

Fingolimode no tratamento da  
esclerose múltipla remitente  
recorrente após falha terapêutica  
com betainterferona ou glatirâmer

Nº257  
Março/2017



**medicamento**

# RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO



2017 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](mailto: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.....	5
2.1.	ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS DA DOENÇA.....	5
2.2.	TRATAMENTO RECOMENDADO .....	9
3.	A TECNOLOGIA .....	11
4.	ANÁLISE DA EVIDÊNCIA APRESENTADA PELO DEMANDANTE.....	14
4.1.	ESTRATÉGIA DE BUSCA.....	14
4.2.	EVIDÊNCIA CLÍNICA .....	16
4.3.	AVALIAÇÃO ECONÔMICA .....	31
4.4.	ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO.....	47
5.	RECOMENDAÇÃO DE INCORPORAÇÃO EM OUTROS PAÍSES .....	52
6.	MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO .....	54
7.	CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	57
8.	RECOMENDAÇÃO DA CONITEC .....	58
9.	CONSULTA PÚBLICA .....	59
6.2	CONTRIBUIÇÕES TÉCNICO-CIENTÍFICAS .....	59
6.1	CONTRIBUIÇÕES SOBRE EXPERIÊNCIA OU OPINIÃO .....	68
6.3	AVALIAÇÃO GLOBAL DAS CONTRIBUIÇÕES .....	76
10.	DELIBERAÇÃO FINAL.....	77
11.	DECISÃO .....	78
12.	REFERÊNCIAS .....	79



## 1. RESUMO EXECUTIVO

**Tecnologia:** cloridrato de fingolimode (Gilenya™)

**Indicação:** tratamento de pacientes adultos com esclerose múltipla remitente-recorrente, após falha terapêutica de betainterferona ou acetato de glatirâmer

**Demandante:** Novartis Biociências S.A.

**Contexto:** A esclerose múltipla é uma doença inflamatória desmielinizante que comumente causa alterações visuais, fadiga, parestesias, disfunções fonoaudiológicas, problemas de equilíbrio e coordenação. Estima-se acometer aproximadamente 15/100.000 habitantes no Brasil. O tratamento segundo o protocolo clínico e diretrizes do Ministério da Saúde (PCDT) inclui como alternativas, betainterferonas, acetato de glatirâmer, natalizumabe e fingolimode. A terapia é iniciada com uma das betainterferonas ou acetato de glatirâmer. Pacientes com falha terapêutica a ambos os tratamentos podem fazer uso do natalizumabe. Já o fingolimode, foi incorporado ao SUS após recomendação da Conitec do ano de 2013, apresenta-se como uma quarta opção de tratamento aos pacientes que não estejam aptos ao uso do natalizumabe. Tal recomendação teve suporte não apenas nos dados de ensaios clínicos, como também com o surgimento de relatos de casos e seguimento pós-terapêutico sugerindo um risco aumentado de bradicardia nas primeiras horas de uso e a ocorrência de alguns casos de uma reação extremamente grave, a leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP). Neste contexto, novos dados podem auxiliar a avaliação do posicionamento das terapias para EMRR no SUS.

**Pergunta:** O fingolimode é eficaz, seguro e custo-efetivo em pacientes com esclerose múltipla remitente-recorrente quando utilizado anteriormente ao natalizumabe após falha ao uso de betainterferona ou acetato de glatirâmer?

**Evidências científicas:** Após a realização de buscas nas bases de dados, foram localizadas 410 citações, das quais 74 resumos de congresso e 255 publicações na íntegra e não duplicadas, incluindo meta-análises de comparação indireta, ensaios clínicos e estudos observacionais. Após a consideração das limitações metodológicas, o conjunto de evidências apresenta certa consistência no suporte de que a troca pela terapia com fingolimode em um cenário de falha terapêutica aos medicamentos modificadores da doença injetáveis (MMDi) apresenta benefícios clínicos potenciais. Com destaque, três estudos de coortes ambulatoriais, chegando a um total de 1.224 pacientes incluídos nas análises, demonstram que a troca por fingolimode



está associada a reduções significativas na incidência de surtos, na taxa anualizada de surtos e na progressão de incapacidade. Os valores observados nesses desfechos refletiram uma redução absoluta das incidências de cerca de metade do observado nos grupos de comparação (11,10% no fingolimode vs. 22,2% com MMDi, por exemplo). Apesar dos estudos demonstrarem benefícios ao reduzirem a descontinuação do tratamento com o uso do fingolimode, inclusive por motivos de falta de eficácia e efeitos adversos, a magnitude do desfechos de persistência no tratamento variou de uma grande diferença após 2 anos de uso (85% no fingolimode vs. 56 % em MMDi, por exemplo) a uma diferença estatisticamente não significativa de acordo com a coorte estudada. Tais evidências devem ser consideradas sob a ótica de estudos observacionais, com impacto de perdas e possível confundimento residual. Contudo, deve-se considerar que nesses estudos se buscou mitigar os efeitos de confusão com o uso de técnicas estatísticas (escores de propensão), além de possuírem melhor validade externa ao representarem indivíduos em um contexto ambulatorial mais fidedigno ao estudo da efetividade de intervenções nos Sistemas de Saúde. Estudos de acompanhamento de até 7 anos confirmam um perfil de efeitos adversos adequado ao previsto pelos ensaios clínicos iniciais e nas orientações de bula. A incidência de LMP acompanhada até o momento é consideravelmente inferior àquela observada com natalizumabe (6 casos em cerca de 119.000 pacientes expostos vs. 588 em cerca de 142.000 indivíduos expostos, respectivamente).

**Avaliação econômica:** O demandante delineou em sua proposta um estudo de custo-utilidade do fingolimode como opção de primeira troca em pacientes com EMRR comparado às demais opções recomendadas no SUS. O estudo demonstrou que a RCEI que variou entre R\$ 14 mil a R\$ 140 mil dependendo do cenário estudado (troca por betainterferona 1a IM ou por glatirâmer, respectivamente). Tal valor é ainda considerado alto comparado às demais tecnologias avaliadas pela Conitec. O modelo possui limitações, sobretudo, com relação ao uso dos dados de efetividade dos ensaios clínicos pivotais e não dos estudos de vida real com populações semelhantes à demanda de incorporação (falha terapêutica).

**Análise de Impacto Orçamentário:** A partir dos custos menores em comparação ao natalizumabe na população estimada, calculou-se uma possível economia de recursos da ordem de R\$ 600 mil no primeiro ano até R\$ 3 milhões no quinto ano após a incorporação da recomendação. O modelo de impacto orçamentário também deve ser interpretado com cautela, sobretudo, pela escolha pouco agressiva de difusão da tecnologia ao longo dos anos, reduzindo o impacto da mudança de terapias com custos menores, na primeira linha de tratamento, para o fingolimode. Não foram realizadas análises de sensibilidade.



**Recomendação da CONITEC:** Após discussão sobre as evidências apresentadas e suas limitações, na 48ª reunião da CONITEC, realizada na data de 01/09/2016, o plenário considerou que o fingolimode não se apresenta como uma opção custo-efetiva para a indicação solicitada de primeira falha terapêutica no tratamento da esclerose múltipla remitente-recorrente. A matéria será disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar não favorável.

**Consulta pública:** Por meio da Consulta Pública nº 26/2016 entre os dias 13/09/2016 e 03/10/2016, foram recebidas 134 contribuições técnico-científicas e 636 contribuições de experiência ou opinião. Após apreciação das contribuições encaminhadas pela sociedade e novas análises realizadas, sobretudo, em relação às ressalvas sobre a necessidade de revisão das linhas de tratamento atualmente preconizadas pelo SUS e a disponibilidade de um medicamento genérico do fingolimode, a Conitec entendeu que houve argumentação suficiente para alterar sua recomendação inicial.

**Deliberação Final:** Recomendar a incorporação do fingolimode no tratamento da esclerose múltipla remitente recorrente após falha terapêutica com betainterferona ou glatirâmer, conforme revisão e atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde, considerando critérios de atividade da doença . Foi assinado o Registro de Deliberação nº 239/2017. A recomendação será encaminhada para decisão do Secretário da SCTIE.

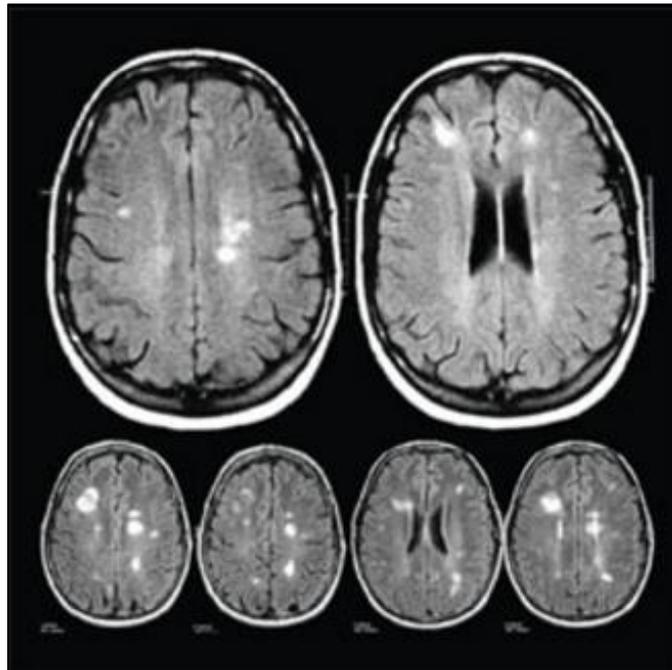
**Decisão:** Incorporar o fingolimode no tratamento da esclerose múltipla remitente recorrente após falha terapêutica com betainterferona ou glatirâmer, conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS. A decisão foi dada pela Portaria SCTIE-MS nº 14 publicada no Diário Oficial da União (DOU) nº 50, de 14 de março de 2017, pág. 53.



## 2. A DOENÇA

### 2.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

A esclerose múltipla (EM) é uma condição inflamatória, crônica, de origem autoimune, que acomete o sistema nervoso central (SNC) degradando a bainha de mielina (desmielinização) [1]. Dentre as diversas estruturas SNC, a mielina é uma substância que envolve o axônio dos neurônios rica em lipídios. Ao atuar como um isolante elétrico, permite a transmissão neuroelétrica de forma rápida e eficiente. Como consequência, a desmielinização afeta a capacidade de condução elétrica do impulso advindo do SNC [1–3]. O processo de desmielinização ocorre com o aparecimento de tecido cicatricial em substituição aos neurônios em diversos locais, dando a origem ao nome esclerose múltipla: múltiplas cicatrizes (Figura 1). De caráter progressivo, a doença atinge aspectos físicos, psicossociais e econômicos, com impactos diretos sobre a qualidade de vida do paciente [1,4].



**FIGURA 1.** Imagem de ressonância magnética ilustrando lesões ativas com uso de gadolínio (áreas densas brancas).  
Fonte: Litzinger et al, 2009[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 cresceu de 30 a cada 100.000 habitantes em 2008, para 33 a cada 100.000 habitantes em 2013. Na América do Norte e na Europa, a EM apresenta uma prevalência >100 por 100.000 habitantes e está presente em baixas proporções no Oeste da Ásia [6]. No Brasil, estima-se uma frequência de

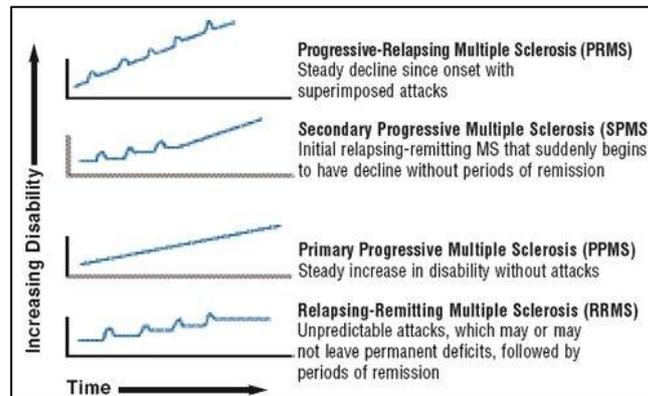


15:100.000 casos por habitantes, com base nos achados de dois estudos, um realizado na cidade de Santos [7] e outro estudo da cidade de São Paulo [8]. A doença acomete mais mulheres do que homens, sendo a relação média estimada de duas mulheres para cada homem. Afeta mais adultos, 18 a 55 anos, e a idade média para o surgimento dos sintomas é por volta dos 30 anos de idade [9].

Existem algumas variações na sua evolução clínica de acordo com suas classificações [10,11]:

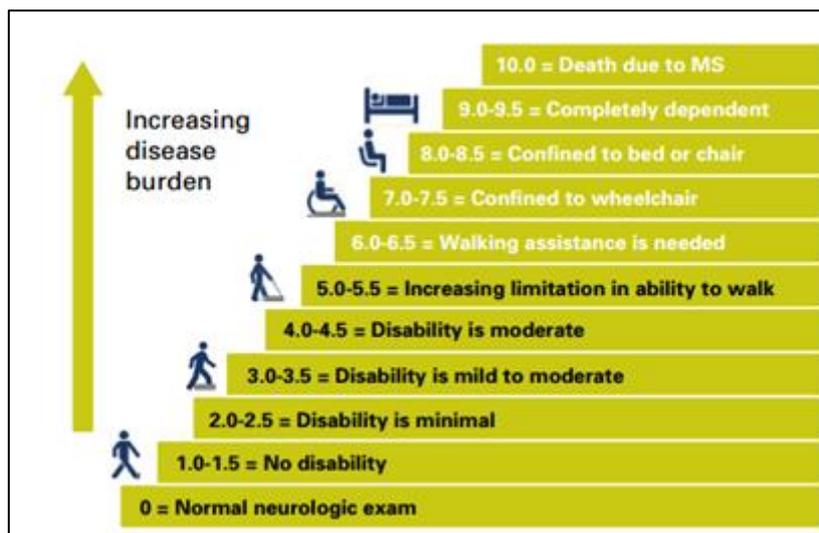
- Remitente – recorrente (EMRR): a forma mais comum, afetando cerca de 85% dos pacientes com EM. É destacada por surtos (recidivas ou exacerbações de sintomas) seguidos por períodos de remissão (quando os sintomas melhoram ou desaparecem);
- Secundariamente progressiva (EMSP): pode se desenvolver em alguns pacientes com a forma remitente-recorrente. O curso da doença continua a piorar sem períodos de remissão ou estabilização da gravidade dos sintomas (platô). Em muitos pacientes, o tratamento com agentes modificadores da doença ajuda a retardar essa progressão.
- Primariamente progressiva (EMPP): afeca aproximadamente 10% dos pacientes com EM. Os sintomas continuam a piorar gradualmente desde o início. Não há recidivas ou remissões, mas pode haver alguma estabilização ocasional. Esta forma de EM é mais resistente aos fármacos normalmente utilizados para tratar a doença.
- Primariamente progressiva com surto (EMPP com surto): uma forma rara, que afeta menos de 5% dos pacientes. É progressiva desde o início, com crises intermitentes de agravamento dos sintomas ao longo do tempo. Não há períodos de remissão.

Esse perfil de evolução clínica das diferentes formas de EM é retratado na Figura 2.



**FIGURA 2.** Ilustração da evolução clínica das diferentes forma de esclerose múltipla. Fonte: Litzinger et al, 2009[5]

Como descrito, a esclerose múltipla remitente-recorrente (EMRR), população alvo deste documento, é a forma mais comum 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[9]. O grau de evolução da incapacidade relacionado à EM pode ser mensurado pela escala expandida do estado de incapacidade (EDSS) [12]. Variando de 0 a 10 (Figura 3), uma incapacidade discreta é representada por valores de EDSS menores que 3, enquanto valores entre 6 e 8 descrevem pacientes com relevante incapacidade, incluindo o uso de muletas ou cadeiras de rodas [12].



**FIGURA 3.** Ilustrado dos estado de incapacidade na esclerose mpúltipla de acordo com os valores da escala expandida do estado de incapacidade (EDSS). Fonte: Zwibel et al, 2011 [13].



Os sintomas da esclerose múltipla podem ser variados, dependendo do local de desmielinização [14]. As manifestações clínicas iniciais mais comuns se enquadram em distúrbios sensoriais, sendo os mais comuns: parestesias (dormência e formigamento), disestesias (queimação e "alfinetadas e agulhadas"), diplopia, ataxia, vertigem e distúrbios na bexiga (esfíncter urinário) [10,11,14]. É comum a apresentação de uma dormência unilateral, afetando uma perna e, posteriormente, envolvendo a outra perna, pelve, abdômen ou tórax. Os distúrbios sensoriais geralmente desaparecem, mas podem evoluir para dor neuropática crônica (incluindo neuralgia do trigêmeo). Outra manifestação comum é a neurite óptica, com perda completa ou parcial da visão. Da mesma forma, a disfunção da bexiga é uma manifestação comum, resultando em episódios semanais ou mais frequentes de incontinência em um terço dos pacientes [10]. São também frequentes problemas sexuais, constipação e fadiga, sendo esta última a deficiência relacionada ao trabalho mais comum na EM [10].

O diagnóstico da EM é baseado em critérios clínicos e em exames neurológicos de imagem que evidenciam o acometimento do SNC. Parte-se dos critérios de McDonald (Quadro 1), que consideram surtos com sua apresentação clínica e alterações da imagem da ressonância magnética (RM)[15]. Além disso, exames laboratoriais são necessários para excluir outras doenças.

**QUADRO 1.** Critérios de McDonald revisados e adaptados.

APRESENTAÇÃO CLÍNICA	DADOS ADICIONAIS NECESSÁRIOS PARA O DIAGNÓSTICO DE EM
A) 2 ou mais surtos mais evidência clínica de 2 ou mais lesões.	Apenas 1 ou 2 lesões sugestivas de EM à RM.
B) 2 ou mais surtos mais evidência clínica de 1 lesão.	Disseminação no espaço, demonstrada por RM com critérios de Barkhoff (presença de pelo menos 3 das 4 características a seguir: (a) pelo menos 1 lesão impregnada pelo gadolínio ou pelo menos 9 lesões supratentoriais em T2; (b) pelo menos 3 lesões periventriculares); (c) pelo menos 1 lesão justacortical; (d) pelo menos 1 lesão infratentorial); OU RM com 2 lesões típicas e presença de bandas oligoclonais ao exame do líquido; OU Aguardar novo surto.
C) 1 surto mais evidência clínica de 2 lesões.	Disseminação no tempo, demonstrada por RM após 3 meses com novas lesões ou pelo menos 1 das antigas impregnada pelo gadolínio; OU Aguardar novo surto.
D) 1 surto mais evidência clínica de 1 lesão.	Disseminação no espaço, demonstrada por RM com Critérios de Barkhoff ou RM com 2 lesões típicas e presença de bandas oligoclonais no exame do líquido E Disseminação no tempo, demonstrada por RM após 3 meses com novas lesões ou pelo menos 1 das antigas impregnada pelo gadolínio; OU Aguardar novo surto.



## 2.2. Tratamento recomendado

Dentre as opções terapêuticas com potencial modificador da EMRR com aprovação pela ANVISA, o PCDT vigente de esclerose múltipla recomenda: betainterferonas, acetato de glatirâmer, natalizumabe e fingolimode [11]. 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 [11]. A azatioprina deve ser utilizada em casos de pouca adesão às demais opções, sendo menos eficaz e utilizada em monoterapia [16].

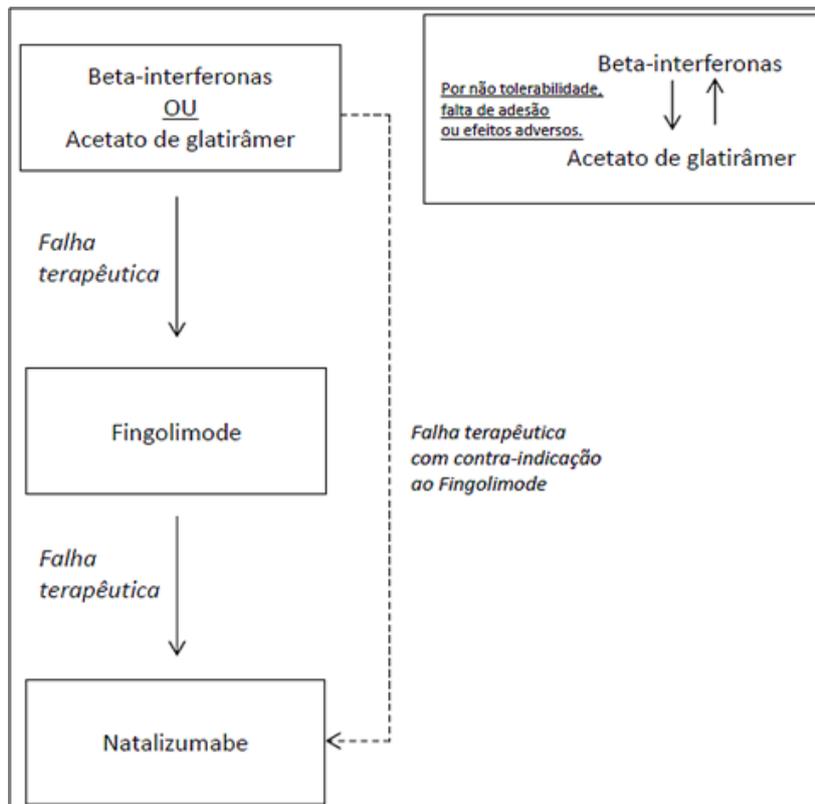
As betainterferonas e o acetato de glatirâmer representam o tratamento inicial de referência com potencial de redução da taxa de surtos. O natalizumabe é o medicamento indicado para casos de falha terapêutica às betainterferonas e glatirâmer [17]. Dessa forma, se o paciente iniciar o tratamento para EM com glatirâmer e houver falha terapêutica, este deve ser substituído por uma betainterferona. Se esta também falhar, deve-se trocá-la por natalizumabe. Em outro cenário, se o paciente iniciou o tratamento com uma betainterferona e houve falha terapêutica, esta deve ser substituída por glatirâmer. Em caso de nova falha terapêutica, recomenda-se a troca para natalizumabe.

O medicamento fingolimode, incorporado ao SUS após recomendação da Conitec do ano de 2013 [18], como uma quarta opção de tratamento, ou seja, entre outros condicionantes, para pacientes que apresentem falha ao uso de betainterferona e de glatirâmer e que não estejam aptos ao uso do natalizumabe [18]. Tal recomendação teve suporte não apenas nos dados de ensaios clínicos, como também com o surgimento de relatos de casos no seguimento pós-uso sugerindo um risco aumentado de bradicardia nas primeiras horas de uso do medicamento e a ocorrência de alguns casos de uma reação extremamente grave, a leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP) [19,20].

Nesse cenário, estima-se que que mais de 1000 pacientes já tiveram acesso ao fingolimode pelo SUS ao longo dos últimos anos desde sua incorporação [21]. Da mesma forma, mais pacientes tem feito uso do fingolimode mundialmente, tendo sido possível o acompanhamento de sua efetividade e segurança na vida real [22]. Com base nisso, este relatório apresenta dados com o intuito de avaliar a adoção do fingolimode em linha de



tratamento anterior ao natalizumabe, após falha ao uso de betainterferona ou acetato de glatirâmer na EMRR. A análise atende à proposta do demandante que justifica a necessidade de alteração das linhas de tratamento atualmente vigentes no PCDT de esclerose múltipla do Ministério da Saúde [11]. Segundo o demandante, a troca de tratamento entre as opções de primeira linha (betainterferonas e acetato de glatirâmer) possui relevância nos casos de desenvolvimento de tolerabilidade, questões de segurança e falta de adesão ao tratamento. Contudo, advoga-se que esta estratégia não é adequada para os casos de resposta subótima ao tratamento [23], sendo o escalonamento da terapia para outros fármacos (como o fingolimode) uma abordagem terapêutica mais efetiva em termos de redução da atividade da doença. Assim, a proposta é de que seja adotado um novo algoritmo de tratamento no PCDT de esclerose múltipla, como ilustrado na Figura 4:



**FIGURA 4.** Proposta de fluxograma de tratamento da esclerose múltipla remitente-recorrente no Sistema Único de Saúde. Fonte: Novartis, 2016



### 3. A TECNOLOGIA

Trata-se de um dos primeiros medicamentos orais a demonstrar benefícios na esclerose múltipla em ensaios clínicos. Sua atividade é mediada pelo bloqueio de receptores nas células T (esfingosina-1-fosfato), o que limita saída dessas células dos gânglios linfáticos para o cérebro e medula, convergindo na redução da atividade inflamatória e de seus danos [24].

**Tipo:** medicamento

**Princípio Ativo:** cloridrato de fingolimode

**Nome comercial:** Gilenya™

**Fabricante:** Novartis Pharma Stein AG, Stein, Suíça [25].

**Indicação aprovada na Anvisa:** terapia modificadora da doença para o tratamento de pacientes com esclerose múltipla remitente-recorrente para reduzir a frequência de reincidências e retardar a progressão da incapacidade [25].

**Indicação proposta pelo demandante:** tratamento de pacientes adultos com esclerose múltipla remitente-recorrente anterior ao uso do natalizumabe após falha terapêutica de betainterferona ou acetato de glatirâmer.

**Posologia e Forma de Administração:** uma cápsula de 0,5 mg por via oral uma vez ao dia [25].

**Patente:** validade, como substância no tratamento da EM, até 2019 [26].

**Preço proposto para incorporação:**

APRESENTAÇÃO	Preço proposto para a incorporação*	Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG 0%)**
Cápsula com 0,56 mg de cloridrato de fingolimode, equivalente a 0,5 mg de fingolimode	R\$ 65,42	R\$ 131,61

\*Preço equivalente ao praticado pela última compra do Ministério da Saúde. \*PMVG 0% = Preço Fábrica (PF) aprovado pela CMED, com aplicação do Coeficiente de Adequação de Preço (CAP), com desoneração de ICMS, conforme lista de preços da CMED de agosto de 2016.



**Contraindicações:** o fingolimode é contraindicado em pacientes com [25]:

- conhecida hipersensibilidade ao fingolimode ou a qualquer um dos excipientes;
- ocorrência recente (últimos 06 meses) de infarto do miocárdio, derrame, angina instável, ataque isquêmico transitório, insuficiência cardíaca descompensada necessitando hospitalização, insuficiência cardíaca classe III/IV;
- histórico ou presença de bloqueio atrioventricular de 2º ou 3º grau com Mobitz tipo II, doença do nó sinusal (exceto o paciente que faz uso de marca-passo), hipertensão arterial não controlada, apneia do sono grave não tratada;
- uso de fármacos antiarrítmicos classe Ia ou classe III;
- intervalo de QT maior ou igual a 500 ms;
- insuficiência hepática grave (Child-Pugh classe C).

**Precauções:** Após a primeira dose, a redução da frequência cardíaca começa dentro de uma hora e a redução máxima é atingida em até 6 horas. Recomenda-se que todos os pacientes sejam observados, com aferição da pressão arterial e pulsação a cada hora, por um período de 6 horas, para os sinais e sintomas de bradicardia. O início do tratamento também foi associado com atrasos na condução atrioventricular. Todos os pacientes devem realizar um eletrocardiograma antes da dose e após o término do período de 6 horas de monitorização [25].

Antes de iniciar o tratamento, também deve estar disponível uma contagem recente de leucócitos (dentro de 6 meses ou após a descontinuação da terapia prévia). O início do tratamento deve ser postergado em pacientes com infecção grave ativa até sua resolução. Deve-se ter atenção aos sintomas clínicos ou resultados de imagem de ressonância magnética que podem ser sugestivos de leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP). Se houver suspeita de LMP, o tratamento deve ser suspenso até que LMP tenha sido excluída. Vacinações podem ser menos eficazes durante e até dois meses após interromper o tratamento [25].

Devido à possível incidência de edema macular, uma avaliação é recomendada em 3-4 meses após o início do tratamento. Caso pacientes relatem distúrbios visuais a qualquer momento durante a terapia, uma avaliação de fundo do olho, incluindo a mácula, deve ser realizada [25].



Antes do início do tratamento, contagens recentes (dentro de 6 meses) dos níveis das transaminases e bilirrubina devem estar disponíveis. Pacientes que desenvolverem sintomas sugestivos de disfunção hepática, tais como náusea, vômito, dor abdominal, fadiga, anorexia, icterícia ou urina escura inexplicados, durante o tratamento, devem ter as enzimas hepáticas avaliadas e o tratamento deve ser descontinuado caso uma lesão hepática significativa seja confirmada [25].

Deve-se ter um monitoramento para carcinoma basocelular (CBC) e síndrome de encefalopatia posterior reversível [25].

Quando se parte de outra terapia modificadora da doença, a meia-vida e mecanismo de ação da outra terapia devem ser considerados a fim de evitar um efeito imune aditivo e minimizar o risco de reativação da doença. Da mesma forma, caso seja interrompido o tratamento com fingolimode, deve-se ter ciência de que a substância permanece na circulação sanguínea e possui efeitos farmacodinâmicos, tais como contagens de linfócitos reduzidas por até dois meses após a última dose [25].

O fingolimode pertence à categoria de risco C na gravidez, portanto, não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica [25].

**Eventos adversos:** Nos dados combinados dos ensaios clínicos, as reações adversas mais graves para a dose terapêutica recomendada de 0,5 mg foram infecções, edema macular e bloqueios atrioventriculares transitórios no início do tratamento. As reações adversas mais frequentes (incidência  $\geq 10\%$ ) na dose de 0,5 mg foram cefaleia, aumento das enzimas hepáticas, diarreia, tosse, gripe e dor nas costas [25].

Até o momento, desde sua aprovação de uso pelo agência reguladora americana *Food and Drug Administration* (FDA), foram relatados 3 casos de leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP) sem o uso prévio de natalizumabe ou imunossupressores [27]. Também foram relatados outros 3 de LEMP em pacientes que fizeram uso prévio de natalizumabe e outros imunossupressores [28–30].



## 4. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA APRESENTADA PELO DEMANDANTE

**Demandante:** Novartis Biociências S.A.

**Data de submissão:** 19/04/2016.

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas apresentadas pela Novartis Biociências S.A. sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do fingolimode para o tratamento da EMRR após falha terapêutica ao acetato de glatirâmer ou betainterferona, visando avaliar a sua incorporação no Sistema Único de Saúde.

### 4.1. Estratégia de busca

Somente serão avaliados os estudos que se enquadram nos critérios estabelecidos na pergunta seguinte, cuja estruturação encontra-se na Figura 1 Ou seja, com base na pergunta estruturada, serão aqui analisadas as evidências de benefícios clínicos que justificam o uso de fingolimode como tratamento de primeira troca, além de benefícios clínicos que justifiquem a sua preferência ao natalizumabe.

Ou seja, com base na pergunta estruturada, serão aqui analisadas as evidências de benefícios clínicos que justificam o uso de fingolimode como tratamento de primeira troca, além de benefícios clínicos que justifiquem a sua preferência ao natalizumabe.

**TABELA 1.** Pergunta estruturada para elaboração do relatório (PICO)

<b>População</b>	Esclerose múltipla remitente-recorrente com falha terapêutica ao acetato de glatirâmer ou betainterferona
<b>Intervenção</b>	Fingolimode
<b>Comparação</b>	betainterferona 1a, betainterferona 1b, acetato de glatirâmer ou natalizumabe
<b>Desfechos (Outcomes)</b>	Taxa anual de surtos, proporção de pacientes livres de surtos, proporção de pacientes livres de progressão da incapacidade e efeitos adversos.
<b>Tipo de estudo</b>	Revisões sistemáticas, com ou sem meta-análise, ensaios clínicos randomizados (ECR) e estudos observacionais

**Pergunta:** O fingolimode é eficaz, seguro e custo-efetivo em pacientes com esclerose múltipla remitente-recorrente quando utilizado anteriormente ao natalizumabe após falha ao uso de betainterferona ou acetato de glatirâmer?

A partir da pergunta estruturada, foram identificados os termos adequados às buscas eletrônicas, até agosto de 2015, nas seguintes bases de dados: MEDLINE via Pubmed,



Biblioteca Cochrane, LILACS e CRD (Quadro 2). Buscas complementares foram conduzidas, até dezembro de 2015, na base de dados Embase, em websites de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde e instituições correlatas e suas bases de dados. Buscas eletrônicas foram complementadas por buscas manuais de referências bibliográficas e resumos de publicações selecionadas. Os resumos apresentados em congressos foram avaliados separadamente, devido ao seu valor complementar às evidências existentes. Quando possível, foram substituídos pelos respectivos artigos na íntegra.

**QUADRO 2.** Termos, descritores e combinações utilizadas na estratégia de busca.

<b>PUBMED</b> ("Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting"[Mesh] OR "multiple sclerosis") AND ("fingolimod"[Supplementary Concept] OR "fingolimod"[All Fields]) AND ((Comparative Study[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR retrospective studies[ptyp] OR real-life[All Fields] OR systematic[sb]) OR observational study OR real-life OR real-world OR prospective OR retrospective OR administrative claims)
<b>BIBLIOTECA COCHRANE</b> (multiple sclerosis) AND (fingolimod)
<b>LILACS</b> (mh:"esclerose múltipla" OR "esclerose múltipla" OR "multiple sclerosis" OR "esclerose disseminada" OR "esclerose múltipla aguda fulminante" OR "MS (esclerose múltipla)" OR "esclerose disseminada" OR "esclerose múltipla aguda fulminante" OR "EM (esclerose múltipla)" OR "disseminated sclerosis" OR "acute fulminant multiple sclerosis" OR "MS (multiple sclerosis)") AND (fingolimod OR Fingolimode)
<b>CRD</b> (multiple sclerosis) AND (fingolimod)
<b>EMBASE</b> 'multiple sclerosis'/exp AND 'fingolimod'/exp and (systematic review.mp. or exp "systematic review"/ or prospective study.mp. or exp prospective study/ or retrospective study.mp. or exp retrospective study/ or randomized controlled trial/ or real world.mp. or real life.mp. or observational study.mp. or exp observational study/ or comparative study.mp. or exp comparative study/)) AND ([embase]/lim NOT [medline]/lim)

A partir das estratégias adotadas, o Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE/MS) realizou buscas complementares de forma a atualizar as referências recuperadas e identificar potenciais referências adicionais.

Como critério de qualidade, as revisões sistemáticas foram avaliadas com o instrumento AMSTAR (*A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews*)[31], os ensaios clínicos com o instrumento de risco de viés da Cochrane[32] e os estudos de coorte com a ferramenta de Newcastle-Ottawa [33].



## 4.2. Evidência Clínica

### Eficácia

Após a realização da busca nas bases de dados, foram localizadas 410 citações, das quais 74 resumos de congresso e 255 publicações na íntegra e não duplicadas (Tabela 2). Aplicados os critérios de elegibilidade, 4 citações referentes ao uso de fingolimode após o tratamento inicial com betainterferona ou com acetato de glatirâmer (primeira troca).

**TABELA 2.** Resultados da busca por evidências do fingolimode como opção na falha terapêutica ao glatirâmer ou betainterferona.

Base de dados	Citações encontradas	Citações duplicadas	Resumos de congressos	Excluídas após leitura de título / abstracts	Incluídas após leitura de título / abstracts	Incluídas após leitura do artigo completo
PubMed	135	0	2	111	22	3
Cochrane	152	61	44	47	0	0
Lilacs	5	1	0	4	0	0
Embase	89	9	23	55	2	1
CRD	20	10	0	10	0	0
Google	9	0	5	3	1	0
<b>Total</b>	<b>410</b>	<b>81</b>	<b>74</b>	<b>230</b>	<b>25</b>	<b>4</b>

Já para a seleção de evidências sobre o uso do fingolimode comparado ao natalizumabe, foram identificadas 2 revisões sistemáticas e 7 estudos observacionais (Tabela 3).

**TABELA 3.** Resultados da busca por evidências do fingolimode como opção anterior ao natalizumabe.

Tipo de estudo	Autores	Publicação	Ano
Revisão Sistemática (2)	Zimmermann et al	Revista Eletrônica de Gestão & Saúde	2015
	Del Santo et al	Eur J clin Pharmacol	2012
Estudos Observacionais (7)	Barbin et al	Neurology	2016
	Frisell et al	Multiple Sclerosis J	2015
	Kalincik et al	Annals of Neurology	2015
	Bergvall et al	CMRO	2014
	Carruthers et al	Multiple Sclerosis J	2014
	Gajofatto et al	Eur Neurol	2014
	Braune et al	J Neurol	2013



### **Evidências para uso após primeira falha terapêutica**

As evidências de suporte ao uso após primeira falha terapêutica identificadas pela estratégia de busca e seleção encontram-se resumida no Quadro 3.

Considerando a análise de suas limitações metodológicas, o conjunto de evidências apresenta certa consistência no suporte de que a troca pela terapia com fingolimode em um cenário de falha terapêutica apresenta algum benefício clínico. Especificamente, o ensaio clínico randomizado relatado por Fox (2014)[34], consegue demonstrar que, a curto prazo (24 semanas), não foram observadas questões clinicamente relevantes de segurança ao realizar a troca de um medicamento modificador da doença injetável (MMDi) por fingolimode, exceto pela maior incidência de cefaleia e fadiga. Contudo, o estudo peca em vários pontos que limitam sua interpretação em relação à eficácia. Primeiramente, sua adoção preferencial de desfechos baseados em escalas autorreferidas (ex: satisfação com o tratamento) em um delineamento aberto não conseguem afastar um potencial viés de informação. Da mesma forma, não foram avaliados desfechos críticos relacionado à EM, como taxa de surto e progressão de incapacidade. A validade externa da população para a pergunta em questão também é afetada pelo fato de que apenas 8,3% da amostra realizou a troca por ausência de eficácia, motivo alegado pelo demandante desta análise. Os demais participantes realizaram a troca devido ao modo de administração (61,6%) e tolerabilidade (13,8%).

Já nos estudos baseados em registros de pacientes acompanhados em circunstâncias de vida real, os desfechos clínicos foram melhor considerados e as amostras refletem melhor a solicitação da demanda em análise. De forma consistente, todos fizeram uso de ajustes por escores de propensão em suas análises. Tal técnica tem sido cada vez mais adotada com resultados favoráveis no intuito de reduzir o potencial viés da ausência de uma alocação aleatória. Em resumo, os escores de propensão representam a probabilidade de um indivíduo receber um determinado ao se considerarem suas características basais. Com isso, é possível fazer análises com o pareamento dos indivíduos que tenham escores de propensão semelhantes, aproximando-se do efeito obtido em uma alocação randomizada [35]. Obviamente, em comparação a uma alocação aleatória, tal técnica é ainda limitada pela quantidade de variáveis e dados disponíveis para o pareamento. Assim, o pareamento por escores de propensão é mais adequado em grandes bases de dados devido à potencial perda de informação pela falta de pares em amostras pequenas. No conjunto de evidências



**QUADRO 3.** Resumo das evidências sobre primeira troca de tratamento com o fingolimode

Estudo	População	Intervenções	Desfechos	Resultados
<p><b>Artigo principal:</b> Fox et al, 2014 [34]</p> <p><b>Delineamento:</b> Ensaio clínico randomizado aberto (EPOC Study)</p> <p><b>Seguimento:</b> 24 semanas</p> <p><b>Financiamento:</b> Privado (Novartis Pharmaceuticals Corporation)</p>	<p><b>País:</b> Estados Unidos e Canadá</p> <p><b>Situação clínica:</b> Pacientes com EMRR, EDSS de <math>2,4 \pm 1,32</math>, tratados com medicamentos modificadores da doença injetáveis (MMDi) por pelo menos 6 meses antes da entrada no estudo (sem período de <i>washout</i>), entre agosto de 2010 e agosto de 2012. Os principais motivos para trocar de tratamento foram: modo de administração (61,6%); tolerabilidade (13,8%) e ausência de eficácia (8,3%).</p> <p><b>Tamanho da amostra:</b> 1.053 (mulheres: 77%)</p> <p><b>Idade:</b> Média de <math>45,8 \pm 9,82</math> 15 anos ou mais, mediana de 44 anos (amplitude de 20 a 94)</p> <p><b>Tratamento prévio:</b> - Glatirâmer: 355 (33,7%) - IFN<math>\beta</math>-1a IM: 265 (25,1%) - IFN<math>\beta</math>-1a SC: 261 (24,8%) - IFN<math>\beta</math>-1b: 171 (16,2%)</p>	<p><b>Intervenção:</b> - Fingolimode diariamente na dose de 0,5 mg (n = 790)</p> <p><b>Comparador:</b> - MMDi: Glatirâmer ou betainterferonas injetáveis (n = 263)</p>	<p><b>Efetividade:</b> - Satisfação com tratamento (TSQM) - Fadiga (FSS) - Depressão (BDI-II) - Qualidade de vida (SF-36) - Melhora global (CGI)</p> <p><b>Segurança:</b> - Descontinuação - Efeitos adversos</p>	<p><b>Efetividade:</b> - Satisfação com tratamento (TSQM) Mudança média de <math>-17,5 \pm 1,68</math> a favor do fingolimode (<math>p &lt; 0,001</math>). - Fadiga (FSS) Diferença média de <math>0,3 \pm 0,09</math> a favor do fingolimode (<math>p &lt; 0,001</math>). - Depressão (BDI-II) Diferença média de <math>2,5 \pm 0,49</math> a favor do fingolimode (<math>p &lt; 0,001</math>). - Qualidade de vida (SF-36) Mudanças significativas a favor do fingolimode (<math>p &lt; 0,001</math>). - Melhora global (CGI) Escores de 3,2 vs. 3,9 a favor do fingolimode (<math>p &lt; 0,001</math>).</p> <p><b>Segurança:</b> - Descontinuação 9,6% no fingolimode vs. 12,9% em MMDi (não significante) - Efeitos adversos: Houve maior incidência de cefaleia e fadiga nos pacientes que trocaram para fingolimode vs. MMDi (cefaleia: 12% vs. 3%; fadiga: 12% vs. 6%). Não houve relação significativa entre contagem de linfócitos e taxa de infecção e não houve evidência de efeito imune aditivo.</p> <p><b>Considerações metodológicas</b> - Ausência de cegamento pode ter impacto sobre desfechos autorreferidos. Não foram considerados os principais desfechos relevantes ou escalas relacionados à doença nas análises. Apenas 8,3% dos pacientes realizaram a troca por baixa eficácia, podendo limitar a validade externa dos resultados para tal situação. Da mesma forma, o quadro geral dos participantes era de baixa incapacidade (EDSS &lt; 3,0).</p>



Estudo	População	Intervenções	Desfechos	Resultados
<p><b>Artigo principal:</b> Braune et al, 2016[36]</p> <p><b>Delineamento:</b> Observacional, retrospectivo, coorte ambulatorial, multicêntrico (NeuroTransData network)</p> <p><b>Seguimento:</b> Mediana de 998 dias</p> <p><b>Financiamento:</b> Sem financiamento privado</p>	<p><b>País:</b> Alemanha</p> <p><b>Situação clínica:</b> Pacientes com EMRR, com falha a MMDi entre 01/01/2010 e 30/06/2015.</p> <p><b>Tamanho da amostra:</b> 433 (mulheres: 75,7%)</p> <p><b>Idade:</b> Média de 40,5 ± 9,75 anos</p> <p><b>Tratamento prévio:</b> - Glatirâmer: 107 (24,7%) - Betainterferonas: 326 (75,3%)</p>	<p><b>Intervenção:</b> - Fingolimode diariamente na dose de 0,5 mg (n = 300)</p> <p><b>Comparador:</b> - MMDi: Glatirâmer ou betainterferonas injetáveis (n = 133)</p>	<p><b>Efetividade:</b> - Persistência no tratamento - Frequência de surto - Progressão de incapacidade (EDSS)</p> <p><b>Segurança:</b> - Descontinuação</p>	<p><b>Efetividade:</b> - Persistência no tratamento 1 ano: 95% no fingolimode vs. 70 % em MMDi (p &lt; 0,001) 2 anos: 85% no fingolimode vs. 56 % em MMDi (p &lt; 0,001)</p> <p>- Frequência de surto Incidência (180 dias): 11,10% no fingolimode vs. 22,2% em MMDi (p &lt; 0,05), HR: 0,57 (IC95%: 0,35 a 0,94). Taxa anualizada: fingolimode vs. MMDi: 0,63 (IC95%: 0,42 a 0,93), p &lt; 0,05</p> <p>- Progressão de incapacidade (EDSS) Incidência: 15,1% no fingolimode vs. 31,0% em MMDi (p &lt; 0,05), HR: 0,56 (IC95%: 0,27 a 1,16) Sem surto e sem progressão: 64,4% no fingolimode vs. 46,5% em MMDi (p &lt; 0,05)</p> <p><b>Segurança:</b> - Descontinuação Total: 12,1% no fingolimode vs. 36,4% em MMDi (p &lt; 0,001), HR: 0,33 (IC95%: 0,19 a 0,57). Falta de eficácia: 2,0% no fingolimode vs. 21,8% em MMDi (p &lt; 0,001) Efeitos adversos: 9,9% no fingolimode vs. 15,8% em MMDi (não significante)</p> <p><b>Considerações metodológicas:</b> - Antes do pareamento, os pacientes no grupo do fingolimode apresentam um quadro clínico potencialmente pior (Maiores taxas de surto e piores escores na EDSS). Mesmo com o uso adequado dos escores de propensão<sup>i</sup>, algumas variáveis relevantes, como naturalidade e idade, não foram incluídas no pareamento. Houve uma considerável perda, tendo sido apenas 198 (45,7%) pareamentos possíveis com os escores de propensão.</p>

<sup>i</sup> Escores de propensão: representam a probabilidade de um indivíduo receber um determinado ao se considerarem suas características basais. Com isso, é possível fazer análises de forma pareada, por exemplo, aproximando-se do efeito de uma alocação randomizada [35].



Estudo	População	Intervenções	Desfechos	Resultados
<p><b>Artigo principal:</b> He et al, 2015 [37]</p> <p><b>Delineamento:</b> Observacional, retrospectivo, coorte ambulatorial, multicêntrico (MSbase)</p> <p><b>Seguimento:</b> Mediana de 13,1 meses</p> <p><b>Financiamento:</b> Público e privado (Novartis Pharma, Multiple Sclerosis Research Australia, National Health and Medical Research Council, Centre For Research Excellence e MSBase Foundation)</p>	<p><b>País:</b> Austrália, Canadá, República Checa, Espanha, Itália, Holanda, outros</p> <p><b>Situação clínica:</b> Pacientes com EMRR cuja terapia foi trocada para fingolimode ou MMDi (até 12 meses após a ocorrência de surto ou progressão da incapacidade), entre julho de 1996 até abril de 2014.</p> <p><b>Tamanho da amostra:</b> 790 (mulheres: 71,4%)</p> <p><b>Idade:</b> Mediana de 36,5 anos</p> <p><b>Tratamento prévio:</b> - Glatirâmer: 119 (15,0%) - IFN<math>\beta</math>-1a IM: 359 (45,4%) - IFN<math>\beta</math>-1a SC: 191 (24,2%) - IFN<math>\beta</math>-1b: 121 (15,3%)</p>	<p><b>Intervenção:</b> - Fingolimode oral diariamente na dose de 0,5 mg (n = 148)</p> <p><b>Comparador:</b> - MMDi: Glatirâmer ou betainterferonas injetáveis (n = 379)</p>	<p><b>Efetividade:</b> - Frequência de surto  - Progressão de incapacidade (EDSS)</p> <p><b>Segurança:</b> - Descontinuação</p>	<p><b>Efetividade:</b> - Frequência de surto Incidência: fingolimode vs MMDi, HR: 0,74 (IC95%: 0,56 a 0,98; P &lt;0,05). Taxa anualizada: fingolimode vs. MMDi: 0,31 vs 0,42 (IC95%: 0,02 a 0,19; P &lt; 0,01),</p> <p>- Progressão de incapacidade (EDSS) Incidência: fingolimode vs. MMDi (p &lt; 0,05), HR: 0,53 (IC95%: 0,31 a 0,91; P &lt;0,05)</p> <p><b>Segurança:</b> - Descontinuação 2 anos: 17,5% no fingolimode vs. 26,8% em MMDi (p &lt; 0,001), HR: 0,55 (IC95%: 0,31 a 0,98, p &lt; 0,05)</p> <p><b>Considerações metodológicas:</b> - Houve pareamento com uso de escores de propensão a partir de variáveis clínicas e demográficas (ex: idade, tempo de diagnóstico, escore na EDSS etc). Houve uma considerável perda de dados, tendo sido apenas 527 (66,7%) pareamentos possíveis com os escores de propensão.</p>



Estudo	População	Intervenções	Desfechos	Resultados
<p><b>Artigo principal:</b> Bergval et al, 2014 [38]</p> <p><b>Delineamento:</b> Observacional, retrospectivo, coorte ambulatorial e hospitalar, multicêntrico (PharMetrics Plus™)</p> <p><b>Seguimento:</b> 360 dias</p> <p><b>Financiamento:</b> Privado (Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland)</p>	<p><b>País:</b> Estados Unidos</p> <p><b>Situação clínica:</b> Pacientes com EMRR que fizeram troca da terapia de IFN-β 1a ou IFN-β 1b para fingolimode ou acetato de glatirâmer entre outubro de 2010 e março de 2012.</p> <p><b>Tamanho da amostra:</b> 562 (mulheres: 75%)</p> <p><b>Idade:</b> Média de 45,8 ± 10,1 anos</p> <p><b>Tratamento prévio:</b> - IFN-β 1a ou IFN-β 1b (não discriminado)</p>	<p><b>Intervenção:</b> - Fingolimode oral diariamente na dose de 0,5 mg (n = 132)</p> <p><b>Comparador:</b> - Glatirâmer injetável (n = 132)</p>	<p><b>Efetividade:</b> - Persistência no tratamento - Frequência de surto - Tempo até o surto</p> <p><b>Segurança:</b> - Não avaliado</p>	<p><b>Efetividade:</b> - Persistência no tratamento 73,5% no fingolimode vs. 62,9% com glatirâmer (p = 0,0643) Tempo: 294 ± 118 dias no fingolimode vs. 272 ± 126 dias no glatirâmer (não significante)</p> <p>- Frequência de surto (1 ano) Incidência: 12,9% no fingolimode vs. 25,0% com glatirâmer (p &lt; 0,05), OR: 0,41 (IC95%, 0,21 a 0,80). Taxa anualizada: fingolimode vs. glatirâmer: 0,19 vs. 0,51 (IC95%: 0,02 a 0,19; P &lt; 0,01), Rate Ratio: 0,38 (IC95%: 0,21 a 0,68)</p> <p>- Tempo até o surto O tempo mediano para o primeiro surto foi 360 dias na coorte de fingolimode e 274 na de acetato de glatirâmer (Não significante).</p> <p><b>Segurança:</b> - Não avaliado</p> <p><b>Considerações metodológicas:</b> - Houve uma considerável perda de dados, sendo que dos 952 indivíduos potencialmente elegíveis, 688 (72,3%) foram excluídos. Adicionalmente, apenas 298 (53,0%) puderam ser incluídos no pareamento. O pareamento com uso de escores de propensão foi realizados a partir de variáveis clínicas e demográficas (ex: idade, tempo de diagnóstico, escore na EDSS etc).</p>

Nota: ARR: Annualized relapse rate; BDI-II: Beck Depression Inventory – II; FSS: Fatigue Severity Scale; HR: Hazard Ratio; IC95%: Intervalo de confiança de 95%; OR: Odds

ratio; TSQM: Treatment Satisfaction Questionnaire for medication



apresentado, todos estudos sofreram de considerável perda de dados no pareamento.

Como resumido no Quadro 5, os três estudos de coortes ambulatoriais, chegando a um total de 1.224 pacientes incluídos nas análises, demonstram que, em um cenário de falha terapêutica a um MMDi, como uma betainterferona, a troca por fingolimode apresenta benefícios na redução da incidência de surtos [36–38], da taxa anualizada de surtos [36–38] e da progressão de incapacidade [36,37]. Os valores observados nesses desfechos refletiram uma redução absoluta das incidências de cerca de metade do valor observado nos grupos de comparação, como: ocorrência de 11,10% no fingolimode vs. 22,2% com MMDi no estudo de Braune (2016)[36]. Já nos desfechos relacionados à aderência ao tratamento houve alguma inconsistência. Apesar dos estudos demonstrarem benefícios ao reduzirem a descontinuação do tratamento com o uso do fingolimode [37], inclusive por motivos de falta de eficácia e efeitos adversos [36], a magnitude do desfecho de persistência no tratamento variou de uma grande diferença, como relatado por Braune (2016)[36], 85% no fingolimode vs. 56 % em MMDi após 2 anos de uso ( $p < 0,001$ ), a uma diferença estatisticamente não significativa relatada por Bergval (2014)[38]. Uma explicação plausível para tais diferenças seria a perda do poder estatístico com a exclusão de pacientes não pareados, já que o estudo de Bergval (2014)[38] partiu de 952 indivíduos potencialmente elegíveis, sendo 688 (72,3%) excluídos e, desses, apenas 298 (53,0%) incluídos no pareamento.

As evidências apresentadas devem ser consideradas sob a ótica de estudos observacionais. Contudo, apesar de não possuírem ferramentas que garantam plenamente a validade interna dos achados, os efeitos são de certa forma mitigados pelo uso de técnicas estatísticas adequadas (como os escores de propensão) e possuem melhor validade externa, representando indivíduos em um contexto ambulatorial mais fidedigno ao estudo da efetividade de intervenções nos Sistemas de Saúde.

#### **Evidências para uso após anterior ao natalizumabe**

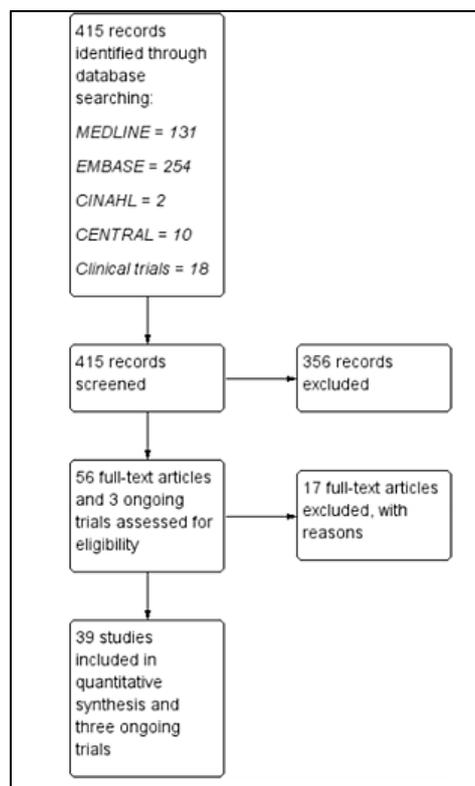
Como ilustrado na Tabela 5, foram também recuperadas evidências com o intuito de dar suporte à alocação do fingolimode em linha de tratamento anterior ao natalizumabe. Resgata-se aqui que, atualmente, o PCDT do Ministério da Saúde recomenda o uso do fingolimode apenas em casos de impossibilidade de uso do natalizumabe devido ao uso prévio de imunossuppressores ou histórico de alergia ao natalizumabe [11].

Dentre as evidências, foram incluídas duas revisões sistemáticas com comparação indireta [39,40]. De forma complementar, também foi identificada uma revisão sistemática



mais atual, com comparação indireta, elaborada pela Colaboração Cochrane [41]. A meta-análise de comparação indireta relatada por Zimmermann (2015)[39] fez parte dos estudos desenvolvidos pela Conitec e considerados na avaliação da recomendação de incorporação do fingolimode ao SUS no ano de 2014 [18]. Foram análises combinadas de estudos pivotais, comparados à placebo ou à betainterona 1a IM, que falharam em demonstrar superioridade do fingolimode frente ao natalizumabe. Da mesma forma, a meta-análise indireta relatada por Del Santo (2012)[40] parte dos mesmos estudos e já foi consideradas nas discussões anteriores da Conitec sobre o fingolimode [18]. Assim, das evidências apresentadas, não serão aqui discutidas aquelas já consideradas pela Conitec [39,40], com baixo poder estatístico [42,43] e que não tenham uma relação direta com a pergunta estruturada deste relatório [44].

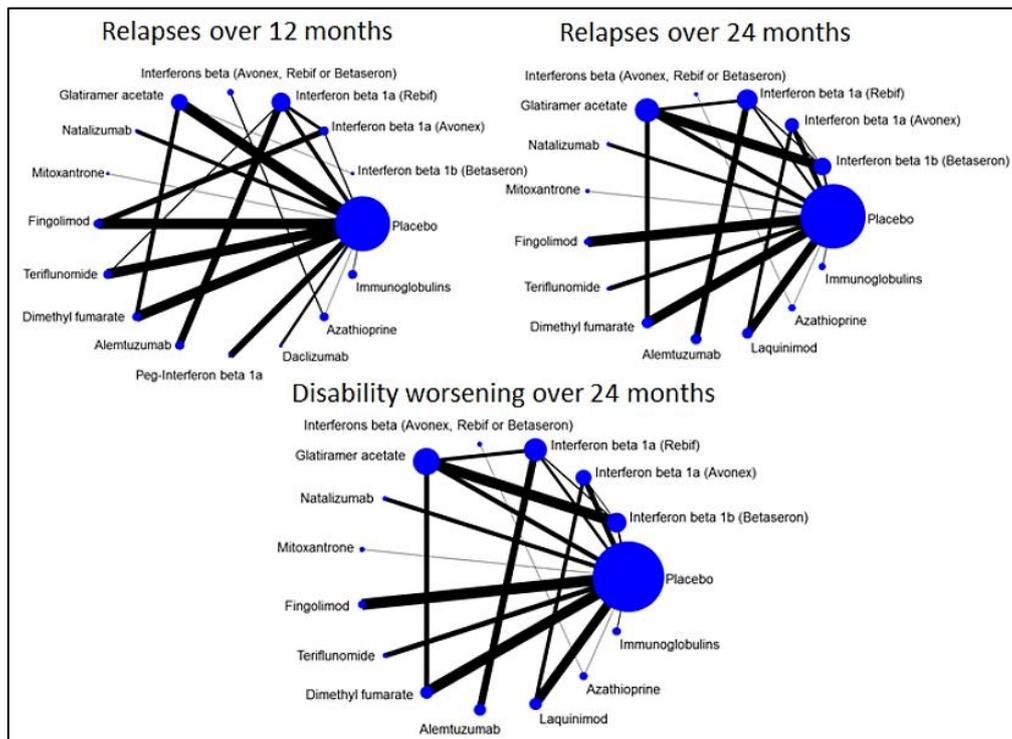
Em relação à meta-análise de comparação indireta realizada pela Colaboração Cochrane [41], trata-se de um estudo com adequada validade, preenchendo os critérios do instrumento AMSTAR [31]. Após o processo de busca e seleção sistemática, foram incluídos 39 ensaios clínicos randomizados completos (Figura 5).



**FIGURA 5.** Fluxograma de seleção de estudos em revisão sistemática de terapias modificadoras na esclerose múltipla. Fonte: Tramacere et al, 2015[41]

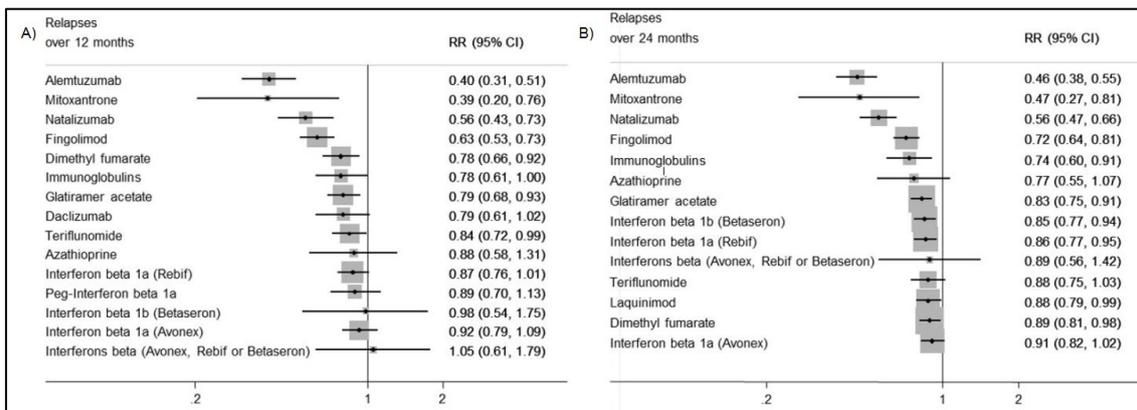


Com os dados dos estudos incluídos foi possível estabelecer análises em redes com 15 tratamentos disponíveis: betainterferona 1a e 1b, glatiramer, natalizumabe, mitoxantrona, fingolimode, teriflunomida, dimetilfumarato, alentuzumabe, interferon beta 1a peguilhado, daclizumabe, lacnimode, azatioprina e imunoglobulinas (Figura 5).

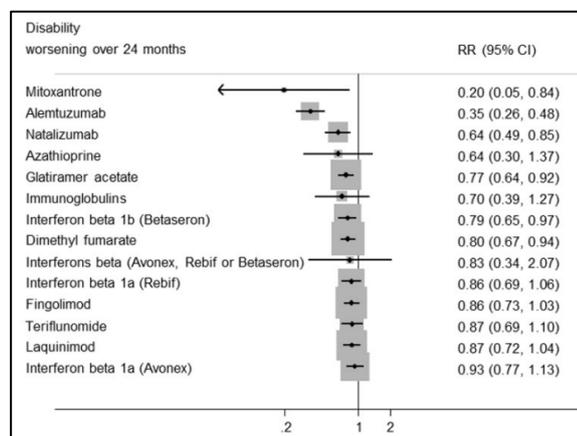


**FIGURA 6.** Ilustração de redes de análises de terapias modificadoras da esclerose múltipla. Fonte: Tramacere et al, 2015[41]

Partindo das comparações com placebo, observa-se uma tendência de o fingolimode e o natalizumabe apresentarem desempenho semelhante de eficácia em desfechos clinicamente relevantes (Figura 7), como a incidência de surtos em 12 meses (RR: 0,56; IC95%: 0,43 a 0,73 com o natalizumabe e RR: 0,63; IC95%: 0,53 a 0,73 com o fingolimode) e em 24 meses (RR: 0,56; IC95%: 0,47 a 0,66 com o natalizumabe e RR: 0,72; IC95%: 0,64 a 0,81 com o fingolimode). Já na progressão de incapacidade em 24 meses (Figura 8), os resultados são mais favoráveis ao uso do natalizumabe (RR: 0,64; IC95%: 0,49 a 0,85 com o natalizumabe e RR: 0,86; IC95%: 0,73 a 1,03 com o fingolimode).



**FIGURA 7.** Meta-análise das comparações de terapias modificadoras da esclerose múltipla comparadas ao placebo na incidência de surtos em 12 meses (A) e em 24 meses (B). Fonte: Adaptado de Tramacere et al, 2015[41]



**FIGURA 8.** Meta-análise das comparações de terapias modificadoras da esclerose múltipla comparadas ao placebo na progressão de incapacidade em 24 meses. Fonte: Adaptado de Tramacere et al, 2015[41]

Combinando-se todo o conjunto de evidência disponível, os autores fizeram uso de métodos frequentistas de comparação indireta para construção das estimativas de efeito e os respectivos rankings de probabilidade de escolha como melhor tratamento. Os autores concluem que para a prevenção de surtos, alemtuzumabe, natalizumabe e fingolimode são as melhores escolhas de tratamento. Já para a prevenção de progressão de incapacidade, destacam o natalizumabe como a melhor opção.

Um resumo das demais evidências consideradas se encontra no Quadro 4. Adicionalmente, foram também apresentados outros relatos de coortes já discutidas anteriormente fingolimode [45,46] considerando também dados de efetividade comparativa

**QUADRO 4.** Resumo das evidências de efetividade do fingolimode comparado ao natalizumabe

Estudo	População	Intervenções	Desfechos	Resultados
<p><b>Artigo principal:</b> Barbin et al, 2016 [47]</p> <p><b>Delineamento:</b> Observacional, retrospectivo, coorte ambulatorial, multicêntrico (EDMUS)</p> <p><b>Seguimento:</b> 2 anos</p> <p><b>Financiamento:</b> Público (French Observatoire of Multiple Sclerosis – OFSEP)</p>	<p><b>País:</b> França</p> <p><b>Situação clínica:</b> Pacientes com EMRR, com EDSS médio de 2,6 ± 1,3 (45,8% entre 3,0 e 5,5) que iniciaram tratamento com fingolimode ou natalizumabe entre janeiro de 2011 e janeiro de 2013.</p> <p><b>Tamanho da amostra:</b> 629 (mulheres: 76,2%)</p> <p><b>Idade:</b> Média de 40,5 ± 9,75</p> <p><b>Tratamento prévio:</b> - Betainterferonas ou glatirâmer: 556 (88,4%)  - Sem tratamento prévio: 73 (11,6%), sendo 5,2% no grupo natalizumabe e 2,3% no grupo fingolimode</p>	<p><b>Intervenção:</b> - Fingolimode diariamente na dose de 0,5 mg (n = 303)</p> <p><b>Comparador:</b> - Natalizumabe injetável (n = 326)</p>	<p><b>Efetividade:</b> - Frequência de surto  - Atividade da doença Lesões ativas (G1-gadolínio)<sup>ii</sup> Novas Lesões (T2)<sup>iii</sup>  - Progressão de incapacidade (EDSS)</p> <p><b>Segurança:</b> - Não avaliado</p>	<p><b>Efetividade:</b> - Frequência de surto Incidência (1 ano): 30,4% no fingolimode vs. 21,1% com natalizumabe (p &lt; 0,01), OR<sub>ajust.</sub>: 1,6 (IC95%: 1,0 a 2,3) Incidência (2 anos): 41,7% no fingolimode vs. 30,9% com natalizumabe (p &lt; 0,01), OR<sub>ajust.</sub>: 1,5 (IC95%: 1,0 a 2,1)</p> <p>- Atividade da doença Lesões ativas (G1-gadolínio) em 1 ano: 29,8% no fingolimode vs. 9,3% com natalizumabe (p &lt; 0,0001), OR<sub>ajust.</sub>: 3,8 (IC95%: 1,9 a 7,5) Lesões ativas (G1-gadolínio) em 2 anos: 22,1% no fingolimode vs. 9,1% com natalizumabe (p &lt; 0,01), OR<sub>ajust.</sub>: 2,8 (IC95%: 1,4 a 5,8) Novas Lesões (T2) em 1 ano: 29,6% no fingolimode vs. 10,6% com natalizumabe (p &lt; 0,0001), OR<sub>ajust.</sub>: 3,5 (IC95%: 1,9 a 7,9) Novas Lesões (T2) em 2 anos: 34,1% no fingolimode vs. 16,9% com natalizumabe (p &lt; 0,001), OR<sub>ajust.</sub>: 2,6 (IC95%: 1,3 a 5,2)</p> <p>- Progressão de incapacidade (EDSS) Incidência em 1 ano: OR<sub>ajust.</sub>: 0,97 (IC95%: 0,6 a 1,5) Incidência em 2 anos: OR<sub>ajust.</sub>: 0,90 (IC95%: 0,6 a 1,3)</p> <p><b>Segurança:</b> - Não avaliado</p> <p><b>Considerações metodológicas:</b> - Foram realizadas análises ajustadas com modelos de regressão e com pareamento de escores de propensão a partir de variáveis clínicas e demográficas (ex: idade, tempo de diagnóstico, escore na EDSS etc). Dos 1.033 pacientes elegíveis, foram incluídos apenas 629 (60,9%) em virtude da falta de dados sobre EDSS ou de exames de imagem.</p>

<sup>ii</sup> G1-gadolínio: técnica de ressonância magnética com contraste que identifica lesões inflamatórias ativas (dentro dos últimos 3 meses)

<sup>iii</sup> T2: técnica de ressonância magnética que destaca regiões com maior conteúdo aquoso, permitindo a observação do número total de lesões

Estudo	População	Intervenções	Desfechos	Resultados
<p><b>Artigo principal:</b> Braune et. al., 2013[48]</p> <p><b>Delineamento:</b> Observacional, retrospectivo, coorte ambulatorial, multicêntrico (NeuroTransConcept network)</p> <p><b>Seguimento:</b> 1 ano</p> <p><b>Financiamento:</b> Público (French Observatoire of Multiple Sclerosis – OFSEP)</p>	<p><b>País:</b> Alemanha</p> <p><b>Situação clínica:</b> Pacientes com EMRR que iniciaram o tratamento com fingolimode ou com natalizumabe após uso de opções da primeira linha de tratamento entre fevereiro de 2009 e janeiro de 2011 e que completaram pelo menos 12 meses de tratamento até janeiro de 2012.</p> <p><b>Tamanho da amostra:</b> 427 (mulheres: 76,2%)</p> <p><b>Idade:</b> Média de 38,76 ± 8,71</p> <p><b>Tratamento prévio:</b> - Betainterferonas e glatirâmer(não discriminado)</p>	<p><b>Intervenção:</b> - Fingolimode diariamente na dose de 0,5 mg (n = 190)</p> <p><b>Comparador:</b> - Natalizumabe injetável (n = 237)</p>	<p><b>Efetividade:</b> - Frequência de surto - Progressão de incapacidade (EDSS) - Ocorrência de surto e progressão de incapacidade (EDSS)</p> <p><b>Segurança:</b> - Não avaliado</p>	<p><b>Efetividade:</b> - Frequência de surto Incidência: 24,21% no fingolimode vs. 28,27% com natalizumabe (não significativa), OR<sub>ajust</sub>: 0,72 (IC95%: 0,44 a 1,19) - Progressão de incapacidade (EDSS) Incidência: 12,63% no fingolimode vs. 17,3% com natalizumabe (não significativa), OR<sub>ajust</sub>: 0,74 (IC95%: 0,41 a 1,34) - Ocorrência de surto e progressão de incapacidade (EDSS) Incidência: 29,95% no fingolimode vs. 37,97% com natalizumabe (não significativa), OR<sub>ajust</sub>: 0,94 (IC95%: 0,60 a 1,47)</p> <p><b>Segurança:</b> - Não avaliado</p> <p><b>Considerações metodológicas:</b> - Os pacientes divergiam em relação ao quadro clínico, sendo os pacientes em uso de natalizumabe mais graves (maior incidência de surto e escores na EDSS). Contudo, foram realizadas análises ajustadas com modelos de regressão e com pareamento de escores de propensão a partir de variáveis clínicas e demográficas (ex: idade, tempo de diagnóstico, escore na EDSS etc).</p>



do natalizumabe com o fingolimode. Tais estudos observacionais agregam importante valor às meta-análises de comparação indireta aqui discutidas [39–41], sendo estas apresentavam a eficácia do fingolimode semelhante ou até inferior ao natalizumabe em alguns desfechos e inferiores ao natalizumabe. Tais análises eram baseadas em ensaios clínicos com pouca comparação direta (head-to-head) entre os tratamentos, sendo o braço de placebo a principal união das redes de comparação. Os estudos observacionais preenchem esta lacuna de evidências, realizando comparações diretas, em contexto de vida real, entre o fingolimode e o natalizumabe. Com considerável poder estatístico, o estudo recente de Barbin (2016)[47] apresenta o natalizumabe como uma opção terapêutica superior ao fingolimode na redução da atividade da doença em termos de intensidade e número de lesões (Quadro 6). Apesar disso, tanto no estudo de Barbin (2016) [47] quanto de Braune (2013)[48], não foram observadas diferenças estatisticamente significantes e consistentes nos desfechos de frequência de surtos e progressão de incapacidade. Assim, com seguimentos de até dois anos, seus resultados sustentam a hipótese de não superioridade do fingolimode frente ao natalizumabe levantada nas meta-análises de comparação indireta.

Da mesma forma que os estudos discutidos anteriormente, tais evidências exigem cautela em sua interpretação, sendo provenientes de estudos observacionais, com potencial impacto de confundimento residual e importantes perdas. Entretanto, cabe destacar que são evidências com boa validade externa em relação aos pacientes atendidos ambulatorialmente.

### **Segurança**

Consoante ao contexto de discussão da recomendação do fingolimode pela Conitec em 2014[18], além das evidências discutidas anteriormente neste relatório, foram apresentados os dados de 8 ensaios clínicos e 6 estudos observacionais sobre o perfil de segurança do fingolimode na prática clínica (Anexo A). Em busca complementar, também foram identificados outros estudos relevantes [49].

Partindo-se da análise agrupada de dados de segurança dos estudos de fase 3, DiMarco (2014)[50] relata que o início do tratamento com fingolimode foi associado com a redução transitória, geralmente assintomática, da frequência cardíaca, que foi observada em 0,6% dos pacientes tratados com fingolimode 0,5mg. Os eventos foram de gravidade leve ou moderada, sendo a maioria solucionada espontaneamente [50]. Ensaios clínicos adicionais



[51–53] corroboram os dados de segurança dos estudos pivotais em seguimento de curto prazo.

Nos seis estudos observacionais analisados [54–59], demonstra-se que a experiência de mundo real do uso de fingolimode é geralmente consistente com os dados dos estudos clínicos. Apesar disso, considerando o contexto brasileiro, o estudo de Fragoso (2014)[56], que envolveu 180 pacientes tratados com fingolimode, verificou que a bradicardia sintomática foi maior do que aquela observada nos estudos clínicos (6,7%, n = 12). Tais pacientes foram mantidos em observação por mais de seis horas, enquanto três deles (1,7%) necessitaram de cuidados intensivos devido a desenvolvimento de bloqueio do ramo direito ou bloqueio atrioventricular de segundo grau. Não foram relatados casos fatais. No estudo de Ramseier (2015)[59], menos de 1,5% dos pacientes apresentaram sintomas após a primeira dose, sendo que as alterações atrioventriculares foram resolvidas espontaneamente dentro de 24 horas do início do tratamento. Estes dados foram confirmados no estudo Yamout (2015)[54], no qual em 98,8% dos pacientes a observação da primeira dose se deu sem intercorrências.

Em relação à segurança a longo prazo, Montalban (2015)[60] relata o seguimento de 250 pacientes em uso de fingolimode na extensão de um estudo de fase II, com 243 (97,2%) completando o estudo. Com uma exposição mediana de 5,1 anos, abrangendo mais 7 anos, o acompanhamento não identificou situações além das previstas em bula, sendo seu uso a longo prazo bem tolerado (Tabela 4).

Nesse sentido, Cohen (2016)[49] relata o seguimento de 1.027 pacientes na extensão do estudo TRANSFORMS, com 772 (75,2%) completando o seguimento de 4,5 anos. O estudo também evidencia questões de segurança já previstas em bula, tendo nasofaringite (n=163, 31,2%), queda na contagem de leucócitos (n=120, 22,9%), e cefaleia (n=107, 20,5%) sido os eventos com maior incidência. Os eventos adversos graves mais comuns foram carcinoma basocelular (n=7, 1,3%) e colelitíase (n=4, 0,76%). Adicionalmente, estudos com grandes amostras ainda não publicados também tem demonstrado consistência com os seguimentos anteriores [61,62].

Resgatando-se a questão da incidência de LMP, com seu perfil de segurança estudado em mais de 119.000 pacientes expostos [60], tendo sido relatados 6 casos até o momento [27–30], o fingolimode também se apresenta favorável quando comparado ao natalizumabe. Já com o natalizumabe, em um contexto de 142.000 indivíduos expostos, já



foram relatados mais de 500 casos de LMP, associando-se a uma mortalidade próxima de 20% [63,64].

**TABELA 4.** Efeitos adversos observados com o uso do fingolimode em acompanhamento de longo prazo.

	Placebo/fingolimod (N = 93), n (%)	Fingolimod 5 mg (N = 94), n (%)
Any adverse event	89 (95.7)	93 (98.9)
Any serious adverse events	25 (26.9)	32 (34.0)
Death <sup>a</sup>	0	0
Any severe adverse event <sup>b</sup>	33 (35.5)	29 (30.9)
Adverse event resulting in study drug discontinuation	22 (23.7)	26 (27.7)
Any infection	70 (75.3)	77 (81.9)
Most common adverse events by preferred term (>15 % in any group)		
Nasopharyngitis	34 (36.6)	42 (44.7)
Headache	28 (30.1)	25 (26.6)
Fatigue	22 (23.7)	16 (17.0)
Influenza	16 (17.2)	22 (23.4)
Back pain	22 (23.7)	19 (20.2)
Upper respiratory tract infection	19 (20.4)	18 (19.1)
Lymphopenia	13 (14.0)	18 (19.1)
Pain in extremity	18 (19.4)	15 (16.0)
Cough	12 (12.9)	19 (20.2)
Alanine aminotransferase increased	18 (19.4)	15 (16.0)
Diarrhoea	12 (12.9)	15 (16.0)
Arthralgia	17 (18.3)	12 (12.8)
Hypertension	13 (14.0)	11 (11.7)
Depression	15 (16.1)	14 (14.9)
Bronchitis	9 (9.7)	12 (12.8)
Insomnia	12 (12.9)	8 (8.5)
Leukopenia	7 (7.5)	15 (16.0)
Nausea	9 (9.7)	16 (17.0)

Fonte: Montalban et al, 2015[60]



### 4.3. Avaliação Econômica

O demandante delineou em sua proposta um estudo de custo-utilidade do fingolimode como opção de primeira troca em pacientes com EMRR comparado às opções de primeira troca (betainterferona ou acetato de glatirâmer) atualmente recomendados no SUS [11]. As principais características do estudo se encontram descritas no Quadro 5.

**QUADRO 5. CARACTERÍSTICAS DO ESTUDO DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA ELABORADO PELO DEMANDANTE**

PARÂMETRO	ESPECIFICAÇÃO	COMENTÁRIOS
1. Tipo de estudo	Custo-utilidade	Adequado ao perfil crônico da doença.
2. Tecnologia/intervenção	Fingolimode 0,5 mg	Adequado à proposta de incorporação.
3. Comparador	Acetato de glatirâmer ou betainterferona 1a 30mcg, intramuscular	Não adequado às demais opções terapêuticas do SUS.
4. População-alvo	Pacientes com esclerose múltipla remitente recorrente, idade média inicial da 43,5 anos	Não adequado à proposta, por não considerar a característica de falha terapêutica ao tratamento prévio
5. Desfecho	Anos de vida ajustados pela qualidade – QALY	Adequado ao perfil crônico da doença.
6. Horizonte temporal	Por toda a vida (50 anos)	Adequado ao perfil etário de incidência da doença.
7. Duração de cada ciclo	Ciclos anuais	Adequado ao perfil de incidência dos eventos e horizonte temporal da análise
8. Taxa de desconto	5% ao ano	Adequado
9. Perspectiva	Sistema Único de Saúde	Adequado ao nível de decisão.
10. Modelo	Cadeias de Markov	Adequado ao perfil crônico da doença.

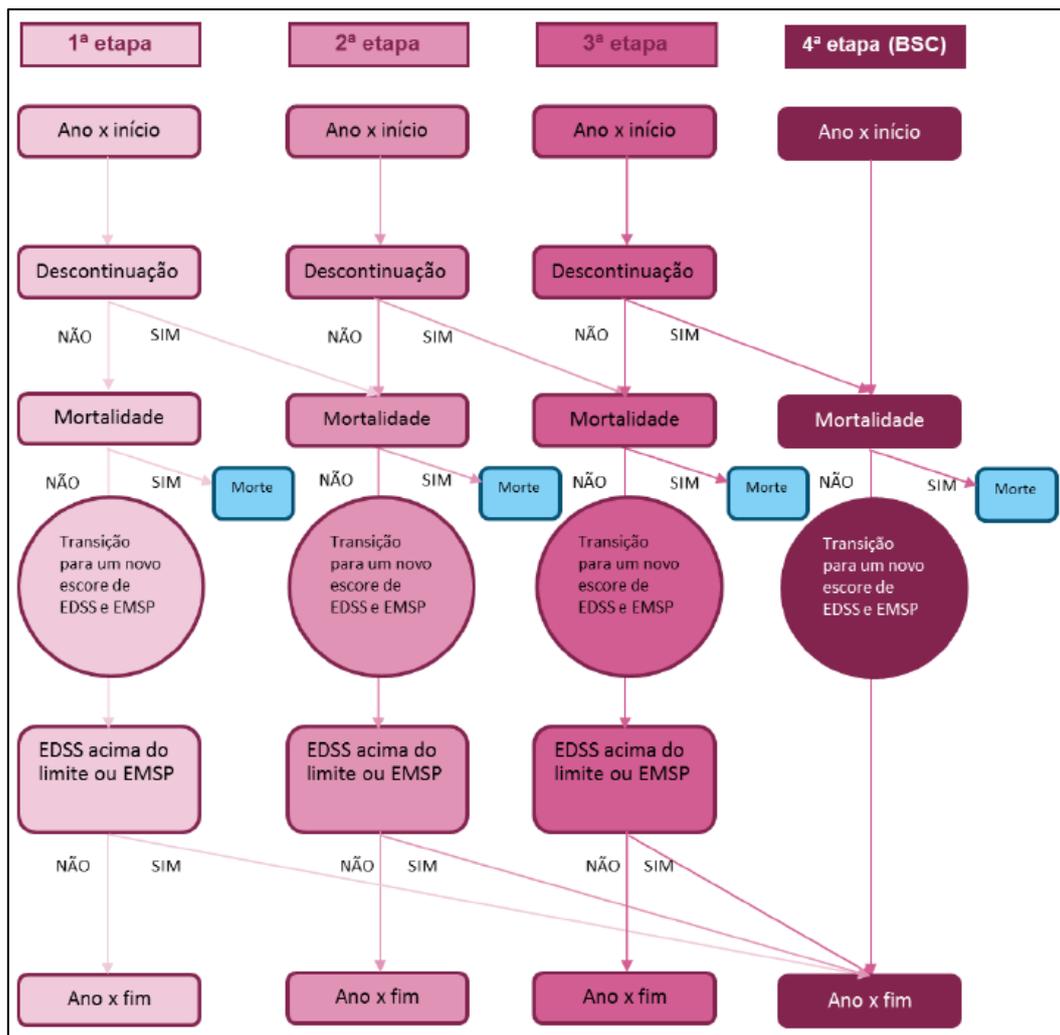


<b>11. Tipos de custos</b>	Custos diretos médicos (custos de surtos, monitoramento, aquisição e administração de medicamentos)	Adequado à perspectiva de análise.
<b>12. Busca por evidência</b>	Sem descrição	Inadequado.
<b>13. Origem dos dados econômicos</b>	SIGTAP, Contratos de compras, ensaios clínicos, estudos observacionais e opinião de especialistas.	A valoração dos itens pelos SIGTAP e contratos de compras está adequada. A quantificação com base nos estudos de vida real seria mais consistente com os dados de efetividade.
<b>14. Origem dos dados de efetividade</b>	Centros de referência no Canadá e ensaios clínicos pivotais	Inadequado. Seriam mais apropriados os dados dos estudos de vida real com a maior validade externa ao contexto brasileiro possível.
<b>15. Razão de custo-efetividade incremental</b>	R\$ 14.939 a R\$ 77.095 por QALY ganho	Acima do nível médio de custo-efetividade <sup>iv</sup>
<b>16. Análise de sensibilidade</b>	Sensibilidade univariada e probabilística	Adequado.
<b>17. Resultado das análises de sensibilidade</b>	Não descritos	Inadequado

### **Delineamento do modelo**

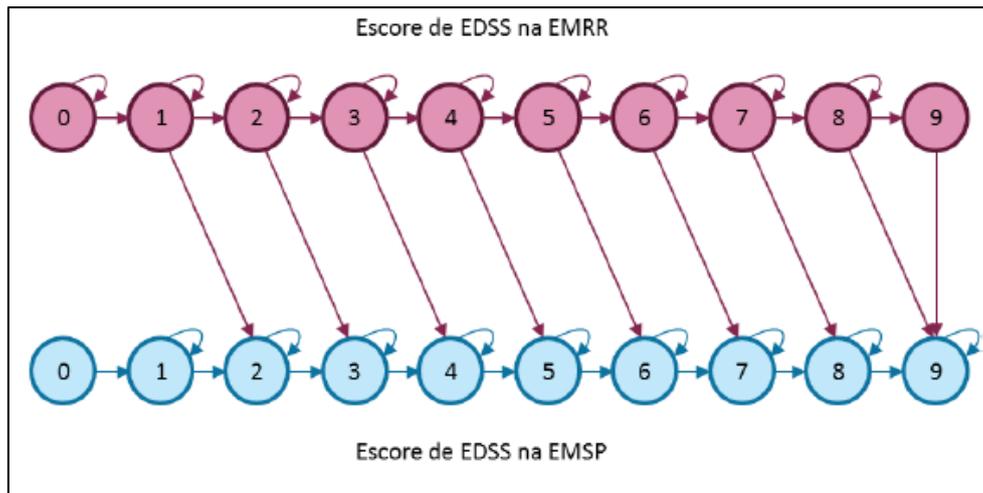
Na estrutura básica do modelo de Markov, cada paciente de uma dada coorte (intervenção vs. comparador) é tratado com quatro etapas de tratamento ou retirado do modelo devido à morte (Figura 9). Dentro de cada etapa de tratamento, os pacientes podem também migrar para um novo estado de incapacidade (EDSS) de acordo com as probabilidades de transição. A partir da distribuição inicial, a proporção de pacientes que descontinua o tratamento devido a ocorrência de algum evento adverso (EA) foi calculada com base na probabilidade de descontinuação do tratamento com fármaco em questão, simbolizada pelo estado “Descontinuação”. Se um paciente descontinua o tratamento, ele é removido de uma dada etapa de tratamento e transferido para a etapa subsequente.

<sup>iv</sup> Nível médio: R\$ 25.000,00 a R\$ 70.000,00, de acordo com Zimmermann et al. A qualidade das evidências e as recomendações sobre a incorporação de medicamentos no Sistema Único de Saúde: uma análise retrospectiva. Revista Eletrônica Gestão & Saúde. Vol. 6 (Supl. 4). Outubro, 2015 p.3043-65



**FIGURA 9.** Representação do modelo de cadeias de Markov. BSC = Best supportive Care. Fonte: Novartis, 2016

Com o objetivo de incorporar “memória” no modelo (uma premissa inerente aos modelos de Markov), para cada etapa de tratamento, seis estados túnel foram adicionados. Os estados-túnel representam uma matriz de estados temporários, onde os pacientes só podem transitar em uma sequência fixa, semelhante a uma passagem por um túnel. Esta técnica permite ao modelo distinguir entre pacientes tratados com uma determinada sequência de fármacos para os diferentes períodos de tempo. Os pacientes que não morrem em um determinado ciclo são transferidos para os estados de EDSS correspondente a EMRR ou EMSP, de acordo com as matrizes de transição de suas etapas de tratamento (Figura 10).



**FIGURA 10.** Representação das transições de estados de incapacidade no modelo de Markov. Fonte: Novartis, 2016

As matrizes de transição de todos os tratamentos são baseadas nas transições da história natural da doença ajustados pela eficácia relativa de cada tratamento. Quando pacientes são transferidos para EMSP, seu escore de EDSS aumenta 1 ponto. Se os pacientes não migram para escores de EDSS maiores do que o que eles estão, eles permanecem no nível inicial, não sendo possível a melhora no nível de EDSS.

Depois de ocorrerem as transições para os novos estados de saúde, os pacientes que atingiram o EDSS limite para a descontinuação do tratamento (EDSS 6,5) ou que foram transferidos para a EMSP são modelados para o melhor cuidado de suporte (BCS, do inglês, *Best Supportive Care* ou nenhum tratamento modificador da doença), representado como o estado EDSS acima do limite ou EMSP.

### População

Adotando como população os pacientes com esclerose múltipla remitente recorrente, idade média de 43,5 anos, com aproximadamente 10 anos de diagnóstico [65], o modelo distribuiu os pacientes no início do primeiro ciclo (Ano x início) com base nos dados agrupados de pacientes dos estudos FREEDOMS e TRANSFORMS. Assumiu-se que a proporção de homens e mulheres na coorte é constante no decorrer das simulações (Tabela 5).



**TABELA 5.** Características basais da população incluída no modelo de Markov

Variável	Valor
Tamanho da população hipotética	1.000
Distribuição de pacientes por EDSS:	-
0	61,2
1	79,1
2	327,3
3	227,8
4	196,6
5	80,3
6	27,7
7	0,0
8	0,0
9	0,0
Proporção Mulher:Homem	2,9
Idade média (anos)	43,5
Anos desde o diagnóstico	11,5

Fonte: Novartis, 2016

### Estratégias terapêuticas

O delineamento dos braços se propôs a seguir as recomendações do PCDT vigente [11], onde o tratamento inicial de pacientes com EMRR deve ser feito com uma das opções de betainterferona (1a ou 1b) ou com o acetato de glatirâmer. Em casos de EMRR refratários ao tratamento com a betainterferona, preconiza-se trocá-la por acetato de glatirâmer. Se o paciente iniciou o tratamento para EM com acetato de glatirâmer e houve falha terapêutica, este deve ser substituído por betainterferona. Assim, o modelo se propões a comparar os atuais tratamentos utilizados como primeira troca disponíveis no SUS [ou betainterferona (IFN- $\beta$ ) ou glatirâmer] com a intervenção proposta [fingolimode], conforme Quadro 6.

**Quadro 6.** Estratégias de comparação na avaliação econômica.

		Primeira etapa (início do tratamento)	Segunda etapa (primeira troca)	Terceira etapa	Quarta etapa
Estratégia 1	Intervenção	Betainterferona	Fingolimode	Natalizumabe	BSC
	Comparador	Betainterferona	Acetato de glatirâmer	Natalizumabe	BSC
Estratégia 2	Intervenção	Acetato de glatirâmer	Fingolimode	Natalizumabe	BSC
	Comparador	Acetato de glatirâmer	Betainterferona	Natalizumabe	BSC

BSC = Best Supportive Care. Assumiu-se que tratamento modificador da doença não será mais utilizado nesta etapa.

Fonte: Novartis, 2016



Contudo, limitando-se às evidências provenientes de ensaios clínicos randomizados, o medicamento Avonex® (betainterferona 1a 30mcg, intramuscular) foi adotado como a betainterferona de referência em ambas as estratégias.

### Custos

Foram considerados os custos diretos sob a perspectiva do SUS. Baseando-se no PCDT de esclerose múltipla [11] e em uma entrevista realizada com especialistas em EMSP e EMRR, complementando as informações não disponíveis nas diretrizes clínicas e literatura nacional sobre o tema. Foram avaliados os padrões de utilização de recursos médicos relacionados à doença, do ponto de vista da abordagem terapêutica (opção de tratamento para EMSP e EMRR) e nível de EDSS.

### Custo da incapacidade

Os custos por nível de EDSS foram extraídos de um estudo sobre custos da esclerose múltipla no Brasil [66] e ajustados pela inflação anual oficial até 2015 (Tabela 6).

**TABELA 6.** Custo direto médio da incapacidade por paciente incluídos no modelo de avaliação econômica.

EDSS	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Custos (R\$)	897	1.043	1.335	1.488	1.646	2.381	3.116	4.365	11.110	12.475

Fonte: Silva 2016. Não inclui custos de tratamentos.

### Custo dos medicamentos

Os custos de aquisição dos medicamentos foram coletados dos contratos de compras realizadas pelo Ministério da Saúde (Tabela 7).

**TABELA 7.** Custos de aquisição de medicamentos incluídos no modelo de avaliação econômica.

Princípio Ativo	Produto	Valor de compra do MS por unidade farmacotécnica
IFN-β 1a 30mcg	Avonex® (Biogen Idec)	R\$ 446,20
Acetato de glatirâmer	Copaxone® (Teva)	R\$ 56,32
Natalizumabe 300mg	Tysabri® (Biogen Idec)	RS 2.254,10
Fingolimode 0,5mg	Gilenya® (Novartis)	R\$ 65,42

Fonte: [www.in.gov.br](http://www.in.gov.br)

Além dos custos de aquisição dos medicamentos, foram considerados os custos relativos à administração e ao monitoramento. Os custos unitários foram obtidos da tabela



SIGTAP do SUS (Tabela 8). O agrupamento dos custos totais de administração e monitoramento para todos os medicamentos estão apresentados nas Tabelas 9 a12.

**TABELA 8.** Custos unitários dos recursos utilizados na administração e ao monitoramento incluídos no modelo de avaliação econômica.

Recursos	Custo unitário	Código do procedimento (SIGTAP)
<b>Ambulatoriais</b>		
Consulta Oftalmologista	R\$ 10,00	03.01.01.007-2 - CONSULTA MEDICA EM ATENÇÃO ESPECIALIZADA
Consulta Cardiologista	R\$ 10,00	03.01.01.007-2 - CONSULTA MEDICA EM ATENÇÃO ESPECIALIZADA
Administração assistida	R\$ 6,30	03.01.01.004-8 - CONSULTA DE PROFISSIONAIS DE NIVEL SUPERIOR NA ATENÇÃO ESPECIALIZADA (EXCETO MÉDICO)
<b>Exames</b>		
Hemograma	R\$ 4,11	02.02.02.038-0 - HEMOGRAMA COMPLETO
Função hepática	R\$ 11,55	02.02.01.042-2 - DOSAGEM DE FOSFATASE ALCALINA 02.02.01.064-3 - DOSAGEM DE TRANSAMINASE GLUTAMICO-OXALACETICA (TGO) 02.02.01.065-1 - DOSAGEM DE TRANSAMINASE GLUTAMICO-PIRUVICA (TGP) 02.02.01.046-5 - DOSAGEM DE GAMA-GLUTAMIL-TRANSFERASE (GAMA GT) 02.02.01.020-1 - DOSAGEM DE BILIRRUBINA TOTAL E FRACOES
Função renal	R\$ 3,70	02.02.01.031-7 - DOSAGEM DE CREATININA 02.02.01.069-4 - DOSAGEM DE UREIA
Dosagem de amilase	R\$ 2,25	02.02.01.018-0 - DOSAGEM DE AMILASE
Dosagem de TSH	R\$ 8,96	02.02.06.025-0 - DOSAGEM DE HORMONIO TIREOESTIMULANTE (TSH)
Eletrocardiograma	R\$ 5,15	02.11.02.003-6 – ELETROCARDIOGRAMA
Sorologia para catapora (IgG)	R\$ 17,16	02.02.03.082-2 - PESQUISA DE ANTICORPOS IGG CONTRA O VIRUS DA VARICELA-HERPES ZOSTER
<b>Outros</b>		
Observação do paciente durante a administração do medicamento	R\$ 12,47	03.01.06.002-9 - ATENDIMENTO DE URGENCIA C/ OBSERVACAO ATE 24 HORAS EM ATENCAO ESPECIALIZADA



**TABELA 9.** Custos anuais (R\$) de administração e monitoramento do tratamento com betainterferona.

	Custo unitário (R\$)	% uso	Uso de recursos anuais (Unidades)		Custos Anuais (R\$)	
			1º ano	Anos seguintes	1º ano	Anos seguintes
<b>Custos relativos a administração</b>						
Administração assistida*	6,30	100%	1	0	6,30	0,00
<b>Exames</b>						
Hemograma	4,11	100%	4	3	16,44	12,33
Função Hepática	11,55	100%	4	3	46,20	34,65
Dosagem de TSH	8,96	100%	1	1	8,96	8,96
<b>Custo Total</b>					<b>77,90</b>	<b>55,94</b>

\* Apenas na primeira dose

**TABELA 10.** Custos anuais (R\$) de administração e monitoramento do tratamento com acetato de glatirâmer.

	Custo unitário (R\$)	% uso	Uso de recursos anuais (Unidades)		Custos Anuais (R\$)	
			1º ano	Anos seguintes	1º ano	Anos seguintes
<b>Custos relativos à administração</b>						
Administração assistida*	6,30	100%	1	0	6,30	0,00
<b>Exames</b>						
Hemograma	4,11	100%	4	3	16,44	12,33
Função Hepática	11,55	100%	4	3	46,20	34,65
Dosagem de TSH	8,96	100%	1	1	8,96	8,96
Dosagem de amilase	2,25	100%	1	1	2,25	2,25
<b>Custo Total</b>					<b>80,15</b>	<b>58,19</b>

\* Apenas na primeira dose



**TABELA 11.** Custos anuais (R\$) de administração e monitoramento do tratamento com fingolimode.

	Custo unitário (R\$)	% uso	Uso de recursos anuais (Unidades)		Custos Anuais (R\$)	
			1º ano	Anos seguintes	1º ano	Anos seguintes
<b>Consultas Médicas (exceto com neurologista)</b>						
Oftalmologista	10,00	100%	1	0	10,00	0,00
<b>Exames</b>						
Hemograma	4,11	100%	4	3	16,44	12,33
Função Hepática	11,55	100%	4	3	46,20	34,65
Eletrocardiograma*	5,15	100%	2	0	10,30	0
Sorologia para catapora	17,16	100%	1	0	17,16	0,00
<b>Outros</b>						
Observação do paciente durante a administração do medicamento**	12,47	100%	1	0	12,47	0,00
<b>Custo Total</b>					<b>112,57</b>	<b>46,98</b>

\*Eletrocardiograma antes e após 6 horas da primeira dose de GILENYA™ (fingolimode). \*\* Somente na primeira dose.

**TABELA 12.** Custos anuais (R\$) de administração e monitoramento do tratamento com natalizumabe.

	Custo unitário (R\$)	% uso	Uso de recursos anuais (Unidades)		Custos Anuais (R\$)	
			1º ano	Anos seguintes	1º ano	Anos seguintes
<b>Custos relativos à administração</b>						
Observação do paciente durante a administração do medicamento	12,47	100%	13	13	162,11	162,11
<b>Exames</b>						
Hemograma	4,11	100%	4	3	16,44	12,33
Função Hepática	11,55	100%	4	3	46,20	34,65
Função renal	3,70	100%	1	0	3,70	0
<b>Custo Total</b>					<b>228,45</b>	<b>209,09</b>

OBS. Sorologia para JC vírus é necessária para 100% dos pacientes. No entanto, seu custo não foi computado por não ser um procedimento disponibilizado pelo SUS.

### Custo do surto

O custo do tratamento de surto de esclerose múltipla foi obtido da tabela SIGTAP (Código do procedimento: 03.03.04.028-9 - TRATAMENTO DE SURTO DE ESCLEROSE MULTIPLA). O mesmo valor (R\$ 303,80) foi aplicado, independentemente, do nível de gravidade do surto.



### Custo dos eventos adversos

Os custos foram obtidos da tabela SIGTAP (Tabela 13). Não foram considerados os custos dos eventos adversos relacionados ao tratamento com betainterferona ou com acetado de glatirâmer.

**TABELA 13.** Custos associados aos eventos adversos.

Fármaco	Eventos adversos	Custo	Observação
Fingolimode	Edema Macular	R\$ 20,00	Equivalente a 2 consultas com médico especialista
	Bloqueio atrioventricular de primeiro grau	R\$ 219,65	03.03.06.002-6 - TRATAMENTO DE ARRITMIAS (R\$ 219,65)
	Bloqueio atrioventricular de segundo grau	R\$ 1.180,90	Equivalente a soma dos seguintes procedimentos: 03.01.13.001-9 - AVALIACAO CLINICA E ELETRONICA DE DISPOSITIVO ELETRICO CARDIACO IMPLANTAVEL (R\$ 31,50) 03.03.06.002-6 - TRATAMENTO DE ARRITMIAS (R\$ 219,65) Mais a média aritmética dos seguintes procedimentos: 04.06.01.065-0 - IMPLANTE DE MARCAPASSO DE CAMARA DUPLA TRANSVENOSO (R\$ 1.023,72) 04.06.01.066-8 - IMPLANTE DE MARCAPASSO DE CAMARA UNICA EPIMIOCARDICO (R\$ 796,75) 04.06.01.067-6 - IMPLANTE DE MARCAPASSO DE CAMARA UNICA TRANSVENOSO (R\$ 968,77)
	Infecções graves	R\$ 617,73	Equivalente a média dos seguintes procedimentos: 03.03.14.015-1 - TRATAMENTO DE PNEUMONIAS OU INFLUENZA (GRIPE) (R\$ 582,42) 03.03.01.014-2 - TRATAMENTO DE INFECÇÕES VIRAIS DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL (R\$ 653,05)
Natalizumabe	Urticaria ou hipersensibilidade	R\$ 224,91	03.03.08.005-1 - TRATAMENTO DE DERMATITES E ECZEMAS (R\$ 224,91)
	Reações anafiláticas e anafilactoides	R\$ 199,33	03.08.04.001-5 - TRATAMENTO DE COMPLICACOES DE PROCEDIMENTOS CIRURGICOS OU CLINICOS (R\$ 199,33)
	Infecção do trato urinário	R\$ 22,52	Equivalente a duas consultas com médico especialista + ciprofloxacino durante 7 dias (R\$ 0,36 / dia)
	Nasofaringites	R\$ 20,00	Equivalente a 2 consultas com médico especialista

### Efetividade

#### Evolução da incapacidade

Os dados de probabilidade de progressão da EMRR, conversão para EMSP e progressão da EMSP, foram obtidos de um centro de referência em cuidados a pacientes com esclerose



múltipla, localizado em Ontário, Canadá (London Multiple Sclerosis Clinic). Os pacientes são avaliados neste centro anual ou semestralmente, independentemente do curso clínico. Os dados são coletados separadamente a cada visita em formulários de pesquisa. Os riscos de progressão e de surtos encontram-se descritos na Tabela 14.

**TABELA 14.** Risco relativo da progressão da incapacidade e taxa relativa de surtos.

Fármacos	Risco relativo de progressão da incapacidade	Taxa relativa de surtos
Fingolimode	0,763	0,443
Betainterferona 1a (30mcg)	0,868	0,864
Acetato de Glatirâmer	0,829	0,684
Natalizumabe	0,673	0,315

Assumiu-se que a eficácia dos MMD decresce para 75% depois de 2 anos de tratamento e para 50% depois de 5 anos, conforme avaliação de 2014 do NICE (National Institute for Health and Care Excellence).

### Surtos

O número de surtos por pacientes foi calculado pela multiplicação da taxa de surto de determinado estado de EDSS, considerando a história natural da doença e pela eficácia do fármaco ajustada pela redução do seu efeito do tempo. Os surtos foram distribuídos entre os diferentes níveis de gravidade de acordo com a proporção de surtos que requerem tratamento com corticoesteroides (surtos moderados) e a proporção de surtos que requerem corticoesteroides e hospitalização (surtos graves). Esses dados foram obtidos dos estudos de Orme (2007)[67], Patzold (1982)[68], dos dados agrupados do estudo FREEDOMS e TRANSFORMS, quando disponíveis. Quando inexistentes, assumiu-se como premissa os mesmos valores utilizados para fingolimode (Tabela 15).

**TABELA 15.** Proporção de pacientes de acordo com a gravidade dos surtos.

Fármacos	Surtos "moderados"	Surtos "graves"	Fonte
Fingolimode	0,75	0,16	FREEDOMS I e TRANSFORMS
Betainterferona 1a (30mcg)	0,83	0,24	TRANSFORMS
Acetato de Glatirâmer	0,75	0,16	Premissa (igual ao fingolimode)
Natalizumabe	0,75	0,16	Premissa (igual ao fingolimode)
BSC (melhor cuidado de suporte)	0,75	0,16	FREEDOMS

BSC= Best Supportive Care.

### Eventos adversos

Para considerar os custos e perdas de utilidade associados com a ocorrência de eventos adversos (EAs), foram adotadas as da ocorrência de eventos adversos. Assumiu-se que



as probabilidades são constantes a partir do ano 2. Os eventos adversos relacionados ao uso de fingolimode e natalizumabe estão de acordo com os relatórios de submissão dos respectivos fabricantes ao NICE (Tabela 16).

**TABELA 16.** Probabilidade de ocorrência de eventos adversos.

Fármaco	Eventos adversos	Probabilidade no Ano 1	Probabilidade no Ano 2+
Fingolimode	Edema Macular	0.002	0.002
	Bloqueio atrioventricular de primeiro grau	0.001	0.001
	Bloqueio atrioventricular de segundo grau	0.001	0.001
	Infecções graves	0.013	0.013
Natalizumabe	Urticaria ou hipersensibilidade	0.029	0.003
	Reações anafiláticas e anafilactoides	0.007	0.001
	Infecção do trato urinário	0.020	0.020
	Nasofaringites	0.010	0.010

Para betainterferona e acetato de glatirâmer, assumiu-se que 30% dos pacientes em tratamento com esses agente apresentariam algum tipo de evento adverso.

### Descontinuação

As probabilidades de descontinuação dos tratamentos devido à ocorrência de eventos adversos foram obtidas da meta-análise realizada por Roskell (2012)[69], conforme Tabela 17.

**TABELA 17.** Probabilidade de ocorrência de descontinuação.

Fármacos	valor
Fingolimode	0,036
Betainterferona 1a (30mcg)	0,046
Acetato de Glatirâmer	0,067
Natalizumabe	0,041

### Morte

A probabilidade de morte é baseada na probabilidade de mortalidade geral e no risco relativo de morte devido à EM[70,71]. A probabilidade de mortalidade geral é calculada, para cada faixa etária específica, como a média ponderada de mortalidade para homens e



mulheres. A Tabela 18 apresenta o risco relativo de morte por esclerose múltipla de acordo com os níveis de EDSS. O escore de EDSS 10 é equivalente ao estado de morte.

**TABELA 18.** Riscos relativos de morte incluídos no modelo.

Risco relativo de mortalidade devido à esclerose múltipla										
	EDSS									
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
EMRR	1	1.4316	1.6002	1.6372	1.674	1.842	2.2726	3.0972	4.4472	6.454
EMSP	1	1.4316	1.6002	1.6372	1.674	1.842	2.2726	3.0972	4.4472	6.454

### Utilidade

Os valores de utilidades associadas aos escores de EDSS, foram obtidos de Orme (2007)[67]. Segundo estes autores, o efeito da transição de EMRR para EMSP nos valores de utilidades é de -0,045. Assim, na inexistência de dados brasileiros, este valor foi descontado do valor de cada estado de EDSS da EMRR, para cálculo da utilidade em cada escore de EDSS na EMSP (Tabela 19).

**TABELA 19.** Valores de perda de utilidade incluídos no modelo.

Fármaco	Eventos adversos	Desutilidade	Observação
Fingolimode	Edema Macular	0,01	Relatório de submissão do fabricante ao NICE (Novartis 2011); Espallargues 2005; Petrou 2005.
	Bloqueio atrioventricular de primeiro grau	0,001	Relatório de submissão do fabricante ao NICE (Novartis 2011).
	Bloqueio atrioventricular de segundo grau	0,001	Currie 2005; Petrou 2005.
	Infecções graves	0,016	Premissa.
Natalizumabe	Urticaria ou hipersensibilidade	0,005	Relatório de submissão do fabricante ao NICE (Biogen Idec 2007).
	Reações anafiláticas e anafilactoides	0,019	Relatório de submissão do fabricante ao NICE (Biogen Idec 2007).
	Infecção do trato urinário	0,004	Relatório de submissão do fabricante ao NICE (Biogen Idec 2007).
	Nasofaringites	0,004	Relatório de submissão do fabricante ao NICE (Biogen Idec 2007).



## Resultados

Os resultados da análise determinística do caso base, conforme a estratégia terapêutica adotada, estão apresentados no Quadro 7.

**Quadro 7.** Resultados do caso base no modelo de avaliação econômica.

	Primeira etapa	Segunda etapa (primeira troca)	Terceira etapa	Quarta etapa
<b>Intervenção</b>	Betainterferona 1a 30mcg	<b>Fingolimode</b>	Natalizumabe	BSC
<b>Comparador</b>	Betainterferona 1a 30mcg	<b>Acetato de glatirâmer</b>	Natalizumabe	BSC

Intervenção		Comparador		Incremental (intervenção vs. comparador)		ICER (R\$/QALY)
Custo (R\$)	QALYs	Custo (R\$)	QALYs	Custo (R\$)	QALYs	
R\$ 192.065	4,0727	R\$ 191.265	40623	R\$ 800	0,0104	<b>77.095</b>

	Primeira etapa	Segunda etapa (primeira troca)	Terceira etapa	Quarta etapa
<b>Intervenção</b>	Acetato de glatirâmer	<b>Fingolimode</b>	Natalizumabe	BSC
<b>Comparador</b>	Acetato de glatirâmer	Betainterferona 1a 30mcg	Natalizumabe	BSC

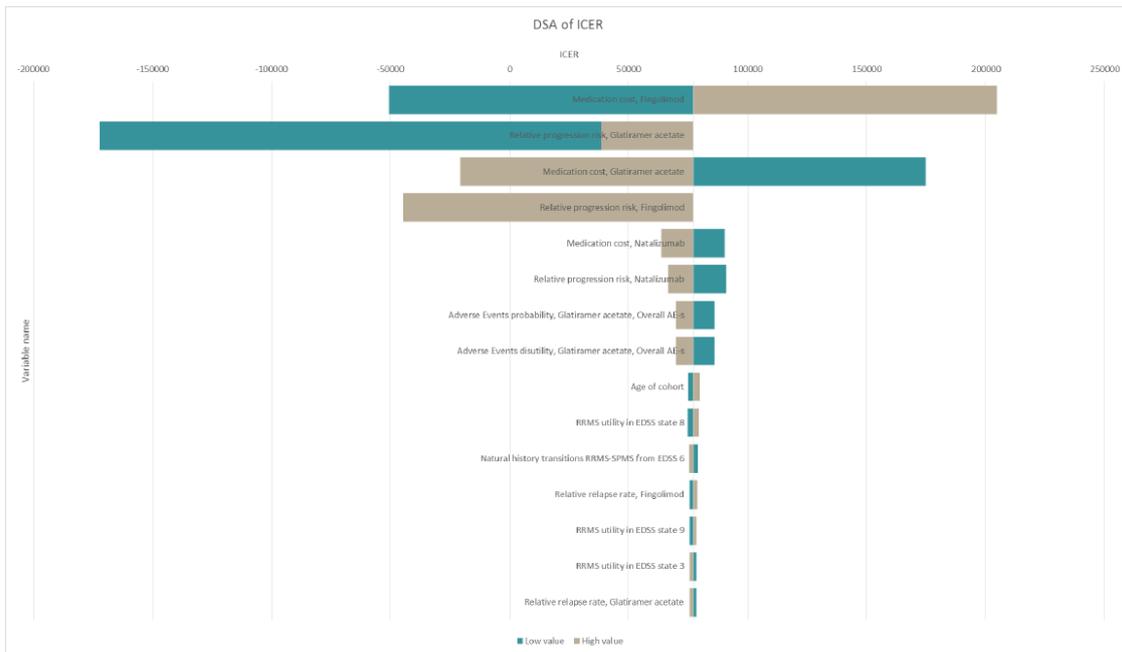
  

Intervenção		Comparador		Incremental (intervenção vs. comparador)		ICER (R\$/QALY)
Custo (R\$)	QALYs	Custo (R\$)	QALYs	Custo (R\$)	QALYs	
R\$ 183.434	4,2473	R\$ 182.272	4,1695	R\$ 1.162	0,0778	<b>14.939</b>

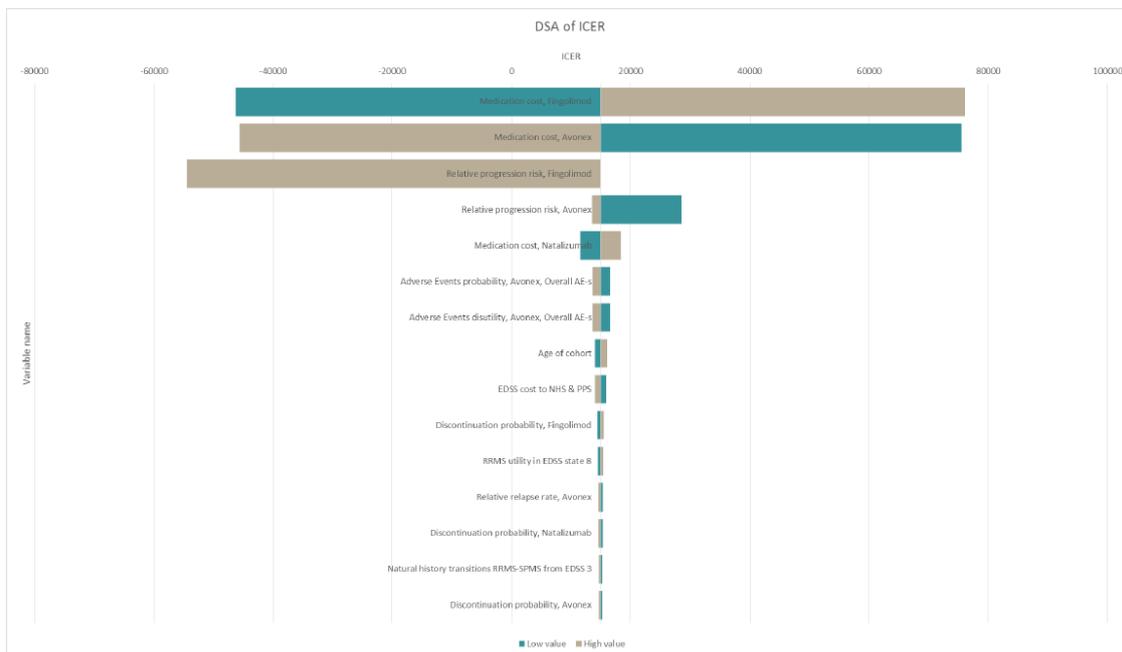
BSC = Best Supportive Care. Assumiu-se que tratamento modificador da doença não será mais utilizado nesta etapa.

## Análises de sensibilidade

Adotando variações das principais variáveis do modelo foram conduzidas análises de sensibilidade determinísticas em diagrama de Tornado (Figura 11 e 12) e probabilísticas com simulações de Monte Carlo. Contudo, os resultados das análises de sensibilidade probabilística (ex: número de iterações, percentual dentro ou acima da curva de aceitabilidade etc) não foram descritos.



**FIGURA 11.** Análise de sensibilidade em Tornado da estratégia 1. Fone: Novartis, 2016.



**FIGURA 12.** Análise de sensibilidade em Tornado da estratégia 2. Fone: Novartis, 2016.

O demandante também realizou uma segunda análise de custo-minimização considerando os benefícios econômicos do posicionamento do fingolimode anterior ao natalizumabe. Para tanto, foram também criados dois cenários adicionais de sensibilidade (Quadro 8).



**Quadro 8.** Variações adotadas no modelo de custo-minização.

Variável	Caso base	Análise de sensibilidade
Horizonte temporal / Taxa de desconto	2 anos / Sem taxa de desconto.	10 anos / Com taxa de desconto anual de 5%.
Taxa de surto	0,22 para ambos os tratamentos	Fingolimode: 0,180 Natalizumabe: 0,261
Número de doses de natalizumabe no ano	13	12

O resultados da análise adicional e sua sensibilidade são descritos nas Tabelas 20 e 21.

**TABELA 20.** Resultados do modelo de custo-minização.

	Fingolimode Custos (R\$)	Natalizumabe Custos (R\$)	Economia com fingolimode R\$
<b>CUSTO EM 1 ANO</b>			
Aquisição dos medicamentos	23.878	29.302	-5.424
Administração / monitoramento	112,57	228,45	-115,88
Surtos	67	67	0
<b>Total em 1 ano</b>	<b>24.058</b>	<b>29.597</b>	<b>-5.540</b>
<b>% de economia</b>			<b>-18,72</b>
<b>CUSTO EM 2 ANOS</b>			
Aquisição dos medicamentos	47.457	58.604	-10.847
Administração / monitoramento	159	438,35	-279
Surtos	134	134	0
<b>Total em 2 anos</b>	<b>48.050</b>	<b>59.176</b>	<b>-11.126</b>
<b>% de economia</b>			<b>-18,80</b>

**TABELA 21.** Resultados das variações do modelo de custo-minização.

	Fingolimode Custos (R\$)	Natalizumabe Custos (R\$)	Diferença	% economia
<b>Caso base (2 anos)</b>	<b>48.050</b>	<b>59.176</b>	<b>-11.125</b>	<b>18,80%</b>
<b>Cenários alternativos</b>				
Horizonte temporal 10 anos e Taxa de desconto de 5% ao ano	194.591	239.833	-45.243	18,86%
Taxa de surto: Fingolimode 0,180 / natalizumabe 0,261	48.026	59.200	-11.175	-18,88%
12 doses de natalizumabe no ano	48.050	54.668	-6.617	-12,10%

### Limitações

Apesar do adequado delineamento e descrição do modelo, a análise de custo-utilidade apresentada assume pressupostos e algumas limitações que precisam ser consideradas na sua interpretação. Primeiramente, destaca-se que a população adotada não reflete a demanda analisada por não conter todos os comparadores disponíveis no SUS, restringindo-se ao acetato de glatirâmer e à betainterferona 1a de 30 µg. Também não foi considerado como



população apenas os indivíduos que apresentam falha aos tratamentos com betainterferonas ou glatirâmer. Tal escolha implicou conseqüentes limitações no uso de alguns dados, como o risco de surto, o qual foi relatado ter sido retirado dos estudos pivoteis (FREEDOMS e TRANSFORMS). Essa estratégia se aproxima da população do modelo, contudo, pauta-se em dados pouco generalizáveis à pergunta analisada no relatório, onde os estudos observacionais de vida real apresentados poderiam ter mais validade.

A não inclusão de todos os comparadores teve um impacto direto sobre a estimativa de custo-efetividade. Ao incluir no modelo encaminhado pelo demandante outros cenários possíveis no SUS, como a mudança do glatirâmer para a betainterferona 1b de 300 µg, mantendo-se os demais pressupostos, a RCEI estimada aumentou para **R\$ 143.437,79/QALY**. Tal valor não tem nenhuma probabilidade (menos que 1%) de ser custo-efetivo ao nível de 1 PIB per capita (R\$ 28.876,00) para o SUS.

Quanto ao modelo de custo-minimização, deve-se fazer a ressalva de que o cenário adotado como caso base é improvável ao assumir a dispensação de 13 doses anuais de natalizumabe por ano. Isso, porque tal condição não está prevista no modelo de dispensação e controle por meio de autorização de produção ambulatorial (APAC). Assim, a economia potencial de referência em relação ao natalizumabe seria de aproximadamente **R\$ 3.286,00** por paciente ao ano e não R\$ 5.540,00 como previsto.

#### **4.4. Análise de Impacto Orçamentário**

Uma análise de impacto orçamentário foi realizada com o objetivo de estimar a quantidade de recursos necessários para viabilizar a incorporação do fingolimode como opção de primeira troca para pacientes com esclerose múltipla, sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde no âmbito federal, num horizonte de tempo de 5 anos. O modelo calcula e compara custos de aquisição dos medicamentos em dois cenários: cenário referência, que considera a posição de fingolimode no atual PCDT de esclerose múltipla, e um cenário proposto (que considera a mudança de posicionamento de fingolimode para tratamento de primeira troca. Para esta análise, adotou-se o ano 2016 como o ano base.

##### **População**

O número de pacientes elegíveis foi calculado a partir da projeção da população do Brasil atualizada pelo IBGE. Segundo esta projeção, a população em 2016 é estimada em



aproximadamente 206 milhões de habitantes e atingindo aproximadamente 213 milhões em 2021, com uma taxa de crescimento de 1%.

Em 2001, um estudo transversal, que avaliou a prevalência de EM na cidade de São Paulo, no ano de 1997 mostrou uma prevalência de 15,0 por 100.000 habitantes [8]. Com base nestes dados, estima-se que existam aproximadamente 30.000 casos de esclerose múltipla, sendo que a forma recorrente remitente está presente em 85% dos indivíduos com a doença [65]. Com base no histórico do número de pacientes tratados com os tratamentos modificadores da doença (MMD) pelo SUS e nas projeções internas de mercado, estima-se que cerca de 60% do total de pacientes com EMRR serão tratados pelo SUS nos próximos cinco anos. Na Tabela 22 estão apresentadas as estimativas do número de indivíduos.

**TABELA 22.** Estimativa do numero de indivíduos com EMRR tratada pelo SUS.

Estimativa	Ano base	2017	2018	2019	2020	2021
População brasileira	206.081.432	207.660.929	209.186.802	210.659.013	212.077.375	213.440.458
População com EM	30.912	31.149	31.378	31.598	31.811	32.016
População com EMRR	26.275	26.476	26.671	26.859	27.040	27.213
Indivíduos com EMRR Diagnosticados e tratados pelo SUS	14.726	15.595	15.709	15.820	15.926	16.029

A distribuição de pacientes para os dois cenários estão apresentadas nas Tabelas 23 e 24.

**TABELA 23.** Distribuição dos pacientes de acordo com o cenário referência (PCDT atual).

Princípio Ativo	Produto	Ano base	2017	2018	2019	2020	2021
IFN-β 1a 30mcg	Avonex®	2.997	2.988	2.934	2.909	2.820	2.637
	(Biogen Idec)	20%	20%	19%	19%	18%	17%
IFN-β 1a 22mcg	Rebif®	1.051	1.056	1.064	1.072	1.079	1.086
	(Merck S.A.)	7%	7%	7%	7%	7%	7%
IFN-β 1a 44mcg	Rebif®	2.452	2.460	2.478	2.480	2.497	2.497
	(Merck S.A.)	17%	16%	16%	16%	16%	16%
IFN-β 1b 300mcg	Betaferon®	1.347	1.328	1.247	1.148	1.110	1.086
	(Bayer)	9%	9%	8%	8%	7%	7%
Acetato de glatirâmer	Copaxone®	3.459	3.486	3.481	3.491	3.499	3.537
	(Teva)	23%	23%	23%	23%	23%	23%
Natalizumabe 300mg	Tysabri®	1.664	1.796	1.870	1.914	1.942	2.001
	(Biogen Idec)	11%	12%	12%	13%	13%	13%
Fingolimode 0,5mg	Gilenya®	1.756	1.977	2.128	2.296	2.466	2.668
	(Novartis)	12%	13%	14%	15%	16%	17%

**TABELA 24.** Distribuição dos pacientes no cenário proposto.

Princípio Ativo	Produto	Ano base	2017	2018	2019	2020	2021
IFN-β 1a 30mcg	Avonex®	2.997	2.867	2.736	2.679	2.543	2.482
	(Biogen Idec)	20%	19%	18%	18%	17%	16%
IFN-β 1a 22mcg	Rebif®	1.051	1.056	1.064	1.072	1.079	1.086
	(Merck S.A.)	7%	7%	7%	7%	7%	7%
IFN-β 1a 44mcg	Rebif®	2.452	2.566	2.584	2.603	2.620	2.637
	(Merck S.A.)	17%	17%	17%	17%	17%	17%
IFN-β 1b 300mcg	Betaferon®	1.347	1.358	1.353	1.347	1.341	1.334
	(Bayer)	9%	9%	9%	9%	9%	9%
Acetato de glatirâmer	Copaxone®	3.459	3.396	3.345	3.215	3.160	3.102
	(Teva)	23%	23%	22%	21%	21%	20%
Natalizumabe 300mg	Tysabri®	1.664	1.660	1.642	1.623	1.618	1.551
	(Biogen Idec)	11%	11%	11%	11%	11%	10%
Fingolimode 0,5mg	Gilenya®	1.756	2.188	2.478	2.771	3.052	3.319
	(Novartis)	12%	15%	16%	18%	20%	21%

### Custos anuais

O custo anual por paciente com cada uma das alternativas de tratamento foi calculado com base nos custos de aquisição a partir dos valores divulgado pelo Ministério da Saúde e nos custos de administração e monitoramento dos medicamentos conforme descritos na avaliação econômica deste Relatório (Tabela 25 e 26).



**TABELA 25.** Custo de aquisição dos medicamentos pelo Ministério da Saúde.

Fármaco	Produto	Doses / ano	Custo da dose (R\$)	Custo Anual (R\$)
IFN-β 1a 30mcg	Avonex® (Biogen Idec )	52	446,20	23.202,40
IFN-β 1a 22mcg	Rebif® (Merck S.A.)	156	136,46	21.287,76
IFN-β 1a 44mcg	Rebif® (Merck S.A.)	156	154,08	24.036,48
IFN-β 1b 300mcg	Betaferon® (Bayer )	183	83,26	15.236,58
Acetato de glatirâmer	Copaxone® (Teva)	365	56,32	20.556,80
Natalizumabe 300mg	Tysabri® (Biogen Idec)	13	2.254,10	29.303,30
Fingolimode 0,5mg	Gilenya® (Novartis)	365	65,42	23.878,30

**TABELA 26.** Custo de administração e monitoramento do tratamento.

Fármaco	Produto	Custos de administração / monitoramento no ano 1 (R\$)	Custos de administração / monitoramento nos anos 2-5 (R\$)
IFN-β 1a 30mcg	Avonex® (Biogen Idec )	77,90	55,94
IFN-β 1a 22mcg	Rebif® (Merck S.A.)	77,90	55,94
IFN-β 1a 44mcg	Rebif® (Merck S.A.)	77,90	55,94
IFN-β 1b 300mcg	Betaferon® (Bayer )	77,90	55,94
Acetato de glatirâmer	Copaxone® (Teva)	80,15	58,19
Natalizumabe 300mg	Tysabri® (Biogen Idec)	228,45	209,09
Fingolimode 0,5mg	Gilenya® (Novartis)	112,57	46,98

## Resultados

De acordo com a análise realizada, o demandante apresenta a incorporação do fingolimode na primeira troca de tratamento com potencial economia de recursos financeiros para o SUS variando da ordem de R\$ 600 mil no primeiro ano até R\$ 3 milhões no quinto ano (Quadro 9).



### Quadro 9. Resultados da análise impacto orçamentário.

Produto	Cenário	Ano base	2017	2018	2019	2020	2021
Avonex®	Proposto	69.698.965	66.690.893	63.645.093	62.311.394	59.147.504	57.722.450
(Biogen Idec )	Referência	69.698.965	69.498.931	68.241.683	67.653.181	65.599.959	61.331.531
Rebif® (22mcg)	Proposto	22.432.957	22.547.804	22.713.534	22.873.380	23.027.379	23.175.375
(Merck S.A.)	Referência	22.432.957	22.547.804	22.713.534	22.873.380	23.027.379	23.175.375
Rebif® (44mcg)	Proposto	59.084.538	61.813.171	62.265.279	62.703.471	63.125.635	63.531.344
(Merck S.A.)	Referência	59.084.538	59.265.706	59.701.415	59.752.339	60.155.017	60.167.582
Betaferon®	Proposto	20.595.354	20.770.923	20.691.061	20.602.561	20.505.581	20.400.165
(Bayer )	Referência	20.595.354	20.308.936	19.061.886	17.556.840	16.969.290	16.604.261
Copaxone®	Proposto	71.304.108	70.000.294	68.947.658	66.276.855	65.134.451	63.952.976
(Teva)	Referência	71.304.108	71.867.571	71.768.139	71.957.931	72.124.667	72.907.826
Tysabri®	Proposto	49.112.818	48.992.614	48.455.010	47.892.375	47.760.257	45.777.094
(Biogen Idec)	PCDT atual	49.112.818	53.003.736	55.186.706	56.478.140	57.312.961	59.055.271
Gilenya®	Proposto	42.058.836	52.383.484	59.305.848	66.316.402	73.030.702	79.437.033
(Novartis)	PCDT atual	42.058.836	47.314.648	50.931.144	54.953.441	59.010.956	63.845.718
<b>Custo total no ano (R\$)</b>	Proposto	<b>334.287.578</b>	<b>343.199.183</b>	<b>346.023.484</b>	<b>348.976.438</b>	<b>351.731.509</b>	<b>353.996.437</b>
	PCDT atual	<b>334.287.578</b>	<b>343.807.331</b>	<b>347.604.507</b>	<b>351.225.252</b>	<b>354.200.229</b>	<b>357.087.563</b>
<b>Impacto Orçamentário (R\$)</b>		<b>0</b>	<b>-608.148</b>	<b>-1.581.023</b>	<b>-2.248.814</b>	<b>-2.468.720</b>	<b>-3.091.127</b>

### Limitações

Ao se interpretar o modelo de impacto orçamentário apresentado, deve-se considerar o impacto das estimativas de distribuição dos medicamentos adotadas (*market share*). Tais estimativas são essenciais para o cálculo do impacto e não tiveram suas fontes descritas, sendo apenas mencionadas como projeções internas de mercado.

Aliado à escassa transparência, não foram realizadas análises de sensibilidade. Tal estratégia poderia agregar informação à decisão ao apresentar possíveis cenários com uma difusão mais ou menos agressiva do fingolimode.



## 5. RECOMENDAÇÃO DE INCORPORAÇÃO EM OUTROS PAÍSES

O fingolimode foi recomendado por outros órgãos de ATS de outros países (Quadro 10).

**Quadro 10.** Resumo de recomendações em outros países sobre o fingolimode na esclerose múltipla.

Instituição	País	Comentários
NICE	Inglaterra	<ul style="list-style-type: none"><li>• Dimetilfumarato, teriflunomida, fingolimode ou alemtuzumabe são recomendados para pacientes com doença ativa.</li><li>• Pacientes com doença altamente ativa devem ser tratados com natalizumabe.</li><li>• Betainterferona ou glatirâmer não são recomendados para o tratamento de EM no NHS.</li></ul>
CADTH	Canadá	<ul style="list-style-type: none"><li>• Betainterferona ou glatirâmer é recomendado como um tratamento de primeira linha ou tratamento inicial em pacientes com EMRR.</li><li>• Pacientes que não respondem ao tratamento ou que tem contraindicações à betainterferona podem ser iniciados com acetato de glatirâmer e aqueles que não respondem ou tem contraindicações ao acetato de glatirâmer devem ser tratados com betainterferona-1b.</li><li>• Pacientes que falham, ou que tem contraindicações ao acetato de glatirâmer e à betainterferona-1b devem ser tratados com dimetilfumarato, fingolimode ou natalizumabe.</li></ul>
SMC	Escócia	<ul style="list-style-type: none"><li>• Pacientes com alta atividade da doença apesar do tratamento com INF <math>\beta</math>, ou seja, aqueles que não conseguiram responder a um ciclo de tratamento completo e adequado por pelo menos um ano.</li><li>• Pacientes com EMRR de rápida e grave evolução, definidas por duas ou mais recidivas incapacitantes em um ano, e com uma ou mais lesões captantes de gadolínio na RM cerebral ou um aumento significativo da carga de lesões T2, em comparação com uma ressonância magnética anterior.</li></ul>



PBAC	Austrália	<ul style="list-style-type: none"><li>• Recomendou fingolimode para início e continuação do tratamento da EMRR que apresentem determinados critérios: pacientes com EMRR clinicamente definidos com pelo menos 2 surtos documentados nos 2 anos anteriores ao início do tratamento.</li></ul>
INFARMED	Portugal	<ul style="list-style-type: none"><li>• Betainterferona, acetato de glatirâmer, dimetilfumarato ou teriflunomida são recomendados como primeira linha de tratamento para pacientes com EMRR.</li><li>• Pacientes com doença altamente ativa devem ser inicialmente tratados com fingolimode ou natalizumabe.</li><li>• Pacientes que não respondem ao tratamento inicial devem trocar para fingolimode ou natalizumabe. A escolha do fármaco deve ser determinada pelo neurologista de acordo com eficácia, preferencia dos pacientes e avaliação do risco/benefício.</li></ul>



## 6. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Alguns medicamentos estão em fase de desenvolvimento para o tratamento da esclerose múltipla. Essas novas tecnologias ainda não tiveram seu registro aprovado pela Anvisa para essa indicação, com exceção do alentuzumabe aprovado em 2015.

O medicamento fampridina é indicado para a melhora da habilidade de caminhar (marcha) de pacientes com esclerose múltipla e foi aprovado em 2013 pela Anvisa. Já o medicamento arbaclofen é indicado para espasticidade devido a esclerose múltipla e não possui registro na Anvisa, FDA ou EMA.

As alternativas terapêuticas para esclerose múltipla que estão no horizonte tecnológico são:

Medicamentos potenciais para Esclerose Múltipla					
Nome do Princípio ativo	Mecanismo de ação	Indicação	Via de administração	Estudos de eficácia	Aprovado para trat. Esclerose Múltipla pela:
Alentuzumabe (Lemtrada®)	Anticorpo monoclonal humanizado	Formas recorrentes de EM	Infusão Intravenosa	Fase 3 concluída Fase 4 em andamento	FDA (2001), EMA (2013), Anvisa (2015)
Biotina 100mg (alta dose) (MD-1003)	Ativar a acetil-CoA carboxilases que apoiam a reparação da mielina	EM progressiva	Via oral	Fase 3 em andamento	-
Cladribine	Inibidor da adenosina-deaminase	EM remittente-recorrente	Via oral	Fase 3 concluída	-
Daclizumabe (Zinbryta®)	Anticorpo bloqueador do receptor da interleucina-2	Formas recorrentes de EM	Intravenosa	Fase 3 concluída	FDA (2016), EMA (2016)
Fumarato de Diroximel (ALKS-8700)	Imunomodulador com alvo não especificado	EM remittente-recorrente	Via oral	Fase 3 em andamento	-
Laquinimode	Imunomodulador ativo do SNC	EM remittente-recorrente e progressiva	Via oral	Fase 3 concluída	-
Masitinibe	Inibidor seletivo da tirosina quinase	EM progressiva	Via oral	Fase 3 em andamento	-



Met-enkefalin acetato + Tridecactide acetato (Enkorten®)	Imunomodulador	EM remitente-recorrente	Intravenosa	?*	Bósnia e Herzegovina (2010)
Mitoxantrona (Novantrone®, Evomixan®)	Imunomodulador	EM progressiva secundária	Intravenosa	Fase 4 concluída	FDA (2000), EMA**
Ocrelizumabe	Anticorpo monoclonal humanizado	Formas recorrentes de EM e progressiva primária	Intravenosa	Fase 3 em andamento	-
Ofatumumabe	Inibidor do antígeno CD20 linfócito-B	EM remitente-recorrente	Subcutâneo	Fase 3 em andamento	-
Ozanimode (RPC1063)	Agonista específico dos receptores de fosfato esfingosina-1	Formas recorrentes de EM	Via oral	Fase 3 em andamento	-
Peginterferon beta-1a (Plegridy®)	Não está bem estabelecido o mecanismo de ação das interferonas	Formas recorrentes de EM	Intravenosa	Fase 3 concluída Fase 4 em andamento	FDA (2014), EMA (2014)
Ponesimode (ACT-128800)	Agonista específico dos receptores de fosfato esfingosina-1	EM remitente-recorrente	Via oral	Fase 3 em andamento	-
Rituximabe	Anticorpo monoclonal humano	EM remitente-recorrente	Intravenosa	Fase 2/3 concluída	-
Siponimode (BAF312)	Agonista específico dos receptores de fosfato esfingosina-1	EM progressiva secundária	Via oral	Fase 3 em andamento	-
Arbaclofen	Relaxante muscular	Melhora a espasticidade devido a EM.	Via oral	Fase 3 em andamento	-
Fampridina ou Dalfampridine (Fampyra®, Ampyra®)	Inibidor dos canais de potássio	Melhora da marcha/habilidade de caminhar em pacientes com EM.	Via oral	Fase 3 concluída	FDA (2010), EMA (2011), Anvisa (2013)

**Fontes:** CortellisTM da Thomson Reuters; [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov); [www.fda.gov](http://www.fda.gov); [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu); [www.anvisa.gov.br](http://www.anvisa.gov.br); [www.clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu); GOLDENBERG (2012); TOURBAH (2016).

**Legenda:** Esclerose múltipla (EM); \* Não foram encontrados estudos clínicos com o medicamento Enkorten® para EM na plataforma ClinicalTrials.gov e na EU Clinical Trials Register. \*\* O Novantrone® possui autorização de uso em 12 países da União Europeia (Chipre, Finlândia, França, Alemanha, Grécia, Itália, Roménia, Eslovénia, Espanha e



Suécia, bem como na Islândia e na Noruega) através de procedimentos nacionais. Estes resultaram em divergências entre os Estados-Membros no que diz respeito aos usos autorizados do medicamento. Diante disso, a Agência Europeia de Medicamentos (EMA) concluiu uma revisão do medicamento e emitiu uma nota (EMA/55368/2016 rev.1) em 26/04/2016 relatando a necessidade de se harmonizar a informação de prescrição relativa ao Novantrone® em toda a União Europeia.



## 7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A evidência atualmente disponível sobre efetividade e segurança do fingolimode frente ao natalizumabe, betainterferonas e acetato de glatirâmer é baseada em estudos de revisão sistemática com comparação indireta de ensaios clínicos e estudos observacionais em contexto de vida real com tempos de seguimento relevantes. Seus dados sugerem que o fingolimode não seja uma opção superior ao natalizumabe em termos de efetividade, mas com potenciais benefícios clínicos frente às terapias disponíveis nas primeiras linhas de tratamento (betainterferonas e glatirâmer). Tais evidências com maior validade externa devem ser consideradas com cautela devido às relevantes perdas e potencial confundimento residual. O seguimento por longo prazo tem demonstrado ser uma opção com risco de LMP muito menor que o natalizumabe, assim como apresenta um perfil de segurança consistente com as previsões em bula desde que seja realizado o monitoramento rígido no início do tratamento e acompanhamento terapêutico.

O estudo de custo-utilidade elaborado pelo fabricante demonstrou uma RCEI que variou entre R\$ 14.939 a R\$ 143.437,79 dependendo do cenário estudado. Tal valor é ainda considerado alto comparado às demais tecnologias avaliadas pela Conitec. O modelo possui limitações, sobretudo, com relação ao uso dos dados de efetividade dos ensaios clínicos pivotais e não dos estudos de vida real com populações semelhantes à demanda de incorporação (falha terapêutica). As análises de sensibilidade probabilística também não foram adequadamente relatadas.

Em relação ao impacto orçamentário, a partir dos custos menores em comparação ao natalizumabe e da população estimada, calculou-se uma possível economia de recursos da ordem de R\$ 600 mil no primeiro ano até R\$ 3 milhões no quinto ano. O modelo deve ser interpretado com cautela, sobretudo, pela escolha pouco agressiva de difusão da tecnologia ao longo dos anos, reduzindo o impacto da mudança de terapias com custos menores para o fingolimode. Não foram realizadas análises de sensibilidade.



## **8. RECOMENDAÇÃO DA CONITEC**

Na 48ª reunião da CONITEC, realizada na data de 01/09/2016, a demanda do fingolimode para o tratamento da esclerose múltipla remitente-recorrente após falha terapêutica ao glatirâmer ou betainterferonas foi apreciada inicialmente pelo membros do plenário da CONITEC. Após discussão sobre as evidências apresentadas e suas limitações, o plenário considerou que o fingolimode não se apresenta como uma opção custo-efetiva para a indicação solicitada.

A matéria será disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar não favorável.



## 9. CONSULTA PÚBLICA

O Relatório de Recomendação da Conitec “Fingolimode no tratamento da esclerose múltipla remitente recorrente após falha terapêutica com betainterferona ou glatirâmer” foi disponibilizado por meio da Consulta Pública nº 26/2016 entre os dias 13/09/2016 e 03/10/2016. Foram recebidas 134 contribuições técnico-científicas e 636 contribuições de experiência ou opinião.

As características dos participantes foram quantificadas, agrupadas e estratificadas pelo respectivo formulário. As contribuições foram quantitativamente e qualitativamente avaliadas, considerando as seguintes etapas: a) leitura de todas as contribuições, b) identificação das ideias centrais e c) categorização das unidades de significado. Ressalta-se, que, após análise, as contribuições recebidas por meio do formulário para contribuições técnico-científicas foram estratificadas em a) com argumentação técnico-científicas e b) sem argumentação técnico-científica. As contribuições sobre experiência ou opinião foram estratificadas conforme as características a) experiência pessoal, b) experiência profissional e c) opinião.

A seguir, é apresentado um resumo da análise das contribuições recebidas, sendo que o teor integral das contribuições se encontra disponível no portal de participação social da Conitec (<http://conitec.gov.br>).

### 6.2 Contribuições técnico-científicas

#### – Perfil dos participantes

Das 134 contribuições recebidas de cunho técnico-científico, os estados de São Paulo (n = 44), Paraná (n= 38), Minas Gerais (n= 12) e Rio Grande do Sul (n= 12) contemplaram as principais origens geográficas das contribuições, conforme ilustrado na Figura 13.

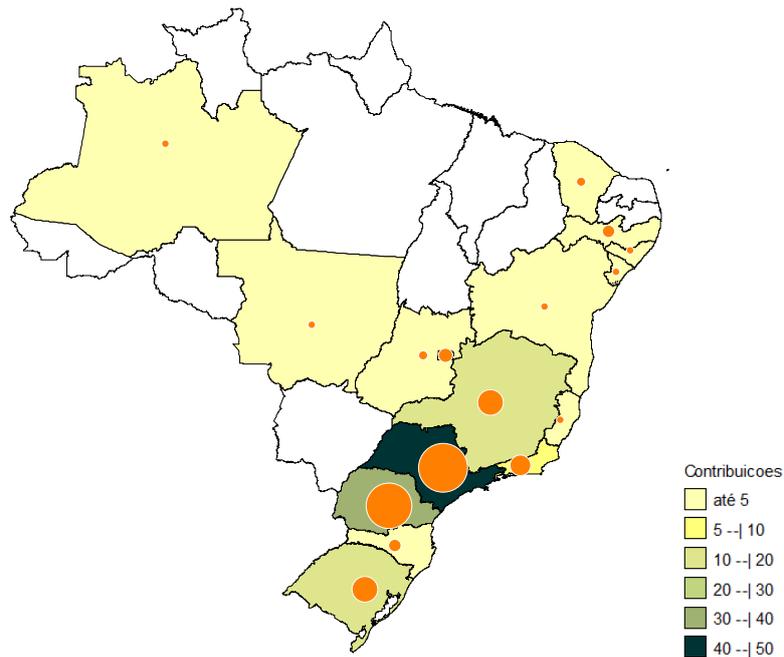


FIGURA 13. CONTRIBUIÇÕES TÉCNICO-CIENTÍFICAS DE ACORDO COM A ORIGEM GEOGRÁFICA (N = 134)

Ainda em relação à origem das contribuições, os profissionais de saúde (n= 103), contemplaram a maioria das contribuições, seguidos de familiar, amigo ou cuidador de paciente (n= 10) e pacientes (n= 9), conforme ilustrado na Figura 14.

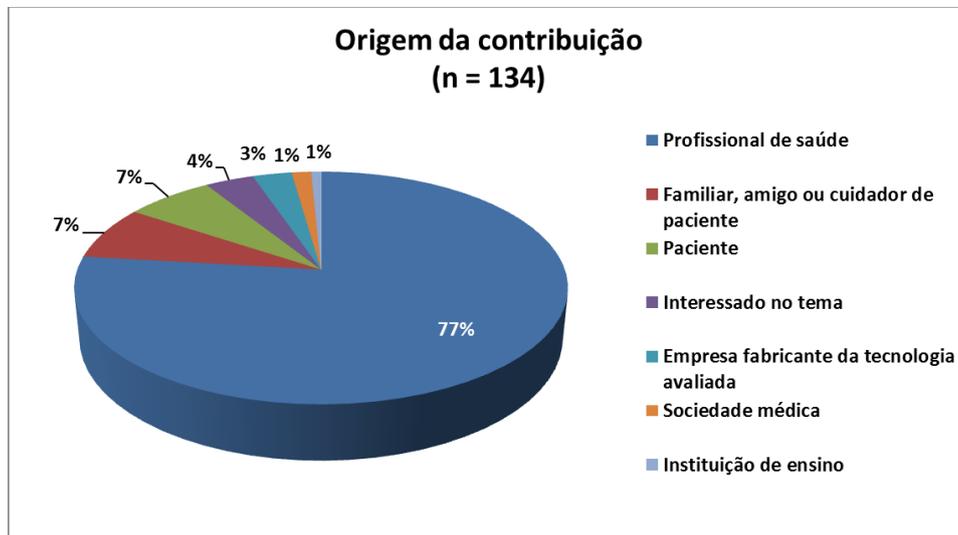


FIGURA 14. CONTRIBUIÇÕES TÉCNICO-CIENTÍFICAS DE ACORDO COM A ORIGEM CATEGÓRICA (N = 134)

#### – Evidência Clínica

Dentre as contribuições, foram identificadas 60 alusivas às evidências clínicas sobre a esclerose múltipla. No entanto, somente foram consideradas 30 contribuições, por estas apresentarem argumentação técnico-científica. As contribuições se basearam em 6 fundamentos principais:



### Efetividade superior

Parte das contribuições sobre o campo das evidências clínicas ressaltava a existência de evidências de superioridade do tratamento com o fingolimode sobre as terapias em comparação no SUS. Tais contribuições podem ser representadas pelas seguintes unidades de significado:

*“Conforme alguns estudos selecionados, o fingolimode se mostra uma droga com perfil de segurança aceitável e eficácia melhor que os de primeira linha, mas menor que o de terceira linha atualmente incorporado.”*

*“O “switch” de glatirâmer ou betainterferonas para fingolimode associou-se a reduções da taxa de surtos e da progressão da incapacidade.”*

### Validade das evidências

Parte das contribuições sobre o campo das evidências clínicas ressaltava a validade das evidências encaminhadas e apresentadas na versão preliminar do relatório de recomendação. Tais contribuições podem ser representadas pela seguinte unidade de significado:

*“os processos de pareamento dos estudos, não representam em si perdas e potencial confundimento residual, e sim, eliminação de fatores confundidores, por isso todas as análises são realizadas após os pareamentos, o que faz com que os números de pacientes iniciais sejam altos, mas mesmo com os números finais mais baixos, ainda possuem significância e poder estatístico para que suas conclusões sejam clinicamente relevantes.”*

### Via de administração

Parte das contribuições sobre o campo das evidências clínicas ressaltava a existência de benefícios adicionais em relação à via de administração oral do fingolimode sobre as terapias injetáveis em comparação no SUS. Tais contribuições podem ser representadas pelas seguintes unidades de significado:

*“[...] a possibilidade de um tratamento oral para nossos pacientes, com poucos efeitos colaterais, seguro e que previne a atrofia cerebral e piora cognitiva desses pacientes (benefício não encontrado em outras medicações)”*

*“A via oral permite maior aderência ao tratamento da parte do paciente.”*

### Segurança

Parte das contribuições sobre o campo das evidências clínicas ressaltava a existência de benefícios em relação ao perfil de segurança do fingolimode sobre as terapias injetáveis em comparação no SUS, sobretudo, a terapia com natalizumabe. Tais contribuições podem ser representadas pelas seguintes unidades de significado:



*“As evidências clínicas são unânimes em demonstrar a maior eficácia e risco do natalizumabe quando comparado ao fingolimode. Dessa maneira, torna-se absolutamente incongruente a recomendação de usar ANTES o natalizumabe.”*

*“O fingolimode exige maior vigilância, mas os centros que atendem pacientes com esclerose múltipla estão equipados com pessoal e instrumental para a referida vigilância.”*

#### Danos cerebrais

Parte das contribuições sobre o campo das evidências clínicas ressaltava a existência de benefícios em relação ao uso precoce do fingolimode visando o controle da atividade da doença, com potenciais ganhos na prevenção de danos cerebrais. Tais contribuições podem ser representadas pelas seguintes unidades de significado:

*“[...] a carga de lesões vai propiciar o desenvolvimento de degeneração precocemente. O controle da inflamação é portanto fundamental desde o início da doença.”*

*“[...] mostrou resultados estatisticamente significantes em relação a redução na atrofia cerebral, efeito este não verificado nos tratamentos clássicos.”*

#### Algoritmo de tratamento

Parte das contribuições sobre o campo das evidências clínicas ressaltava a deficiência do Protocolo vigente de esclerose múltipla em relação à impossibilidade de uso precoce do fingolimode e do natalizumabe em pacientes com alta atividade de doença; suas inconsistências com diretrizes nacionais e internacionais no tema e, por fim, a obrigatoriedade de uso do natalizumabe antes do fingolimode (exceto nos casos de contraindicação e intolerância). Tais contribuições podem ser representadas pelas seguintes unidades de significado:

*“Recomendações como o atual PCDT da Conitec SUS limitam o tratamento do paciente e exigem um escalonamento de terapia que pode causar grande atraso no tratamento da doença e fazer uma diferença fundamental na progressão posterior do paciente para a incapacidade.”*

*“O consenso atual Canadense, Australiano e Espanhol de 2016, levam para indicação do medicamento não apenas o escalonamento clássico de drogas, mas a atividade inflamatória própria de cada paciente, individualizando assim o tratamento.”*

*“O PCDT atual apresenta uma incoerência atroz: Aos pacientes que falham com betainterferonas ou glatirâmer, o PCDT obriga a migração para o natalizumab, uma droga com muitos mais riscos e com um perfil muito próprio de pacientes, embora muito mais eficaz.”*

#### – **Avaliação Econômica**

Dentre as contribuições, foram identificadas 41 alusivas à avaliação econômica sobre a esclerose múltipla. No entanto, somente foram consideradas 28 contribuições, por estas



apresentarem argumentação técnico-científica. As contribuições se basearam em 4 fundamentos principais:

#### Custos da incapacidade

Parte das contribuições sobre o campo da avaliação econômica ressaltava a existência de custos significantes na perspectiva social associados à incapacidade gerada pela evolução da esclerose múltipla. Tais custos não foram considerados no modelo apresentado devido à adoção da perspectiva do SUS. Contudo, ressaltou-se a necessidade de considerá-los na presente discussão. Tais contribuições podem ser representadas pelas seguintes unidades de significado:

*“O acúmulo de incapacidade e custos indiretos da doença, como perda de emprego, aposentadoria, uso de recursos da previdência social e custo de geração de dependentes não é computado neste modelo.”*

*“Ao se iniciar um tratamento com droga mais eficaz em casos de doença mais ativa se reduz custos com internações por surtos e se reduz o impacto socioeconômico pelo absenteísmo no trabalho.”*

#### Custos Logísticos

Parte das contribuições sobre o campo da avaliação econômica ressaltava a existência de custos significantes relacionados à cadeia logística de distribuição e administração dos comparadores injetáveis disponíveis no SUS. Tais custos não foram considerados no modelo apresentado e representam uma limitação importante, a qual poderia apresentar benefícios econômicos do fingolimode nesse critério. Tais contribuições podem ser representadas pelas seguintes unidades de significado:

*“Além da droga ser mais barata, há que se considerar o custo do deslocamento até o centro de infusão, com gasolina e alimentação da paciente e acompanhante que o SUS não paga, mas que impacta no orçamento daquela família.”*

*“O custo è semelhante às opções já disponíveis e tem menor custo de armazenamento.”*

#### Comparadores ausentes

Parte das contribuições sobre o campo da avaliação econômica concordava com uma crítica apresentada no relatório preliminar da Conitec em relação à ausência no modelo dos demais comparadores injetáveis disponíveis no SUS. Contudo, foi destacado que, apesar de sua ausência, os comparadores incluídos representavam a maior parte do cenário possível na realidade brasileira. Tais contribuições podem ser representadas pelas seguintes unidades de significado:



*“[...] Novartis concorda com as limitações apontadas pela CONITEC [...] a escolha do comparador para a análise de custo-utilidade considerou os seguintes pontos: 1) o comparador deve estar incorporado no SUS e estar indicado para a troca de tratamento após a primeira falha terapêutica de pacientes com EMRR; 2) existência de evidências clínicas de fingolimode versus o comparador, sejam resultantes de comparação direta ou indireta..”*

*“[...]a proporção de pacientes com EMRR em uso de betainterferona 1b é de apenas 9% [...] não é representativo da realidade atual dos pacientes com EMRR tratados no SUS.”*

*“60% dos pacientes com EMRR tratados atualmente no SUS se concentram em: acetato de glatiramer (23%); betainterferona 1A 30mcg (20%) e betainterferona 1A 44mcg (17%).”*

### População inadequada

Parte das contribuições sobre o campo da avaliação econômica concordava com uma crítica apresentada no relatório preliminar da Conitec em relação ao uso de uma população inconsistente com a demanda submetida (indivíduos com falha ao glatirâmer ou betainterferonas). Com isso, o demandante conduziu novas análises reconsiderando dados de vida real mais próximos à demanda em tela. Os resultados da nova análise estão descritos na Tabela 27 e no Quadro 11. Tais contribuições podem ser representadas pelas seguintes unidades de significado:

*“A Novartis concorda, sobretudo ressalta que apesar do modelo não ter sido baseado em dados de mundo real, os resultados desses estudos observacionais disponíveis na literatura mostraram que os resultados encontrados refletem os encontrados nos estudos pivotais”*

*“[...] realizamos uma análise de um novo cenário, utilizando o mesmo modelo submetido, considerando o subgrupo de pacientes com EMRR com falha terapêutica ao tratamento prévio e comparando o fingolimode com todas as alternativas disponíveis no SUS como primeira troca”*

**TABELA 27 . DADOS CONSIDERADOS EM NOVA ANÁLISE DO MODELO ECONÔMICO**

Fármacos	Risco relativo de progressão da incapacidade	Taxa relativa de surtos	Fonte
Fingolimode	0,660	0,520	Análise agrupada FREEDOMS I e FREEDOMS II (Derfuss 2015)
Betainterferon 1A 30mcg	0,943	1,055	Análise agrupada dos estudos FREEDOMS I (Kappos 2010), FREEDOMS II (Calabresi 2014) e TRANSFORMS (Cohen 2010), seguimento de 12 meses.
Betainterferon 1B 300mcg	0,740	0,670	CADTH 2014
Acetato de glatirâmer	0,830	0,670	CADTH 2014
Betainterferon 1A 22mcg	0,890	0,710	CADTH 2014
Betainterferon 1A 44mcg	0,840	0,670	CADTH 2014
Natalizumabe	0,580	0,320	Polman 2006



Quadro 11. Resultado da nova análise de custo-utilidade

Comparador (1ª troca)	Intervenção (fingolimode)		Comparador (1ª troca)		Incremental (intervenção vs. comparador)		RCEI (R\$/QALY)
	Custo (R\$)	QALYs	Custo (R\$)	QALYs	Custo (R\$)	QALYs	
Betainterferon 1A 30mcg #	183.847	4,2812	182.074	4,1484	1.773	0,1328	13.355
Betainterferon 1B 300mcg #	183.847	4,2812	176.739	4,2066	7.108	0,0746	95.227
Acetato de glatirâmer*	191.356	3,9835	190.478	3,9656	878	0,0178	49.211
Betainterferon 1A 22mcg #	183.847	4,2812	180.947	4,1803	2.900	0,1009	28.747
Betainterferon 1A 44mcg #	183.847	4,2812	183.733	4,1997	115	0,0815	1.407

(\*) Tratamento inicial com betainterferona 1A 30mcg. (#) Tratamento inicial com acetato de glatirâmer.

#### – Análise de Impacto Orçamentário

Dentre as contribuições, foram identificadas 21 alusivas à análise de impacto orçamentário na esclerose múltipla. No entanto, somente foram consideradas 10 contribuições por estas apresentarem argumentação técnico-científica. As contribuições se basearam em 3 fundamentos principais:

##### Custos semelhantes

Parte das contribuições sobre o campo da análise de impacto orçamentário defendia a inexistência de impacto para o sistema, já que os custos são semelhantes e não haveria acumulação de tratamentos. Contudo, tal hipótese não se confirma com todas as opções de troca na realidade dos preços praticados, onde poderiam ser observadas diferenças reais com os custos de aquisição dos tratamentos em comparação. Tais contribuições podem ser representadas pelas seguintes unidades de significado:

*“Se houver troca de um medicamento pelo Fingolimode, não haverá impacto econômico pois seus custos são semelhantes.”*

*“Quando um paciente necessita da troca do medicamento, ele não acumulará tratamentos, lembrando que os custos destes fármacos são equivalentes.”*

Por meio da discussão dos preços praticados à época desta discussão, foi recebida pelo Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos (DAF/SCTIE/MS) a informação de um processo futuro de licitação com a previsão de já considerar a disponibilidade de medicamentos genéricos do fingolimode, com potencial redução do custo atual de tratamento. Atualmente, tal licitação se encontra finalizada com o preço atual de tratamento do fingolimode reduzido. Tal fato daria mais plausibilidade para as contribuições levantadas na consulta pública, exceto pela troca de uma das betainterferonas pelo fingolimode, a qual geraria uma diferença de R\$ 4,582,92 no custo anual do tratamento. Tais preços e comparações atualizadas são apresentadas na Tabela 28.



TABELA 18. CUSTOS REAIS DE AQUISIÇÃO DAS TERAPIAS MODIFICADORAS DA DOENÇA.

Medicamento	Fornecedor	Valor Unitário (R\$)	Unidades anuais (por paciente)	Valor anual (por paciente)	Diferença de custos
Betainterferona 1A 6.000.000UI (22mcg)	Bio-manguinhos	R\$ 134,27	156	R\$ 20.946,12	R\$ 1,126,62
Betainterferona 1A 12.000.000UI (44mcg)	Bio-manguinhos	R\$ 151,60	156	R\$ 23.649,60	R\$ 3,830,10
Betainterferona 1A 6.000.000UI (30mcg)	Biogen	R\$ 420,05	52	R\$ 21.842,60	R\$ 2,023,10
Betainterferona 1B 9.600.000UI (300mcg)	Bayer	R\$ 83,26	183	R\$ 15.236,58	-R\$ 4,582,92
Fingolimode 0,5mg	EMS	R\$ 54,30	365	R\$ 19.819,50	
Glatirâmer 20mg/mL	Teva	R\$ 54,34	365	R\$ 19.834,10	R\$ 14,60
Natalizumabe 300mg	Biogen	R\$ 2.136,39	12	R\$ 25.636,68	R\$ 5,817,18

### Custos Logísticos

Parte das contribuições sobre o campo da análise de impacto orçamentário também ressaltava a existência de custos significantes relacionados à cadeia logística de distribuição e administração dos comparadores injetáveis disponíveis no SUS. Tais custos não foram considerados no modelo apresentado e representam uma limitação importante, a qual poderia apresentar benefícios econômicos do fingolimode nesse critério. Tais contribuições podem ser representadas pelas seguintes unidades de significado:

*“[...] os medicamentos injetáveis são refrigerados, existe um custo da cadeia fria, transporte e armazenamento refrigerado.”*

*“Impacto do deslocamento até o centro de infusão.”*

### Ações Judiciais

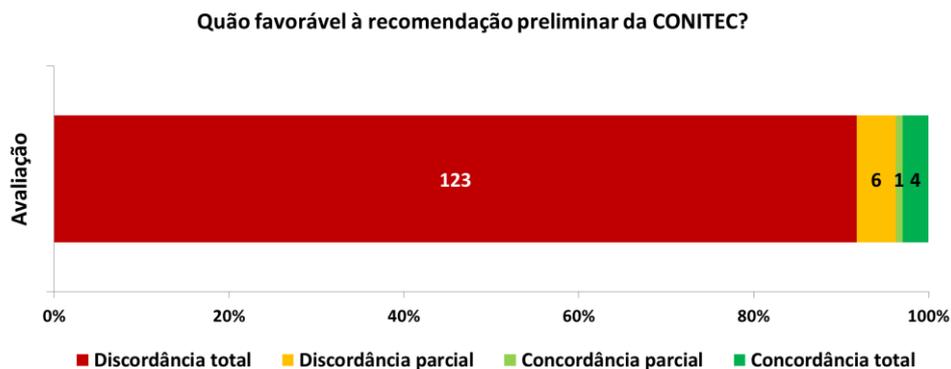
Parte das contribuições sobre o campo da análise de impacto orçamentário ressaltou um problema de judicialização devido aos critérios adotados no Protocolo vigente. Tais contribuições podem ser representadas pela seguinte unidade de significado:

*“A incorporação do fingolimode no protocolo de tratamento da esclerose múltipla em diferentes fases da doença reduzirá os mandados judiciais.”*



#### – Avaliação geral da recomendação preliminar da Conitec

Com base na avaliação geral autopreenchida no formulário de contribuições técnico-científicas, pode-se inferir que a percepção das contribuições foi de discordância da recomendação preliminar sobre a não incorporação do fingolimode após falha terapêutica ao glatirâmer ou betainterferonas, conforme ilustrado na Figura 15.



**FIGURA 15.** NÍVEL DE CONCORDÂNCIA AUTOPREENCHIDO EM RELAÇÃO À RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Foram recebidas 129 opiniões contrárias à recomendação inicial da Conitec. Fundamentalmente, as discordâncias apresentaram motivos convergentes aos já explicitados nas contribuições previamente categorizadas, que podem ser representados pelas seguintes unidades de significado :

*“Há pacientes que tem a doença mais agressiva e o fato de ter que aguardar o uso de betainterferona ou glatiramer para iniciar com Fingolimode ou Natalizumab pode ser muito dramático para o paciente.”*

*“ha dados suficientes de ensaios clinicos e de vida real para amparar o uso desta droga como proposto”*

*“A indicação de fingolimode como segunda linha é de caracter mundial e nós não devemos deixar de seguir as recomendações dos colegas da academia e de outros cientistas internacionais”*

Foram recebidas 5 opiniões favoráveis à recomendação inicial da Conitec. Contudo, ao se avaliar o teor de seus motivos, observa-se que tais opiniões também são desfavoráveis à recomendação preliminar da Conitec, podendo ser representadas pelas seguintes unidades de significado:

*“O fingolimode apresenta baixo índice de efeitos colaterais se comparado a sua elevada eficacia. A preocupação com o desenvolvimento de leucoencefalopatia*



*multifocal progressiva é muito menor. E, além disso, sua administração é oral, beneficiando em muito a vida dos pacientes.”*

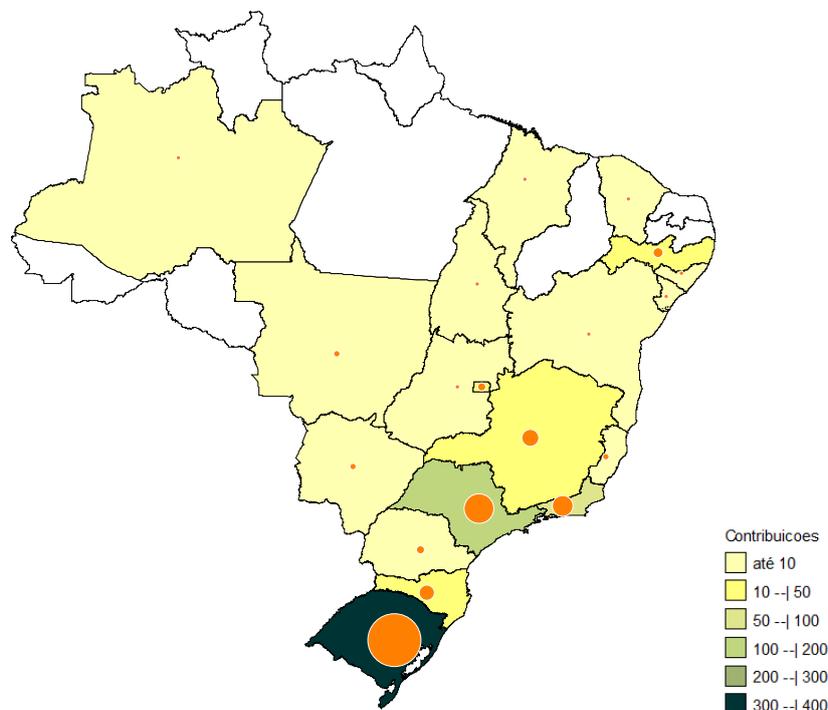
*“Dependendo da atividade da doença, o fingolimode poderia ser indicado para pacientes "naïve", nas formas com prognóstico mais reservado (ex: acometimento cerebelar, do tronco encefálico ou medular; alta taxa de surtos ao ano). Entretanto, se houver alta carga lesional à imagem por ressonância magnética ou surtos intensos, poder-se-á migrar diretamente para o natalizumabe. De outra forma, indivíduos com aicmofobia poderiam se beneficiar com o fingolimode desde o princípio.”*

### 6.1 Contribuições sobre experiência ou opinião

O formulário para contribuições sobre experiência ou opinião é composto por duas partes. A primeira é sobre as características do participante. A segunda é sobre a contribuição acerca do relatório em consulta, que está estruturada em três blocos de perguntas com o objetivo de conhecer a opinião do participante sobre: (1) a recomendação preliminar da CONITEC, (2) a experiência prévia com o medicamento em análise e (3) a experiência prévia com outros medicamentos para tratar a doença em questão.

#### – Perfil dos participantes

Das 636 contribuições recebidas de experiência ou opinião, os estados de Rio Grande do Sul (n = 336), São Paulo (n= 106) e Rio de Janeiro (n= 56) contemplaram as principais origens geográficas das contribuições, conforme ilustrado na Figura 16.



**FIGURA 16.** CONTRIBUIÇÕES DE OPINIÃO OU EXPERIÊNCIA DE ACORDO COM A ORIGEM GEOGRÁFICA (N = 636)



Ainda em relação à origem das contribuições, familiar, amigo ou cuidador de paciente (n= 285), contemplaram a maioria das contribuições, seguidos de interessado no tema (n = 151), e paciente (n= 136), conforme ilustrado na Figura 17.

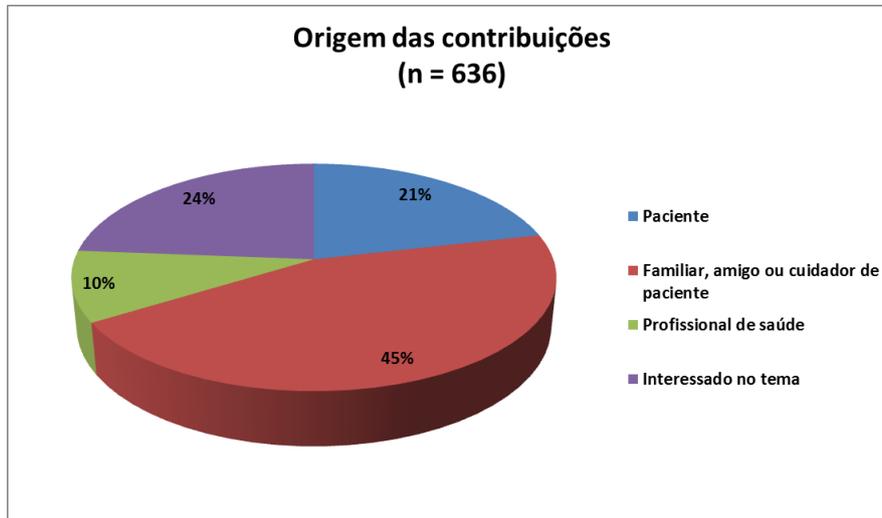


FIGURA 17. CONTRIBUIÇÕES DE OPINIÃO OU EXPERIÊNCIA DE ACORDO COM A ORIGEM CATEGÓRICA (N = 636)

Em relação às características demográficas, foram recebidas principalmente contribuições de indivíduos do sexo feminino (n = 411), na faixa etária de 25 a 39 anos (n= 392) e autodeclarados de cor branca (n= 531), conforme ilustrado na Figura 18.

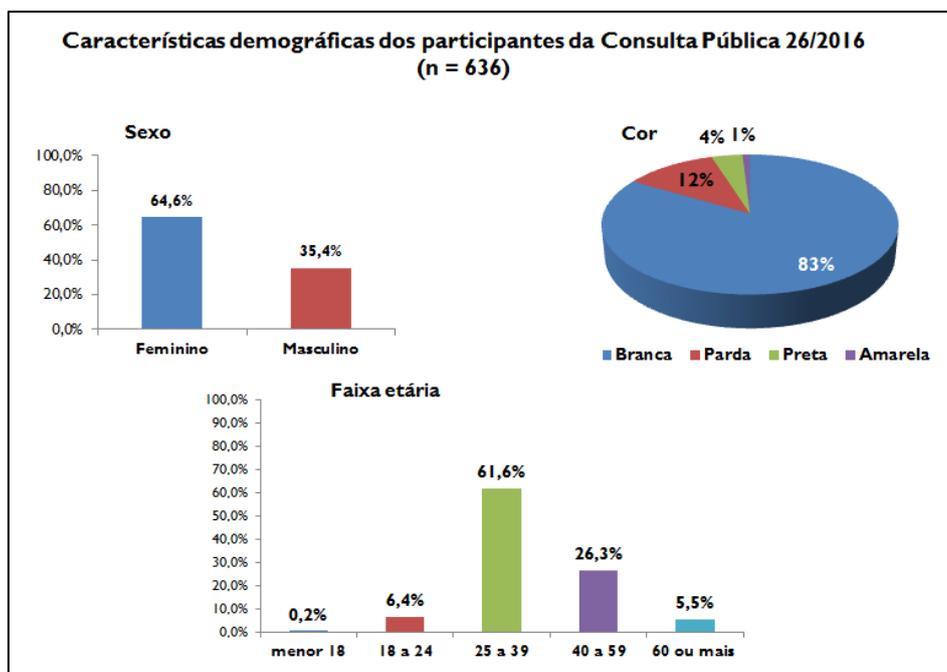


FIGURA 18. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DOS INDIVÍDUOS QUE CONTRIBUÍRAM COM OPINIÃO OU EXPERIÊNCIA (N = 636)



## – **Experiência profissional**

Foram identificadas 64 experiências profissionais em relação à recomendação inicial da Conitec. Tais experiências foram coletadas de forma estratificada em positivas e negativas.

### **Positivas**

Como experiências positivas, foram identificadas as seguintes categorias e suas respectivas unidades de significado de acordo com a tecnologia considerada:

#### Fingolimode

##### **Perfil de efeitos adversos**

*“Efeitos colaterais mínimos.”*

*“Baixa incidência de efeitos colaterais”*

##### **Aderência/administração**

*“Melhora significativa da aderência ao tratamento. “*

*“Facilidade a administração”*

##### **Efetividade**

*“Melhor controle da doença com grande redução de surtos e internações.”*

*“Controle dos surtos superior aos interferons e ao acetato de glatiramer.”*

#### Betainterferonas e glatirâmer

##### **Efetividade**

*“Redução do número de surtos.”*

#### Natalizumabe

##### **Efetividade**

*“O Natalizumab apresenta um efeito mais prolongado sobre os surtos de esclerose múltipla”*



### Outras terapias

#### **Fumarato de dimetila:**

*“Via oral, alta eficácia e sem efeitos colaterais.”*

#### **Fampridina:**

*“melhora da marcha”*

#### **Alentuzumabe:**

*“redução da atividade de doença (taxa de surtos, atividade na ressonância magnética, EDSS)”*

#### **Plasmaférese:**

*“redução da incapacidade neurológica e provavelmente de novos surtos”*

#### **Imunoglobulina humana:**

*“redução da incapacidade neurológica”*

### **Negativa**

Como experiências negativas, foram identificadas as seguintes categorias e suas respectivas unidades de significado de acordo com a tecnologia considerada:

### Fingolimode

#### **Falha terapêutica**

*“Todas as medicações utilizadas na esclerose múltipla pode haver falha terapêutica.”*

#### **Primeira dose monitorada**

*“O protocolo da primeira dose, que exige internação hospitalar por 6 a 12h”*

*“Necessidade de receber a primeira dose em ambiente acompanhado por médico e com monitorização de parâmetros cardiológicos.”*



### **Efeitos adversos**

“Alguns pacientes referem desconforto cardíaco.”

“Arritmias”; “Linfopenia” e “Alterações das enzimas hepáticas”

### Betainterferonas e glatirâmer

#### **Falha**

“Falha terapêutica”

“Resistência (anticorpos neutralizantes)”

#### **Efeitos adversos**

“Sintomas gripais”; “Reação local”, “Depressão”

#### **Logística**

“Necessita de refrigeração e limitando o paciente para o uso em viagens.”

### Natalizumabe

#### **Efeitos adversos**

“RISCO DE DESENVOLVIMENTO DE LEMP A LONGO PRAZO E MAIOR TAXA DE REAÇÃO ALÉRGICA INICIAL E TARDIA.”

#### **Administração**

“Precisa ser feito mediante internação , ou pelo menos, diária em hospital dia”

### Outras terapias

#### **Fampridina:**

“nao é uma droga modificadora da esclerose multipla. Trata sintomas.”

#### **Alentuzumabe:**

“imunossupressão”

#### **Plasmaférese:**

“hipotensao arterial e risco de infecçao do cateter”



### **Imunoglobulina humana:**

*“cefaleia e aumento da viscosidade sanguínea”*

#### **– Experiência pessoal**

Foram identificadas 135 contribuições de experiências pessoais (como paciente ou cuidador/responsável) em relação à recomendação preliminar da Conitec. Tais experiências foram coletadas de forma estratificada em positivas e negativas.

#### **Positivas**

Como experiências positivas, foram identificadas as seguintes categorias e suas respectivas unidades de significado de acordo com a tecnologia considerada:

##### Fingolimode

#### **Efetividade**

*“Sem surtos desde o início da administração (1 ano e meio), sem outras reações adversas, ressonância magnética feita recentemente indica ausência de alterações nas lesões. Melhora da marcha e de sintomas como dormência, em relação ao período de uso do Avonex.”*

#### **Perfil de efeitos adversos**

*““Nenhum efeito colateral, nenhum surto após o começo do tratamento, praticidade em aplicar (ingerir) a medicação.”*

#### **Administração**

*“a medicação é em comprimidos que é bem melhor do que as injeções. Não há dores após a ingestão”*

##### Betainterferonas e glatirâmer

#### **Efetividade**

*“Redução dos surtos, mesmo não ocorrendo o efeito esperado da eliminação destes.”*

#### **Outros**

*“Glatiramer: possibilidade de engravidar tomando o remédio.”*



### Outras terapias

#### **Fumarato de dimetila:**

*“Medicação oral, sem efeitos colaterais”*

#### **Ciclofosfamida:**

*“excelente, foi o responsável por cessar meus surtos.”*

### **Negativa**

Como experiências negativas, foram identificadas as seguintes categorias e suas respectivas unidades de significado de acordo com a tecnologia considerada:

### Fingolimode

#### **Efeitos adversos**

*“náuseas”; “fadiga”; “sonolência”; “leucopenia” e “aumento de enzimas hepáticas”*

### Betainterferonas e glatirâmer

#### **Falha**

*“Não tive nenhum efeito positivo no uso da medicação. Os surtos continuaram, e não houve nenhuma melhora no meu quadro.”*

#### **Efeitos adversos**

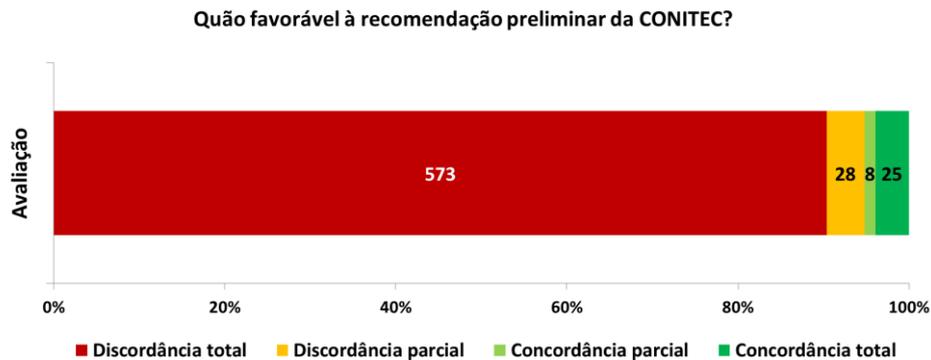
*“Efeitos colaterais fortíssimos como dores generalizadas pelo corpo, alergias respiratórias, fadiga mais acentuada e quadro depressivo em razão da péssima qualidade de vida obtida com as medicações”*

#### **Logística**

*“[...] não podia viajar, porque tinha que acarregar o medicamento no gelo.”*

#### – **Avaliação geral da recomendação preliminar da Conitec**

Com base na avaliação autopreenchida no formulário de contribuições de experiência ou opinião, pode-se inferir que a percepção das contribuições foi de discordância da recomendação preliminar sobre a não incorporação do fingolimode após falha terapêutica ao glatirâmer ou betainterferonas, conforme ilustrado na Figura 19.



**FIGURA 19.** NÍVEL DE CONCORDÂNCIA AUTOPREENCHIDO EM RELAÇÃO À RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Foram recebidas 601 opiniões contrárias à recomendação inicial da Conitec. Fundamentalmente, as discordâncias apresentaram motivos convergentes aos já explicitados nas contribuições de experiência profissional e pessoal, além de um apelo ao acesso universal e integral ao tratamento pelo SUS, que podem ser representados pelas seguintes unidades de significado :

*“A incorporação da medicação, tratará um conforto maior não somente a minha família, mas para MUITAS FAMILIAS QUE DEPENDEM DA MEDICAÇÃO.”*

*“O remédio que hoje é distribuído pelo SUS para o tratamento da esclerose múltipla é mais caro que o remédio solicitado. Toda e qualquer vida precisa de cuidados.”*

*“Porque passei pelas Interferonas e Acetato de Glatiramer sem resultado algum, inúmeros surtos ,sequelas muitas internações e muitos efeitos colaterais”*

Foram recebidas 33 opiniões favoráveis à recomendação inicial da Conitec. Contudo, ao se avaliar o teor de seus motivos, observa-se que as opiniões também são desfavoráveis à recomendação preliminar da Conitec, podendo ser representadas pelas seguintes unidades de significado:

*“Se o remédio é mais barato não tem porque negarem.”*

*“São medicações muito dolorosas e de difícil aceitação pros pacientes”*

*“Um absurdo uma doença dessa gravidade não tem apoio do governo.”*



### **6.3 Avaliação global das contribuições**

Após apreciação das contribuições encaminhadas pela Consulta Pública e novas análises realizadas, sobretudo, em relação às ressalvas sobre a necessidade de revisão das linhas de tratamento atualmente preconizadas pelo SUS e a disponibilidade de um medicamento genérico do fingolimode, a Conitec entendeu que houve argumentação suficiente para alterar sua recomendação inicial.



## **10. DELIBERAÇÃO FINAL**

Os membros da CONITEC presentes na 52ª reunião do plenário do dia 02/02/2017 deliberaram por unanimidade recomendar a incorporação do fingolimode no tratamento da esclerose múltipla remitente recorrente após falha terapêutica com betainterferona ou glatirâmer, conforme revisão e atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde, considerando critérios de atividade da doença .

Foi assinado o Registro de Deliberação nº 239/2017.



## 11. DECISÃO

### PORTARIA Nº 14, DE 13 DE MARÇO DE 2017

*Torna pública a decisão de incorporar o fingolimode no tratamento da esclerose múltipla remitente recorrente após falha terapêutica com betainterferona ou glatirâmer, conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas, 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 incorporado o fingolimode no tratamento da esclerose múltipla remitente recorrente após falha terapêutica com betainterferona ou glatirâmer, conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde, 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 Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

MARCO ANTONIO DE ARAUJO FIREMAN



## 12. REFERÊNCIAS

1. Goldenberg MM. Multiple Sclerosis Review. *Pharm Ther.* 2012;37(3):175–84.
2. Weiner HL. Multiple sclerosis is an inflammatory T-cell-mediated autoimmune disease. *Arch Neurol.* 2004 Oct;61(10):1613–5.
3. Multiple Sclerosis International Federation. *Multiple Sclerosis.* 2015.
4. Grytten N, Aarseth JH, Espeset K, Berg Johnsen G, Wehus R, Lund C, et al. Health-related quality of life and disease-modifying treatment behaviour in relapsing-remitting multiple sclerosis--a multicentre cohort study. *Acta Neurol Scand Suppl.* 2012 Jan;(195):51–7.
5. Litzinger MHJ, Litzinger M. Multiple Sclerosis: A Therapeutic Overview. *US Pharm.* 2009;34(1):HS3–9.
6. Leray E, Moreau T, Fromont A, Edan G. Epidemiology of multiple sclerosis. *Rev Neurol (Paris).* 2015 Dec;172(1):3–13.
7. Fragoso YD, Peres M. Prevalence of multiple sclerosis in the city of Santos, SP. *Rev Bras Epidemiol.* 2007 Dec;10(4).
8. 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.* 2001;104(4):208–13.
9. Burness CB, Deeks ED. Dimethyl fumarate: a review of its use in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *CNS Drugs.* 2014 Apr;28(4):373–87.
10. Goldenberg MM. Multiple Sclerosis Review. Vol. 37, *Pharmacy and Therapeutics.* 2012. p. 175–84.
11. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. *Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Esclerose Múltipla.* 2015. p. 1–27.
12. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology.* 1983 Nov;33(11):1444–52.
13. Zwibel HL, Smrtka J. Improving quality of life in multiple sclerosis: an unmet need. *Am J*



- Manag Care. 2011 May;17 Suppl 5:S139–45.
14. 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*. 2014 Jul;83(3):278–86.
  15. 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*. 2005 Dec;58(6):840–6.
  16. Khan O, Rieckmann P, Boyko A, Selmaj K, Zivadinov R. Three times weekly glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2013 Jun;73(6):705–13.
  17. Dalton CM, Miszkiel 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*. 2004 Apr;251(4):407–13.
  18. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Fingolimode para o tratamento da esclerose múltipla. Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC - 113. Brasília: Conitec; 2014. 63 p.
  19. Faber H, Fischer H-J, Weber F. Prolonged and symptomatic bradycardia following a single dose of fingolimod. *Mult Scler J*. 2013 Jan 1;19(1):126–8.
  20. U.S. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: Revised recommendations for cardiovascular monitoring and use of multiple sclerosis drug Gilenya (fingolimod) [Internet]. FDA Drug Safety Communication. 2013. Available from: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm303192.htm>
  21. DATASUS. Informações de Saúde (TABNET) [Internet]. 2016. Available from: <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=02>
  22. Fonseca J. Fingolimod Real World Experience: Efficacy and Safety in Clinical Practice. *Neurosci J*. 2015;2015:1–7.
  23. Dörr J, Paul F. The transition from first-line to second-line therapy in multiple sclerosis. *Curr Treat Options Neurol*. 2015 Jun;17(6):354.



24. Chun J, Hartung H-P. Mechanism of Action of Oral Fingolimod (FTY720) in Multiple Sclerosis. *Clin Neuropharmacol*. 2010 Mar;33(2):91–101.
25. Novartis Biociências SA. GILENYA™ - cloridrato de fingolimode. Bula profissional. Anvisa; 2016.
26. U.S. Food and Drug Administration. Orange Book: Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations [Internet]. 2016. Available from: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/>
27. Brooks M. Third Case of PML With Fingolimod (Gilenya) in MS. *Medscape Medical News*. 2016;
28. Gyang T V, Hamel J, Goodman AD, Gross RA, Samkoff L. Fingolimod-associated PML in a patient with prior immunosuppression. *Neurology*. 2016 May 10;86(19):1843–5.
29. Jeffrey S. FDA Investigating a Case of PML With Gilenya. *Medscape Medical News*. 2013;
30. Jeffrey S. PML Reported in MS Patient on Fingolimod. *Medscape Med News*. 2012;
31. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol*. 2007 Jan;7:10.
32. Higgins JPT, Green S, Higgins JPT, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Version 5. The Cochrane Collaboration; 2011.
33. Wells G, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses [Internet]. 2016. Available from: [http://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/oxford.asp](http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp)
34. Fox E, Edwards K, Burch G, Wynn DR, LaGanke C, Crayton H, et al. Outcomes of switching directly to oral fingolimod from injectable therapies: Results of the randomized, open-label, multicenter, Evaluate Patient Outcomes (EPOC) study in relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2014 Sep;3(5):607–19.
35. Trojano M, Pellegrini F, Paolicelli D, Fuiani A, Di Renzo V. observational studies: propensity score analysis of non-randomized data. *Int MS J*. 2009 Sep;16(3):90–7.



36. Braune S, Lang M, Bergmann A. Efficacy of fingolimod is superior to injectable disease modifying therapies in second-line therapy of relapsing remitting multiple sclerosis. *J Neurol*. 2016 Feb 8;263(2):327–33.
37. He A, Spelman T, Jokubaitis V, Havrdova E, Horakova D, Trojano M, et al. Comparison of Switch to Fingolimod or Interferon Beta/Glatiramer Acetate in Active Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol*. 2015 Apr 1;72(4):405.
38. Bergvall N, Makin C, Lahoz R, Agashivala N, Pradhan A, Capkun G, et al. Relapse rates in patients with multiple sclerosis switching from interferon to fingolimod or glatiramer acetate: a US claims database study. *PLoS One*. 2014;9(2):e88472.
39. Zimmermann IR, Freitas PG de. Lidando com as lacunas da pesquisa clínica na esclerose múltipla: o uso da comparação indireta nas recomendações sobre o fingolimode no Sistema Único de Saúde. *Rev Eletrônica Gestão Saúde*. 2015;6(Supl. 4).
40. Del Santo F, Maratea D, Fadda V, Trippoli S, Messori A. Treatments for relapsing-remitting multiple sclerosis: summarising current information by network meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2012 Apr;68(4):441–8.
41. Tramacere I, Del Giovane C, Salanti G, D’Amico R, Filippini G. Immunomodulators and immunosuppressants for relapsing-remitting multiple sclerosis: a network meta-analysis. In: Filippini G, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2015.
42. Carruthers RL, Rotstein DL, Healy BC, Chitnis T, Weiner HL, Buckle GJ. An observational comparison of natalizumab vs. fingolimod using JCV serology to determine therapy. *Mult Scler*. 2014 Sep;20(10):1381–90.
43. Gajofatto A, Bianchi MR, Deotto L, Benedetti MD. Are Natalizumab and Fingolimod Analogous Second-Line Options for the Treatment of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis A Clinical Practice Observational Study. *Eur Neurol*. 2014;72(3-4):173–80.
44. Frisell T, Forsberg L, Nordin N, Kiesel C, Alfredsson L, Askling J, et al. Comparative analysis of first-year fingolimod and natalizumab drug discontinuation among Swedish patients with multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2016 Jan;22(1):85–93.
45. Bergvall N, Lahoz R, Reynolds T, Korn JR. Healthcare resource use and relapses with



- fingolimod versus natalizumab for treating multiple sclerosis: a retrospective US claims database analysis. *Curr Med Res Opin.* 2014 Aug;30(8):1461–71.
46. Kalincik T, Horakova D, Spelman T, Jokubaitis V, Trojano M, Lugaresi A, et al. Switch to natalizumab versus fingolimod in active relapsing-remitting multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2015 Mar;77(3):425–35.
  47. Barbin L, Rousseau C, Jousset N, Casey R, Debouverie M, Vukusic S, et al. Comparative efficacy of fingolimod vs natalizumab. *Neurology.* 2016 Feb 23;86(8):771–8.
  48. Braune S, Lang M, Bergmann A. Second line use of Fingolimod is as effective as Natalizumab in a German out-patient RRMS-cohort. *J Neurol.* 2013 Dec 6;260(12):2981–5.
  49. Cohen JA, Khatri B, Barkhof F, Comi G, Hartung H-P, Montalban X, et al. Long-term (up to 4.5 years) treatment with fingolimod in multiple sclerosis: results from the extension of the randomised TRANSFORMS study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2016 May;87(5):468–75.
  50. DiMarco JP, O'Connor P, Cohen JA, Reder AT, Zhang-Auberson L, Tang D, et al. First-dose effects of fingolimod: Pooled safety data from three phase 3 studies. *Mult Scler Relat Disord.* 2014 Sep;3(5):629–38.
  51. Laroni A, Brogi D, Morra VB, Guidi L, Pozzilli C, Comi G, et al. Safety of the first dose of fingolimod for multiple sclerosis: results of an open-label clinical trial. *BMC Neurol.* 2014;14:65.
  52. Hughes B, Cascione M, Freedman MS, Agius M, Kantor D, Gudesblatt M, et al. First-dose effects of fingolimod after switching from injectable therapies in the randomized, open-label, multicenter, Evaluate Patient Outcomes (EPOC) study in relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord.* 2014 Sep;3(5):620–8.
  53. Gold R, Comi G, Palace J, Siever A, Gottschalk R, Bijarnia M, et al. Assessment of cardiac safety during fingolimod treatment initiation in a real-world relapsing multiple sclerosis population: a phase 3b, open-label study. *J Neurol.* 2014 Feb;261(2):267–76.
  54. Yamout BI, Zeineddine MM, Tamim H, Khoury SJ. Safety and efficacy of fingolimod in clinical practice: The experience of an academic center in the Middle East. *J*



- Neuroimmunol. 2015 Dec;289:93–7.
55. Ontaneda D, Hara-Cleaver C, Rudick RA, Cohen JA, Bermel RA. Early tolerability and safety of fingolimod in clinical practice. *J Neurol Sci.* 2012 Dec;323(1-2):167–72.
  56. Fragoso YD, Arruda CC, Arruda WO, Brooks JBB, Damasceno A, Damasceno CA de A, et al. The real-life experience with cardiovascular complications in the first dose of fingolimod for multiple sclerosis. *Arq Neuropsiquiatr.* 2014 Sep;72(9):712–4.
  57. Robles-Sánchez M, Ruiz M, Guerrero-Clemente J. Fingolimod: Incidence of adverse reactions in multiple sclerosis unit. *Rev Científica la Soc Española Enfermería Neurológica.* 2014;40(1):16–20.
  58. Schurmann P, Basra S, Awar OG, Aguilar D, Basant A, Dragan E, et al. Abnormal rhythms in patients without known cardiac disease after a first dose of fingolimod. *Mult Scler Relat Disord.* 2014 May;3(3):408–12.
  59. Ramseier SP, Roth S, Czaplinski A. A Swiss real world best practice experience in three different clinical settings of the 6 hour fingolimod first dose observation procedure. *BMC Pharmacol Toxicol.* 2015 Dec 1;16(1):7.
  60. Montalban X, Comi G, Antel J, O'Connor P, de Vera A, Cremer M, et al. Long-term results from a phase 2 extension study of fingolimod at high and approved dose in relapsing multiple sclerosis. *J Neurol.* 2015 Dec 4;262(12):2627–34.
  61. Rosenstiel PV, Gottschalk R, Cappiello L, Zhang Y, Said M, Kappos L. Long-term safety of fingolimod: Interim evaluation of data from the longterms trial. *Mult Scler Relat Disord.* 2014 Nov;3(6):752.
  62. Johansson S, Forsberg L, Nordin N, Hillert J, Svenningsson A, Lycke J, et al. The IMSE 2 study: a Swedish nationwide pharmaco-epidemiological and genetic study focused on long-term safety and efficacy of fingolimod. *ECTRIMS Online Library;* 2016.
  63. Giovannoni G. ClinicSpeak: Natalizumab PML Risk Update [Internet]. *Barts MS Blog.* 2015. Available from: <http://multiple-sclerosis-research.blogspot.com/2015/12/clinicspeak-natalizumab-pml-risk-update.html>
  64. Gagne Brosseau M-S, Stobbe G, Wundes A. Natalizumab-related PML 2 weeks after



- negative anti-JCV antibody assay. *Neurology*. 2016 Feb 2;86(5):484–6.
65. Finkelsztein A, Cristovam R do A, Moraes GS de, Lopes MG de SM, Silva AV da, Garcia MS, et al. Clinical features of multiple sclerosis in the south of Brazil: a partial analysis. *Arq Neuropsiquiatr*. 2009 Dec;67(4):1071–5.
  66. da Silva NL, Takemoto MLS, Damasceno A, Fragoso YD, Finkelsztein A, Becker J, et al. Cost analysis of multiple sclerosis in Brazil: a cross-sectional multicenter study. *BMC Health Serv Res*. 2016 Dec 24;16(1):102.
  67. Orme M, Kerrigan J, Tyas D, Russell N, Nixon R. The Effect of Disease, Functional Status, and Relapses on the Utility of People with Multiple Sclerosis in the UK. *Value Heal*. 2007 Jan;10(1):54–60.
  68. Patzold U, Pocklington PR. Course of multiple sclerosis. First results of a prospective study carried out of 102 MS patients from 1976-1980. *Acta Neurol Scand*. 1982 Apr;65(4):248–66.
  69. Roskell NS, Zimovetz EA, Rycroft CE, Eckert BJ, Tyas DA. Annualized relapse rate of first-line treatments for multiple sclerosis: a meta-analysis, including indirect comparisons versus fingolimod. *Curr Med Res Opin*. 2012 May 24;28(5):767–80.
  70. Sadovnick AD, Ebers GC, Wilson RW, Paty DW. Life expectancy in patients attending multiple sclerosis clinics. *Neurology*. 1992 May;42(5):991–4.
  71. Pokorski RJ. Long-term survival experience of patients with multiple sclerosis. *J Insur Med*. 1997;29(2):101–6.



## Anexo A: Descrição dos estudos da segurança de fingolimode

Estudo	Desenho	População	Intervenção/ comparador	Desfechos	Resultados
<b>Arvin et al, 2015.</b> <b>Origem do trabalho:</b> Estados Unidos	<p>Análise de dados agrupados de segurança de fingolimode dos seguintes estudos:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Seis estudos completos de fase 2 e fase 3 (3.916 participantes).</li><li>- Qualquer estudo de extensão dos estudos anteriores em andamento em até 31 de agosto de 2012 (3.553 participantes).</li><li>- ocorrência no pós-marketing (desde 2010) também foram avaliadas</li></ul>	Pacientes com EMRR que receberam fingolimode nos estudos selecionados.	Fingolimode.	Taxa de infecção pelo vírus varicela zoster por 1000 pacientes-anos baseada nos estudos clínicos e nos relatos de pós-marketing.	<ul style="list-style-type: none"><li>-No geral, as taxas de infecção pelo vírus varicela zoster encontradas nos estudos clínicos foram baixas, mas mais altas com fingolimode em comparação ao placebo (11 vs. 6 por 1000 pacientes-anos). Taxa similar foi confirmada nos estudos de extensão em andamento.</li><li>-A taxa reportada no pós-marketing foi comparável (7 por 1000 pacientes-anos) e permaneceu estável ao longo do tempo.</li><li>-Desproporcionalmente, infecção por herpes zoster foi maior nos pacientes recebendo fingolimode comparado àqueles que receberam outros TMDs (media geométrica Bayes empírico: 2,57; CI90% 2,26-2,91); a proporção de infecção séria por herpes zoster não foi maior do que a proporção com outros tratamentos (media geométrica Bayes empírico: 1,88; CI90% 0,87-3,70).</li><li>- A análise de todos os dados disponíveis não identificou fatores de risco para a infecção pelo vírus varicela zoster, tais como duração do tratamento, idade, tratamento prévio, ou uso concomitante de corticosteroide em pacientes tratados com fingolimode. Casos sérios ou complicados de herpes zoster foram incomuns.</li></ul>



Estudo	Desenho	População	Intervenção/ comparador	Desfechos	Resultados
<b>Montalban et al, 2015.</b> <b>Origem do trabalho:</b> Estados Unidos	<p>Resultados de eficácia e segurança de longo prazo (&gt;7 anos) de um estudo de extensão fase 2.</p> <p>No estudo principal, pacientes com EMRR foram randomizados 1:1:1 para fingolimode 1,25 ou 5mg, ou placebo. Na fase de extensão, pacientes que receberam placebo foram randomizados (1:1) para fingolimode 1,25 ou 5,0mg. Durante os esses 15-24, os pacientes que receberam 5,0mg passaram a receber a dose de 1,25mg (aberto). Subsequentemente, depois de 60 meses, todos os pacientes passaram a receber fingolimode 0,5 mg (dose aprovada) até o final do seguimento (&gt; 7 anos).</p>	Pacientes EMRR participantes do estudo de fase 2 (NCT00333138) e sua extensão (NCT00235430).	Fingolimode.	<p>Eficácia e segurança a longo prazo.</p> <p>Estão apresentados neste resumo apenas os resultados para os desfechos de segurança: ocorrência de eventos adversos (EA) e eventos adversos sérios (EAS).</p>	<p>- 250/281 pacientes participaram da fase de extensão e 122 (48,8%) completaram o estudo de extensão.</p> <p>- Após &gt;7 anos, os EAS foram reportados por 76 pacientes (27,0%), com maior proporção nos pacientes que receberam a dose de 5,0mg no estudo principal e durante a extensão (32 pacientes, 34%).</p> <p>-Os EAS mais comuns foram: bradicardia (n=4; todos os casos associados ao início do tratamento), edema macular (n=4), dor no peito (n=3); carcinoma de célula escamosa (n=3), carcinoma de célula basal (n=3) e melanoma maligno (n=3).</p> <p>- EA associados a infecções foram observados em 220 (78,3%) pacientes, sendo os mais frequentes (&gt;15% nos dois grupos): nasofaringites, influenza e infecções do trato respiratório alto. Não houve casos de herpes zoster ou de infecções oportunistas.</p> <p>-104 pacientes (37%) reportaram elevação de enzimas hepáticas. Nenhum caso de insuficiência hepática foi reportado.</p> <p>- A contagem absoluta de linfócitos permaneceu estável ou voltou ao normal dentro de 3 meses da descontinuação do tratamento.</p>



Estudo	Desenho	População	Intervenção/ comparador	Desfechos	Resultados
<b>DiMarco et al, 2014.</b> <b>Origem do trabalho:</b> Estados Unidos	Análise de dados agrupados de segurança de fingolimode dos estudos de fase 3: FREEDOMS, FREEDOMS II e TRANSFORMS.	Pacientes com EMRR que receberam fingolimode nos estudos selecionados.	Fingolimode.	Frequência cardíaca e condução atrioventricular.	<ul style="list-style-type: none"><li>- 1.212 pacientes em uso de fingolimode 0,5mg foram avaliados.</li><li>- Efeito sobre a frequência cardíaca: início do tratamento com fingolimode foi associado à redução transitória, geralmente assintomática, da frequência cardíaca. A redução observada foi dose-dependente.</li><li>- Durante as primeiras 6 horas, a redução máxima da frequência cardíaca com fingolimode 0,5mg: media (desvio padrão) = 8,1 (8,1) bpm (DP=8,1).</li><li>-Bradicardia sintomática com fingolimode 0,5mg: 0,6% dos pacientes.</li><li>-Eventos foram de gravidade leve ou moderada, sendo a maioria solucionada espontaneamente.</li><li>-Atraso na condução atrioventricular foi observado em poucos pacientes durante as seis primeiras horas pós-administração de fingolimode 0,5mg: bloqueio de segundo grau (0,2%); bloqueio 2:1 (0%).</li></ul>



Estudo	Desenho	População	Intervenção/ comparador	Desfechos	Resultados
<b>Gold et al, 2014.</b> <b>Origem do trabalho:</b> Alemanha <b>FIRST Study</b>	<p>Estudo aberto, braço único, fase 3b, multicêntrico, com 4 meses de seguimento.</p> <p>Conduzido entre maio de 2010 e outubro de 2011. 285 centros de 23 países.</p> <p>Todos os pacientes foram tratados com fingolimode 0,5mg por 16 semanas.</p>	Pacientes com EMRR.	Fingolimode.	<p>Eficácia e tolerabilidade de curto-prazo.</p> <p>Estão apresentados neste resumo apenas os desfechos de segurança: ocorrência de eventos adversos (EA).</p>	<p><b>-2.415 pacientes receberam pelo menos uma dose de fingolimode.</b></p> <p>- 2.282 pacientes (94,4%) completaram o estudo; 135 (5,6%) descontinuaram o estudo, mais comumente devido a eventos adversos (2,8%), valores anormais nos testes laboratoriais (1,1%) e por não consentirem participar do estudo (0,5%).</p> <p>-49/2.415 (2,0%) apresentaram EA cardíacos nos dias 1 e 2 após início do tratamento: 14 destes pacientes com condições cardíacas pré-existentes (CCP) ou uso de betabloqueador/bloqueador dos canais de cálcio (BB/BCC).</p> <p>- Bradicardia foi o evento adverso mais comum (15 pacientes; 0,6%), com proporcionalmente mais pacientes no grupo BB/BCC (3,3%) do que nos demais subgrupos (0,5-1,4%). Casos foram assintomáticos e todos os pacientes recuperaram-se sem intervenção farmacológica.</p> <p>- Nas 6 horas pós-dose, a incidência de bloqueio atrioventricular de segundo grau e de bloqueio atrioventricular 2:1 foram maiores em pacientes com condições cardíacas pré-existentes (4,1% e 2,0%, respectivamente) do que naqueles sem condições cardíacas pré-existentes (0,9% e 0,3%, respectivamente).</p>



Estudo	Desenho	População	Intervenção/comparador	Desfechos	Resultados
<b>Hughes et al, 2014.</b> <b>Origem do trabalho:</b> Estados Unidos e Canada <b>EPOC Study</b>	Estudo aberto, multicêntrico e randomizado que avaliou os efeitos da primeira dose de fingolimode após troca de TMD injetáveis (TMDi).	Pacientes foram recrutados de 152 centros nos Estados Unidos e 6 centros no Canada entre agosto de 2010 e agosto de 2012.  Todos os pacientes tinham sido tratados com TMDi por pelo menos 6 meses antes da entrada no estudo sem período de <i>washout</i> .	Fingolimode.	Efeitos relacionados à primeira dose de fingolimode 0,5mg.	<ul style="list-style-type: none"><li>- Foram analisados dados de 976 pacientes com subgrupos de indivíduos que recebiam medicamentos para redução da frequência cardíaca ou com condições cardíacas pré-existentes.</li><li>- 98,5% dos pacientes tiveram alta dentro de 6 horas após a primeira dose com fingolimode 0,5mg. 1,3% tiveram o monitoramento prolongado por mais de seis horas dentro do primeiro dia de observação. 0,5% necessitou permanecer por 2 dias em observação após a primeira dose</li><li>- Sintomas de bradicardia foram reportados em 1,2% (12/976) dos pacientes nos dois dias seguintes a administração da primeira dose de fingolimode 0,5mg, sendo tontura o sintoma mais comum (8 casos). Outros sintomas: fadiga (1 caso), palpitação (1 caso), dispneia (1 caso), desconforto cardíaco (1 caso) e perturbações da marcha (1 caso).</li><li>- Todos os sintomas foram leves ou moderados e foram resolvidos espontaneamente, sem intervenção ou descontinuação do tratamento com fingolimode.</li><li>- os efeitos da primeira dose em pacientes com condições cardíacas pré-existentes ou com o uso de medicamentos para redução da frequência cardíaca foram consistentes com os efeitos observados na população geral do estudo e com os resultados dos estudos clínicos anteriores.</li></ul>



Estudo	Desenho	População	Intervenção/ comparador	Desfechos	Resultados
<b>Kappos et al, 2014.</b> <b>Origem do trabalho:</b> Suíça	<p>Análise de dados agrupados de segurança de fingolimode dos seguintes estudos</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- estudos de fase 2: análise integrada de dados de segurança de todos os pacientes que receberam fingolimode 0,5mg ou 1,25mg - seguimento de 6 meses.</li><li>- os estudos de fase 3: FREEDOMS e FREEDOMS II (2 anos de seguimento); TRANSFORMS (1 ano de seguimento) e seus estudos de extensão (seguimento de longo prazo).</li><li>- casos de morte de pacientes expostos ao fingolimode (estudos clínicos e pós-marketing) no período de maio de 2003 a dezembro de 2011, bem como outras ocorrências no pós-marketing.</li></ul>	<p>Pacientes com EMRR, de acordo com os critérios de inclusão e exclusão dos estudos avaliados.</p> <p>Pacientes que receberam pelo menos uma dose de fingolimode durante os estudos avaliados e no período de pós-marketing (maio de 2003 até dezembro de 2011).</p>	Fingolimode.	Ocorrência de eventos adversos (EA) e eventos adversos sérios (EAS).	<ul style="list-style-type: none"><li>- 3.553 pacientes expostos ao fingolimode foram avaliados, dos quais 1.640 com fingolimode 0,5mg: 1.484 (90,5%) ≥ 6 meses; 1.360 (82,9%) ≥ 1 ano; 1.083 (66,0%) ≥ 2 anos; 717 (43,7%) ≥ 3 anos.</li><li>- Bradicardia: Na 6ª hora após o início do tratamento, bradicardia sintomática foi observada em 9/1640 (0,5%) e 29/1642 (1,8%) pacientes que receberam fingolimode 0,5mg e 1,25mg, respectivamente. O retorno aos níveis basais ocorreu após um mês. Bloqueio atrioventricular de segundo grau: 2/1640 (0,1%) pacientes com fingolimode 0,5mg.</li><li>- Nenhum evento cardiovascular sério foi observado com fingolimode 0,5mg durante o programa de desenvolvimento clínico.</li><li>- Malignidade: 49/1640 (3%) com fingolimode 0,5mg, (placebo no FREEDOMS: 10/418 (2,4%)). Edema macular: 7/1640 (0,4%) com fingolimode 0,5mg.</li><li>- Incidência de Infecções (incluindo infecções sérias e herpes) e descontinuação do tratamento devido a eventos adversos foram semelhantes ao placebo.</li></ul>



Estudo	Desenho	População	Intervenção/ comparador	Desfechos	Resultados
Laroni et al, 2014. Origem do trabalho: Itália	Estudo aberto, multicêntrico, braço único.	Pacientes com EMRR que iniciaram tratamento com fingolimode 0,5mg.	Fingolimode.	Segurança e tolerabilidade nas 6 horas pós-primeira dose de fingolimode.	- 906 pacientes.  - A maioria dos pacientes (95,2%) não apresentou nenhum evento adverso após a administração de fingolimode.  - Eventos adversos cardiovasculares ocorreram em 18 pacientes e incluíram bradicardia (1,3%), bloqueio atrioventricular de primeiro e segundo graus (0,1% e 0,2%), palpitações (0,1%), arritmia sinusal (0,1%) e sístoles ventriculares (0,1%).  - Todos os eventos foram autolimitados e não requereram nenhuma intervenção.



Estudo	Desenho	População	Intervenção/ comparador	Desfechos	Resultados
<b>Zarbin et al, 2013.</b> <b>Origem do trabalho:</b> Estados Unidos	Análise de dados agrupados de segurança dos seguintes estudos:  -Os dois principais estudos de fase 2 (FTY720D2201), um com 6 meses de seguimento e o outro (extensão) com 5 anos de seguimento.  -Os estudos de fase 3: FREEDOMS e TRANSFORMS.	Pacientes com EMRR; idade entre 18 e 55 anos (18-60 anos nos estudos de fase 2) que receberam pelo menos uma dose de fingolimode nos estudos analisados.  Pacientes com diabetes mellitus ou edema macular foram excluídos.	Fingolimode.	Resultados das avaliações oftalmológicas realizadas nos estudos analisados.	<ul style="list-style-type: none"><li>- No total de 2615 pacientes, 19 casos de edema macular foram confirmados.</li><li>- Entre os 1176 pacientes que receberam fingolimode 0,5mg, 4 (0,3%) desenvolveram edema macular e entre os 1302 pacientes que receberam fingolimode 1,25mg, 15 (1,2%).</li><li>- Na maioria dos casos (68%, n=13), o edema macular diabético foi diagnosticado entre 3 e 4 meses do início do tratamento com fingolimode.</li><li>- Dos 19 casos, 5 (26%) pacientes, todos tratados com fingolimode 1,25mg, tinham história de uveíte comparado com 26 (1%) em todo o grupo estudado.</li><li>- 84% dos casos (n=16) foram resolvidos com a descontinuação do tratamento. 11 pacientes necessitaram de anti-inflamatório tópico.</li><li>- nenhum paciente apresentou algum outro problema de deterioração da visão.</li></ul>



Estudo	Desenho	População	Intervenção/ comparador	Desfechos	Resultados
Ramseier et al, 2015. Origem do trabalho: Suíça	Estudo observacional, retrospectivo.	Pacientes com EMRR tratados com fingolimode entre agosto de 2011 e maio de 2012.	Fingolimode.	Eventos adversos pós- administração da primeira dose de fingolimode.	- 136 pacientes.  - Somente 2 /136 pacientes (<1,5%) apresentaram sintomas após a primeira dose de fingolimode.  - Alterações na condução atrioventricular foram reportadas em 3% (4/136) dos pacientes e foram resolvidas espontaneamente dentro de 24 horas do início do tratamento.  -Durante o seguimento médio de 6.8 meses, 96% (131/136) dos pacientes permaneceram em tratamento.



Estudo	Desenho	População	Intervenção/ comparador	Desfechos	Resultados
<b>Yamout et al, 2015.</b> Origem do trabalho: Líbano	Estudo observacional retrospectivo para revisar a experiência clínica com fingolimode.	Pacientes com EMRR tratados com fingolimode entre outubro de 2011 e janeiro de 2015.	Fingolimode.	Eficácia e segurança de fingolimode.  Estão apresentados neste resumo apenas os desfechos de segurança.	- 122 pacientes. Abaixo estão reportados os eventos adversos relacionados à primeira dose e os dados de segurança.  - Os dados de primeira dose em 87 pacientes. Em 98,8% dos pacientes a observação da primeira dose ocorreu de forma rotineira.  - 72 (62,3%) dos pacientes apresentaram algum evento adverso durante o tratamento com fingolimode [duração do tratamento (média (desvio padrão): 19,18 (11) meses)].  - Principais eventos adversos durante o período de tratamento: linfopenia (8,2%); infecções leves ou moderadas (21,1%), aumento das enzimas hepáticas (24,8%).  - Descontinuação ocorreu em 2 casos (1,6%), um por radiculite por varicela zoster em face de uma linfopenia grave em um paciente e infecção recorrente do trato urinário e respiratório em outro paciente.



Estudo	Desenho	População	Intervenção/ comparador	Desfechos	Resultados
Fragoso et al, 2014. Origem do trabalho: Brasil	Análise retrospectiva de dados cardiovasculares pacientes com EM que receberam a primeira dose de fingolimode.	Pacientes $\geq$ 18 anos com EMRR.	Fingolimode.	Eventos cardiovasculares durante a primeira dose de fingolimode 0,5mg.	<ul style="list-style-type: none"><li>- Foram analisados dados de 180 pacientes.</li><li>- 5 pacientes tinham hipertensão e 4, bloqueio de ramo direito ou esquerdo antes do início do tratamento. Eles foram mantidos em observação por não mais do que seis horas e não desenvolveram complicações.</li><li>- 2 pacientes tinham taquicardia sinusal e 2 outros pacientes tinham bradicardia sinusal no registro do primeiro ECG. Eles não apresentaram complicações.</li><li>- 12 outros pacientes (6,7%) foram mantidos em observação por mais de seis horas devido à bradicardia sintomática, enquanto três deles (1,7%) necessitaram de cuidados intensivos devido a desenvolvimento de bloqueio do ramo direito ou bloqueio atrioventricular de segundo grau.</li><li>- Não houve outros casos de complicações graves e nenhuma morte.</li></ul>



Estudo	Desenho	População	Intervenção/ comparador	Desfechos	Resultados
<b>Robles-Sánchez et al, 2014.</b> Origem do trabalho: Espanha	Estudo retrospectivo a partir de registros eletrônicos de pacientes tratados com fingolimode em uma em um centro de tratamento de EM.	Pacientes com EMRR tratados com fingolimode no período de janeiro de 2012 a setembro de 2013.	Fingolimode.	Ocorrência de eventos adversos.	<ul style="list-style-type: none"><li>- 14 pacientes participaram do estudo.</li><li>- Entre os 14 pacientes, 10 (71,4%) apresentaram eventos adversos secundários à administração de fingolimode.</li><li>- Quanto ao tipo de evento adverso: 2 (14,3%) pacientes apresentaram sintomas cardíacos; 4 (28,6%) sintomas cardíacos e gerais; 2 (14,3%) sintomas cardíacos e linfopenia leve; 2 (14,3%) pacientes apresentaram 3 tipos de sintomas (cardíacos, linfopenia leve e sintomas gerais).</li><li>- Quanto à sintomatologia cardíaca geral, 4 (28,6%) pacientes apresentaram palpitações, 1 (7,1%) apresentou um bloqueio atrioventricular com palpitações, e 3 (21,4%) apresentaram um bloqueio atrioventricular BAV) isolado e 2 (14,3%) apresentaram arritmias sinusais. Em todos os casos o BAV resolveu-se de forma espontânea, não havendo necessidade de intervenção ou hospitalização.</li><li>- Em nenhum caso houve a necessidade da retirada do tratamento.</li></ul>



Estudo	Desenho	População	Intervenção/comparador	Desfechos	Resultados
<b>Schurmann et al, 2014.</b> <b>Origem do trabalho:</b> Estados Unidos	Estudo retrospectivo realizado em um único centro de tratamento da esclerose múltipla.	Pacientes com EMRR em uso de fingolimode.	Fingolimode.	Eventos adversos durante o período de observação da primeira dose (durante 6 horas pós-administração).	- 59 pacientes. - 3 (5%) pacientes desenvolveram arritmia, que levou a descontinuação do tratamento. Um paciente apresentou bradicardia sinusal com ritmo idioventricular de escape que durou 45s. Dois pacientes desenvolveram bloqueio atrioventricular de segundo grau. - Nenhum paciente tinha história de doença cardíaca ou arritmia ou estavam em uso de alguma medicação que poderia causar arritmia ou bradicardia.
<b>Ontaneda et. al., 2012.</b> <b>Origem do trabalho:</b> Estados Unidos	Análise de dados provenientes de registro eletrônico de pacientes com EMRR tratados em um grande centro acadêmico de tratamento de EM.	Pacientes com EM que receberam prescrição de fingolimode entre setembro de 2010 e julho de 2011.	Fingolimode.	Experiência com a primeira dose durante a consulta médica e após três meses. .	-317 pacientes incluídos na análise. -80,8 dos pacientes apresentavam a forma remitente recorrente de EM. -Fingolimode foi prescrito como primeira linha de tratamento em 11 casos (3,5%). -Em 310 pacientes (97,7%) a observação da primeira dose ocorreu de forma rotineira. -Durante a primeira dose, os eventos adversos foram autolimitados e não necessitaram intervenção: 3 casos (0,9%) de bradicardia sintomática; 2 (0,6%) de aperto no peito; 1 (0,3%) de hipertensão e 1 (0,3%) de sintomas sensoriais. - Fingolimode foi descontinuado em 30 pacientes (9,5%) em três meses. Os principais eventos adversos que levaram a descontinuação do tratamento foram: dor de cabeça (4 casos), edema macular (3), náusea (3) e hipertensão (2).