

Fumarato de dimetila no tratamento
da esclerose múltipla remitente-
recorrente após a 1ª falha terapêutica

Nº 226

Setembro/2016



medicamento

RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO



2016 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: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: conitec@saude.gov.br

<http://conitec.gov.br>



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 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 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.



Cabem à Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/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 | 2 |
| 2. | A DOENÇA..... | 4 |
| 2.1. | ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS DA DOENÇA..... | 4 |
| 2.2. | TRATAMENTO RECOMENDADO | 5 |
| 3. | A TECNOLOGIA | 7 |
| 4. | ANÁLISE DA EVIDÊNCIA APRESENTADA PELO DEMANDANTE..... | 9 |
| 4.1. | EVIDÊNCIA CLÍNICA | 9 |
| 4.2. | AVALIAÇÃO ECONÔMICA | 23 |
| 4.3. | ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO | 42 |
| 5. | RECOMENDAÇÃO DE INCORPORAÇÃO EM OUTROS PAÍSES | 46 |
| 6. | CONSIDERAÇÕES FINAIS..... | 47 |
| 7. | RECOMENDAÇÃO DA CONITEC: | 47 |
| 8. | CONSULTA PÚBLICA | 47 |
| 9. | DELIBERAÇÃO FINAL..... | 50 |
| 10. | DECISÃO | 51 |
| 11. | REFERÊNCIAS..... | 52 |



1. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Fumarato de dimetila (TECFIDERA®)

Indicação: Esclerose múltipla

Demandante: Biogen Brasil

Contexto: A Esclerose Múltipla é uma doença inflamatória desmielinizante, que, consequentemente, causa alterações visuais, fadiga muscular, parestesia, disfunções fonoaudiológicas e problemas de equilíbrio e coordenação. Estima-se acometer aproximadamente 15/100.000 habitantes no Brasil. O tratamento segundo o protocolo clínico e diretrizes (PCDT) vigente inclui como alternativas, as betainterferonas, o acetato de glatirâmer, o natalizumabe e o fingolimode. Embora muitos pacientes apresentem melhora com o uso dos tratamentos atualmente disponíveis na primeira linha de tratamento (betainterferonas e glatirâmer), cuja via de administração é injetável, uma proporção considerável não responde, progredindo para estágios mais avançados da doença ou descontinuando o tratamento. Neste contexto, o fumarato de dimetila, via oral, poderia representar uma opção de tratamento para a EM após 1ª falha terapêutica.

Pergunta: O uso do fumarato de dimetila (monoterapia) é eficaz, seguro e custo-efetivo em pacientes com esclerose múltipla após 1ª falha terapêutica quando comparado ao uso das betainterferonas e do acetado de glatirâmer?

Evidências científicas: Foram encontrados dois ensaios clínicos randomizados, estudo CONFIRM e estudo DEFINE que foram sintetizados em uma metanálise realizada pela *Cochrane Collaboration*, que tinham como grupo controle o uso de placebo. Além dos 2 estudos originais, 6 estudos post-hoc com análise de subgrupos foram publicados. Há moderada evidência da eficácia que o fumarato de dimetila diminui a taxa de recidiva e o número de recidivas no período dos 2 anos de acompanhamento quando comparados com placebo. No entanto, não há comparações diretas consistentes entre o fumarato de dimetila e o uso de imunomoduladores. Há um estudo de comparação indireta, que demonstrou superioridade do fumarato de dimetila, no entanto, o estudo apresenta heterogeneidade entre os estudos envolvidos. Assim o grau de incerteza da superioridade do FDM ainda é alto em relação a sua superioridade em relação ao imunomoduladores.

Avaliação econômica: O estudo de avaliação econômica, apresentado pelo demandante, realizou uma análise de custo-utilidade, utilizando de modelos de microsimulação com os



diversos possíveis cenários que envolvem o PCDT do MS. A RCEI para a incorporação do fumarato de dimetila para o rol de medicamentos no tratamento da EM variou entre R\$7.248,87 a R\$31.263,98 por anos de vida ajustados pela qualidade de vida (QALY) com o resultado da análise de sensibilidade probabilística variando entre R\$2.998,99 a R\$ 88.304,13 QALY. No entanto, o modelo utiliza-se do pressuposto de superioridade do FDM em relação aos imunomoduladores e isso pode comprometer toda a análise econômica realizada.

Avaliação de Impacto Orçamentário: O impacto orçamentário calculado com a incorporação do fumarato de dimetila no tratamento da EM, variou em R\$ 584 mil a R\$ 1,17 milhões no primeiro ano após a incorporação, representando um total que pode variar entre R\$ 6,3 milhões e R\$ 18 milhões acumulados em 5 anos, dependendo da projeção considerada para penetração de mercado do fumarato de dimetila após a incorporação.

Experiência Internacional: O Canadá e o Reino Unido recomendaram a favor da incorporação no sistema de saúde de seus respectivos países, porém no Canadá as províncias decidem por incorporar ou não o medicamento conforme a negociação de preços obtida junto ao fabricante. No caso do Reino Unido não é possível saber qual o preço final negociado, visto que essas negociações são protegidas por sigilo.

Recomendação da CONITEC: A matéria será disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação do fumarato de dimetila no tratamento da esclerose múltipla remitente-recorrente após a 1ª falha terapêutica

Consulta Pública: Foram recebidas 69 contribuições de cunho técnico-científico e 293 contribuições de experiência ou opinião. Foram enviadas contribuições acerca da comodidade da posologia (uso oral), das evidências científicas e da avaliação econômica apresentada, entretanto, o plenário após análise considerou para sua deliberação as incertezas sobre a superioridade do fumarato de dimetila em relação aos tratamentos já oferecidos pelo SUS.

Deliberação Final: Na 47ª reunião da CONITEC, realizada nos dias 3 e 4 de agosto de 2016, o plenário recomendou a não incorporação do fumarato de dimetila para o tratamento da esclerose múltipla recorrente-remitente (EMRR), após 1ª falha de tratamento e/ou falta de aderência ou intolerância às formas parenterais (intramuscular ou subcutânea) de GLA e IFNβ. A recomendação será encaminhada para decisão do Secretário.

Decisão: Não incorporar o fumarato de dimetila para o tratamento da esclerose múltipla recorrente-remitente (EMRR), após 1ª falha de tratamento e/ou falta de aderência ou



intolerância às formas parenterais (intramuscular ou subcutânea) de GLA e IFN β , no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS, dada pela Portaria SCTIE-MS nº 33 publicada no Diário Oficial da União (DOU) nº 183, de 22 de setembro de 2016, pág. 41.

2. A DOENÇA

2.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

Entre as diversas estruturas do sistema nervoso, a mielina é um material “gorduroso” que envolve a célula nervosa (neurônio) permitindo a transmissão neuroelétrica de forma rápida, isolada e eficiente. A esclerose múltipla (EM) é uma condição inflamatória desmielinizante, de origem autoimune que acomete principalmente o sistema nervoso central (SNC), acarretando na incapacidade da condução elétrica do impulso elétrico advindo do SNC (1,2). De caráter progressivamente incapacitante, afeta aspectos físicos, psicossociais e econômicos não só do paciente, como também de sua família e da sociedade, com impactos sobre a qualidade de vida do paciente (3).

Este processo de desmielinização ocorre durante o surto da doença, que pode deixar, como seqüela, diversos locais com tecido cicatricial substituindo a perda de nos neurônios, daí a origem do nome esclerose múltipla: múltiplas cicatrizes. A doença evolue com surtos e períodos de remissão, não tendo cura até o momento. A taxa média da perda de massa cerebral é de 0,71% (IC95% 0,61 a 0,81%) por ano e os tratamentos atuais não diminuem a taxa de desmielinização (4).

É a doença desmielinizante mais comum do SNC. Na América do Norte e na Europa é altamente prevalente (>100 por 100.000 habitantes) e está presente em baixas proporções no Oeste da Ásia (5). De acordo com o relatório de 2013 da Federação Internacional de Esclerose Múltipla (MSIF) para a Organização Mundial de Saúde, a prevalência média mundial desta doença cresceu de 30 a cada 100.000 habitantes em 2008, para 33 a cada 100.000 habitantes em 2013. A doença acomete mais mulheres do que homens, sendo a relação média estimada de duas mulheres para cada homem. Afeta mais adultos, 18 a 55 anos, e a idade média para o surgimento dos sintomas é por volta dos 30 anos de idade (6). No Brasil, estima-se uma frequência de 15:100.000 casos por habitantes, com base nos achados de dois estudos, um realizado na cidade de Santos(5) e outro estudo da cidade de São Paulo(7).



Os sintomas mais comuns são alterações visuais, fadiga muscular, parestesia (formigamento), disfunções fonoaudiológicas e problemas de equilíbrio e coordenação. No entanto, os sintomas podem ser variados, pois são dependentes dos locais da desmielização, podendo até, no primeiro surto, ser confundido com um quadro de AVC (8).

O diagnóstico da EM é baseado predominantemente em critérios clínicos e em exames neurológicos de imagem que evidenciam o acometimento do SNC. Parte-se dos critérios de McDonald, que consideram surtos com sua apresentação clínica e alterações da imagem da ressonância magnética(RM)(9). Além disso, exames laboratoriais são necessários para excluir outras doenças.

Trata-se de uma condição crônica, sem tratamento estabelecido que leve à cura, e apresenta algumas variações na sua evolução clínica, de acordo com as seguintes classificações:

- Remitente – recorrente (EMRR)
- Primariamente progressiva (EMPP)
- Primariamente progressiva com surto (EMPP com surto)
- Secundariamente progressiva (EMSP)

A esclerose múltipla remitente-recorrente (EMRR), população alvo deste documento, é a forma mais comum. Definida com recaídas da doença (surto), com recuperação completa ou com sequelas e déficits residuais após a recuperação. O período entre as recidivas é caracterizado pela falta de progressão da doença. Ressalta-se que uma forma clínica pode evoluir para outra. Inicialmente, 80% dos pacientes com EM têm a forma remitente-recorrente da doença. Durante um período de 10 a 15 anos, aproximadamente 50% dos pacientes com EMRR desenvolvem a forma secundariamente progressiva (EMSP) e, após um período de 25 anos, 89% dos pacientes com EMRR evoluem para a forma EMSP(6).

2.2. Tratamento recomendado

Dentre as opções terapêuticas para o tratamento da EMRR com aprovação pela ANVISA, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) vigente de esclerose múltipla, recomenda: as betainterferonas, o acetato de glatirâmer, o natalizumabe e o fingolimode (10). Recentemente, também foi aprovado pela ANVISA o uso dos medicamentos fumarato de



dimetila, alentuzumabe e teriflunomida. A CONITEC não recebeu, até o momento, demanda para avaliação da incorporação dos medicamentos alentuzumabe e teriflunomida.

Dentre as opções recomendadas pelo PCDT vigente, as betainterferonas representam o tratamento de referência no tratamento da EM, reduzindo a taxa de surtos, todavia, sem grande benefício sobre a taxa de incapacidade ou de alterações na RNM. O acetato de glatirâmer também é uma opção de primeira escolha na terapia e tem demonstrada eficácia (34% de redução de surtos e 34,7% de redução de novas lesões na ressonância). O natalizumabe é o medicamento indicado para casos de falha terapêutica aos imunomoduladores (betainterferonas ou glatirâmer), tendo seu benefício sido definido em ensaios clínicos e meta-análises (11). A recomendação do natalizumabe deve ocorrer somente após ter sido tentado tanto o uso de betainterferona quanto de glatirâmer. Dessa forma, se o paciente iniciou o tratamento para EM com glatirâmer e houve falha terapêutica, este deve ser substituído por betainterferona. Se esta também falhar, deve-se trocá-la por natalizumabe. Em outro cenário, se o paciente iniciou o tratamento com betainterferona e houve falha terapêutica, esta deve ser substituída por glatirâmer. Em caso de nova falha terapêutica, recomenda-se a troca para natalizumabe. Nesta mesma linha, o fingolimode poderá ser utilizado em pacientes que tenham contraindicação ao uso de natalizumabe. Outros medicamentos também fazem parte da linha de cuidado, como a metilprednisolona, recomendada para o tratamento de surto de EM, podendo ser utilizada por 3-5 dias, devendo-se suspender nesse período, o uso de outros medicamentos(10). A azatioprina deve ser utilizada em casos de pouca adesão às formas parenterais (intramuscular, subcutânea ou endovenosa), sendo uma opção menos eficaz e utilizada em monoterapia(12).

Em suma, glatirâmer e betainterferonas, são os fármacos de primeira escolha. A escolha muitas vezes é definida pela via de administração, por intervalo ou por perfil de efeitos adversos. Recomenda-se que o natalizumabe seja iniciado em casos de falha terapêutica tanto a betainterferonas quanto ao glatirâmer.

Embora muitos pacientes apresentem melhora com o uso dos tratamentos atualmente recomendados em primeira linha no SUS, cuja via de administração é injetável, alguns pacientes podem não responder, progredindo para estágios mais avançados da doença ou descontinuando o tratamento. No início de 2015, o fingolimode, primeiro medicamento oral, foi incorporado no SUS como mais uma opção para o tratamento da EM. Neste contexto, o



fumarato de dimetila de dimetila, também um medicamento oral, poderia representar mais uma opção de tratamento para a EM.

3. A TECNOLOGIA

O fumarato de dimetila (TECFIDERA®) é um éster de ácido fumárico, também conhecido como BG-12, em apresentação oral, que possui propriedades anti-inflamatórias e citoprotetoras.

Tipo: Medicamento

Princípio Ativo: Fumarato de dimetila

Nome comercial: TECFIDERA®

Fabricante: Vifor SA - Villars-sur-Glâne – Suíça / Janssen-Cilag S.P.A - Borgo San Michele – Itália. **Embalado por:** Janssen-Cilag S.P.A - Borgo San Michele – Itália. **Registrado, Importado e comercialiado por:** Biogen Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda.

Indicação aprovada na Anvisa: fumarato de dimetila é indicado para o tratamento de pacientes adultos com EMRR.

Indicação proposta pelo demandante: Para pacientes com EMRR após 1ª falha de tratamento ou falta de aderência ou intolerância às formas parenterais (intramuscular ou subcutânea) das primeiras opções terapêuticas preconizadas pelo SUS (glatirâmer e betainterferonas).

Posologia e Forma de Administração: Administração por via oral. A dosagem inicial indicada para o tratamento da EMRR é de 120 mg duas vezes ao dia por 7 dias. Após esse período, a dose de manutenção deve ser aumentada para 240 mg duas vezes ao dia.

Patente: validade até 2028.



Preço proposto para incorporação:

| APRESENTAÇÃO | Preço proposto para a incorporação | Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) ICMS 0% |
|---|---|--|
| TECFIDERA® (Fumarato de Dimetila) 56 cápsulas com 240 mg | R\$ 1.957,76 | R\$ 3.231.84 |

*Preço apresentado pelo demandante. ** PMVG 0% = Preço Fábrica (PF) aprovado pela CMED, com aplicação do Coeficiente de Adequação de Preço (CAP), sem ICMS, conforme lista de preços da CMED de abril de 2016.

Contraindicações: o fumarato de dimetila é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade ao fumarato de dimetila ou a qualquer outro componente da fórmula (13).

Precauções: Antes de iniciar o tratamento com fumarato de dimetila é necessário um hemograma recente completo (até 6 meses), incluindo contagem de linfócitos. O hemograma deve ser realizado após 6 meses de tratamento e a cada 6 e 12 meses posteriormente.

Um caso de Leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP) ocorreu em situação de linfopenia grave e prolongada (19). Ao primeiro sinal ou sintoma sugestivo da doença se recomenda a suspensão do tratamento com fumarato de dimetila e a realização de uma investigação diagnóstica apropriada. Os sintomas típicos associados à leucoencefalopatia multifocal progressiva são diversos, progridem ao longo de dias a semanas, incluindo fraqueza progressiva em um lado do corpo ou incoordenação dos membros, distúrbio da visão e alterações no pensamento, memória e orientação levando à confusão e alterações de personalidade (13).

Eventos adversos da classe medicamentosa: fumarato de dimetila mostrou ser bem tolerado e, dentre os EAs mais frequentes ($\geq 10\%$) destacam-se rubor e eventos gastrointestinais[18]. Adicionalmente, houve um caso relatado de leucoencefalopatia multifocal progressiva associados com TECFIDERA®[19].

Eventos adversos da classe medicamentosa: O fumarato de dimetila se mostrou ser bem tolerado e, dentre os eventos mais frequentes ($\geq 10\%$) destacam-se rubor e eventos gastrointestinais (13). Adicionalmente, houve um caso relatado de leucoencefalopatia multifocal progressiva associados com fumarato de dimetila (14).



4. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA APRESENTADA PELO DEMANDANTE

Demandante: BIOGEN BRASIL

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas apresentadas pela BIOGEN BRASIL sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do fumarato de dimetila para o tratamento da EMRR após 1ª falha terapêutica, visando avaliar a sua incorporação no Sistema Único de Saúde.

Somente serão avaliados os estudos que se enquadram nos critérios estabelecidos na pergunta seguinte, cuja estruturação encontra-se na .

Tabela 1.

TABELA 1. PERGUNTA ESTRUTURADA PARA ELABORAÇÃO DO RELATÓRIO (PICO)

| | |
|---------------------------------|--|
| População | Esclerose múltipla após 1ª falha terapêutica |
| Intervenção (tecnologia) | Fumarato de dimetila em monoterapia |
| Comparação | betainterferina 1a, betainterferona 1b ou acetato de glatiramer |
| Desfechos (Outcomes) | Taxa anual de surtos, taxa de pacientes livres de surtos, proporção de pacientes livres de progressão da incapacidade, escala expandida de estado de incapacidade (EDSS), redução da progressão da atrofia cerebral, melhora das medidas de RM relacionadas à atividade da doença, proporção de pacientes com recidiva, qualidade de vida relacionada à saúde e segurança. |
| Tipo de estudo | Revisões sistemáticas/Metanálises e ensaios clínicos randomizados (ECR) e estudos Observacionais |

Pergunta: O uso do fumarato de dimetila (monoterapia) é eficaz, seguro e custo-efetivo em pacientes com esclerose múltipla após 1ª falha terapêutica quando comparado ao uso das betainterferonas e do acetado de glatirâmer?

4.1. Evidência Clínica

APÓS A REALIZAÇÃO DA BUSCA NAS BASES DE DADOS, REALIZADO PELO DEMANDANTE, 90 FORAM LOCALIZADOS. SENDO 38 NO MEDLINE, 38 NO EMBASE, 6 NA COCHRANE LIBRARY, 0



NO CRD. APLICADOS OS CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE, DOIS REVISORES SELECIONARAM 19 ESTUDOS PARA LEITURA NA ÍNTEGRA. DESSES, 6 ESTUDOS FORAM SELECIONADOS E INCLUÍDOS

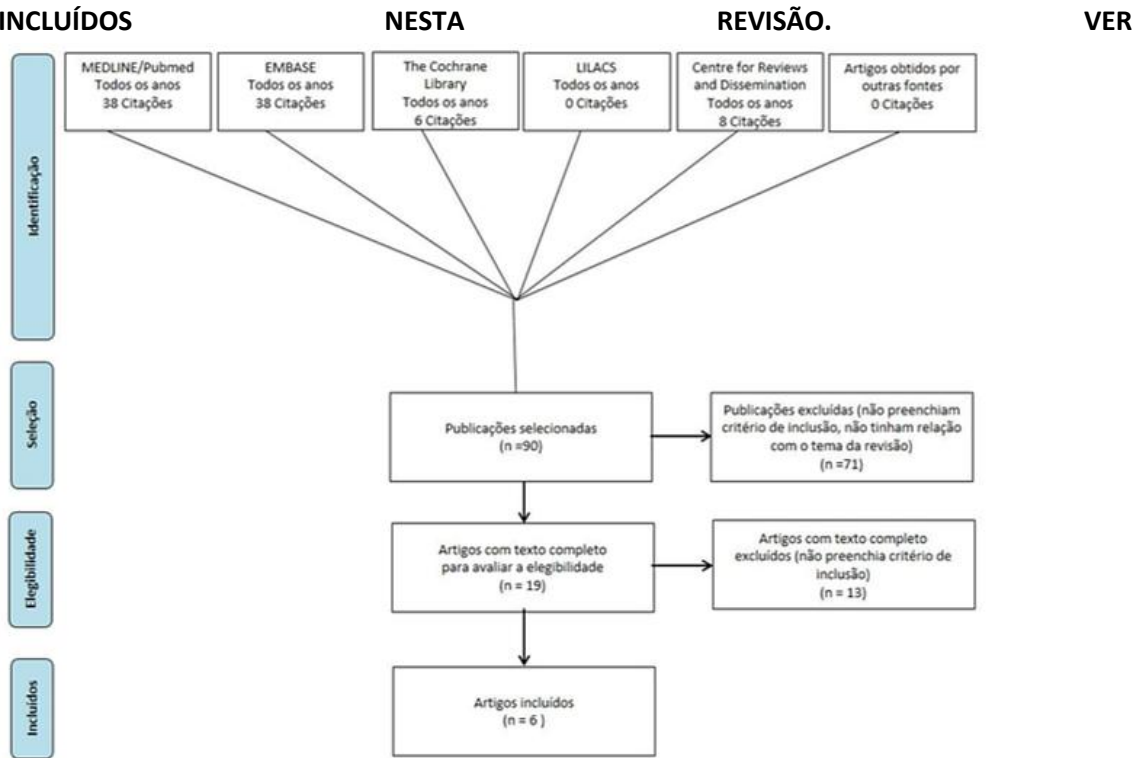


Figura 1

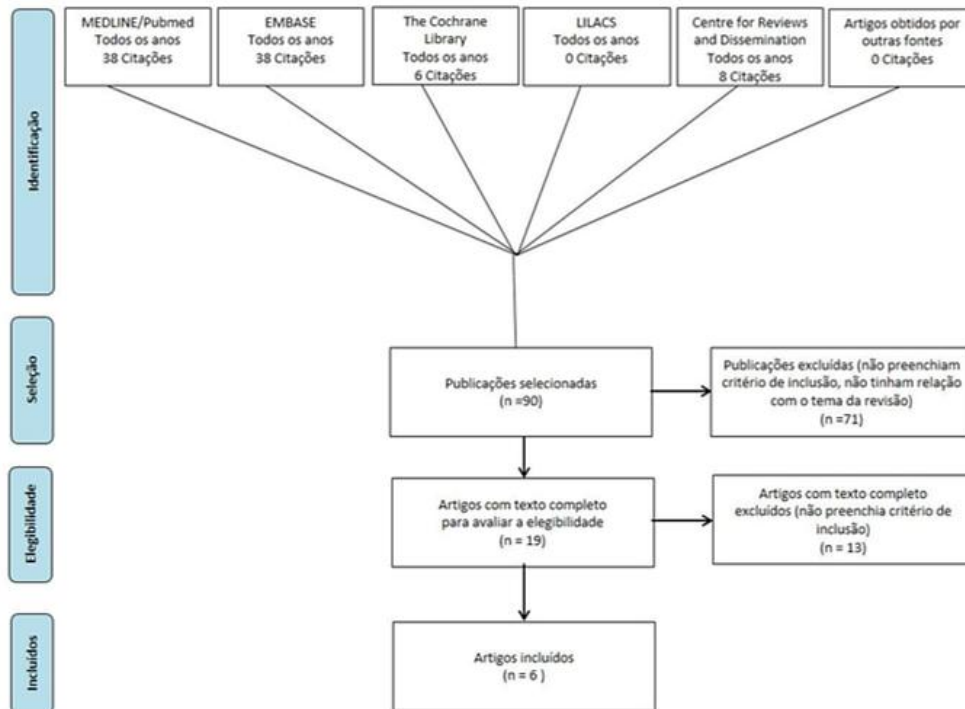


FIGURA 1. FLUXOGRAMA DE SELEÇÃO DOS ESTUDOS



1 - Estudo Zhu e col., 2015(15):

Zhu et al., 2015 (14) realizaram uma revisão sistemática de ECRs para avaliar a eficácia e segurança do fumarato de dimetila (FFDM) em monoterapia comparado com placebo ou outros medicamentos modificadores da doença (MMD) (como betainterferonas, glatirâmer, natalizumabe, fingolimode, teriflunomida, alentuzumabe) para pacientes com EM. As buscas foram realizadas até junho de 2014.

Foram incluídos 2 estudos (Fox et al., 2012(16) e Gold et al., 2012(17)), nos quais 2.667 pacientes foram randomizados para fumarato de dimetila (FDM) três vezes ao dia (n=761), FDM duas vezes ao dia (n=773), placebo (n=773) e acetato de glatirâmer (n=360). Os desfechos avaliados foram a proporção de pacientes que apresentaram ao menos uma recidiva em um ou dois anos, proporção de pacientes com piora na escala EDSS em um ou dois anos, taxa de recidiva anual, redução do número de lesões na ressonância magnética (RM) ponderada em T1, redução no volume na lesão na RM ponderada em T2 e mudanças na qualidade de vida.

Ambos os estudos(16,17) foram ensaios clínicos randomizados, controlados com placebo - paralelo, e duplo-cego. Em ambos os ensaios, houve grupos múltiplos com duas doses de fumarato de dimetila (baixa dose: 240 mg por via oral duas vezes por dia durante 96 semanas, e altas doses: 240 mg por via oral três vezes ao dia durante 96 semanas) e um grupo controle placebo. Além disso, um grupo de acetato de glatirâmer, numa dose subcutânea de 20 mg por dia, foi incluído como um comparador de referência no estudo Fox et al 2012(16).

No geral, 572 (21,4%) pacientes se retiraram dos estudos: 168 (22,1%) de 761 pacientes com altas doses de fumarato de dimetila, 170 (22,0%) dos 773 pacientes do protocolo de menor dose de fumarato de dimetila, 176 (22,8%) dos 773 do grupo placebo e 58 (16,1%) dos 360 pacientes do grupo de acetato de glatirâmer. O princípio da análise por intenção de tratar (ITT) não foi utilizado nos ensaios clínicos, e assim, nem todos os pacientes randomizados foram incluídos nas análises de dados dos ensaios clínicos. Para os resultados de ressonância magnética, apenas aqueles com dados de RM, antes e após intervenções, disponíveis foram incluídos nas análises.



Resultados por desfecho:

- **Proporção de pacientes que apresentaram ao menos uma recidiva em dois anos de acompanhamento:** Nas doses, FDM duas vezes ao dia e FDM três vezes ao dia, o risco de recidiva foi 25,1% e 27,96%, com uma redução do risco absoluto (RRA) de 18,61% e 15,75% em relação ao grupo placebo, respectivamente. O RR entre os grupos de fumarato vs controle-placebo foram: 0,75 [IC95% 0,68 a 0,82, $p < 0,001$] para baixa dose e 0,81 [0,74 a 0,89], $P < 0,001$ para as altas doses.

Comparado com grupo de acetato de glatirâmer (GLA), a proporção de recidivas foi reduzida no grupo FDM três vezes ao dia $RR=0,75$; IC95% 0,59 a 0,96; $p=0,02$, mas não houve diferença em comparação aos pacientes que receberam FDM duas vezes ao dia, $RR=0,91$; IC95% 0,72 a 1,13; $p=0,38$. Ressalta-se que a dose aprovada em bula é a de 240 mg duas vezes ao dia. Considerando o efeito dos *dropouts*, não houve diferença, $RR=0,91$; IC 95% 0,78 a 1,07; $p=0,26$; e $RR=1,01$; IC 95% 0,87-1,17; $p=0,94$, respectivamente.

- **Taxa anual de recidiva (por ano):** Observou-se diferença significativa na redução para ambas as doses de FDM quando comparado com GLA (FDM TRÊS VEZES AO DIA: razão de taxas=0,69; IC 95% 0,56 a 0,86; $p=0,0007$; FDM DUAS VEZES AO DIA: razão de taxas =0,76; IC 95% 0,62 a 0,94; $p=0,01$).
- **Escala EDSS (Expanded Disability Status Scale score), 2 anos de seguimento:** O risco de piora na função, foi de 15,77% para o grupo FDM TRÊS VEZES AO DIA e de 14,58% para o grupo FDM DUAS VEZES AO DIA que foi menor que no grupo controle-placebo, 22,31%. Assim sendo, houve uma RRA de 6,54% e 7,73%, respectivamente. O RR foi de 0,70 IC95% 0,57 a 0,87], $p= 0,001$ para o grupo de alta dose (NNT=15) e de 0,65 [IC95% 0,53 a 0,81], $p= 0,0001$ para o grupo de baixa dose (NNT=13). Ajuste do efeito dos *dropouts*, obteve-se, $RR= 0,85$ [IC95% 0,75 a 0,97], $p= 0,01$ para altas doses de fumarato e $RR= 0,83$ [IC95% 0,73 a 0,94], $p= 0,004$ para o grupo de baixa dose. Na comparação ao grupo que utilizou acetato de glatirâmer, não houve diferença significativa na redução do número de pacientes com agravamento para ambas as doses de FDM, $RR=0,82$ [IC95% 0,57 a 1,17; $p=0,27$ para altas doses e para baixa dose o RR foi 0,82 [IC 95% 0,57 a 1,17], $p=0,27$. Considerando o efeito dos *dropouts*, também não houve diferença significativa ($RR=1,01$ [IC95% 0,81 a 1,25], $p=0,95$ e $RR=1,01$ [IC95% 0,82 a 1,25]; $p=0,91$, respectivamente).



- **Ressonância Magnética (Ponderações T1 e T2):** O estudo não realizou metanálise das medidas de RM, pois houve alto risco de viés de seleção dos resultados em ambos os estudos que produziu heterogeneidade entre os estudos. Além disso ambos os estudos mostraram imprecisão nas medidas devido ao métodos utilizado para os *missing data*.
- **Mudança média nas medidas de qualidade de vida (SF-36):** Comparado ao placebo o grupo de alta dose obteve um diferença média de 1,51 [IC95% 0,76 a 2,26], $p < 0,001$, e o grupo de baixa dose obteve 1,54 [IC95% 0,79 a 2,3], $p < 0,001$ nas medidas do componente físico do SF-36, mas não houve diferença estatisticamente significativa no componente mental.
- **Efeitos Adversos (pelo menos 1 em dois anos de seguimento):** Comparado ao grupo placebo, o RR para altas doses foi de 1,38 [IC95% 1,27 a 1,51, $p < 0,001$ e para baixa dose foi de 1,37 [IC95% 1,25 a 1,49], $p < 0,001$.

Limitações dos estudos: A avaliação dos potenciais riscos de viés foi realizada pela ferramenta *Risk of Bias da Cochrane Collaboration* e pode ser visto na Figura 2.

| Gold 2012 | Fox 2012 | |
|-----------|----------|--|
| ? | ? | Viés seleção – Geração da sequência de randomização |
| + | + | Viés seleção – Alocação sigilosa |
| + | + | Viés de detecção – Cegamento dos pacientes e Interv. |
| + | + | Viés de detecção – Cegamento dos avaliadores |
| - | - | Viés de attrition – Perda de dados dos desfechos |
| + | + | Viés de reportagem – Descrição seletiva |
| ? | ? | Outros |

FIGURA 2. RESUMO DO RISCO DE VIÉS DOS DOIS ENSAIOS CLÍNICOS INCLUÍDOS NA REVISÃO

Como pode ser visto na figura acima, a revisão incluiu somente dois ensaios clínicos randomizados, $n=2667$ pacientes, com EMRR, mas não está claro se os pacientes envolvidos eram pacientes que falharam ao uso de imunomoduladores antes de serem envolvidos no estudo. Ponto relevante é o número de perdas de pacientes ao longo do seguimento, em



ambos os estudos, que mesmo com a análise por intenção de tratar desta revisão, o fumarato de dimetila, pode ter seu resultado enviesado. Por exemplo, no estudo do desfecho primário de eficácia, número de indivíduos que apresentaram pelo menos uma recidiva em 2 anos, foi em torno de 25% e 23% dos pacientes envolvidos nos grupos estudados desistiram do estudo e não se sabe se estes pacientes teriam recidiva da doença em 2 anos, desta forma, dobraria do número de recidivas e o efeito de eficácia desapareceria.

A avaliação da qualidade de vida relacionada a saúde no questionário SF-36, mostra que apesar da não diferença estatística no componente mental, a qualidade de vida tem uma tendência a ser melhor nos pacientes que fizeram uso do placebo. Na comparação com o grupo de acetato de glatirâmer não foi encontrado diferença estatisticamente significativa.

Apesar do benefício e da leve diferença encontrada entre os efeitos adversos, que foi maior no início do tratamento e diminuiu ao longo do estudo, dois efeitos adversos importantes, leucopenia e linfopenia, que foram ligados diretamente ao fumarato de dimetila além de um risco aumentado para leucoencefalopatia progressiva multifocal, observação já realizada pela agência reguladora dos Estados Unidos da América, a Food and Drugs Administration (FDA).

Análise mais minuciosa dos dados de efeitos adversos mostram que a taxa de efeitos adversos relacionados ao sistema gastrointestinal (dor abdominal, náusea, vômito e diarreia) levam a uma maior chance de desistência do uso do fumarato de dimetila.

Desta forma, esta revisão da Cochrane, de 2015(15), que mostra qualidade metodológica boa em primeira análise, conclui que há evidência moderada para o benefício do fumarato de dimetila para o tratamento da EM, recomendando a menor dose, 240mg duas vezes ao dia, justamente a que está recomendada em bula, dada a eficácia similar à dose mais alta e aos efeitos adversos envolvidos com o uso da posologia 3 vezes ao dia. No entanto, a dúvida da população envolvida no estudo, e a quantidade de perda significativa ao longo do estudo, torna os resultados de ambos os estudos com significativo grau de incerteza da magnitude da eficácia encontrada.

2- Estudo Hutchinson e col., 2014 (18)



O estudo de Hutchinson e col., 2014(18) é uma revisão sistemática sobre a eficácia e segurança do fumarato de dimetila (FDM) em comparação com outras terapias modificadoras da doença (DMTs) para o tratamento dos sintomas da EMRR. O estudo representa uma síntese de dados de ECRs, comparando indiretamente a eficácia e segurança do FDM com as outras alternativas terapêuticas disponíveis. Foram incluídos como comparadores do FDM as seguintes DMT: IFN- β , GLA, fingolimode, natalizumabe e teriflunomida. Apenas tratamentos aprovados nos EUA foram incluídos no estudo.

Os dados incluídos na comparação mista de tratamento (CMT) são relativos aos desfechos de eficácia, como a taxa anual de recidivas e a progressão da incapacidade sustentada. Além disso, foram avaliados os EAs mais comuns e a taxa de descontinuação.

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

Resultados: Somente serão descritos os resultados que são de interesses deste documento, comparação do fumarato de dimetila vs betainfereferonas ou acetato de glatirâmer.

Fumarato de dimetila (FDM) vs Placebo

Na análise indireta dos tratamentos disponíveis para EMRR na comparação de FDM vs. INF- β , foi observado que o tratamento com 240 mg de FDM duas vezes ao dia foi capaz de reduzir significativamente a taxa anual de recidivas (desfecho primário mais frequente), em comparação com o tratamento com IFN- β (várias dosagens) (RR: 0,76 [IC95% 0,64 a 0,90]).

Em relação à progressão da incapacidade, o tratamento com 240mg duas vezes ao dia de FDM não alcançou diferença com significância estatística, HR: 0,82 [IC95% 0,55 a 1,22].

Os EAs mais frequentes no tratamento com FDM foram: dor abdominal (5,14%), diarreia (7,62%) e rubor (19,97%). Esses EAs foram mais frequentes em pacientes tratados com FDM do que naqueles tratados com qualquer um dos medicamentos de primeira escolha.

Fumarato de dimetila (FDM) vs glatirâmer (GLA)

O tratamento com 240 mg de FDM duas vezes por dia foi capaz de reduzir significativamente a taxa anual de recidivas, em comparação com o tratamento com 20 mg/dia



de GLA, RR 0,79 [IC95% 0,67 a 0,95]. Para a progressão da incapacidade, não houve significância estatística, HR: 0,76 [IC95% 0,51 a 1,13].

A avaliação da segurança indicou que o FDM apresentou mais relatos de cefaleia, gripe, aumento de ALT e leucopenia do que o tratamento com GLA. Por outro lado, houve menos relatos de depressão e, coerentemente com a via de administração, menos reações no local da injeção pelos pacientes tratados com FDM, comparativamente com os tratados com GLA

Limitações: Esta revisão é um estudo de comparação indireta e ela deve ser utilizada como suporte para levantar hipóteses para estudos de comparação direta, já que não promove o mesmo nível de evidência que os ensaios clínicos. Assim, estudos “head-to-head” ainda devem ser feitos para confirmar os achados desta revisão de comparação indireta.

Pontos de discussão conhecidos sobre comparação indireta estão presentes nesta revisão. O primeiro ponto observado é a diferença entre a metodologia dos estudos incluídos, como a população envolvida nos estudos não ser de pacientes obrigatoriamente falhados a primeira linha de tratamento. Outro ponto relevante é o tempo e método de verificação dos eventos ao longo do acompanhamento. Além disso, os estudos utilizados nesta revisão cobrem período de tempo de acompanhamento diferente entre os estudos. Além disso, os dois únicos estudos, mesmos estudos incluídos na metanálise de Zhu e col., 2015, apresentam taxa de perda ao longo do estudo de aproximadamente 25%. Desta forma, apesar dos resultados do estudo apresentarem eficácia do fumarato de dimetila sobre a beta interferona e o glatiramer, há heterogeneidade elevada entre os estudos incluídos, fato este que deve ser levado em consideração na interpretação dos resultados em relação ao benefício do fumarato de dimetila sobre os tratamentos já estabelecidos (beta interferonas e acetato de glatiramer) e que apresentam mais dados de segurança em relação a tratamento mais novo.

>> **Estudos CONFIRM(16) e DEFINE(17):** são os dois ensaios clínicos randomizados que a revisão da Cochrane utilizou e já se encontram avaliados e meta-analisados e não serão descritos novamente de forma separada.

3 - Estudo Hutchinson e col., 2013(19)

Este estudo realizou uma análise de subgrupos do estudo CONFIRM(16) para averiguar se os efeitos benéficos do FDM na população geral são consistentes nos subgrupos de pacientes



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

RESULTADOS: OS AUTORES CONCLUÍRAM QUE PARA TODOS OS SUBGRUPOS ANALISADOS RESULTADOS DO ESTUDO CONFIRM SOBRE A POPULAÇÃO GERAL, INDEPENDENTE DO MANTIVERAME A FAVOR DO USO DO FUMARATO DE DIMETILA,

Tabela 2.

TABELA 2. RESULTADO DE REDUÇÃO DE SURTOS RELACIONADOS AOS SUBGRUPOS. HUTCHINSON E COL., 2013(19).



| Subgrupo | Taxa anual de recidivas (IC 95%) ^a | | | | Proporção estimada de pacientes com recidivas ^b (%) | | | |
|---|---|---------------------|---------------------|---------------------|--|-------------|-------------|-------------|
| | Placebo (n=363) | DMF | | GLA (n=350) | Placebo (n=363) | DMF | | GLA (n=350) |
| | | BID (n=359) | TID (n=345) | | | BID (n=359) | TID (n=345) | |
| ITT | 0,401 (0,329–0,488) | 0,224 (0,179–0,282) | 0,198 (0,156–0,252) | 0,286 (0,232–0,353) | 41,0 | 29,1 | 24,1 | 32,1 |
| Sexo | | | | | | | | |
| Masculino | 0,358 (0,245–0,522) | 0,204 (0,133–0,314) | 0,208 (0,131–0,330) | 0,213 (0,139–0,327) | 40,1 | 27,9 | 27,2 | 23,7 |
| Feminino | 0,404 (0,320–0,510) | 0,227 (0,173–0,297) | 0,194 (0,146–0,257) | 0,315 (0,248–0,400) | 41,4 | 29,6 | 22,9 | 35,8 |
| Idade (anos) | | | | | | | | |
| <40 | 0,528 (0,412–0,677) | 0,278 (0,211–0,368) | 0,176 (0,126–0,246) | 0,308 (0,235–0,403) | 48,2 | 31,1 | 22,4 | 31,6 |
| ≥40 | 0,265 (0,189–0,371) | 0,169 (0,115–0,248) | 0,230 (0,162–0,328) | 0,273 (0,196–0,381) | 30,5 | 26,3 | 26,1 | 33,0 |
| Surtos no ano anterior | | | | | | | | |
| ≤1 | 0,363 (0,284–0,465) | 0,187 (0,140–0,250) | 0,135 (0,096–0,190) | 0,242 (0,184–0,319) | 38,1 | 25,8 | 17,6 | 28,1 |
| ≥2 | 0,492 (0,356–0,680) | 0,326 (0,228–0,466) | 0,354 (0,253–0,495) | 0,394 (0,287–0,541) | 48,3 | 37,0 | 36,4 | 40,4 |
| Critério McDonald | | | | | | | | |
| 1 | 0,422 (0,341–0,524) | 0,232 (0,180–0,299) | 0,218 (0,167–0,285) | 0,303 (0,242–0,380) | 41,4 | 29,5 | 24,9 | 34,2 |
| 2,3, ou 4 | 0,334 (0,200–0,557) | 0,211 (0,124–0,360) | 0,136 (0,074–0,250) | 0,225 (0,127–0,399) | 38,6 | 27,2 | 20,3 | 21,2 |
| Tratamento prévio para EM | | | | | | | | |
| Não | 0,313 (0,233–0,419) | 0,201 (0,145–0,280) | 0,167 (0,118–0,238) | 0,242 (0,177–0,331) | 37,1 | 26,7 | 21,6 | 30,4 |
| Sim | 0,506 (0,390–0,658) | 0,236 (0,172–0,325) | 0,229 (0,164–0,319) | 0,327 (0,245–0,436) | 46,7 | 32,4 | 27,7 | 35,1 |
| Escore <i>baseline</i> EDSS | | | | | | | | |
| ≤2,0 | 0,380 (0,272–0,532) | 0,183 (0,125–0,268) | 0,128 (0,084–0,196) | 0,235 (0,166–0,334) | 37,4 | 24,2 | 16,3 | 26,2 |
| >2,0 | 0,444 (0,347–0,567) | 0,281 (0,212–0,374) | 0,278 (0,207–0,372) | 0,348 (0,268–0,453) | 44,1 | 32,9 | 30,7 | 37,0 |
| ≤3,5 | 0,397 (0,317–0,497) | 0,217 (0,168–0,280) | 0,184 (0,140–0,242) | 0,273 (0,216–0,346) | 39,5 | 27,4 | 20,9 | 30,5 |
| >3,5 | 0,466 (0,299–0,726) | 0,294 (0,172–0,503) | 0,338 (0,196–0,584) | 0,385 (0,239–0,618) | 47,7 | 37,4 | 41,8 | 40,5 |
| Coorte RM | 0,478 (0,360–0,636) | 0,238 (0,171–0,331) | 0,270 (0,195–0,372) | 0,348 (0,261–0,463) | 44,7 | 29,9 | 28,3 | 31,9 |
| Volume da lesão T2 <i>baseline</i>^c | | | | | | | | |
| ≤mediana | 0,408 (0,257–0,646) | 0,204 (0,121–0,343) | 0,258 (0,158–0,421) | 0,300 (0,192–0,467) | 37,2 | 26,5 | 23,9 | 25,4 |
| >mediana | 0,538 (0,367–0,790) | 0,268 (0,170–0,422) | 0,299 (0,191–0,467) | 0,389 (0,264–0,575) | 51,3 | 33,0 | 34,3 | 38,5 |
| Lesão GD + <i>baseline</i>^c | | | | | | | | |
| Ausente | 0,471 (0,315–0,703) | 0,241 (0,151–0,387) | 0,254 (0,159–0,405) | 0,331 (0,223–0,492) | 45,3 | 29,5 | 25,7 | 29,7 |
| Presente | 0,456 (0,299–0,696) | 0,223 (0,139–0,359) | 0,277 (0,174–0,440) | 0,348 (0,229–0,530) | 42,4 | 30,7 | 33,0 | 34,6 |

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



Limitações: O próprio desenho do estudo já é uma limitação dos resultados, pois a divisão de subgrupos não planejada pelo estudo inicial coloca em questão a análise exploratória dos dados. Além disso, o estudo contém análise simplificada dos subgrupos sem nenhuma tentativa de análise de confundidores e interações entre as características estudadas. Apesar de tudo, os resultados da análise de subgrupos mantiveram os resultados do estudo original.

4- Estudo Kita e col., 2013(20)

Este estudo é uma análise da qualidade de vida relacionada a saúde(QV), que utilizou o estudo CONFIRM(16). Os instrumentos utilizados para avaliação da QV foram os questionários SF-36 (em 1.343 pacientes) e o EuroQol 5D (EQ-5D, em 1.363 pacientes). A escala visual analógica (EVA) foi usada em 1.387 pacientes para analisar a impressão do paciente sobre o tratamento.

Resultados: Ao final dos 2 anos do estudo CONFIRM, os pacientes tratados com FDM relataram pontuações do Componente físico do questionário SF-36 (PCS) mais elevados, indicando uma melhor função física. Alterações desde o início até 2 anos foram estatisticamente significativa vs. placebo com o uso do fumarato de dimetila duas vezes por dia, $p= 0,022$ e para o acetato de glatirâmer (GLA), $p= 0,026$. Não houve uma melhoria, estatisticamente significante, na pontuação do questionário SF-36 componente mental (MCS) nos grupos de tratamento ativo vs. Placebo.

No questionário EQ-5D, as pontuações do Índice EQ-5D (EVA – EQ-5D) em todos os quatro grupos de tratamento manteve-se estável durante todo o estudo.

Limitações: Os dados apresentados por este estudo do questionário SF-36, estão em duplicidade com o estudo original, apenas uma análise exploratória dos componentes e pontos de corte aleatórios foram utilizados para mostrar diferenças entre os grupos analisados. Em contradição, os resultados do questionário EQ-5D que estão apresentados neste estudo, tornam o estudo original com viés de relato seletivo de resultados, já que os dados do EQ-5D não foram publicados em conjunto ao estudo original CONFIRM(16).

5- Estudo Miller e col., 2015(21)

Miller e colaboradores relataram os efeitos do FDM na RM de lesões cerebrais observadas no estudo CONFIRM(16). Análises terciárias foram conduzidas para avaliar a atrofia cerebral, e razão de transferência de magnetização (RTM) de pacientes com EMRR.



Resultados: Comparado com o placebo, FDM duas vezes ao dia e três vezes ao dia reduziram o número médio de novas lesões hiperintensas em T2 durante 2 anos em 71% e 73%, respectivamente (ambos $p < 0,0001$). O FDM também reduziu o número médio de lesões hipointensas em T1 não intensificadas em 57% para duas vezes ao dia ($p < 0,0001$) e 65% para três vezes ao dia ($p < 0,0001$), com redução relativa de 41% ($p = 0,0030$) e 60% ($p < 0,0001$) no primeiro ano, e 70% e 71% (ambos $p < 0,0001$) no segundo ano, respectivamente. Lesões intensificadas por gadolínio foram significativamente reduzidas com FDM em 6 meses, com uma redução relativa de 81% (duas vezes ao dia) e 69% (Três vezes ao dia) comparado ao placebo ($p < 0,0001$ para ambas as comparações).

Embora o estudo não tenha sido desenhado para avaliar a superioridade ou a não-inferioridade de FDM sobre GLA, reduções no número de lesões durante 2 anos, quando comparado ao placebo, foram numericamente melhor em ambos os grupos do FDM do que no grupo GLA. Comparações diretas (*post hoc*) do efeito relativo de FDM duas vezes ao dia ou três vezes ao diavs. GLA produziu uma razão de taxas de 0,64 (IC 95% 0,46 a 0,88; $p = 0,0068$) e 0,59 (IC 95% 0,43 a 0,82; $p = 0,0017$), respectivamente, para novas lesões hiperintensas em T2, e 0,74 (IC 95% 0,52 a 1,04, $p = 0,0846$) e 0,59 (IC 95% 0,41 a 0,84, $p = 0,0033$) para novas lesões hipointensas em T1, respectivamente. Odds ratio para as lesões intensificadas por gadolínio foram de 0,71 (IC 95% 0,40 a 1,25) para duas vezes ao dia e 0,87 (IC 95% 0,50 a 1,52) para três vezes ao dia comparado com GLA.

Uma redução no volume da lesão hiperintensa em T2 foi observada no primeiro ano com o tratamento com FDM, e foi mantida durante o estudo ($p < 0,0001$ para todas as comparações vs. placebo). O aumento no volume das lesões hipointensas em T1 foi atenuado com FDM quando comparado ao placebo ($p = 0,0005$ para FDM duas vezes ao dia e $p = 0,0015$ para FDM três vezes ao diavs. placebo). O volume das lesões intensificadas por gadolínio também foi significativamente reduzido com FDM em comparação com placebo ($p < 0,0001$). Reduções na atrofia cerebral e mudanças no RTM com FDM não alcançaram diferenças significativas em comparação ao placebo.

Limitações: Parte dos resultados deste estudo estão em duplicata com o estudo original CONFIRM. Assim sendo, os dados que não foram publicados no estudo original torna o estudo original com viés de relato seletivo de resultados, e torna este estudo exploratório dos resultados da imagem de Ressonância Magnética (RM) dos indivíduos que participaram do



estudo CONFIRM. Mas a limitação mais grave, já apontada na metanálise que envolveu o estudo original é o número reduzido de imagens de RM que o estudo detém ao final do estudo para comparação com a situação inicial e aos dois anos de tratamento.

6 – Estudo Bar-OR e col., 2013(22)

O estudo de de Bar-Or e col. é uma análise de subgrupos do estudo DEFINE(17). Os subgrupos do estudo foram: gênero, idade no baseline, número de surtos no ano anterior ao tratamento, critérios de McDonald, tratamento prévio com qualquer medicamento para EM, escore de EDSS e, ainda, aspectos da coorte MRI, com achados de imagem compatíveis com EM.

Resultados: A proporção de pacientes com recidivas em dois anos, em ambos os regimes de FDM reduziram a proporção de pacientes com recidivas em dois anos quando comparado ao placebo em todos os subgrupos avaliados, incluindo histórico de tratamento. Os efeitos de FDM para a taxa anualizada de recidivas foi, de modo geral, similar ao observado para a proporção de pacientes com recidivas em dois anos, com reduções nas taxas quando comparado ao placebo em todos os subgrupos de pacientes para ambos os regimes de tratamento.

Limitações: O estudo contém análise simplificada dos subgrupos sem nenhuma tentativa de análise de confundidores e interações entre as características estudadas. Além disso, o desenho do estudo torna-se a sua própria limitação dos resultados, pois a divisão de subgrupos não planejada pelo estudo inicial coloca em questão a análise exploratória dos dados do estudo DEFINE(17).

7 – Estudo Kappos e col., 2014(23)

O estudo de Kappos et al. avaliou o impacto da administração de FDM na QV de pacientes com EMRR, 2 anos após o início da intervenção realizada em ensaio clínico randomizado, duplo-cego, multicêntrico, de fase III (DEFINE study(17)). A qualidade de vida relacionada a saúde (QV) dos pacientes foi avaliada por meio dos instrumentos dos questionários SF-36, EQ- 5D em 4 momentos: baseline, 24, 48 e 96 meses. O questionário EQ-5D inclui dois componentes: o sistema descritivo EQ-5D e uma escala visual analógica (EQ VAS). Foi também administrada a escala visual analógica para o bem-estar global (EVABEG), no baseline e 12 semanas depois.



Resultados: Após 2 anos do início da intervenção, foi observado que pacientes que receberam o tratamento reportaram escores mais altos no SF-36 que o grupo placebo, que obteve redução dos escores ao longo desse tempo. O componente físico do SF-36 foi significativamente maior no grupo FDM duas vezes ao dia em todas as medições e no grupo FDM três vezes ao dia em 48 e 96 semanas, quando comparados com o placebo. As medições do componente mental desse questionário demonstraram valores mais altos para duas vezes ao dia em 48 semanas e para três vezes ao dia em 96. A proporção de pacientes que obteve melhora clínica representada por aumento de 5 ou mais pontos no SF-36 foi maior nos grupos tratados com FDM. Os resultados da administração da EVABEG demonstraram que pacientes tratados desenvolveram uma significativa sensação de bem-estar quando comparados ao grupo placebo. A média de alteração desde o baseline foi significativamente maior no grupo FDM TRÊS VEZES AO DIA em 12, 24, 36, 60, 72, 84 e 96 semanas. Já no grupo FDM DUAS VEZES AO DIA, essas alterações foram mais expressivas em 24, 60, 84 e 96 semanas.

Em ambos os questionários EQ-5D e EQ VAS foi observada uma melhora significativa na percepção do estado de saúde por parte dos pacientes, nos grupos tratados, em comparação ao placebo. Mobilidade e atividades usuais foram as dimensões do EQ-5D que obtiveram maior diferença entre pacientes tratados e o grupo placebo, de forma que duas vezes ao dia e três vezes ao dia apresentaram melhores resultados.

Limitações: Os resultados deste estudo são frutos do ensaio clínico DEFINE que analisou os questionários de qualidade de vida, SF-36 e EQ-5D. Único fator que causa estranheza é porque os dados de qualidade de vida foram publicados quase dois anos da publicação original.

8 - Estudo Arnold e col., 2014(24)

Arnold e col. realizaram um estudo para avaliar as mudanças na densidade de mielina de pacientes com EM tratados com FDM. A razão de transferência magnética (RTM) do cérebro foi analisada em um subgrupo de pacientes do estudo DEFINE(17) pelo exame de RM por avaliadores independentes, de forma cega. A coorte de exames de RM que foram coletados do estudo DEFINE consistiu de 540 pacientes, dos quais 448 (83%) tiveram a RTM avaliada, e 392 (73%) a RTM foi avaliada no baseline e após o estudo. Para os 448 pacientes, as características da RTM no baseline foram similares entre os grupos de tratamento.

Após 2 anos, houve uma redução percentual média de 0,386% na mediana da RTM do cérebro



para o grupo placebo, indicando uma diminuição da densidade de mielina. Em comparação, houveram aumentos percentuais médios de 0,129% para FDM duas vezes ao dia e 0,096% para FDM três vezes ao dia, com uma melhora significativa em relação ao placebo ($p=0,0027$ e $p=0,0051$, respectivamente), sugerindo um aumento na densidade de mielina. Resultados similares foram obtidos na análise da mediana da RTM nas alterações da densidade da mielina em tecido cerebral normal. A redução percentual média para o grupo placebo foi de 0,392% comparado com um aumento percentual de 0,190% para FDM duas vezes ao dia e 0,115% para FDM três vezes ao dia ($p=0,006$ e $p=0,0029$, respectivamente).

A análise *post-hoc* dos dados de pacientes com nenhuma lesão em T2 nova ou crescente ($n=147$) mostrou uma redução percentual na RTM de 0,379% no grupo placebo, comparado com um aumento percentual médio de 0,286% para o grupo FDM duas vezes ao dia e 0,170% para o grupo FDM três vezes ao dia ($p=0,0293$ e $p=0,0538$, respectivamente). Em pacientes com nenhuma recidiva ($n=238$), a redução percentual média do baseline a 2 anos de estudo foi de 0,347% no grupo placebo comparado com um aumento percentual médio de 0,232% e 0,096% para os grupos FDM duas vezes ao dia e FDM três vezes ao dia, respectivamente ($p=0,0187$ e $p=0,0869$, respectivamente). Nenhum efeito do tratamento no volume das lesões GD+ avaliado através da RTM foi observado.

Limitações: O estudo apresenta alta taxa de perdas de pacientes que fizeram o exame de RM, fazendo com que os resultados tenham grau de incerteza elevado. Além disso, a magnitude das mudanças são menores que 1%, deixando dúvida quanto a validade clínica deste tipo de desfecho.

Os estudos , Hutchinson e col (2013), Kita e col. (2013) e Miller e col.(2015) são estudos post-hoc do ensaio clínico CONFIRM e os estudos, Bar-Or e col.(2013), Kappos e col.(2014) e Arnold e col.(2014) são estudos post-hoc do ensaio clínico DEFINE com dados que apresentam resultados em relação ao grupo placebo e que tem o problema de perda ao longo do seguimento ainda mais exacerbado nestes desfechos avaliados.

Além da análise dos estudos apresentados pelo demandante, a Secretaria-Executiva da CONITEC considerou relevante a realização de nova busca na literatura por artigos científicos, com o objetivo de localizar evidências complementares sobre o tema. A estratégia de busca realizada foi baseada nos critérios estabelecidos no PICO (.



Tabela 1).

Logo, com base nos critérios de inclusão descritos, na estratégia de busca e nas referências dos artigos selecionados, nenhum estudo adicional foi incluído neste relatório.

Os resultados da análise de evidência mostram que o fumarato de dimetila é eficaz em relação ao grupo placebo, mas que a magnitude do efeito pode estar enviesado pelo elevado número de perdas que os estudos apresentaram. No entanto, não há evidências suficientes que mostrem que o fumarato de dimetila é superior ao uso do imunomoduladores, no cenário apresentado para a incorporação, pois há somente um estudo de comparação indireta com heterogeneidade elevada, que coloca grau de incerteza elevada em relação a superioridade do fumarato de dimetila em relação aos imunomoduladores.

4.2. Avaliação Econômica

A população-alvo incluída nesta avaliação econômica reflete aquela presente na indicação de bula do fumarato de dimetila, baseada nas populações incluídas nos estudos DEFINE(17) e CONFIRM(16). A Tabela 29 apresenta a distribuição de pacientes de acordo com a pontuação EDSS

TABELA 3. DISTRIBUIÇÃO DE PACIENTES POR PONTUAÇÃO EDSS NO MODELO.

| Pontuação EDSS | Percentual de indivíduos em cada estado de EDSS | Distribuição utilizada no modelo |
|----------------|---|----------------------------------|
| 0 | 5% | Dirchlet |
| 1 | 8% | Dirchlet |
| 2 | 34% | Dirchlet |
| 3 | 23% | Dirchlet |
| 4 | 21% | Dirchlet |
| 5 | 9% | Dirchlet |

EDSS: expanded disability status scale

A simulação compreendeu 12 cenários, de acordo com as possíveis sequências de tratamento preconizadas no PCDT de EM, sendo eles:



- Cenário 1a e 1b: IFN- β 22-FIN e IFN- β 22-NTZ – Compreende o tratamento iniciado, após falha da primeira linha de tratamento, com IFN- β 22, seguido de FIN ou NTZ.
- Cenário 2a e 2b: IFN- β 44-FIN e IFN- β 44-NTZ – Inicia-se o tratamento, após falha da primeira linha, com IFN- β 44, seguido de FIN ou NTZ.
- Cenário 3a e 3b: IFN- β 30-FIN e IFN- β 30-NTZ – Inicia-se o tratamento, após falha da primeira linha, com IFN- β 30, seguido de FIN ou NTZ.
- Cenário 4a e 4b: IFN-1b-FIN e IFN-1b-NTZ – Inicia-se o tratamento, após falha da primeira linha, com IFN-1b, seguido de FIN ou NTZ.
- Cenário 5a e 5b: GLA-FIN e GLA-NTZ – Inicia-se o tratamento, após falha da primeira linha, com GLA, seguido de FIN ou NTZ.
- Cenário 6a e 6b: FDM-FIN e FDM-NTZ – Inicia-se o tratamento, após falha da primeira linha, com FDM, seguido de FIN ou NTZ.

O modelo matemático utilizado para os cálculos emprega a metodologia de simulações de Monte Carlo de primeira ordem (microsimulações), onde foram aplicadas variáveis rastreadoras (do inglês *tracker variables*) que sinalizavam uma possível necessidade de alternância entre os tratamentos. A alternância entre as terapias foi determinada de acordo com as diretrizes de tempo de tratamento preconizadas no atual PCDT de EM, sendo o incremento (evolução) de 1 ou mais pontos na escala EDSS o fator que identifica a necessidade de troca de terapia nesta avaliação econômica.

As características do estudo elaborado pelo demandante estão apresentadas no quadro abaixo:

QUADRO 1: CARACTERÍSTICAS DO ESTUDO DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA ELABORADO PELO DEMANDANTE

| PARÂMETRO | ESPECIFICAÇÃO | COMENTÁRIOS |
|---------------------------|------------------------------------|---|
| 1. Tipo de estudo | Estudo de custo-utilidade | Não parece adequado, pois seria necessário assumir superioridade do Fumarato de Dimetila. |
| 2. Tecnologia/intervenção | Fumarato de dimetila | Adequado |
| 3. Comparador | Interferonas beta e Glatiramer | Adequado |
| 4. População-alvo | Pacientes pós 1ª falha terapêutica | Os estudos apresentados |



| | | |
|--|--|---|
| | | como fonte de eficácia, não tem pacientes exclusivamente falhados aos imunomoduladores. |
| 5. Desfecho | Anos de vida ajustados pela qualidade de vida (QALY) | Já há tabelas das tarifas do Brasil para ajuste do QALY |
| 6. Horizonte temporal | 20 anos | Adequado |
| 7. Duração de cada ciclo | 1 ano | Deveria ser de 2 anos, já que os estudos parecem ter dados de 2 anos. |
| 8. Taxa de desconto | 5% | Adequado |
| 9. Perspectiva | SUS | Adequado |
| 10. Modelo | Modelo de microsimulação (Monte Carlo de 1ª ordem) | Causa estranheza, pois estudo de microsimulação necessita de entendimento das probabilidades individuais da coorte envolvida no modelo e não está claro as fontes destes dados |
| 11. Tipos de custos | Diretos | Adequado |
| 12. Quantidade anual dos medicamentos de acordo com a dose | 172,8g/ano (240mg 2 x dia) | Determinado pela bula (posologia) |
| 13. Busca por evidência | Cochrane/Medline/Embase/outros | Adequado |
| 14. Origem dos dados econômicos | Datasus/SIGTAP | Adequado |
| 15. Origem dos dados de efetividade | Metanálise/ECR/Observacionais | Adequado |
| 16. Razão de custo-efetividade incremental | R\$7.248,87 a 31.263.98 QALY | Diversos cenários foram simulados. Mas é necessário observar que a 2ª linha (Natalizumabe e Figolimoide) foram incluídos e são medicamentos de alto custo que na simulação de 20 anos pode diluir a RCEI. |
| 17. Análise de sensibilidade | Probabilística | Adequado |



| | | |
|--|-------------------------------------|--|
| 18. Resultado das análises de sensibilidade | R\$2.998,99 a 88.304,13 QALY | Diversos cenários foram simulados |
|--|-------------------------------------|--|

4.2.1.1 Risco relativo de progressão da doença:

As medidas de efeito (risco relativo) sobre a taxa de progressão da incapacidade da doença para cada comparador são apresentadas na Tabela 4. Estes riscos relativos foram aplicados sobre as probabilidades de transição entre os estados EDSS no modelo, apresentadas da seguinte maneira:

- Transições para estados de EDSS menores não sofrem efeito do risco relativo para progressão da incapacidade (a probabilidade de transição original para pacientes com EM é utilizada para essas transições sem influência dos efeitos dos tratamentos comparados).
- Transições para estados de EDSS maiores são multiplicados pelo risco relativo de progressão em cada um dos tratamentos comparados.
- A redução na probabilidade de progressão entre os estados de EDSS é somada a probabilidade de permanência no mesmo estado de saúde.

TABELA 4. RISCO RELATIVO PARA PROGRESSÃO DA INCAPACIDADE PARA OS COMPARADORES AVALIADOS.

| DMT | Risco Relativo (vs. Placebo) | Intervalo de Credibilidade | Distribuição | Fonte* |
|-----------------|------------------------------|----------------------------|--------------|--|
| IFN-β 22 | 0,75 | (0,49 – 1,16) | Log-Normal | Scottish Medicines Consortium, 2013 (68) |
| IFN-β 44 | 0,74 | (0,48 – 1,15) | Log-Normal | Scottish Medicines Consortium, 2013 (68) |
| IFN-β 30 | 0,75 | (0,49 – 1,16) | Log-Normal | Scottish Medicines Consortium, 2013 (68) |
| IFN-1b | 0,83 | (0,55 – 1,26) | Log-Normal | Scottish Medicines Consortium, 2013 (68) |
| GLA | 0,80 | (0,63 – 1,04) | Log-Normal | Scottish Medicines Consortium, 2013 (68) |
| DMF | 0,64 | (0,47 – 0,89) | Log-Normal | Scottish Medicines Consortium, 2013 (68) |
| NTZ | 0,60 | (0,43 – 0,84) | Log-Normal | Scottish Medicines Consortium, 2013 (68) |
| FIN | 0,81 | (0,63 – 1,04) | Log-Normal | Scottish Medicines Consortium, 2013 (68) |

DMT: terapia modificadora da doença; IFN-β 22: betainterferona 1a 22 mcg; IFN-β 44: betainterferona 1a 44 mcg; IFN-β 30: betainterferona 1a 30 mcg; IFN-1b: betainterferona 1b; GLA: acetato de glatirâmer; DMF: TECFIDERA® (dimetil fumarato); NTZ: natalizumabe; FIN: fingolimode.

* Dados de uma comparação de tratamentos mistos (MTC) apresentada pela Biogen em submissão ao NICE.

4.2.1.2 Reações adversas a medicamentos:



Na Tabela 5 estão apresentadas as taxas de eventos adversos graves por comparador na análise.

TABELA 5. TAXA DE REAÇÕES ADVERSAS GRAVES PARA OS COMPARADORES AVALIADOS.

| Evento Adverso Grave | DMF | IFN-β 22 | IFN-β 44 | IFN-β 30 | IFN-1b | GLA | NTZ | FIN |
|-----------------------------|------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|---------------|------------|------------|------------|
| Incidência Média | 21% | 32% | 33% | 25% | 31% | 19% | 18% | 14% |

IFN- β 22: betainterferona 1a 22 mcg; IFN- β 44: betainterferona 1a 44 mcg; IFN- β 30: betainterferona 1a 30 mcg, IFN-1b: betainterferona 1b; GLA: acetato de glatirâmer; DMF: TECFIDERA® (dimetil fumarato); NTZ: natalizumabe; FIN: fingolimode.

Para o risco de leucoencefalomiopatia multifocal progressiva (LEMP), a análise mais completa sobre mortalidade de LEMP relacionada ao tratamento com NTZ, com 212 casos confirmados de LEMP identificados globalmente, mostrou mortalidade de 22% entre os pacientes afetados, além disso 40% dos sobreviventes com dados sobre incapacidade disponíveis de pelo menos seis meses de seguimento, apresentavam incapacidade grave. No modelo, assumiu-se que todos os pacientes sobreviventes ao evento de LEMP (78%) progredirão imediatamente ao estado EDSS mais grave (8,5-9,0) e, portanto, acumulariam todos os custos e desutilidades atribuídas a este referido estado de saúde. Além disso, os dados foram retirados de estudos clínicos e dados de estudo pós-comercialização, ver Tabela 6.

TABELA 6. PROBABILIDADE ANUAL DA INCIDÊNCIA DE LEMP ASSOCIADA A NTZ.

| Duração do tratamento com natalizumabe | Probabilidade anual de LEMP |
|---|------------------------------------|
| 01 a 12 meses | 0,0003% |
| 13 a 24 meses | 0,0047% |
| 23 a 36 meses | 0,0161% |
| 37 a 48 meses | 0,0166% |
| 49 meses em diante | 0,0099% |

NTZ: natalizumabe; LEMP: leucoencefalopatia multifocal progressiva.

4.2.1.3 Taxa anual de abandono à terapia:

As taxas anuais de abandono de terapia foram baseadas na análise de dados conjugados dos estudos dos medicamentos, baseados no número de drop-outs reportados pelos estudos pivotais e pela duração média do mesmo, Tabela 7.

TABELA 7. TAXA ANUAL DE ABANDONO DA TERAPIA.



| Evento Adverso Grave | DMF | IFN-β 22 | IFN-β 44 | IFN-β 30 | IFN-1b | GLA | NTZ | FIN |
|-----------------------------|------------|-----------------|-----------------|-----------------|---------------|------------|------------|------------|
| Taxa de abandono | 12,55% | 17,60% | 16,16% | 13,13% | 8,94% | 10,96% | 12,25% | 10,68% |

DMF: TECFIDERA® (dimetil fumarato); IFN-β 22: betainterferona 1a 22 mcg; IFN-β 44: betainterferona 1a 44 mcg; IFN-β 30: betainterferona 1a 30 mcg; IFN-1b: betainterferona 1b; GLA: acetato de glatirâmer; NTZ: natalizumabe; FIN: fingolimode.

4.2.1.4 Medidas de qualidade de vida em saúde:

Os dados de qualidade de vida foram obtidos através de análise de dados combinados (pooled results analysis) de todos os braços dos estudos DEFINE e CONFIRM, combinando-se as populações por pontuação EDSS e calculando-se a pontuação EQ-5D média para cada estado. O questionário EQ-5D foi aplicado a todos os pacientes que permaneceram no estudo nas semanas 1, 24, 48 e 96.

4.2.2 Quantificação e custeio de recursos

Os dados econômicos utilizados nas análises foram extraídos das fontes de dados do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS – SIGTAP (custos com recursos médicos) e de resoluções do Ministério da Saúde referente a aquisição de produtos para o tratamento da doença (custos de medicamentos). Os recursos principais empregados no tratamento da EM incluíram custos com medicamentos, tratamento de surtos da doença, reações adversas a medicamentos e acompanhamento do paciente (consultas médicas e exames de monitoramento).

4.2.2.1 Custos com medicamentos:

Considerando a perspectiva adotada na análise (SUS) para estabelecimento dos custos farmacêuticos mensais para cada fase da doença e linha de tratamento, foram utilizados dados de negociações do Ministério da Saúde com os respectivos laboratórios fabricantes dos comparadores incluídos na análise, extraídos das publicações do Diário Oficial, Tabela 8.

TABELA 8. CUSTOS COM OS MEDICAMENTOS COMPARADOS NA AVALIAÇÃO ECONÔMICA.



| DMT | Frequência de administração ao mês | Frequência de administração ao ano | Custo Unitário | Custo Anual | Custo Mensal | Diário Oficial da união |
|-----------------|------------------------------------|------------------------------------|----------------|---------------|--------------|-------------------------|
| IFN-β 30 | 4 | 52 | R\$ 446,20 | R\$ 23.202,40 | R\$ 1.784,80 | DOU3 – 19/03/2015 (72) |
| IFN-β 22 | 12 | 156 | R\$ 145,95 | R\$ 22.768,20 | R\$ 1.751,40 | DOU3 – 04/05/2015 (73) |
| IFN-β 44 | 12 | 156 | R\$ 164,79 | R\$ 25.707,24 | R\$ 1.977,48 | DOU3 – 04/05/2015 (73) |
| IFN-1b | 15 | 183 | R\$ 83,26 | R\$ 15.236,58 | R\$ 1.269,72 | DOU3 – 14/05/2015 (74) |
| GLA | 28 | 365 | R\$ 56,32 | R\$ 20.556,80 | R\$ 1.581,29 | DOU3 – 11/08/2015 (75) |
| NTZ | 1 | 13 | R\$ 2.254,01 | R\$ 29.302,13 | R\$ 2.441,84 | DOU3 – 29/05/2014 (76) |
| FIN | 28 | 365 | R\$ 58,06 | R\$ 21.191,90 | R\$ 1.625,68 | DOU3 – 31/12/2014 (77) |

DMT: terapia modificadora da doença; IFN-β 22: betainterferona 1a 22 mcg; IFN-β 44: betainterferona 1a 44 mcg; IFN-β 30: betainterferona 1a 30 mcg; IFN-1b: betainterferona 1b; GLA: acetato de glatirâmer; NTZ: natalizumabe; FIN: fingolimode.

O custo unitário do fumarato de dimetila considerado foi o preço proposto pelo fabricante para incorporação de R\$ 34,96 por comprimido de 240mg, resultando num custo total anual de R\$ 25.522,64, equivalente a um custo anual 10% superior ao de IFN-β 30 (AVONEX®).

4.2.2.2 Custos com tratamentos de surtos da doença:

O custo do tratamento do surto de esclerose múltipla considerado no modelo foi retirado do SIGTAP (código 03.03.04.028-9), correspondendo a um valor médio por AIH de R\$ 706,70 por evento. Além disso os custos com reações adversas podem ser vistas na Tabela 9. Estes valores foram calculados multiplicando a frequência da incidência de cada evento ao custo de tratamento do mesmo.

TABELA 9. CUSTO MÉDIO COM O MANEJO DE EVENTOS ADVERSOS POR COMPARADOR.



| | DMF | Betainterferonas | GLA | NTZ | FIN |
|---------------------------|------------|-------------------------|------------|------------|------------|
| Custo Médio de Tratamento | R\$ 23,83 | R\$ 322,87 | R\$ 147,41 | R\$ 152,57 | R\$ 50,34 |

DMF: TECFIDERA® (dimetil fumarato); GLA: acetato de glatirâmer; NTZ: natalizumabe; FIN: fingolimode.

4.2.2.4 Custos de acompanhamento do paciente com EMRR:

Os valores associados ao acompanhamento de pacientes com EMRR estão descritos na Tabela 10. Estes valores correspondem aos itens consumidos em cada ciclo do modelo. O valor anual de acompanhamento de pacientes com EM foi estimado em R\$ 882,44.

TABELA 10. CUSTOS DE ACOMPANHAMENTO DO PACIENTE COM EMRR.

| Itens (quantidade consumida no ciclo) | Custo | Código SIGTAP | Descrição |
|--|--------------|----------------------|---|
| Consulta médica (x6) | R\$ 10,00 | 03.01.01.007-2 | Consulta médica em atenção especializada |
| Hemograma completo (x6) | R\$ 4,11 | 02.02.02.038-0 | Hemograma completo |
| Ressonância magnética (x2) | R\$ 268,75 | 02.07.01.006-4 | Ressonância magnética de crânio |
| Fisioterapia (x12) | R\$ 21,69 | 03.01.07.012-1 | Tratamento intensivo de paciente em reabilitação física |

4.3. Modelagem

Resultados de custo e efetividade foram computados por indivíduo simulado a partir do tempo permanecido em cada estado de saúde do modelo, a incidência de recaída da doença, eventos adversos e no tratamento recebido. duas vezes ao dia Os resultados finais, tanto de custo, como de efetividade, foram expressos como o valor médio do total de simulações de primeira ordem executadas.

A progressão da incapacidade foi modelada de acordo com os estados de EDSS, uma escala ordinal que varia de 0 (exame neurológico normal) a 10 (morte por EM). Cada estado de saúde foi definido a partir de 1 ponto de incremento na escala de EDSS. A Figura 3 apresenta um esquema do modelo utilizado para conduzir a análise de custo-utilidade de tratamentos para a EMRR.

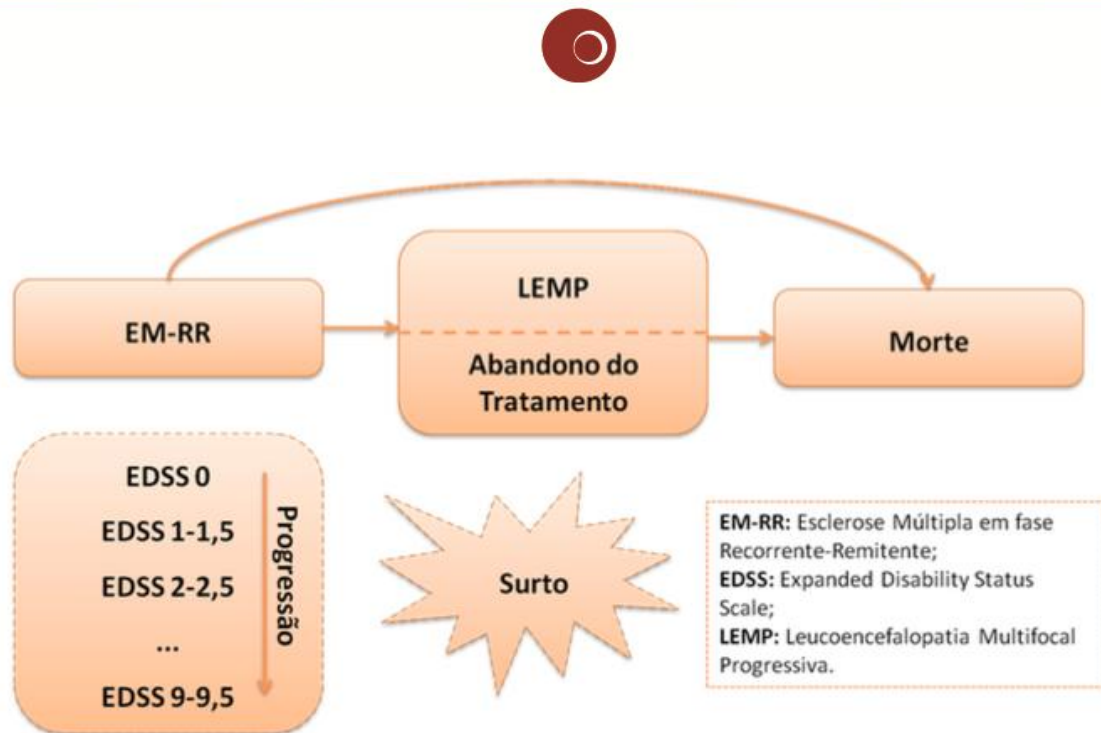


FIGURA 3. ESTRUTURA ESQUEMÁTICA DO MODELO DE CUSTO-UTILIDADE

O fluxo do modelo é baseado em três tipos de eventos centrais: a) progressão da incapacitação do paciente (de acordo com a evolução da pontuação edss); b) taxa de surtos anualizada e; c) mortalidade.

4.3.1 Taxas de progressão da incapacidade da doença:

As probabilidades de progressão da incapacidade da doença, são baseadas em dados de análise de resultados combinados dos braços placebo dos estudos DEFINE e CONFIRM até a pontuação EDSS 7. Dados do registro de pacientes com EM do London-Ontario Dataset, foram utilizados como material suplementar para se estimar as probabilidades de transição para pontuações EDSS maiores ou iguais a 8. A metodologia de cálculo desta matriz de transição foi definida na submissão do fumarato de dimetila ao NICE.

4.3.2 Taxa de surtos da doença:

As taxas de surto anualizadas foram definidas a partir da análise de dados combinados dos pacientes incluídos nos estudos DEFINE e CONFIRM, que documentaram a taxa de surtos anualizada de todos os pacientes nos 12 meses prévios à randomização. Dado que os critérios de inclusão do estudo limitavam os pacientes com EDSS de 0 a 5, as taxas de surto anualizadas para pontuações EDSS de 6 a 9 foram estimadas a partir do número de surtos por ano para cada pontuação EDSS obtidos através do UK MS Survey(25) e multiplicados pela taxa de surtos



por pessoa por ano publicados por Patzold e colaboradores(26) para se obter o número total de surtos por pontuação EDSS por ano. A taxa média de surtos por ano foi então obtida dividindo-se o número total de surtos por pontuação EDSS pelo número de pacientes em cada estado de acordo com o UK MS Survey(25). Os resultados deste algoritmo determinaram a taxa de surtos anualizada utilizada no modelo, conforme apresentado na **Erro! Fonte de referência não encontrada..**

4.3.3 Taxa de mortalidade

A taxa de mortalidade ajustada pela idade foi obtida através das tábuas de mortalidade do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística em 2013(27). Foi aplicado a essa taxa um parâmetro multiplicador de mortalidade atribuído a EM de acordo com a pontuação EDSS do paciente(28).

TABELA 11. MORTALIDADE POR PONTUAÇÃO EDSS.

| Pontuação EDSS | Multiplicados em Pokorski e colaboradores | Multiplicadores calculados |
|----------------|---|----------------------------|
| 0 | 1,6 | 1,00 |
| 1 | 1,6 | 1,30 |
| 2 | 1,6 | 1,60 |
| 3 | 1,6 | 1,68 |
| 4 | 1,84 | 1,76 |
| 5 | 1,84 | 1,84 |
| 6 | 1,84 | 2,77 |
| 7 | 1,84 | 3,57 |
| 8 | 4,4 | 4,44 |
| 9 | 4,4 | 5,31 |

EDSS: Expanded Disability Status Scale

Os multiplicadores apresentados em Pokorski e colaboradores segmentavam a doença em grau leve (EDSS 0-3), moderado (EDSS 4-7) e grave (EDSS 8-9) de acordo com faixas da pontuação EDSS. Para o cálculo utilizado no modelo, valores intermediários foram calculados a partir da interpolação dos valores apresentados no estudo mencionado.



4.4. Resultados

4.4.1 Resultados do caso-base

Os resultados do caso-base são descritos na Tabela 12 para as sequências seguidas NTZ e na Tabela 13 para as sequências seguidas de FIN. Todos os resultados incrementais e RCUI são definidos tendo como base o tratamento iniciado pelo fumarato de dimetila.

TABELA 12. RESULTADOS DO CASO-BASE (SEQUÊNCIAS SEGUIDAS DE NTZ).

| Sequência | Custo Total | QALY | Custo Incremental | Efetividade Incremental | RCUI (R\$ / QALY) |
|-----------|---------------|------|-------------------|-------------------------|-------------------|
| DMF | R\$151.058,33 | 6,60 | - | - | - |
| IFN-β 22 | R\$119.794,35 | 6,10 | R\$31.263,98 | 0,5 | R\$62.527,96 |
| IFN-β 44 | R\$135.341,05 | 6,23 | R\$15.717,28 | 0,37 | R\$42.479,14 |
| IFN-β 30 | R\$143.809,46 | 6,19 | R\$7.248,87 | 0,41 | R\$17.680,17 |
| IFN-1b | R\$132.679,90 | 6,48 | R\$18.378,43 | 0,12 | R\$153.153,58 |
| GLA | R\$142.974,55 | 6,44 | R\$8.083,78 | 0,16 | R\$50.523,63 |

DMF: TECFIDERA® (dimetil fumarato); IFN-β 22: betainterferona 1a 22 mcg; IFN-β 44: betainterferona 1a 44 mcg; IFN-β 30: betainterferona 1a 30 mcg; IFN-1b: betainterferona 1b; GLA: acetato de glatirâmer; FIN: fingolimode; RCUI: Razão de Custo-utilizada incremental; QALY: quality adjusted life years.

TABELA 13. RESULTADOS DO CASO-BASE (SEQUÊNCIAS SEGUIDAS DE FIN)

| Sequência | Custo Total | QALY | Custo Incremental | Efetividade Incremental | RCUI (R\$ / QALY) |
|-----------|---------------|------|-------------------|-------------------------|-------------------|
| DMF | R\$144.510,63 | 6,55 | - | - | - |
| IFN-β 22 | R\$113.823,00 | 6,06 | R\$30.687,63 | 0,49 | R\$62.627,82 |
| IFN-β 44 | R\$129.092,87 | 6,18 | R\$15.417,76 | 0,37 | R\$41.669,62 |
| IFN-β 30 | R\$136.474,07 | 6,13 | R\$8.036,56 | 0,42 | R\$19.134,67 |
| IFN-1b | R\$122.857,34 | 6,40 | R\$21.653,29 | 0,15 | R\$144.355,27 |
| GLA | R\$134.621,22 | 6,38 | R\$9.889,41 | 0,17 | R\$58.173,00 |

DMF: TECFIDERA® (dimetil fumarato); IFN-β 22: betainterferona 1a 22 mcg; IFN-β 44: betainterferona 1a 44 mcg; IFN-β 30: betainterferona 1a 30 mcg; IFN-1b: betainterferona 1b; GLA: acetato de glatirâmer; FIN: fingolimode; RCUI: Razão de Custo-utilizada incremental; QALY: quality adjusted life years.

Independentemente da terceira linha de tratamento utilizada, a sequência de menor custo, foi aquela iniciada por IFN-β 22, apresentando custo total de R\$ 119.794,35 para a sequência com natalizumabe e R\$ 113.823,00 para a sequência com fingolimode. As sequências iniciadas por FDM apresentaram maior custo em relação às demais alternativas terapêuticas, porém apresentaram também maior QALY total no horizonte de tempo da análise. As sequências com menor QALY foram aquelas iniciadas por IFN-β 22



(aproximadamente 6,1 QALY). A Figura 4. Gráfico de custo-utilidade das opções de tratamento analisadas. apresenta o gráfico de custo- utilidade das opções de tratamento analisadas.

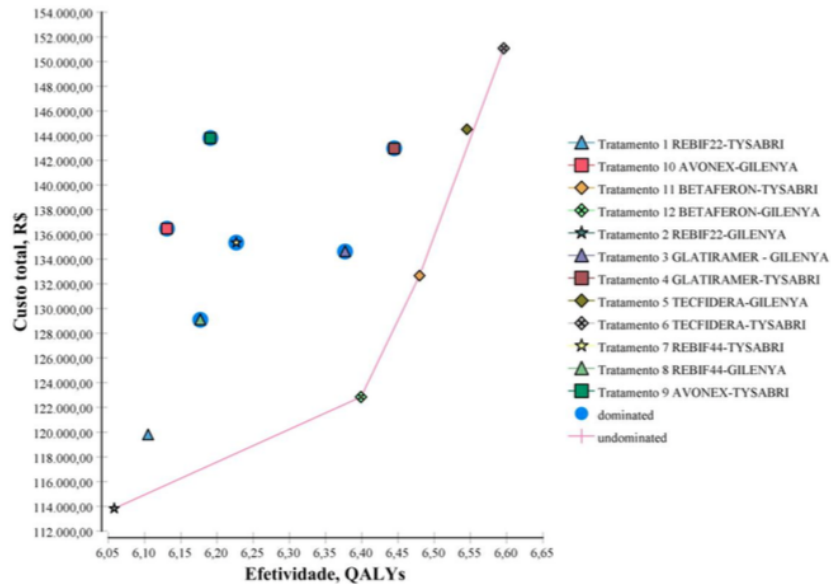


FIGURA 4. GRÁFICO DE CUSTO-UTILIDADE DAS OPÇÕES DE TRATAMENTO ANALISADAS.

4.5. Análise de sensibilidade

4.5.1 Análise de sensibilidade probabilística

ANÁLISES DE SENSIBILIDADE MULTIVARIADAS FORAM UTILIZADAS PARA DETERMINAR O INCERTEZA AO REDOR DOS RESULTADOS DO CASO-BASE. AO MODELO FORAM APLICADAS MONTE CARLO DE 1ª E 2ª ORDEM (MICROSSIMULAÇÃO E PROBABILÍSTICA, SE 1.000 ITERAÇÕES RANDÔMICAS DE DISTRIBUIÇÕES EM SUBSTITUIÇÃO A VALORES “PASSAGENS” (DO INGLÊS RUNS) DE 1.000 INDIVÍDUOS SIMULADOS ATRAVÉS DOS BRAÇOS DISTRIBUIÇÕES UTILIZADAS AOS PARÂMETROS PRINCIPAIS DO MODELO SÃO DESCRITAS NA



Tabela 14.

TABELA 14. DISTRIBUIÇÕES UTILIZADAS NOS PARÂMETROS PRINCIPAIS DO MODELO



| Nome | Tipo | Descrição | Média | Desvio padrão |
|------------------------------|-----------|--|----------------------|---------------|
| dist_rr_surto_GA | LogNormal | Distribuição para risco relativo de surto com GLA | ln(0,65) | 0,1 |
| dist_rr_surto_TYS | LogNormal | Distribuição para risco relativo de surto com NTZ | ln(0,34) | 0,2 |
| dist_rr_progressao_GA | LogNormal | Distribuição para risco relativo de progressão da doença com GLA | ln(0,8) | 0,3 |
| dist_rr_progressao_TYS | LogNormal | Distribuição para risco relativo de progressão da doença com NTZ | ln(0,6) | 0,3 |
| dist_estados_inicias_edss | Dirchlet | Distribuição para os estados de EDSS iniciais no modelo | List(5;8;34;23;21;9) | |
| dist_idade | Normal | Distribuição para média de idade de pacientes no início do modelo | 37,8 | 9,2 |
| dist_rr_surto_TEC | LogNormal | Distribuição para risco relativo de surto com TECFIDERA® (dimetil fumarato) | ln(0,53) | 0,2 |
| dist_rr_surto_GIL | LogNormal | Distribuição para risco relativo de surto com FIN | ln(0,45) | 0,2 |
| dist_rr_progressao_TEC | LogNormal | Distribuição para risco relativo de progressão da doença com TECFIDERA® (dimetil fumarato) | ln(0,64) | 0,3 |
| dist_rr_progressao_GIL | LogNormal | Distribuição para risco relativo de progressão da doença com FIN | ln(0,81) | 0,3 |
| dist_rr_progressao_REBIF22 | LogNormal | Distribuição para risco relativo de progressão da doença com IFN-β 22 | ln(0,75) | 0,4 |
| dist_rr_progressao_REBIF44 | LogNormal | Distribuição para risco relativo de progressão da doença com IFN-β 44 | ln(0,74) | 0,4 |
| dist_rr_progressao_AVONEX | LogNormal | Distribuição para risco relativo de progressão da doença com IFN-β 30 | ln(0,75) | 0,4 |
| rr_dist_progressao_BETAFERON | LogNormal | Distribuição para risco relativo de progressão da doença com IFN-1b | ln(0,83) | 0,4 |
| dist_rr_surto_REBIF22 | LogNormal | Distribuição para risco relativo de surto com IFN-β 22 | ln(0,72) | 0,1 |
| dist_rr_surto_REBIF44 | LogNormal | Distribuição para risco relativo de surto com IFN-β 44 | ln(0,67) | 0,1 |
| dist_rr_surto_AVONEX | LogNormal | Distribuição para risco relativo de surto com IFN-β 30 | ln(0,78) | 0,1 |
| dist_rr_surto_BETAFERON | LogNormal | Distribuição para risco relativo de surto com IFN-1b | ln(0,67) | 0,1 |

Os parâmetros estatísticos das simulações de Monte Carlo para custo e efetividade estão apresentadas na Tabela 15 e Tabela 16 para as sequências contendo natalizumabe e fingolimode, respectivamente.

TABELA 15. RESULTADOS DAS ANÁLISES DE SENSIBILIDADE PROBABILÍSTICAS (SEQUÊNCIAS TERMINADAS EM NTZ).



| | DMF | IFN-β 22 | IFN-β 44 | IFN-β 30 | IFN-1b | GLA |
|----------------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| Custo total | R\$149.722 | R\$118.744 | R\$134.236 | R\$142.472 | R\$131.079 | R\$141.430 |
| Desvio Padrão | R\$5.154 | R\$4.133 | R\$4.529 | R\$5.015 | R\$4.943 | R\$5.079 |
| Efetividade | 6,55 | 6,06 | 6,18 | 6,14 | 6,43 | 6,40 |
| Desvio padrão | 0,30 | 0,28 | 0,28 | 0,28 | 0,30 | 0,29 |

DMF: TECFIDERA® (dimetil fumarato); IFN-β 22: betainterferona 1a 22 mcg; IFN-β 44: betainterferona 1a 44 mcg; IFN-β 30: betainterferona 1a 30 mcg; IFN-1b: betainterferona 1b; GLA: acetato de glatirâmer; NTZ: natalizumabe.

TABELA 16. RESULTADOS DAS ANÁLISES DE SENSIBILIDADE PROBABILÍSTICAS (SEQUÊNCIAS TERMINADAS EM FIN).

| | DMF | IFN-β 22 | IFN-β 44 | IFN-β 30 | IFN-1b | GLA |
|----------------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| Custo total | R\$143.469 | R\$113.006 | R\$128.196 | R\$135.395 | R\$121.612 | R\$133.436 |
| Desvio Padrão | R\$4.934 | R\$3.848 | R\$4.297 | R\$4.791 | R\$4.542 | R\$4.772 |
| Efetividade | 6,50 | 6,01 | 6,13 | 6,08 | 6,36 | 6,34 |
| Desvio padrão | 0,30 | 0,28 | 0,28 | 0,28 | 0,30 | 0,29 |

DMF: TECFIDERA® (dimetil fumarato); IFN-β 22: betainterferona 1a 22 mcg; IFN-β 44: betainterferona 1a 44 mcg; IFN-β 30: betainterferona 1a 30 mcg; IFN-1b: betainterferona 1b; GLA: acetato de glatirâmer; FIN: fingolimode.

A Figura 5, Erro! Fonte de referência não encontrada., B

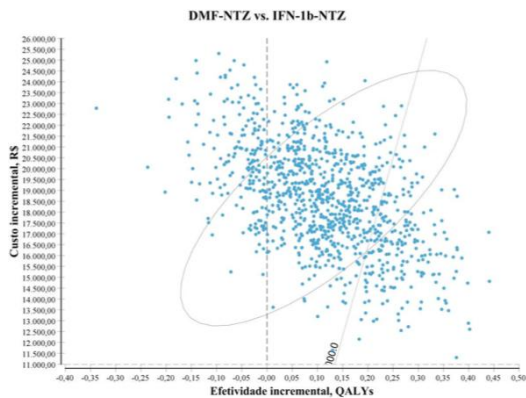


Figura 6, Erro! Fonte de referência não encontrada.,

Figura 7, apresentam os resultados incrementais para as sequências terminadas em NTZ, enquanto a Erro! Fonte de referência não encontrada., Figura 8, Erro! Fonte de referência não encontrada., Figura 9 e Erro! Fonte de referência não encontrada. apresentam os resultados para as sequências terminadas em FIN.

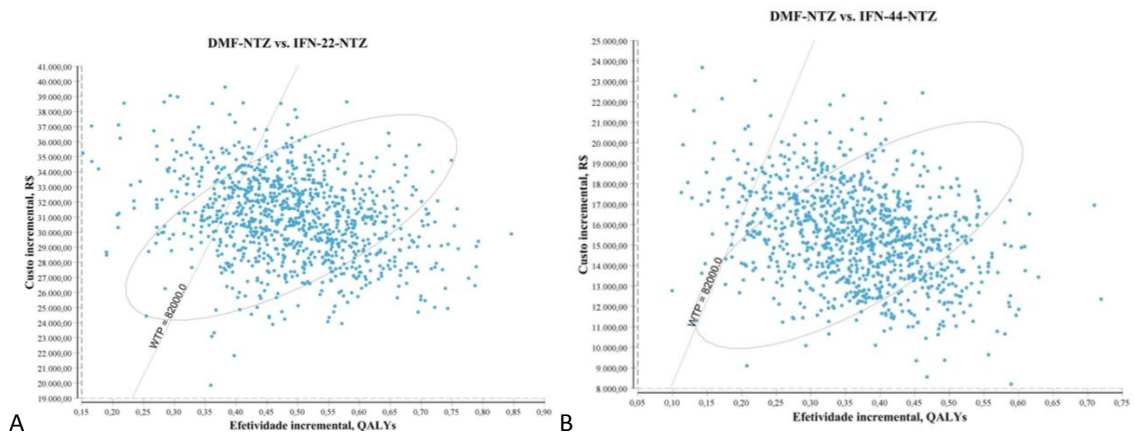


FIGURA 5. SCATTER PLOT: (A)CUSTO POR EFETIVIDADE (INF-B 22 - NTZ). (B)CUSTO POR EFETIVIDADE (INF-B 44 - NTZ).

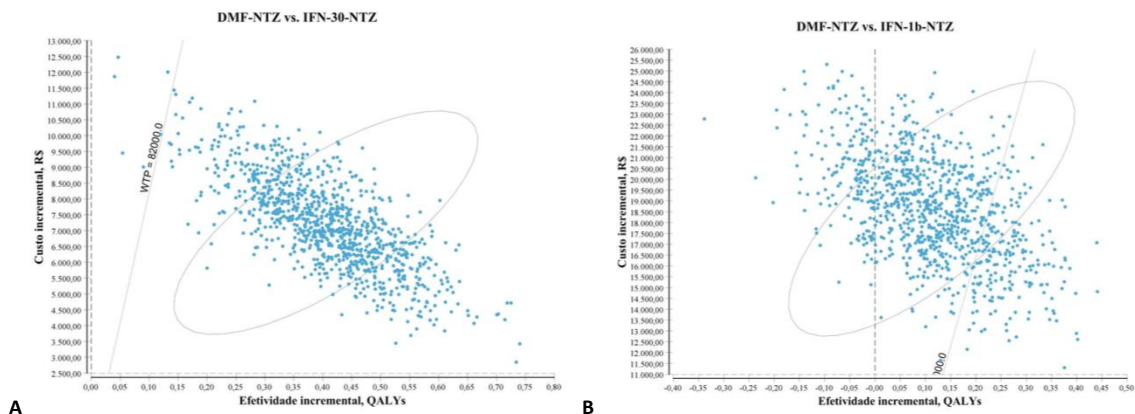


FIGURA 6. SCATTER PLOT: (A) CUSTO POR EFETIVIDADE (IFN-B 30 - NTZ). (B) CUSTO POR EFETIVIDADE (IFN-1B - NTZ).

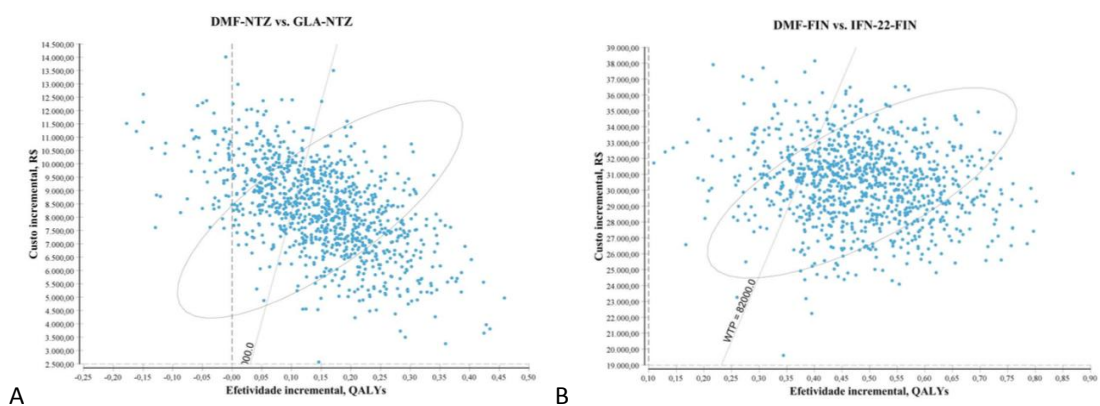


FIGURA 7. SCATTER PLOT: (A)CUSTO POR EFETIVIDADE (GLA - NTZ). (B)CUSTO POR EFETIVIDADE (INF-B 22 - FIN).

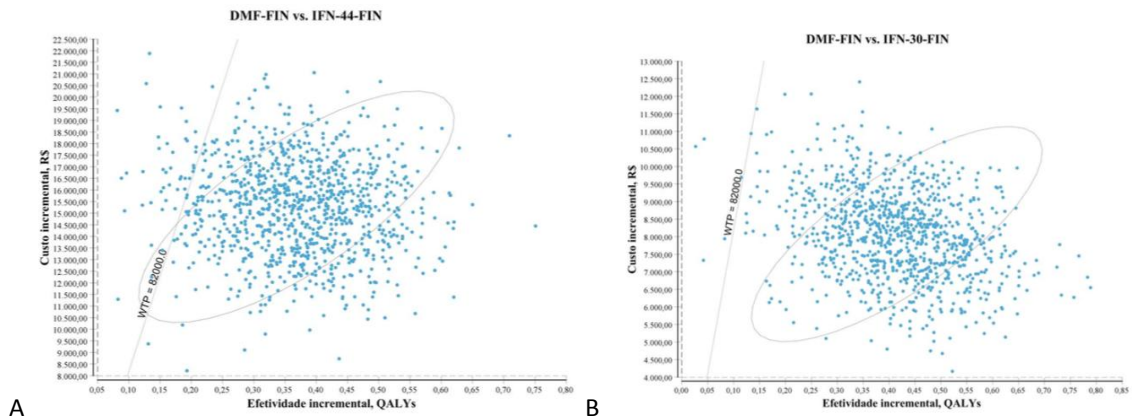


FIGURA 8. SCATTER PLOT: (A) CUSTO POR EFETIVIDADE (INF-B 44 - FIN). (B) CUSTO POR EFETIVIDADE (INF-B 30 - FIN).

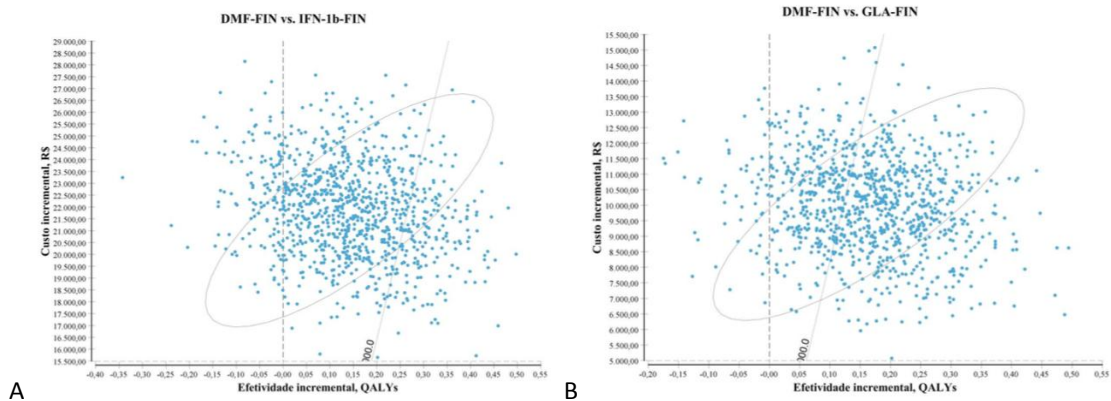


FIGURA 9. SCATTER PLOT: (A) CUSTO POR EFETIVIDADE (IFN-1B - FIN). (B) CUSTO POR EFETIVIDADE (GLA - FIN).

A Tabela 17 apresenta a distribuição de quadrantes para as sequências contendo NTZ, enquanto a

Tabela 18 apresenta a mesma distribuição para as intervenções contendo FIN.

TABELA 17. DISTRIBUIÇÃO DE QUADRANTES (SEQUÊNCIAS TERMINADAS EM NTZ).

| Quadrante | IFN-β 22 | IFN-β 44 | IFN-β 30 | IFN-1b | GLA |
|-----------|----------|----------|----------|--------|-------|
| I | 100,0% | 100,0% | 100,0% | 81,5% | 93,6% |
| II | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 18,5% | 6,4% |
| III | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% |
| IV | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% |

IFN-β 22: betainterferona 1a 22 mcg; IFN-β 44: betainterferona 1a 44 mcg; IFN-β 30: betainterferona 1a 30 mcg, IFN-1b: betainterferona 1b; GLA: acetato de glatirâmer; NTZ: natalizumabe.

TABELA 18. DISTRIBUIÇÃO DE QUADRANTES (SEQUÊNCIAS TERMINADAS EM FIN).

| Quadrante | IFN-β 22 | IFN-β 44 | IFN-β 30 | IFN-1b | GLA |
|-----------|----------|----------|----------|--------|-------|
| I | 100,0% | 100,0% | 100,0% | 86,5% | 94,6% |
| II | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 13,5% | 5,4% |
| III | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% |
| IV | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% |

IFN-β 22: betainterferona 1a 22 mcg; IFN-β 44: betainterferona 1a 44 mcg; IFN-β 30: betainterferona 1a 30 mcg, IFN-1b: betainterferona 1b; GLA: acetato de glatirâmer; FIN: fingolimode.



TABELA 19. PROBABILIDADE DE CUSTO-EFETIVIDADE

| Sequência | IFN-β 22 | IFN-β 44 | IFN-β 30 | IFN-1b | GLA |
|-----------------------------|----------|----------|----------|--------|-------|
| Contendo nalizumabe | 82,4% | 95,0% | 99,4% | 20,5% | 66,5% |
| Contendo fingolimode | 83,4% | 95,6% | 99,5% | 17,9% | 64,0% |

IFN-β 22: betainterferona 1a 22 mcg; IFN-β 44: betainterferona 1a 44 mcg; IFN-β 30: betainterferona 1a 30 mcg, IFN-1b: betainterferona 1b; GLA: acetato de glatirâmer.

Influência da taxa de drop-out nos resultados da análise:

As taxas de abandono da medicação (drop-out) podem influenciar diretamente nos resultados finais da análise, dado que medicações potencialmente mais caras e com maiores taxas de drop-out podem tornar-se mais econômicas, mascarando os efeitos de custo e efetividade nos resultados finais da análise. Desta forma, optou-se por se avaliar a influência deste parâmetro nos resultados finais da análise por meio de uma análise de cenários. Foram considerados dois cenários distintos, o primeiro, excluindo-se o parâmetro da análise, e o segundo, considerando-se a mesma taxa de drop-out, igual a média entre todos os comparadores.

Os resultados de custo-efetividade para o primeiro cenário, onde não foi considerada a taxa de drop-out entre os tratamentos, está apresentada na

Tabela 20 e Tabela 21 para as sequências finalizadas em NTZ e FIN, respectivamente.

TABELA 20. CENÁRIO 1: DESCONSIDERADA A TAXA DE DROP-OUT (SEQUÊNCIAS TERMINADAS EM NTZ).

| Sequência | Custo Total | QALY | Custo Incremental | Efetividade Incremental | RCUI (R\$ / QALY) |
|------------------|---------------|------|-------------------|-------------------------|-------------------|
| DMF | R\$337.558,62 | 7,73 | - | - | - |
| IFN-β 22 | R\$318.587,02 | 7,28 | R\$18.971,60 | 0,45 | R\$42.159,11 |
| IFN-β 44 | R\$344.262,97 | 7,36 | (R\$6.704,35) | 0,37 | Cost-saving |
| IFN-β 30 | R\$323.427,87 | 7,21 | R\$14.130,75 | 0,52 | R\$27.174,52 |
| IFN-1b300 | R\$252.119,04 | 7,23 | R\$85.439,58 | 0,5 | R\$170.879,16 |
| GLA | R\$296.403,43 | 7,34 | R\$41.155,19 | 0,39 | R\$105.526,13 |

DMF: TECFIDERA® (dimetil fumarato); IFN-β 22: betainterferona 1a 22 mcg; IFN-β 44: betainterferona 1a 44 mcg; IFN-β 30: betainterferona 1a 30 mcg, IFN-1b300: betainterferona 1b 300mcg; GLA: acetato de glatirâmer; NTZ: natalizumabe; RCUI: Razão de Custo-utilizada incremental; QALY: quality adjusted life years

TABELA 21. CENÁRIO 1: DESCONSIDERADA A TAXA DE DROP-OUT (SEQUÊNCIAS TERMINADAS EM FIN).



| Sequência | Custo Total | QALY | Custo Incremental | Efetividade Incremental | RCUI (R\$ / QALY) |
|------------------|---------------|------|-------------------|-------------------------|-------------------|
| DMF | R\$315.143,40 | 7,59 | - | - | - |
| IFN-β 22 | R\$293.723,82 | 7,12 | R\$21.419,58 | 0,47 | R\$45.573,57 |
| IFN-β 44 | R\$319.218,62 | 7,2 | (R\$4.075,22) | 0,39 | Cost-saving |
| IFN-β 30 | R\$298.324,69 | 7,06 | R\$16.818,71 | 0,53 | R\$31.733,42 |
| IFN-1b300 | R\$226.839,27 | 7,06 | R\$88.304,13 | 0,53 | R\$166.611,57 |
| GLA | R\$271.533,52 | 7,18 | R\$43.609,88 | 0,41 | R\$106.365,56 |

DMF: TECFIDERA® (dimetil fumarato); IFN-β 22: betainterferona 1a 22 mcg; IFN-β 44: betainterferona 1a 44 mcg; IFN-β 30: betainterferona 1a 30 mcg, IFN-1b300: betainterferona 1b 300mcg; GLA: acetato de glatirâmer; FIN: fingolimode; RCUI: Razão de Custo-utilizada incremental; QALY: quality adjusted life years

Comparado ao cenário base, há um aumento em relação aos custos totais e QALYs, naturais, dado que o paciente passa um maior tempo em tratamento. Em relação a RCUI, FDM se torna uma alternativa de tratamento mais econômica quando comparada a IFN-β 44, dado o seu menor custo anual.

Considerando o segundo cenário da análise, onde foi considerada taxa semelhante de drop-out entre os comparadores analisados, os resultados se mostraram semelhantes àquele apresentado no cenário 1. A ocorrência deste efeito é esperada, uma vez que, assim como no cenário anterior, os pacientes passam proporcionalmente o mesmo tempo em tratamento, diferindo apenas no fato de interromperem o mesmo precocemente. Desta forma, há uma esperada redução dos custos totais e QALYs em relação ao cenário 1, porém, preservando-se a relação entre as RCUIs.

TABELA 22. CENÁRIO 2: TAXA DE DROP-OUT SEMELHANTE ENTRE (12,78%) (SEQUÊNCIAS TERMINADAS EM NTZ).

| Sequência | Custo Total | QALY | Custo Incremental | Efetividade Incremental | RCUI (R\$ / QALY) |
|------------------|---------------|------|-------------------|-------------------------|-------------------|
| DMF | R\$148.658,05 | 6,58 | - | - | - |
| IFN-β 22 | R\$142.219,22 | 6,28 | R\$6.438,83 | 0,3 | R\$21.462,77 |
| IFN-β 44 | R\$152.857,94 | 6,35 | (R\$4.199,89) | 0,23 | Cost-saving |
| IFN-β 30 | R\$144.734,93 | 6,2 | R\$3.923,12 | 0,38 | R\$10.324,00 |
| IFN-1b300 | R\$113.121,56 | 6,32 | R\$35.536,49 | 0,26 | R\$136.678,81 |
| GLA | R\$131.991,11 | 6,37 | R\$16.666,94 | 0,21 | R\$79.366,38 |

DMF: TECFIDERA® (dimetil fumarato); IFN-β 22: betainterferona 1a 22 mcg; IFN-β 44: betainterferona 1a 44 mcg; IFN-β 30: betainterferona 1a 30 mcg, IFN-1b300: betainterferona 1b 300mcg; GLA: acetato de glatirâmer; NTZ: natalizumabe; RCUI: Razão de Custo-utilizada incremental; QALY: quality adjusted life years.

TABELA 23. CENÁRIO 2: TAXA DE DROP-OUT SEMELHANTE ENTRE (12,78%) (SEQUÊNCIAS TERMINADAS EM FIN).



| Sequência | Custo Total | QALY | Custo Incremental | Efetividade Incremental | RCUI (R\$ / QALY) |
|------------------|---------------|------|-------------------|-------------------------|-------------------|
| DMF | R\$140.033,03 | 6,53 | - | - | - |
| IFN-β 22 | R\$132.452,56 | 6,21 | R\$7.580,47 | 0,32 | R\$23.688,97 |
| IFN-β 44 | R\$143.032,02 | 6,29 | (R\$2.998,99) | 0,24 | Cost-saving |
| IFN-β 30 | R\$134.939,78 | 6,14 | R\$5.093,25 | 0,39 | R\$13.059,62 |
| IFN-1b300 | R\$103.105,82 | 6,25 | R\$36.927,21 | 0,28 | R\$131.882,89 |
| GLA | R\$122.213,65 | 6,3 | R\$17.819,38 | 0,23 | R\$77.475,57 |

DMF: TECFIDERA® (dimetil fumarato); IFN-β 22: betainterferona 1a 22 mcg; IFN-β 44: betainterferona 1a 44 mcg; IFN-β 30: betainterferona 1a 30 mcg, IFN-1b300: betainterferona 1b 300mcg; GLA: acetato de glatirâmer; NTZ: natalizumabe; RCUI: Razão de Custo-utilizada incremental; QALY: *quality adjusted life years*.

Os resultados deste cenário foram similares a aqueles apresentados no cenário anterior, onde desconsiderou-se o uso da taxa de drop-out.

Algumas limitações:

Os dados de risco relativo utilizados pelo modelo tem a limitação de usar dados de estudos que os pacientes não obtiveram falha terapêutica dos outros tratamento preconizados pelo PCDT do MS. Além disso, o número elevado de perdas dos estudos também enviesam os resultados do estudo. Desta forma, há uma incerteza elevada da magnitude do efeito (risco relativo) que foram utilizadas no modelo entre os estados de transição. No SUS a sequência dos tratamentos está bem delimitada pelo PCDT. O modelo utilizou estimativas da qualidade de vida do questionário EQ-5D para ajustes de utilidade do modelo. A utilização de questionário de qualidade de vida advindos de outros países pode ter variações importantes quando estas são extrapoladas para populações diferentes, assim sendo as tarifas do Brasil, já disponíveis, deveriam ter sido utilizadas para o ajuste do QALY.

Os resultados apresentados neste documento refletem exclusivamente aqueles onde os parâmetros clínicos e econômicos foram modelados, conseqüentemente são estes: pacientes diagnosticados com EMRR com EDSS de 0 a 5 tratados previamente ou não com algum DMT Qualquer forma de externalização destes resultados a outros grupos populacionais deve ser avaliada com cautela e dados os pressupostos assumidos no modelo dos valores da RCEI podem estar subestimados em relação ao verdadeiro custo envolvido na sua incorporação ao SUS.

Ponto mais relevante em relação a avaliação econômica é que o estudo apresentado utiliza-se do pressuposto de superioridade do Fumarato de Dimetila em relação ao imunomoduladores e esta afirmativa é ainda de alto grau de incerteza. Se considerarmos que a tecnologia Fumarato de Dimetila não é superior, e o custo do tratamento é maior, ela poderia se tornar uma tecnologia dominada na avaliação econômica.



4.3. Análise de Impacto Orçamentário

A determinação da população elegível ao tratamento inicia-se com a identificação do total de pacientes em tratamento com DMTs no SUS. Para este fim, utilizou-se de dados de dispensação das terapias atualmente disponíveis para o tratamento de EM oriundos do banco de dados do Sistema Único de Saúde (DATASUS). O levantamento considerou o período de 2013 a 2014. A taxa de troca de tratamento baseou-se no estudo de Gajofatto e col.(29), que avaliou a eficácia da troca de DMT em pacientes com EMRR. O estudo acompanhou um total de 558 pacientes elegíveis, tratados em 1ª linha com betainterferonas ou acetato de glatirâmer. Destes pacientes 155 trocaram de medicação na falha a 1ª linha em um tempo mediano de 1 ano, atingindo uma taxa anual de troca de aproximadamente 28%. O market-share de cada um dos comparadores foi determinado a partir de sua representatividade sobre o total de pacientes tratados.

Os resultados desta análise resultaram num total de 12.035 e 12.743 pacientes em tratamento de EM, no SUS, para os anos de 2013 e 2014, respectivamente. Destes, 11.221 (93%) e 11.644 (91%) permaneciam em tratamento com betainterferonas ou acetato de glatirâmer. A taxa de troca de medicação foi, então, aplicada ao total de pacientes tratados por ano, com alguma das terapias de 1ª e 2ª linha, para se chegar ao grupo de pacientes iniciando tratamento em 2ª linha, após tratados com betainterferonas ou GLA.

A Tabela 24 descreve o passo a passo das premissas, parâmetros e cálculos realizados para estimar o número de pacientes elegíveis para a análise de impacto orçamentário.

TABELA 24. POPULAÇÃO ELEGÍVEL PARA A ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO.

| Parâmetro | Estimativa | Fonte |
|---|------------------|--|
| Número de pacientes atualmente em tratamento com DMTs no SUS – IFN ou GLA (2014) | 11.644 | Estimativa do número de dispensações de DMTs via DATASUS |
| Pacientes que realizam troca de medicação na falha a 1ª linha | 155/558 = 27,78% | Gajofatto <i>et al.</i> , 2009(83) |

IFN: betainterferonas; GLA: acetato de glatirâmer; DMTs: terapias modificadoras da doença; SUS: sistema único de saúde.

O cálculo do impacto orçamentário de uso do fumarato de dimetila em pacientes com EMRR foi avaliado no horizonte de 5 anos, começando em 2016 (inclusive) até 2020. Utilizou-se os anos de 2013 e 2014 como base para a projeção da população elegível para o período. A projeção do total de pacientes tratados para os anos de 2015 a 2019 foi feita linearmente em função da população total do país, estimada pelo IBGE(30). No entanto, ressalta-se que



poderia ter sido feita uma projeção da população baseada na série do DATASUS.

O impacto orçamentário é resultante do custo de aquisição do medicamento sob análise. Compreende o custo anual de tratamento com fumarato de dimetila, betainterferonas ou GLA.

Para o cenário atual, consideraram-se os market-shares dos medicamentos, apresentados na Tabela 25.

TABELA 25. MARKET-SHARE ATUAL DOS DMT DISPENSADOS PELO SUS (2016-2020).

| Sequência | 2016 | 2017 | 2018 | 2019 | 2020 |
|------------------|-------|-------|-------|-------|-------|
| AVONEX | 27,1% | 27,6% | 28,2% | 28,6% | 29,1% |
| BETAFERON | 13,2% | 11,8% | 10,5% | 9,2% | 8,0% |
| COPAXONE | 28,8% | 29,2% | 29,5% | 29,8% | 30,1% |
| REBIF 22 | 8,8% | 8,6% | 8,5% | 8,4% | 8,2% |
| REBIF 44 | 22,0% | 22,7% | 23,4% | 24,0% | 24,5% |
| TECFIDERA | 0% | 0% | 0% | 0% | 0% |

DMT: terapia modificadora da doença; SUS: sistema único de saúde.

O market-share projetado considerou a possibilidade de 3 cenários referentes ao potencial de mercado apresentado por fumarato de dimetila:

- i) **Baixo:** adesão a nova medicação evolui de 5%, no primeiro ano, a 20%, ao final de 5 anos;
- ii) **Moderado:** adesão a nova medicação evolui de 10%, no primeiro ano, a 40%, ao final de 5 anos;
- iii) **Alto:** adesão a nova medicação evolui de 10%, no primeiro ano, a 60%, ao final de 5 anos.

Assumiu-se também que cada um dos fatores de utilização de fumarato de dimetila descritos acima ocuparia o market-share das betainterferonas e GLA em proporções iguais. Ou seja, ao ocupar 5% de market-share no primeiro ano (fator de baixa utilização), as demais terapias seriam reduzidas igualmente em 5%, cada uma.

Os resultados da análise de impacto orçamentário foram reportados na



TABELA 26,

TABELA 27 E

Tabela 28 para os cenários de alto, moderado e baixo potencial de mercado apresentado por fumarato de dimetila, respectivamente.

Os resultados da análise variam entre R\$ 584 mil e R\$ 1,1 milhão no primeiro ano após a incorporação, de acordo com o cenário de potencial de mercado selecionado. O total acumulado em 5 anos varia entre R\$ 6,2 milhões (baixo potencial) e R\$ 17,9 milhões (alto potencial). No cenário de média utilização esse incremento representa um percentual de aproximadamente 3% em relação ao cenário atualmente vigente no SUS.

TABELA 26. CENÁRIO DE ALTO POTENCIAL DE MERCADO



| Sequência | 2016 | 2017 | 2018 | 2019 | 2020 |
|----------------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| População elegível | 3.226 | 3.251 | 3.275 | 3.299 | 3.321 |
| Market-share atual | | | | | |
| AVONEX | 27,1% | 27,6% | 28,2% | 28,6% | 29,1% |
| BETAFERON | 13,2% | 11,8% | 10,5% | 9,2% | 8,0% |
| COPAXONE | 28,8% | 29,2% | 29,5% | 29,8% | 30,1% |
| REBIF_22 | 8,8% | 8,6% | 8,5% | 8,4% | 8,2% |
| REBIF_44 | 22,0% | 22,7% | 23,4% | 24,0% | 24,5% |
| TECFIDERA | 0% | 0% | 0% | 0% | 0% |
| Market-share projetado | | | | | |
| AVONEX | 24,4% | 22,1% | 19,7% | 15,7% | 11,6% |
| BETAFERON | 11,9% | 9,5% | 7,3% | 5,1% | 3,2% |
| COPAXONE | 25,9% | 23,3% | 20,7% | 16,4% | 12,1% |
| REBIF_22 | 7,9% | 6,9% | 5,9% | 4,6% | 3,3% |
| REBIF_44 | 19,8% | 18,2% | 16,4% | 13,2% | 9,8% |
| TECFIDERA | 10% | 20% | 30% | 45% | 60% |
| Custo anual de tratamento | | | | | |
| AVONEX | R\$ 23.202,40 | R\$ 23.202,40 | R\$ 23.202,40 | R\$ 23.202,40 | R\$ 23.202,40 |
| BETAFERON | R\$ 15.236,58 | R\$ 15.236,58 | R\$ 15.236,58 | R\$ 15.236,58 | R\$ 15.236,58 |
| COPAXONE | R\$ 20.556,80 | R\$ 20.556,80 | R\$ 20.556,80 | R\$ 20.556,80 | R\$ 20.556,80 |
| REBIF_22 | R\$ 22.768,20 | R\$ 22.768,20 | R\$ 22.768,20 | R\$ 22.768,20 | R\$ 22.768,20 |
| REBIF_44 | R\$ 25.707,24 | R\$ 25.707,24 | R\$ 25.707,24 | R\$ 25.707,24 | R\$ 25.707,24 |
| TECFIDERA | R\$ 25.522,64 | R\$ 25.522,64 | R\$ 25.522,64 | R\$ 25.522,64 | R\$ 25.522,64 |
| Impacto Orçamentário | | | | | |
| Cenário Proposto | R\$71.824.713 | R\$73.872.700 | R\$75.831.403 | R\$78.244.630 | R\$80.547.469 |
| Cenário Atual | R\$70.655.585 | R\$71.594.917 | R\$72.502.359 | R\$73.377.887 | R\$74.221.392 |
| Incremental | R\$1.169.128 | R\$2.277.783 | R\$3.329.044 | R\$4.866.742 | R\$6.326.077 |

TABELA 27. CENÁRIO DE POTENCIAL MODERADO DE MERCADO



| Sequência | 2016 | 2017 | 2018 | 2019 | 2020 |
|----------------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| População elegível | 3.226 | 3.251 | 3.275 | 3.299 | 3.321 |
| Market-share atual | | | | | |
| AVONEX | 27,1% | 27,6% | 28,2% | 28,6% | 29,1% |
| BETAFERON | 13,2% | 11,8% | 10,5% | 9,2% | 8,0% |
| COPAXONE | 28,8% | 29,2% | 29,5% | 29,8% | 30,1% |
| REBIF_22 | 8,8% | 8,6% | 8,5% | 8,4% | 8,2% |
| REBIF_44 | 22,0% | 22,7% | 23,4% | 24,0% | 24,5% |
| TECFIDERA | 0% | 0% | 0% | 0% | 0% |
| Market-share projetado | | | | | |
| AVONEX | 24,4% | 23,5% | 22,5% | 20,0% | 17,5% |
| BETAFERON | 11,9% | 10,1% | 8,4% | 6,4% | 4,8% |
| COPAXONE | 25,9% | 24,8% | 23,6% | 20,9% | 18,1% |
| REBIF_22 | 7,9% | 7,3% | 6,8% | 5,9% | 4,9% |
| REBIF_44 | 19,8% | 19,3% | 18,7% | 16,8% | 14,7% |
| TECFIDERA | 10% | 15% | 20% | 30% | 40% |
| Custo anual de tratamento | | | | | |
| AVONEX | R\$ 23.202,40 | R\$ 23.202,40 | R\$ 23.202,40 | R\$ 23.202,40 | R\$ 23.202,40 |
| BETAFERON | R\$ 15.236,58 | R\$ 15.236,58 | R\$ 15.236,58 | R\$ 15.236,58 | R\$ 15.236,58 |
| COPAXONE | R\$ 20.556,80 | R\$ 20.556,80 | R\$ 20.556,80 | R\$ 20.556,80 | R\$ 20.556,80 |
| REBIF_22 | R\$ 22.768,20 | R\$ 22.768,20 | R\$ 22.768,20 | R\$ 22.768,20 | R\$ 22.768,20 |
| REBIF_44 | R\$ 25.707,24 | R\$ 25.707,24 | R\$ 25.707,24 | R\$ 25.707,24 | R\$ 25.707,24 |
| TECFIDERA | R\$ 25.522,64 | R\$ 25.522,64 | R\$ 25.522,64 | R\$ 25.522,64 | R\$ 25.522,64 |
| Impacto Orçamentário | | | | | |
| Cenário Proposto | R\$71.824.713 | R\$73.303.254 | R\$74.721.721 | R\$76.622.382 | R\$78.438.777 |
| Cenário Atual | R\$70.655.585 | R\$71.594.917 | R\$72.502.359 | R\$73.377.887 | R\$74.221.392 |
| Incremental | R\$1.169.128 | R\$1.708.337 | R\$2.219.363 | R\$3.244.495 | R\$4.217.385 |

TABELA 28. CENÁRIO DE BAIXO POTENCIAL DE MERCADO



| Sequência | 2016 | 2017 | 2018 | 2019 | 2020 |
|----------------------------------|-------------------|-------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| População elegível | 3.226 | 3.251 | 3.275 | 3.299 | 3.321 |
| Market-share atual | | | | | |
| AVONEX | 27,1% | 27,6% | 28,2% | 28,6% | 29,1% |
| BETAFERON | 13,2% | 11,8% | 10,5% | 9,2% | 8,0% |
| COPAXONE | 28,8% | 29,2% | 29,5% | 29,8% | 30,1% |
| REBIF_22 | 8,8% | 8,6% | 8,5% | 8,4% | 8,2% |
| REBIF_44 | 22,0% | 22,7% | 23,4% | 24,0% | 24,5% |
| TECFIDERA | 0% | 0% | 0% | 0% | 0% |
| Market-share projetado | | | | | |
| AVONEX | 25,8% | 25,6% | 25,3% | 24,3% | 23,3% |
| BETAFERON | 12,6% | 10,9% | 9,4% | 7,8% | 6,4% |
| COPAXONE | 27,4% | 27,0% | 26,6% | 25,4% | 24,1% |
| REBIF_22 | 8,3% | 8,0% | 7,6% | 7,1% | 6,6% |
| REBIF_44 | 20,9% | 21,0% | 21,0% | 20,4% | 19,6% |
| TECFIDERA | 5% | 8% | 10% | 15% | 20% |
| Custo anual de tratamento | | | | | |
| AVONEX | R\$ 23.202,40 | R\$ 23.202,40 | R\$ 23.202,40 | R\$ 23.202,40 | R\$ 23.202,40 |
| BETAFERON | R\$ 15.236,58 | R\$ 15.236,58 | R\$ 15.236,58 | R\$ 15.236,58 | R\$ 15.236,58 |
| COPAXONE | R\$ 20.556,80 | R\$ 20.556,80 | R\$ 20.556,80 | R\$ 20.556,80 | R\$ 20.556,80 |
| REBIF_22 | R\$ 22.768,20 | R\$ 22.768,20 | R\$ 22.768,20 | R\$ 22.768,20 | R\$ 22.768,20 |
| REBIF_44 | R\$ 25.707,24 | R\$ 25.707,24 | R\$ 25.707,24 | R\$ 25.707,24 | R\$ 25.707,24 |
| TECFIDERA | R\$ 25.522,64 | R\$ 25.522,64 | R\$ 25.522,64 | R\$ 25.522,64 | R\$ 25.522,64 |
| Impacto Orçamentário | | | | | |
| Cenário Proposto | R\$71.240.149 | R\$72.449.086 | R\$73.612.040 | R\$75.000.135 | R\$76.330.084 |
| Cenário Atual | R\$70.655.585 | R\$71.594.917 | R\$72.502.359 | R\$73.377.887 | R\$74.221.392 |
| Incremental | R\$584.564 | R\$854.169 | R\$1.109.681 | R\$1.622.247 | R\$2.108.692 |

A inclusão de (fumarato de dimetila ao rol de medicamentos reembolsados pelo SUS proporcionará um impacto orçamentário que varia entre R\$ 584 mil e R\$ 1,17 milhões no primeiro ano após a incorporação, representando um total que pode variar entre R\$ 6,3 milhões e R\$ 18 milhões acumulados em 5 anos, dependendo da projeção considerada para penetração de mercado do FDM após a incorporação.

5. RECOMENDAÇÃO DE INCORPORAÇÃO EM OUTROS PAÍSES



- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (Canadá): Recomenda o uso de fumarato de dimetila para o tratamento de pacientes com EMRR que falharam ou que têm contraindicação ao uso de IFN- β e GLA.
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE): fumarato de dimetila é recomendado como um tratamento para pessoas com EMRR ativa que não se caracterizem por ser altamente ativa ou em rápida evolução para EMRR grave.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A evidência atualmente disponível sobre eficácia e segurança do fumarato de dimetila para tratamento da Esclerose Múltipla é baseada em estudos de revisão sistemática, que envolveram os estudos CONFIRM e DEFINE e sugerem que o fumarato de dimetila pode ser eficaz em relação ao placebo. No entanto, há grau elevado de incerteza quanto a sua superioridade em relação aos imunomoduladores (beta interferonas e acetado de glatirâmer).

O estudo de custo-utilidade elaborado pelo fabricante demonstrou que a RCEI variou entre R\$ 7.248,87 a R\$31.263,98 dependendo do cenário estudado, o que resultaria em um impacto orçamentário de R\$ 6,3 milhões a R\$ 18 milhões acumulados em 5 anos, dependendo da projeção considerada para a penetração de mercado da tecnologia após a incorporação, no entanto, se não assumirmos que o fumarato de dimetil é superior aos imunomoduladores, a avaliação de custo-utilidade apresentada é inadequada.

7. RECOMENDAÇÃO DA CONITEC:

Os membros da CONITEC presentes na 45ª reunião do plenário realizada nos dias 04 e 05/05/2016, apreciaram a proposta e decidiram que a matéria será disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação Fumarato de Dimetila no tratamento da Esclerose Múltipla remitente-recorrente após a 1ª falha terapêutica.

8. CONSULTA PÚBLICA



A consulta pública nº 12/2016 foi realizada entre os dias 14/05/2016 e 02/06/2016. Foram recebidas 69 contribuições de cunho técnico-científico e 293 contribuições de experiência ou opinião.

6.1 Contribuições sobre experiência ou opinião

Das 293 contribuições, 89% (260) das contribuições discordaram parcialmente ou totalmente com o relatório técnico científico da CONITEC. As contribuições foram discursos comuns que foram separados em 3 pontos principais: 1) O fumarato de dimetila tem eficácia comprovada, 2) a sua incorporação aumentaria mais uma opção de tratamento e 3) a posologia com uso oral é mais confortável que as injetáveis e facilitaria a logística em relação as outras drogas já disponíveis na lista do SUS. O fumarato de dimetila possui eficácia comprovada quando comparado ao placebo, mas não há evidências suficientes que mostram superioridade do fumarato de dimetila em relação aos tratamentos já oferecidos pelo SUS.

6.2 Contribuições técnico-científicas

Das 69 contribuições técnico-científicas, 88,4% (61) foram de profissionais de saúde, 5 contribuições foram de paciente, familiar ou interessados no tema, 2 de instituições de saúde e 1 contribuição da empresa demandante da incorporação do fumarato de dimetila. Todas as contribuições técnicas dos profissionais de saúde e das instituições de saúde enviaram novas evidências científicas, mas todas as estudos que foram encaminhados (16,21,31–43) fizeram análise post-hoc ou de revisão dos dois estudos principais sobre a eficácia do fumarato de dimetila, estudo DEFINE e estudo CONFIRM, estudos esses, que foram amplamente discutidos no relatório e que são ensaios clínicos que comparam o fumarato de dimetila com o placebo. Além disso, foram encaminhados estudos de avaliação de tecnologia em saúde (ATS) do uso do fumarato de dimetila, mas estudos de ATS são difíceis de serem utilizados entre países com sistemas de saúde diferentes.

O demandante da tecnologia encaminhou contribuições com respostas a pontos levantados pelo Relatório da CONITEC disponibilizado em Consulta Pública. As respostas serão apresentadas em 5 pontos principais:

- 1) Análise crítica de evidência científica dos estudos DEFINE e CONFIRM.



O relatório apresentou críticas em relação a população do estudo não ser equivalente a população que fará uso no Brasil e a quantidade de perda de pacientes randomizados ao longo do estudo. O demandante informou que a análise de sensibilidade entre os pacientes que já tinham recebido ou não outros tratamentos, antes do uso do fumarato de dimetila, não mostrou diferença no tamanho do efeito quando os pacientes que fizeram uso de um ABCR (betainterferona ou acetato de glatirâmer), mas se tivesse falhado ao uso de ambas as drogas (como o PCDT indica o tratamento) o efeito do fumarato de dimetila não foi superior ao placebo para evitar um novo surto.

Quanto a perda de mais de 20% da amostra que foi randomizada, o demandante informou que a perda ocorreu em ambos os grupos, no entanto, isso não modifica um possível viés nos resultados finais.

2) Necessidade de estudos head-to-head

O ponto mais relevante na análise da tecnologia é de que os estudos clínicos encaminhados pelo demandante mostram que o fumarato de dimetila é eficaz ao placebo, mas não há evidências de ensaios clínicos de comparação direta comparando as drogas já fornecidas para o tratamento da Esclerose Múltipla pelo SUS. Foi encaminhado somente uma revisão sistemática de comparação indireta.

O demandante encaminhou alguns posters de congresso que apresentavam estudos retrospectivos com levantamento de base de dados dos EUA e um estudo observacional que comparou o uso de diversos tratamentos na EM, mostrando um melhor controle de surtos e menor perda de produtividade com o uso do fumarato de dimetila. No entanto, não são desenhos de estudos que permitem a comparação entre as drogas envolvidas no cenário proposto para incorporação que possam diminuir a incerteza da eficácia do fumarato de dimetila em relação a beta interferona e ao acetato de glatirâmer, além de não serem estudos peer-to-view com a metodologia explícita de forma clara para avaliação dos potenciais vieses dos resultados.

3) Crítica recebida sobre a heterogeneidade encontrada na comparação indireta dos tratamentos

O demandante encaminhou as análises de sensibilidade do estudo de comparação indireta. No entanto, essa análise mostrou que alguns fatores realmente podem enviesar os resultados do benefício do fumarato de dimetila, como: o número de surtos no ano anterior ao



início do tratamento, o estado do paciente segundo a escala EDSS no início do estudo e a duração do estudo, o que demonstra o quanto os estudos de síntese metanalítica de comparação indireta deve ser interpretada com cautela.

4) Crítica ao tipo de avaliação econômica utilizada

O plenário da CONITEC considerou equivocada o uso de uma avaliação econômica com estudo de custo-efetividade, já que esse estudo tem como premissa que uma das drogas seja superior a outra que está sendo comparada.

O demandante, reafirmou a eficácia de superioridade do fumarato de dimetila utilizando-se dos novos estudos e de respostas as críticas que o relatório apresentou das evidências encaminhadas. No entanto, após análise o plenário da CONITEC concluiu que não há evidências robustas que indiquem que o fumarato de dimetila é superior aos comparadores, mostrando que há um alto grau de incerteza nos resultados de superioridade na comparação com outras drogas.

5) Perfil de incorporação por agências internacionais de ATS

O demandante informou que a agência do Reino Unido e do Canadá incorporaram o fumarato de dimetila em seus sistemas de saúde. Apesar de serem agências de referência e excelência, a aprovação realizada por outras agências, por si só, não é justificativa para incorporação de tecnologias no Brasil.

9. DELIBERAÇÃO FINAL

Considerando as incertezas sobre a superioridade do fumarato de dimetila em relação aos tratamentos já oferecidos pelo SUS e ter impacto orçamentário considerável sem aparente benefício a população, na 47ª reunião da CONITEC, realizada nos dias 3 e 4 de agosto de 2016, os membros da CONITEC deliberaram por unanimidade recomendar a não incorporação do fumarato de dimetila para o tratamento da esclerose múltipla recorrente-remitente (EMRR), após 1ª falha de tratamento e/ou falta de aderência ou intolerância às formas parenterais (intramuscular ou subcutânea) de GLA e IFN β . A recomendação será encaminhada para decisão do Secretário.

Foi assinado o Registro de Deliberação nº 202/2016.



10. DECISÃO

PORTARIA Nº 33, DE 20 DE SETEMBRO DE 2016

Torna pública a decisão de não incorporar o fumarato de dimetila para o tratamento da esclerose múltipla recorrente-remitente (EMRR), após 1ª falha de tratamento e/ou falta de aderência ou intolerância às formas parenterais (intramuscular ou subcutânea) de GLA e IFN β , 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 incorporado o fumarato de dimetila para o tratamento da esclerose múltipla recorrente-remitente (EMRR), após 1ª falha de tratamento e/ou falta de aderência ou intolerância às formas parenterais (intramuscular ou subcutânea) de GLA e IFN β , 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://conitec.gov.br/>.

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.

MARCO ANTONIO DE ARAUJO FIREMAN



11. REFERÊNCIAS

1. Weiner HL. Multiple sclerosis is an inflammatory T-cell-mediated autoimmune disease. *Arch Neurol* [Internet]. outubro de 2004 [citado 15 de março de 2016];61(10):1613–5. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15477521>
2. Multiple Sclerosis International Federation. Multiple Sclerosis [Internet]. 2015 [citado 3 de fevereiro de 2016]. Recuperado de: <http://www.msif.org/about-ms/what-is-ms/>
3. Grytten N, Aarseth JH, Espeset K, Berg Johnsen G, Wehus R, Lund C, et al. Health-related quality of life and disease-modifying treatment behaviour in relapsing-remitting multiple sclerosis--a multicentre cohort study. *Acta Neurol Scand Suppl* [Internet]. janeiro de 2012 [citado 19 de março de 2016];(195):51–7. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23278657>
4. Vollmer T, Signorovitch J, Huynh L, Galebach P, Kelley C, DiBernardo A, et al. The natural history of brain volume loss among patients with multiple sclerosis: a systematic literature review and meta-analysis. *J Neurol Sci* [Internet]. 15 de outubro de 2015 [citado 8 de março de 2016];357(1-2):8–18. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26238166>
5. Leray E, Moreau T, Fromont A, Edan G. Epidemiology of multiple sclerosis. *Rev Neurol (Paris)* [Internet]. 21 de dezembro de 2015 [citado 4 de janeiro de 2016];172(1):3–13. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26718593>
6. Burness CB, Deeks ED. Dimethyl fumarate: a review of its use in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *CNS Drugs* [Internet]. abril de 2014 [citado 15 de março de 2016];28(4):373–87. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24623127>
7. Callegaro D, Goldbaum M, Morais L, Tilbery CP, Moreira MA, Gabbai AA, et al. The prevalence of multiple sclerosis in the city of São Paulo, Brazil, 1997. *Acta Neurol Scand* [Internet]. outubro de 2001 [citado 19 de março de 2016];104(4):208–13. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11589649>
8. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sørensen PS, Thompson AJ, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology* [Internet]. 15 de julho de 2014 [citado 28 de outubro de 2015];83(3):278–86. Recuperado de:



- <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4117366&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
9. Polman CH, Reingold SC, Edan G, Filippi M, Hartung H-P, Kappos L, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the “McDonald Criteria”. *Ann Neurol* [Internet]. dezembro de 2005 [citado 14 de maio de 2015];58(6):840–6. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16283615>
 10. Ministério da Saúde (Brasil). Protocolo Clínica e Diretrizes Terapêuticas de Esclerose Múltipla [Internet]. 2015 [citado 3 de fevereiro de 2016]. p. 1–27. Recuperado de: http://conitec.gov.br/images/Protocolos/PCDT_EscleroseMultipla_06052015.pdf
 11. Dalton CM, Miszkil KA, Barker GJ, MacManus DG, Pepple TI, Panzara M, et al. Effect of natalizumab on conversion of gadolinium enhancing lesions to T1 hypointense lesions in relapsing multiple sclerosis. *J Neurol* [Internet]. abril de 2004 [citado 19 de março de 2016];251(4):407–13. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15083284>
 12. Khan O, Rieckmann P, Boyko A, Selmaj K, Zivadinov R. Three times weekly glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Ann Neurol* [Internet]. junho de 2013 [citado 19 de março de 2016];73(6):705–13. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23686821>
 13. Biogen Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda. Tecfidera (fumarato de dimetila) [Bula]. 2015. p. 1–21.
 14. Rosenkranz T, Novas M, Terborg C. PML in a patient with lymphocytopenia treated with dimethyl fumarate. *N Engl J Med* [Internet]. 9 de abril de 2015 [citado 23 de março de 2016];372(15):1476–8. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25853765>
 15. Xu Z, Zhang F, Sun F, Gu K, Dong S, He D. Dimethyl fumarate for multiple sclerosis. *Cochrane database Syst Rev* [Internet]. janeiro de 2015 [citado 16 de março de 2016];4:CD011076. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25900414>
 16. Fox RJ, Miller DH, Phillips JT, Hutchinson M, Havrdova E, Kita M, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. *N Engl J Med*



- [Internet]. 20 de setembro de 2012 [citado 21 de março de 2016];367(12):1087–97. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22992072>
17. Gold R, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Giovannoni G, Selmaj K, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* [Internet]. 20 de setembro de 2012 [citado 21 de março de 2016];367(12):1098–107. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22992073>
 18. Hutchinson M, Fox RJ, Havrdova E, Kurukulasuriya NC, Sarda SP, Agarwal S, et al. Efficacy and safety of BG-12 (dimethyl fumarate) and other disease-modifying therapies for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: a systematic review and mixed treatment comparison. *Curr Med Res Opin* [Internet]. abril de 2014 [citado 21 de março de 2016];30(4):613–27. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24195574>
 19. Hutchinson M, Fox RJ, Miller DH, Phillips JT, Kita M, Havrdova E, et al. Clinical efficacy of BG-12 (dimethyl fumarate) in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: subgroup analyses of the CONFIRM study. *J Neurol* [Internet]. setembro de 2013 [citado 21 de março de 2016];260(9):2286–96. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23749293>
 20. Kita M, Fox RJ, Phillips JT, Hutchinson M, Havrdova E, Sarda SP, et al. Effects of BG-12 (dimethyl fumarate) on health-related quality of life in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: findings from the CONFIRM study. *Mult Scler* [Internet]. fevereiro de 2014 [citado 21 de março de 2016];20(2):253–7. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24150778>
 21. Miller DH, Fox RJ, Phillips JT, Hutchinson M, Havrdova E, Kita M, et al. Effects of delayed-release dimethyl fumarate on MRI measures in the phase 3 CONFIRM study. *Neurology* [Internet]. 17 de março de 2015 [citado 21 de março de 2016];84(11):1145–52. Recuperado de: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4371413&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 22. Bar-Or A, Gold R, Kappos L, Arnold DL, Giovannoni G, Selmaj K, et al. Clinical efficacy of BG-12 (dimethyl fumarate) in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis:



- subgroup analyses of the DEFINE study. *J Neurol* [Internet]. setembro de 2013 [citado 21 de março de 2016];260(9):2297–305. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23797999>
23. Kappos L, Gold R, Arnold DL, Bar-Or A, Giovannoni G, Selmaj K, et al. Quality of life outcomes with BG-12 (dimethyl fumarate) in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: the DEFINE study. *Mult Scler* [Internet]. fevereiro de 2014 [citado 21 de março de 2016];20(2):243–52. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24150779>
24. Arnold DL, Gold R, Kappos L, Bar-Or A, Giovannoni G, Selmaj K, et al. Magnetization transfer ratio in the delayed-release dimethyl fumarate DEFINE study. *J Neurol* [Internet]. dezembro de 2014 [citado 22 de março de 2016];261(12):2429–37. Recuperado de: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4242981&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
25. Orme M, Kerrigan J, Tyas D, Russell N, Nixon R. The effect of disease, functional status, and relapses on the utility of people with multiple sclerosis in the UK. *Value Health* [Internet]. janeiro de [citado 20 de fevereiro de 2016];10(1):54–60. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17261116>
26. Patzold U, Pocklington PR. Course of multiple sclerosis. First results of a prospective study carried out of 102 MS patients from 1976-1980. *Acta Neurol Scand* [Internet]. abril de 1982 [citado 22 de março de 2016];65(4):248–66. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7102254>
27. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Tábua de mortalidade 2013: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Tábuas completas de mortalidade 2013.
28. Pokorski RJ. Long-term survival experience of patients with multiple sclerosis. *J Insur Med* [Internet]. janeiro de 1997 [citado 22 de março de 2016];29(2):101–6. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10169627>
29. Gajofatto A, Bacchetti P, Grimes B, High A, Waubant E. Switching first-line disease-modifying therapy after failure: impact on the course of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler* [Internet]. janeiro de 2009 [citado 22 de março de 2016];15(1):50–



8. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18922831>
30. INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE), [Online]. Available: http://downloads.ibge.gov.br/downloads_estatisticas.htm?caminho=Projecao_da_Populacao/Projecao_da_Populacao_2013/. [Acesso em 30 agosto 2013].
31. Gold R, Arnold DL, Bar-Or A, Hutchinson M, Kappos L, Havrdova E, et al. Long-term effects of delayed-release dimethyl fumarate in multiple sclerosis: Interim analysis of ENDORSE, a randomized extension study. *Mult Scler* [Internet]. 19 de maio de 2016 [citado 15 de agosto de 2016]; Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27207449>
32. Boster AJNNWW-SYMFMEM-YHAL. Comparative Effectiveness Research of Disease-modifying Therapies in Multiple Sclerosis – Findings from a Large Health Insurance Claims Database. Vancouver, Canada: 68th Annual Meeting of the American Academy of Neurology; 2016.
33. Gold R, Giovannoni G, Phillips JT, Fox RJ, Zhang A, Meltzer L, et al. Efficacy and safety of delayed-release dimethyl fumarate in patients newly diagnosed with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS). *Mult Scler* [Internet]. janeiro de 2015 [citado 15 de agosto de 2016];21(1):57–66. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24990854>
34. Bar-Or AMHRGRFEHGGJPNK. Long-term Efficacy of Delayed-Release Dimethyl Fumarate for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis According to Prior Therapy: Integrated Analysis of the DEFINE, CONFIRM, and ENDORSE Studies. Washington, DC: 67 Annual Meeting of the American Academy of Neurology; 2016. p. P7.229.
35. Bompreszi R. Dimethyl fumarate in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: an overview. *Ther Adv Neurol Disord* [Internet]. janeiro de 2015 [citado 15 de agosto de 2016];8(1):20–30. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25584071>
36. Arnold DL, Gold R, Kappos L, Bar-Or A, Giovannoni G, Selmaj K, et al. Effects of delayed-release dimethyl fumarate on MRI measures in the Phase 3 DEFINE study. *J Neurol* [Internet]. setembro de 2014 [citado 15 de agosto de 2016];261(9):1794–802. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24989666>



37. Utz KS, Hoog J, Wentrup A, Berg S, Lämmer A, Jainsch B, et al. Patient preferences for disease-modifying drugs in multiple sclerosis therapy: a choice-based conjoint analysis. *Ther Adv Neurol Disord* [Internet]. novembro de 2014 [citado 15 de agosto de 2016];7(6):263–75. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25371708>
38. Cada DJ, Levien TL, Baker DE. Dimethyl fumarate. *Hosp Pharm* [Internet]. setembro de 2013 [citado 15 de agosto de 2016];48(8):668–79. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24421538>
39. Scolding N, Barnes D, Cader S, Chataway J, Chaudhuri A, Coles A, et al. Association of British Neurologists: revised (2015) guidelines for prescribing disease-modifying treatments in multiple sclerosis. *Pract Neurol* [Internet]. agosto de 2015 [citado 15 de agosto de 2016];15(4):273–9. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26101071>
40. Giovannoni G, Gold R, Fox RJ, Kappos L, Kita M, Yang M, et al. Relapses Requiring Intravenous Steroid Use and Multiple-Sclerosis-related Hospitalizations: Integrated Analysis of the Delayed-release Dimethyl Fumarate Phase III Studies. *Clin Ther* [Internet]. 1 de novembro de 2015 [citado 15 de agosto de 2016];37(11):2543–51. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26526385>
41. Gold R, Giovannoni G, Phillips JT, Fox RJ, Zhang A, Marantz JL. Sustained Effect of Delayed-Release Dimethyl Fumarate in Newly Diagnosed Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: 6-Year Interim Results From an Extension of the DEFINE and CONFIRM Studies. *Neurol Ther* [Internet]. junho de 2016 [citado 15 de agosto de 2016];5(1):45–57. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26932146>
42. Makhani N, Schreiner T. Oral Dimethyl Fumarate in Children With Multiple Sclerosis: A Dual-Center Study. *Pediatr Neurol* [Internet]. abril de 2016 [citado 15 de agosto de 2016];57:101–4. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26996405>
43. Killestein J, Rudick RA, Polman CH. Oral treatment for multiple sclerosis. *Lancet Neurol* [Internet]. novembro de 2011 [citado 15 de agosto de 2016];10(11):1026–34. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22014437>