O aumento da incidência de elevações das transaminases hepáticas em pacientes tratados com TECFIDERA (fumarato de dimetila) em relação ao placebo foi observado principalmente durante os primeiros 6 meses de tratamento. Elevações de alanina aminotransferase e aspartato aminotransferase  $\geq 3$  vezes o LSN foram observadas em 5% e 2% dos pacientes tratados com placebo e 6% e

2% dos pacientes tratados com TECFIDERA (fumarato de dimetila), respectivamente. As descontinuações devido ao aumento de transaminases hepáticas foram <1% e semelhantes entre os pacientes tratados com TECFIDERA (fumarato de dimetila) ou placebo. Nos estudos controlados com placebo não foram observadas elevações das transaminases  $\geq 3$  vezes o LSN com elevações concomitantes em bilirrubina total >2 vezes o LSN.

Aumento das enzimas hepáticas e casos de lesão hepática induzida por medicamento (elevação das transaminases  $\geq 3$  vezes o limite superior do normal com elevações concomitantes em bilirrubina total >2 vezes o LSN) foram relatadas na experiência pós-comercialização após a administração de TECFIDERA (fumarato de dimetila), e se resolveram com a descontinuação do tratamento.

- Renal:

Em estudos controlados por placebo, a incidência da proteinúria foi superior em pacientes tratados com TECFIDERA (fumarato de dimetila) (9%) em comparação com placebo (7%). A incidência geral de eventos adversos renais e urinários foi semelhante entre os pacientes tratados com TECFIDERA (fumarato de dimetila) e placebo. Não ocorreram relatos de insuficiência renal grave. Na análise da urina, a porcentagem de pacientes com valores proteicos iguais ou superiores a 1+ foi semelhante para TECFIDERA (fumarato de dimetila) (43%) e pacientes tratados com placebo (40%). Tipicamente, as observações laboratoriais de proteinúria não foram progressivas. Em comparação com os pacientes tratados com placebo, observou-se que a taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) foi superior em pacientes tratados com TECFIDERA (fumarato de dimetila), incluindo os pacientes com 2 ocorrências consecutivas de proteinúria ( $\geq 1+$ ).

- Hematológicas:

Nos estudos controlados por placebo, a maioria dos pacientes (>98%) apresentou valores normais de linfócitos antes de iniciar o tratamento. Após o início do tratamento com TECFIDERA (fumarato de dimetila), a média da contagem de linfócitos diminuiu durante o primeiro ano atingindo posteriormente uma estabilização. Em média, as contagens de linfócitos decresceram em, aproximadamente, 30% do valor inicial. As contagens linfocitárias médias e medianas mantiveram-se dentro dos limites normais. Observaram-se contagens linfocitárias  $< 0,5 \times 10^9/L$  em <1% dos pacientes tratados com placebo e em 6% dos pacientes tratados com TECFIDERA (fumarato de dimetila). Observou-se uma contagem linfocitária  $< 0,2 \times 10^9/L$  em 1 paciente tratado com TECFIDERA (fumarato de dimetila) e em nenhum paciente tratado com placebo. Em estudos clínicos (ambos controlados e não controlados), 2% dos pacientes apresentaram contagens de linfócitos  $< 0,5 \times 10^9/L$  durante pelo menos seis meses. Nestes pacientes, a maioria das contagens de linfócitos permaneceu  $< 0,5 \times 10^9/L$ .

A incidência de infecções (58% versus 60%) e infecções graves (2% versus 2%) foi semelhante em pacientes tratados com placebo ou TECFIDERA (fumarato de dimetila). Não foi observada uma maior incidência de infecções e de infecções graves em pacientes com contagens de linfócitos  $< 0,8 \times 10^9/L$  ou  $< 0,5 \times 10^9/L$ . Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva (LMP) ocorreu em situação de linfopenia prolongada, moderada a grave, após a administração de TECFIDERA (fumarato de dimetila) (Ver item 5. Advertências e Precauções). Observou-se um aumento transitório nas contagens médias de eosinófilos durante os primeiros 2 meses de terapia.

- Alterações laboratoriais

Em estudos controlados por placebo, a medida de corpos cetônicos urinários (1+ ou superior) foi superior em pacientes tratados com TECFIDERA (fumarato de dimetila)



(45%) em comparação com placebo (10%). Não se observaram consequências clínicas indesejáveis nos ensaios clínicos.

Os níveis de 1,25-dihidroxitamina D diminuíram em pacientes tratados com TECFIDERA (fumarato de dimetila) em relação ao placebo (diminuição da porcentagem mediana desde o nível basal aos 2 anos de 25% versus 15%, respectivamente) e os níveis de hormônio da paratireoide (PTH) aumentaram em pacientes tratados com TECFIDERA (fumarato de dimetila) em comparação com o placebo (aumento da porcentagem mediana desde o nível basal aos 2 anos de 29% versus 15%, respectivamente). Os valores médios para ambos os parâmetros se mantiveram dentro do intervalo normal.

**Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em [www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm](http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm), ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.**

## **10) SUPERDOSE**

Casos de superdose com TECFIDERA (fumarato de dimetila) foram relatados. Os sintomas descritos nestes casos foram consistentes com o perfil conhecido de reações adversas do TECFIDERA (fumarato de dimetila). Não há nenhuma intervenção terapêutica conhecida que aumente a eliminação do TECFIDERA (fumarato de dimetila) e também não há um antídoto conhecido. Em caso de superdosagem, é recomendado que o tratamento de suporte sintomático seja iniciado, conforme indicado clinicamente.

**Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.**

## **DIZERES LEGAIS**

MS: 1.6993.0004

Farm. Resp.: Milton Castro - CRF GO nº 8070

### **Fabricado por:**

Vifor SA - Villars-sur-Glâne - Suíça

ou

Janssen-Cilag S.P.A - Borgo San Michele - Itália

### **Embalado por:**

Janssen-Cilag S.P.A - Borgo San Michele - Itália

### **Registrado por:**

Biogen Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda.

Avenida Doutor Cardoso de Melo, 1184 - 17º andar - Vila Olímpia



CEP 04548-004 - São Paulo - SP  
CNPJ 07.986.222/0001-74

**Importado e comercializado por:**

Biogen Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda.  
Rodovia BR-153, s/n, Km 42 - Parte B, Subparte R - Zona Urbana  
Parque Calixtópolis  
CEP 75135-040 - Anápolis - GO  
CNPJ 07.986.222/0003-36

**Biogen Atendimento ao Cliente: 0800 7240055**

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.**



**HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO PARA A BULA**

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Dado do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
08/09/2015	0797568/15-6	10458 – MEDICAMENTO NOVO – Inclusão inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	09/04/2013	0264727/13-3	1458 – MEDICAMENTO NOVO – Registro de medicamento novo	06/04/2015	Não Aplicável	Não Aplicável	Não Aplicável
19/10/2015	0919106152	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/10/2015	0919106152	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/10/2015	<ul style="list-style-type: none"> <li>• DIZERES LEGAIS</li> <li>• ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES</li> </ul>	VPS	Cápsulas de liberação retardada 120 mg e 240 mg
22/10/2015	0933095/15-0	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	22/10/2015	0933095/15-0	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	22/10/2015	<ul style="list-style-type: none"> <li>• REAÇÕES ADVÉRSAS</li> </ul>	VPS	Cápsulas de liberação retardada 120 mg e 240 mg

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Dado do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
02/02/2016	1224051/16-6	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	02/02/2016	1224051/16-6	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	02/02/2016	<ul style="list-style-type: none"> <li>• O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO ?</li> <li>• QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?</li> <li>• ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES</li> <li>• REAÇÕES ADVERSAS</li> <li>• DIZERES LEGAIS</li> </ul>	VPS/VP	Cápsulas de liberação retardada 120 mg e 240 mg
28/09/2016	2331603169	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RCD 60/12	28/09/2016	2331603169	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RCD 60/12	28/09/2016	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES</li> <li>• REAÇÕES ADVERSAS</li> <li>• SUPERDOSE</li> <li>• QUAIS OS MALES ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?</li> <li>• O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE</li> </ul>	VP/VPS	Cápsulas de liberação retardada 120 mg e 240 mg

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Dado do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
							A INDICADA DESTE MEDICAMENTO ?		
29/08/2017	1830169/17-0	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RCD 60/12	29/08/2017	1830169/17-0	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RCD 60/12		<ul style="list-style-type: none"> <li>• QUAIS OS MALES ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?</li> <li>• CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS</li> <li>• ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES</li> <li>• REAÇÕES ADVERSAS</li> </ul>	VP/VPS	Cápsulas de liberação retardada 120 mg e 240 mg
06/03/2018	0172680/18-3	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RCD 60/12	06/03/2018	0172680/18-3	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RCD 60/12	06/03/2018	• IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO	VP/VS	Cápsulas de liberação retardada 120 mg e 240 mg
08/01/2019		10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de bula – RDC 60/2012	08/01/2019		10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de bula – RDC 60/2012	08/01/2019	<ul style="list-style-type: none"> <li>• QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?</li> <li>• ADVERTÊNCIAS E</li> </ul>	VP/VPS	Cápsulas de liberação retardada 120 mg e 240 mg



Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Dado do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
							PRECAUÇÕES • REAÇÕES ADVERSAS		