

Fumarato de dimetila no tratamento
da esclerose múltipla remitente
recorrente após falha com
betainterferona ou glatirâmer

Nº 286
Agosto/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

<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	12
4.	ANÁLISE DA EVIDÊNCIA APRESENTADA PELO DEMANDANTE.....	14
4.1.	ESTRATÉGIA DE BUSCA.....	14
4.2.	EVIDÊNCIA CLÍNICA	16
4.3.	AVALIAÇÃO ECONÔMICA	33
4.4.	ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	48
5.	AVALIAÇÃO POR OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS.....	52
6.	MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	53
7.	CONSIDERAÇÕES GERAIS.....	55
8.	RECOMENDAÇÃO DA CONITEC.....	56
9.	CONSULTA PÚBLICA	57
9.2	CONTRIBUIÇÕES TÉCNICO-CIENTÍFICAS	57
9.2	CONTRIBUIÇÕES SOBRE EXPERIÊNCIA OU OPINIÃO	74
9.3	AVALIAÇÃO GLOBAL DAS CONTRIBUIÇÕES	86
10.	DELIBERAÇÃO FINAL.....	87
11.	REFERÊNCIAS.....	88

1. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: fumarato de dimetila (Tecfidera™)

Indicação: tratamento de pacientes adultos com esclerose múltipla remitente-recorrente, após falha ao uso de betainterferona ou acetato de glatirâmer (falha terapêutica, falta de adesão ou intolerância)

Demandante: Biogen Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda

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, 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. Contudo, em recente discussão, a Comissão recomendou o uso do fingolimode após falha terapêutica ao glatirâmer ou betainterferonas. Tal recomendação será balizada por futura revisão do PCDT vigente. Neste contexto, discute-se aqui a solicitação de uma nova opção terapêutica oral após falha terapêutica ao glatirâmer ou betainterferonas.

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

Evidências científicas: A evidência atualmente disponível sobre efetividade e segurança do fumarato de dimetila frente ao fingolimode, natalizumabe, betainterferonas e acetato de glatirâmer é, em geral, de qualidade baixa a moderada, baseada em ensaios clínicos identificados em amplas revisões sistemáticas com análises de comparação indireta e poucas análises observacionais em contexto de vida real. A qualidade é afetada principalmente pela presença de inconsistência, evidência indireta, ausência de mascaramento completo dos estudos, potenciais conflitos de interesses, além de não responder diretamente ao problema aqui avaliado (pacientes com falha à betainterferona ou glatirâmer). Os dados de efetividade sugerem que o fumarato de dimetila não seja uma opção superior ao fingolimode e natalizumabe. Contudo, potenciais benefícios em questões de aceitabilidade e segurança são apresentados, tendo um melhor perfil de adesão e efeitos adversos. Apesar de ainda baseado

em análises interinas, o seguimento por longo prazo tem demonstrado ser uma opção com risco de LMP muito menor que o natalizumabe e consistente com as previsões em bula.

Avaliação econômica: A nova proposta de preço apresentado pelo demandante em 21 de março de 2017, tem o objetivo de igualar o custo anual de aquisição do tratamento com fumarato de dimetila ao custo anual de aquisição do fingolimode (R\$ 19.819,50 por paciente). Com esse novo preço, foi conduzida uma análise de custo-utilidade, com um modelo simulação em nível de paciente (microsimulação). No cenário do caso-base, o fumarato de apresentou uma diferença de custos de -R\$ 10.392,15 e uma diferença de efetividade de -0,11 QALY, estando 72,9% das iterações no quadrante de menor custo e menor efetividade nas análises de sensibilidade. Foram construídos dois cenários alternativos. No primeiro cenário, considerando diferenças de descontinuação, o fumarato teve um custo incremental de R\$ 4.587,14 e uma efetividade maior de 0,16 QALY (RCEI de R\$ 28.669,62/QALY), com uma probabilidade de estar abaixo de 1 PIB per capita e de 3 PIB per capita de 53% e 80%, respectivamente. No segundo cenário, desconsiderando diferenças de descontinuação, o fumarato teve um custo incremental de R\$ 136,30 e uma efetividade menor de -0,02 QALY. O modelo possui limitações em sua interpretação devido à fonte de suas informações.

Análise de impacto orçamentário: Foi realizada uma análise de impacto orçamentário com base na indicação proposta para a incorporação. A população elegível foi calculada com base em dados do DATASUS, tendo a taxa de troca por falha na primeira linha estimada em uma coorte de pacientes tratados com betainterferonas ou glatirâmer. De acordo com a análise, a inclusão do fumarato de dimetila e fingolimode no SUS proporcionará uma economia de recursos, que pode variar entre R\$ 2,3 e 6,7 milhões no total acumulado em 5 anos. O modelo possui limitações em sua interpretação, sobretudo, devido à não consideração da sequência de tratamento com o natalizumabe.

Recomendação da CONITEC: Após discussão sobre as evidências apresentadas e suas limitações, na 54ª reunião da CONITEC, realizada na data de 05/04/2017, o plenário considerou que o fumarato de dimetila não se apresenta como uma opção custo-efetiva para a indicação solicitada, sobretudo, em relação ao seu desempenho inferior quando comparado ao tratamento com o fingolimode. A matéria foi disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar não favorável.

Consulta Pública: Por meio da Consulta Pública nº 21/2017 entre os dias 25/04/2017 e 16/05/2017, foram recebidas 1813 contribuições, sendo 361 técnico-científicas e 1452 contribuições de experiência ou opinião. Após apreciação das contribuições encaminhadas pela Consulta Pública, sobretudo, em relação às evidências de efetividade, segurança e novos dados de custo-efetividade, a Conitec entendeu que houve argumentação suficiente para alterar sua recomendação inicial.

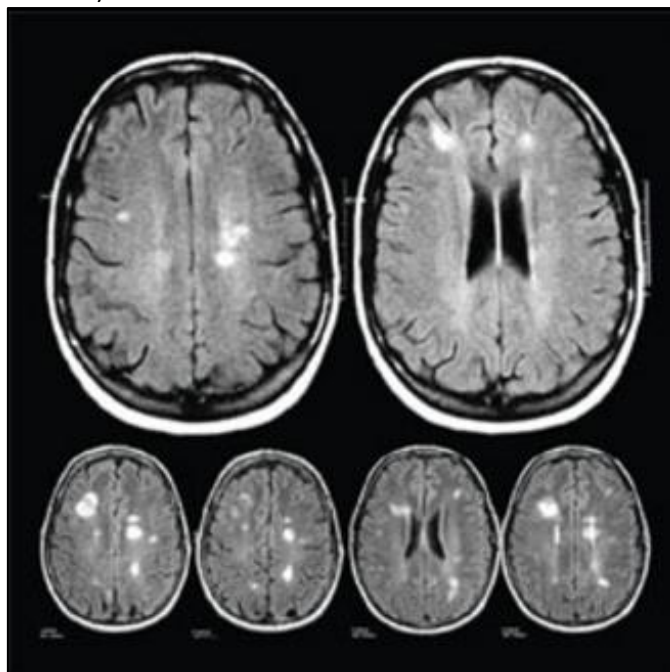
Deliberação Final: Os membros da CONITEC presentes na 56ª reunião do plenário do dia 08/06/2017 deliberaram por unanimidade recomendar a incorporação do fumarato de dimetila no tratamento da esclerose múltipla remitente recorrente após falha com betainterferona ou glatirâmer, conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 268/2017. A recomendação será encaminhada para decisão do Secretário da SCTIE.

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 do 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 (OMS), 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

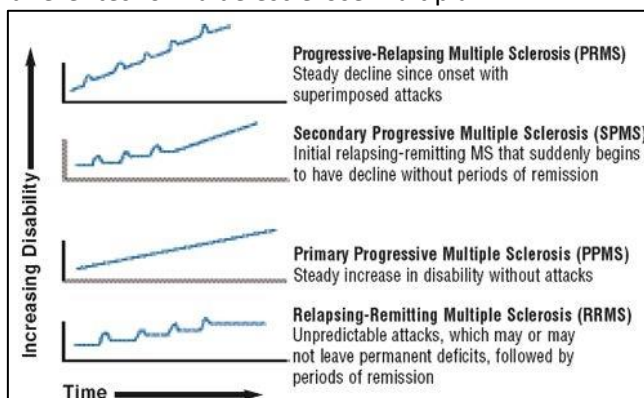
realizado na cidade de Santos [7] e outro estudo da cidade de São Paulo [8]. A doença acomete mais mulheres do que homens, sendo a relação média estimada de duas mulheres para cada homem. Afeta mais adultos de 18 a 55 anos e a idade média para o surgimento dos sintomas é por volta dos 30 anos de idade [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): afeta 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.

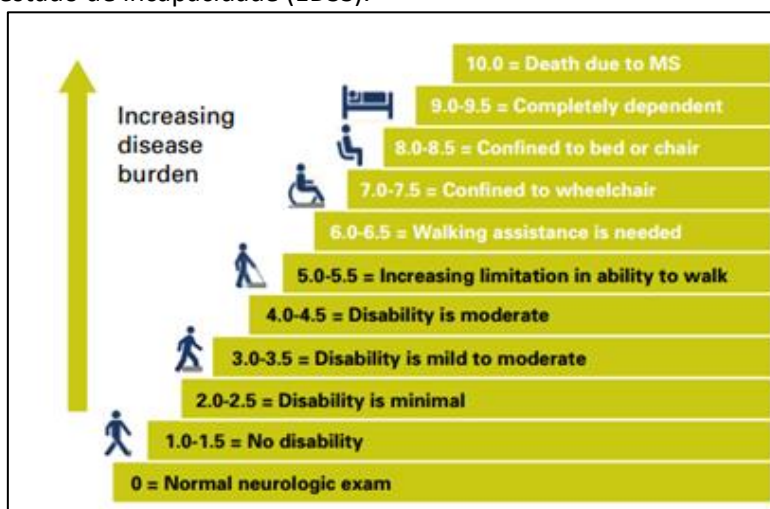
FIGURA 2. Ilustração da evolução clínica das diferentes forma de esclerose múltipla.



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 múltipla 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.

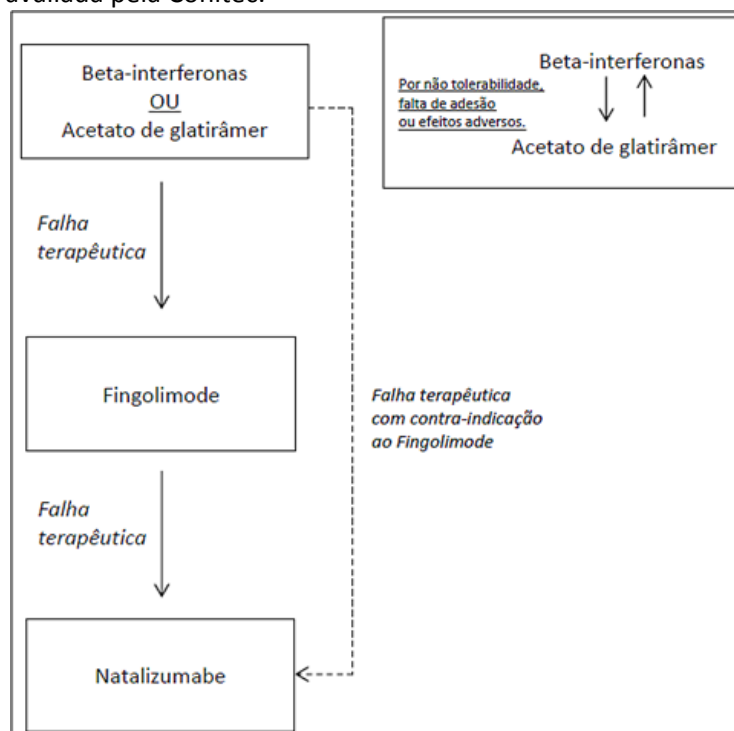
2.2. Tratamento recomendado

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.

Com base nas evidências e discussões apresentadas no Relatório de Recomendação 257/2017 da Conitec, recomendou-se 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 atendeu à proposta do demandante que argumentou a troca de tratamento entre as opções de primeira linha (betainterferonas e acetato de glatirâmer) apenas nos casos de desenvolvimento de tolerabilidade, questões de segurança e falta de adesão ao tratamento, mas não nos casos de resposta subótima ao tratamento [18], sendo o escalonamento da terapia para outros fármacos (como o fingolimode) uma abordagem terapêutica mais efetiva em termos de redução da atividade da doença (Figura 4).

Figura 4. Proposta de fluxograma de tratamento da esclerose múltipla remitente-recorrente no Sistema Único de Saúde já avaliada pela Conitec.

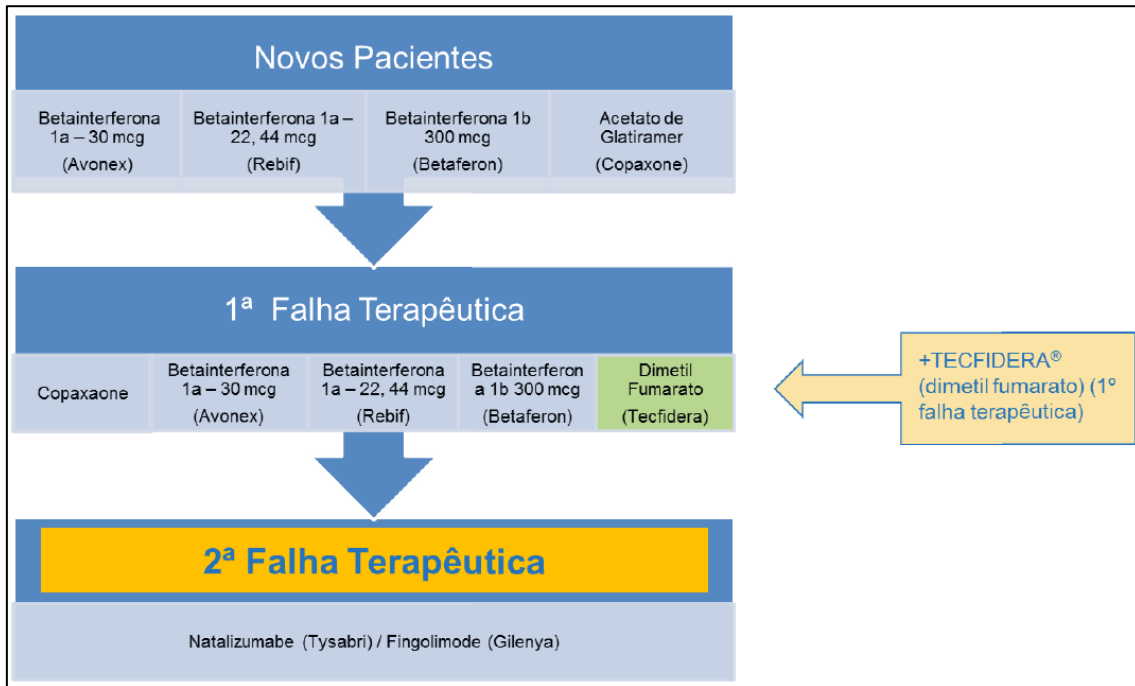


Fonte: Novartis, 2016

No ano de 2016, foi também avaliado pela Conitec a solicitação de incorporação do fumarato de dimetila (Tecfidera®) em indicação semelhante (esclerose múltipla-remitente recorrente após a primeira falha terapêutica ou baixa adesão). Naquele momento, o relatório de recomendação 226/2016 trouxe o parecer desfavorável da Comissão “considerando as incertezas sobre a superioridade do fumarato de dimetila em relação aos tratamentos já oferecidos pelo SUS e ter impacto orçamentário considerável sem aparente benefício a população”.

Assim, são aqui apresentadas e discutidas novas evidências clínicas e econômicas sobre o uso do fumarato de dimetila na falha terapêutica ou falta de adesão ao glatirâmer ou betainterferonas no tratamento da EMRR como subsídio para recomendações da Conitec (Figura 5).

FIGURA 5. Posicionamento do fumarato de dimetila proposto pelo demandante no fluxograma de tratamento da esclerose múltipla remitente-recorrente no Sistema Único de Saúde.



3. A TECNOLOGIA

O fumarato de dimetila é um fármaco bem absorvido por via oral, rapidamente metabolizado ao precursor fumarato de monometila. Seu mecanismo de ação na esclerose múltipla ainda não foi completamente elucidado, tendo componentes imunomodulatórios e citoprotetores após uma gama de efeitos biológicos, onde a resposta parece ser mediada principalmente por meio da ativação do fator nuclear (eritroide-derivado 2)-tipo 2 (Nrf2) da via de transcrição, regulando positivamente os genes antioxidantes dependentes de Nrf2 nos pacientes [19–21].

Tipo: medicamento

Princípio Ativo: fumarato de dimetila

Nome comercial: Tecfidera®

Fabricante: Vifor S.A - Villars-sur-Glâne – Suíça ou Janssen-Cilag S.P.A - Borgo San Michele – Itália. Embalado por: Janssen-Cilag S.P.A - Borgo San Michele – Itália. Registrado, Importado e comercializado por: Biogen Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda [21].

Indicação aprovada na Anvisa: no tratamento de pacientes adultos com esclerose múltipla recorrente-remitente com ou sem alta atividade da doença [21].

Indicação proposta pelo demandante: tratamento de pacientes adultos com esclerose múltipla remitente-recorrente após falha terapêutica, falta de adesão ou intolerância à betainterferona ou acetato de glatirâmer.

Posologia e Forma de Administração: inicialmente, a dose é de uma cápsula de 120 mg duas vezes ao dia. Após 7 dias, a dose deve ser aumentada para uma de 240 mg, duas vezes ao dia [21].

Patente: validade até 2028 [22].

Preço proposto para incorporação:

APRESENTAÇÃO	Preço proposto para a incorporação*	Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) ICMS 0%**
Cápsula de liberação retardada com 120 mg de fumarato de dimetila	Não informado	R\$ 29,13
Cápsula de liberação retardada com 240 mg de fumarato de dimetila	R\$ 27,15	R\$ 58,26

*Preço apresentado pelo demandante. ** PMVG 0% = Preço Fábrica (PF) aprovado pela CMED, com aplicação do Coeficiente de Adequação de Preço (CAP), sem ICMS, conforme lista de preços da CMED de março de 2017.

Contraindicações: o fumarato de dimetila é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade ao fumarato de dimetila ou a qualquer outro componente da fórmula [21].

Precauções: Antes de iniciar o tratamento com fumarato de dimetila é necessário um hemograma completo recente (até 6 meses), incluindo contagem de linfócitos. O hemograma deve ser realizado após 6 meses de tratamento e a cada 6 e 12 meses posteriormente [21].

Segundo a bula do medicamento, há relato de ocorrência de leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP) em situação de linfopenia prolongada, moderada a grave, após administração de fumarato de dimetila e outros produtos que contém fumarato. A LMP é uma infecção oportunista causada pelo vírus John-Cunningham (JCV), que pode ser fatal ou resultar em incapacidade grave. Ao primeiro sinal ou sintoma sugestivo da doença se recomenda a suspensão do tratamento com fumarato de dimetila e a realização de uma investigação diagnóstica apropriada. Os sintomas típicos associados à LMP progridem ao longo de dias a semanas, incluindo fraqueza progressiva em um lado do corpo ou incoordenação dos membros, distúrbio da visão e alterações no pensamento, memória e orientação levando à confusão e alterações de personalidade [21]. Até o momento, com base na experiência de exposição de mais de 190.000 pacientes em todo o mundo, foram relatados 4 casos de LMP em uso do fumarato de dimetila na esclerose múltipla, sendo considerado um evento muito raro (incidência aproximada de 1:42.000), porém, de altíssima gravidade e necessidade de vigilância [19].

Eventos adversos comuns: As reações adversas mais frequentes (incidência $\geq 10\%$) foram rubor e eventos gastrointestinais (diarreia, náuseas, dor abdominal, dor abdominal superior). Outras reações comuns (incidência entre 1% e 10%) foram: linfopenia, leucopenia, sensação de queimação, fogacho, vômito, gastrite, prurido, eritema, proteinúria e aumento de aminotransferases. Um total de 2.468 pacientes que receberam fumarato de dimetila foram acompanhados por períodos de até 4 anos com uma exposição global equivalente a 3.588 pessoas-ano, com incidências de efeitos adversos consistente com a experiência em estudos clínicos controlados por placebo [21].

4. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA APRESENTADA PELO DEMANDANTE

Demandante: Biogen Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda.

Data de submissão: 19/11/2016.

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas apresentadas pela Biogen Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do fumarato de dimetila no 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 Tabela 1. Ou seja, com base na pergunta estruturada, serão aqui analisadas as evidências de benefícios clínicos que justificam o uso de fumarato de dimetila como tratamento de primeira troca. Adicionalmente, foi dada preferência aos estudos não incluídos na última recomendação da Conitec sobre o uso do fumarato de dimetila e às evidências que dessem suporte à discussão com o medicamento fingolimode como principal comparador, em virtude da recente recomendação da Conitec (Relatório de Recomendação nº 257/2017).

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

População	Esclerose múltipla remitente-recorrente com falha terapêutica, falta de adesão ou intolerância ao acetato de glatirâmer ou betainterferona
Intervenção	fumarato de dimetila
Comparação	betainterferona 1a, betainterferona 1b, acetato de glatirâmer ou fingolimode
Desfechos (Outcomes)	Taxa anualizada de surtos, proporção de pacientes livres de surtos, proporção de pacientes livres de progressão da incapacidade, qualidade de vida e efeitos adversos.
Tipo de estudo	Revisões sistemáticas, com ou sem meta-análise, ensaios clínicos randomizados (ECR) e estudos observacionais

Pergunta: O fumarato de dimetila é eficaz, seguro e custo-efetivo em pacientes com esclerose múltipla remitente-recorrente quando após falha ou baixa adesão a uma betainterferona ou acetato de glatirâmer?

A partir da pergunta estruturada, foram construídas buscas por revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados até outubro de 2016 nas seguintes bases: The Cochrane Library, MEDLINE via Pubmed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS),

Centre for Reviews and Dissemination (CRD) e Embase. A estratégia de busca principal e seus resultados é apresentada no Quadro 2.

QUADRO 2. Termos, descritores e combinações utilizadas na estratégia de busca no Pubmed realizada pelo demandante.

<p>PUBMED</p> <p>ESTRATÉGIA 1 - BUSCA SENSIBILIZADA (Revisão Sistemática)</p> <p>("Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting"[Mesh]) AND ("dimethyl fumarate" [Mesh]) AND (search*[tiab] OR review[pt] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[tiab] OR meta-analysis[Mesh])</p> <p>Resultados: 25</p> <p>ESTRATÉGIA 2 - BUSCA SENSIBILIZADA (Ensaio clínico randomizado)</p> <p>("Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting"[Mesh]) AND ("dimethyl fumarate" [Mesh]) AND ((randomized controlled trial[pt]) OR (controlled clinical trial[pt]) OR ("Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("random allocation"[Mesh]) OR ("double-blind method"[Mesh]) OR ("single-blind method"[Mesh]) OR (clinical trial[pt]) OR ("clinical trials as topic"[Mesh]) OR ("Controlled Clinical Trials as Topic"[Mesh]) OR ("clinical trial"[tw]) OR ((singl*[tw] OR doubl*[tw] OR trebl*[tw] OR tripl*[tw]) AND (mask*[tw] OR blind*[tw])) OR ("placebos"[Mesh]) OR placebo*[tw] OR random*[tw] OR ("research design"[mh:noexp]) OR ("comparative study"[pt]) OR ("evaluation studies as topic"[Mesh]) OR "evaluation studies"[pt] OR ("Drug Evaluation"[Mesh]) OR ("follow-up studies"[Mesh]) OR ("prospective studies"[Mesh]) OR ("multicenter study" [pt]) OR control*[tw] OR prospectiv*[tw] OR volunteer*[tw]) NOT (("animals"[Mesh]) NOT ("humans"[Mesh])))</p> <p>Resultados: 43</p>

Nota: Não foram utilizados limites de idioma ou temporais. Fonte: Biogen Brasil, 2016.

Também foram conduzidas buscas complementares em websites de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde e instituições correlatas e suas bases de dados. Mecanismos de busca incluíram adicionalmente Google® e outras ferramentas online, além de buscas manuais de referências bibliográficas e abstracts de publicações selecionadas.

Como critério de qualidade, o demandante adotou uma avaliação descritiva a partir de critérios de qualidade e indicadores metodológicos estabelecidos por Guyatt e Rennie 2006 [23] e a Classificação de Nível de Evidência Oxford Centre for Evidence Based Medicine. Adicionalmente, na avaliação realizada pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE/MS), foram considerados os critérios do instrumento AMSTAR [24] na análise dos estudos de revisão sistemática, a avaliação de risco de viés de ensaios clínicos pela ferramenta de riscos de viés da Cochrane [25] e o sistema GRADE [26] para avaliação do conjunto de evidências.

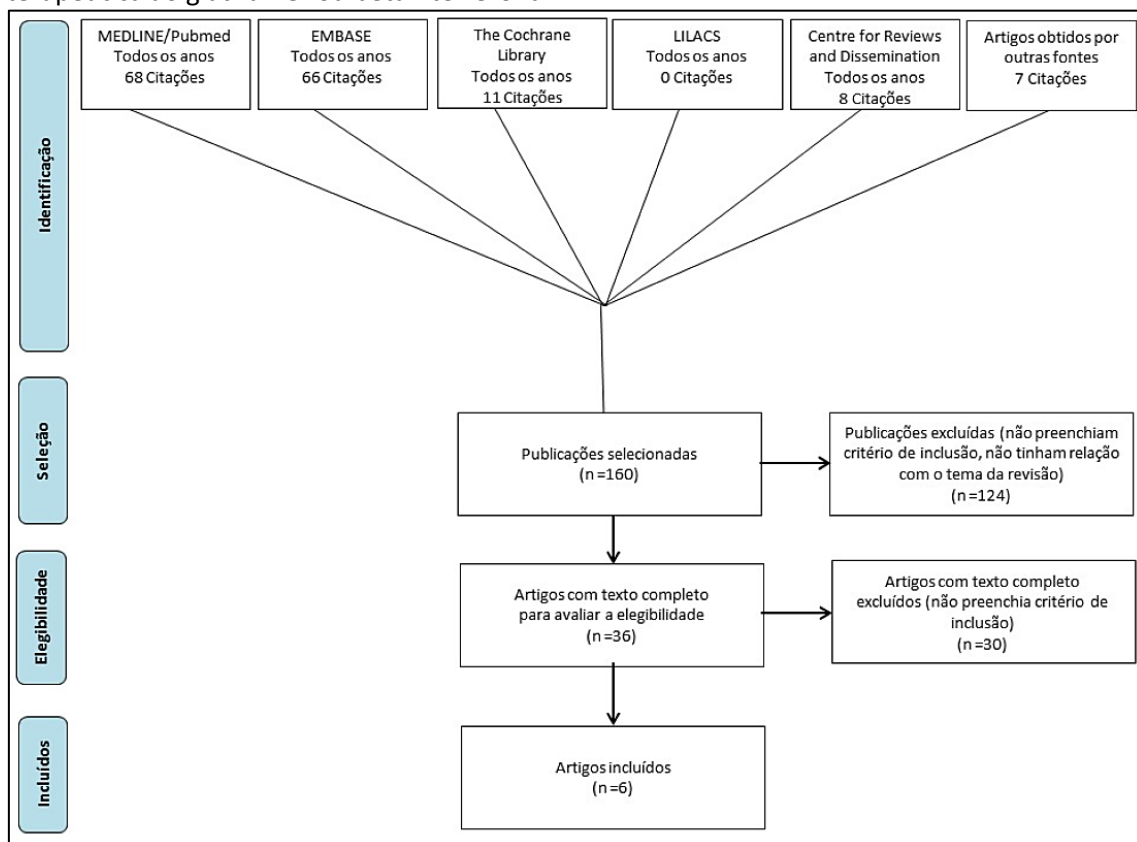
A partir das estratégias adotadas, o DGITS/SCTIE/MS reproduziu as buscas descritas avaliando a necessidade de inclusão de novos estudos relevantes, assim como realizou buscas complementares de forma a identificar potenciais revisões sistemáticas adicionais no tema por meio da estratégia simplificada (systematic[sb] AND "Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting"[Mesh]) na base de dados MEDLINE (via Pubmed) até a data de 24/03/2017.

4.2. Evidência Clínica

Resumo das evidências

Considerando a evidência já avaliada em submissão anterior (julho de 2015), com 2 revisões sistemáticas e 4 outros artigos, foram realizadas novas buscas nas bases de dados com as estratégias descritas anteriormente, sendo localizadas 160 citações. Aplicados os critérios de elegibilidade, foram selecionados 36 estudos para leitura na íntegra, desses, 6 estudos foram selecionados e incluídos na revisão, sendo as mesmas 2 revisões sistemáticas e 4 artigos científicos avaliados em submissão anterior (Figura 6).

FIGURA 6. Resultados da busca por evidências do fingolimode como opção na falha terapêutica ao glatirâmer ou betainterferona.



Fonte: Biogen Brasil, 2016

Contudo, ressalta-se que, dentre as revisões incluídas, apenas aquela realizada por Hutchinson, 2014 [27] tem uma gama de comparadores compatível ao referido contexto de análise (fazendo uso de meta-análises de comparação indireta), sendo a revisão por Xu, 2015 [28] limitada às meta-análises de dois ensaios clínicos na comparação com placebo. Em relação aos 4 artigos, todos retratam, em verdade, um único ensaio clínico (o estudo CONFIRM), originalmente descrito por Fox, 2012 [29] e em 3 análises de subgrupo e seguimentos posteriores [30–32].

No dossiê original de submissão, o demandante incluiu uma gama de referências complementares que, em resumo, conduziram análises integradas ou análises *post-hoc* dos resultados dos ensaios clínicos randomizados DEFINE, CONFIRM e de sua extensão, o estudo ENDORSE. Também foram apresentadas avaliações econômicas e análises de impacto orçamentários em contextos divergentes do SUS. Entretanto, algumas referências traziam evidências adicionais, como os estudos de vida real conduzidos por Boster, 2017 [33, 34], além do ensaio clínico randomizado recentemente publicado por Saida, 2016 [35].

Nas buscas complementares realizadas pelo DGITS, foram identificadas duas revisões sistemáticas [36, 37] com meta-análises de comparação indireta relevantes ao contexto em análise que não haviam sido incluídas no dossiê original do demandante. Considerando-se a vigência de sua busca por evidências (até novembro de 2012) e as críticas em relação às análises e interpretação dos resultados [38, 39] conduzidos pelos estudos de Hutchinson, 2014 [27], no presente relatório houve preferência pela análise e discussão dos resultados nas meta-análises mais recentes conduzidas por Tramacere, 2015 [36] e Forgaty, 2016 [37]. Em relação aos demais evidências apresentadas pelo demandante, deu-se também preferência pela análise dos estudos conduzidos por Boster et al, 2017 [34, 40] e por Saida, 2016 [35], em virtude de serem consideradas evidências adicionais às discussões em submissão anterior.

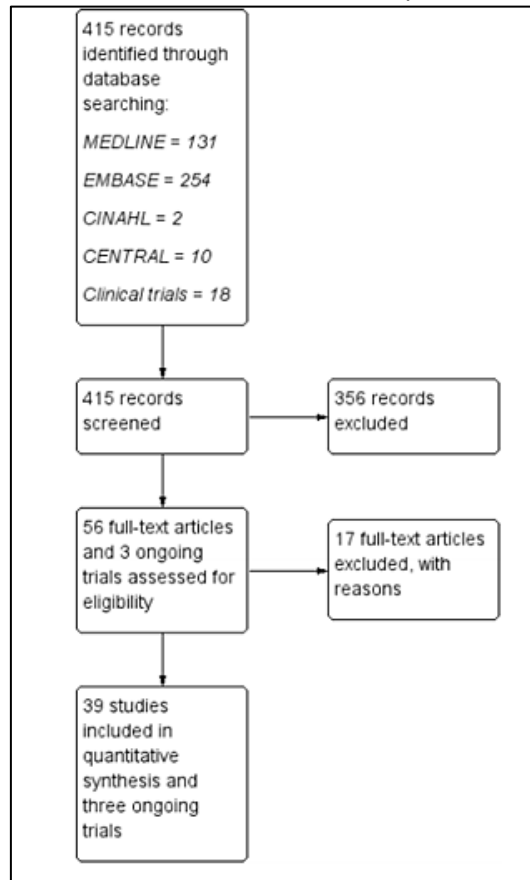
Eficácia

A seguir, é apresentado o resumo das evidências de eficácia a serem consideradas na discussão da presente avaliação.

Tramacere et al, 2015 [36]

Em relação à meta-análise de comparação indireta realizada pela Colaboração Cochrane [36], trata-se de um estudo com adequada validade, preenchendo os critérios do instrumento AMSTAR [24]. Após um processo amplo de busca (até setembro de 2014) nas bases CENTRAL, MEDLINE, EMBASE, CINAHL, LILACS, Clinicaltrials.gov, WHO trials registry e US Food and Drug Administration (FDA), seguido de uma seleção sistemática (pareada e independente), foram incluídos 39 ensaios clínicos randomizados completos (Figura 7).

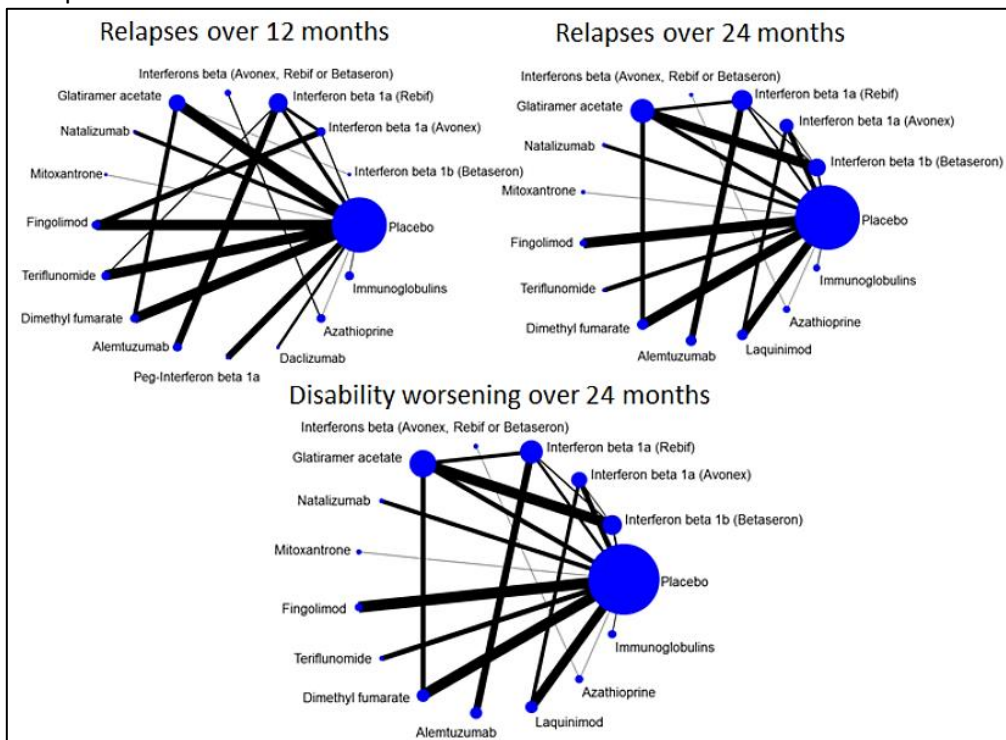
Figura 7. Fluxograma de seleção de estudos em revisão sistemática de terapias modificadoras na esclerose múltipla.



Fonte: Tramacere et al, 2015[36]

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, fumarato de dimetila, alentuzumabe, interferon beta 1a peguilado, daclizumabe, lacnimode, azatioprina e imunoglobulinas (Figura 8).

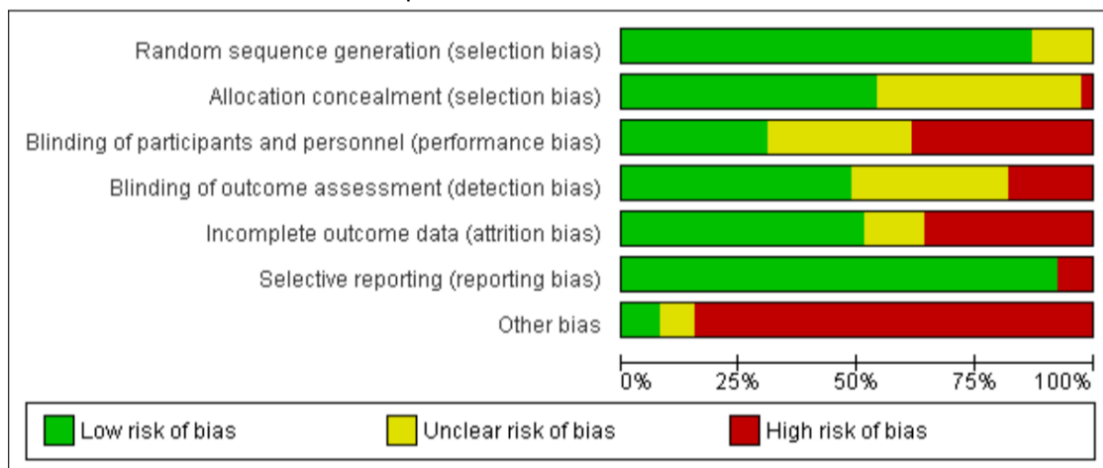
Figura 8. Ilustração de redes de análises de terapias modificadoras da esclerose múltipla.



Fonte: Tramacere et al, 2015 [36].

O risco de viés dos estudos incluídos foi avaliado com o auxílio do instrumento de risco de viés da Cochrane. Como apresentado na Figura 9, a análise geral identificou poucos vieses nos estudos, exceto pela incerteza ou ausência de mascaramento e pela possibilidade de conflito de interesses (classificado em “outros vieses”). Posteriormente, os autores adotaram também os critérios do sistema GRADE para avaliação da qualidade do conjunto de evidências em cada desfecho.

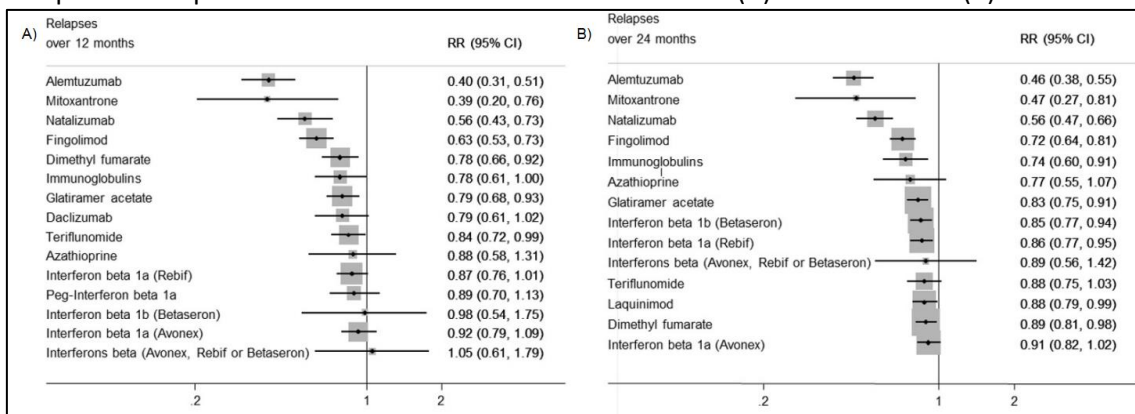
Figura 9. Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos na rede de análises de terapias modificadoras da esclerose múltipla.



Fonte: Tramacere et al, 2015 [36].

Adotando-se o placebo como um comparador de referência, observa-se uma tendência, não estatisticamente significativa, de o fumarato de dimetila apresentar um desempenho com magnitude de efeito inferior ao fingolimode em desfechos de eficácia clinicamente relevantes (Figura 10), como a incidência de surtos em 12 meses (RR: 0,78; IC95%: 0,66 a 0,92 com o fumarato de dimetila e RR: 0,63; IC95%: 0,53 a 0,73 com o fingolimode) e em 24 meses (RR: 0,89; IC95%: 0,81 a 0,98 com o fumarato de dimetila e RR: 0,72; IC95%: 0,64 a 0,81 com o fingolimode).

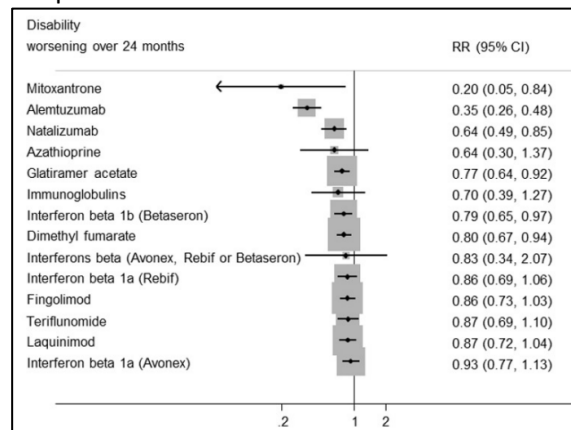
Figura 10. Meta-análise das comparações de terapias modificadoras da esclerose múltipla comparadas ao placebo na incidência de surtos em 12 meses (A) e em 24 meses (B).



Fonte: Adaptado de Tramacere, 2015 [36]

Já na progressão de incapacidade em 24 meses (Figura 11), os resultados são bastante semelhantes entre as duas opções terapêuticas, mas com uma tendência de desempenho melhor com o fumarato de dimetila (RR: 0,80; IC95%: 0,67 a 0,94 com o fumarato de dimetila e RR: 0,86; IC95%: 0,73 a 1,03 com o fingolimode).

Figura 11. 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[36]

Combinando-se todo o conjunto de evidência disponível, os autores fizeram uso de métodos frequentistas de comparação indireta para a construção das estimativas de efeito relativas (Risco Relativo) e os respectivos rankings de probabilidade de escolha como melhor tratamento por meio do cálculo da *surface under the cumulative ranking curve* – SUCRA¹.

A partir das estimativas de efeito e dos rankings de probabilidade no desfecho de recorrência (em 24 meses), apresentados no Tabela 2 (adotando-se o fumarato de dimetila como comparador de referência), observa-se a tendência de superioridade do fumarato de dimetila em relação aos tratamentos atualmente recomendados como primeira opção no SUS (betainterferonas e acetato de glatirâmer). Já em relação ao fingolimode e ao natalizumabe, o fumarato de dimetila apresenta desempenho estatisticamente inferior. As probabilidades nos rankings variaram de 22 a 88% entre as opções, estando o fumarato de dimetila na penúltima posição dentre os sete tratamentos aqui analisados, com uma probabilidade de 30%. A qualidade das evidências, de acordo com os critérios do sistema GRADE, variou de baixa à alta de acordo com a opção terapêutica em comparação. Especificamente para o fumarato de dimetila, a qualidade das evidências neste desfecho foi julgada como moderada, tendo sido rebaixada devido ao critério de inconsistência (por apresentar amplos intervalos preditivos de efeito) [36].

Quanto a desfecho de progressão de incapacidade, observa-se a ausência de superioridade do fumarato de dimetila, tanto em relação aos tratamentos atualmente recomendados como primeira opção no SUS (betainterferonas e acetato de glatirâmer) quanto em relação ao fingolimode e ao natalizumabe. As probabilidades nos rankings variaram de 21 a 74% entre as opções, estando o fumarato de dimetila, com uma probabilidade de 50%, na 4ª posição dentre os sete tratamentos aqui analisados. A qualidade das evidências neste desfecho foi de forma geral muito baixa. Especificamente para o fumarato de dimetila, a qualidade das evidências neste desfecho foi julgada como baixa, tendo sido rebaixada pelo uso de desfechos substituto (progressão confirmada em 3 meses em vez de 6 meses), além do critério de inconsistência (por apresentar amplos intervalos preditivos de efeito) [36].

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. É importante ressaltar que, como apresentado na Figura 8, as análises foram majoritariamente baseadas em ensaios clí-

¹ SUCRA: indicador utilizado para fornecer uma hierarquia de tratamentos para cada desfecho, considerando tanto as estimativas pontuais como suas variâncias entre todos os efeitos relativos. Os valores são expressos como uma porcentagem, refletindo a probabilidade cumulativa de cada tratamento estar entre os melhores tratamentos. Quanto maior o valor, melhor o tratamento.

TABELA 2. Resumo das evidências de eficácia do fumarato de dimetila em relação às opções terapêuticas disponíveis no SUS no tratamento da esclerose múltipla remitente recorrente.

Comparador	Nome comercial (Fabricante)	Recorrência		Confiança nas evidências (GRADE)	Progressão de incapacidade		Confiança nas evidências (GRADE)	Número de participantes (estudos)
		Risco Relativo (IC 95%)	Ranking		Risco Relativo (IC 95%)	Ranking		
Acetato de glatirâmer	Copaxone® (Teva)	0,93 (0,83 a 1,05)	48%	⊕⊕⊕⊖ Moderada ¹	0,96 (0,78 a 1,19)	58%	⊕⊕⊕⊖ Muito baixa ⁵	5.174 (7 estudos)
Betainterferona 1a (22 ou 44 mcg)	Rebif® (Merck)	0,96 (0,84 a 1,11)	39%	⊕⊕⊕⊖ Baixa ²	0,93 (0,71 a 1,20)	36%	⊕⊕⊕⊖ Muito baixa ⁶	3.357 (7 estudos)
Betainterferona 1b (300 mcg)	Betaferon® (Bayer)	0,96 (0,84 a 1,09)	42%	⊕⊕⊕⊖ Muito baixa ²	0,99 (0,78 a 1,76)	51%	⊕⊕⊕⊖ Muito baixa ⁷	3.330 (6 estudos)
Betainterferona 1a (30 mcg)	Avonex® (Biogen)	0,97 (0,84 a 1,12)	22%	⊕⊕⊕⊖ Baixa ³	0,85 (0,66 a 1,10)	21%	⊕⊕⊕⊖ Muito baixa ⁸	2.417 (5 estudos)
Fingolimode	Gylenia® (Novartis)	0,81 (0,70 a 0,94)	71%	⊕⊕⊕⊖ Moderada ⁴	0,92 (0,73 a 1,17)	34%	⊕⊕⊕⊖ Muito baixa ⁹	2.355 (2 estudos)
Natalizumabe	Tysabri® (Biogen)	0,63 (0,51 a 0,77)	88%	⊕⊕⊕⊕ Alta	0,81 (0,58 a 1,12)	74%	⊕⊕⊕⊕ Moderada ¹⁰	942 (1 estudo)
Fumarato de dimetila	Tecfidera® (Biogen)	--	30%	⊕⊕⊕⊖ Moderada ¹	--	50%	⊕⊕⊕⊖ Baixa ⁵	3.374 (3 estudos)

Notas: ¹ Inconsistência: intervalo preditivo amplo; ² Risco de viés e inconsistência: a maioria de estudos com risco de viés alto ou incerto em vários domínios e alta heterogeneidade estatística com um $I^2 = 88\%$ (p-valor = 0,004); ³ Risco de viés e inconsistência: a maioria de estudos com risco de viés alto ou incerto nos domínios de sigilo de alocação ou mascaramento e houve inconsistência entre as evidências diretas e indiretas; ⁴ Risco de viés: estudos com risco de viés incerto no sigilo da alocação; ⁵ Evidência indireta e inconsistência: foram adotados desfechos substitutos na maioria dos estudos, além de intervalos preditivos amplos e houve inconsistência entre as evidências diretas e indiretas; ⁶ Risco de viés, evidência indireta, inconsistência e imprecisão: a maioria de estudos com risco de viés alto ou incerto nos domínios de sigilo de alocação ou mascaramento, foram adotados desfechos substitutos na maioria dos estudos, houve inconsistência entre as evidências diretas e indiretas e grande amplitude dos intervalos de confiança; ⁷ Risco de viés, evidência indireta e inconsistência: a maioria de estudos com risco de viés alto ou incerto nos domínios de sigilo de alocação ou mascaramento, foram adotados desfechos substitutos na maioria dos estudos, houve inconsistência entre as evidências diretas e indiretas; ⁸ Risco de viés, evidência indireta e inconsistência: a maioria de estudos com risco de viés alto ou incerto nos domínios de sigilo de alocação ou mascaramento, foram adotados desfechos substitutos na maioria dos estudos, alta heterogeneidade estatística com um $I^2 = 57\%$ (p-valor = 0,13) e houve inconsistência entre as evidências diretas e indiretas; ⁹ Risco de viés, evidência indireta e imprecisão: a maioria de estudos com risco de viés alto ou incerto nos domínios de sigilo de alocação ou mascaramento, foram adotados desfechos substitutos na maioria dos estudos e grande amplitude dos intervalos de confiança. ¹⁰ Evidência indireta: foram adotados desfechos substitutos na maioria dos estudos. Fonte: Adaptado de Tramacere et al, 2015[36]

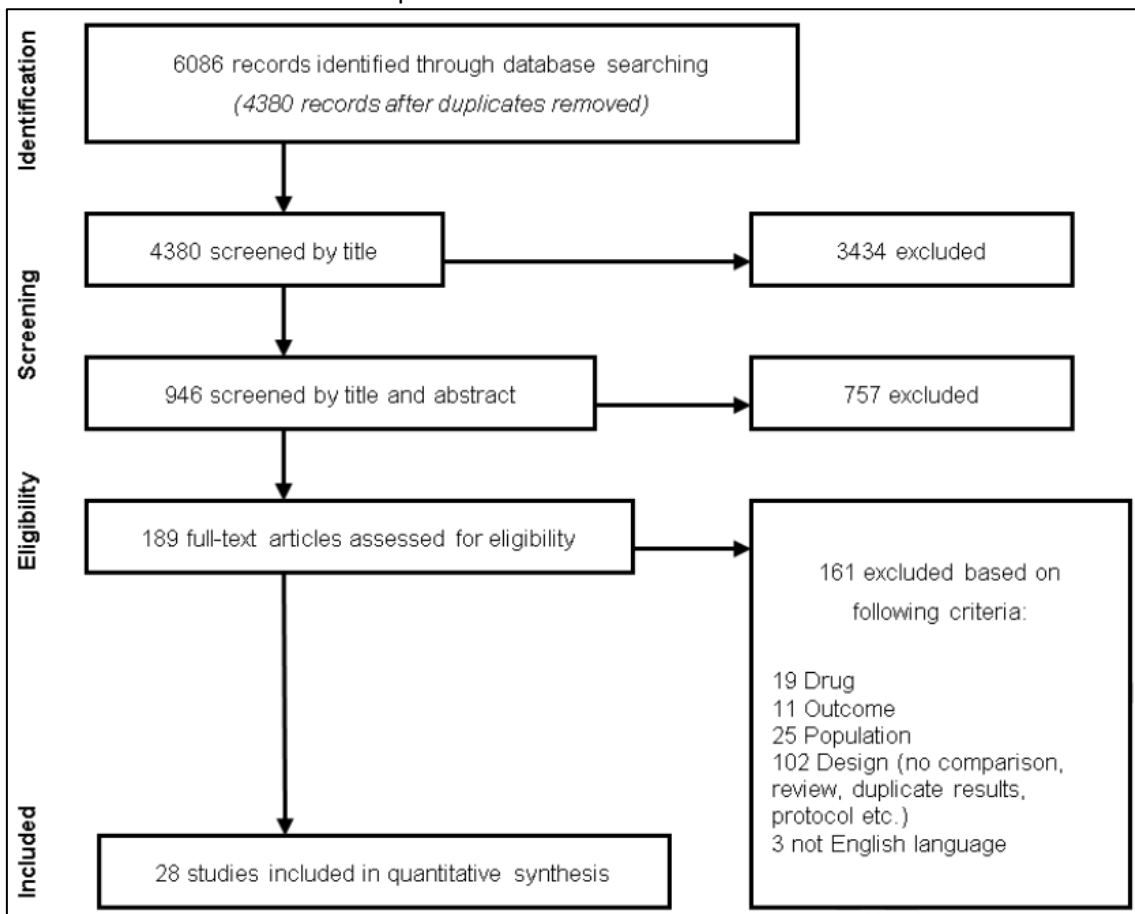


nicos com pouca comparação direta (*head-to-head*) entre os tratamentos, sendo o braço de placebo a principal união das redes de comparação. Tal limitação deve ser considerada de forma conjunta aos problemas identificados pela avaliação geral do GRADE, apresentada no Tabela 2, sobretudo, em relação ao desfecho de progressão de incapacidade, o qual apresentou a maioria das evidências de confiança muito baixa.

Forgaty et al, 2016 [37]

Forgaty et al, 2016 [37] publicaram uma recente meta-análise de comparação indireta com adequada validade, preenchendo os critérios do instrumento AMSTAR [24]. Após o processo de busca (até março de 2016) nas bases CENTRAL, EMBASE, MEDLINE, US Food and Drug Administration (FDA) e European Medicines Agency (EMA), seguido de uma seleção sistemática (pareada e independente), foram incluídos 28 ensaios clínicos randomizados completos (Figura 12).

FIGURA 12. Fluxograma de seleção de estudos em revisão sistemática de terapias modificadoras na esclerose múltipla.

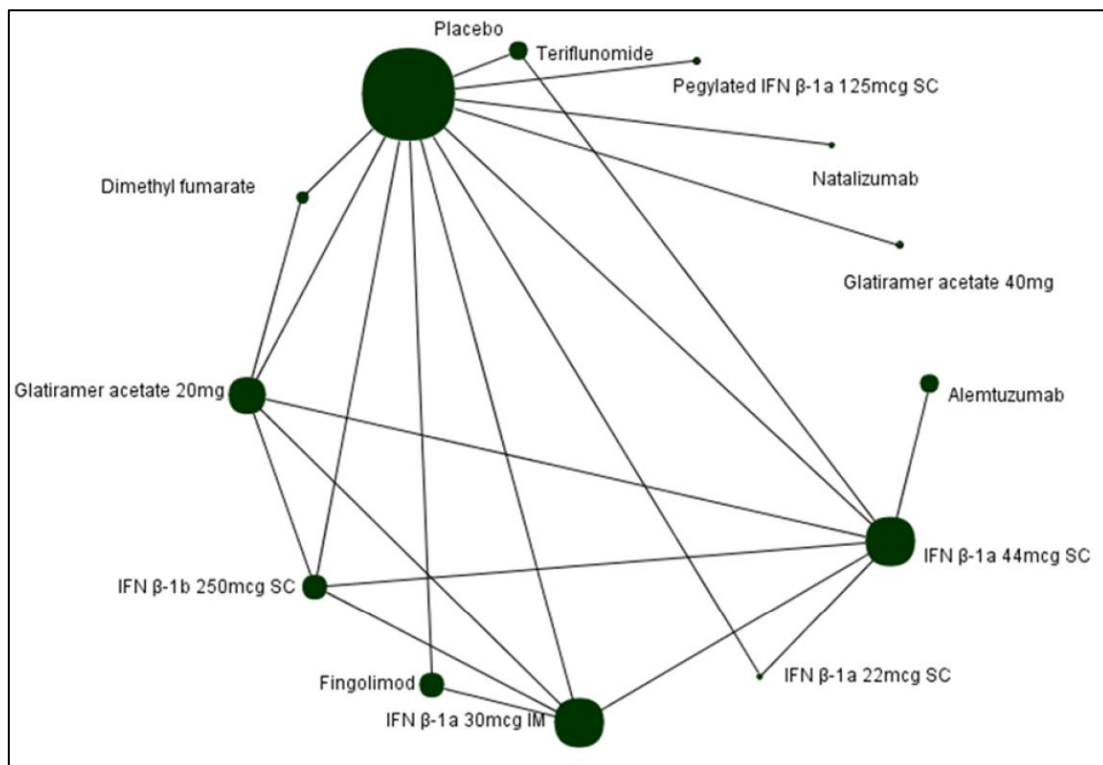


Fonte: Fogarty, 2016 [37].



Semelhante à meta-análise realizada por Tramacere, 2015 [36], foi possível conduzir análises em redes com 11 tratamentos disponíveis: betainterferona 1a (inclusive na forma peguilada) e 1b, glatiramer, natalizumabe, fingolimode, teriflunomida, fumarato de dimetila, alentuzumabe (Figura 13). Apesar das diferenças com os tratamentos incluídos na análise de Tramacere, 2015 [36], o estudo de Fogarty, 2016 [37] incluiu todos os comparadores relevantes para a perspectiva do SUS. Adicionalmente, em relação à efetividade, a revisão de Fogarty, 2016 [37] realizou análises com o desfecho de incapacidade e redução da taxa anualizada de surtos (ARR²), desfecho comumente adotado em ensaios clínicos que não foi considerado na análise de Tramacere, 2015 [36].

Figura 13. Ilustração da rede de análise de terapias modificadoras da esclerose múltipla.



Fonte: Fogarty, 2016 [37].

Quanto ao risco de viés dos estudos incluídos, adotou-se também o instrumento de risco de viés da Cochrane, alcançando julgamentos semelhantes ao apresentado por Tramacere, 2015 [36]. Especificamente, o risco global de viés foi considerado baixo em 14 estudos (50%), incerto em um estudo (4%) e alto em 13 estudos (46%). O risco de viés alto foi devido ao caráter *single-blind* predominante em muitos ensaios. Todos, exceto um estudo,

² ARR: razão entre a contagem de surtos observados e o número de pessoas-ano acompanhados no estudo.



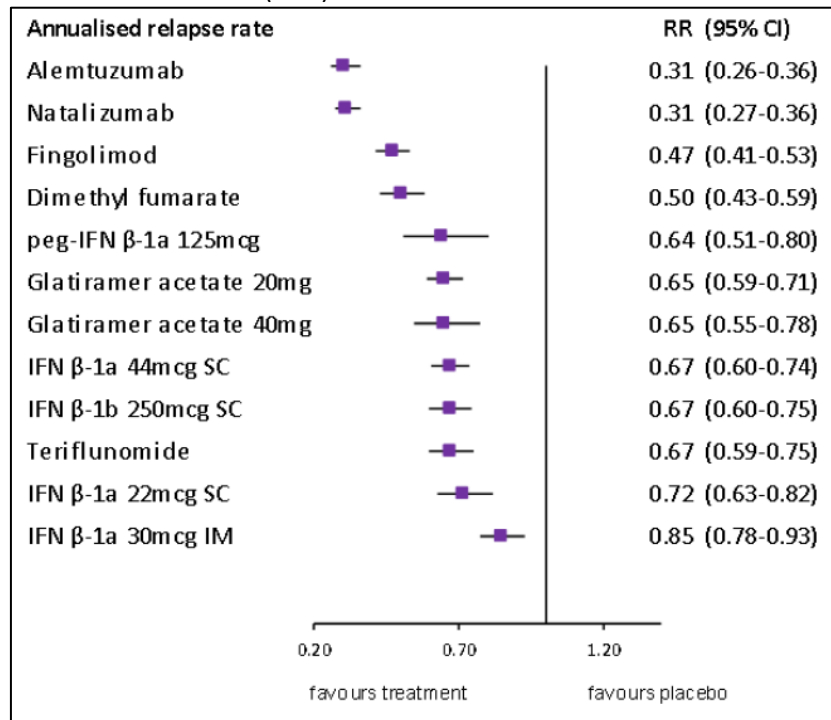
adotaram o mascaramento do avaliador do resultado, mas não dos participantes. Também foi identificada a presença de desfechos incompletos devido à perda de seguimento e o desequilíbrio entre os grupos de tratamento, com viés de atrito alto em um estudo [37].

Com os dados extraídos dos estudos, adotando-se uma abordagem Bayesiana com simulações de Monte Carlo via Cadeias de Markov (modelo de efeitos fixos), foram conduzidas meta-análises de rede combinando evidência direta e indireta (por meio de um comparador comum) e calculado o ranqueamento dos tratamentos para os desfechos estudados. Para tanto foram assumidas distribuições piores, vagas ou não informativas. O modelo foi avaliado por sua convergência, análises de sensibilidade e modelos de metarregressão analisando a influência de covariáveis como potenciais modificadores de efeito de tratamento (idade, sexo, valor basal de EDSS, duração da doença, número de recidivas nos dois anos anteriores e proporção de pacientes previamente tratados). Como estimativa de efeito relativa da taxa anualizada de surto (ARR), foi usada a contagem de eventos em cada braço assumindo uma distribuição de Poisson em um modelo de regressão multivariada. A partir das distribuições dos resultados foram estabelecidos os rankings com o cálculo da SUCRA.

Como resultado, a magnitude da redução da ARR em relação ao placebo variou de 15% a 36% entre os tratamentos com betainterferonas, glatirâmer e teriflunomida e de 50% a 69% com alentuzumabe, fumarato de dimetila, fingolimode e natalizumabe (Figura 14). Ao se calcular a SUCRA, como observado na Figura 15, a magnitude da superioridade em relação ao placebo foi menor nas terapias com betainterferonas e glatirâmer [37]. A análise do desfecho de incapacidade tem interpretação pouco confiável devido à grande heterogeneidade, resultando em conflitos importantes em relação a variação de sua definição (avaliação em 3 ou 6 meses subsequentes). Os modelos de metarregressão não resultaram em impactos significativos sobre as estimativas.

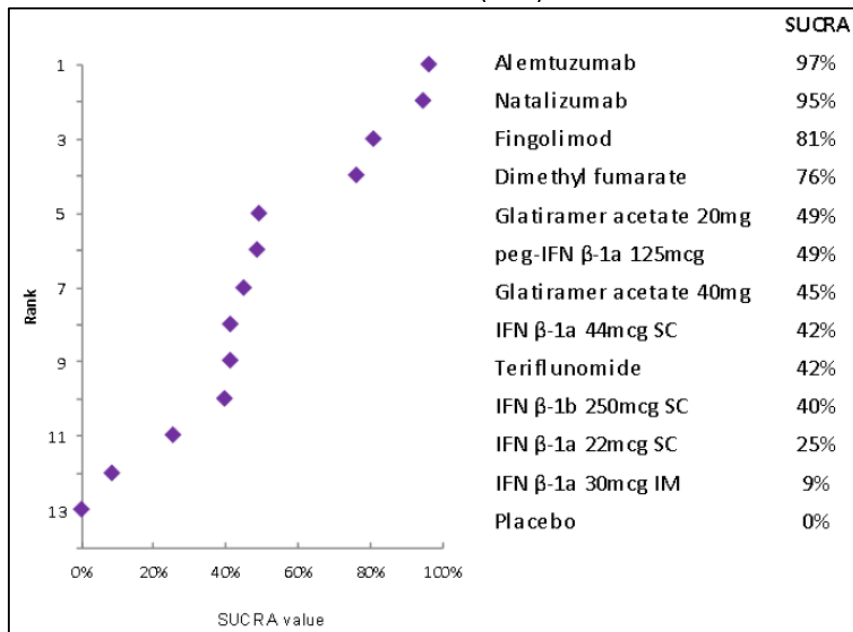


FIGURA 14. Estimativas de efeitos relativo pela razão das taxas anualizadas de surto (ARR).



Fonte: Fogarty, 2016 [37].

FIGURA 15. Hierarquia de efetividade dos tratamentos em relação ao desfecho de taxa anualizada de surtos (ARR)



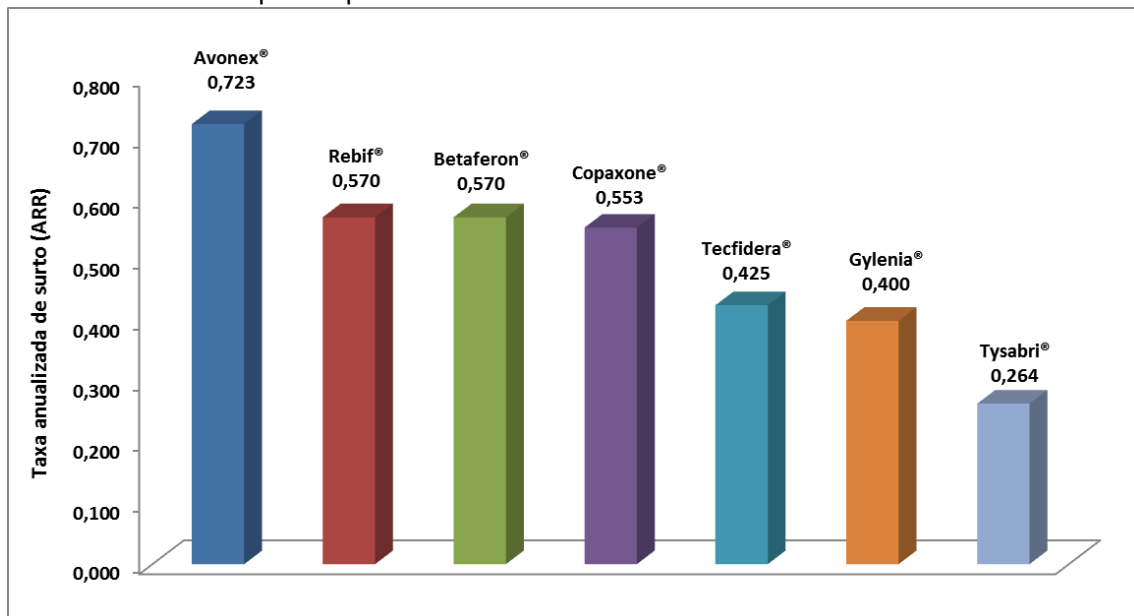
Fonte: Fogarty, 2016 [37].

Ressalta-se que os dados foram apresentados como estimativas relativas, sem a visualização de seus valores absolutos das ARR, o que dificulta avaliar a relevância clínica dos efeitos. Assim, apenas como ilustração hipotética, assumindo como referência a ARR do grupo



placebo, média ponderada pelo número de pessoas-ano dos estudos incluídos na meta-análise Roskell, 2012 [41], foram estimados os potenciais valores absolutos de cada um dos tratamentos em análise no contexto do SUS (Figura 16). A partir destes dados, diferentemente dos dados de incidência de surtos e progressão da incapacidade, a superioridade do fingolimode sobre o fumarato de dimetila não é tão clara no desfecho da taxa anualizada de surto (ARR) quando estimados seus valores em relação ao placebo: 0,47 (ICr 95% de 0,41 a 0,53; SUCRA: 81%) vs 0,50 (ICr 95% de 0,43 a 0,59; SUCRA: 76%), no fingolimode e no fumarato de dimetila, respectivamente.

FIGURA 16. Comparação hipotética entre as estimativas das taxas anualizadas de surtos considerando as terapias disponíveis no SUS



Fonte: Elaborado a partir dos dados de Roskell, 2012 [41] e Fogarty, 2016 [37].

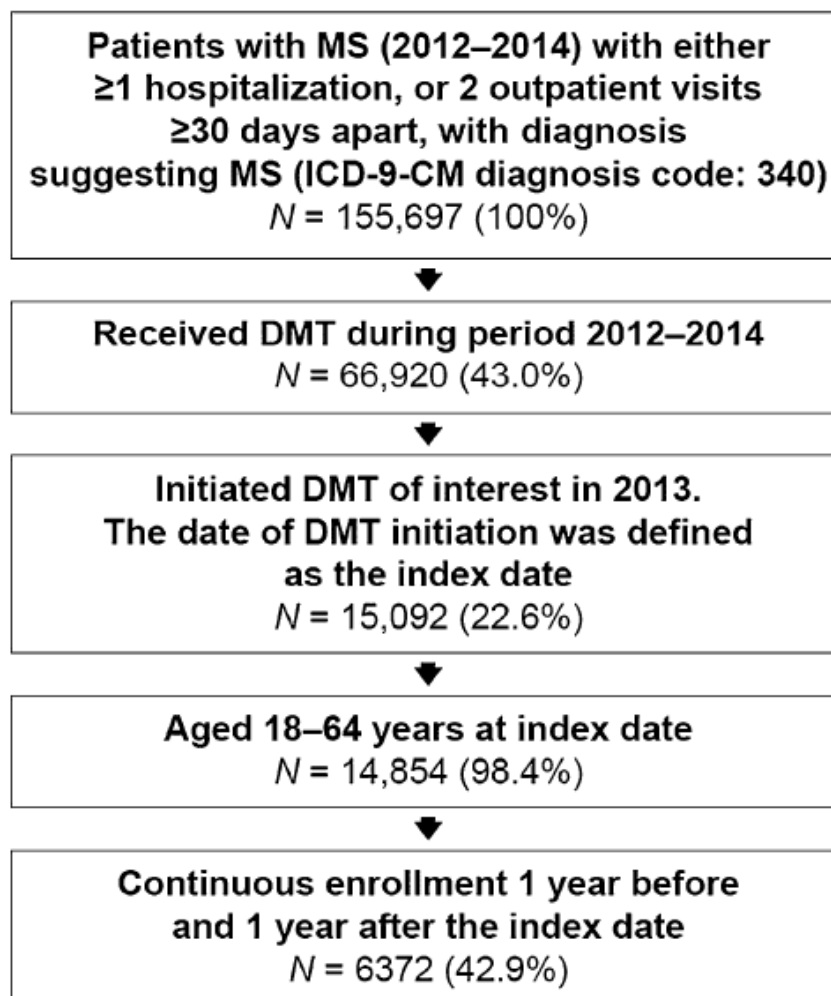
Por fim, é importante destacar a dificuldade de tradução do desfecho de ARR para a prática clínica, com interpretação complexa, sobretudo, em uma visão centrada na perspectiva dos pacientes [42, 43]. Semelhante ao viés da falácia ecológica, comumente observado em estudos ecológicos que lidam com dados agregados, é importante destacar a dificuldade de individualização deste desfecho (ARR), dada sua construção a partir de contagens agregadas (médias) de eventos dos pacientes avaliados. As meta-análises aqui discutidas não adotaram outros desfechos potenciais, como número de lesões ativas ou redução de volume cerebral.



Boster et al, 2017 [34, 40]

Tratam-se de dois breves relatos (complementares) de estudos observacionais em contexto de vida real nos Estados Unidos. De forma retrospectiva, comparou-se os tratamentos com betainterferonas, glatirâmer, teriflunomida, fumarato de dimetila e fingolimode no desfecho de taxa anualizada de surtos e adesão, coletando-se dados referentes aos tratamentos e covariáveis incluindo idade, sexo, tratamentos prévios, comorbidades e região de residência). Em sua primeira análise [40], foram seguidos 6.372 pacientes (sendo 3.352 em uso de fumarato de dimetila) no período de 2012 a 2014 (Figura 17). Recentemente, uma atualização da análise [34, 40] incluiu 8.199 pacientes com EMRR, entre janeiro de 2012 e junho de 2015.

FIGURA 17. Fluxograma de seleção de pacientes para análise de efetividade do fumarato de dimetila na prática clínica nos Estados Unidos

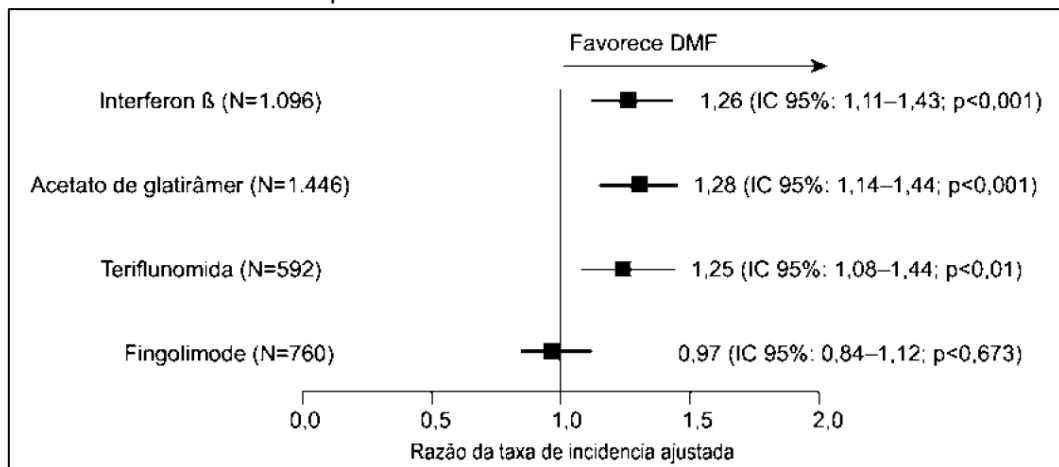


Fonte: Boster, 2017 [40]



Após os ajustes para as características demográficas em modelos de regressão de Poisson, foram avaliadas as razões das ARR em relação ao fumarato de dimetila (Figura 18). Observa-se que após o uso das terapias modificadoras, há uma redução da ARR com o fumarato de dimetila significativamente maior que as terapias com glatirâmer e betainterferonas, contudo, não superior ao finglimode. Os resultados foram consistentes entre as análises de subgrupos de pacientes com ou sem exposição prévia a outras terapias modificadoras.

FIGURA 18. Estimativa relativa da taxa anualizada de surtos em relação ao fumarato de dimetila na esclerose múltipla.



Fonte: Boster et al, 2017 [34, 40]

Apesar desses dados reforçarem o uso do contexto de vida real nas decisões em saúde, adotando-se ajustes estatísticos de potenciais fatores de confusão, deve-se ressaltar o seu caráter observacional, resultando na impossibilidade de afastar a influência de confundimento residual.

Saida et al, 2016 [35]

Trata-se do relato de um ensaio clínico randomizado não discutido em submissões anteriores. O estudo [35] possui um delineamento duplo-cego, controlado por placebo com objetivo de avaliar o uso de fumarato de dimetila, adotando como desfecho primário o número total de novas lesões intensificadas pelo gadolínio ao longo de quatro subsequentes



ressonâncias magnéticas. Foram recrutados 225 pacientes com EMRR em regiões do Japão, Coreia do Sul, Taiwan, República Tcheca e Polônia.

Os resultados foram favoráveis ao fumarato de dimetila, apresentando uma redução de 75% ($p < 0,0001$) do número médio de novas lesões intensificadas pelo gadolínio até a semana 24 de acompanhamento. Contudo, pelo fato de estar estritamente pautado em desfechos substitutos, comparados com placebo e possuir um seguimento curto (24 semanas), considerou-se que seus dados são demasiadamente limitados em comparação aos estudos incluídos nas meta-análises previamente discutidas.

Da mesma forma, seu relato ainda é baseado em apresentações em congressos na especialidade de esclerose múltipla, sem uma publicação completa disponível, dificultando a análise crítica de seus métodos e resultados.

Segurança

A seguir, é apresentado o resumo das evidências de segurança a serem consideradas na discussão da presente avaliação.

Tramacere et al, 2015 [36],

A meta-análise de comparação indireta realizada pela Colaboração Cochrane [36], discutida anteriormente no tópico de evidências de eficácia, também considerou em suas redes a análise da descontinuação devido à incidência de efeitos adversos (aceitabilidade).

Diferentemente dos desfechos de efetividade, no seguimento de 24 meses, obtendo-se as estimativas de efeito e os rankings de probabilidade (SUCRA), apresentados na Tabela 3 (adotando-se o fumarato de dimetila como comparador de referência), observa-se a tendência de superioridade do fumarato de dimetila em relação ao fingolimode. Contudo, nenhum dos intervalos de confiança de 95% atingiu a significância estatística. As probabilidades nos rankings variaram de 36 a 68% entre as opções, estando o fumarato de dimetila na segunda posição dentre os sete tratamentos aqui analisados, com uma probabilidade de 66%. Tal probabilidade foi claramente superior ao tratamento com fingolimode (36%), dentre outros. A qualidade das evidências, de acordo com os critérios do sistema GRADE, variou de baixa à alta de acordo com a opção terapêutica em comparação. Especificamente para o fumarato de dimetila, a qualidade das evidências neste desfecho foi julgada como moderada, tendo sido rebaixada devido ao critério de inconsistência (por apresentar amplos intervalos preditivos de efeito) [36].



TABELA 3. Resumo das evidências de segurança do fumarato de dimetila em relação às opções terapêuticas disponíveis no SUS no tratamento da esclerose múltipla remitente recorrente.

Comparador	Nome comercial (Fabricante)	Aceitabilidade		Confiança nas evidências (GRADE)	Número de participantes (estudos)
		Risco Relativo (IC 95%)	Ranking		
Acetato de glatirâmer	Copaxone® (Teva)	0,96 (0,68 a 1,35)	68%	⊕⊕⊕⊖ Moderada ¹	5174 (7 estudos)
Betainterferona 1a (22 ou 44 mcg)	Rebif® (Merck)	1,28 (0,70 a 2,35)	44%	⊕⊕⊖⊖ Baixa ²	3357 (7 estudos)
Betainterferona 1b (300 mcg)	Betaferon® (Bayer)	1,38 (0,70 a 2,72)	39%	⊕⊖⊖⊖ Muito baixa ²	3330 (6 estudos)
Betainterferona 1a (30 mcg)	Avonex® (Biogen)	1,15 (0,67 a 1,96)	52%	⊕⊕⊖⊖ Baixa ³	2417 (5 estudos)
Fingolimode	Gylenia® (Novartis)	1,36 (0,97 a 1,90)	36%	⊕⊕⊖⊖ Moderada ⁴	2355 (2 estudos)
Natalizumabe	Tysabri® (Biogen)	1,23 (0,71 a 2,13)	45%	⊕⊕⊕⊕ Alta	942 (1 estudo)
Fumarato de dimetila	Tecfidera® (Biogen)	--	66%	⊕⊕⊕⊖ Moderada ¹	4.507 (6 estudos)

Notas: ¹ Inconsistência: intervalo preditivo amplo; ² Risco de viés e inconsistência: a maioria de estudos com risco de viés alto ou incerto em vários domínios e alta heterogeneidade estatística com um $I^2 = 88\%$ (p-valor = 0,004); ³ Risco de viés e inconsistência: a maioria de estudos com risco de viés alto ou incerto nos domínios de sigilo de alocação ou mascaramento e houve inconsistência entre as evidências diretas e indiretas; ⁴ Risco de viés: estudos com risco de viés incerto no sigilo da alocação. Estimativas do SUCRA obtidas com auxílio do software WebPlotDigitizer. Fonte: Adaptado de Tramacer et al, 2015[36]

Gold et al, 2017 [44]

Também em relação aos desfechos de segurança, já se encontram publicados os dados interinos de seguimento em longo prazo do estudo ENDORSE (uma extensão dos estudos CONFIRM e DEFINE) com o fumarato de dimetila. Gold, 2017 [44], relatou recentemente a análise do seguimento de 1.736 pacientes (83,5% dos pacientes que completaram os estudos DEFINE e CONFIRM) em um total de 5 anos (4.981 pessoas-ano).

Os benefícios de eficácia observados no período de experimentação foram mantidos na sequência de seguimento, observando-se uma ARR de 0,202; 0,163; 0,139; 0,143 e 0,138 nos anos 1 a 5, respectivamente. Ao final do ano 5, 63%, 73%, e 88% dos pacientes estavam livres de aumento ou novas lesões em T2, novas lesões em T1 e lesões com gadolínio, respectivamente.

Em relação aos efeitos adversos, o perfil de segurança foi consistente com o observado anteriormente no seguimento de 2 anos dos estudos CONFIRM e DEFINE, sendo eventos já previstos no texto da bula aprovada para o medicamento. A ocorrência de surto e nasofaringite foram os eventos mais comumente observados nos pacientes que continuaram o



tratamento (Tabela 4). Ao se comparar com as incidências nos demais pacientes com esclerose múltipla, não houve aumento de risco de neoplasias. Foi observada a ocorrência de 1 caso de LMP em paciente com grave linfopenia.

TABELA 4. Efeitos adversos observados com o uso do fumarato de dimetila em acompanhamento de longo prazo.

Event, n (%) ^a	Continued DMF ^b			New to DMF ^b		
	BID/BID (n=501)	TID/TID (n=501)	PBO/BID (n=249)	PBO/TID (n=248)	GA/BID (n=118)	GA/TID (n=119)
Any AE	454 (91)	459 (92)	237 (95)	231 (93)	104 (88)	101 (85)
MS relapse	149 (30)	170 (34)	70 (28)	67 (27)	28 (24)	31 (26)
Nasopharyngitis	124 (25)	121 (24)	45 (18)	45 (18)	18 (15)	17 (14)
Flushing	52 (10)	64 (13)	76 (31)	59 (24)	26 (22)	25 (21)
Urinary tract infection	93 (19)	78 (16)	35 (14)	36 (15)	17 (14)	10 (8)
Headache	73 (15)	61 (12)	31 (12)	27 (11)	12 (10)	10 (8)
Upper respiratory tract infection	72 (14)	66 (13)	32 (13)	31 (13)	8 (7)	9 (8)
Diarrhea	45 (9)	38 (8)	39 (16)	36 (15)	11 (9)	12 (10)
Back pain	48 (10)	60 (12)	24 (10)	26 (10)	11 (9)	3 (3)
Fatigue	40 (8)	46 (9)	26 (10)	24 (10)	5 (4)	6 (5)
Bronchitis	34 (7)	49 (10)	19 (8)	18 (7)	8 (7)	5 (4)
Proteinuria	36 (7)	36 (7)	19 (8)	29 (12)	5 (4)	7 (6)
Abdominal pain upper	18 (4)	27 (5)	30 (12)	29 (12)	10 (8)	12 (10)
ALT increased	14 (3)	21 (4)	17 (7)	19 (8)	12 (10)	8 (7)
Any SAE	109 (22)	124 (25)	59 (24)	40 (16)	19 (16)	23 (19)
MS relapse	50 (10)	58 (12)	23 (9)	19 (8)	8 (7)	10 (8)
Urinary tract infection	5 (<1)	0	0	3 (1)	1 (<1)	0
Breast cancer	3 (<1)	3 (<1)	0	0	0	2 (2)
Gastritis	2 (<1)	0	0	3 (1)	0	0
Fall	3 (<1)	2 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)	0
Uterine leiomyoma	0	1 (<1)	3 (1)	0	0	0
Traffic accident	1 (<1)	3 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0

AE: adverse event; ALT: alanine aminotransferase; BID: twice daily; DMF: dimethyl fumarate; GA: glatiramer acetate; MS: multiple sclerosis; PBO: placebo; TID: thrice daily.
 Safety population is based on received treatment.
^aAE incidence represents cumulative incidence throughout the observation period; SAE incidence represents cumulative incidence throughout the entire observation period (parent and extension studies).
^bDMF: delayed-release DMF.

Fonte: Gold, 2017 [44]

Resgatando-se a questão da incidência de LMP, até o momento, com base na experiência de exposição de mais de 190.000 pacientes em todo o mundo, foram relatados 4 casos de LMP em uso do fumarato de dimetila na esclerose múltipla, sendo considerado um evento muito raro (incidência aproximada de 1:42.000) [19]. Como comparativos, o fingolimode, ao ser estudado em mais de 119.000 pacientes expostos [45], teve 6 casos relatados até o momento [46–49]. 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% [50, 51].



4.3. Avaliação Econômica

O demandante conduziu um modelo econômico com o objetivo de avaliar os possíveis custos e benefícios em saúde do posicionamento do produto no algoritmo de tratamento de pacientes com EMRR após a 1ª falha de tratamento ou falta de adesão ou intolerância às formas parenterais (intramuscular ou subcutânea) com betainterferona ou acetato glatirâmer. Tal modelo partiu de uma atualização de dados, enviada ao DGITS/SCTIE/MS, em março de 2017, dos modelos inicialmente encaminhados nesta submissão. Nesta atualização, foi considerado o fingolimode como principal comparador, dada a recente recomendação da Conitec (Relatório de recomendação nº 257/2017).

Um resumo crítico do modelo encaminhado se encontra no Quadro 2:

QUADRO 2. : CARACTERÍSTICAS DO ESTUDO DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA ELABORADO PELO DEMANDANTE

PARÂMETRO	ESPECIFICAÇÃO	COMENTÁRIOS
1. Tipo de estudo	Análise de custo-utilidade	Adequado. Consistente com o caráter crônico e incapacitante da doença
2. Intervenção	Fumarato de dimetila 240 mg após a 1ª falha de tratamento ou falta de adesão ou intolerância às formas parenterais	Adequado. Contudo, não foi considerado o comprimido de 120 mg de fumarato de dimetila (necessário nas primeiras semanas)
3. Comparador	Fingolimode 0,5 mg após a 1ª falha de tratamento ou falta de adesão ou intolerância às formas parenterais	Inadequado. Apesar de consistente com as recomendações vigentes, o modelo considera apenas o cenário de substituição do fingolimode, ou seja, não apresenta a possibilidade de comparação da sequência com a opção entre fingolimode ou fumarato de dimetila anterior ao natalizumabe
4. População-alvo	Pacientes com EMRR após a 1ª falha de tratamento ou falta de adesão ou intolerância às formas parenterais (intramuscular ou subcutânea) com betainterferona ou acetato glatirâmer	Adequado. Consistente com a proposta apresentada e atualizada.



5. Desfecho	Anos de vida ajustados pela qualidade de vida (QALY)	Adequado. Consistente com o caráter crônico e incapacitante da doença
6. Horizonte temporal	Ao longo da vida (<i>lifetime</i>)	Adequado. Consistente com o caráter crônico e incapacitante da doença
7. Taxa de desconto	5% ao ano nos custos e consequências	Adequado. Consistente com as diretrizes de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde
8. Perspectiva	Ministério da Saúde	Adequado. Perspectiva limitada, contudo, consistente com os principais recursos diretos médicos envolvidos no tratamento da EMRR. Uma segunda análise, considerando a perspectiva da sociedade, seria desejável.
9. Modelo	Modelo de Markov com simulação em nível de indivíduos (microsimulação)	Adequado. A justificativa de adoção do modelo de microsimulação é adequada. Contudo, foi necessária uma extensa extração de dados, que não deixou clara todas as suas fontes.
10. Tipos de custos	Diretos médicos	Adequado. Consistente com a perspectiva adotada. Uma segunda análise, considerando custos diretos não-médicos e custos indiretos seria desejável (perspectiva da sociedade)



11. Quantidade anual dos medicamentos de acordo com a dose	Fingolimode: 365 comprimidos Fumarato de dimetila: 730 comprimidos Natalizumabe: 13 frascos	Inadequado. O esquema posológico do natalizumabe de 13 doses anuais em vez de 12 superestimou a potencial economia anual em R\$ 2.186,39 por cada paciente que eventualmente deixaria de utilizar o tratamento. Não foi considerado o gasto e consumo com comprimidos de 120 mg de fumarato de dimetila (necessário nas primeiras semanas)
12. Busca por evidência	Fontes primárias e secundárias indexadas (Cochrane, Medline, Embase etc) e não indexadas (Relatórios do NICE e SMC)	Incerto. Apesar de uma busca ampla, foram selecionadas revisões sistemáticas com busca e escopo já defasados, como discutido no capítulo “Análise das evidências”
13. Origem dos dados econômicos	Ensaio clínico (consumo de medicamentos e incidência de eventos adversos); SIGTAP (custos dos procedimentos); Diário Oficial da União (custos das terapias modificadoras); Microcusteio (custos dos eventos adversos).	Incerto. As fontes oficiais estão consistentes com a perspectiva adotada. Contudo, não é possível definir a origem e perspectiva da valoração monetária dos eventos adversos.
14. Origem dos dados de efetividade	Probabilidades de transição: Meta-análise dos estudos DEFINE e CONFIRM, dados de registro de pacientes, UK MS Survey Índices de utilidade: Estados EDSS (dados dos estudos DEFINE e CONFIRM); Surto, LMP e eventos adversos (Não declarado)	Inadequado. Os estudos DEFINE e CONFIRM também incluíram pacientes sem tratamento prévio. Não está clara a origem das tarifas utilizadas na obtenção das utilidades para os estados do EQ-5D. Não foram declarados os valores, forma de obtenção e origem das utilidades consideradas nos surtos, LMP e demais eventos adversos.



15. Razão de custo-efetividade incremental	Caso-base: -R\$ 10.392,15 e -0,11 QALY	Adequado. Dados relatados de acordo com os cenários e valores simulados.
16. Análise de sensibilidade	Probabilística, considerando distribuições de valores das principais variáveis.	Incerto. Não está clara a razão de não adoção de distribuição de algumas variáveis, como dos valores de utilidade.
17. Resultado das análises de sensibilidade	R\$ 136,30 e -0,02 QALY a R\$ 28.669,62/QALY	Adequado. Dados relatados de acordo com os cenários e valores simulados.

População

A população em avaliação no modelo é constituída de supostos pacientes com falha terapêutica às betainterferonas ou glatirâmer e consequente indicação de uso de fingolimode, em acordo com as recentes recomendações da Conitec (Relatório de recomendação nº 257/2017).

Entretanto, as características da população-alvo incluída nesta avaliação econômica refletem aquela presente na indicação de bula do fumarato de dimetila, baseada nas populações incluídas nos estudos DEFINE[52] e CONFIRM[29] - EDSS entre 0 e 5, tendo apresentado pelo menos um surto no ano anterior ao início do tratamento ou pelo menos uma lesão realçada por gadolínio (ressonância magnética) no período de 6 semanas pré-randomização. A Tabela 5 apresenta a distribuição de pacientes de acordo com a pontuação EDSS.

TABELA 5. Distribuição de pacientes por pontuação EDSS no modelo.

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

EDSS: expanded disability status scale

Fonte: Biogen Brasil, 2017



Assim, o delineamento das características da população (idade média de $37,8 \pm 9,2$ anos), não partiu de estudos que trataram especificamente a população de pacientes tratados previamente com pelo menos uma terapia modificadora da doença e subsequente falha ou falta de adesão. Contudo, justifica-se que análises de subgrupo dos estudos DEFINE[52] e CONFIRM[29] demonstram que os efeitos do fumarato de dimetila são consistentes em ambos os pacientes com ou sem tratamento prévio.

Perspectiva do estudo

Foi adotada a perspectiva econômica do Ministério da Saúde, onde todos os custos diretos de tratamento da EMRR passíveis de ressarcimento foram considerados nas análises.

Horizonte temporal

Adotou-se o horizonte de tempo de 20 anos (considerando a idade inicial do paciente), de forma a refletir a expectativa média de vida dos pacientes com EM a partir do início do tratamento.

Taxa de desconto

Custos e desfechos foram descontados a valor presente a uma taxa anual de 5% de acordo com as diretrizes de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde.

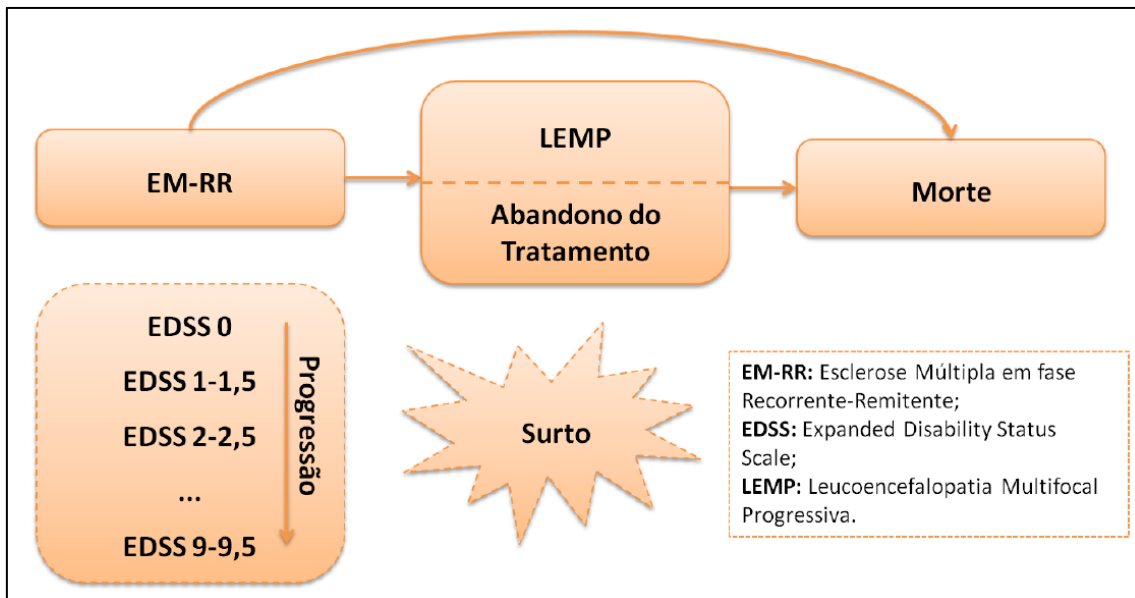
Modelagem

Para a análise de custo-utilidade, foi elaborado um modelo de simulação em nível de paciente (microsimulação), onde pacientes hipotéticos são acompanhados ao longo de um horizonte de tempo pré-definido com o objetivo de capturar as variações peculiares a cada indivíduo. Tais modelos são adotados quando os pressupostos Markovianos (ausência de memória) são dificilmente válidos. Na microsimulação (modelo com simulações de Monte Carlo), a coorte hipotética considera preditores (variáveis rastreadoras ou *trackers*) que influenciam diretamente as probabilidades de transição futuras do indivíduo (ex: tratamento prévio utilizado).

A estrutura do modelo foi baseada e desenvolvida em modelos previamente publicados na literatura (Figura 19). Como ilustrado, a partir de uma distribuição probabilística inicial entre os estados EDSS possíveis, o fluxo dos pacientes é baseado em três tipos de eventos centrais: a) progressão da incapacidade do paciente (de acordo com a evolução da pontuação EDSS); b) taxa de surtos anualizada e; c) mortalidade. O modelo também considera a incidência de eventos adversos, incluindo eventos graves como a LMP.



FIGURA 19. Estrutura esquemática do modelo de custo-utilidade.



Fonte: Biogen Brasil, 2017

Tal modelo busca uma aproximação com a realidade clínica, contudo, comparado a um modelo convencional de Markov, exige extensas extrações de dados de eficácia, utilidade e segurança a partir de estudos clínicos randomizados, revisões sistemáticas com metanálise e estudos observacionais, como será apresentado nos próximos itens.

Alternativas avaliadas

A presente análise focou na comparação do fumarato de dimetila com o fingolimode, no escopo da indicação após após falha com betainterferona ou glatirâmer. Em acordo as diretrizes clínicas do Ministério da Saúde e as recentes recomendações da Conitec, ambas as terapias foram seguidas de natalizumabe em caso de falha terapêutica.

Assim, partindo-se de uma população com falha às betainterferonas ou glatirâmer, foram contabilizados os custos e consequências das alternativas em duas distintas sequências possíveis de tratamento:

- Sequência 1: fingolimode e posteriormente natalizumabe – Inicia-se o tratamento com fingolimode, após falha da primeira opção de tratamento, seguido de natalizumabe em caso de falha à segunda opção.



- Sequência 2: fumarato de dimetila – Inicia-se o tratamento com fumarato de dimetila, após falha da primeira opção de tratamento, seguido de natalizumabe em caso de falha à segunda opção.

Identificação e mensuração da efetividade

a) Progressão da incapacidade da doença

As probabilidades naturais de progressão da incapacidade da doença (Tabela 6), são baseadas em dados de análise de resultados combinados dos braços placebo dos estudos DEFINE e CONFIRM até a pontuação EDSS 7. Dados do registro de pacientes com EM do London-Ontario Dataset foram utilizados como material suplementar para se estimar as probabilidades de transição para pontuações EDSS maiores ou iguais a 8. A partir dessa probabilidade de referência, a efetividade de cada alternativa neste desfecho considerou as estimativas de efeito relativo de cada opção terapêutica (Quadro 3).

b) Incidência de surtos

De maneira semelhante, a história natural da doença em relação às taxas de anualizadas de surto foram definidas a partir da análise de dados combinados dos pacientes incluídos nos estudos DEFINE e CONFIRM, que documentaram a taxa anualizadas de surtos de todos os pacientes nos 12 meses prévios à randomização (Tabela 7). As taxas de surto anualizadas para pontuações EDSS de 6 a 9 foram calculados assumindo pressupostos e o número de surtos por ano para cada pontuação EDSS relatado no inquérito UK MS Survey. A efetividade de cada alternativa neste desfecho considerou também as estimativas de efeito relativo de cada opção terapêutica (Quadro 4). As referências de eficácia relativa se basearam no modelo bayesiano de comparação de tratamentos misto (MTC) publicado por Hutchinson e colaboradores, discutido anteriormente na seção de análise das evidências.



TABELA 6. Probabilidades de transição entre pontuações EDSS, representando a história natural da doença

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
0	31%	29%	31%	7%	2%	0%	0%	0%	0%	0%
1	18%	23%	42%	13%	4%	0%	0%	0%	0%	0%
2	6%	13%	49%	22%	9%	1%	0%	0%	0%	0%
3	2%	6%	30%	32%	24%	4%	1%	0%	0%	0%
4	1%	2%	13%	25%	41%	12%	5%	1%	1%	0%
5	0%	0%	3%	10%	25%	30%	21%	9%	2%	0%
6	0%	0%	1%	3%	12%	26%	33%	19%	6%	0%
7	0%	0%	0%	1%	6%	17%	31%	26%	19%	0%
8	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	99,5%	0,5%
9	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	100%

Fonte: Biogen Brasil, 2017.

QUADRO 3. Risco relativo para progressão da incapacidade para os comparadores avaliados.

DMT	Risco Relativo (vs. Placebo)	Intervalo de Credibilidade	Distribuição	Fonte*
DMF	0,64	(0,47 – 0,89)	Log-Normal	Scottish Medicines Consortium, 2013 (18)
FIN	0,81	(0,63 – 1,04)	Log-Normal	Scottish Medicines Consortium, 2013 (18)
NTZ	0,60	(0,43 – 0,84)	Log-Normal	Scottish Medicines Consortium, 2013 (18)

DMT: terapia modificadora da doença; DMF: TECFIDERA® (fumarato de dimetila); FIN: fingolimode; NTZ: natalizumabe.
Fonte: Biogen Brasil, 2017.



TABELA 7. Taxas anualizadas de surto, representando a história natural da doença

Pontuação EDSS	Tamanho da amostra	Taxa de surtos anualizada	Fonte
0	135	1,26	Scottish Medicines Consortium, 2013 (18)
1	640	1,32	Scottish Medicines Consortium, 2013 (18)
2	769	1,32	Scottish Medicines Consortium, 2013 (18)
3	665	1,35	Scottish Medicines Consortium, 2013 (18)
4	339	1,36	Scottish Medicines Consortium, 2013 (18)
5	97	1,43	Scottish Medicines Consortium, 2013 (18)
6	Calculado	1,18	Scottish Medicines Consortium, 2013 (18)
7	Calculado	1,23	Scottish Medicines Consortium, 2013 (18)
8	Calculado	1,23	Scottish Medicines Consortium, 2013 (18)
9	Calculado	1,23	Scottish Medicines Consortium, 2013 (18)

Fonte: Biogen Brasil, 2017.

QUADRO 4. Risco relativo da ocorrência de surtos para os comparadores avaliados.

DMT	Risco Relativo (vs. Placebo)	Intervalo de Credibilidade	Distribuição	Fonte*
DMF	0,53	(0,45 – 0,62)	Log-Normal	Scottish Medicines Consortium, 2013 (18)
FIN	0,45	(0,36 – 0,50)	Log-Normal	Scottish Medicines Consortium, 2013 (18)
NTZ	0,34	(0,29 – 0,40)	Log-Normal	Scottish Medicines Consortium, 2013 (18)

DMT: terapia modificadora da doença; DMF: TECFIDERA® (fumarato de dimetila); FIN: fingolimode; NTZ: natalizumabe
Fonte: Biogen Brasil, 2017.

c) Mortalidade

A taxa de mortalidade ajustada pela idade foi obtida através das tábuas de mortalidade do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Foi aplicado a essa taxa um parâmetro multiplicador (*standardized mortality ratio* – SMR) atribuído a EM de acordo com a pontuação EDSS do paciente, obtido a partir de seguimentos de longo prazo publicados [53].



d) Eventos adversos e descontinuação

As reações adversas comuns (incidência igual ou superior a 10%) aos tratamentos em avaliação foram levantadas dos estudos clínicos de cada comparador. A incidência de eventos adversos graves variou de 21% (fumarato de dimetila), 14% (fingolimode) e 18% (natalizumabe). A partir de dados clínicos e de seguimento pós-comercialização, foram estipuladas as incidências de LMP com o uso do natalizumabe (de 0,0003% a 0,0099% de acordo com o tempo de tratamento), sendo a mortalidade desse eventos estimada em 22% (coerente com o curso clínico do relato de 212 casos confirmados mundialmente). Também com bases no curso da série de casos, o modelo assumiu que os sobreviventes (78%) progridem imediatamente ao estado EDSS mais grave (8,5-9,0).

Em relação à descontinuação, as taxas anuais de abandono da terapia foram baseadas na análise de dados conjugados dos estudos de cada medicamentos, considerando-se o número de *drop-outs* relatados e pela duração média da observação. Assim, foram obtidas as estimativas de 12,55% (fumarato de dimetila), 10,68% (fingolimode), 12,25% (natalizumabe).

e) Utilidade

Os dados de qualidade de vida foram obtidos ao se combinarem os resultados de todos os braços dos estudos DEFINE e CONFIRM, considerando-se as utilidades médias obtidas pelo instrumento EQ-5D em cada estado EDSS (Tabela 8). O demandante não deixou clara a origem das tarifas utilizadas na obtenção das utilidades para cada estado de saúde do EQ-5D, deixando incerteza sobre possíveis diferenças das preferências no contexto brasileiro.



TABELA 8. Índices de utilidade adotados para cada estado de incapacidade incluído do modelo (EQ-5D)

Pontuação EDSS	Pontuação EQ-5D Média	Desvio Padrão	Total de observações
0	0,88	0,17	513
1	0,83	0,19	846
2	0,78	0,19	3.241
3	0,69	0,22	2.185
4	0,63	0,22	2.104
5	0,54	0,24	826
6	0,46	0,28	387
7	0,34	0,33	109
8	0,002	0,46	18
9	-0,17	0,29	11

EQ-5D: EuroQol de 5 dimensões; EDSS: *expanded disability status scale*.

Fonte: Biogen Brasil, 2017

Da mesma forma, não foram declarados os valores, forma de obtenção e origem das utilidades consideradas durante os surtos, incidência de LMP e demais eventos adversos.

Identificação e mensuração dos recursos e custos

A valoração dos recursos seguiu a perspectiva do Ministério da Saúde, adotando as diretrizes clínicas vigentes e fontes oficiais de preços e ressarcimentos de medicamentos e procedimentos pela União.

a) Gastos com terapias modificadora da doença

Junto ao modelo, houve uma nova proposta de preço pelo fabricante para incorporação de R\$ 27,15 por comprimido de 240 mg de fumarato de dimetila, resultando em um custo total anual de R\$ 19.819,50, com o objetivo de igualar ao custo de aquisição do fingolimode, conforme Tabela 9. Entretanto, o demandante não apresentou proposta de preço para o comprimido de 120 mg, necessário nas primeiras semanas de tratamento.



TABELA 9. Custo de aquisição das terapias modificadoras da doença disponíveis no SUS e proposta do demandante para o fumarato de dimetila

Medicamento	Valor Unitário	Valor anual (por paciente)
Betainterferona IA 6.000.000UI (22mcg)	R\$ 134,27	R\$ 20.946,12
Betainterferona IA 12.000.000UI (44mcg)	R\$ 151,60	R\$ 23.649,60
Betainterferona IA 6.000.000UI (30mcg)	R\$ 420,05	R\$ 21.842,60
Betainterferona IB 9.600.000UI (300mcg)	R\$ 83,26	R\$ 15.236,58
Fingolimode 0,5mg	R\$ 54,30	R\$ 19.819,50
Glatirâmer 20mg/mL	R\$ 54,34	R\$ 19.834,10
Natalizumabe 300mg	R\$ 2.186,39	R\$ 26.236,68
Fumarato de dimetila 240 mg	R\$ 27,15	R\$ 19.819,50

Fonte: Banco de Preços em Saúde, 2017; Biogen Brasil, 2017.

Adicionalmente, em seu modelo, o demandante adotou um esquema posológico do natalizumabe de 13 doses anuais (R\$ 28.423,07) divergente do esquema de 12 doses anuais (R\$ 26.236,68), preconizado pelo PCDT vigente. Tal estratégia superestimou a potencial economia anual dos tratamentos prévios ao natalizumabe em R\$ 2.186,39 por cada paciente que eventualmente deixaria de utilizar o tratamento.

b) Gastos com tratamento de surtos

Considerou-se o procedimento específico do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS (SIGTAP), código 03.03.04.028-9, correspondendo a um valor médio por AIH de R\$ 706,70 por evento.

c) Gastos com tratamento de eventos adversos

Os custos médios associados a reações adversas, derivados pela incidência e custos com cada opção terapêutica foram de R\$ 23,83 (fumarato de dimetila), R\$ 50,34 (fingolimode) e R\$ 152,57 (natalizumabe). O custo total associado à LMP foi de R\$ 4.866,36. O detalhamento desses custos, obtidos por microcusteio com opinião de especialistas, encontra-se no Anexo A.



Contudo, mesmo consultado o detalhamento destes custos (Anexo A), não é possível definir a origem e perspectiva de sua valoração monetária.

d) Gastos com monitoramento dos tratamentos

O modelo também considerou um gasto anual médio de R\$ 882,44 associado ao acompanhamento de pacientes com EMRR (Tabela 10).

TABELA 10. Gastos com monitoramento dos tratamentos incluídos no modelo

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

Fonte: Biogen Brasil, 2017.

Análises de sensibilidade

a) Análise de sensibilidade probabilística

Foram conduzidas análises de sensibilidade probabilísticas, com 1.000 iterações considerando alguns dos principais parâmetros do modelos, suas estimativas e distribuições (Anexo B). As distribuições adotadas (Dirichlet, Normal e Lognormal), foram adequadas às características de cada variável. Apesar disso, questiona-se a ausência de distribuição em relação a alguns parâmetros de custos passíveis de incertezas (ex: LMP e eventos adversos) e dos dados de utilidade.

b) Análise por cenários

Uma análise de cenários foi realizada, alterando a variável “taxa anual de abandono da terapia”. No primeiro cenário alternativo, foram desconsideradas as taxas de abandono do fumarato de dimetila e do fingolimode. No segundo cenário alternativo, foram consideradas taxas de abandono iguais para ambos os medicamentos, com valor igual à média das suas taxas de abandono do caso base (11,6%).



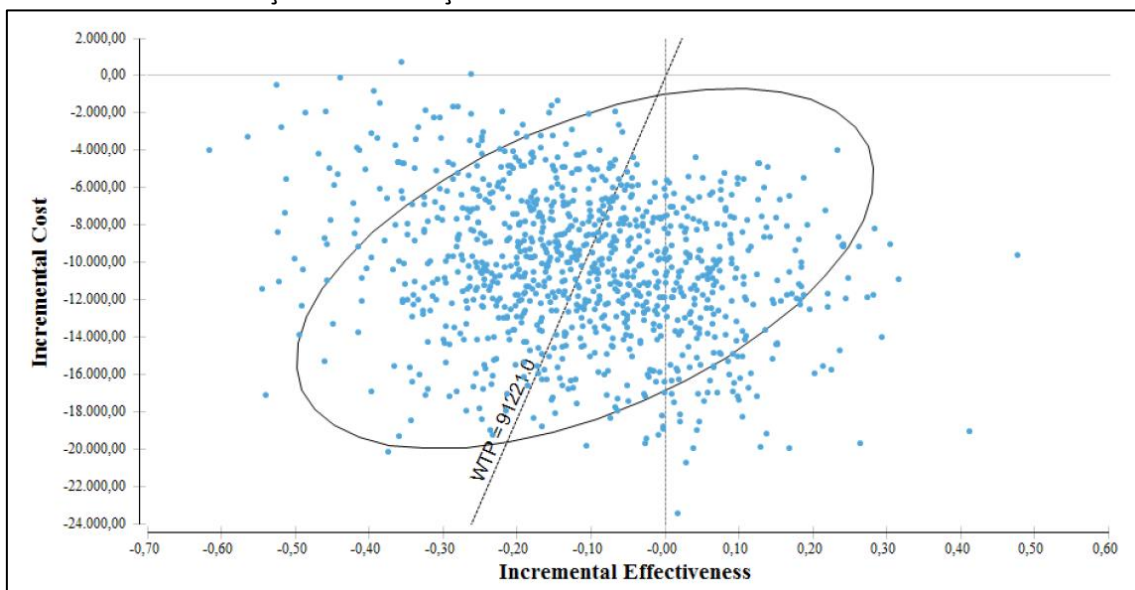
RESULTADOS

Caso base

No cenário do caso-base, a sequência iniciada por fumarato de dimetila e natalizumabe resultou em um custo total por paciente de **R\$ 125.339,03** e uma efetividade de **6,51 QALYs**. A sequência iniciada por fingolimode e natalizumabe resultou em um custo total por paciente de **R\$ 135.731,18** com uma efetividade de **R\$ 6,62 QALYs**. Com base nestes resultados, a sequência que inclui o fumarato de dimetila apresentou tanto o custo por paciente quanto a efetividade inferiores à sequência com fingolimode, sendo que as diferenças foram de R\$ 10.392,15 e 0,11 QALY de custo e efetividade respectivamente. 72,9% das iterações no quadrante de menor custo e menor efetividade.

Na análise de sensibilidade, a sequência apresentou uma probabilidade de 84% de estar abaixo da disposição a pagar de 1 PIB per capita (R\$ 30.407,00) e de 53% de 3 vezes o PIB per capita (Figura 20).

FIGURA 20. Distribuição das simulações da análise de sensibilidade do caso base



Fonte: Biogen Brasil, 2017

As principais diferenças entre os medicamentos se deram em relação à taxa de abandono considerada para cada um, a efetividade de cada medicamento em reduzir as taxas anualizadas de surto e a progressão sustentada da doença.



Análise por cenários

No primeiro cenário alternativo, considerando diferentes taxas de descontinuação, o fumarato teve um custo incremental de **R\$ 4.587,14** e uma efetividade maior de **0,16 QALY (RCEI de R\$ 28.669,62/QALY)**, com uma probabilidade de estar abaixo de 1 PIB per capita e de 3 PIB per capita de 53% e 80%, respectivamente.

No segundo cenário, considerando taxas descontinuação iguais nos dois tratamentos, o fumarato teve um custo incremental de R\$ 136,30 e uma efetividade menor de -0,02 QALY.

Limitações

A partir do relato e arquivos encaminhados pelo demandante, é possível julgar que se trata um modelo econômico estruturalmente bastante robusto. Os elaboradores fizeram uso adequado da técnica de Markov com microsimulação de Monte Carlo que aproxima bastante o modelo da representação do curso clínico dos pacientes com EMRR em tratamento com terapias modificadoras. Contudo, algumas questões podem prejudicar a validade da interpretação dos seus resultados. A seguir são resumidas essas limitações, que, se adequadamente tratadas, poderiam trazer mais confiança nas estimativas apresentadas.

Primeiramente, a fonte dos dados de distribuição dos pacientes nos estados de saúde de EDSS acompanhou o que foi observado nos ensaios clínicos pivôtais do fumarato de dimetila. Não foi discutido ou considerado qual seria a distribuição dos pacientes em um cenário de vida real, sobretudo, no SUS. Na possibilidade de uma maior parcela de pacientes com estados mais avançados de incapacidade, por exemplo, é possível que os benefícios adicionais em termos de QALY sejam ainda menos expressivos.

Os valores de preferências utilizados na construção dos dados de utilidade apresentam incertezas quanto à sua origem (seriam baseados nas tarifas populacionais do Reino Unido?). Desde 2012, o Brasil já tem disponível suas tarifas populacionais para a construções dos valores de utilidade na perspectiva da sociedade brasileira (Projeto QALY Brasil). Da mesma forma, no relato e documentos enviados não é possível identificar de forma confiável a fonte de extração ou cálculo dos demais dados de utilidade utilizados no modelo (utilidade no surto e nos eventos adversos). Não é possível especular qual seria o impacto dessas estimativas na população brasileira.



Em relação aos custos, uma limitação do modelo foi de considerar a posologia anual do natalizumabe como 13 doses, em vez de 12 doses (preconizado no SUS). Tal desvio superestimou potencialmente a economia anual dos tratamentos prévios ao natalizumabe em cerca de R\$ 2.000,00 por cada paciente que eventualmente deixaria de utilizar o tratamento. Adicionalmente, não está clara a perspectiva e fonte da valoração monetária dos custos dos eventos adversos obtidos pelo microcusteio relatado.

O não tratamento das variáveis de custo e de utilidade nas análises de sensibilidade, sobretudo em virtude das incertezas aqui levantadas, também tornam o modelo limitado neste aspecto.

Por fim, o modelo não incluiu uma importante estratégia para o tomador de decisão: a disponibilização de ambos os medicamentos (fumarato de dimetila e fingolimode) no SUS. A comparação das sequências isoladas limita essa discussão à custo-efetividade em um cenário de substituição do fingolimode.

4.4. Análise de Impacto Orçamentário

O demandante elaborou e encaminhou uma análise de impacto orçamentário com base na indicação proposta para a incorporação e nas novas propostas de preço.

Perspectiva

Foi adotada a perspectiva econômica do Ministério da Saúde, restrita aos custos diretos das terapias modificadoras da doença.

Horizonte temporal

Foi adotado o horizonte de 5 anos, começando em 2017 (inclusive) até 2021.

População

A população elegível foi delineada com foco nos pacientes previamente tratados com uma das primeira opções de terapias modificadoras da doença propostas pelo PCDT de EM: betainterferonas ou glatirâmer. As estimativas partiram de dados do DATASUS, identificando-se uma coorte de pacientes tratados com betainterferonas ou glatirâmer, no período de 2013 a 2014.

Nesta coorte, foram aplicadas taxas de troca de tratamentos, com base no estudo de Gajofatto, 2009 [54], estudo que acompanhou um total de 558 pacientes tratados com



betainterferonas ou glatirâmer. Destes pacientes, 155 trocaram de medicamento após em um tempo mediano de 1 ano (taxa anual de troca 28%). A distribuição dos pacientes (*market-share*) de cada um dos comparadores foi determinada a partir de sua representatividade sobre o total de pacientes tratados (Tabela 11). Assumiu-se que o fingolimode e o fumarato de dimetila ocupariam a distribuição dos pacientes em uso de betainterferonas e glatirâmer em proporções iguais.

TABELA 11. Estimativa da distribuição dos pacientes de acordo com as terapias modificadoras da doenças em primeira linha no SUS

Sequência	2017	2018	2019	2020	2021
IFN-β 1a 30 mcg	27,6%	28,2%	28,6%	29,1%	29,5%
IFN-β 1b 300 mcg	11,8%	10,5%	9,2%	8,0%	6,8%
GLA	29,2%	29,5%	29,8%	30,1%	30,4%
IFN-β 1a 22 mcg	8,6%	8,5%	8,4%	8,2%	8,1%
IFN-β 1a 44 mcg	22,7%	23,4%	24,0%	24,5%	25,1%

IFN-β: betainterferonas; GLA: acetato de glatirâmer;

Fonte: Biogen Brasil, 2017

Dessa forma, de um total de 12.035 (ano de 2013) e 12.743 (ano de 2014) pacientes em tratamento de EM no SUS, 11.221 (93%) e 11.644 (91%), respectivamente, estavam em tratamento com betainterferonas ou glatirâmer. Aplicando-se a taxa anual de troca com alguma dessas terapias, foi estimada a população elegível ao fingolimode ou fumarato de dimetila em cada cenário em análise.

A projeção do total de pacientes tratados para os anos de 2015 a 2021 foi feita linearmente em função da população total do país, estimada pelo IBGE.

Identificação e mensuração dos recursos e custos

Foram considerados somente os custos referentes a aquisição dos medicamentos, conforme apresentados e discutidos na Tabela 9 no tópico de avaliação econômica.

Análise de sensibilidade

O demandante conduziu análises de sensibilidade determinísticas por cenários.



Análise por cenários

O cenário atual (referência), utilizado para representar a não incorporação do fumarato de dimetila, considerou que o fingolimode seria utilizado apenas após a falha ou contraindicação ao natalizumabe, ou seja, sem a indicação de fingolimode ou fumarato de dimetila após a falha do tratamento com betainterferona ou glatirâmer.

Os cenários propostos (alternativos) representam a incorporação do fumarato de dimetila e do fingolimode no algoritmo de tratamento após a falha com betainterferona ou glatirâmer. Foram criados 3 cenários variando a taxa de absorção do fumarato de dimetila e do fingolimode pelo SUS:

- i) Baixa absorção: 5%, no primeiro ano, a 20%, ao final de 5 anos;
- ii) Moderada absorção: 10%, no primeiro ano, a 40%, ao final de 5 anos;
- iii) Alta absorção: 10%, no primeiro ano, a 60%, ao final de 5 anos.

RESULTADOS

De acordo com a análise do demandante, a inclusão do fumarato de dimetila e fingolimode no SUS proporcionará uma economia de recursos, que pode variar entre entre **R\$ 160 mil** e **R\$ 321 mil** no primeiro ano após a incorporação e entre **R\$ 2,3** e **6,7 milhões** no total acumulado em 5 anos (Tabela 12).

TABELA 12. Resultado da estimativa de impacto orçamentário do cenário de alta absorção

Ano	2017	2018	2019	2020	2021
População elegível	3.251	3.275	3.299	3.321	3.343
Impacto orçamentário					
Cenário Proposto	R\$ 67.334.204	R\$ 67.758.559	R\$ 68.090.859	R\$ 68.125.326	R\$ 68.044.205
Cenário Atual	R\$ 67.655.699	R\$ 68.468.551	R\$ 69.252.818	R\$ 70.008.398	R\$ 70.734.530
Incremental	-R\$ 321.495	-R\$ 709.992	-R\$ 1.161.958	-R\$ 1.883.071	-R\$ 2.690.325

Fonte: Biogen Brasil, 2017.

Limitações

O modelo adota distribuições de pacientes consistentes com a realidade do SUS. Entretanto, a potencial economia de recursos apresentada estaria relacionada com a mudança



no algoritmo de tratamento da esclerose múltipla e não com a adoção da tecnologia fumarato de dimetila em si. Chega-se a tal conclusão em virtude de que apenas os custos de aquisição foram considerados na análise e que, pela proposta de preço feita pelo demandante, o fumarato de dimetila e o fingolimode teriam o mesmo custo de tratamento.

Adicionalmente, caso fossem consideradas as taxas de descontinuação do fingolimode e fumarato de dimetila e a sequência de tratamento com o natalizumabe, a incorporação poderia até acarretar um custo adicional ao Ministério da Saúde (descontinuação do fumarato de dimetila maior que do fingolimode), com potencialmente mais pacientes fazendo uso do natalizumabe (tratamento com custo superior).



5. AVALIAÇÃO POR OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

O fumarato de dimetila foi recomendado por outros órgãos de ATS de outros países (Quadro 3).

QUADRO 5. Resumo de recomendações em outros países sobre o fumarato de dimetila na esclerose múltipla.

Instituição	País	Comentários
NICE	Inglaterra	<ul style="list-style-type: none">O fumarato de dimetila é recomendado como uma opção para o tratamento de adultos com a forma remitente-recorrente da esclerose múltipla ativa, nas seguintes condições:<ul style="list-style-type: none">- Indivíduos sem a forma altamente ativa ou de rápida evolução;-Manutenção do desconto confidencial acordado em estratégia de acesso (<i>Patient Access Scheme</i>).
CADTH	Canadá	<ul style="list-style-type: none">O fumarato de dimetila é recomendado em pacientes que falham ou que tem contraindicações ao acetato de glatirâmer e à betainterferona-1b.
SMC	Escócia	<ul style="list-style-type: none">O fumarato de dimetila é recomendado em adultos com a forma remitente-recorrente, condicionado ao um desconto confidencial acordado em estratégia de acesso (<i>Patient Access Scheme</i>)
PBAC	Austrália	<ul style="list-style-type: none">O fumarato de dimetila é recomendado em adultos com a forma remitente-recorrente da esclerose múltipla, condicionado a preço inferior ao fingolimode
INFARMED	Portugal	<ul style="list-style-type: none">O fumarato de dimetila é recomendado como primeira linha de tratamento para pacientes com a forma remitente-recorrente da esclerose múltipla.



6. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Uma gama de medicamentos está em fase de desenvolvimento para o tratamento da esclerose múltipla (Quadro 6). Muitas dessas novas tecnologias ainda não tiveram seu registro aprovado pela Anvisa para essa indicação, com exceção da peginterferona beta-1a (Plegridy®) aprovada recentemente (2017).

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 arbaclofeno é indicado para espasticidade devido a esclerose múltipla e não possui registro na Anvisa, no FDA ou no EMA.

QUADRO 6. Resumo das alternativas terapêuticas para esclerose múltipla que estão no horizonte tecnológico.

Medicamentos potenciais para Esclerose Múltipla					
Nome do Princípio ativo	Mecanismo de ação	Indicação	Via de administração	Estudos clínicos	Aprovado para Esclerose Múltipla
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	-
Cladribina	Inibidor da adenosina-deaminase	EM remitante-recorrente	Via oral	Fase 3 concluída	-
Daclizumabe (Zinbryta®, Zenapax®)	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 remitante-recorrente	Via oral	Fase 3 em andamento	-
Laquinimode	Imunomodulador ativo do SNC	EM remitante-recorrente e progressiva	Via oral	Fase 3 concluída	-
Masitinibe	Inibidor seletivo da tirosina quinase	EM progressiva	Via oral	Fase 2b/3 em andamento	-
Met-enkefalin acetato + Tridecactide acetato (Enkorten®)	Imunomodulador	EM remitante-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 4 em andamento	-
Ofatumumabe	Inibidor do antígeno CD20 linfócito-B	EM remitente-recorrente	Subcutâneo	Fase 4 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), Anvisa (2017)
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; www.fda.gov; www.ema.europa.eu; www.anvisa.gov.br; www.clinicaltrialsregister.eu; GOLDENBERG (2012)³; TOURBAH (2016)⁴.

Legenda: Esclerose múltipla (EM); EMA (European Medicines Agency); FDA (U.S. Food and Drug Administration); Anvisa (Agência Nacional de Vigilância Sanitária).

* 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, Romênia, 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.

³ GOLDENBERG, M.M.; Multiple Sclerosis Review, P&T®. 2012; 37(3): 175-84.

⁴ TOURBAH, A. et al. MD1003 (high-dose biotin) for the treatment of progressive multiple sclerosis: A randomised, double-blind, placebo-controlled study. Mult Scler. 2016 Nov;22(13):1719-1731.



7. CONSIDERAÇÕES GERAIS

A evidência atualmente disponível sobre efetividade e segurança do fumarato de dimetila frente ao fingolimode, natalizumabe, betainterferonas e acetato de glatirâmer é, em geral, de qualidade baixa a moderada, baseada em ensaios clínicos identificados em amplas revisões sistemáticas com análises de comparação indireta e poucas análises observacionais em contexto de vida real. A qualidade é afetada principalmente pela presença de inconsistência, evidência indireta, ausência de mascaramento completo dos estudos, potenciais conflitos de interesses, além de não responder diretamente ao problema aqui avaliado (pacientes com falha à betainterferona ou glatirâmer).

Os dados de efetividade sugerem que o fumarato de dimetila não seja uma opção superior ao fingolimode e natalizumabe. Contudo, potenciais benefícios em questões de aceitabilidade e segurança são apresentados, tendo um melhor perfil de adesão e efeitos adversos. Apesar de ainda baseado em análises interinas, o seguimento por longo prazo tem demonstrado ser uma opção com risco de LMP muito menor que o natalizumabe e consistente com as previsões em bula.

A partir da análise de custo-utilidade conduzida, o fumarato de apresentou uma diferença de custos de -R\$ 10.392,15 e uma diferença de efetividade de -0,11 QALY, estando 72,9% das iterações no quadrante de menor custo e menor efetividade nas análises de sensibilidade (caso-base). Foram construídos dois cenários alternativos com variações nas diferenças de descontinuação, alcançando um uma diferença de custo de até R\$ 4.587,14 e uma efetividade maior de 0,16 QALY (RCEI de R\$ 28.669,62/QALY), com uma probabilidade de estar abaixo de 1 PIB per capita e de 3 PIB per capita de 53% e 80%, respectivamente. O modelo possui limitações em sua interpretação devido à fonte de suas informações.

De acordo com a análise de impacto orçamentário submetida, a inclusão do fumarato de dimetila e fingolimode no SUS proporcionará uma economia de recursos, que pode variar entre R\$ 2,3 e 6,7 milhões no total acumulado em 5 anos. O modelo possui limitações em sua interpretação, sobretudo, devido à não consideração da sequência de tratamento com o natalizumabe.



8. RECOMENDAÇÃO DA CONITEC

Na 54ª reunião da CONITEC, realizada na data de 05/04/2017, a demanda do fumarato de dimetila para o tratamento da esclerose múltipla remitente-recorrente após falha ao uso de betainterferona ou acetato de glatirâmer (falha terapêutica, falta de adesão ou intolerância) foi apreciada inicialmente pelo membros do plenário da CONITEC. Após discussão sobre as evidências apresentadas e suas limitações, o plenário considerou que o fumarato de dimetila não se apresenta como uma opção custo-efetiva para a indicação solicitada, sobretudo, em relação ao seu desempenho de eficácia inferior quando comparado ao tratamento com o fingolimode.

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



9. CONSULTA PÚBLICA

O Relatório de Recomendação da Conitec “Fumarato de dimetila no tratamento da esclerose múltipla remitente recorrente após falha com betainterferona ou glatirâmer” foi disponibilizado por meio da Consulta Pública nº 21/2017 entre os dias 25/04/2017 e 16/05/2017. Foram recebidas 1813 contribuições, sendo 361 técnico-científicas e 1452 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 em 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>).

9.2 Contribuições técnico-científicas

– Perfil dos participantes

Das 361 contribuições recebidas de cunho técnico-científico, os estados de São Paulo (n = 153), Goiás (n= 49) e Rio Grande do Sul (n= 30) contemplaram as três principais origens geográficas das contribuições, conforme ilustrado na Figura 21.

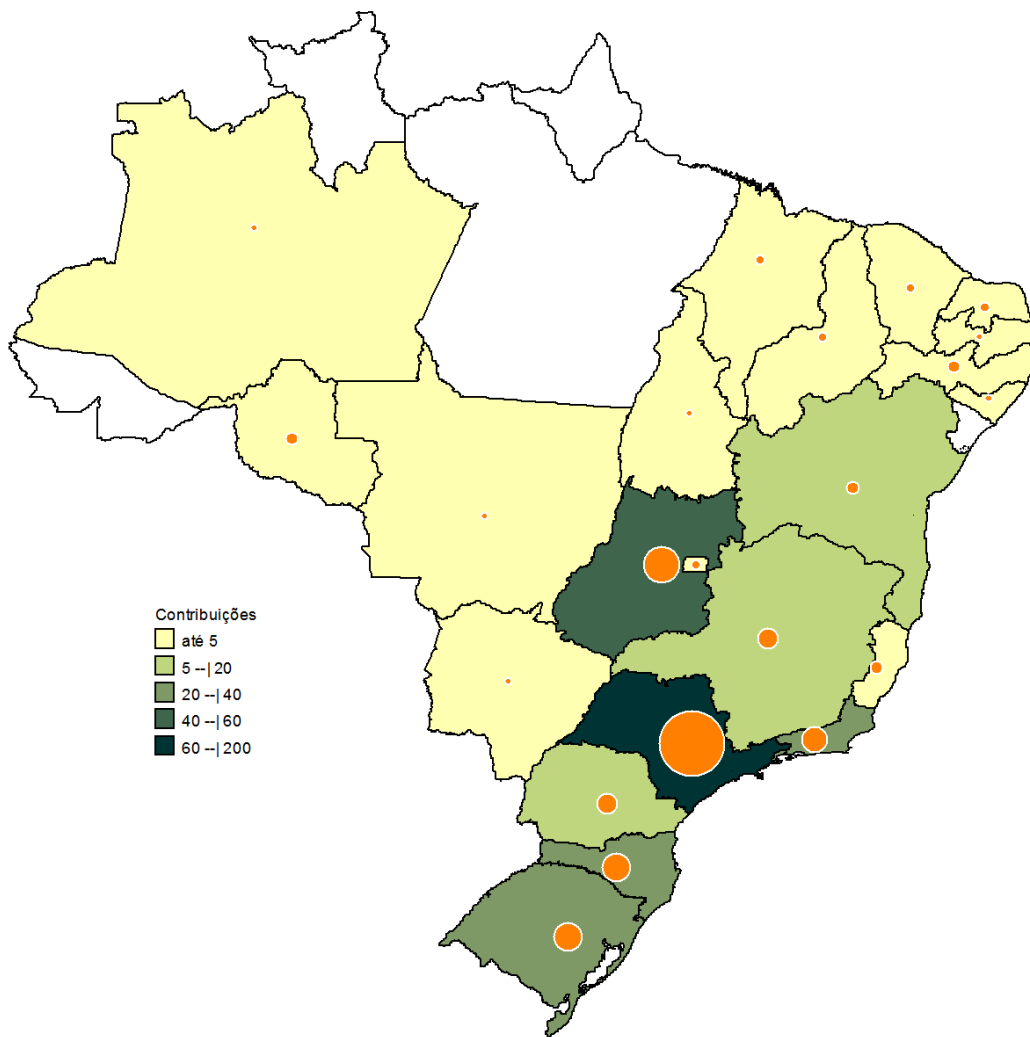


FIGURA 21. CONTRIBUIÇÕES TÉCNICO-CIENTÍFICAS DE ACORDO COM A ORIGEM GEOGRÁFICA (N = 361)

Ainda em relação à origem das contribuições, os profissionais de saúde (n= 231), contemplaram a maioria das contribuições, seguidos de familiar, amigo ou cuidador de paciente (n= 94), conforme ilustrado na Figura 22.

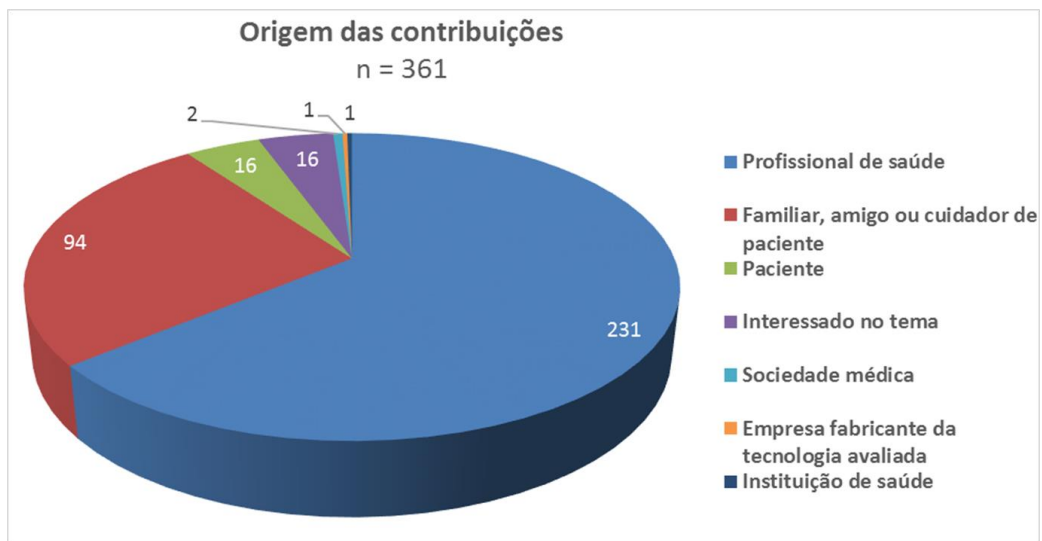


FIGURA 22. CONTRIBUIÇÕES TÉCNICO-CIENTÍFICAS DE ACORDO COM A ORIGEM CATEGÓRICA (N = 134)

– Evidência Clínica

Dentre as contribuições, foram identificadas 141 alusivas às evidências clínicas sobre a esclerose múltipla. As contribuições se basearam em 3 fundamentos principais:

Efetividade

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

“Trata-se droga já consagrada no mundo inteiro para uso na EM-remitente recorrente. Apresenta uma taxa mais elevada de redução anual de surtos que os interferonons, acetato de glatiramer e teriflunomida.”

“[...] Análise pós-hoc com acetato de glatiramer, evidencia superioridade do dimetil-fumarato na redução da carga lesional, da frequência de surtos e do espaço de tempo livre de progressão.”

“No estudo cego (pivotal) o fumarato de dimetila teve eficácia superior ao acetato de glatiramer, usado no Brasil como primeira linha.”

“Ressaltar a superioridade do Fumarato de Dimetila diante dos fármacos de primeira linha, e a melhor evolução funcional dos pacientes mesmo quando comparado com o Fingolimode”

“O fumarato de dimetila é superior as atuais terapias de plataforma (Glatirâmer e Betainterferonas), deveria ser considerado para opção de 1ª linha, como nos demais países desenvolvidos ao redor do mundo.”



O demandante contribuiu de forma bastante compreensiva em relação a este ponto do relatório com as seguintes afirmativas:

“Fumarato de dimetila (TECFIDERA®) apresentou eficácia similar à observada para fingolimode.”

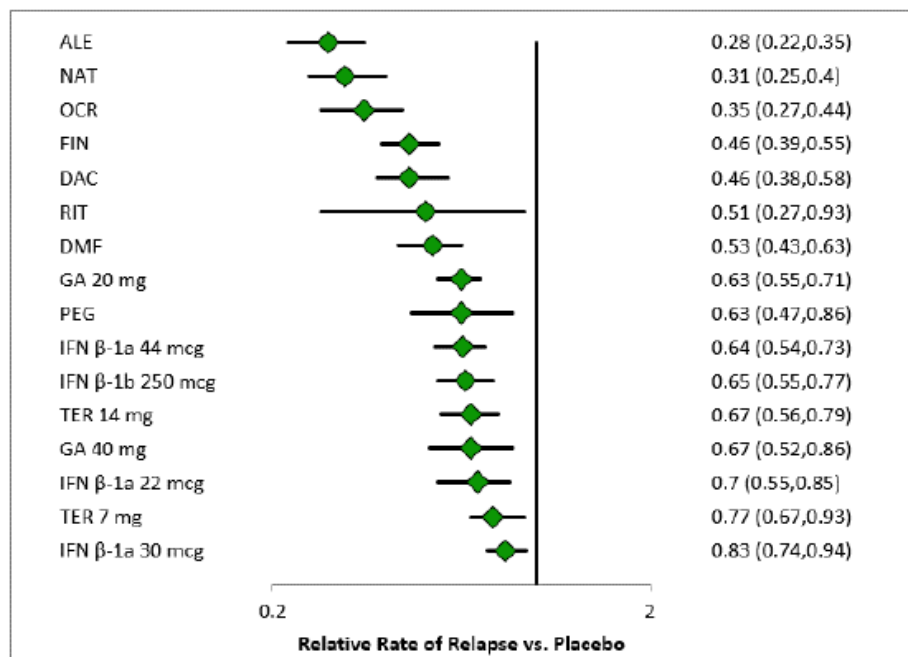
“Fumarato de dimetila (TECFIDERA®) está associado a uma melhor qualidade de vida para o paciente quando comparado ao fingolimode.”

“Fumarato de dimetila (TECFIDERA®) e fingolimode apresentaram um perfil semelhante de segurança. Contudo, fingolimode é associada a um maior número de eventos adversos e contraindicações.”

“Fumarato de dimetila (TECFIDERA®) apresentou eficácia superior à observada para teriflunomida, em termos de ARR, progressão confirmada da incapacidade sustentada por 3 meses e risco de surtos em 24 meses.”

Dentre as evidências apresentadas como suporte para tais afirmações, destaca-se a metanálise conduzida pelo *Institute for Clinical and Economic Review (ICER)*, com data de 6 de março de 2017, a qual não havia sido considerada em discussão anterior [55]. O estudo conduziu uma metanálise em rede com os desfechos de taxa de surtos e progressão da incapacidade sustentada. Os resultados apresentam direções semelhantes de efeito e grande sobreposição dos intervalos de credibilidade de 95% do fumarato de dimetila e do fingolimode, indicando uma alta probabilidade de efetividade similar em ambos os desfechos (Figura 23 e Figura 24).

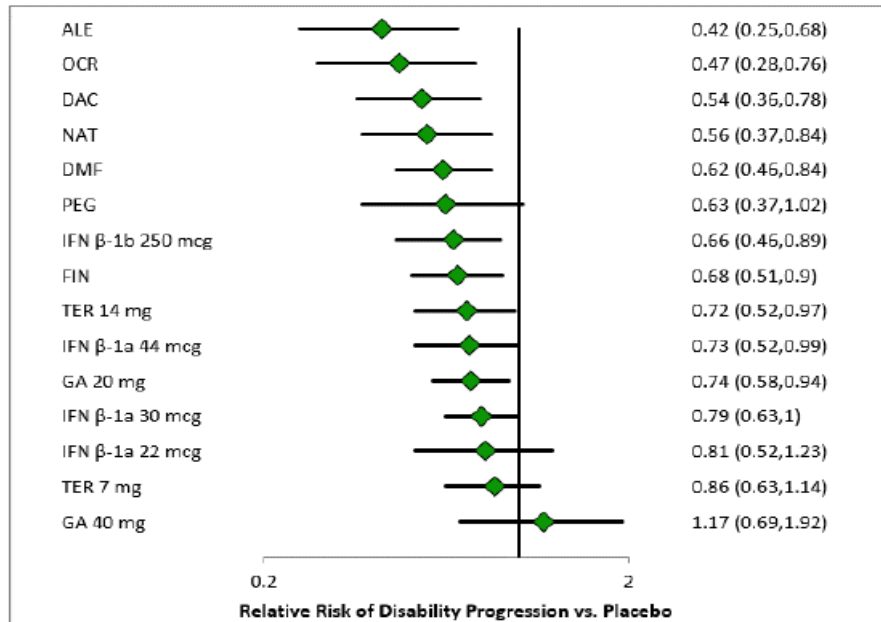
FIGURA 23. Estimativas de efeitos relativo pela razão das taxas anualizadas de surto (ARR).



Fonte: ICER, 2017 [55]



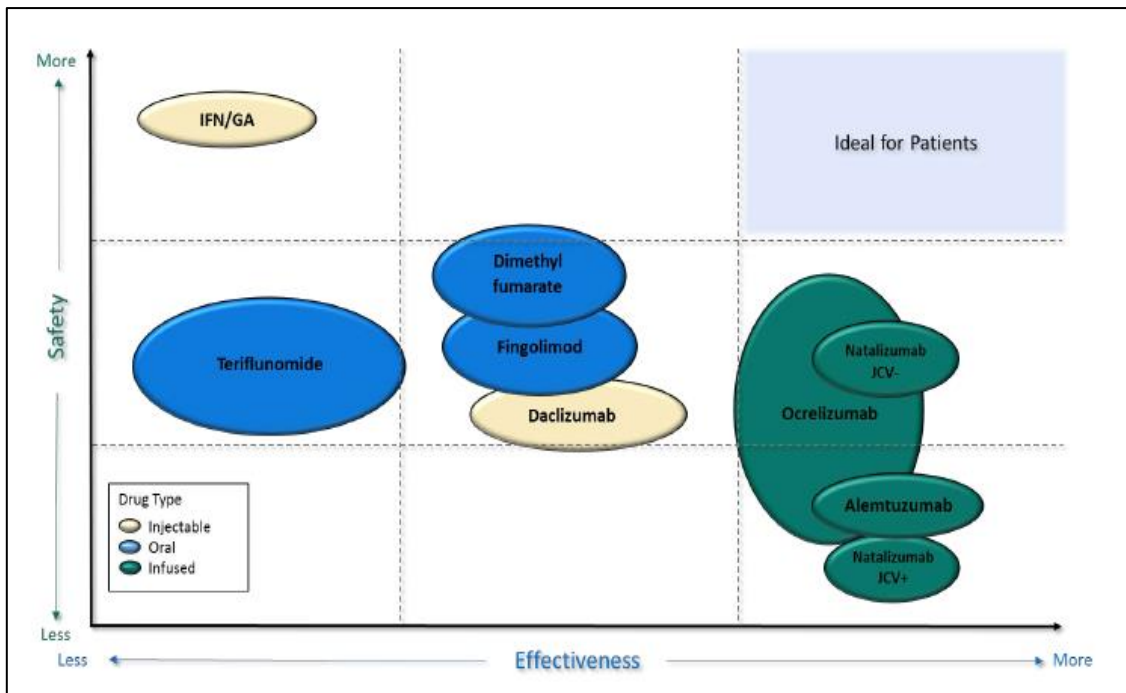
FIGURA 24. Estimativas de efeitos relativo no risco de progressão de incapacidade.



Fonte: ICER, 2017 [55].

Semelhante às conclusões das meta-análises já discutidas, com os desfechos de efetividade e segurança, foi possível construir um plano de orientação sobre a probabilidade para a escolha dos melhores tratamentos. Na Figura 25, cada medicamento ou grupo de medicamentos é representado por uma elipse, onde sua largura reflete a incerteza quanto à sua eficácia geral e a altura a incerteza sobre a segurança. Os medicamentos mais seguros são os mais elevados no gráfico e os mais eficazes estão à direita. Assim, alentuzumabe, que era consistentemente o medicamento com efeito de maior magnitude, está ao lado direito da figura, porém relativamente abaixo dos demais (segurança). O grupo de acetato de glatirâmer e betainterferonas está na parte superior esquerda, interpretados como as opções mais seguras, mas com efeitos de menor magnitude. Observa-se uma importante sobreposição do fumarato de dimetila e do fingolimode em relação à efetividade e pouca sobreposição em relação à segurança, favorecendo o uso do fumarato de dimetila neste quesito.

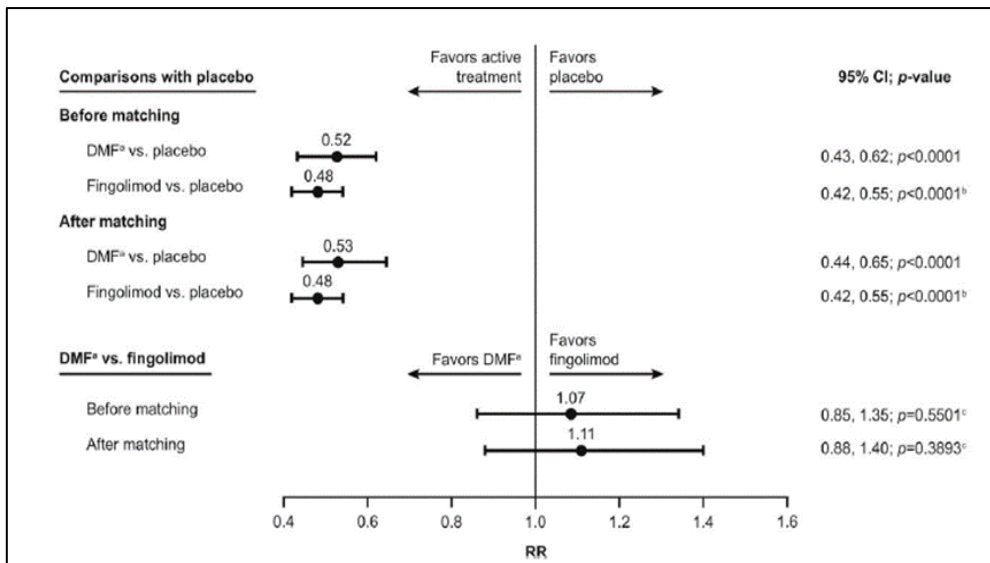
FIGURA 25. Efeitos relativos dos tratamento modificadores da doença na esclerose múltipla remitente-recorrente.



Fonte: ICER, 2017 [55].

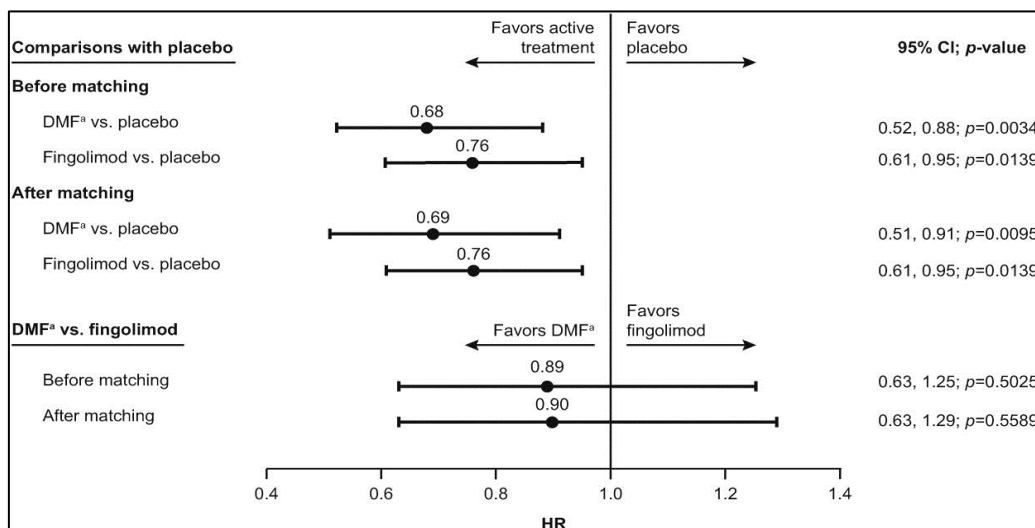
O demandante também encaminhou análises indiretas ajustadas por meio de pareamento dos pacientes com os dados dos estudos pivotais. Destaca-se as análises combinadas realizadas por Fox et al., 2017[56], que com os dados individuais dos pacientes dos estudos DEFINE, CONFIRM, FREEDOMS e FREEDOMS II foram agrupados e comparados. Após o pareamento e balanceamento das características basais, a eficácia de fumarato de dimetila foi similar à observada no fingolimode em desfechos como taxa anualizada de surtos, com uma razão de taxas de 1,1 (IC 95%: 0,88 a 1,40), Figura 26, e na progressão da incapacidade confirmada em 12 semanas, com um *hazard ratio* de 0,90 (IC 95%: 0,63 a 1,29), Figura 27:

FIGURA 26. Comparação da taxa anualizada de surtos em dois anos entre fumarato de dimetila e fingolimode.



Fonte: Fox, 2017[56].

FIGURA 27. Comparação da progressão da incapacidade confirmada em 12 semanas entre fumarato de dimetila e fingolimode.

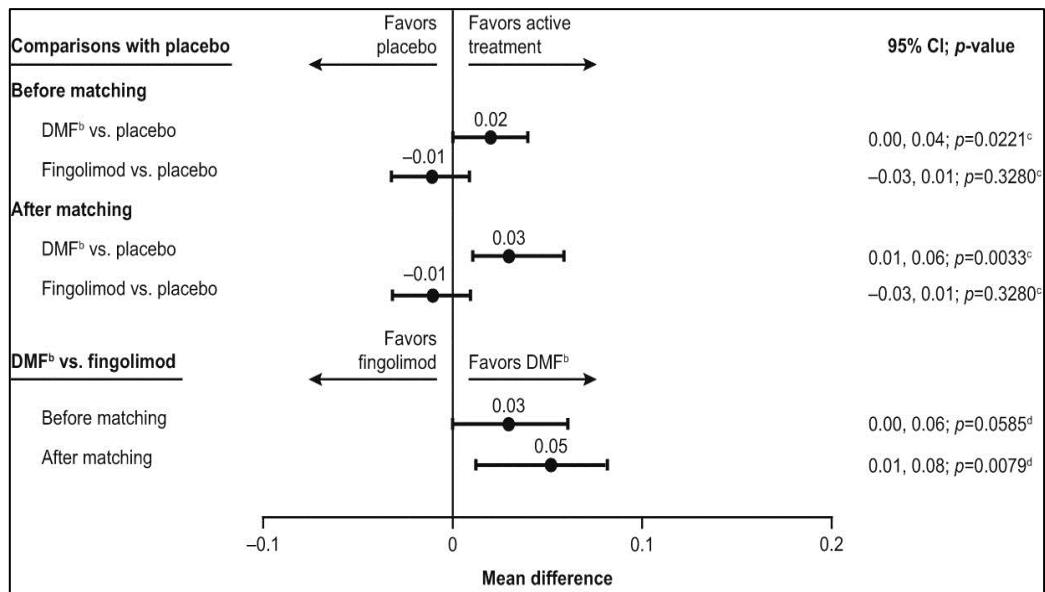


Fonte: Fox, 2017[56].

As análises de Fox et al., 2017 [56] também incluíram uma comparação considerando a qualidade de vida relacionada à saúde por meio dos resultados coletados com o instrumento EQ-5D. Neste caso, observaram-se diferenças médias de 0,05 (IC95%: 0,01 a 0,08) nos valores de utilidade (Figura 28). Apesar de não ter sido considerado em discussão anterior, ressalta-se a consideração da relevância clínica desse resultado, tendo sido o valor de uma diferença minimamente significativa de utilidade relatada entre 0,05 e 0,10 [57–63].



FIGURA 28. Comparação dos valores de utilidade por meio do instrumento EQ-5D entre fumarato de dimetila e fingolimode.

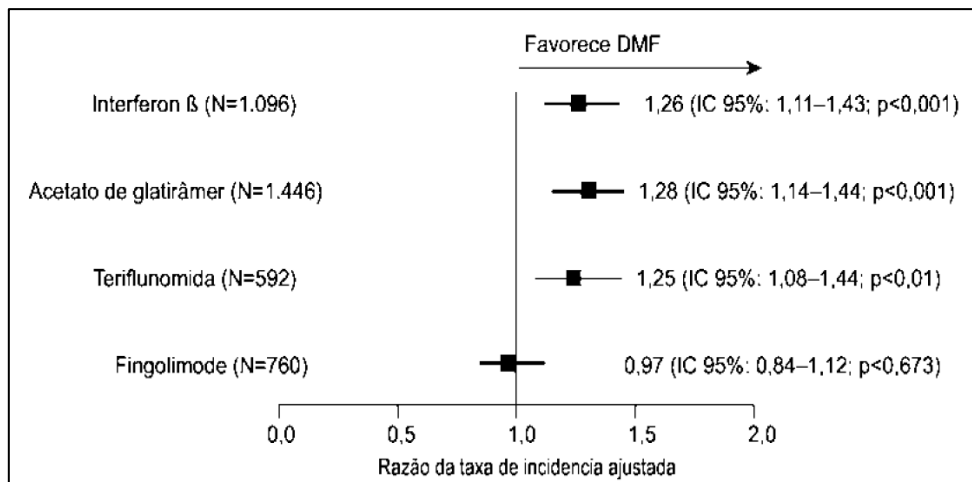


Fonte: Fox, 2017[56].

O demandante também complementou o corpo de evidências com dados de mundo real, dentre os quais pode se destacar a análise publicada por Boster et al, 2017 [64]. Nesta análise, a partir de uma base dados ambulatoriais com um total de 6.372 pacientes nos Estados Unidos, foram identificados pacientes recém-iniciando fumarato de dimetila, betainterferonas, glatiramer, teriflunomida ou fingolimode em 2013 foram identificados em registros de acompanhamento ambulatorial (Truven MarketScan Commercial Claims Databases). Foram identificados os episódios de surto com base em algoritmos validados e foi determinada a taxa anualizada de surto (ARR) no seguimento dos pacientes. Por meio de modelos de regressão foi possível determinar a razão de taxa de incidência ajustada (IRR) para cada terapia em relação ao fumarato de dimetila (Figura 29). Comparado com fumarato de dimetila, a IRR ajustada para surtos no ano após o início do tratamento foi de 1,03 (IC95%: 0,88 a 1,21) para fingolimode e 1,23 (IC95%: 1,05 a 1,45) para teriflunomida. Tal dado ratifica a discussão sobre ausência de superioridade em relação ao fingolimode e um efeito de maior magnitude em relação à teriflunomida.



FIGURA 29. Estimativas de efeitos relativo pela razão das taxas anualizadas de surto (ARR)



Fonte: Adaptado de Boster, 2017 [64].

Segurança

Parte das contribuições sobre o campo das evidências clínicas ressaltava a existência de benefícios em relação ao perfil de segurança do fumarato de dimetila sobre o fingolimode e as terapias injetáveis em comparação no SUS. Os argumentos apresentados possuem consistência com o relatório de recomendação e as evidências disponíveis. Tais contribuições podem ser representadas pelas seguintes unidades de significado:

“artigo que mostra eficácia semelhante ao fingolimode, porém com tolerabilidade e segurança superiores ao mesmo.”

“[...]Os riscos de LEMP para Natalizumabe e Fingolimode utilizados na falha de A. Glatirâmer e Betainterferonas são maiores em relação ao Fumarato de Dimetila.”

“[...] o risco de LEMP a longo prazo parece ser bem menor que o natalizumabe. Trata-se de opção mais segura nos casos de pacientes sem a forma altamente ativa da doença na primeira falha ou intolerância aos tratamentos de primeira linha.”

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

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 sobre as terapias injetáveis em



comparação no SUS. Tais contribuições podem ser representadas pelas seguintes unidades de significado:

“[...] Fácil administração. Via oral levando a maior aderência do tratamento.”

“Estudo Compliance, realizado na Espanha, demonstrou que 25% dos pacientes com esclerose múltipla não são aderentes aos tratamentos clássicos de primeira linha.”

“A descontinuação é a maior causa de falha na eficácia, e está diretamente ligada à via de administração injetável, reações adversas relacionadas à administração do medicamento e também a falta de efetividade clínica.”

Adicionalmente às evidências de mundo real sobre efetividade na discutidas previamente neste relatório, o demandante compartilhou o estudo de Ontaneda *et al.*, 2016 [65], o qual avaliou a efetividade e a descontinuação do fingolimode e do fumarato de dimetila ao longo de 12 meses em pacientes com esclerose múltipla de dois grandes centros acadêmicos (*Cleveland Clinic e University of Colorado*). Após identificar os pacientes em uso de fingolimode (n=634) e de fumarato de dimetila (n=950), foram realizadas comparações em 12 meses de seguimento considerando ajustes estatísticos por propensão pelas características basais. Apesar de haver uma indicação de diferenças entre os tratamentos na análise não ajustada (maior descontinuação e intolerância com o fumarato de dimetila), não foram identificadas diferenças estatisticamente significativas ao se realizar os pareamentos (Figura 30).

FIGURA 30. Estimativas de efeito do fumarato de dimetila e fingolimode na esclerose múltipla

Desfechos do estudo	Não ajustado			Ajustado por propensão		
	OR	Cis 95%	Valor de p	OR	Cis 95%	Valor de p
Descontinuação	1,37	1,08-1,72	0,01	1,08	0,83-1,40	0,597
Surtos	1,1	0,78-1,57	0,57	1,38	0,96-1,99	0,968
Lesões intensificadas por gadolínio	0,94	0,64-1,7	0,73	1,04	0,69-1,57	0,917
Novas lesões em T2	1,02	0,78-1,33	0,88	1,067	0,78-1,4	0,713

Fonte: Adaptado de Ontaneda, 2016 [65]



– Avaliação Econômica

Dentre as contribuições, foram identificadas 93 alusivas à avaliação econômica sobre a esclerose múltipla. As contribuições se basearam em 5 fundamentos principais:

Redução de custos

Parte das contribuições sobre o campo da avaliação econômica ressaltava a possibilidade do tratamento com fumarato de dimetila reduzir os custos com a assistência na esclerose múltipla no SUS. Tais contribuições podem ser representadas pelas seguintes unidades de significado:

“ARTIGO DEMONSTRA MENOS HOSPITALIZAÇÃO COM REDUÇÃO DE CUSTO DE INTERNAÇÃO”

“O uso de Tecfidera estabiliza a progressão da doença, diminuindo o número de custos diretos ao governo (ex. internações, consultas ao neurologista do setor terciário, pulsoterapia, etc...).”

“Se a descontinuidade foi por efeitos colaterais, nada impede de o switch ser realizado para o fingolimod - evitando assim uso do natalizumab (mais caro)”

Contudo, ressalta-se que a referência comumente utilizada como suporte para tais afirmações foi o estudo de Giovannoni et al., 2015 [65]. O objetivo desse estudo foi avaliar os impactos econômicos das hospitalizações na incidência de surtos a partir dos dados integrados dos estudos clínicos DEFINE e CONFIRME. Ou seja, não são modelos econômicos na perspectiva dos sistemas de saúde e questiona-se a transferência desses dados para o contexto brasileiro.

Custos complementares

Parte das contribuições sobre o campo da avaliação econômica ressaltava a existência de custos complementares associados às demais terapias comparadas ao fumarato de dimetila (ex: armazenamento, monitorização etc). Tais contribuições podem ser representadas pelas seguintes unidades de significado:

“Cabe também na conta do fingolimode o custo e a logística demandada em relação ao exame de varicela e a monitorização cardíaca da primeira dose.”

“Ao contrário da maioria dos medicamentos disponibilizados para tratamento da EM, não há necessidade de cadeia fria para transporte, armazenamento e distribuição do fumarato de dimetila.”



Custos indiretos

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 contribuições podem ser representadas pelas seguintes unidades de significado:

“A avaliação econômica desse ou de qualquer medicamento para esclerose múltipla deve levar em conta que a doença é grave e com grande potencial para evoluir com sequelas e incapacidade em indivíduos jovens, no auge da vida produtiva.”

“[...]a aderência maior ao tratamento com bom perfil de segurança podem reduzir a porcentagem de pacientes com elevada incapacidade (p.ex. deficiência visual, uso de muletas ou cadeira de rodas) que oneram o sistema de saúde e possuem grande dificuldade para manter atividades laborais.”

Proposta de preço

Dentre as contribuições recebidas, a empresa fabricante do fumarato de dimetila apresentou uma nova proposta de preço equivalente a um custo anual de R\$ 17.837,55 por paciente. Esse novo valor reflete um desconto de 10% da proposta anterior, não está condicionado a benefícios de isenção de impostos e representam o segundo tratamento de menor custo entre os comparadores considerados (Tabela 13):



Tabela 13. Comparação de custos de aquisição de tratamento com nova proposta de preço do fumarato de dimetila.

Medicamento	Valor Unitário	Valor anual (por paciente)
Betainterferona 1A 6.000.000UI (22mcg)	R\$ 134,27	R\$ 20.946,12
Betainterferona 1A 12.000.000UI (44mcg)	R\$ 151,60	R\$ 23.649,60
Betainterferona 1A 6.000.000UI (30mcg)	R\$ 420,05	R\$ 21.842,60
Betainterferona 1B 9.600.000UI (300mcg)	R\$ 83,26	R\$ 15.236,58
Teriflunomida	R\$ 64,79	R\$ 23.648,35
Fingolimode 0,5mg	R\$ 54,30	R\$ 19.819,50
Glatirâmer 20mg/mL	R\$ 54,34	R\$ 19.834,10
Natalizumabe 300mg	R\$ 2.186,39	R\$ 26.236,68
Fumarato de dimetila 240 mg	R\$ 24,44	R\$ 17.837,55

Limitações metodológicas

Na proposta preliminar do relatório de recomendação, foram apontados alguns pontos de incerteza metodológica no modelo econômico apresentado pelo demandante. Desses, pode-se destacar os questionamentos sobre: a) os pontos de EDSS (distribuição baseada na população dos estudos pivotais); b) Efetividade (dados de revisão sistemática defasada; pacientes sem tratamento prévio); c) Utilidades (tarifas populacionais do Reino Unido) e d) Análise de sensibilidade (ausência de variáveis e distribuições). Nesse aspecto, o demandante realizou uma compreensiva contribuição abordando os pontos levantados:

- De acordo com estudo multicêntrico transversal desenvolvido em centros Brasileiros especializados no tratamento da esclerose múltipla e publicado por Silva et al., 2016[65], 40% dos pacientes apresentavam incapacidade leve (EDSS 0-3), 43% apresentavam incapacidade moderada (EDSS 4-6,5) e 16% apresentavam incapacidade grave (EDSS 7-9). Quando realizada uma nova simulação econômica



refletindo este cenário, o resultado foi de -R\$ 8.782,61 por -0,07 QALY. Dessa forma, é possível afirmar que a distribuição inicial dos pacientes apresenta uma influência no desfecho de efetividade com pouco impacto para a decisão sobre a direção dos resultados de custo-efetividade.

- b) Em relação aos dados de uma revisão sistemática defasada, o demandante ressalta que os dados de efeitos relativos foram semelhantes aos da revisão mais recente disponível, publicada pelo instituto ICER (já discutida neste campo de consulta pública) e que sua adoção teria pouco impacto nos resultados finais do modelo:

“Vale ressaltar que a metanálise de comparação indireta mais recente foi desenvolvida pelo instituto independente norte-americano Institute for Clinical and Economic Review (ICER) [...]”

“O RR da comparação de fingolimode com fumarato de dimetila foi de 0,88 com intervalo de credibilidade de 95% variando de 0,67 a 1,13 [...] em linha com o valor encontrado pela metanálises de Hutchinson et al., 2014”

“Portanto, o fato de ter sido considerada a metanálise de Hutchinson et al., 2014 [...] não compromete o resultado encontrado em termos de diferenças clínicas não significativas na comparação entre os dois medicamentos e equivalência de custos de tratamento entre os mesmos.”

Adicionalmente, em relação ao fato dos dados serem provenientes de pacientes sem tratamento prévio, o demandante argumenta que o impacto não seria significativo ou até favoreceria o tratamento com fumarato de dimetila, já que em análises de subgrupo de pacientes tratados e não tratados previamente, os pacientes com tratamento prévio com outros medicamentos apresentaram uma magnitude de efeito na redução de surtos ainda maior:

“Na análise de subgrupos do estudo DEFINE publicada por Hutchinson et al., 2013 (29)⁵, pacientes previamente tratados apresentaram um RR para redução da ARR de 0,466 (IC 95%: 0,313 – 0,694) versus um RR de 0,644 (IC 95%: 0,437 – 0,950) para pacientes sem tratamento prévio [...]”

- c) Em relação ao uso das tarifas populacionais do Reino Unido, o demandante ressalta o estudo de Silva et al., 2016[65], no qual são apresentados dados de utilidade consistentes com os dados adotados no modelo econômico. Assim, apesar não ter sido possível incluir os dados específicos devido ao nível de agregação publicado, a adoção das tarifas do Reino Unido não teriam impactos significativos em seus resultados:

“De acordo também com o estudo multicêntrico transversal desenvolvido no Brasil (30), o valor médio de utilidade encontrado para

⁵ Hutchinson M, Fox RJ, Miller DH, Phillips JT, Kita M, Havrdova E, et al. Clinical efficacy of BG-12 (dimethyl fumarate) in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: subgroup analyses of the CONFIRM study. J Neurol. 2013;260(9):2286–96.



pacientes Brasileiros com incapacidade leve (EDSS 0-3) foi de 0,73 (desvio padrão [DP] = 0,21), para pacientes com incapacidade moderada (EDSS 4-6,5) foi de 0,49 (DP = 0,30) e para pacientes com incapacidade grave (EDSS 7-9) o valor médio de utilidade foi de 0,30 (DP = 0,34).”

“Em todos os casos, os valores de utilidade encontrados para o Brasil encontram-se dentro das variações [...] considerados no modelo”

“Estes valores não foram considerados diretamente no modelo pois são reportados por faixa de EDSS e não para cada nível de EDSS.”

- d) Por fim, no questionamento sobre a ausência de um número maior de variáveis e distribuições nas análises de sensibilidade, sobretudo em relação aos dados de custo, o demandante destaca a carga computacional da simulação, tendenciando uma limitação de escolhas de variáveis em um modelo viável. É destacado que as principais incertezas de efeito foram tratadas e que os dados de custo teriam pouco impacto na direção dos resultados:

“Por tratar-se de análise de microssimulação, que exige alta demanda computacional, optou-se por restringir a análise de sensibilidade aos principais parâmetros que geram incerteza ao modelo econômico [riscos relativos de surtos e progressão da doença].”

“[...] ao se observar os resultados obtidos na análise de sensibilidade apresentada no relatório submetido à CONITEC, todas as elipses de confiança incluem o zero, o que indica equivalência de custo e efetividade entre fumarato de dimetila e fingolimode.”

“Desta forma, um intervalo de confiança mais largo não influenciaria de maneira significativa os resultados já apresentados na análise de sensibilidade.”

– **Análise de Impacto Orçamentário**

Dentre as contribuições, foram identificadas 73 alusivas à análise de impacto orçamentário na esclerose múltipla. As contribuições apresentaram uma grande convergência em relação aos argumentos de que a adoção do fumarato de dimetila reduziria custos complementares necessários com outras terapias. Tais contribuições podem ser representadas pelas seguintes unidades de significado:

“Não foi considerado em análise do impacto orçamentário a necessidade de demais exames e gastos para monitorização do uso de Fingolimode em relação ao Fumarato de Dimetila. Há uma necessidade de avaliações oftalmológicas periódicas trimestrais que não foram consideradas, uma vez que a dificuldade de acesso à esta



especialidade pelo sistema público pode ser demorado hea maior risco de complicações neste intervalo de espera, assim como a necessidade de locais especiais, com retaguarda para possíveis complicações cardiovasculares da primeira dose, período de observação de 6 horas, monitorização cardíaca.”

“O uso de tecfidera promoveu a redução do numero de internações alem da redução da necessidade de corticoterapia endovenosa”

“[...] menor hospitalização, menor impacto sobre o orçamento sus. medicação via oral, sem problemas qto a iatrogenia por ma adesão a administração”

Em posse da nova proposta de preço, o demandante reconduziu sua análise de impacto orçamentário com os resultados apresentados no Quadro 7, chegando à conclusão de uma potencial economia quando comparado à manutenção das diretrizes atuais de tratamento:

“A inclusão de TECFIDERA® (fumarato de dimetila) e fingolimode ao rol de medicamentos reembolsados pelo SUS, proporcionará uma economia de recursos que varia entre R\$ 322 mil e R\$ 644 mil no primeiro ano após a incorporação, representando um total que pode variar entre R\$ 4,2 milhões e R\$ 12,2 milhões acumulados em 5 anos, dependendo da projeção considerada para penetração de mercado de ambos os medicamentos após a incorporação”

Quadro 7. Estimativa de impacto orçamentário com a nova proposta de preço

Impacto orçamentário					
Cenário	2017	2018	2019	2020	2021
População elegível	3.251	3.275	3.299	3.321	3.343
Cenário Proposto	R\$ 67.012.000	R\$ 67.109.373	R\$ 67.110.165	R\$ 66.644.291	R\$ 66.056.685
Cenário Atual	R\$ 67.655.699	R\$ 68.468.551	R\$ 69.252.818	R\$ 70.008.398	R\$ 70.734.530
Incremental	-R\$ 643.699	-R\$ 1.359.178	-R\$ 2.142.653	-R\$ 3.364.107	-R\$ 4.677.845

– **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 fumarato de dimetila após falha ao glatirâmer ou betainterferonas, conforme ilustrado na Figura 31.

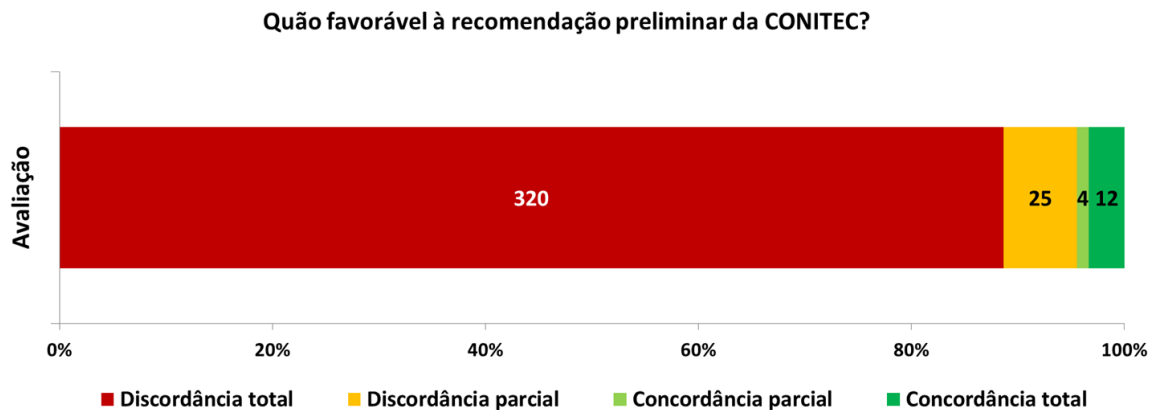


FIGURA 31. NÍVEL DE CONCORDÂNCIA AUTOPREENCHIDO EM RELAÇÃO À RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Foram recebidas 345 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 :

“[...] É importante novas opções de tratamento, pois a doença pode ter diferentes evoluções e comportamento e a droga em questão tem mecanismo de ação diferente das demais, sendo uma opção de tratamento eficaz e segura.”

“[...] A falha terapêutica às medicações de primeira linha nem sempre indicam a migração para opções imunossupressores mais agressivas, como o natalizumabe ou fingolimode. Esse perfil de paciente, não raro, será o principal beneficiado por essa opção intermediária.”

“[...] Deve-se ressaltar que o perfil de tolerabilidade e segurança é muito positivo se comparado ao fingolimode e natalizumabe. Ademais, importante ressaltar que de acordo com a estratificação da atividade da doença, o paciente pode ser direcionado para medicamentos com perfil para moderada atividade como o fumarato de dimetila, ao invés de incorrer nos riscos inerentes ao fingolimode e natalizumabe.”

Foram recebidas 16 opiniões favoráveis à recomendação inicial da Conitec. Contudo, ao se avaliar o teor de seus motivos, observa-se que eram opiniões desfavoráveis à recomendação preliminar da Conitec. Essas contribuições podem ser representadas pelas seguintes unidades de significado:

“Medicação eficaz , com menor risco que o fingolimoid , poucos efeitos colaterais, ótima aderência.”



“é interessante a entrada de outras opções para tratamento de uma doença tão avassaladora”

9.2 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 1.452 contribuições recebidas de experiência ou opinião, os estados de São Paulo (n= 726), Rio de Janeiro (n= 248) e Minas Gerais (n = 76) contemplaram as principais origens geográficas das contribuições, conforme ilustrado na Figura 32.

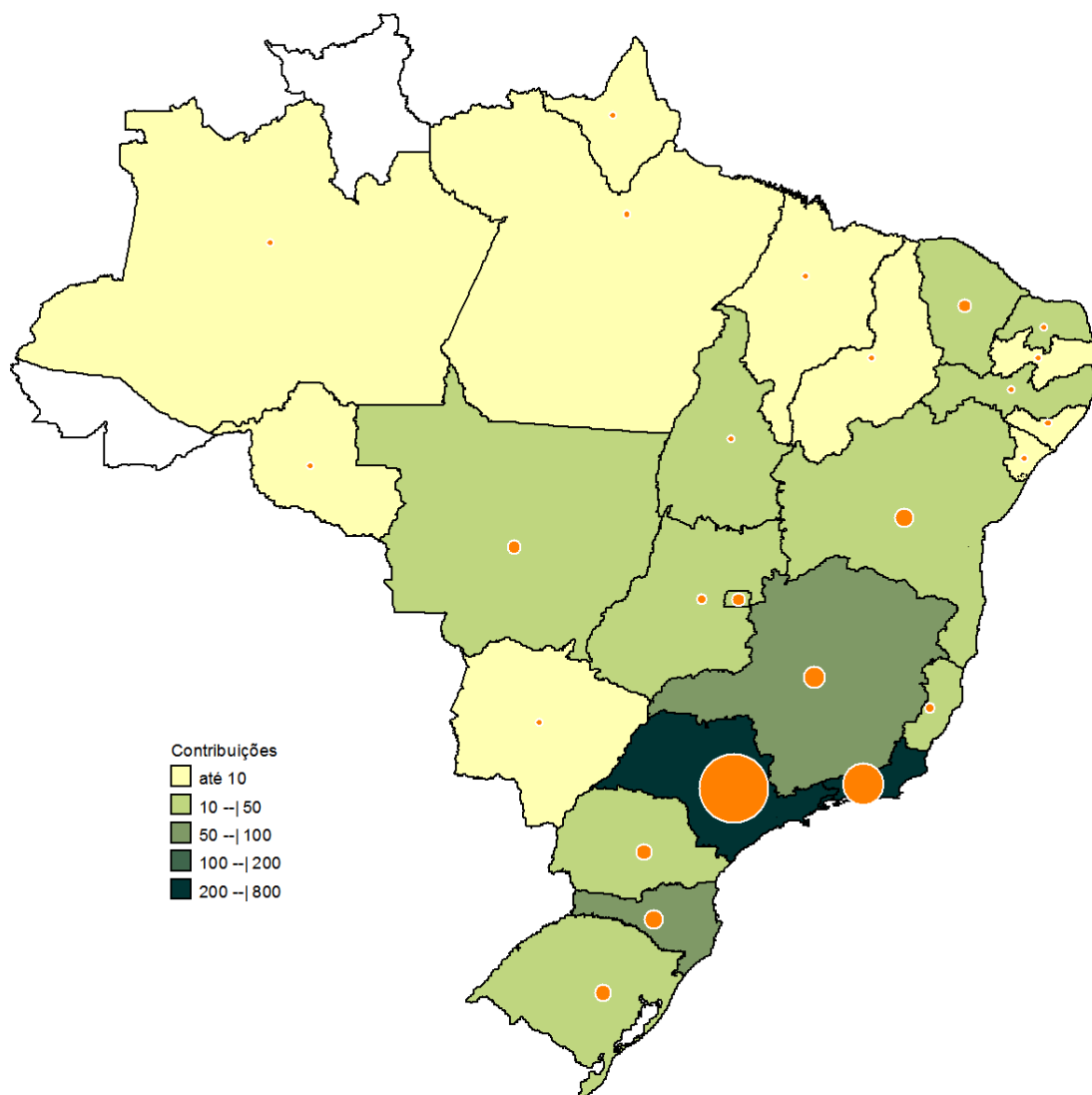


FIGURA 32. CONTRIBUIÇÕES DE OPINIÃO OU EXPERIÊNCIA DE ACORDO COM A ORIGEM GEOGRÁFICA (N = 1.452)

Ainda em relação à origem das contribuições, familiar, amigo ou cuidador de paciente (n= 689) contemplaram a maioria das contribuições, seguidos de paciente (n= 460) e interessado no tema (n = 210), conforme ilustrado na Figura 33.

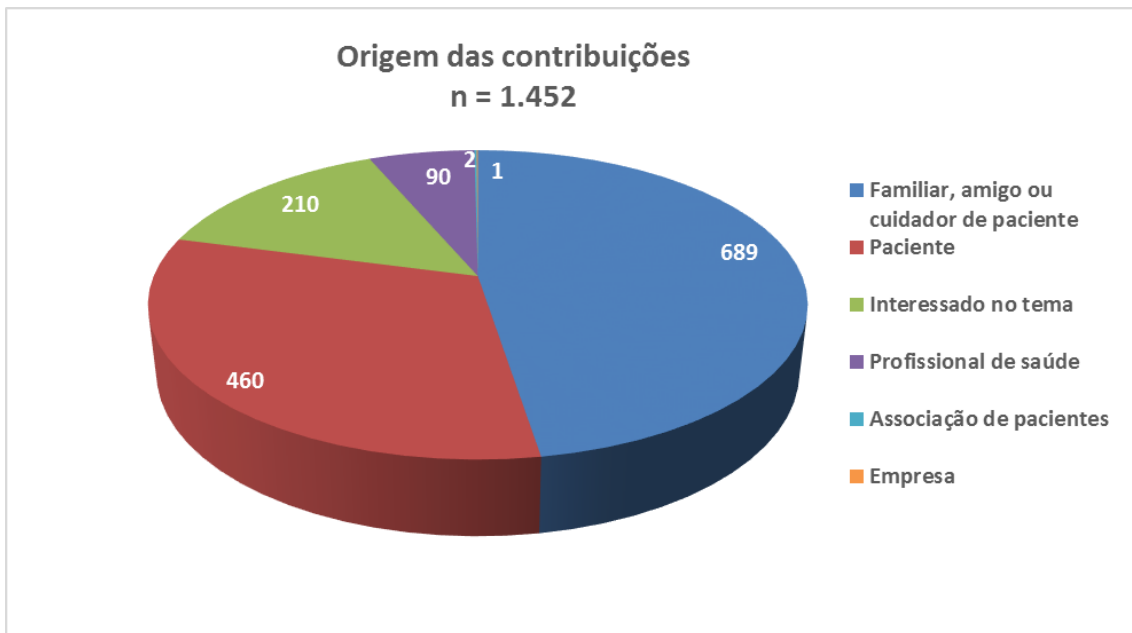


FIGURA 33. CONTRIBUIÇÕES DE OPINIÃO OU EXPERIÊNCIA DE ACORDO COM A ORIGEM CATEGÓRICA (N = 1.452)

– **Experiência profissional**

Foram identificadas 39 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:

Fumarato de dimetila:

Efetividade

“Não presenciei até o presente novos surtos em pacientes já com oito meses de acompanhamento clínico.”

“Melhora da qualidade de vida do paciente mantendo-o capaz para a vida laborativa durante o tratamento.Sem intercorrências hospitalares .Com bom controle de evolução da doença”

“excelente controle dos surtos, efeitos colaterais leves e transitórios”

Perfil de efeitos adversos

“excelente controle dos surtos, efeitos colaterais leves e transitórios”



“Efeitos colaterais pouco significativos.”

“Baixo perfil de efeitos adversos sistêmicos graves”

Forma de administração e armazenamento

“Comodidade na administração por ser via oral”

“Uso oral, armazenamento em temperatura ambiente, boa tolerância e aderência.”

“Pacientes aliviados por não precisarem injetar-se mais e portanto maior aderência ao tratamento”

Fingolimode

Efetividade

“[...] maior eficácia e redução mais significativas nas taxas de surto e progressão da doença”

“potência relativa superior à teriflunomida, às betainterferonas e ao glatirâmer; redução significativa da taxa de surtos, da progressão da incapacidade e das lesões ativas vistas à imagem por ressonância magnética do encéfalo.”

Forma de administração

“Fingolimode é muito bom para conter surtos e novas lesões, além de ser oral”

Betainterferonas e glatirâmer

Efetividade

“alguma eficácia em pacientes com baixa atividade de doença”

“[...] continua com seus espaços iniciais, muitos pacientes não precisaram de progressão, continua nas primeiras linhas”

Segurança

“segurança de longo prazo”

“sem efeitos colaterais que ameacam a vida”

Natalizumabe

Efetividade



“[...] maior eficácia e redução mais significativas nas taxas de surto e progressão da doença”

Outras terapias

Teriflunomida:

“comodidade posológica, 1 cp VO/dia, poucos eventos adversos.”

Alentuzumabe:

“alta eficácia e posologia cômoda”;

Ocrelizumabe:

“eficácia, segurança e efeitos colaterais.”;

Transplante de Células Tronco:

“altamente eficaz quando viável”;

Plasmaferese:

“Contensão insatisfatória do agravo agudo dos surtos de esclerose múltipla com a combinação da pulsoterapia de corticosteróides com a plasmaferese.”

Corticoides (pulsoterapia):

“acabaram com o surto e houve recuperação parcial da visão”

Negativa

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

Fumarato de dimetila

Perfil de efeitos adversos

“Só um rash cutâneo que é controlável com AAS e não incomoda em nada o paciente perto dos efeitos colaterais de outras drogas.”

“Sintomas gastrintestinais e surtos de rubores de fogachos de calores com tonturas e sudorese transitórios. Todos toleráveis.”

“Fumarato de metila necessita de cuidados na monitorização de hemograma e contagem de linfócitos.”



“Efeitos colaterais leves como diarreia e rash cutâneo na primeira semana”

Fingolimode

Efeitos adversos

“bradicardia, infecções, edema macular”

“com frequência observamos leucopenia”

“[...] linfopenia importante em poucos pacientes”

Betainterferonas e glatirâmer

Falha

“[...] baixa capacidade de controle da doença”

Eventos adversos

“hepatopatia, reações alérgicas, lesões no local de aplicação, depressão, infecções recorrentes [...]”

“[...] maior incidência de sintomas flu-like e maiores taxas de abandono de tratamento”

“[...] sintomas flu-like que algumas vezes foram motivo de troca de medicação por persistência dos sintomas [...] lipodistrofia em poucos pacientes.

Natalizumabe

Segurança

“alto risco para complicações em longo prazo em pacientes com sorologia positiva para vírus JC (risco para leucoencefalopatia multifocal progressiva)”

Outras terapias

Teriflunomida:

“Eficácia baixa, semelhante aos interferons, transtorno gastrointestinal, queda cabelo”



“Medicação classe X para gestação”

Alentuzumabe:

“tireoidopatias; síndrome de Goodpasture; púrpura trombocitopênica idiopática.”

Ocrelizumabe:

“Acesso [falta de]”;

Transplante de Células Tronco:

“mortalidade elevada”;

Plasmaferese:

“Risco elevado de vida e de complicações pela plasmaferese, risco de trombose, risco de trombose, complicações hemodinâmicas, distúrbio de coagulação”;

Corticoides (pulsoterapia):

“palpitações, taquicardia, náuseas, dispepsias, rubores, tonturas, desconfortos torácicos”

– **Experiência pessoal**

Foram identificadas 245 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:

Fumarato de dimetila

Efetividade

“Após 1 mês de uso, voltei a realizar caminhadas sem precisar parar muitas vezes, e consegui voltar a estudar, o que antes era quase impossível, devido as dificuldades motoras e cognitivas.”

“1 ano e 5 meses fazendo uso do medicamento e sem nenhum sintoma da Esclerose Múltipla e sem nenhum novo surto [...]”



“Retorno da sensibilidade nos membros inferiores, que apresentavam parestesia após um surto. Redução das manchas constantes na medula e encéfalo, repetindo a RM após uso do medicamento. Melhora na alteração do humor, redução na fadiga, redução de espasmos e principalmente nas dores.”

Perfil de eventos adversos

“Os efeitos [colaterais] são o mínimo possível, minha angustia com o tratamento da doença e desejo de abandono do tratamento acabou. Após algum tempo de uso, meu médico solicitou exames de sangue e todos estavam perfeitos.”

“[...] boa adesão e sem efeitos colaterais de relevância [...]”

“Medicamento não possui quaisquer efeitos colaterais na maioria das vezes, e quando tem, são muito pequenos que não atrapalham meu dia-a-dia [1 ano e 5 meses fazendo uso do medicamento].”

Forma de administração e armazenamento

“[...] não precisar ser aplicado por meio de injeção, já que ele é comprimido.”

“O fato de ser cápsula facilita a vida dos portadores de EM que ainda tem vida ativa e trabalham. Evitando idas frequentes ao hospital para tomadas de medicamento e a facilidade de transporte.”

“ [...] facilidade de carregar as cápsulas a qualquer ambiente. Sabe-se da dificuldade para aplicação. Se a pessoa para precisar viajar ou mesmo se apresentar alta carga horária de trabalho ou de ensino fica refém a toda dificuldade de armazenamento para aplicação em horários regulares da medicação”

Fingolimode

Efetividade

“Dois anos sem surtos”

“Melhora da disposição. Não ter efeitos adversos que causam aumento da incapacidade. E não ser injetável.”

“Não tive recidivas ao utilizar a medicação.”

Betainterferonas e glatirâmer



Efetividade

“Não tenho efeitos da doença desde o início da administração do medicamento”

“Dois anos sem surtos”

“Redução quase total dos surtos, por aproximadamente 08 anos.”

Natalizumabe

Efetividade

“Só o natalizumabe foi bom pra mim não me deixando entrar em surto.”

“Com o uso do Natalizumab desde 2013, eu não tive mais nenhum surto.”

“O Natalizumab foi o único que surtiu bom efeito com relação a Esclerose Múltipla, visto que desde que comecei a tomá-lo, eu não tive mais nenhum surto.”

Outras terapias

Teriflunomida:

“Redução dos sintomas e dos surtos causados pela Esclerose múltipla.”

Corticoides (pulsoterapia):

“Diminuiu os efeitos que o surto me causou. Por exemplo, diminuição das dor, diminuição das dormência, recuperação da visão plena, recuperação da força.”

Negativa

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

Fumarato de dimetila

Eventos adversos

“não me adaptei devido à alergia”

“O calor e o rubor na face no início do tratamento foi totalmente suportável e passageiro.”



“[...] em alguns momentos no decorrer do tratamento e dor de estômago de administrado em jejum.”

“Ele afeta o estômago então é preciso ter cuidado no momento de ingerir o produto, utilizando simultaneamente alimentos que auxiliam na absorção do produto.”

Fingolimode

Eventos adversos

“Primeira dose do tratamento deve ser monitorada;- Aparecimento de pequeno edema na mácula do olho direito, o que levou à decisão da mudança da medicação pelo médico.”

“apresentei episódios de taquicardia com o uso, por esse motivo tive que parar.”

“Aumento das bilirrubinas, marchas na pele (rosto) e esofagite”

Betainterferonas e glatirâmer

Falha

“Acetato de glatiramer e beta interferon continuei tendo surto.”

“Com o tempo de uso perderam a eficácia.”

“Com o uso do betainterferona não impediu que eu tivesse os sintomas”

Eventos adversos

“Após 4 anos usando [...] toda semana, já estou com hematomas e sensibilidade nas pernas, nadegas e braços, onde revezo a aplicação. Após a aplicação não sou ninguém durante 24hs próstada, com febre, dores pelo corpo.”

“Não conhecia dormir e nos dias seguintes à aplicação sentia muita dor no corpo, influenciando nas atividades no dia-a-dia e consequentemente na minha qualidade de vida”

“Dores por todo corpo, febre diária, descamação da pele do corpo, dores nas articulações, estado semi- vegetativo”

Forma de administração e armazenamento



“[...] picadas 3x por semana, estado quase vegetativo.”

“Estou cansada de usar injeções e acredito que um medicamento em comprimido seria muito melhor.”

“Difícil a logística de conservação e transporte e consideráveis reações alérgicas”

Natalizumabe

Segurança

“[...] meu teste de jc veio positivo, tive q parar, agora estou sem medicação”

“Se o vírus JC der positivo, eu tenho que mudar de medicação.”

Outras terapias

Teriflunomida:

“não controlou as crises”

“Continuei sentido todos os sintomas da escleros, como fadiga, alteração de sensibilidade. Não funcionou comigo.”

Corticoides (pulsoterapia):

“Agitação, amargo na boca, sonolência excessiva.”

– 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 34.

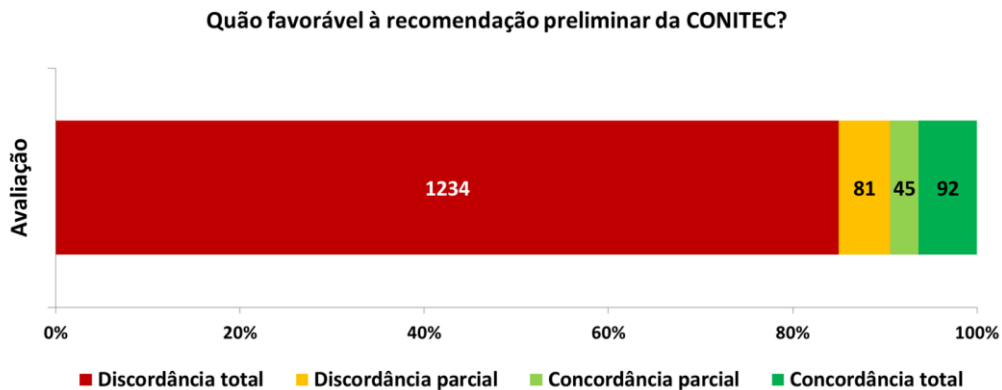


FIGURA 34. NÍVEL DE CONCORDÂNCIA AUTOPREENCHIDO EM RELAÇÃO À RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Foram recebidas 1.315 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 :

“Entendo que nós pacientes com Esclerose Múltipla devemos ter o máximo de opções de medicamentos para nosso tratamento devido a se tratar de uma doença complexa na qual cada paciente reage de uma forma ao tratamento e medicamento que lhe é indicado pelos médicos.”

“A decisão protege o mercado de laboratórios com medicamentos menos eficiente rés e com mais efeitos colaterais, a revelia do direito a qualidade de vida de nós, portadores de EM. O dimetil-fumerato é um medicamento de maior eficiência, sem problemas para uso e armazenamento e com efeitos colaterais mínimos [...]”

“Verifica-se em estudos, contudo, uma eficácia comparável entre os 2 fármacos, com superioridade de eficácia, e custo menor, em relação à plataforma básica: acetato de glatirâmer e betainterferonas. A recomendação não fez referência, inclusive, aos aspectos pertinentes à teriflunomida, que tem perfil de eficácia inferior tanto ao DMF, quando ao fingolimode”

Foram recebidas 137 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:

“Sou portador de Esclerose múltipla e a 1 ano e 6 meses venho fazendo o tratamento com fumarato de dimetila e minha doença está parada, nunca mais tive crises e nada relacionado a doença.”



“[...] é um tratamento menos invasivo, menos agressivo fisicamente e emocionalmente para o paciente e para família que convive com o paciente.”

“Medicamento apresenta muitos efeitos colaterais. E não é recomendado pelo meu neurologista.”

“[...] como relata elevado grau de incerteza quanto a sua superioridade em relação aos imunomoduladores (beta interferonas e acetado de glatirâmer) como também alto impacto financeiro, entendo que devo concordar com a posição da CONITEC”

“Acredito no embasamento do CONITEC”

9.3 Avaliação global das contribuições

Após apreciação das contribuições encaminhadas pela Consulta Pública, sobretudo, em relação às evidências de efetividade, segurança e novos dados de custo-efetividade, a Conitec entendeu que houve argumentação suficiente para alterar sua recomendação inicial.



10. DELIBERAÇÃO FINAL

Os membros da CONITEC presentes na 56ª reunião do plenário do dia 08/06/2017 deliberaram por unanimidade recomendar a incorporação do fumarato de dimetila no tratamento da esclerose múltipla remitente recorrente após falha com betainterferona ou glatirâmer, conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde.

Foi assinado o Registro de Deliberação nº 268/2017.

11. DECISÃO

PORTARIA Nº 39, DE 31 DE AGOSTO DE 2017

Torna pública a decisão de incorporar o fumarato de dimetila no tratamento da esclerose múltipla remitente-recorrente após falha com betainterferona ou glatirâmer, conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde, 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 fumarato de dimetila no tratamento da esclerose múltipla remitente-recorrente após falha com betainterferona ou glatirâmer, conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

Art. 2º Conforme determina o art. 25 do Decreto 7.646/2011, o prazo máximo para efetivar a oferta ao SUS é de cento e oitenta dias.

Art. 3º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico <http://conitec.saude.gov>

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

MARCO ANTONIO DE ARAUJO FIREMAN

Publicada no DOU Nº 170, segunda-feira, 4 de setembro de 2017, seção 1, pág. 52



REFERÊNCIAS

1. Goldenberg MM (2012) Multiple Sclerosis Review. *Pharm Ther* 37:175–184.
2. Weiner HL (2004) Multiple sclerosis is an inflammatory T-cell-mediated autoimmune disease. *Arch Neurol* 61:1613–5. doi: 10.1001/archneur.61.10.1613
3. Multiple Sclerosis International Federation (2015) Multiple Sclerosis.
4. Grytten N, Aarseth JH, Espeset K, et al. (2012) Health-related quality of life and disease-modifying treatment behaviour in relapsing-remitting multiple sclerosis--a multicentre cohort study. *Acta Neurol Scand Suppl* 51–7. doi: 10.1111/ane.12033
5. Litzinger MHJ, Litzinger M (2009) Multiple Sclerosis: A Therapeutic Overview. *US Pharm* 34:HS3-HS9.
6. Leray E, Moreau T, Fromont A, Edan G (2015) Epidemiology of multiple sclerosis. *Rev Neurol (Paris)* 172:3–13. doi: 10.1016/j.neurol.2015.10.006
7. Fragoso YD, Peres M (2007) Prevalence of multiple sclerosis in the city of Santos, SP. *Rev Bras Epidemiol*. doi: 10.1590/S1415-790X2007000400005
8. Callegaro D, Goldbaum M, Morais L, et al. (2001) The prevalence of multiple sclerosis in the city of São Paulo, Brazil, 1997. *Acta Neurol Scand* 104:208–213. doi: 372 [pii]
9. Burness CB, Deeks ED (2014) Dimethyl fumarate: a review of its use in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *CNS Drugs* 28:373–87. doi: 10.1007/s40263-014-0155-5
10. Goldenberg MM (2012) Multiple Sclerosis Review. *Pharm Ther* 37:175–184.
11. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde (2015) Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Esclerose Múltipla. 1–27.
12. Kurtzke JF (1983) Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 33:1444–52.
13. Zwibel HL, Smrtka J (2011) Improving quality of life in multiple sclerosis: an unmet need. *Am J Manag Care* 17 Suppl 5:S139-45.
14. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, et al. (2014) Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology* 83:278–86. doi: 10.1212/WNL.0000000000000560
15. Polman CH, Reingold SC, Edan G, et al. (2005) Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the “McDonald Criteria”. *Ann Neurol* 58:840–6. doi: 10.1002/ana.20703
16. Khan O, Rieckmann P, Boyko A, et al. (2013) Three times weekly glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Ann Neurol* 73:705–13. doi: 10.1002/ana.23938
17. Dalton CM, Miszkiel KA, Barker GJ, et al. (2004) Effect of natalizumab on conversion of gadolinium enhancing lesions to T1 hypointense lesions in relapsing multiple sclerosis. *J Neurol* 251:407–13. doi: 10.1007/s00415-004-0332-4
18. Dörr J, Paul F (2015) The transition from first-line to second-line therapy in multiple sclerosis. *Curr Treat Options Neurol* 17:354. doi: 10.1007/s11940-015-0354-5
19. Linker RA, Haghikia A (2016) Dimethyl fumarate in multiple sclerosis: latest developments, evidence and place in therapy. *Ther Adv Chronic Dis* 7:198–207. doi:



- 10.1177/2040622316653307
20. Bompreszi R (2015) Dimethyl fumarate in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: an overview. *Ther Adv Neurol Disord* 8:20–30. doi: 10.1177/1756285614564152
 21. Biogen Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda (2016) Tecfidera. Bula do medicamento.
 22. Seth S (2016) Biogen's MS Drug Faces Patent Challenge (BIIB). In: Investopedia. <http://www.investopedia.com/news/biogens-ms-drug-faces-patent-challenge-biib/>.
 23. G G, D R (2006) Diretrizes para utilização de literatura médica: fundamentos para a prática clínica da medicina baseada em evidências. Artmed, Porto Alegre
 24. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, et al. (2007) Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol* 7:10. doi: 10.1186/1471-2288-7-10
 25. Brasil (2011) Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos. Ministério da Saúde, Brasília
 26. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia (2014) Diretrizes metodológicas: Sistema GRADE – Manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde. Ministério da Saúde, Brasília
 27. Hutchinson M, Fox RJ, Havrdova E, et al. (2014) Efficacy and safety of BG-12 (dimethyl fumarate) and other disease-modifying therapies for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: a systematic review and mixed treatment comparison. *Curr Med Res Opin* 30:613–27. doi: 10.1185/03007995.2013.863755
 28. Xu Z, Zhang F, Sun F, et al. (2015) Dimethyl fumarate for multiple sclerosis. *Cochrane database Syst Rev* 4:CD011076. doi: 10.1002/14651858.CD011076.pub2
 29. Fox RJ, Miller DH, Phillips JT, et al. (2012) Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 367:1087–97. doi: 10.1056/NEJMoa1206328
 30. Hutchinson M, Fox RJ, Miller DH, et al. (2013) Clinical efficacy of BG-12 (dimethyl fumarate) in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: subgroup analyses of the CONFIRM study. *J Neurol* 260:2286–96. doi: 10.1007/s00415-013-6968-1
 31. Kita M, Fox RJ, Phillips JT, et al. (2014) Effects of BG-12 (dimethyl fumarate) on health-related quality of life in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: findings from the CONFIRM study. *Mult Scler* 20:253–7. doi: 10.1177/1352458513507818
 32. Miller DH, Fox RJ, Phillips JT, et al. (2015) Effects of delayed-release dimethyl fumarate on MRI measures in the phase 3 CONFIRM study. *Neurology* 84:1145–52. doi: 10.1212/WNL.0000000000001360
 33. Boster A, Nicholas J, Wu N, et al. (2017) Comparative Effectiveness Research of Disease-Modifying Therapies for the Management of Multiple Sclerosis: Analysis of a Large Health Insurance Claims Database. *Neurol Ther*. doi: 10.1007/s40120-017-0064-x
 34. Boster A, Nicholas J, Wu N, et al. (2016) Annual relapse rates in multiple sclerosis patients treated with different disease-modify therapies - findings from a real world setting. In: 32nd Congr. Eur. Comm. Treat. Res. Mult. Scler. London, p EP1481



35. Saida T, Yamamura T, Kondo T, et al. (2016) Placebo-controlled Phase 3 study of delayed-release dimethyl fumarate in patients with relapsing multiple sclerosis from Asia-Pacific and other countries. In: 32nd Congr. Eur. Comm. Treat. Res. Mult. Scler. London, p P607
36. Tramacere I, Del Giovane C, Salanti G, et al. (2015) Immunomodulators and immunosuppressants for relapsing-remitting multiple sclerosis: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. doi: 10.1002/14651858.CD011381.pub2
37. Fogarty E, Schmitz S, Tubridy N, et al. (2016) Comparative efficacy of disease-modifying therapies for patients with relapsing remitting multiple sclerosis: Systematic review and network meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord* 9:23–30. doi: 10.1016/j.msard.2016.06.001
38. Deniz B (2015) Author's Response to Letter to the Editor. *Curr Med Res Opin* 31:53–55. doi: 10.1185/03007995.2014.971360
39. Nixon R, Capkun-Niggli G, Bergvall N, Dias S (2015) Re: Hutchinson M, Fox RJ, Havrdova E, et al. Efficacy and safety of BG-12 (dimethyl fumarate) and other disease modifying therapies for the treatment of relapsing–remitting multiple sclerosis: a systematic review and mixed treatment comparison. *Curr Med R. Curr Med Res Opin* 31:51–52. doi: 10.1185/03007995.2014.971359
40. Boster A, Nicholas J, Wu N, et al. (2017) Comparative Effectiveness Research of Disease-Modifying Therapies for the Management of Multiple Sclerosis: Analysis of a Large Health Insurance Claims Database. *Neurol Ther*. doi: 10.1007/s40120-017-0064-x
41. Roskell NS, Zimovetz EA, Rycroft CE, et al. (2012) Annualized relapse rate of first-line treatments for multiple sclerosis: a meta-analysis, including indirect comparisons versus fingolimod. *Curr Med Res Opin* 28:767–780. doi: 10.1185/03007995.2012.681637
42. Guyatt GH, Juniper EF, Walter SD, et al. (1998) Interpreting treatment effects in randomised trials. *BMJ* 316:690–93.
43. Lavery AM, Verhey LH, Waldman AT (2014) Outcome Measures in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: Capturing Disability and Disease Progression in Clinical Trials. *Mult Scler Int* 2014:1–13. doi: 10.1155/2014/262350
44. Gold R, Giovannoni G, Phillips JT, et al. (2016) Sustained Effect of Delayed-Release Dimethyl Fumarate in Newly Diagnosed Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: 6-Year Interim Results From an Extension of the DEFINE and CONFIRM Studies. *Neurol Ther* 5:45–57. doi: 10.1007/s40120-016-0042-8
45. Montalban X, Comi G, Antel J, et al. (2015) Long-term results from a phase 2 extension study of fingolimod at high and approved dose in relapsing multiple sclerosis. *J Neurol* 262:2627–2634. doi: 10.1007/s00415-015-7834-0
46. Brooks M (2016) Third Case of PML With Fingolimod (Gilenya) in MS. *Medscape Med. News*
47. Gyang T V, Hamel J, Goodman AD, et al. (2016) Fingolimod-associated PML in a patient with prior immunosuppression. *Neurology* 86:1843–5. doi: 10.1212/WNL.0000000000002654
48. Jeffrey S (2013) FDA Investigating a Case of PML With Gilenya. *Medscape Med. News*
49. Jeffrey S (2012) PML Reported in MS Patient on Fingolimod. *Medscape Med. News*



50. Giovannoni G (2015) ClinicSpeak: Natalizumab PML Risk Update. In: Barts MS Blog. <http://multiple-sclerosis-research.blogspot.com/2015/12/clinicspeak-natalizumab-pml-risk-update.html>.
51. Gagne Brosseau M-S, Stobbe G, Wundes A (2016) Natalizumab-related PML 2 weeks after negative anti-JCV antibody assay. *Neurology* 86:484–486. doi: 10.1212/WNL.0000000000002330
52. Gold R, Kappos L, Arnold DL, et al. (2012) Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 367:1098–107. doi: 10.1056/NEJMoa1114287
53. Pokorski RJ (1997) Long-term survival experience of patients with multiple sclerosis. *J Insur Med* 29:101–6.
54. Gajofatto A, Bianchi MR, Deotto L, Benedetti MD (2014) Are Natalizumab and Fingolimod Analogous Second-Line Options for the Treatment of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis A Clinical Practice Observational Study. *Eur Neurol* 72:173–180. doi: 10.1159/000361044
55. The Institute for Clinical and Economic Review (ICER) (2017) Disease-Modifying Therapies for Relapsing Remitting and Primary-Progressive Multiple Sclerosis: Effectiveness and Value. 253.
56. Fox RJ, Chan A, Zhang A, et al. (2017) Comparative effectiveness using a matching-adjusted indirect comparison between delayed-release dimethyl fumarate and fingolimod for the treatment of multiple sclerosis. *Curr Med Res Opin* 33:175–183. doi: 10.1080/03007995.2016.1248380
57. Coretti S, Ruggeri M, McNamee P (2014) The minimum clinically important difference for EQ-5D index: a critical review. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 14:221–233. doi: 10.1586/14737167.2014.894462
58. Le QA, Doctor JN, Zoellner LA, Feeny NC (2013) Minimal clinically important differences for the EQ-5D and QWB-SA in Post-traumatic Stress Disorder (PTSD): results from a Doubly Randomized Preference Trial (DRPT). *Health Qual Life Outcomes* 11:59. doi: 10.1186/1477-7525-11-59
59. Pickard AS, Neary MP, Cella D (2007) Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. *Health Qual Life Outcomes* 5:70. doi: 10.1186/1477-7525-5-70
60. Lee BB, King MT, Simpson JM, et al. (2008) Validity, Responsiveness, and Minimal Important Difference for the SF-6D Health Utility Scale in a Spinal Cord Injured Population. *Value Heal* 11:680–688. doi: 10.1111/j.1524-4733.2007.00311.x
61. Kim S-K, Kim S-H, Jo M-W, Lee S (2015) Estimation of minimally important differences in the EQ-5D and SF-6D indices and their utility in stroke. *Health Qual Life Outcomes* 13:32. doi: 10.1186/s12955-015-0227-3
62. Parker SL, Adogwa O, Paul AR, et al. (2011) Utility of minimum clinically important difference in assessing pain, disability, and health state after transforaminal lumbar interbody fusion for degenerative lumbar spondylolisthesis. *J Neurosurg Spine* 14:598–604. doi: 10.3171/2010.12.SPINE10472
63. Walters SJ, Brazier JE (2005) Comparison of the minimally important difference for two health state utility measures: EQ-5D and SF-6D. *Qual Life Res* 14:1523–32.



64. Boster A, Nicholas J, Wu N, et al. (2017) Comparative Effectiveness Research of Disease-Modifying Therapies for the Management of Multiple Sclerosis: Analysis of a Large Health Insurance Claims Database. *Neurol Ther* 6:91–102. doi: 10.1007/s40120-017-0064-x
65. Ontaneda D, Vollmer B, Sillau S, et al. (2016) Comparative Efficacy and Discontinuation of Fingolimod and Dimethyl Fumarate in Two Large Academic Medical Centers (P3.109). *Neurology* 86:P3.109.

ANEXO A – Detalhamento de eventos adversos dos comparadores da análise

Fumarato de dimetila	Frequência	Custo	Custo Total
Dor abdominal	18%	R\$ 44,55	R\$ 8,02
Diarreia	14%	R\$ 38,87	R\$ 5,44
Náusea	12%	R\$ 53,12	R\$ 6,37
Rubor	40%	R\$ 10,00	R\$ 4,00
TOTAL- Eventos adversos			R\$ 23,83
Fingolimode	Frequência	Custo	Custo Total
<i>Influenza</i>	11,40%	R\$ 18,65	R\$ 2,13
Sinusite	10,90%	R\$ 132,07	R\$ 14,40
Cefaleia	24,50%	R\$ 59,18	R\$ 14,50
Diarreia	12,60%	R\$ 38,87	R\$ 4,90
Dor nas costas	10%	R\$ 33,18	R\$ 3,32
Elevação de enzimas hepáticas	15,20%	R\$ 57,24	R\$ 8,70
Tosse	12,30%	R\$ 19,59	R\$ 2,41
TOTAL- Eventos adversos			R\$ 50,34
Natalizumabe	Frequência	Custo	Custo Total
Cefaleia	38,0%	R\$ 59,18	R\$ 22,49
Fadiga	24,0%	R\$ 29,60	R\$ 7,10
Artralgia	19,0%	R\$ 36,08	R\$ 6,86
Infecção do trato urinário	21,0%	R\$ 80,22	R\$ 16,85
Infecção do trato respiratório inferior	17,0%	R\$ 349,32	R\$ 59,38
Gastroenterite	11,0%	R\$ 38,61	R\$ 4,25
Depressão	19,0%	R\$ 66,05	R\$ 12,55
Dor nas extremidades	16,0%	R\$ 36,08	R\$ 5,77
Desconforto abdominal	11,0%	R\$ 44,55	R\$ 4,90
Diarreia	10,0%	R\$ 38,87	R\$ 3,89
<i>Rash</i>	12,0%	R\$ 30,62	R\$ 3,67
Leucoencefalomiopatia multifocal progressiva	0,1%	R\$ 4.866,36	R\$ 4,87
TOTAL- Eventos adversos			R\$ 152,57

Fonte: Biogen Brasil, 2017

Leucoencefalomiopatia multifocal progressiva	Frequência	Quantidade	Custo unitário	Custo Total	Fonte	Código
Hospitalização	100%	1	R\$ 1.097,99	R\$ 1.097,99	TABNET, 2013	03.03.04.02 2-0
Consulta médica	100%	1	R\$ 10,00	R\$ 10,00	SIGTAP 06/2014	03.01.01.00 7-2
TC crânio	100%	1	R\$ 97,44	R\$ 97,44	SIGTAP 06/2014	02.06.01.00 7-9
RNM crânio	100%	1	R\$ 268,75	R\$ 268,75	SIGTAP 06/2014	02.07.01.00 6-4
Punção líquor	100%	1	R\$ 7,04	R\$ 7,04	SIGTAP 06/2014	02.01.01.06 3-1
Exame líquor - contagem específica de células	100%	1	R\$ 1,89	R\$ 1,89	SIGTAP 06/2014	02.02.09.00 5-1
Exame líquor - contagem global de células	100%	1	R\$ 1,89	R\$ 1,89	SIGTAP 06/2014	02.02.09.00 6-0
Exame líquor - eletroforese proteínas	100%	1	R\$ 5,23	R\$ 5,23	SIGTAP 06/2014	02.02.09.01 5-9
Exame líquor - pesquisa de caracteres físicos	100%	1	R\$ 1,89	R\$ 1,89	SIGTAP 06/2014	02.02.09.02 3-0
Biópsia estereotáxica	100%	1	R\$ 3.267,44	R\$ 3.267,44	TABNET, 2013	02.01.01.05 3-4
Exame anatomopatológico	100%	1	R\$ 24,00	R\$ 24,00	SIGTAP 06/2014	02.03.02.00 3-0
Prednisolona 60mg/dia	100%	90	R\$ 0,92	R\$ 82,80	CMED, PF 18%	5077467011 19119
TOTAL				R\$ 4.866,36		

Fonte: Biogen Brasil, 2017

Anexo B – Distribuições utilizadas nos parâmetros principais do modelo

Nome	Tipo	Descrição	Média	Desvio padrão
dist_estados_inicias_edss	Dirchlet	Distribuição para os estados de EDSS iniciais no modelo	List(5;8;34;23;21;9)	
dist_idade	Normal	Distribuição para média de idade de pacientes no início do modelo	37,8	9,2
dist_rr_surto_TEC	LogNormal	Distribuição para risco relativo de surto com TECFIDERA® (fumarato de dimetila)	ln(0,53)	0,2
dist_rr_progressao_TEC	LogNormal	Distribuição para risco relativo de progressão da doença com TECFIDERA® (fumarato de dimetila)	ln(0,64)	0,3
dist_rr_surto_GIL	LogNormal	Distribuição para risco relativo de surto com FIN	ln(0,45)	0,2
dist_rr_progressao_GIL	LogNormal	Distribuição para risco relativo de progressão da doença com FIN	ln(0,81)	0,3
dist_rr_surto_TYS	LogNormal	Distribuição para risco relativo de surto com NTZ	ln(0,34)	0,2
dist_rr_progressao_TYS	LogNormal	Distribuição para risco relativo de progressão da doença com NTZ	ln(0,6)	0,3

Fonte: Biogen Brasil, 2017