

Ministério da Saúde

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde

A large, stylized red wavy shape that tapers in the middle, resembling a ribbon or a wave, serves as a background for the title. It has a gradient from a darker red in the center to a lighter red at the edges.

# Fingolimode para o tratamento da esclerose múltipla

Julho de 2014

Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de  
Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC - 113

2014 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da CONITEC.

*Informações:*

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70.058-900, Brasília – DF

E-mail: [conitec@saude.gov.br](mailto:conitec@saude.gov.br)

Home Page: [www.saude.gov.br/conitec](http://www.saude.gov.br/conitec)

## CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a lei nº 12.401 que dispõe sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei é um marco para o SUS, pois define os critérios e prazos para a incorporação de tecnologias no sistema público de saúde. Define, ainda, que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica.

Tendo em vista maior agilidade, transparência e eficiência na análise dos processos de incorporação de tecnologias, a nova legislação fixa o prazo de 180 dias (prorrogáveis por mais 90 dias) para a tomada de decisão, bem como inclui a análise baseada em evidências, levando em consideração aspectos como eficácia, acurácia, efetividade e a segurança da tecnologia, além da avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já existentes.

A nova lei estabelece a exigência do registro prévio do produto na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) para a que este possa ser avaliado para a incorporação no SUS.

Para regulamentar a composição, as competências e o funcionamento da CONITEC foi publicado o decreto nº 7.646 de 21 de dezembro de 2011. A estrutura de funcionamento da CONITEC é composta por dois fóruns: Plenário e Secretaria-Executiva.

O Plenário é o fórum responsável pela emissão de recomendações para assessorar o Ministério da Saúde na incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias, no âmbito do SUS, na constituição ou alteração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas e na atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), instituída pelo Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011. É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: ANVISA, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS e Conselho Federal de Medicina - CFM.

Cabe à Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGTIS) da SCTIE – a gestão e a coordenação das atividades da CONITEC, bem como a emissão deste relatório final sobre a tecnologia, que leva em consideração as evidências científicas, a avaliação econômica e o impacto da incorporação da tecnologia no SUS.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas ao relatório final da CONITEC, que, posteriormente, é encaminhado para o Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

Para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas no SUS, o decreto estipula um prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.

## SUMÁRIO

1. RESUMO EXECUTIVO .....	5
2. A DOENÇA.....	7
3. A TECNOLOGIA .....	8
4. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA APRESENTADA PELO DEMANDANTE .....	11
5. RECOMENDAÇÃO POR INCORPORAÇÃO EM OUTROS PAÍSES .....	28
6. DISCUSSÃO .....	30
7. COMPARAÇÃO INDIRETA ENTRE FINGOLIMODE E NATALIZUMABE.....	30
8. RECOMENDAÇÃO DA CONITEC .....	45
9. CONSULTA PÚBLICA.....	46
10. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO .....	52
11. DELIBERAÇÃO FINAL.....	53
12. DECISÕES .....	54
13. REFERÊNCIAS .....	56
14. ANEXOS.....	60

## 1. RESUMO EXECUTIVO

**Tecnologia:** Medicamento Fingolimode (Gilenya™)

**Indicação:** tratamento da esclerose múltipla remitente recorrente (EMRR)

**Demandantes:** Fingolimode para a primeira linha de tratamento: Novartis Biociências S.A. (Proposta 1) e Dr. Alessandro Finkelsztejn (Proposta 2); Fingolimode para a segunda linha de tratamento: Novartis Biociências S.A. (Proposta 3).

**Contexto:** A Esclerose Múltipla (EM) é uma doença autoimune, desmielinizante, crônica do sistema nervoso central, comum em adultos jovens, predominante entre mulheres, com evolução progressiva e imprevisível. A incidência mundial é de 2,5 casos novos a cada 100.000 pessoas por ano e no Brasil sua taxa de prevalência média é de aproximadamente 15 casos/100.000 habitantes, variando entre as regiões e sendo mais prevalente nas regiões sul e sudeste. Atualmente, segundo PCDT vigente (Portaria SAS/MS nº 493, de 23 de setembro de 2010), acetato de glatirâmer e betainterferona (1A ou 1B) são os fármacos de primeira escolha para o tratamento de Esclerose Múltipla Remitente Recorrente (EMRR). O uso de natalizumabe ocorre em casos refratários, tanto às betainterferonas quanto a glatirâmer. Atualmente, existem 11.650 pacientes recebendo betainterferonas, acetato de glatirâmer e natalizumabe para o tratamento de EM (DATASUS).

**Evidências científicas:** os demandantes apresentaram em seus pareceres técnico-científicos as buscas realizadas por evidências científicas. Nos três casos, a pergunta de pesquisa foi adequada, considerando os comparadores disponíveis no SUS. Nas três propostas encaminhadas, os demandantes selecionaram o estudo que comparou o fingolimode ao betainterferona-1a (TRANSFORMS) e mais dois artigos que derivaram deste estudo principal, um de extensão do estudo e outro de análise de subgrupo. Os três estudos são de nível de evidência 1B, segundo maior nível de evidência. Os resultados apontam para eficácia superior do fingolimode em relação ao betainterferona-1a, porém ainda há incertezas sobre os resultados de segurança, especialmente para o uso em primeira linha.

**Avaliação econômica:** as duas demandas comparam o fingolimode à betainterferona e utilizam o mesmo modelo com pequenas diferenças nos dados de eficácia considerados, sendo que uma demanda se refere à incorporação em primeira linha (Proposta 1) e outra em segunda linha (Proposta 3). A última demanda (Proposta 2) utiliza um modelo diferente das primeiras e compara o fingolimode com as outras opções de tratamento disponíveis no SUS. Embora a análise do fabricante apresente resultados sugerindo que o fingolimode é muito custo-efetivo e apresente estudos que comprovam a eficácia do tratamento, a análise apresenta algumas limitações que tem grande impacto e geram incertezas a respeito da RCEI.

**Impacto orçamentário:** duas demandas apresentaram dados idênticos, enquanto a outra apresentou algumas diferenças na divisão do *Market Share*, mas os custos de administração e

preço dos medicamentos foram iguais nas três demandas apresentadas. O impacto no primeiro ano seria de R\$ 7,6 milhões para primeira linha e R\$ 5,6 milhões para a segunda linha, chegando ao 5º ano em R\$ 3,4 milhões e R\$ 3,3 milhões, respectivamente.

**Experiência Internacional:** países como Austrália, Canadá, Escócia e Inglaterra recomendaram a incorporação do fingolimode como alternativa no caso de pacientes refratários ao tratamento convencional (glatirâmer e betainterferona).

**Discussão:** A recomendação por incorporação da tecnologia para primeira ou segunda linha continua sob dúvida em relação ao risco-benefício e custo-efetividade, conforme relatório emitido pela CONITEC em julho de 2012, visto que não houve novos estudos primários publicados. A utilização do fingolimode como alternativa para pacientes refratários à betainterferona e ao acetato de glatirâmer, sendo alternativa ao natalizumabe, pode ter seu emprego pautado na relação risco-benefício, visto que o uso de natalizumabe tem seu uso restrito, pois é observada a ocorrência de reação adversa grave, a leucoencefalopatia multifocal progressiva (LEMP) em pacientes expostos ao medicamento. No entanto, como não existem estudos de comparação direta entre fingolimode e natalizumabe, o Plenário da CONITEC solicitou a realização de estudo de comparação indireta entre os dois medicamentos.

**Comparação Indireta:** Com base na análise das melhores evidências disponíveis, o natalizumabe parece ter benefícios iguais ou até superiores ao fingolimode em relação aos desfechos de eficácia na esclerose múltipla remitente-recorrente. As vantagens do uso oral do fingolimode parecem refletir melhores resultados nas taxas de adesão ao tratamento, sendo assim, uma possível opção para populações inegáveis ao uso do natalizumabe (indivíduos com risco aumento de incidência de LEMP). Todavia, tais benefícios do fingolimode devem ser contrapostos com seu desempenho de eficácia e perfil de efeitos adversos. Ressalta-se que as limitações da análise indireta não permitem conclusões sobre similaridade entre os estudos, sendo isso um pressuposto, não havendo garantia dos mesmos resultados se fosse realizada uma comparação direta.

**Recomendação da CONITEC:** A partir da análise efetuada, constata-se que existe maior prudência ao iniciar o tratamento pela betainterferona ou glatirâmer, ambos eficazes, seguros e com consolidada utilização na prática clínica. Assim, tendo em vista a incerteza quanto ao balanço de riscos e benefícios do uso do fingolimode em primeira e segunda linha, devido, sobretudo, aos potenciais eventos cardiovasculares relacionados à primeira dose do fingolimode, os membros do plenário da CONITEC deliberaram, por unanimidade, por não recomendar a incorporação do fingolimode para a primeira e segunda linha do tratamento da esclerose múltipla. No entanto, o plenário da CONITEC recomendou a incorporação do fingolimode para o tratamento de pacientes com esclerose múltipla na forma remitente-recorrente que apresentem falha ao uso de betainterferona (1a ou 1b) e de glatirâmer, que não estejam aptos ao uso do natalizumabe, além de não possuírem contraindicações ao uso do

fingolimode. Tal incorporação fica ainda condicionada à atualização de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de esclerose múltipla, contendo definição clara dos critérios de uso do fingolimode; redução de preço do fingolimode para que o custo anual do tratamento por paciente seja inferior aos dos tratamentos com betainterferonas, glatirâmer e natalizumabe, já disponíveis no SUS; e disponibilização em centros especializados, com infraestrutura adequada ao monitoramento dos pacientes que utilizarem o medicamento.

## 2. A DOENÇA

A Esclerose múltipla (EM) é uma doença autoimune que acomete o sistema nervoso central (SNC), mais especificamente a substância branca, causando desmielinização e inflamação. Afeta usualmente adultos na faixa de 18-55 anos de idade, mas casos fora destes limites têm ocorrido. No Brasil, sua taxa de prevalência é de aproximadamente 15 casos por cada 100.000 habitantes<sup>1,2</sup>.

Há quatro formas de evolução clínica: remitente-recorrente (EM-RR), primariamente progressiva (EM-PP), primariamente progressiva com surto (EM-PP com surto) e secundariamente progressiva (EM-SP). A forma mais comum é a EM-RR, representando 85% de todos os casos no início de sua apresentação. A forma EM-SP é uma evolução natural da forma EM-RR em 50% dos casos após 10 anos do diagnóstico (em casos sem tratamento – história natural). As formas EM-PP e EM-PP com surto perfazem 10%-15% de todos os casos<sup>3,4</sup>.

O quadro clínico se manifesta, na maior parte das vezes, por surtos ou ataques agudos, podendo entrar em remissão de forma espontânea ou com o uso de corticosteroides (pulsoterapia). Os sintomas mais comuns são neurite óptica, parestesia ou parésia de membros, disfunções da coordenação e equilíbrio, mielites, disfunções esfinterianas e disfunções cognitivo-comportamentais, de forma isolada ou em combinação. Recomenda-se atentar para os sintomas cognitivos como manifestação de surto da doença, que atualmente vem ganhando relevância neste sentido.

O diagnóstico é baseado nos Critérios de McDonald revisados<sup>5</sup>, sendo o diagnóstico diferencial bastante amplo e complexo. Estes critérios são os adotados pela comunidade científica mundial para o diagnóstico de esclerose múltipla.

O tratamento é preconizado apenas para as formas EM-RR e EM-SP, pois não há evidência de benefício para as demais<sup>6</sup>.

O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Esclerose Múltipla do Ministério da Saúde publicado em novembro de 2013 preconiza as betainterferonas e glatirâmer como primeira escolha e recomenda que o natalizumabe seja iniciado somente em casos refratários tanto a betainterferonas quanto a glatirâmer.

A CONITEC já avaliou outras demandas por incorporação do fingolimode ao tratamento de esclerose múltipla no SUS, tendo emitido o relatório número 04, de julho de 2012, no qual não recomendou a incorporação desta tecnologia para a primeira linha de tratamento da esclerose múltipla. O relatório, à época, trouxe como um dos motivos para a não incorporação do medicamento os dados de segurança, que demandava a realização de estudos clínicos de fase IV ou de pós-comercialização a fim de avaliar a segurança do medicamento, especialmente os efeitos adversos cardiovasculares, para que então se reavaliasse a relação risco e benefício da tecnologia.

### 3. A TECNOLOGIA

**Tipo:** Medicamento

**Nome do princípio ativo:** Fingolimode

**Nome comercial:** Gilenya™.

**Indicação aprovada na Anvisa:** é indicado como terapia modificadora de doença para tratamento de pacientes adultos com esclerose múltipla remitente recorrente para reduzir a frequência de reincidências e retardar a progressão da incapacidade<sup>7</sup> (CID G35.0, ou seja, esclerose múltipla).

Nos países europeus e no Canadá, o referido medicamento é indicado apenas para segunda linha de tratamento<sup>8,9</sup>. A bula do medicamento comercializado na Europa indica o fingolimode para os casos nos quais o paciente apresenta progressão da doença quando em tratamento com betainterferona: pacientes que tiveram pelo menos 1 surto no último ano ou pelo menos 9 lesões de T2 (hiperintensas em ressonância magnética craniana) ou pelo menos uma lesão realçada por gadolínio; ou pacientes com esclerose múltipla com exacerbação-remissão grave em rápida evolução, definida por 2 ou mais surtos incapacitantes no espaço de um ano e com 1 ou mais lesões realçadas por gadolínio na ressonância magnética cerebral ou um aumento significativo da carga de lesões T2 comparativamente com uma ressonância magnética anterior recente.

#### Indicações propostas

**Propostas 1 e 2:** tratamento de primeira linha para o tratamento de pacientes adultos com esclerose múltipla remitente recorrente.

**Proposta 3:** tratamento de segunda linha para o tratamento de pacientes adultos com esclerose múltipla remitente recorrente.

**Posologia:** 1 cápsula de 0,5 mg por via oral uma vez ao dia.

**Forma da Administração:** Via oral, uma vez ao dia.

**Apresentações disponíveis:** Cápsulas de 0,5 mg. Embalagem de 28 cápsulas.

**Contraindicações:** Apesar de a bula<sup>7</sup> do medicamento não apresentar contra-indicações descritas no respectivo item, consta em outra parte do texto da bula que o medicamento não é indicado para o uso em pacientes pediátricos e que não se tem boa experiência em pacientes acima de 65 anos. Além disso, consta em bula que o fingolimode deve ser usado com cautela em pacientes com comprometimento hepático grave (*Child-Pugh* classe C). Ainda, acrescenta que, devido ao risco de distúrbios graves no ritmo cardíaco, o medicamento não deve ser utilizado em pacientes com bloqueio atrioventricular de segundo grau Mobitz tipo II ou maior, doença do nó sinusal ou bloqueio cardíaco sino-atrial. Por causa do potencial para reações adversas graves ao fingolimode em bebês lactentes, mulheres recebendo Gilenya™ não devem amamentar.

**Eventos adversos:** Os eventos adversos apresentados na bula<sup>7</sup> do medicamento comercializado no Brasil estão listados na figura abaixo.

**Figura 1:** Eventos Adversos do Fingolimode descritos na Bula registrada na ANVISA.

<b>Classe primária de sistema orgânico</b>	<b>Placebo N = 773 %</b>	<b>fingolimode 0,5mg N = 783 %</b>	<b>fingolimode 1,25mg N = 429 %</b>	<b>Variação de frequência para a dose de 0,5 mg</b>
<b>Termo de preferência</b>				
<b>Infecções</b>				
Infecções virais por <i>influenza</i>	65 (8,4)	89 (11,4)	40 (9,3)	muito comum
Sinusite	64 (8,3)	85 (10,9)	39 (9,1)	muito comum
Bronquite	35 (4,5)	64 (8,2)	27 (6,3)	comum
Gastroenterite	13 (3,1)	19 (4,5)	18 (4,2)	comum
Herpes zoster	7 (0,9)	16 (2,0)	25 (5,8)	comum
<i>Tinea versicolor</i>	3 (0,4)	14 (1,8)	6 (1,4)	comum
Pneumonia*	1 (0,1)	7 (0,9)	7 (1,6)	incomum
<b>Distúrbios Cardíacos</b>				
Bradicardia	7 (0,9)	20 (2,6)	10 (2,3)	comum
<b>Distúrbios do sistema nervoso</b>				
Cefaleia	175 (22,6)	192 (24,5)	114 (26,6)	muito comum
Tontura	65 (8,4)	69 (8,8)	30 (7,0)	comum
Parestesia	18 (4,3)	23 (5,4)	17 (4,0)	comum
Enxaqueca	28 (3,6)	45 (5,7)	15 (3,5)	comum
Síndrome de encefalopatia posterior reversível	0 (0,0)	0 (0,0)	-	rara
<b>Distúrbios gastrintestinais</b>				
Diarreia	74 (9,6)	99 (12,6)	40 (9,3)	muito comum
<b>Distúrbios gerais e condições no local da administração</b>				
Astenia	6 (0,8)	15 (1,9)	9 (2,1)	comum
<b>Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo</b>				
Dor nas costas	69 (8,9)	78 (10,0)	45 (10,5)	muito comum
<b>Distúrbios do tecido cutâneo e subcutâneo</b>				
Eczema	15 (1,9)	21 (2,7)	15 (3,5)	comum
Alopecia	10 (2,4)	15 (3,5)	9 (2,1)	comum
Prurido	17 (2,2)	21 (2,7)	4 (0,9)	comum
<b>Investigações</b>				
Elevação nas enzimas hepáticas (aumento da ALT, GGT, AST)	32 (4,1)	119 (15,2)	22 (5,1)	muito comum
Redução de peso	14 (3,3)	20 (4,7)	15 (3,5)	comum
Elevação nos triglicérides sanguíneos	7 (0,9)	16 (2,0)	8 (1,9)	comum
<b>Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastínicos</b>				
Tosse	87 (11,3)	96 (12,3)	37 (8,6)	muito comum
Dispneia	54 (7,0)	71 (9,1)	28 (6,5)	comum
<b>Transtornos psiquiátricos</b>				
Depressão	28 (6,7)	33 (7,8)	26 (6,1)	comum
<b>Distúrbios oculares</b>				
Dor nos olhos	6 (1,4)	11 (2,6)	8 (1,9)	comum
Visão turva	19 (2,5)	33 (4,2)	8 (1,9)	comum
Edema macular	3(0,4)	4 (0,5)	7 (1,6)	incomum*
<b>Distúrbios vasculares</b>				
Hipertensão	28 (3,6)	63 (8,0)	28 (6,5)	comum
<b>Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático</b>				
Linfopenia	2 (0,3)	53 (6,8)	23 (5,4)	comum
Leucopenia	1 (0,1)	17 (2,2)	27 (6,3)	comum

A bradicardia, indicada na bula como evento adverso comum de fingolimode, foi associada à morte de paciente após receber a primeira dose do medicamento<sup>10,11</sup>.

Por este motivo, as agências reguladoras dos Estados Unidos (FDA), Canadá e da Europa (EMA) realizaram revisão de notificações de eventos adversos, que culminou com a mudança da bula do Gilenya<sup>TM</sup>, além de recomendações por parte das agências.

A nova bula recomenda que todos os pacientes façam um eletrocardiograma antes de tomar a primeira dose do medicamento, que deve ser repetido 6 horas após a primeira dose<sup>8,9,12</sup>.

Adicionalmente, há uma recomendação para que os pacientes recebam a primeira dose no consultório médico, quando se deve verificar a pressão arterial dos pacientes de hora em hora e também se deve verificar o ritmo cardíaco nas seis horas que seguem a primeira administração do medicamento.

As Agências e a empresa investigaram a morte do paciente, não tendo condições de imputar somente ao medicamento a causa do óbito<sup>13</sup>. Em sua demanda, o fabricante do fingolimode (Novartis) informou que, *“como medida adicional de segurança, foi implementado um “Plano de Gerenciamento de Riscos” específico para o produto, protocolado na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) dia 29 de março de 2010. Neste plano estão detalhadas as condições necessárias para o acompanhamento dos pacientes que recebem a primeira dose do medicamento, sendo atualizado com a periodicidade requerida.”*

A bula do produto no Brasil também sofreu alterações, tendo sido aprovada pela Anvisa em 04 de outubro de 2013.

**Tempo de tratamento:** indeterminado.

**Preço CMED da apresentação:** R\$ 5.422,44 (cinco mil e quatrocentos e vinte e dois e quarenta e quatro centavos).

**Preço proposto para incorporação:** R\$ 2.477,60 (desonerado dos impostos).

**Necessidade de uso de outras tecnologias de diagnóstico ou terapêuticas, no caso da incorporação da tecnologia em questão:** eletrocardiograma prévio à primeira dose e nas seis horas seguintes; medição de pressão arterial de hora em hora após a primeira dose do medicamento; ressonância magnética nuclear para acompanhamento da evolução da doença.

## 4. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA APRESENTADA PELO DEMANDANTE

### Demandantes

- Fingolimode para a primeira linha de tratamento: Novartis Biociências S.A. (Proposta 1) e Dr. Alessandro Finkelsztein (Proposta 2).
- Fingolimode para a segunda linha de tratamento: Novartis Biociências S.A. (Proposta 3).

### 4.1 EVIDÊNCIA CLÍNICA

Os demandantes apresentaram em seus pareceres técnico-científicos as buscas realizadas por evidências científicas. Nos três casos, a pergunta de pesquisa foi adequada, considerando os comparadores disponíveis no SUS: betainterferona 1a; betainterferona 1b; Acetato de glatirâmer.

Os demandantes consideram o natalizumabe como terceira linha de tratamento para o SUS. No PCDT do Ministério da Saúde, o referido medicamento é alternativa aos recomendados como primeira opção de tratamento, o acetato de glatirâmer e o betainterferona. A escolha para iniciar o tratamento, segundo o PCDT, deve ser feita pelo médico, considerando as características do paciente.

Nas três propostas encaminhadas, os demandantes selecionaram o estudo que comparou o fingolimode ao betainterferona-1a (TRANSFORMS)<sup>14</sup> e mais dois artigos que derivaram deste estudo principal, um de extensão do estudo<sup>15</sup> e outro de análise de subgrupo<sup>16</sup>. O comparador está adequado por ser mais o mais utilizado na 1ª linha de tratamento para pacientes com EMRR. Os três estudos são de nível de evidência 1B<sup>17</sup>, segundo maior nível de evidência.

Não foram apresentados estudos em que o fingolimode tenha sido comparado ao acetato de glatirâmer e, tampouco, ao natalizumabe.

O estudo TRANSFORMS foi conduzido por um 1 ano, também foi um estudo de Fase III randomizado, controlado, duplo-cego, que comparou grupos recebendo o fingolimode (0,5 mg ou 1,25 mg) ao grupo recebendo betainterferona-1a (30 microgramas, intramuscular, uma vez por semana), em doentes com esclerose múltipla que não tinham recebido natalizumabe nos 6 meses que antecederam o estudo. Não foram excluídos do estudo pacientes que poderiam ter utilizado outro tipo de betainterferona ou o acetato de glatirâmer. O estudo foi conduzido por 1 ano.

O estudo tratou pacientes virgens de tratamento e pacientes previamente tratados, com um surto documentado durante o ano anterior à randomização ou dois surtos nos dois anos que antecederam a randomização e um escore de 0 a 5,5 da Escala de Estado de Incapacidade Expandida (EDSS). A média de surtos foi de 1,5 e a média do escore de EDSS foi de 2,2. A porcentagem de pacientes que completou o estudo foi de 89%.

A dose aprovada para comercialização no Brasil, bem como em outros países nos quais o medicamento foi aprovado, é de 0,5 mg ao dia. Por este motivo, para fins de avaliação da solicitação de incorporação da tecnologia, foram analisados os resultados dos estudos sobre eficácia e segurança dos grupos que utilizaram a dose diária de 0,5 mg.

### Resultados de Eficácia

Os desfechos considerados nos estudos foram a redução dos episódios de surtos, redução do escore EDSS e do escore da Escala Funcional Composta da Esclerose Múltipla (MSFC, em inglês), incapacidade, fadiga ou qualidade de vida e redução da lesão em T2:

- A taxa de surtos foi significativamente menor para os grupos que utilizaram o fingolimode em relação à betainterferona (0,16 versus 0,33). A porcentagem de pacientes que não apresentaram surtos também foi favorável ao fingolimode quando comparado à betainterferona (83% versus 69%);

- A redução do escore EDSS foi significativa apenas quando comparado ao placebo, enquanto que o MSFC foi estatisticamente significativa quando comparado o fingolimode com a betainterferona. Embora haja significância estatística, não estão claros quais são os reais ganhos clínicos para os pacientes;

- 94% dos pacientes ficaram livres da incapacidade utilizando fingolimode enquanto que esta porcentagem foi de 92% quando utilizada a betainterferona. Os resultados foram estatisticamente significante;

- A redução da fadiga ou melhora da qualidade de vida, não houve diferença estatística significativa quando se comparou o fingolimode à betainterferona;

- Quanto às lesões de T2, foram encontrados resultados favoráveis ao fingolimode (2,6) quando comparado à betainterferona (1,7), com  $P=0,004$ .

O estudo de extensão do TRANSFORMS<sup>15</sup> avaliou os pacientes que continuaram o tratamento com fingolimode e aqueles que usaram IFN- $\beta$  1a foram aleatoriamente distribuídos em dois grupos, um em que receberam fingolimode 0,5mg e outro em que receberam 1,25mg. Nem todos os pacientes acompanhados pelo estudo original continuaram a ser acompanhados neste estudo.

Conforme mencionado anteriormente, consideraram-se apenas os resultados do grupo de pacientes que recebeu a dose aprovada em bula, ou seja, a de 0,5 mg:

- Para análise de tratamento em primeira linha com fingolimode: Pacientes que continuaram o tratamento com o fingolimode 0,5mg (n=356) mostraram benefícios persistentes na taxa anualizada de surto (0,12 nos meses de 0–12 [IC 95% ; 0,08–0,17] *versus* 0,11 nos 12 meses seguintes, 13–24 [IC 95%; 0,08–0,16];

- Em segunda linha de tratamento: após mudança do tratamento com IFN- $\beta$  1a para o tratamento com fingolimode 0,5mg (n=167 pacientes), eles apresentaram redução de 30% dos surtos durante os meses 13-24 (0,31 quando com INF; IC 95%; 0,22-0,43; *versus* 0,22; IC 95%; 0,15-0,31; p=0,049).

Após a mudança para fingolimode 0,5mg, o número de novas lesões em T2 ou recentemente ampliadas e em T1 intensificadas com gadolínio foi significativamente

reduzido em comparação com os 12 últimos meses de terapia com IFN-β 1a ( $p < 0,001$  para lesões T2;  $p = 0,002$  para T1).

O terceiro estudo relacionado nas três demandas foi um estudo de análise de subgrupo do estudo original TRANSFORMS<sup>16</sup>, publicado em 2013, que analisou subgrupos de acordo com fatores demográficos (incluindo sexo e idade), características da doença (incluindo escores basais de incapacidade, taxa de recidiva, e parâmetros de lesão) e histórico de tratamento (virgens de tratamento ou pacientes pré-tratados com qualquer medicamento de EM e em qualquer momento antes da entrada no estudo).

O quadro a seguir, extraído de um dos pareceres técnicos dos demandantes (proposta 2), descreve os subgrupos avaliados pelo estudo:

**QUADRO 1. DEFINIÇÕES DE SUBGRUPO.** Legenda: EDSS: escala expandida do estado de incapacidade; IFN-β: interferon beta; EM: esclerose múltipla; EMRR: esclerose múltipla recorrente-remitente.

<b>Fatores demográficos e histórico de tratamento</b>
Sexo (homem ou mulher)
Idade (>40 anos ou ≤ 40 anos)
Pacientes virgens de tratamento ou previamente tratados para EM (com qualquer terapia modificadora da doença a qualquer momento antes do desenvolvimento do estudo)
<b>Características da doença (<i>baseline</i>)</b>
Número de recidivas no ano anterior ao estudo (≤1 recidiva ou >1 recidiva)
Número de recidivas nos dois anos anteriores ao estudo (1, 2 ou > 2 recidivas)
Incapacidade (0-3,5 ou >3,5 escores na EDSS)
Número de lesões intensificadas por gadolínio (0 ou ≥1)
Volume de lesões em T <sub>2</sub> (≤3300 mm <sup>3</sup> ou >3300mm <sup>3</sup> )
<b>Atividade da doença em pacientes virgens de tratamento ou previamente tratados</b>
Grupo 1A: pacientes que receberam IFN-β durante o ano anterior ao desenvolvimento do estudo, mas que tiveram o mesmo número ou mais recidivas no ano imediatamente anterior ao estudo do que nos dois anos anteriores ao estudo
Grupo 1B: pacientes que receberam qualquer terapia modificadora da doença durante o ano anterior ao desenvolvimento do estudo, mas que tiveram o mesmo número ou mais recidivas no ano imediatamente anterior ao estudo do que nos dois anos anteriores ao estudo

Grupo 2A: pacientes que receberam IFN-β durante o ano anterior ao desenvolvimento do estudo, e que tiveram pelo menos uma recidiva no ano anterior, além de pelo menos uma lesão intensificada por gadolínio em T1 ou nove lesões em T2 no *baseline*

Grupo 2B: pacientes que receberam qualquer terapia modificadora da doença durante o ano anterior ao desenvolvimento no estudo e tiveram pelo menos uma recidiva no ano anterior, além de pelo menos uma lesão intensificada por gadolínio em T1 ou nove lesões em T2 no *baseline*

Grupo 3: pacientes virgens de tratamento com rápida evolução da EMRR grave:  $\geq 2$  recidivas durante o ano anterior ao *baseline* e  $\geq 1$  lesões intensificadas por gadolínio no *baseline*

Grupo 4: pacientes previamente tratados, definidos como qualquer paciente que recebeu qualquer terapia modificadora da doença durante o ano anterior ao desenvolvimento do estudo

As três demandas avaliaram corretamente os resultados referentes aos grupos de interesse: virgens de tratamento, para demandas de uso do fingolimode como primeira linha; e pacientes já tratados previamente, para a demanda de uso do fingolimode como segunda linha.

- Em pacientes com doença ativa apesar do tratamento com IFN-β, fingolimode (n=326) reduziu a taxa anualizada de surto em 61% *versus* IFN-β 1a 30mcg (n=287) em 12 meses ( $p<0,001$ ).
- Em pacientes com doença ativa, apesar do uso de qualquer terapia modificadora da doença, fingolimode (n=378) reduziu em 50% a taxa anualizada de surto *versus* IFN-β 1a 30mcg (n=375) em 12 meses ( $p<0,001$ ).
- Fingolimode apresentou eficácia superior ao tratamento com IFN-β 1a em todos os desfechos analisados e na maioria dos subgrupos de pacientes analisados, mas nem sempre esteve clara a relevância estatística do desfecho em relação ao IFN-β 1<sup>a</sup>.

### Resultados de Segurança

- A incidência de eventos adversos graves ou abandono do tratamento pelos eventos adversos não foi estatisticamente significativa quando comparado o fingolimode à betainterferona;
  - 86% dos pacientes em uso do fingolimode apresentaram EA enquanto que 92% que utilizaram a betainterferona apresentaram estes eventos ( $P=0,009$ );
  - Outros eventos adversos relacionados quando o paciente utilizou fingolimode foram: infecções, edema macular, aumento da pressão arterial, aumento dos níveis séricos de transaminases hepáticas, redução dose-dependente do volume respiratório e linfomas (Vide Eventos Adversos no item 3.TECNOLOGIA).

Recentemente, avaliações de pós-comercialização do produto Gilenya™ relacionaram eventos cardiovasculares graves ao fingolimode: a bradicardia, indicada na bula como evento adverso comum de fingolimode, foi associada a morte de paciente após receber a primeira dose do medicamento. Por este motivo, a bula do medicamento foi alterada em vários países, incluindo o Brasil. Com a alteração, foi incluída a recomendação de que todos os pacientes sejam submetidos a eletrocardiograma antes de tomar a primeira dose do medicamento, que deve ser repetido 6 horas após a primeira dose<sup>6</sup>.

No estudo TRANSFORMS percebe-se que já havia preocupação com eventos adversos graves após a primeira dose quando se cita que os pacientes foram acompanhados durante a administração do medicamento pela primeira vez.

Até 20 de novembro de 2013, não foi publicado qualquer informe de agência regulatória relacionando exclusivamente o uso do fingolimode às mortes na primeira dose de tratamento, mas também não descartam sua relação e, portanto, estudos de fase IV continuam sendo realizados pelas agências regulatórias americana e europeia e brasileira. A ANVISA exige o Plano de Gestão de Riscos da empresa produtora, a Novartis, que informou em suas propostas (1 e 3) encaminhá-lo nos períodos requeridos pela Agência brasileira.

## 4.2 ESTUDO DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA

Foram apresentadas três demandas para a incorporação do medicamento fingolimode. Duas delas comparam o fingolimode à betainterferona e utilizam o mesmo modelo com pequenas diferenças nos dados de eficácia considerados, sendo que uma demanda se refere à incorporação em primeira linha (Proposta 1) e outra em segunda linha (Proposta 3). A última demanda (Proposta 2) utiliza um modelo diferente das primeiras e compara o fingolimode com as outras opções de tratamento disponíveis no SUS.

### Modelo em Excel

A população-alvo foi descrita como pacientes adultos com Esclerose Múltipla Remitente Recorrente (EMRR) em primeira e segunda linha de tratamento na primeira e na segunda demanda respectivamente. Porém os dados populacionais inseridos no modelo foram idênticos em ambas as demandas, retirados do estudo Finkelsztejn e cols. (2009)<sup>1</sup>:

- Idade média: 43,5 anos
- Razão Mulher/ Homem: 2,9:1
- Anos desde o diagnóstico 11,5 anos

O horizonte temporal considerado na análise foi de 30 anos. Para isso foi considerado que o tempo médio de diagnóstico é de 11,5 anos (Finkelsztejn, 2009)<sup>i</sup>, e que o tempo mediano para a progressão da doença é de 43,9 anos de acordo com o estudo de Weinshenker, 1989<sup>ii</sup>.

A taxa de desconto utilizada foi de 5% para os custos e para os resultados em saúde, de acordo com o que recomendam as diretrizes de avaliação econômica do Ministério da Saúde.

O modelo foi apresentado na perspectiva do SUS, levou em consideração os custos dos tratamentos em questão, assim como os custos decorrentes de efeitos adversos. Porém, o modelo considera que quando um paciente interrompe o tratamento com um medicamento, ao invés do paciente ser tratado com o medicamento de segunda ou terceira linha, ele não recebe medicamento nenhum, o que não corresponde à realidade no SUS.

O tipo de análise feito foi de custo-efetividade, sendo que o desfecho de efetividade foi mensurado em QALY's (anos de vida ajustados por qualidade). Para este cálculo foi levado em consideração as utilidades associadas a cada nível de EDSS, junto com o tempo de permanência em cada estado.

Os dados de qualidade de vida foram retirados do estudo de Silva, 2013<sup>iii</sup> o qual levou em conta as preferencias da população brasileira que sofre de EMRR. A tabela abaixo descreve os resultados obtidos no estudo.

**Tabela 1:** Dados de qualidade de vida de acordo com nível de EDSS.

	EDSS									
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Utilidade	0,940	0,772	0,688	0,520	0,790	0,490	0,190	0,640	0,300	-0,040

**Custos**

Os custos relacionados a outros medicamentos considerados no modelo foram retirados da imprensa nacional e estão apresentados na tabela seguinte:

**Tabela 2:** Preço dos comparadores utilizados no modelo

Princípio Ativo	Produto	Valor de compra do MS por frasco ampola
IFN-β 1a 30mcg	<b>Avonex<sup>®</sup></b> (Biogen Idec Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda.)	R\$ 491,91
IFN-β 1a 22mcg	<b>Rebif 22<sup>®</sup></b> (Merck S.A.)	R\$ 151,24
IFN-β 1a 44mcg	<b>Rebif 44<sup>®</sup></b> (Merck S.A.)	R\$ 175,87
IFN-β 1b 300mcg	<b>Betaferon<sup>®</sup></b> (Bayer S.A.)	R\$ 131,64

Os custos relacionados aos efeitos adversos com os tratamentos foram retirados da tabela SIGTAP de acordo com os procedimentos necessários para tratar os efeitos adversos causados.

Para o medicamento fingolimode o fabricante ofereceu um desconto para adquirir o medicamento além de uma redução de 5% ao ano até o 5º ano após a incorporação.

### Efetividade

Os dados de efetividade considerados foram diferentes na demanda de primeira linha e de segunda linha.

Para a demanda de segunda linha o risco de progressão de um estado de EDSS para outro, junto com a taxa de surtos foram retiradas apenas do estudo TRANSFORMS. As seguintes tabelas apresentam os dados utilizados no modelo:

**Tabela 3:** Risco relativo de progressão de acordo com o estudo TRANSFORMS

Subgrupo	Risco Relativo (intervalo de confiança de 95%)	
	Fingolimode	IFN-β 1a 30mcg
Pacientes previamente tratados	0,66 (0,44 – 0,98)	0,930 (0,370 – 2,336)

**Tabela 4:** Taxa de surtos anualizada de acordo com o estudo TRANSFORMS

Subgrupo	Taxa ARR (intervalo de confiança de 95%)	
	Fingolimode	IFN-β 1a 30 mcg
Pacientes previamente tratados	0,381 (0,235 – 0,616)	0,767 (0,441 – 1,431)

Já na demanda para a primeira linha de tratamento os dados de efetividade foram retirados de diversos estudos que avaliaram a eficácia do tratamento utilizando todas evidências disponíveis. As tabelas 5 e 6 descrevem os valores utilizados considerando os dados retirados de todos estudos encontrados.

**Tabela 5:** Risco relativo de progressão considerando todas as evidências disponíveis

Tratamento	Risco Relativo (Intervalo de confiança 95%)	
	Fingolimode	Placebo
Fingolimode 0,5mg	NA	0,663 (0,445 – 0,986)
IFN-β 1a 22 mcg	1,197 (0,663 - 2,160)	0,793 (0,500 – 1,258)
IFN-β 1a 44mcg	1,041 (0,605 - 1,791)	0,690 (0,444 – 1,071)
IFN-β 1a 30mcg	1,141 (0,646 – 2,014)	0,756 (0,434 – 1,316)
Placebo	1,509 (1,014 – 2,246)	NA

**Tabela 6:** Taxa de surtos anualizada considerando todas as evidências disponíveis

Tratamento	Taxa Relativa (Intervalo de confiança 95%)	
	Fingolimode	Placebo
Fingolimode 0.5mg	NA	0,430 (0,360 – 0,513)
IFN-β 1a 22 mcg	1,669 (1,325 – 2,102)	0,717 (0,615 – 0,837)
IFN-β 1a 44mcg	1,547 (1,257 – 1,905)	0,665 (0,586 – 0,754)
IFN-β 1a 30mcg	1,924 (1,587 – 2,332)	0,827 (0,720 – 0,949)
Placebo	2,327 (1,951 – 2,776)	NA

**Resultados**

Os resultados apresentados nas duas demandas mostram que, em geral, o tratamento com o fingolimode é mais caro e mais efetivo que os tratamentos disponíveis no SUS. As tabelas seguintes apresentam as razões de custo-efetividade incremental, para a análise de incorporação em segunda e primeira linha de tratamento respectivamente:

**Tabela 7:** Razão de Custo-efetividade incremental para incorporação em segunda linha.

Intervenção e Comparador	Custos (R\$)	QALY	Custo (R\$)/QALY Ganho
Fingolimode	114.968	0,373	
IFN-β 1a 30 mcg	88.143	-0,030	
Incremental	26.825	0,403	66.592 - Custo-Efetivo*

**Tabela 8:** Razão de custo-efetividade incremental para incorporação em primeira linha.

Intervenção e Comparador	Custos (R\$)	QALY	Custo (R\$)/QALY Ganho
Fingolimode	123.716	0,396	
IFN-β 1a 30 mcg	121.818	-0,124	
Incremental fingolimode versus IFN-β 1a 30 mcg	1.898	0,272	<b>6.983 – Muito Custo-Efetivo<sup>†</sup></b>
IFN-β 1a 22 mcg	111.198	0,045	
Incremental fingolimode versus IFN-β 1a 22 mcg	12.518	0,351	<b>35.616 – Custo Efetivo*</b>
IFN-β 1a 44 mcg	133.409	0.172	
Incremental fingolimode versus IFN-β 1a 44 mcg	-9.693	0,224	<b>Dominante</b>
IFN-β 1b 300 mcg	112.711	-0,019	
Incremental versus fingolimode IFN-β 1b 300 mcg	11.005	0,416	<b>26.479 – Custo-Efetivo*</b>

Considerou-se que: Razão de custo-efetividade incremental (RCEI) menor que 1 PIB per capita por QALY – intervenção muito custo efetiva; RCEI menor que 3 PIB per capita por QALY – intervenção custo efetiva. Um PIB per capita: R\$ 22.402 em 2012 de acordo com o IBGE (2013).

#### Limitações do estudo

Embora a análise do fabricante apresente resultados sugerindo que o fingolimode é muito custo-efetivo e apresente estudos que comprovam a eficácia do tratamento, a análise apresenta algumas limitações que tem grande impacto e geram incertezas a respeito da RCEI.

O melhor cuidado paliativo (do inglês *Best Supportive care*), que é a base para comparação das intervenções no modelo apresentado, foi baseado em estudos com pacientes recebendo um cuidado que não é acessível a toda população brasileira. Na verdade, de acordo com os resultados apresentados o melhor cuidado paliativo seria uma opção muito custo-efetiva, uma vez que, no modelo, a RCEI do fingolimode comparado ao melhor cuidado paliativo foi superior a R\$300.000,00/QALY.

O modelo leva em consideração os custos com o tratamento na perspectiva do SUS, porém a ordem dos tratamentos considerada no modelo não condiz com o que é praticado. No modelo apresentado quando um paciente deixa de receber um tratamento ele passa para o melhor cuidado paliativo, e não para a próxima linha de tratamento como o que acontece no SUS.

Existe uma grande diferença entre os resultados apresentados na demanda de primeira linha e de segunda linha. Os dados de custos considerados foram idênticos, enquanto os dados referentes à eficácia foram similares, porém os dados que se referem à interrupção do tratamento foram diferentes. No caso em que o fingolimode, comparado a betainterferona 1a 30 mcg, apresenta maior RCEI (R\$ 66.592) existem mais pacientes no braço comparador interrompendo o tratamento, enquanto no caso em que o fingolimode apresenta a RCEI mais baixa (R\$ 6.983), a taxa de interrupção é maior no braço do fingolimode. Isso acontece porque o modelo considera o melhor cuidado paliativo como o mais custo-efetivo, portanto quanto maior as taxas de interrupção, mais pacientes passam para um tratamento teoricamente mais custo-efetivo. Além disso, o demandante não deixa explícita a fonte das taxas de interrupção utilizadas no modelo.

### **Modelo em Treeage**

A terceira demanda (Proposta 2) utiliza um modelo de custo-efetividade diferente das duas demandas anteriores.

A população-alvo do estudo é composta de pacientes adultos com esclerose múltipla remitente recorrente recém-diagnosticados e indicação de tratamento de primeira escolha com TMDs.

A perspectiva adotada pelo estudo é do SUS, e a taxa de desconto utilizada.

O horizonte temporal da análise no caso base foi de 10 anos, tempo suficientemente longo para detectar modificações significativas provocadas pela doença e pelos tratamentos, e ainda por ser o tempo de vida útil dos fármacos usados no tratamento da EM.

### **Custos**

Os custos utilizados no modelo foram obtidos de uma coorte acompanhada no Ambulatório de Esclerose Múltipla do Hospital de Clínicas de Porto Alegre desde 2008. Os valores unitários dos recursos utilizados foram obtidos a partir de fontes específicas, conforme tabela a seguir:

**Tabela 9:** Fontes de Custos utilizados

RECURSO	FONTE
Exames Laboratoriais e Radiológicos	Tabela SIGTAP (DATASUS)
Consultas Médicas e Não-Médicas	Tabela SIGTAP (DATASUS)
Fármacos (Terapia Modificadora de Doença)	Banco de Preços da Saúde (BPS)
Internações e Hospital-dia	Valores pagos por AIHs (DATASUS)

Os preços dos medicamentos comparados foram retirados do Banco de preços em Saúde, a tabela 10 apresenta os custos considerados. O preço relativo ao fingolimode foi o mesmo proposto pelo fabricante, R\$ 2.477,60 no 1º ano com desconto de 5% ao ano até chegar a R\$ 2.018,02 no 5º ano.

**Tabela 10:** Custo dos medicamentos comparados na análise.

Fármaco	Preço Unitário	Preço mensal
Avonex (IFN-β 1a 30μg)	R\$ 517,80	R\$ 2216,18
Betaferon (IFN-β 1b)	R\$ 159,83	R\$ 2397,45
Rebif 22 (IFN-β 1a 22μg)	R\$ 185,57	R\$ 2226,84
Rebif 44 (IFN-β 1a 44μg)	R\$ 215,78	R\$ 2589,36
Copaxone (Acetato Glatiramer)	R\$ 67,16	R\$ 2014,80
Tysabri (Natalizumabe)	R\$ 2534,28	R\$ 2534,28

### Efetividade

Os dados de efetividade do fingolimode utilizados no modelo foram retirados do estudo FREEDOMS 2010, de fase III que comparou o fingolimode com placebo. A tabela 11 apresenta uma descrição dos estudos utilizados junto com o risco relativo de progressão de um nível na escala EDSS para cada um dos medicamentos analisados (alguns desses dados são derivados de estudos antigos e existem atualmente dados mais robustos).

**Tabela 11:** Estudos utilizados para dados de eficácia

Medicamento	Estudo	RR de progressão
-------------	--------	------------------

Fingolimode	FREEDOMS 2010	0,7
Betainterferona 1a 30µg	Jacobs 1996	0,56
Betainterferona 1b	IFBN 1993	0,5
Betainterferona 1a 22/44µg	PRISMS 1998	0,5
Acetato de Glatiramer	Johnson 1995	0,71
Natalizumabe	Affirm 2006	0,58

Observa-se que o fingolimode apresenta o segundo risco relativo mais alto na tabela 11, próximo ao Acetato de Glatirâmer. Porém, quando esses dados foram inseridos no modelo o autor fez um ajuste para transformar o risco relativo na probabilidade de aumento de três níveis na escala EDSS, já que o modelo considera apenas progressão de três em três níveis na escala EDSS (devido à baixa disponibilidade de dados de qualidade de vida para cada nível de EDSS). Acontece que após o ajuste, o fingolimode passa a ter a probabilidade de progressão mais baixa, salvo o último estágio de progressão, no qual o fingolimode apresenta probabilidade mais alta. Os anexos de 1 a 4 apresentam os dados de probabilidade de progressão inseridos no modelo, o autor não descreve como esses cálculos foram feitos.

### Resultados

O Modelo apresenta uma RCEI de **R\$ 26.047,63** comparado ao acetato de glatirâmer, de uma RCEI de **R\$ 14.414,94** comparado a beta-interferona 1a 30µg, considerando o preço proposto no primeiro ano de incorporação do fingolimode de R\$ 2.477,60 por 28 comprimidos. Quando analisado o preço referente ao 5º de incorporação de R\$ 2.018,02, o fingolimode mostrou-se *cost-saving* em relação às outras opções de tratamento.

### Limitações do estudo

A principal limitação do estudo foi o equívoco na hora de fazer o ajuste para transformar o risco relativo derivado dos estudos em probabilidade de um indivíduo progredir para um estágio mais avançado na escala EDSS. Esse erro acaba por comprometer os resultados da análise uma vez que os valores inseridos não condizem com os valores derivados dos estudos.

A probabilidade de morte no modelo foi considerada de 1% constantemente em todos os estágios da escala EDSS e todos os tratamentos analisados. O correto seria estimar um valor para cada tratamento com base nos estudos clínicos considerados.

**Impacto Orçamentário**

Para a análise de Impacto Orçamentário duas demandas apresentaram dados idênticos, enquanto a outra apresentou algumas diferenças na divisão do *Market Share*, mas os custos de administração e preço dos medicamentos foram iguais nas três demandas apresentadas.

**Custos**

O modelo foi construído na perspectiva do SUS e utilizou os preços de medicamentos encontrados na imprensa nacional. O preço considerado para o fingolimode foi o preço proposto para incorporação com o desconto oferecido pelo fabricante de 5% ao ano até o 5º ano. A tabela 12 contém os preços considerados no modelo.

**Tabela 12:** Preço dos medicamentos. Fonte: Imprensa Nacional, PDP oferecida pelo fabricante.

Medicamentos	Apresentação	Valor unitário (R\$)	Quantidade Anual	Custo anual/paciente (R\$)
Fingolimode*	28 comprimidos de 0,5mg	2.477,60 ano 1	13	32.208,80
		2.353,72 ano 2		30.598,36
		2.236,03 ano 3		29.068,44
		2.124,23 ano 4		27.615,02
		2.018,02 ano 5		26.234,27
IFN-β 1a 22 mcg	seringa preenchida com 22 mcg	151,24	156	23.653,94
IFN-β 1a 44 mcg	seringa preenchida com 44 mcg	175,87	156	27.506,07
IFN-β 1a 30 mcg	frasco-ampola com 30 mcg	491,91	52	25.628,51
IFN-β 1b 300 mcg	frasco-ampola com 9.600.000 UI	131,64	183	24.024,30
Acetato de glatirâmer	seringa preenchida com 20 mg	63,80	365	23.287,00
Natalizumabe	frasco ampola com 15 ml	2.408,00	13	31.304,00

Além dos custos dos produtos, foram considerados os custos relativos à administração e monitoramento de cada medicamento comparador, calculado por meio dos custos unitários de cada recurso obtidos no SIGTAP-DATASUS (2013); e multiplicados pelo padrão de utilização

validado com especialistas no manejo da EMSP e EMRR no SUS e no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Esclerose Múltipla.

**População**

O número de pacientes elegíveis foi calculado a partir do total da população brasileira em 2010, estimada em aproximadamente 191 milhões de habitantes (IBGE 2010). A taxa de crescimento população atribuída ao longo do período de análise foi de 1,17% (IBGE 2010). Portanto, estima-se que no ano 1 da incorporação (2014) a população brasileira seja de aproximadamente 199,8 milhões.

Em 2001, um estudo transversal, que avaliou a prevalência de EM na cidade de São Paulo, no ano de 1997 mostrou uma prevalência de 15,0 por 100.000 habitantes (Callegaro 2001). Com base nestes dados, estima-se que aproximadamente 29.000 brasileiros tenham EM, sendo que a forma recorrente remitente está presente em 85% dos indivíduos com a doença (Finkelstejn 2009). Foi adotada como premissa que 50% destes pacientes procuram o SUS para receber tratamento medicamentoso. Este dado foi validado com as informações disponíveis no DATASUS para aquisição de medicamentos realizada pelo governo federal para o tratamento de pacientes com EM (DATASUS 2013).

**Tabela 13:** População elegível para tratamento considerada.

População	Ano base	2014	2015	2016	2017	2018
Brasil	197.506.045	199.816.866	202.154.723	204.519.934	206.912.817	209.333.697
EM	29.626	29.973	30.323	30.678	31.037	31.400
EMRR	25.182	25.477	25.775	26.076	26.381	26.690
EMRR tratada pelo SUS	12.591	12.738	12.887	13.038	13.191	13.345

Foram apresentadas duas distribuições de *Market share* para o tratamento de EM, uma distribuição para a incorporação em primeira linha e a outra para a incorporação em segunda linha. Essa distribuição foi calculada a partir do número de pacientes elegíveis recebendo medicamento pelo SUS.

**Tabela 14:** Distribuição de pacientes elegíveis para tratamento considerando incorporação em primeira linha

	Ano Base (2013)	2014	2015	2016	2017	2018
Fingolimode	0,0%	8,5%	14,0%	15,5%	16,5%	17,0%
IFN-β 1a 22 mcg	9,4%	8,0%	6,9%	6,6%	6,3%	6,2%
IFN-β 1a 44 mcg	18,8%	17,4%	16,3%	15,9%	15,8%	15,8%
IFN-β 1a 30 mcg	22,8%	20,3%	19,2%	18,8%	18,4%	18,2%
IFN-β 1b 300 mcg	19,0%	17,5%	16,5%	16,1%	15,9%	15,7%
Acetato de glatirâmer	24,9%	23,5%	22,4%	22,0%	21,8%	21,7%
Natalizumabe	5,1%	4,8%	4,7%	5,1%	5,3%	5,4%

**Tabela 15:** Distribuição de pacientes elegíveis para tratamento considerando incorporação em segunda linha.

	Ano Base (2013)	2014	2015	2016	2017	2018
Fingolimode	0,0%	6,0%	10,0%	13,5%	15,0%	16,0%
IFN-β 1a 22 mcg	9,4%	8,4%	7,6%	6,9%	6,6%	6,4%
IFN-β 1a 44 mcg	18,8%	17,8%	17,0%	16,3%	16,0%	15,8%
IFN-β 1a 30 mcg	22,8%	20,8%	19,9%	19,1%	18,7%	18,4%
IFN-β 1b 300 mcg	19,0%	17,9%	17,1%	16,4%	16,1%	15,9%
Acetato de glatirâmer	24,9%	23,9%	23,1%	22,4%	22,1%	21,9%
Natalizumabe	5,1%	5,2%	5,3%	5,4%	5,5%	5,6%

## Resultados

As Tabelas 16 e 17 apresentam a estimativa de gastos com o tratamento da EMRR (incluindo medicamentos administração e monitoramento) após a entrada do fingolimode em primeira e segunda linha de tratamento. O Impacto anual apresentado representa o aumento de gastos em relação ao ano anterior.

**Tabela 16:** Total de gastos estimados com tratamento de EM, após a incorporação do fingolimode em primeira linha.

	Ano base 2013 (R\$)	2014 (R\$)	2015 (R\$)	2016 (R\$)	2017 (R\$)	2018 (R\$)
Fingolimode	0	35.338.961	55.905.789	59.508.844	60.906.245	60.372.930
IFN-β 1a 22 mcg	28.409.271	24.490.937	21.366.480	20.693.520	19.972.492	19.876.355
IFN-β 1a 44 mcg	65.897.094	61.796.302	58.589.364	57.808.545	58.115.302	58.812.471
IFN-β 1a 30 mcg	74.829.306	67.258.915	64.345.922	63.747.718	63.123.506	63.175.525
IFN-β 1b 300 mcg	58.450.646	54.397.965	51.884.286	51.225.360	51.176.551	51.127.742
Acetato de glatirâmer	74.147.369	70.833.220	68.301.772	67.852.263	68.041.535	68.514.710
Natalizumabe	20.719.629	19.780.771	19.618.899	21.528.989	22.629.720	23.341.957
TOTAL	322.453.314	333.897.071	340.012.512	342.365.239	343.965.349	345.221.689
<b>Impacto Anual</b>	-	11.443.757 (3,5%)	6.115.441 (1,8%)	2.352.727 (0,7%)	1.600.110 (0,5%)	1.256.340 (0,4%)

**Tabela 17:** Total de gastos estimados com tratamento de EM, após a incorporação do fingolimode em segunda linha.

	Ano base 2013 (R\$)	2014 (R\$)	2015 (R\$)	2016 (R\$)	2017 (R\$)	2018 (R\$)
Fingolimode	0	24.929.794	39.946.484	51.837.857	55.396.149	56.810.949
IFN-β 1a 22 mcg	28.409.271	25.716.686	23.529.566	21.630.857	20.933.863	20.525.280
IFN-β 1a 44 mcg	65.897.094	63.218.510	61.099.142	59.258.638	58.868.228	58.812.456
IFN-β 1a 30 mcg	74.829.306	68.923.482	66.712.728	64.762.064	64.163.860	63.851.754
IFN-β 1b 300 mcg	58.450.646	55.642.602	53.787.849	52.177.142	51.835.477	51.786.667
Acetato de glatirâmer	74.147.369	72.016.139	70.431.027	69.106.157	68.964.207	69.153.479
Natalizumabe	20.719.629	21.431.866	22.111.729	22.791.592	23.471.455	24.183.692
TOTAL	322.453.314	331.879,078	337.618.524	341.564.307	343.633.239	345.124.276
<b>Impacto Anual</b>	-	9.425.764 (2,9%)	5.739.446 (1,7%)	3.945.783 (1,2%)	2.068.932 (0,6%)	1.491.038 (0,4%)

Para facilitar a análise de incorporação, a tabela 17 apresenta a aumento de gastos a cada ano comparado ao cenário de não incorporação do fingolimode no SUS.

	1º Ano	2º Ano	3º Ano	4º Ano	5º Ano	Total
Primeira linha	7.679.113	9.978.690	8.464.333	6.146.140	3.458.567	35.726.841
Segunda Linha	5.661.120	7.584.702	7.663.401	5.814.030	3.361.154	30.084.405

## 5. RECOMENDAÇÃO POR INCORPORAÇÃO EM OUTROS PAÍSES

Buscas por relatórios de órgãos de avaliação e incorporação de tecnologias de outros países foram realizadas. No quadro 2, estão relacionadas as recomendações de países como Austrália, Canadá, Escócia e Inglaterra.

**Quadro 2** - Avaliações de solicitação por incorporação de fingolimode para o tratamento de esclerose múltipla realizadas por outros países.

País	Recomendação por Incorporação	Justificativa
Escócia ( <i>Scottish Medicines Consortium - SMC</i> )	<p>Recomendou o uso de fingolimode<sup>19</sup> para pacientes com EMRR altamente ativa, para os seguintes pacientes:</p> <p>1. Os pacientes com alta atividade da doença apesar do tratamento com INF <math>\beta</math>, ou seja, aqueles que não conseguiram responder a um ciclo de tratamento completo e adequado por, pelo menos, um ano de tratamento. Nestes casos, os pacientes devem ter tido pelo menos uma recaída no ano anterior durante o tratamento, e têm pelo menos nove lesões de T2 hiperintensas em ressonância magnética de crânio (RM) ou pelo menos uma lesão realçada por gadolínio.</p>	<p>Anteriormente, o país não recomendava a incorporação por considerar que: a análise econômica apresentada pela empresa não foi suficientemente robusta para ser aceita pelo SMC; os especialistas clínicos consideraram que o comparador apropriado seria o natalizumabe, tendo em vista que as betainterferonas não são normalmente utilizadas na segunda linha de tratamento; o fingolimode tem um perfil de segurança complexo e faltam dados de segurança de longo prazo.</p> <p>Uma nova submissão por parte da empresa e com nova avaliação publicada em agosto de 2012, o SMC justificou a incorporação restrito ao uso como terapia única de modificação de pacientes com EMRR altamente ativa apesar do tratamento com INF <math>\beta</math>, com uma taxa de recaída inalterada ou aumentada ou surtos graves em curso, em comparação com o ano anterior.</p> <p>Justificou a modificação devido aos resultados de que o fingolimode reduziu a taxa de reincidência anual significativamente mais do que um INF <math>\beta</math> em pacientes com EMRR clinicamente ativos.</p>

	<p>O "não- respondedor" também pode ser definido como um paciente com um ou inalterada taxa de recaída ou surtos graves em curso, em comparação com o ano anterior.</p> <p>ou</p> <p>2. Pacientes com EMRR de rápida e grave evolução, definidas por duas ou mais recidivas incapacitantes em um ano, e com uma ou mais lesões realçadas por gadolínio na RM cerebral ou um aumento significativo da carga de lesões T2 , em comparação com uma ressonância magnética anterior recente.</p>	<p>Este conselho SMC tem em conta os benefícios do programa de acesso do paciente (<i>Patient Access Scheme - PAS</i>) que participaram dos estudos e se beneficiaram com a tecnologia, o que melhora a relação custo-efetividade do fingolimode. <i>Ainda, o SMC condicionou esta decisão à disponibilidade do tratamento permanente dos pacientes do PAS no sistema de saúde escocês.</i></p>
<p>Canadá (<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health - CADTH</i>)<sup>x</sup></p>	<p>Recomendou para pacientes<sup>20</sup> que não respondem ou são incapazes de tomar acetato de glatiramer e interferon beta-1b. A escolha deve ser feita entre uma das opções a seguir, desde que baseada em avaliações individuais de custo e segurança: dimetil fumarato (ainda não registrado no Brasil), fingolimode e natalizumabe.</p>	<p>– Fingolimode não era custo-efetivo como tratamento inicial, e não existiam dados suficientes para determinar a eficácia relativa e sua relação custo-benefício como tratamentos sequenciais.</p>
<p>Austrália (<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee - PBAC</i>)</p>	<p>Recomendou para pacientes com EMRR clinicamente definidos com pelo menos 2 surtos documentados nos 2 anos anteriores ao início do tratamento.</p>	<p>- Na análise realizada em março de 2012, a Austrália não recomendou o uso de fingolimode no sistema público de saúde devido a um conjunto de incertezas e uma razão de custo-efetividade incremental muito alta e inaceitável. No entanto, na reunião seguinte a empresa ofereceu uma redução de preço, alterando a decisão tomada anteriormente.</p>
<p>Inglaterra (<i>National</i></p>	<p>Recomendou condicionado a: - Uso somente para pacientes</p>	<p>Justificou que há evidências de eficácia do fingolimode sobre o placebo e a betainterferona,</p>

<p><i>Institute for Health and Clinical Excellence - NICE)</i></p>	<p>que, em uso dos medicamentos betainterferona, tiveram surtos incapacitantes no último ano; - Redução de preço.</p>	<p>mas considerou que:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- não foram utilizados todos os comparadores (outras betainterferonas e acetato de glatiramer);</li> <li>- o impacto do fingolimode para a qualidade de vida não está claro;</li> <li>- uma parte da população com evolução rápida da doença foi excluída do estudo, o que pode limitar os resultados do estudo.</li> </ul>
--	---	---

## 6. DISCUSSÃO

A recomendação por incorporação da tecnologia para primeira linha continua sob dúvidas quanto à relação risco-benefício e, além disso, à relação custo-efetividade, conforme relatório emitido pela CONITEC em julho de 2012<sup>21</sup>, visto que não houve novos estudos primários publicados.

A utilização do fingolimode como alternativa para pacientes refratários à betainterferona e ao acetato de glatirâmer, sendo alternativa ao natalizumabe, pode ter seu emprego pautado na relação risco-benefício, visto que o uso de natalizumabe tem seu uso restrito, pois é observada a ocorrência de reação adversa grave, a leucoencefalopatia multifocal progressiva (LEMP) em pacientes expostos ao medicamento<sup>22,23</sup>.

No entanto, como não existem estudos de comparação direta entre fingolimode e natalizumabe, o Plenário da CONITEC, na sua 21ª reunião em 05 de dezembro de 2013, solicitou a realização de estudo de comparação indireta entre os dois medicamentos.

## 7. COMPARAÇÃO INDIRETA ENTRE FINGOLIMODE E NATALIZUMABE

Por solicitação do Plenário da CONITEC, o DGITS, Secretaria-Executiva da CONITEC, realizou o estudo de comparação indireta entre o fingolimode e o natalizumabe para o tratamento da esclerose múltipla.

A esclerose múltipla (EM), doença autoimune crônica que afeta o sistema nervoso central, é comum em adultos jovens, predominante entre mulheres, com evolução progressiva e imprevisível. Atualmente, segundo o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de Esclerose Múltipla vigente (Portaria SAS/MS nº 1.323, de 25 de novembro de 2013), constam disponíveis no Sistema Único de Saúde (SUS) para uso em nível ambulatorial: azatioprina 50

mg (comprimido), betainterferona 1a 6.000.000 UI (22 mcg) injetável (seringa preenchida), betainterferona 1a 6.000.000 UI (30 mcg) injetável (frasco-ampola, seringa preenchida ou caneta preenchida), betainterferona 1a 12.000.000 UI (44 mcg) injetável (seringa preenchida), betainterferona 1b 9.600.000 UI (300 mcg) injetável (frasco-ampola), acetato de glatirâmer 20 mg injetável (frasco-ampola ou seringa preenchida) e natalizumabe 300 mg (frasco-ampola).

No ano de 2013, discussões no âmbito da CONITEC avaliaram a possibilidade da inclusão do fingolimode no referido arsenal terapêutico da esclerose múltipla no SUS. Todavia, incertezas, sobretudo no aspecto da segurança, resguardaram as discussões sobre o balanço entre danos e benefícios potenciais desse medicamento. Assim, questionou-se a possibilidade de inclusão do fingolimode como uma alternativa na mesma linha ou em linha de tratamento posterior ao uso do natalizumabe, o qual é indicado em casos refratários, tanto às betainterferonas quanto ao glatirâmer. Para tanto, a ausência de estudos que comparem diretamente tais tecnologias fundamentou a necessidade de uma comparação indireta, a qual é aqui relatada.

### **7.1. OBJETIVO**

Comparar, indiretamente, a eficácia e segurança dos fármacos natalizumabe e fingolimode para o tratamento de esclerose múltipla.

### **7.2. MÉTODOS**

#### **Busca de evidências**

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

Dentre os estudos discutidos em relatórios anteriores, constatou-se a disponibilidade de ensaios clínicos com tempo de seguimento relativamente longo ( $\geq 1$  ano), sendo esse um dos critérios adotados na seleção dos estudos, com o intuito de afastar o viés de detecção de seguimentos curtos. Quanto aos desfechos, foi dada preferência àqueles de caráter dicotômico em vez da taxa anualizada de surto, comumente adotada como desfecho primário nos estudos clínicos, mas que possui pouca aplicabilidade clínica e interpretação complexa, sobretudo em uma visão centrada na perspectiva dos pacientes [24]. Apesar disso, os desfechos contínuos relacionados ao número de lesões também foram considerados por sua relação menos

indireta com os objetivos do tratamento da esclerose múltipla. Dessa forma, a partir dos registros recuperados nas bases, foram selecionados estudos com base nos critérios descritos no Quadro 3:

**QUADRO 3.** - CRITÉRIOS DE SELEÇÃO DAS EVIDÊNCIAS COM BASE EM PERGUNTA ESTRUTURADA.

<b>População</b>	Pacientes com esclerose múltipla
<b>Intervenção</b>	Monoterapia com fingolimode ou natalizumabe
<b>Comparação</b>	Placebo ou tratamentos ativos disponíveis no Brasil
<b>Desfechos</b>	Em longo prazo ( $\geq 1$ ano): Incidência de surtos, piora ou ocorrência de novas lesões, aumento de incapacidade, descontinuação, efeitos adversos.
<b>Tipo de estudo</b>	Ensaio clínico randomizado (ECR)

A partir dos estudos selecionados, foram extraídos os dados brutos dos desfechos disponíveis em uma planilha de dados (Microsoft Excel®). Quando os dados brutos não estavam disponíveis, mas apenas suas medidas relativas (frequência em porcentagem, por exemplo), a extração foi comparada com a extração de revisões semelhantes disponíveis, como a publicada por Pucci, 2011[25].

**Análise estatística**

Para os desfechos dicotômicos, os dados foram tratados como intenção-de-tratar: a análise foi baseada no número total de participantes aleatoriamente alocados nos tratamentos, independentemente de como foram analisados os dados nos relatos originais. Em uma abordagem conservadora, os dados ausentes foram considerados como “não respondentes”. Já para os desfechos contínuos, as análises foram realizadas apenas com os dados disponíveis, de modo a não enviesar as medidas de dispersão (desvio-padrão) ao extrapolá-las para as amostras completas dos estudos [26].

Em se tratando de comparações indiretas, fontes de vieses potenciais suportam a recomendação de não realizar uma comparação indireta bruta (naive), isto é, realizar uma comparação indireta entre tratamentos com base apenas nos respectivos resultados absolutos [27]. Como exemplo, poder-se-ia tentar comparar indiretamente o tratamento A e B, tendo sido ambos testados contra C (placebo), dizendo que tratamento A é melhor que B, pois a o risco de infarto foi de 35% com A, contra 45% em B. Todavia, essa comparação não subtrai a porção do resultado relativa ao efeito placebo, assim como características basais dos pacientes, ou seja, “quebra” a randomização e despreza os fatores que seriam controlados por ela. Assim, essa quebra da randomização implica sérias limitações em sua interpretação, sendo necessária a adoção de modelos mais adequados.

Para orientar a construção dos possíveis modelos de comparação indireta, foram consultadas as orientações e ferramentas sugeridas pelo grupo específico de métodos da Colaboração Cochrane: *The Comparing Multiple Interventions Methods Group* (Acesso em: <http://cmimg.cochrane.org>). Além disso, foram consultadas diretrizes sobre comparações indiretas de Agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde e entidades relacionadas [28–31]. A partir disso, foram construídos, preferencialmente, modelos de comparação pela abordagem bayesiana, devido, principalmente à sua vantagem de permitir a construção de rankings dos tratamentos avaliados. Todavia, também foram realizadas comparações pela abordagem frequentista, devido à sua interpretação mais difundida, além, é claro, do potencial aumento da confiança nas estimativas com a disponibilidade de múltiplos modelos.

#### a) Análise de Múltiplos Tratamentos

Com os dados extraídos dos ECR, as primeiras meta-análises foram realizadas pelo método de Análise de Múltiplos Tratamentos (MTC), com auxílio do software livre GeMTC, versão 0.14.3 (disponível em: <http://drugis.org/mtc>) [32]. Tal ferramenta disponibiliza a mesma linguagem dos softwares BUGS e JAGS, todavia, com uma interface gráfica e automatizada de manipulação fácil e rápida. Sua análise é construída em um modelo bayesiano hierárquico de efeito randômico acoplado a simulações de Cadeias de Markov via Monte Carlo (MCMC). Como padrão, para cada desfecho analisado, foram realizadas simulações em quatro cadeias independentes, com 20.000 iterações de adaptação e, após, 50.000 novas iterações em cada cadeia. Em seguida, foi avaliada a convergência das cadeias por meio do método descrito por Brooks, 1998 [33], adotando-se o critério de aceitar a convergência quando o índice *Potential Scale Reduction Factor* (PSRF) estivesse dentro do intervalo de 1,0 a 1,05. Na ausência de convergência, novas cotas de 50.000 iterações foram realizadas até que fosse alcançada a convergência. Os critérios de convergência também foram adotados na inspeção visual dos gráficos tempo-dependentes de variância (intra e inter-cadeias) e PSRF disponibilizados pelo GeMTC [33].

Para os desfechos dicotômicos, os modelos construídos pelo GeMTC assumem distribuições binárias e suas consequentes transformações logarítmicas pela função logit, a qual resulta em uma distribuição Normal dos efeitos relativos. Já os desfechos contínuos são tratados como média e distribuição normal, sendo, para tanto, necessária a adoção de escalas comparáveis ou padronizadas entre os estudos. No que diz respeito às informações *a priori*, um requisito<sup>1</sup> do Teorema de Bayes [34], os modelos adotaram como padrão distribuições cétricas ou pouco informativas (ex: estimativa pontual nula dos efeitos relativos e ampla variância), de modo que as informações *priori* fossem dominadas pelos dados extraídos das evidências (verossimilhança) no resultado final (*posteriori*). Informações sobre as demais distribuições e padrões adotados (ex: valores iniciais das cadeias) pelo GeMTC estão descritos em Valkenhoef, 2012 [32].

---

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

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

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

#### **b) Análise indireta de Bucher**

Com o intuito de comparações pela abordagem frequentista, dada a sua maior proximidade com os métodos mais difundidos na Avaliação de Tecnologias em Saúde, foram realizadas comparações entre o fingolimode e o natalizumabe pelo Método de Bucher [35]. De forma resumida, tal método permite uma comparação indireta por meio de transformações logarítmicas das diferenças dos efeitos relativos entre variados tratamento e um comparador comum (ex: placebo). Tal estratégia possui o intuito de preservar a randomização, ao não lidar com as estimativas brutas, mas sim, suas diferenças relativas [30]. Para tanto, foi utilizada a ferramenta *ITC (Indirect Treatment Comparison) Program* (disponível em: <http://www.cadth.ca>).

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

Devido ao complicador de a análise pelo método de Bucher ser necessariamente pareada, o que torna mais complexa sua construção com mais de três braços, foram avaliados somente os desfechos relevantes de longo seguimento (2 anos), como a incidência de surto, número de lesões e efeitos adversos graves, além de adotada apenas a comparação com a dose do fingolimode que tem apresentado melhor relação de eficácia e segurança (0,5 mg) e o

---

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

medicamento natalizumabe. Mais uma vez, a similaridade entre os estudos é assumida (pressuposto de coerência), sendo crucial que eles sejam comparáveis quanto aos potenciais modificadores de efeito.

### 7.3. RESULTADOS

#### Busca de evidências

Com base na estratégia descrita, a busca por evidências recuperou um total de 247 estudos potencialmente relevantes (MEDLINE = 52, CENTRAL = 94 e Clinicaltrials.gov = 101). Destes, com base nos critérios de seleção, apenas quatro ECR foram incluídos: AFFIRM [36], TRANSFORMS [37]; FREEDOMS [38,39] e FREEDOMS II [40]. Esses estudos, refletindo um total de 4.589 pacientes, avaliaram a forma remitente-recorrente da esclerose múltipla, sendo que dois compararam o fingolimode contra placebo [36, 38], um comparou o fingolimode contra a betainterferona [37] e um comparou o natalizumabe contra placebo [36].

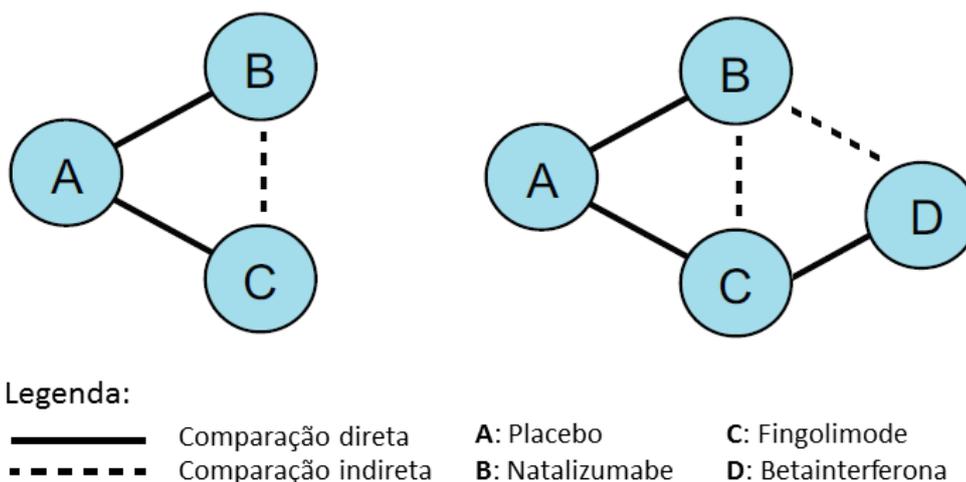
Pela falta de uma publicação completa, como um artigo científico, parte dos dados das características basais do estudo FREEDOMS II [40] e informação sobre o uso prévio de medicamentos modificadores da doença disponíveis (betainterferona, glatirâmer e natalizumabe) foram extraídos de resumos apresentados em congressos<sup>3,4</sup> e artigos secundários [41,42], recuperados por uma busca adicional não sistemática. Um resumo dos dados disponíveis das características basais dos estudos incluídos e seus participantes é apresentado no Quadro 4.

De acordo com o Quadro 4, levando-se em conta uma diferença do tempo doença prévia maior nos pacientes do estudo FREEDOMS II [38], a retirada de seus dados nas comparações foi objeto de análises de sensibilidade. Quanto ao uso prévio de outros medicamentos, os dados do estudo AFFIRM foram os mais divergentes, tendo incluído aproximadamente 90% de pacientes sem uso prévio de medicamentos modificadores da doença contra uma média próxima de 43% nos braços do fingolimode (0,5 mg). Dos indivíduos que fizeram uso prévio, a maioria fez uso de betainterferona. Dessa forma, suportando a hipótese de que essa proporção maior de pacientes virgens de tratamento pudesse aumentar a magnitude do efeito do natalizumabe, foram realizadas análises de sensibilidade penalizando seus efeitos com um desconto arbitrário de 10% e 30%, tanto sobre as diferenças de risco e de médias obtidas do estudo AFFIRM. Em relação aos demais modificadores de efeito, como pode ser observado no Quadro 4, a estratificação dos grupos de acordo com os medicamentos, doses utilizadas e tempo de seguimento foi considerada adequada para permitir o pressuposto da similaridade e, assim, realizar as comparações em cada desfecho.

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

<sup>4</sup> Calabresi PA et al. Efficacy and safety of fingolimod versus placebo: Primary outcomes from the phase 3 FREEDOMS II study in patients with relapsing–remitting multiple sclerosis. ECTRIMS, Lyon, França, Outubro, 2012.

De acordo com o desfecho e tempo de seguimento avaliado, o diagrama de comparações pode assumir uma das duas formas representadas na Figura 2, a qual reflete as principais relações possíveis com base nas evidências disponíveis.



**FIGURA 2.** Diagrama das principais relações de comparações possíveis com as evidências disponíveis.

### Análise de Múltiplos Tratamentos

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

Dentre os desfechos dicotômicos de eficácia, como pode ser observado na Tabela 18, apesar de alguns intervalos limiares, nenhuma das comparações do fingolimode contra o tratamento de referência natalizumabe apresentaram um ICr 95% com significância estatística<sup>5</sup>. Todavia, no que diz respeito à produção dos rankings, o natalizumabe se apresentou como o melhor tratamento em todas as comparações dos seis desfechos, tendo apresentado uma probabilidade média de ser o melhor tratamento de 75,4 %, variando de 52,7 % a 95,6 % (Tabela 18).

Em relação às análises pelos modelos bayesianos dos desfechos contínuos de eficácia (Tabela 19), excetuando-se as comparações contra placebo, em nenhum dos desfechos houve

<sup>5</sup> Intervalos de credibilidade que não englobam valores referentes à equivalência dos tratamentos, ou seja, OR = 1,0.

comparações com significância estatística<sup>6</sup>. Novamente, a produção dos rankings apresentou o natalizumabe como o melhor tratamento em todas as comparações dos três desfechos com uma probabilidade média de ser o melhor tratamento de 70,2 %, variando de 61,0 % a 79,1 %.

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

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

### **Análise indireta de Bucher**

O fingolimode na dose de 0,5 mg foi o braço adotado na comparação com o natalizumabe em relação ao comparador comum placebo. Tendo as análises de sensibilidade dos modelos bayesianos demonstrado pouca interferência das diferenças entre as populações estudadas, em todas as análises pelo método de Bucher foram mantidos os dados do estudo FREEDOMS II e não houve penalização dos efeitos do natalizumabe. Os dados do FREEDOMS e do FREEDOMS II, quando disponíveis para o mesmo desfecho, foram combinados em meta-análises de efeito aleatório, apesar de apresentarem heterogeneidade estatística desprezível.

Em relação aos desfechos dicotômicos de eficácia relacionados à incidência de surtos e de progressão de incapacidade, os dados reproduziram a ausência de significância estatística apresentada nos modelos bayesianos (Tabela 20). Todavia, houve uma diferença significativa em favor do natalizumabe nos desfechos de Ausência de lesões em T1-gadólínio (2 anos), com

---

<sup>6</sup> Intervalos de credibilidade que não englobam valores referentes à equivalência, ou seja, Diferença Média = 0,0.

um OR de 3,77 (IC 95%: 2,07 a 6,87) e Ausência de lesões em T2 (2 anos), com um OR de 2,34 (IC 95%: 1,46 a 3,77). Além disso, uma análise adicional que foi possível pelo método de Bucher, diz respeito ao *Hazard ratio* (HR) de progressão de incapacidade (confirmada em 3 meses), a qual obteve o resultado de 0,83 (IC 95%: 0,54 a 1,3), sem significância estatística. Já os desfechos contínuos de eficácia, relacionados às diferenças médias de números de lesões, não obtiveram significância estatística na comparação indireta (Tabela 21).

Consistente com os dados primários dos estudos, nenhum dos desfechos de segurança avaliados pelo método de Bucher obteve precisão o bastante para alcançar significância estatística nas comparações indiretas (Tabela 22).

#### 7.4. DISCUSSÃO

Em um cenário de escassez de evidências de comparações diretas, o papel dos modelos de comparação indireta, como aqui representado, ganha notória relevância para orientar os tomadores de decisão [27]. Mesmo tendo incluído poucos ensaios clínicos, seria pouco plausível argumentar que uma amostra de 3.364 pacientes (número máximo de pacientes incluídos nas metanálises apresentadas), seja muito pequena para realizar qualquer inferência. A falta de significância estatística de uma possível superioridade nas comparações entre o natalizumabe e o fingolimode tem sido demonstrada na literatura científica [43,44]. O mesmo ocorre nesta análise, onde a maioria dos modelos não demonstrou significância estatística nos desfechos de eficácia, exceto pelas proporções de novas lesões (avaliadas indiretamente pelo método de Bucher). Todavia, a superioridade do natalizumabe nos desfechos com significância estatística é coerente com os demais rankings dos modelos bayesianos, onde o natalizumabe se apresentou sempre como a melhor opção de tratamento. Tal resultado sugere que as atuais recomendações do uso de natalizumabe estejam consistentes com as melhores evidências disponíveis sobre eficácia.

Os desfechos de descontinuação sugerem um perfil de adesão ao tratamento com o fingolimode (0,5 mg) melhor que o natalizumabe, quando comparados a placebo. Como discutido acima, tal dado pode orientar uma conduta de preferência pelo fingolimode para pacientes com pouca adesão ao tratamento. Entretanto, ressalta-se que tais diferenças não apresentaram significância estatística e podem não refletir relevância na prática clínica. Além disso, deve-se levar em conta os perfis de efeitos adversos diferenciados entre o fingolimode e o natalizumabe, assim como o fato de que ainda não existem evidências consistentes de longo prazo que comprovem um risco menor de LEMP com o uso de fingolimode [45,46]. Nesse aspecto, os modelos aqui apresentados podem servir de base para a discussão do uso do fingolimode apenas em pacientes não elegíveis ao natalizumabe ou onde seus riscos podem superar os benefícios, como o risco aumentado de leucoencefalopatia multifocal progressiva

(LEMP) após o uso de natalizumabe por longo prazo e terapia imunossupressora prévia [45,47].

O uso de *priori* cética ou pouco informativa, apesar de ideal para a construção automatizada pelo GeMTC, pode implicar uma tendência de resultados direcionada à ausência de efeito, além de perdas potenciais de precisão do resultado final (caso fossem utilizadas distribuições menos amplas). Todavia, tais pressupostos não invalidam a análise, mas sim, tornam-na mais conservadora (menores magnitude de efeito e precisão) e se demonstraram adequadas ao reproduzir os resultados de análises de MTC previamente publicadas [32].

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

Por fim, as comparações entre o natalizumabe e fingolimode devem ser interpretadas com cautela, sobretudo, pelo fato de serem puramente indiretas. Mesmo que penalizada com uma perda de magnitude e imprecisão, tal comparação pode não ser tão eficaz quanto uma comparação direta (ex: ensaio clínico randomizado) no intuito de tornar os grupos homogêneos e, assim, afastar a influência de potenciais confundidores. Assim, a suspeita de que um ensaio clínico com esses medicamentos apenas reproduza os resultados aqui apresentados é meramente subjetiva, não tendo resultados necessariamente intercambiáveis.

## 7.5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com base na análise das melhores evidências disponíveis e aqui apresentadas, o natalizumabe parece ter benefícios iguais ou até superiores ao fingolimode em relação aos desfechos de eficácia na esclerose múltipla remitente-recorrente. As vantagens do uso oral do fingolimode parecem refletir melhores resultados nas taxas de adesão ao tratamento, sendo assim, uma possível opção para populações inegáveis ao uso do natalizumabe (indivíduos com baixa adesão e risco aumento de incidência de LEMP). Todavia, tais benefícios do fingolimode devem ser contrapostos com seu desempenho de eficácia, perfil de efeitos adversos e custos. Ressalta-se que as limitações da análise indireta não permitem conclusões sobre similaridade entre os estudos, sendo isso um pressuposto, não havendo garantia dos mesmos resultados em uma comparação direta.

**QUADRO 4.** Resumo das características basais dos estudos e pacientes incluídos nas metanálises de comparação indireta.

Estudo	AFFIRM [36]		TRANSFORMS [35]			FREEDOMS [36,37]			FREEDOMS II [38]		
<b>Desenho</b> (amostra)	Ensaio clínico controlado, aleatório, duplo-cego, multicêntrico (n = 942)		Ensaio clínico controlado, aleatório, duplo-cego, multicêntrico (n = 1.292)			Ensaio clínico controlado, aleatório, duplo-cego, multicêntrico (n = 1.272)			Ensaio clínico controlado, aleatório, duplo-cego, multicêntrico (n = 1.083)		
<b>Tempo de seguimento</b>	24 meses		12 meses			24 meses			24 meses		
<b>Grupos</b> (amostra)	natalizumab e 300 mg (n = 627)	placebo (n = 315)	fingolimod e 1,25 mg (n = 426)	fingolimod e 0,5 mg (n = 431)	betainterfero na 1a, 30 µg (n = 435)	fingolimod e 1,25 mg (n = 429)	fingolimod e 0,5 mg (n = 425)	Placebo (n = 418)	fingolimod e 1,25 mg (n = 370)	fingolimod e 0,5 mg (n = 358)	placebo (n = 355)
<b>Idade</b> (média ± DP)	35,6 ± 8,5	36,7 ± 7,8	35,8 ± 8,4	36,7 ± 8,8	36,0 ± 8,3	37,4 ± 8,9	36,6 ± 8,8	37,2 ± 8,6	40,9 ± 8,9	40,6 ± 8,4	40,1 ± 8,4
<b>Gênero feminino</b> (%)	72	67	69	65	68	69	70	71	76	77	81
<b>Surtos no último ano</b> (média ± DP)	1,5 ± 0,9	1,5 ± 0,8	1,5 ± 0,9	1,5 ± 1,2	1,5 ± 0,8	1,5 ± 0,8	1,5 ± 0,8	1,4 ± 0,7	1,5 ± 1,0	1,4 ± 0,9	1,5 ± 0,9
<b>Anos desde os primeiros sintomas</b> (média ± DP)	5,0*	6,0*	7,3 ± 6,0	7,5 ± 6,2	7,4 ± 6,3	8,4 ± 6,9	8,0 ± 6,6	8,1 ± 6,4	10,8 ± 8,2	10,4 ± 8,0	10,6 ± 7,9
<b>Escore EDSS</b> (média ± DP)	2,3 ± 1,2	2,3 ± 1,2	2,21 ± 1,2	2,24 ± 1,3	2,19 ± 1,3	2,4 ± 1,4	2,3 ± 1,3	2,5 ± 1,3	2,4 ± 1,3	2,4 ± 1,3	2,4 ± 1,3
<b>Lesões em T1-gadolínio</b> (média ± DP)	2,2 ± 4,7	2,0 ± 4,8	1,49 ± 4,77	0,98 ± 2,81	1,06 ± 2,80	1,8 ± 4,7	1,6 ± 5,6	1,3 ± 2,9	1,3 ± 3,6	1,3 ± 3,4	1,2 ± 3,2
<b>Pacientes sem uso prévio MMD (%)</b>	91,5	91,7	41,5	44,8	43,7	60,4	57,4	59,6	22	26	27

Notas: DP = Desvio Padrão, ND = Não disponível, MMD = Medicamentos modificadores da doença. \*Mediana de duração da doença

**TABELA 18.** Sumário das análises bayesianas em desfechos dicotômicos de eficácia na esclerose múltipla remitente-recorrente.

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

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

**TABELA 19.** Sumário das análises bayesianas em desfechos contínuos de eficácia na esclerose múltipla remitente-recorrente.

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

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

**TABELA 20.** Sumário das análises frequentistas em desfechos dicotômicos de eficácia na esclerose múltipla remitente-recorrente

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

Nota: <sup>a</sup> Dados do estudo AFFIRM; <sup>b</sup> Dados do estudo FREEDOMS; <sup>c</sup> Dados do estudo FREEDOMS II; IC = Intervalo de Confiança; NA = Não se aplica; \*Método de Bucher

**TABELA 21.** Sumário das análises frequentistas em desfechos contínuos de eficácia na esclerose múltipla remitente-recorrente

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

Nota: <sup>a</sup> Dados do estudo AFFIRM; <sup>b</sup> Dados do estudo FREEDOMS; <sup>c</sup> Dados do estudo FREEDOMS II; IC = Intervalo de Confiança; NA = Não se aplica; \*Método de Bucher

**TABELA 22.** Sumário das análises frequentistas em desfechos de segurança na esclerose múltipla remitente-recorrente

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

Nota: <sup>a</sup> Dados do estudo AFFIRM; <sup>b</sup> Dados do estudo FREEDOMS; <sup>c</sup> Dados do estudo FREEDOMS II; IC = Intervalo de Confiança; NA = Não se aplica; \*Método de Bucher

## 8. RECOMENDAÇÃO DA CONITEC

Atualmente, o PCDT de esclerose múltipla do Ministério da Saúde recomenda a utilização de betainterferona ou glatirâmer para primeira/segunda linha. Assim o fingolimode deveria se mostrar melhor ou igual em termos de eficácia e segurança à betainterferona e ao glatirâmer. Em relação ao primeiro, há um estudo mostrando que, quanto à eficácia, o fingolimode tem melhores resultados sobre a taxa anualizada de surto. Já em relação ao glatirâmer, apesar de não haver estudos que o comparem diretamente ao fingolimode, estudos de comparação indireta também sugerem melhores resultados do fingolimode sobre a taxa anualizada de surto. Portanto, o alvo de discussão não seria em relação à eficácia, e sim, à segurança. Neste ponto, destaca-se o risco de eventos cardiovasculares, sendo necessário adotar medidas para monitorar o paciente na primeira dose e na reintrodução quando há interrupção de uso do fingolimode.

Desta forma, constata-se que existe maior prudência ao iniciar o tratamento pela betainterferona ou glatirâmer, ambos eficazes, seguros e com consolidada utilização na prática clínica. O Plenário da CONITEC, então, na sua 22ª reunião, em 06 de fevereiro de 2013, recomendou a não incorporação do fingolimode para a primeira ou segunda linha do tratamento da esclerose múltipla.

No caso de falha terapêutica a esses medicamentos, está indicado, no PCDT do Ministério da Saúde, o uso do natalizumabe (3ª linha). Para terceira linha, o fingolimode deveria se mostrar melhor ou igual em termos de eficácia e segurança ao natalizumabe. Entretanto, não há estudos que os comparem diretamente. Diante disso, foi realizado estudo de comparação indireta entre ambos os medicamentos. A conclusão é de que o natalizumabe parece ter benefícios iguais ou até superiores ao fingolimode em relação aos desfechos de eficácia, embora também apresente incertezas quanto à sua segurança, sobretudo, acerca do aumento potencial de risco de Leucoencefalopatia multifocal progressiva – LEMP, uma reação que, apesar de pouco frequente, pode implicar morte ou danos graves ao paciente.

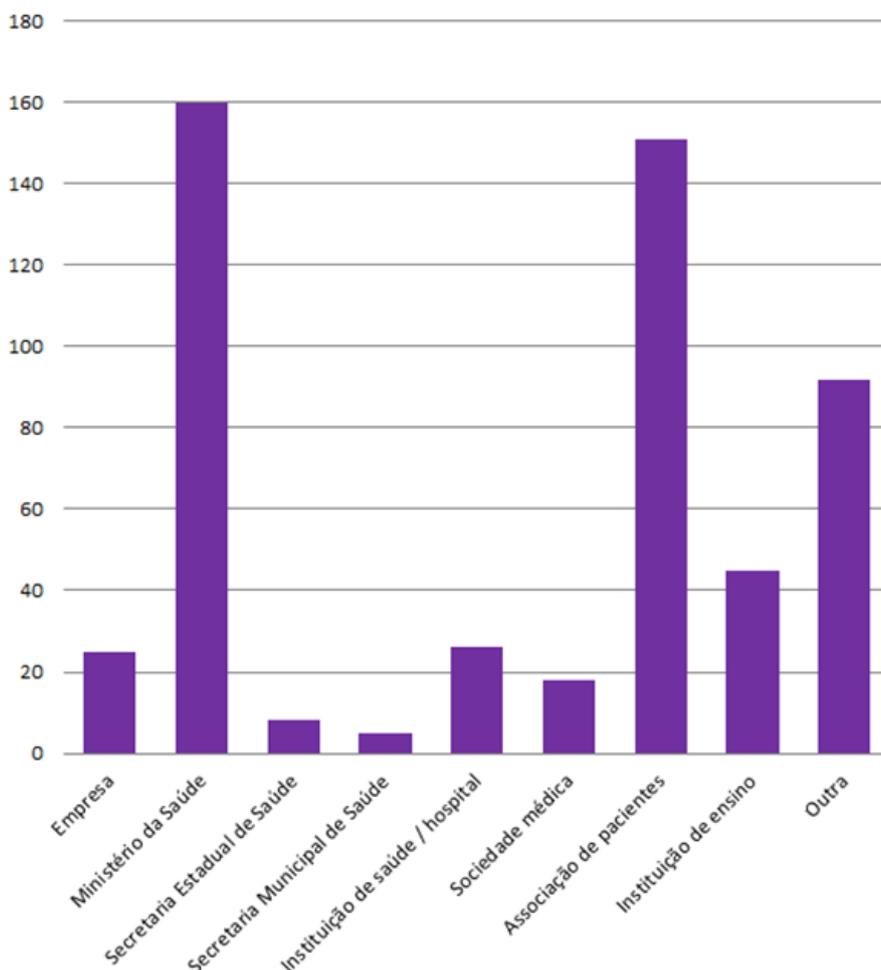
Assim, considerando i) a maior experiência com o uso do natalizumabe; ii) melhor perfil em desfechos de eficácia do natalizumabe comparado ao fingolimode; iii) incerteza sobre o risco de potenciais eventos cardiovasculares com o uso de fingolimode, sendo necessário do monitoramento dos pacientes na primeira dose e na reintrodução após interrupção do tratamento, o Plenário da CONITEC, na 23ª reunião de 12 de março de 2014, decidiu por recomendar a incorporação do fingolimode nos casos de pacientes com esclerose múltipla na forma remitente-recorrente e:

- com falha ao uso de betainterferonas e glatirâmer;
- inaptos ao uso de natalizumabe;
- ausentes de contraindicação ao uso de fingolimode.

Ressalta-se, que, a incorporação do medicamento fingolimode também está condicionada à disponibilização em centros especializados, com infraestrutura adequada ao monitoramento dos pacientes que utilizarem o medicamento.

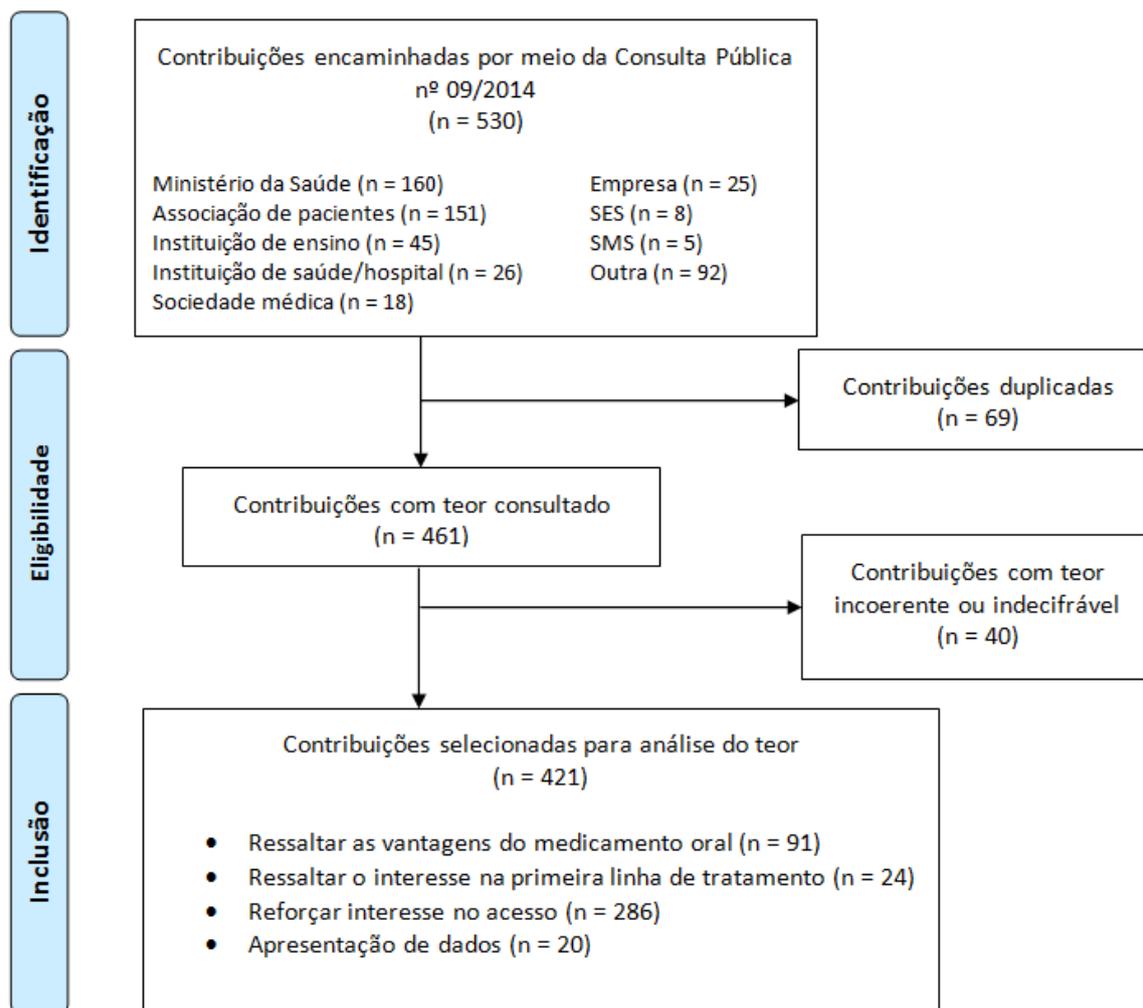
### 9. CONSULTA PÚBLICA

Durante o período de 08/04/2014 a 28/04/2014, por meio da Consulta Pública nº 09/2014 (Fingolimode para o tratamento da esclerose múltipla), foram recebidas 530 contribuições, distribuídas entre variadas categorias de origem (Figura 3).



**FIGURA 3.** PERFIL DE ORIGEM DAS CONTRIBUIÇÕES DA CONSULTA PÚBLICA Nº 09/2014.

Devido ao elevado número de contribuições, um processo sistemático de análise prévia do teor das contribuições foi adotado, alcançando um total de 421 contribuições válidas para avaliação do seu teor. Tal processo, demonstrado na Figura 4, classificou o teor das contribuições em quatro grandes categorias: ressaltar as vantagens do medicamento oral; ressaltar o interesse na primeira linha de tratamento; ressaltar o interesse no acesso e apresentação de dados.

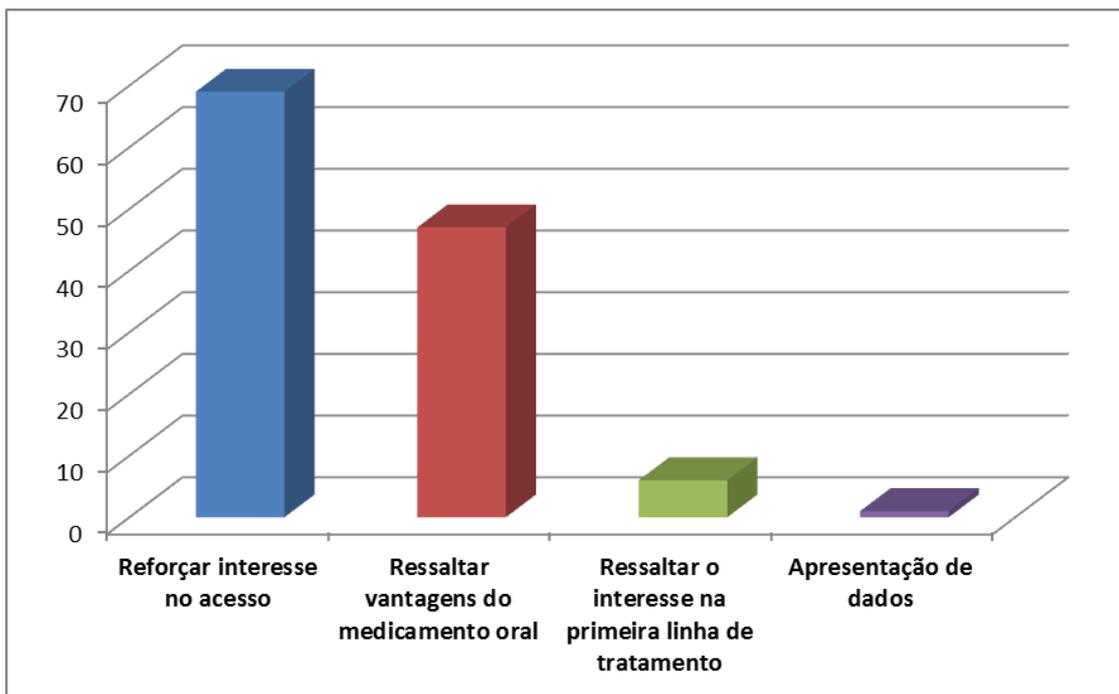


**FIGURA 4.** FLUXOGRAMA DO PROCESSO DE ANÁLISE DA CONSULTA PÚBLICA Nº 09/2014.

Quanto à origem, ocorreram alguns equívocos na classificação como, por exemplo, a inscrição em “Ministério da Saúde”, sendo que, ao analisar os dados de tais contribuições, pode-se constatar que eram em sua maioria provenientes de pacientes e próximos (amigos, familiares, etc). A categoria “Outra” também era proveniente em sua maioria de pacientes e próximos (familiares, amigos, etc).

Ao analisar as contribuições válidas, pode ser constatado que todas foram favoráveis à incorporação do fingolimode. A maior parte das contribuições analisadas (n = 286) teve seu teor com o intuito de ressaltar o interesse no acesso ao medicamento fingolimode no SUS.

De acordo com a origem das contribuições válidas, àquelas provenientes de Associação de Pacientes (n = 123) tem a sua distribuição de teor apresentada na Figura 5.



**FIGURA 5.** PERFIL DAS CONTRIBUIÇÕES DA CONSULTA PÚBLICA Nº 09/2014, PROVENIENTES DE ASSOCIAÇÃO DE PACIENTES.

Como pode ser observado, tal origem teve seu apoio à incorporação como principal teor. Algumas das contribuições neste aspecto são transcritas a seguir:

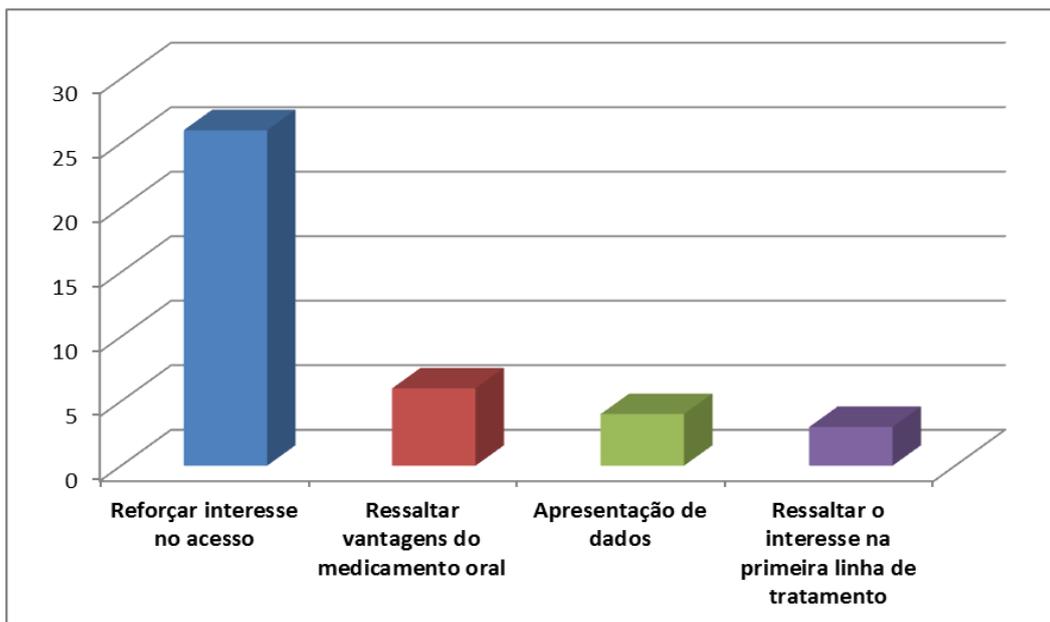
*“Sou portadora de esclerose múltipla há 3 anos e considero de extrema importância a aprovação de mais um medicamento que venha a contribuir como alternativa de tratamento oral e esperança para a melhora dos sintomas e da qualidade de vida. Temos direito como cidadãos e portadores de EM aos avanços das pesquisas medicamentosas.”*

*“Todo medicamento disponível como alternativa no tratamento de esclerose múltipla deve ser disponibilizado sem custo aos pacientes de modo a permitir a garantia de melhoras na qualidade de vida dos portadores dessa doença. O governo tem o dever constitucional de garantir essa possibilidade.”*

*“Sou portadora da esclerose múltipla, desde 2008 utilizei outros medicamentos os quais não obtive resultados satisfatórios. Atualmente estou usando o Gilenya e estou me adaptando com a medicação que vem trazendo bons resultados para a doença”*

O segundo maior teor das contribuições de Associação de Pacientes foi relacionado a ressaltar as vantagens do tratamento oral (n = 47). Tais vantagens foram destacadas como: evitar a necessidade de injeções; possibilitar o transporte do medicamento sem refrigeração e evitar os “sintomas gripais” relacionados às aplicações.

As contribuições válidas provenientes de Instituições de Ensino (n = 39) possuem sua distribuição de teor apresentada na Figura 6.



**FIGURA 6.** PERFIL DAS CONTRIBUIÇÕES DA CONSULTA PÚBLICA Nº 09/2014, PROVENIENTES DE INSTITUIÇÕES DE ENSINO.

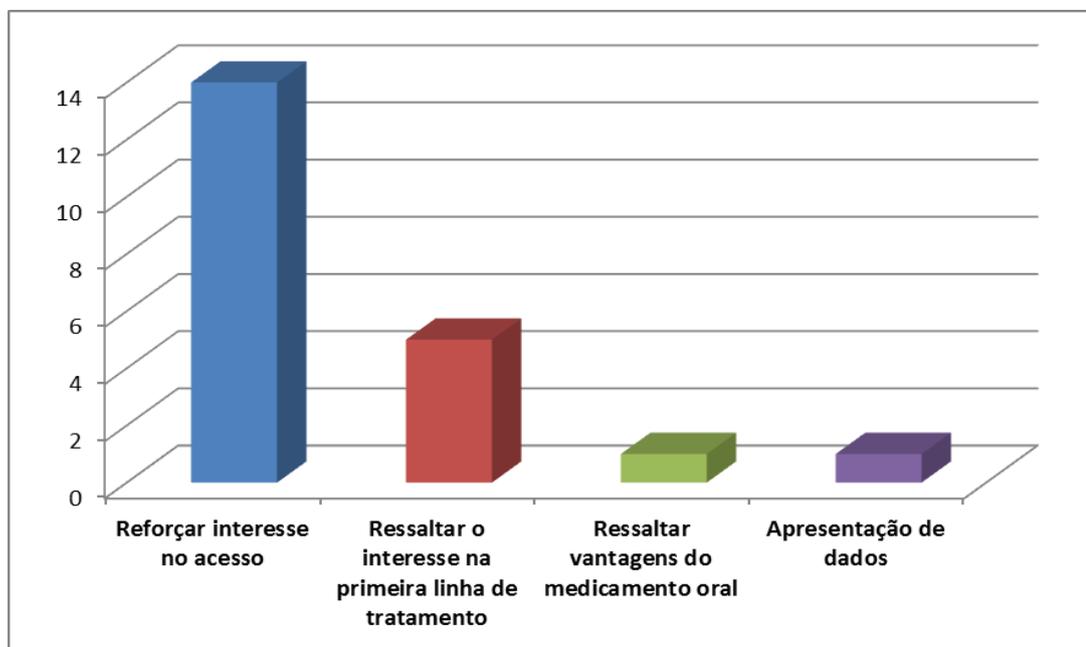
Assim como das Associações de Pacientes, as contribuições provenientes de Instituições de Ensino tiveram seu apoio à incorporação como principal teor, inclusive, concordando com a alocação de linhas definida pela recomendação da CONITEC. Algumas das contribuições neste aspecto são transcritas a seguir:

*“...A introdução do fingolimode como escolha após uso dos interferons e do glatirâmer, e como alternativa ao natalizumabe na ordem de escolha estabelecida pelo CONITEC foi muito sensata e vai nos possibilitar o melhor tratamento de nossos pacientes com esclerose múltipla. Saliento duas coisas para concluir: 1) Outros medicamentos virão e precisarão ter seus lugares estabelecidos nesse algoritmo de tratamento. 2) Com os estudos de eficácia e segurança, o lugar das drogas já disponíveis devem ser sempre revistos.Obrigado.”*

*“Como residente em Neurologia, vejo diversos pacientes com esclerose múltipla surto-remissão apresentando falhas de tratamento com acetato de glatirâmer ou interferonas, e não podem usar o natalizumabe por possuírem sorologia para JC vírus positiva (alto risco de desenvolvimento de leucoencefalopatia multifocal progressiva, quadro grave e irreversível). Para esses pacientes, a única alternativa de tratamento na atual conjuntura disponível no Brasil é o fingolimode, que apresenta boas taxas de controle de doença e redução de incapacidades.”*

*“Parabenizo a iniciativa de incluir o fingolimode como opção terapêutica para esclerose múltipla remitente-recorrente. Acredito que a incorporação desta medicação deva seguir as rigorosas regras de opção para segunda linha de tratamento em caso de falha terapêutica com 1a linha ou em caso de eventos adversos intoleráveis. Até que ampla experiência nacional na prática diária com o uso de fingolimode em 2a linha se estabeleça, sugiro que se mantenha como 2a linha.”*

Também consistentes com as demais origens, as contribuições provenientes de Instituições de Saúde/Hospitais (n = 21) tiveram sua maior parcela voltada a reforçar o interesse no acesso ao fingolimode (ver Figura 7).



**FIGURE 7.** PERFIL DAS CONTRIBUIÇÕES DA CONSULTA PÚBLICA Nº 09/2014, PROVENIENTES DE INSTITUIÇÕES DE SAÚDE/HOSPITAL.

Neste aspecto, algumas contribuições são transcritas a seguir:

*“Como neurologista, venho acompanhando os estudos com esta medicação, tendo inclusive pacientes que já fazem uso de fingolimode, O fingolimode é uma medicação que vem beneficiar os portadores de esclerose múltipla, eficaz e segura.”*

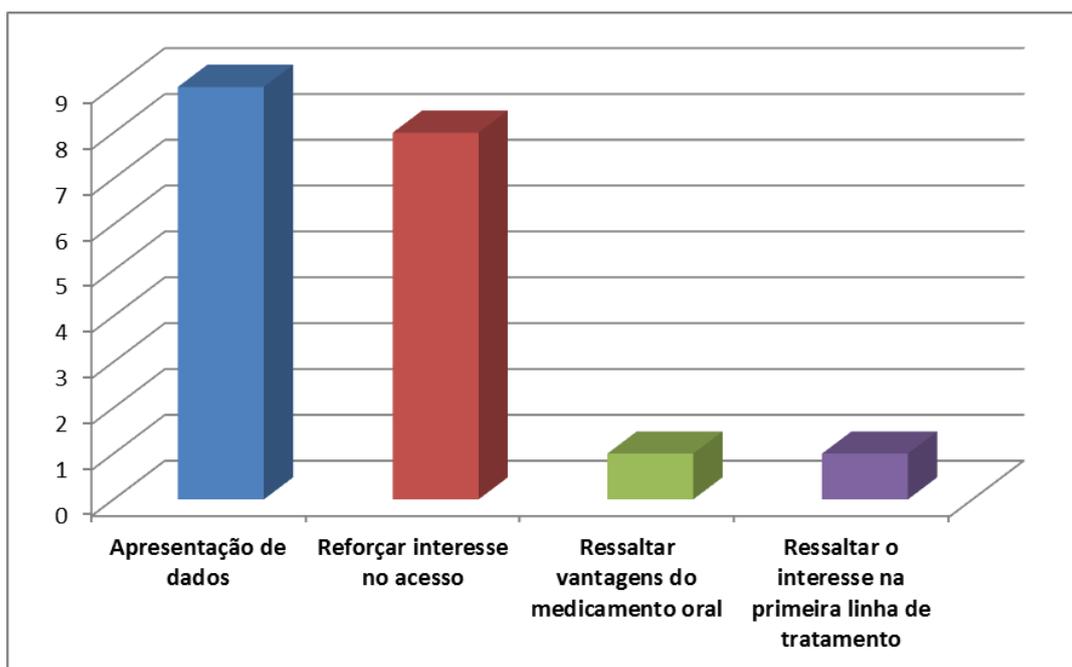
*“Avanço terapêutico considerável, tanto na eficácia na redução dos surtos da Esclerose Múltipla, como na qualidade de vida dos pacientes por ser uma medicação oral e de fácil manuseio. Apresenta indiscutível redução nas lesões tanto em T2 como lesões gadolínio positivas vistas na ressonância magnética. Apresenta também eficácia na atrofia cerebral conforme estudos clínicos realizados. Estamos diante de uma enfermidade degenerativa grave que leva a incapacidade o adulto jovem e que se apresenta de diferentes formas evolutivas, com respostas terapêuticas individuais e imprevisíveis. Alguns pacientes não toleram medicação injetável, ou são fóbicos por "agulha", alguns não apresentam resultados satisfatórios com os imunomoduladores e tem perfil de doença mais agressiva, há também aqueles que apresentam contraindicações para o uso do natalizumabe. Desta forma o fingolimode é uma alternativa indispensável no arsenal terapêutico da EM.”*

*“O Fingolimode se mostrou uma excelente opção terapêutica para pacientes com Esclerose Múltipla e deveria ser incorporado como segunda linha em opção terapêutica”.*

Além disso, torna-se interessante destacar a apresentação de dados de experiência favoráveis ao uso do fingolimode que foram enviadas por Instituições de Saúde/Hospital, como:

*“...Neste contexto, a primeira droga oral aprovada, o Fingolimode, com eficácia confirmada para EM, e risco calculado por estratificação cuidadosa para inclusão de pacientes, deve ser disponibilizada no painel de opção para tratamento da Esclerose Múltipla. Temos no HUCFF/UFRJ 32 pacientes em uso de Fingolimode com muito boa evolução há mais de 1 ano desde o início do tratamento. Todos são unânimes em referir melhora por terem ficado livres das injeções, da mialgia, febre e lesões cutâneas provocadas pelos Interferons e pelo Acetato de Glatiramer. As drogas injetáveis serão cada vez menos usadas e restritas cada vez mais para pacientes que correrem riscos cardiológicos ou de recidivas de infecções crônicas..”*

Outra importante origem de contribuições a ser destacada, foi àquela proveniente de Empresas (n = 19). Tais contribuições foram prioritariamente voltadas à apresentação de dados, como pode ser observado na Figura 8.



**FIGURA 8.** PERFIL DAS CONTRIBUIÇÕES DA CONSULTA PÚBLICA Nº 09/2014, PROVENIENTES DE EMPRESA.

Tais contribuições foram muito bem pontuadas sobre o texto do relatório, sobretudo quanto a criticar a coerência de algumas afirmações, sendo assim apresentados dados que pudessem referir que: há dados sobre melhor adesão com o fingolimode; há comparações indiretas com superioridade ao glatirâmer e há orientação e conhecimento dos riscos cardiovasculares (baixa frequência) que podem ser controlados com monitorização da primeira dose. Tais dados e críticas foram pontualmente consideradas e alteradas na presente versão

do Relatório da CONITEC. Cabe aqui destacar a informação apresentada sobre a experiência de uso do fingolimode e questões de segurança apresentados pela Empresa:

*“...Nos últimos oito anos, mais de 78.000 pacientes já foram tratados com GILENYA™ (fingolimode) no mundo, dos quais 1.357 pacientes no Brasil, em estudos clínicos ou em uso comercial, ou seja, uma experiência que abrange mais de cinco vezes o número total de pacientes com EM atualmente em tratamento no SUS (DATASUS 2013). Os principais centros brasileiros de tratamento de Esclerose Múltipla possuem pacientes em tratamento com fingolimode, com bom perfil de eficácia e segurança sendo que nenhum evento adverso grave relacionado ao uso do medicamento foi registrado por nosso sistema de farmacovigilância...”*

Por fim, ressalta-se que o processo utilizado para a análise sistemática do teor das contribuições pode não estar isento de viés e que pode haver sobreposição de classificação das contribuições. Todavia, tal processo era estritamente necessário em virtude do grande número de contribuições e por isso tem sua aplicação adequada. Assim, em posse de todas as contribuições disponíveis, análise sistemática do seu teor e dos dados apresentados (os quais já haviam sido considerados na elaboração do relatório ou não suportavam a necessidade de alteração da recomendação da CONITEC), a conclusão é de que, consideradas as devidas correções de texto e posterior definição clara dos critérios de uso em PCDT atualizado, a recomendação de incorporação do medicamento fingolimode apresentada pela CONITEC atende majoritariamente às expectativas dos envolvidos que se manifestaram na Consulta Pública nº 09/2014.

## **10. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO**

Alguns medicamentos estão em fase de desenvolvimento para o tratamento da Esclerose Múltipla (Quadro 5).

Essas novas tecnologias ainda não tiveram seu registro aprovado pela Anvisa para essa indicação, com exceção da Teriflunomida aprovada recentemente.

De acordo com Goldenberg (2012), as alternativas terapêuticas para Esclerose múltipla que estão no horizonte tecnológico são:

Quadro 5 – Medicamentos potenciais para Esclerose Múltipla				
Nome do Princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de eficácia	Aprovado para trat. Esclerose Múltipla pela:
Teriflunomida (Aubagio)	Imunomodulador com propriedades anti-inflamatórias	Via oral	Fase 4 em andamento	FDA, EMA, Anvisa
BG-12 (Dimetil-fumarato)	Imunomodulador	Via oral	Fase 4 em andamento	FDA, EMA
Laquinimode	Agente anti-inflamatório	Via oral	Fase 3 concluída	-
Daclizumabe	Imunossupressor - Anticorpo monoclonal humanizado	Intravenosa	Fase 3 em andamento	-
Alemtuzumabe	Anticorpo monoclonal humanizado	Infusão Intravenosa	Fase 3 concluída Fase 4 em andamento	EMA
Rituximabe	Anticorpo monoclonal humano	Intravenosa	Fase 2/3 concluída	-
Ocrelizumabe	Anticorpo monoclonal humanizado	Intravenosa	Fase 3 em andamento	-

Fontes: GOLDENBERG, M.M.; Multiple Sclerosis Review, P&T®. 2012; 37(3): 175-84.; [www.fda.gov](http://www.fda.gov); [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu); [www.anvisa.gov.br](http://www.anvisa.gov.br); e [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)

## 11. DELIBERAÇÃO FINAL

Com discussão posterior à Consulta Pública, tendo como base a ausência de dados novos que superassem a incerteza quanto ao balanço de riscos e benefícios do uso do fingolimode em primeira e segunda linha, devido, sobretudo, aos potenciais eventos cardiovasculares relacionados à primeira dose do fingolimode, os membros do plenário, na reunião realizada nos dias 7 e 8/5/2014, deliberaram, por unanimidade, por não recomendar a incorporação do fingolimode para a primeira e segunda linha do tratamento da esclerose múltipla.

Assim, foi mantida a posição favorável à incorporação do fingolimode para o tratamento de pacientes com esclerose múltipla na forma remitente-recorrente que apresentem falha ao uso de betainterferona (1a ou 1b) e de glatirâmer, que não estejam aptos ao uso do

natalizumabe, além de não possuírem contraindicações ao uso do fingolimode. Tal incorporação fica ainda condicionada a:

- Atualização de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de esclerose múltipla, contendo definição clara dos critérios de uso do fingolimode;
- Disponibilização em centros especializados, com infraestrutura adequada ao monitoramento dos pacientes que utilizarem o medicamento; e
- Redução de preço do fingolimode para que o custo anual do tratamento por paciente seja inferior aos dos tratamentos com betainterferonas, glatirâmer e natalizumabe, já disponíveis no SUS.

Atualmente, o menor custo de tratamento para um paciente/ano (365 dias), entre todos os medicamentos já incorporados pelo SUS para EM, é o do medicamento glatiramer, com o valor anual de R\$ 21.191,90.

Foi assinado o Registro de Deliberação nº 87/2014.

## 12. DECISÕES

### PORTARIA Nº 24, DE 27 DE JUNHO DE 2014

Torna pública a decisão de incorporar o fingolimode no Sistema Único de Saúde nos casos de: pacientes com esclerose múltipla remitente-recorrente; com surtos incapacitantes após falha ao uso de betainterferona e de glatirâmer; com impossibilidade de uso de natalizumabe e sem contraindicação ao uso de fingolimode conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas.

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais e com base nos termos dos art. 20 e art. 23 do Decreto 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Fica incorporado o fingolimode no Sistema Único de Saúde nos casos de: pacientes com esclerose múltipla remitenterecorrente; com surtos incapacitantes após falha ao uso de betainterferona e de glatirâmer; com impossibilidade de uso de natalizumabe e sem contraindicação ao uso de fingolimode.

Art. 2º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: <http://portal.saude.gov.br/conitec>.

Art. 3º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

CARLOS AUGUSTO GRABOIS GADELHA

**Publicação no Diário Oficial da União:** D.O.U. Nº 123, de 1 de julho de 2014, pág. 11.

## PORTARIA Nº 23, DE 27 DE JUNHO DE 2014

Torna pública a decisão de não incorporar o fingolimode para a primeira e segunda linhas do tratamento da esclerose múltipla no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais e com base nos termos dos art. 20 e art. 23 do

Decreto 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Fica não incorporada o fingolimode para a primeira e segunda linhas do tratamento da esclerose múltipla no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS).

Art. 2º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: <http://portal.saude.gov.br/conitec>.

Art. 3º A matéria poderá ser submetida a novo processo de avaliação pela CONITEC caso sejam apresentados fatos novos que

possam alterar o resultado da análise efetuada.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

CARLOS AUGUSTO GRABOIS GADELHA

**Publicação no Diário Oficial da União:** D.O.U. Nº 123, de 1 de julho de 2014, pág. 11.

### 13. REFERÊNCIAS

1. Callegaro D, Goldbaum M, Morais L. The prevalence of multiple sclerosis in the city of Sao Paulo, Brazil, 1997. *Acta Neurol Scand* 2001;104:208-213.
2. Fragoso YD, Peres M. Prevalence of multiple sclerosis in the city of Santos, São Paulo. *Rev Bras Epidemiol* 2007;10:479-482.
3. Noseworthy JH, Lucchinetti C Rodriguez M, et.al. Medical progress: multiple sclerosis. *NEJM* 2000;343:938-952.
4. Finkelsztejn A. Esclerose Múltipla. In: Chaves ML, Finkelsztejn A, Stefani MA. *Rotinas em Neurologia e Neurocirurgia*. Artmed, 2008. Porto Alegre.
5. Polman CH, Reingold SC, Edan G, et.al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the “McDonald criteria”. *Ann Neurol* 2005;58:840-846.
6. Rojas JI, Romano M, Ciapponi A, Petrucco L, Cristiano E. Interferon beta for primary progressive multiple sclerosis. In: *Cochrane database of systematic reviews* 2009:1 (CD006643).
7. Bula do Medicamento Gilenya™ comercializado no Brasil, apresentada pela empresa quando submeteu o processo. Bula aprovada pela Anvisa em 04/10/2013.
8. Bula do Medicamento Gilenya™ comercializado na Europa. Disponível em: [http://www.ema.europa.eu/docs/pt\\_PT/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002202/WC500104528.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002202/WC500104528.pdf)
9. Bula do Medicamento Gilenya™ comercializado no Canadá. Disponível <http://webprod3.hc-sc.gc.ca/dpd-bdpp/dispatch-repartition.do?lang=eng>.
10. FDA Drug Safety Communication: Safety review of a reported death after the first dose of Multiple Sclerosis drug Gilenya (fingolimod). Disponível em: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm284240.htm>
11. Circular Informativa N.º 010/CD Data: 20/01/2012. Disponível em: <http://www.infarmed.pt/portal/pls/portal/docs/1/7528264.PDF>
12. Bula do Medicamento Gilenya™ comercializado nos Estados Unidos. Disponível [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2011/022527s002lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/022527s002lbl.pdf)
13. FDA Drug Safety Communication: FDA investigating rare brain infection in patient taking Gilenya (fingolimod). Publicado em 29/Agosto/2013. Disponível em: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm366529.htm>

14. Cohen JA, Barkhof F, Comi G, Hartung H-P, Khatri BO, Montalban X, et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Eng J Med*. 2010 Feb 4;362(5):402–15.

15. Khatri B, Barkhof F, Comi G, Hartung H-P, Kappos L, Montalban X, et al. Comparison of fingolimod with interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised extension of the TRANSFORMS study. *Lancet Neurol*. 2011 Jun;10(6):520–9.

16. Cohen JA, Barkhof F, Comi G, Izquierdo G, Khatri B, Montalban X, et al. Fingolimod versus intramuscular interferon in patient subgroups from TRANSFORMS. *Journal of neurology*. 2013 ; 260(8):2023-32.

17. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine – Grades of Recommendation - Disponível em: <http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025>

18. Prescott JD, Factor S, Pill M, Levi GW. Descriptive analysis of the direct medical costs of multiple sclerosis in 2004 using administrative claims in a large nationwide database. *J Manag Care Pharm*. 2007 Jan-Feb; 13(1):44-52.

19. Scottish Medicines Consortium (SMC). O Scottish Medicines Consortium (SMC) concluiu a sua avaliação do fingolimode. Publicado em 10 de setembro de 2012. Disponível em: [http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC\\_Advice/Advice/763\\_12\\_fingolimod\\_Gilenya/fingolimod\\_Gilenya\\_Resubmission](http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/763_12_fingolimod_Gilenya/fingolimod_Gilenya_Resubmission)

20. CADTH Therapeutic Review. Outubro de 2013. Volume 1, Issue 2C. Disponível em: [http://www.cadth.ca/media/pdf/TR0004\\_RRMS\\_RecsReport\\_TR\\_e.pdf](http://www.cadth.ca/media/pdf/TR0004_RRMS_RecsReport_TR_e.pdf)

21. Relatório CONITEC nº 04, de julho de 2012. Fingolimode para o tratamento da esclerose múltipla. Disponível em: [http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/Fingolimode\\_EscleroseMultipla\\_Final.pdf](http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/Fingolimode_EscleroseMultipla_Final.pdf)

22. Polman CH, O'Connor PW, Havdova E, et.al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *NEJM* 2006; 354:899-910

23. Yousry TA, Major EO, Ryschkewitsch C et al. Evaluation of patients treated with natalizumab for progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med* 2006; 354:924–33.

---

<sup>i</sup> Finkelsztein A, Cristovam RA, Moraes GS, Lopes MGSM, Silva AV da, Garcia MS, et al. Clinical features of multiple sclerosis in the south of Brazil: a partial analysis. *Arq Neuropsiquiatr*. 2009 Dec;67(4):1071–5.

<sup>ii</sup> Weinshenker BG, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. I. Clinical course and disability. *Brain* (1989); 112:133-46.

<sup>iii</sup> Silva NL, Takemoto MLS, Damasceno B, et al. Burden of Multiple Sclerosis and Unmet Needs in Brazil: measurement of health-related quality of life using EQ-5D. *ISPOR 4th Latin America Conference 2013a*, 12-14 September 2013; Abstract #43569

---

## REFERÊNCIAS DO ESTUDO DE COMPARAÇÃO INDIRETA ENTRE FINGOLIMODE E NATALIZUMABE

24. Guyatt GH, Juniper EF, Walter SD, Griffith LE, Goldstein RS. Interpreting treatment effects in randomised trials. *BMJ*. 1998;316:690–3.
25. Pucci E, Giuliani G, Solari A, Simi S, Minozzi S, Di Pietrantonj C GI. Natalizumab for relapsing remitting multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;
26. Higgins JPT, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* [Internet]. 5.0.1 ed. The Cochrane Collaboration; 2011. Available from: <http://handbook.cochrane.org/>
27. Jansen JP, Crawford B, Bergman G, Stam W. Bayesian meta-analysis of multiple treatment comparisons: an introduction to mixed treatment comparisons. *Value Health. International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR)*; 2008;11:956–64.
28. EUnetHTA. *GUIDELINE COMPARATORS & COMPARISONS: Direct an indirect comparisons*. 2013. p. 1–34.
29. Hoaglin DC, Hawkins N, Jansen JP, Scott D a, Itzler R, Cappelleri JC, et al. Conducting indirect-treatment-comparison and network-meta-analysis studies: report of the ISPOR Task Force on Indirect Treatment Comparisons Good Research Practices: part 2. *Value Health*. 2011;14:429–37.
30. Wells GA, Sultan SA, Chen L, Khan M CD. *Indirect Evidence: Indirect Treatment Comparisons in Meta-Analysis*. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2009.
31. Jansen JP, Fleurence R, Devine B, Itzler R, Barrett A, Hawkins N, et al. Interpreting indirect treatment comparisons and network meta-analysis for health-care decision making: report of the ISPOR Task Force on Indirect Treatment Comparisons Good Research Practices: part 1. *Value Health*. 2011;14:417–28.
32. Van Valkenhoef G, Lu G, de Brock B, Hillege H, Ades a. E, Welton NJ. Automating network meta-analysis. *Res. Synth. Methods*. 2012;3:285–99.
33. Brooks SP, Gelman A. General Methods for Monitoring Convergence of Iterative Simulations. *J. Comput. Graph. Stat*. 1998;7:434–55.
34. Spiegelhalter DJ, Myles JP, Jones DR, Abrams KR. Bayesian methods in health technology assessment: a review. *Health Technol. Assess*. 2000;4:1–130.
35. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE WS. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol*. 1997;50:683–91.

- 
36. Miller DH, Phillips JT, Ph D, Lublin FD, Giovannoni G, Wajgt A, et al. A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Natalizumab for Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* 2006;354:899–910.
37. Cohen J a, Barkhof F, Comi G, Hartung H-P, Khatri BO, Montalban X, et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N. Engl. J. Med.* 2010;362:402–15.
38. Kappos L, Radue EW, O’Connor P, Polman C, Hohlfeld R, Calabresi P, Selmaj K, Agoropoulou C, Leyk M, Zhang-Auberson L BP. A Placebo-Controlled Trial of Oral Fingolimod in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* 2010;362:387–401.
39. Novartis. Efficacy and Safety of Fingolimod in Patients With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis (FREEDOMS). *Clinicaltrials.gov*: NCT00289978; 2009.
40. Novartis. Efficacy and Safety of Fingolimod (FTY720) in Patients With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis (FREEDOMS II). *Clinicaltrials.gov*: NCT00355134; 2011.
41. Nicholas JA, Racke MK, Imitola J, Boster AL. First-line natalizumab in multiple sclerosis: rationale, patient selection, benefits and risks. *Ther. Adv. Chronic Dis.* 2013;4.
42. Hutchinson M, Kappos L, Calabresi P a, Confavreux C, Giovannoni G, Galetta SL, et al. The efficacy of natalizumab in patients with relapsing multiple sclerosis: subgroup analyses of AFFIRM and SENTINEL. *J. Neurol.* 2009;256:405–15.
43. Del Santo F, Maratea D, Fadda V, Trippoli S, Messori A. Treatments for relapsing-remitting multiple sclerosis: summarising current information by network meta-analysis. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2012;68:441–8.
44. Zintzaras E, Doxani C, Mprotsis T, Schmid CH, Hadjigeorgiou GM. Network analysis of randomized controlled trials in multiple sclerosis. *Clin. Ther. Elsevier Inc.;* 2012;34:857–869.e9.
45. Havla J, Kleiter I, Kümpfel T. Bridging, switching or drug holidays - how to treat a patient who stops natalizumab? *Ther. Clin. Risk Manag.* 2013;9:361–9.
46. Jeffrey S. PML Reported in MS Patient on Fingolimod [Internet]. *Medscape Med. News.* 2012. Available from: <http://www.medscape.com/viewarticle/762039>
47. Fazekas F, Bajenaru O, Berger T, Fabjan TH, Ledinek AH, Jakab G, et al. How does fingolimod (gilenya®) fit in the treatment algorithm for highly active relapsing-remitting multiple sclerosis? *Front. Neurol.* 2013;4:10.

## 14. ANEXOS

p_progression_EDSS_1_AVONEX_	0,007472441
p_progression_EDSS_1_BETAFERON	0,006671822
p_progression_EDSS_1_COPAXONE	0,009473987
p_progression_EDSS_1_Gilenya_	0,005230708
p_progression_EDSS_1_REBIF	0,006671822
p_progression_EDSS_1_Tysabri_	0,007739314

### Anexo 1: Probabilidade de progressão dos níveis de EDSS 0-2.5 para EDSS 3-5.5.

p_progression_EDSS_2_AVONEX	0,0155089
p_progression_EDSS_2_BETAFERON	0,013847233
p_progression_EDSS_2_COPAXONE	0,01966307
p_progression_EDSS_2_Gilenya	0,010856230
p_progression_EDSS_2_REBIF	0,013847233
p_progression_EDSS_2_Tysabri	0,01606279

### Anexo 2: Probabilidade de progressão dos níveis de EDSS 3-5.5 para EDSS 6-7.5

p_progression_EDSS_3_AVONEX	0,006030255
p_progression_EDSS_3_BETAFERON	0,005384157
p_progression_EDSS_3_COPAXONE	0,007645502
p_progression_EDSS_3_Gilenya	0,004221178
p_progression_EDSS_3_REBIF	0,005384157
p_progression_EDSS_3_Tysabri	0,006245622

### Anexo 3: Probabilidade de progressão dos níveis de EDSS 6-7.5 para EDSS 8-9.5.

p_progression_EDSS_4_AVONEX	0,001600123
p_progression_EDSS_4_BETAFERON	0,001428681
p_progression_EDSS_4_COPAXONE	0,002028727
p_progression_EDSS_4_Gilenya	0,007739314
p_progression_EDSS_4_REBIF	0,001428681
p_progression_EDSS_4_Tysabri	0,00165727

### Anexo 1: Probabilidade de progressão dos níveis de EDSS 8-9.5 para EDSS 10

---

## GLOSSÁRIO

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

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

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

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

**Intervalo de Confiança de 95% (IC 95%):** medida frequentista utilizada para indicar a confiabilidade de uma estimativa, pode expressar uma amplitude de valores com 95% de confiança de contemplar o parâmetro (valor verdadeiro).

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

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

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

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

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