

Acetato de Glatirâmer 40mg no tratamento da esclerose múltipla remitente recorrente

Nº 418

Dezembro/2018



medicamento

RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO



MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS
DEPARTAMENTO DE GESTÃO E INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE
COORDENAÇÃO DE AVALIAÇÃO E MONITORAMENTO DE TECNOLOGIAS

Acetato de Glatirâmer 40mg no tratamento da esclerose múltipla remitente recorrente

Brasília – DF
(2018)



2018 Ministério da Saúde.

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde

Coordenação de Avaliação e Monitoramento de Tecnologias

Esplanada dos Ministérios, bloco G, Edifício Sede, 8º andar.

CEP: 70058-900 – Brasília/DF

Tel: (61) 3315-3466

Site: <http://conitec.gov.br/>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração

COORDENAÇÃO DE AVALIAÇÃO E MONITORAMENTO DE TECNOLOGIAS – CAMT/DGITS/SCTIE/MS

Supervisão

Ivan Ricardo Zimmermann - DIRETOR SUBSTITUTO DO DGITS/SCTIE/MS



LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1: FORMAS CLÍNICAS DE ESCLEROSE MÚLTIPLA.....	9
FIGURA 2: TRATAMENTO PARA EMRR PRECONIZADO NO ATUAL PCDT 2018.....	11
FIGURA 3: MÉDIA DE ARR DOS PACIENTES TRATADOS COM ACETATO DE GLATIRÂMÉR 40MG/ML.....	19
FIGURA 4: IMPACTO ORÇAMENTÁRIO EM 5 ANOS CALCULADO PELO DEMANDANTE.....	22
FIGURA 5: NOVO IMPACTO ORÇAMENTÁRIO EM 5 ANOS CALCULADO PELO DEMANDANTE... ..	29

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1: APRESENTAÇÃO DE PREÇOS DISPONÍVEIS PARA A TECNOLOGIA.....	13
QUADRO 2: ESTUDOS APRESENTADOS PELO DEMANDANTE E CONSIDERADOS PELA SECRETARIA EXECUTIVA DA CONITEC.....	15
QUADRO 3: AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS DOS ECR INCLUÍDOS.....	16
QUADRO 4: CARACTERÍSTICAS DA REVISÃO SISTEMÁTICA COM METANÁLISE DE REDE INCLUÍDA NO RELATÓRIO.....	17
QUADRO 5: CARACTERÍSTICAS DO MÉTODO DO ESTUDO DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA ELABORADO PELO DEMANDANTE.....	21
QUADRO 6: MEDICAMENTOS POTENCIAIS PARA TRATAMENTO DE PRIMEIRA OU SEGUNDA LINHA DA ESCLEROSE MÚLTIPLA REMITENTE RECORRENTE.....	24
QUADRO 7: BASES DE DADOS E ESTRATÉGIA DE BUSCA REALIZADA PELO DEMANDANTE.....	39

LISTA DE TABELAS

TABELA 1: PERGUNTA ESTRUTURADA ELABORADA PELO DEMANDANTE.....	14
TABELA 2: CONTRIBUIÇÕES TÉCNICO-CIENTÍFICAS DA CONSULTA PÚBLICA Nº 53 DE ACORDO COM A ORIGEM.....	27
TABELA 3: CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE TODOS OS PARTICIPANTES DA CONSULTA PÚBLICA Nº 53 POR MEIO DO FORMULÁRIO TÉCNICO CIENTÍFICO.....	27
TABELA 4: CONTRIBUIÇÕES DE EXPERIÊNCIA OU OPINIÃO DA CONSULTA PÚBLICA Nº53 DE ACORDO COM A ORIGEM.....	30
TABELA 5: CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE TODOS OS PARTICIPANTES DA CONSULTA PÚBLICA Nº53 POR MEIO DO FORMULÁRIO DE EXPERIÊNCIA OU OPINIÃO.....	30



SUMÁRIO

1.	CONTEXTO	3
2.	APRESENTAÇÃO.....	5
3.	RESUMO EXECUTIVO.....	6
4.	CONDIÇÃO CLÍNICA	8
4.1	Aspectos clínicos e epidemiológicos	8
4.2	Tratamento recomendado	10
5.	A TECNOLOGIA	12
5.1	Descrição	12
5.2	Ficha técnica.....	12
5.3	Preço proposto para incorporação	13
6.	ANÁLISE DA EVIDÊNCIA	14
6.1	Evidências apresentadas pelo demandante.....	14
6.2	Avaliação crítica da demanda	15
6.3	Evidência Clínica	16
6.3.1	Avaliação da qualidade dos estudos	16
6.3.2	Eficácia.....	16
6.4	Avaliação Econômica.....	21
6.5	Análise de Impacto Orçamentário	22
6.6	Avaliação por outras agências de ATS.....	23
6.7	Monitoramento do horizonte tecnológico.....	23
6.8	Implementação	24
6.9	Considerações gerais.....	24
7.	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC	25
8.	CONSULTA PÚBLICA	25
8.1	Contribuições técnico-científicas	26
8.2	Contribuições sobre experiências ou opinião	30
8.3	Avaliação global das contribuições	34
9.	RECOMENDAÇÃO FINAL.....	34
10.	DECISÃO	35
11.	REFERÊNCIAS.....	36
	ANEXO I – BASES DE DADOS E ESTRATÉGIA DE BUSCA REALIZADA PELO DEMANDANTE.....	39
	ANEXO II – FLUXOGRAMA DE SELEÇÃO DOS ESTUDOS REALIZADO PELO DEMANDANTE	40
	ANEXO III – AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA DAS REVISÕES SISTEMÁTICAS INCLUÍDAS NO RELATÓRIO.....	41



1. 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 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 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, está estipulado no decreto nº 7.646/ 2011 o prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.



2. APRESENTAÇÃO

Esse relatório se refere à análise crítica das evidências científicas apresentadas pela empresa Teva Farmacêutica Ltda sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário da incorporação de nova apresentação do medicamento acetato de glatirâmer 40 mg/ml (Copaxone®) para o tratamento da esclerose múltipla remitente recorrente, visando avaliar sua incorporação ao Sistema Único de Saúde (SUS).



3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Acetato de glatirâmer 40 mg/ml (Copaxone®)

Indicação: Tratamento de pacientes adultos com esclerose múltipla remitente recorrente.

Demandante: Teva Farmacêutica Brasil Ltda

Introdução: A esclerose múltipla (EM) é uma doença crônica do sistema nervoso central (SNC), caracterizada por perda de função motora e sensorial, resultante de inflamação imunomediada, desmielinização e subsequentes danos axonais. Caracteriza-se por episódios de disfunção neurológica que podem entrar em remissão ou progredir e por outras condições clínicas como dor, fadiga, depressão e ansiedade. O quadro clínico da doença geralmente se inicia em adultos jovens entre 18 a 55 anos e o pico do primeiro ataque aos 30 anos, sendo 2 a 3 vezes mais frequente em mulheres. Para o manejo da doença no SUS, atualmente há opções terapêuticas com potencial modificador da esclerose múltipla remitente recorrente (EMRR) (com aprovação pela ANVISA), recomendado pelo PCDT vigente: betainterferonas, acetato de glatirâmer 20mg/ml, teriflunomida, fumarato de dimetila, fingolimode e natalizumabe.

Pergunta: O uso do regime de dose do acetato de glatirâmer de 40 mg, três vezes por semana por via subcutânea, para o tratamento da EMRR é eficaz e seguro quando comparado ao placebo ou à dose de 20 mg por via subcutânea usada diariamente?

Evidências científicas: Baseadas em dois ensaios clínicos randomizado (ECR) fase III e metanálise de rede, os resultados demonstraram que não houve diferença nos desfechos de eficácia entre as apresentações de 20 mg/ml e 40 mg/ml de acetato de glatirâmer. Em relação ao desfecho de segurança e eventos adversos, acetato de glatirâmer 40 mg/ml foi bem tolerado, com perfil de segurança já conhecido para a formulação. Além disso, a taxa de eventos adversos foi menor quando comparado à apresentação de 20 mg/ml.

Avaliação econômica: O demandante delineou em sua proposta um estudo de custo-minimização na perspectiva do SUS. O estudo demonstrou que os custos entre as duas apresentações são iguais (R\$ 18.691,20 por ano por paciente).

Avaliação de impacto orçamentário: O impacto orçamentário realizado pelo demandante mostrou que não haverá impacto incremental no total acumulado em 5 anos.

Experiência internacional: As agências NICE/Inglaterra, CADTH/Canadá, SMC/Escócia e PBAC/Austrália recomendam acetato de glatirâmer 40 mg/ml para tratamento de EMRR mediante critérios específicos.

Monitoramento do horizonte tecnológico: Foram localizados quatro medicamentos no horizonte tecnológico para o tratamento de primeira ou segunda linha da EMRR: ocrelizumabe, alentuzumabe, ublituximabe e cladribine.

Recomendação preliminar da CONITEC: A CONITEC em sua 70ª reunião ordinária, realizada nos dias 29 e 30 de agosto de 2018, recomendou a não incorporação ao SUS do acetato de glatirâmer 40 mg/ml para tratamento da EMRR. Considerou-se que os custos associados à nova apresentação e posologia do acetato de glatirâmer deveria ser menor ao preço praticado para a apresentação de 20mg/ml, atualmente disponível, de forma a promover economicidade ao sistema de saúde.

Consulta pública: A Consulta Pública nº 53/2018 foi realizada entre os dias 11/10/2018 a 30/10/2018. Foram recebidas 697 contribuições, sendo 19 (3%) pelo formulário para



contribuições técnico-científicas e 678 (97%) pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. Das 19 contribuições recebidas de cunho técnico-científico, 16 (84%) discordaram totalmente, uma (5%) discordou parcialmente e duas (11%) concordaram parcialmente com a recomendação preliminar da CONITEC. Das 678 contribuições sobre experiência ou opinião de pacientes, 36 (5%) e cinco (1%) concordaram totalmente e parcialmente com a recomendação preliminar da CONITEC, respectivamente. Do restante, treze (2%) discordaram parcialmente e 624 (92%) discordaram totalmente da recomendação preliminar da CONITEC. Após apreciação das contribuições encaminhadas pela consulta pública, o plenário recomendou a incorporação do acetato de glatirâmer 40 mg/ml no tratamento da esclerose múltipla remitente recorrente.

Recomendação final da CONITEC: Os membros da CONITEC presentes na 73ª reunião ordinária, realizada nos dias 05 e 06 de dezembro de 2018, deliberaram por unanimidade recomendar a incorporação do acetato de glatirâmer 40 mg para o tratamento da esclerose múltipla recorrente remitente, conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde e mediante negociação de preço. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 407/2018 pela incorporação do medicamento do acetato de glatirâmer 40 mg/ml ao SUS.

Decisão: Incorporar o acetato de glatirâmer 40 mg para o tratamento da esclerose múltipla recorrente remitente, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS. Dada pela Portaria nº 90, publicada no Diário Oficial da União (DOU) nº 249, seção 1, página 434, em 28 de dezembro de 2018.



4. CONDIÇÃO CLÍNICA

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos

A esclerose múltipla (EM) é uma doença crônica do sistema nervoso central (SNC), caracterizada por perda de função motora e sensorial, resultante de inflamação imunomediada, desmielinização e subsequentes danos axonais. Caracteriza-se por episódios de disfunção neurológica que podem entrar em remissão ou progredir e por outras condições clínicas como dor, fadiga, depressão e ansiedade (1,2).

A EM é considerada uma doença autoimune, entretanto ainda não foram identificados todos os antígenos em que a resposta imune principal da EM está direcionada. Achados de estudos epidemiológicos e estudos familiares de pacientes com EM associam importante efeito de fatores genéticos sobre a susceptibilidade do paciente à doença e, há evidências de que o efeito é decorrente de vários genes (3,4).

O distúrbio é caracterizado por desenvolvimento de áreas focais ou placas de desmielinização, iniciada por processo inflamatório causado ou propagado por uma cascata autoimune envolvendo células T que visam os autoantígenos mielínicos. Há rompimento da barreira hematoencefálica (BHE), inflamação multifocal, desmielinização, remielinização, perda e depleção de oligodendrócitos, gliose reativa e degeneração axonal e neuronal. As lesões ocorrem na substância branca do encéfalo, medula e nervo óptico e podem ser observadas na ressonância magnética como placas hiperintensas em T2, distribuídas irregularmente no sistema nervoso central (1,2,4,5).

O quadro clínico da doença geralmente se inicia em adultos jovens entre 18 a 55 anos e o pico do primeiro ataque de 30 anos, sendo 2 a 3 vezes mais frequente em mulheres. Entretanto, pode ocorrer em crianças e pessoas mais velhas. A EM pode apresentar variações em sua apresentação sintomática e na sua evolução clínica. A maioria dos pacientes com EM apresenta uma história típica caracterizada pelo aparecimento de surtos ou ataques agudos (agravamento de sintomas de disfunção neurológica com duração igual ou superior a 24 horas, na ausência de febre)ⁱ, que podem entrar em remissão espontaneamente ou com tratamento a base de corticosteroides (pulsoterapia). Os sintomas mais observados são neurite ótica, paresia ou parestesia de membros, descoordenação motora, falta de equilíbrio, mielites, disfunções

ⁱ Todas as alterações neurológicas que ocorrem dentro de um mês pós-surto pertencem ao mesmo evento. Na prática, há dificuldade para classificar quando duas manifestações clínicas pertencem a um mesmo surto.



esfincterianas e disfunções cognitivo-comportamentais, de forma isolada ou em combinação (4,6–8).

Segundo recente atualização do Comitê Consultivo da Sociedade de Esclerose Múltipla Norte-Americana, a classificação do fenótipo clínico da EM é de acordo com atividade da doença (presença de recidiva clínica e nos achados de imagem) e na progressão da doença, sendo classificada em três formas principais de evolução clínica (Figura 1): (a) Remitente Recorrente (EMRR), que se caracteriza por surtos autolimitados de disfunção neurológica com recuperação completa ou parcial. Geralmente, os surtos têm início agudo que evoluem ao longo de dias ou semanas e, no período entre os surtos, o indivíduo apresenta-se estável. Aproximadamente 85% dos pacientes com EM são inicialmente diagnosticados com EMRR; (b) Secundariamente Progressiva (EMSP), caracterizada como uma evolução natural da forma EMRR. Estima-se que ocorre em 80% dos casos após 10 a 15 anos da doença. Os episódios de surtos são reduzidos e ocorre deterioração progressiva da função neurológica e; (c) Primariamente Progressiva (EMPP), que se apresenta com declínio constante na função neurológica no início da doença, sem aparecimentos de surtos. Ocorre usualmente em pacientes entre 50 e 60 anos e representa 10% a 15% de todos os casos de EM (6,7,9).

FIGURA 1: FORMAS CLÍNICAS DE ESCLEROSE MÚLTIPLA



FONTE: Adaptado de Lublin *et al* (6) e Hersh & fox (10).

A etiologia da EM ainda não é bem compreendida, mas muitas evidências sugerem que esteja relacionada tanto a fatores genéticos como ambientais. Entre os fatores ambientais, estão os fatores sociais, nutrição, exposição à luz solar, exposição à agentes infecciosos, estresse e tabagismo (8,11).

A taxa de prevalência da EM é variável em todo o mundo, sendo a prevalência média global de 33 casos por 100.000 habitantes. A América Latina é considerada de baixa prevalência, com taxa menor que 5 casos por 100.000 habitantes e mais alta na América do Norte e Europa (140 e 108 por 100.000 habitantes, respectivamente). Recente revisão sistemática de estudos de prevalência realizados no Brasil estimou taxa média de 8,69 casos por 100.000 habitantes, sendo observada variabilidade considerável entre as regiões do país, com registro de prevalência



de 1,36 casos por 100.000 habitantes em Recife, Pernambuco e 27,2 casos por 100.000 habitantes em Santa Maria, Rio Grande do Sul (12,13). A Associação Brasileira de Esclerose Múltipla (ABEM) estima que existem 35.000 brasileiros vivendo com a doença atualmente (14). O diagnóstico da EM incluem avaliações clínicas e laboratoriais, evidenciando a necessidade de demonstrar a disseminação de lesões no espaço e no tempo e exclusão de outras doenças.

Atualmente, o diagnóstico é feito com base nos Critérios de McDonald revisados e exame de ressonância magnética (RM) do SNC, evidenciando lesões características de desmielinização é altamente recomendado e pode complementar ou até substituir alguns critérios clínicos. Ademais, devem ser realizados exames laboratoriais (exames de anti-HIV e VDRL e dosagem sérica de vitamina B12) para excluir outras doenças de apresentação semelhante à EM. O exame do líquido (fluido cerebrospinal) pode ser exigido para afastar hipóteses de outras doenças. O Potencial Evocado Visual é recomendado quando houver suspeitas de envolvimento do nervo óptico (7).

Após o diagnóstico, o nível de incapacidade é classificado de acordo com a Escala Expandida do Estado de Incapacidade (*Expanded Disability Status Scale - EDSS*), utilizada tanto para o estadiamento da doença quanto para a monitorização e acompanhamento do tratamento. A EDSS compreende vinte itens com escores que variam de 0 a 10, com pontuação que aumenta meio ponto conforme o grau de incapacidade do paciente. 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.

4.2 Tratamento recomendado

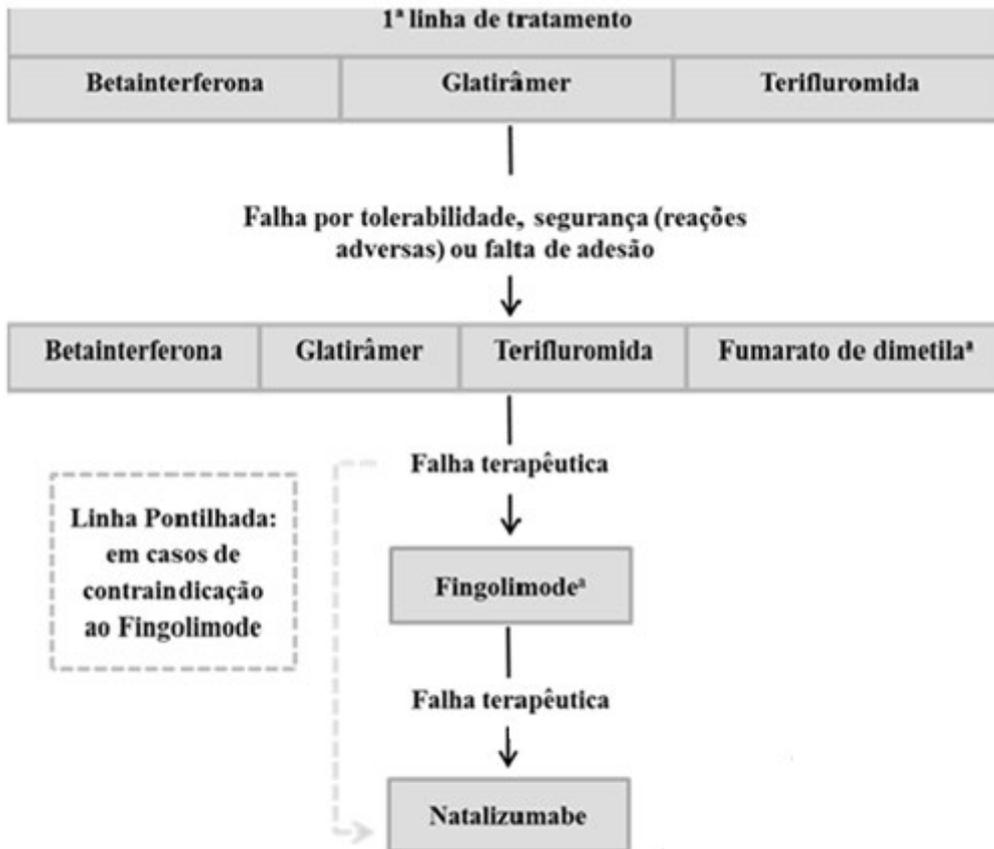
O tratamento para esclerose múltipla tem como objetivos a melhora sintomática, a diminuição da frequência e gravidade das recidivas e a redução do número de internações hospitalares (15). No âmbito do SUS, as ações de atenção às pessoas com esclerose múltipla remitente recorrente e secundariamente progressiva têm sido atualizadas a partir da avaliação de novas evidências e registro sanitário de novas opções terapêuticas para essa indicação. Como necessidades terapêuticas ainda não atendidas, destaca-se a ausência de cura para a EM, assim como de tratamento que interrompa completamente ou reverta a progressão da doença ou incapacidade do paciente.

Dentre as opções terapêuticas com potencial modificador da EMRR (com aprovação pela ANVISA), recomendado pelo o PCDT vigente, estão: betainterferonas, acetato de glatirâmer,



teriflunomida, fumarato de dimetila, fingolimode e natalizumabe. Outros medicamentos também fazem parte da linha de cuidado, como a metilprednisolona, recomendada para o tratamento de surto de EM, podendo ser utilizada por 3-5 dias, devendo-se suspender nesse período o uso de outros medicamentos. A azatioprina pode ser utilizada em casos de pouca adesão às demais opções, sendo menos eficaz e utilizada em monoterapia. A figura 2 abaixo representa o fluxo atual de tratamento preconizado pelo PCDT vigente (16,17).

FIGURA 2: TRATAMENTO PARA EMRR PRECONIZADO NO ATUAL PCDT 2018



^a: Falha terapêutica ou resposta subótima à algum medicamento da 1ª linha de tratamento

Fonte: Adaptação do fluxograma atual do PCDT de Esclerose Múltipla, 2018.



5. A TECNOLOGIA

5.1 Descrição

O acetato de glatirâmer medeia efeitos imunomoduladores pleiotrópicos. O tratamento promove o desenvolvimento de células apresentadoras de antígeno (APC) tipo II anti-inflamatórias, as quais produzem predominantemente interleucina-10 e fator β de transformação de crescimento (TGF β). Achados recentes indicam que o acetato de glatirâmer possa exercer um efeito imunomodulatório sobre os linfócitos B com a consequente secreção de citocinas anti-inflamatórias. A função in vivo das células CD8 afetadas pelo acetato de glatirâmer e das células B, e o fato dessas células possivelmente penetrarem no SNC, são desconhecidas (17).

5.2 Ficha técnica

Tipo: MEDICAMENTO

Princípio Ativo: Acetato de glatirâmer 40mg/ml

Nome comercial: Copaxone®

Apresentação: Solução injetável 40 mg/mL em seringa preenchida

Detentor do registro: Teva Pharmaceutical Industries Ltda

Fabricante: Teva Pharmaceutical Industries Ltda. Kfar Saba - Israel

Indicação aprovada na ANVISA: Indicado para reduzir a frequência de recidivas nos pacientes com esclerose múltipla remitente recorrente. Também é indicado no tratamento de pacientes que apresentaram primeiro episódio clínico bem definido e que apresentem alto risco de desenvolver esclerose múltipla clinicamente definida.

Indicação proposta pelo demandante: Inclusão da nova apresentação de 40mg/ml para tratamento de pacientes com esclerose múltipla remitente recorrente.

Posologia e Forma de Administração: Deve ser administrado 40 mg três vezes por semana por via subcutânea, com um intervalo mínimo de 48 horas entre as aplicações.

Patente: Não possui patente.

Contraindicações: Pacientes com hipersensibilidade conhecida ao acetato de glatirâmer ou manitol.

Eventos adversos: Os eventos adversos mais frequentemente observados nos estudos clínicos conduzidos com acetato de glatirâmer foram reações no local da injeção, tendo sido



relatados pela maioria dos pacientes em tratamento com acetato de glatirâmer. Nos estudos clínicos controlados, a proporção de pacientes que relataram estas reações adversas ao menos uma vez (70%), após tratamento com acetato de glatirâmer, foi superior quando comparado com os pacientes que receberam placebo (37%). As reações no local da injeção mais comumente relatadas nos estudos clínicos e no período pós-comercialização foram: eritema, nódulo, prurido, edema, inflamação, hipersensibilidade e raras ocorrências de lipoatrofia e necrose de pele.

5.3 Preço proposto para incorporação

QUADRO 1: APRESENTAÇÃO DE PREÇOS DISPONÍVEIS PARA A TECNOLOGIA

APRESENTAÇÃO	Preço proposto para a incorporação*	Preço Máximo de Venda ao Governo PMVG 18% **
40 mg/ml seringa preenchida	R\$ 129,80	R\$ 277,20

*Preço apresentado pelo demandante.

**Lista de preços de medicamentos - Preços Fábrica e Máximos de Venda ao Governo, Secretaria Executiva CMED, [Lista atualizada em 10/08/2018].



6. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas apresentadas pela empresa Teva Farmacêutica Ltda sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário da incorporação de nova apresentação do medicamento acetato de glatirâmer 40 mg/ml (Copaxone®) para o tratamento da esclerose múltipla remitente recorrente, visando a avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

6.1 Evidências apresentadas pelo demandante

O demandante construiu a seguinte pergunta de pesquisa para busca e seleção de evidências, cuja estruturação encontra-se na Tabela 1

TABELA 1: PERGUNTA ESTRUTURADA ELABORADA PELO DEMANDANTE.

População	Pacientes adultos com esclerose múltipla remitente recorrente
Intervenção (tecnologia)	Acetato de glatirâmer 20mg/ml três vezes por semana por via subcutânea.
Comparação	Placebo, acetato de glatirâmer 20mg/ml administrado diariamente por via subcutânea.
Desfechos (Outcomes)	Eficácia e segurança
Tipo de estudo	Estudo clínico randomizado

Pergunta: O uso do regime de dose do acetato de glatirâmer de 40 mg, três vezes por semana por via subcutânea, para o tratamento da EMRR é eficaz e seguro quando comparado ao placebo ou à dose de 20 mg por via subcutânea usada diariamente?

A pergunta PICO acima elaborada pelo demandante, teve por objetivo avaliar se a nova apresentação do acetato de glatirâmer tem eficácia comprovada e se é tão seguro e eficaz quanto à apresentação de 20mg/ml já disponível no SUS.

Com base na pergunta PICO e no objetivo proposto, a busca na literatura, conduzida até abril de 2018, foi realizada nas bases, The Cochrane Library, Pubmed/Medline, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) (Anexo I). De acordo com os critérios definidos na pergunta PICO, o demandante relata que selecionou três estudos clínicos randomizados (Fluxograma de seleção - Anexo II).



6.2 Avaliação crítica da demanda

A Secretaria-Executiva da CONITEC realizou a avaliação crítica das evidências apresentadas pelo demandante e considerou adequada a pergunta PICO. Entretanto, julga-se importante incluir como critério de busca, revisões sistemáticas e estudos observacionais que avaliaram a nova apresentação do acetato de glatirâmer (40 mg/ml) comparado à apresentação de 20mg/ml. Considerando a proposta do demandante (inclusão de nova apresentação) e pelo fato do princípio ativo ser disponível e amplamente utilizado no SUS, a pergunta foi considerada aceitável. Os estudos incluídos pelo demandante não foram avaliados sistematicamente quanto ao risco de viés.

Com o objetivo de validar a busca realizada pelo demandante e localizar evidências adicionais sobre o tema publicadas, a mesma estratégia de busca foi realizada em 13/08/2018 e não foi encontrado nenhum estudo adicional que contemplassem os critérios de elegibilidade. Adicionalmente, a Secretaria-Executiva da CONITEC realizou nova busca na base de dados Pubmed com o objetivo de encontrar revisões sistemáticas e metanálises que comparassem a eficácia e segurança da nova apresentação comparado ao acetato de glatiramer 20mg/ml e demais tratamentos da primeira de linha de tratamento da EMRR preconizados no PCDT.

Todos os estudos apresentados pelo demandante foram considerados. Na busca realizada pela SE da CONITEC, foi incluída uma a revisão sistemática com metanálise de rede que avaliou separadamente as apresentações do acetato de glatirâmer (Quadro 2).

O demandante apresentou evidências adicionais não incluídas na revisão, e que também não foram abordadas no presente relatório.

QUADRO 2: ESTUDOS APRESENTADOS PELO DEMANDANTE E CONSIDERADOS PELA SECRETARIA EXECUTIVA DA CONITEC.

ESTUDOS		TÍTULO
1	Wolinsk et al, 2015 (18) GLACIER	GLACIER: An open-label, randomized, multicenter study to assess the safety and tolerability of glatiramer acetate 40mg three-times weekly versus 20mg daily in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis
2	Khan <i>et al</i> , 2017 (19) EXTENSÃO GALA	Efficacy and safety of a three-times-weekly dosing regimen of glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis patients: 3-year results of the Glatiramer Acetate Low-Frequency Administration open-label extension study
3	Khan <i>et al</i> , 2013 (20) GALA	Three Times Weekly Glatiramer Acetate in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis
4	Lucchetta et al, 2018* (21)	Disease-Modifying Therapies for Relapsing Remitting Multiple Sclerosis: A Network Meta-Analysis

* Estudo incluído pela SE da CONITEC



6.3 Evidência Clínica

6.3.1 Avaliação da qualidade dos estudos

Para a avaliação da qualidade metodológica da revisão sistemática e metanálise de rede de Lucchetta et al, 2018 (21), utilizou-se a ferramenta AMSTAR (22). Os ensaios clínicos apresentados pelo demandante foram incluídos nessa revisão e o risco de viés destes ensaios foi sistematicamente avaliado. Portanto, no presente relatório foi apresentada a avaliação realizada por essa revisão sistemática.

O estudo de Lucchetta et al, 2018 (21) obteve pontuação de 15 pontos dos domínios avaliados, sendo considerado de alta qualidade metodológica (Anexo III).

O quadro 3 abaixo reproduz a avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos incluídos neste relatório. O risco de viés do estudo GLACIER foi avaliado somente para o desfecho de descontinuação por eventos adversos e do estudo GALA, o risco de viés foi avaliado para os desfechos de taxa anualizada de surto (ARR), descontinuação por eventos adversos, progressão da incapacidade em 24 semanas, número de novas ou recém-aumentadas lesões hiperintensas em T2 e mudança de volume cerebral.

QUADRO 3: AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS DOS ECR INCLUÍDOS

Estudo	GALA (20)	GLACIER (18)
Randomização	Incerto	Incerto
Desvio das intervenções	Baixo risco	Incerto
Dados perdidos	Baixo risco	Baixo risco
Mensuração do desfecho	Baixo risco	Alto risco
Seleção dos resultados reportados	Baixo risco	Baixo risco
Risco de viés global	Incerto	Alto risco

Fonte: Adaptado de Lucchetta et al, 2018 (21).

6.3.2 Eficácia

Lucchetta et al, 2018 (21)

A revisão sistemática com metanálise de rede incluída neste relatório foi produzida a partir de ampla busca na literatura com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança de todos os tratamentos disponíveis para esclerose múltipla remitente-recorrente. Para fins de análise deste relatório, serão reportados apenas os resultados do acetato de glatirâmer 40 mg/ml, de acordo com a proposta do demandante. O quadro 4 abaixo, reporta as principais características da revisão e resultados encontrados.



QUADRO 4: CARACTERÍSTICAS DA REVISÃO SISTEMÁTICA COM METANÁLISE DE REDE INCLUÍDA NO RELATÓRIO

Estudo/estudos incluídos/origem	População	Método utilizado	Desfechos	Resultado
Lucchetta et al, 2018 (23) 49 artigos equivalente a 40 ECR Para a metanálise: 37 ECR 15 tratamentos Brasil O estudo GLACIER não foi incluído nas metanálise por não reportarem os desfechos estabelecidos na revisão Apenas um estudo (GALA), que avaliou acetato de glatirâmer 40 mg foi incluído nas metanálise.	Pacientes adultos com EMRR	Efeitos fixos e randômicos em perspectiva bayesiana	Taxa anualizada de surto (32 estudos incluídos na análise)	GA40 x IFNB-1a-SC RR=1,00 (ICr95% 0,88-1,10) GA40 x GA20 RR=0,95 (ICr95% 0,79-1,20) GA40 x TER RR=0,95 (ICr95% 0,75-1,20) GA40 x IFNB-1b-SC RR=0,97 (ICr95% 0,86-1,10) GA40 x I IFNB-1a-IM RR=0,78 (ICr95% 0,64-0,84) GA40 x PLA RR=0,66 (ICr95% 0,55-0,78)
			Progressão da incapacidade 6 meses (16 estudos incluídos na análise)	GA40 x IFNB-1a-SC RR=1,60 (ICr95% 0,76-3,30) GA40 x GA20 RR=0,70 (ICr95% 0,87-3,40) GA40 x IFNB-1b-SC RR=3,80 (ICr95% 1,5-9,90) GA40 x I IFNB-1a-IM RR=1,50 (ICr95% 0,78-2,90) GA40 x PLA RR=1,30 (ICr95% 0,73-2,30)

A taxa anualizada de surto (ARR) representa a razão entre a contagem de surtosⁱⁱ observados e o número de pessoas-ano acompanhados no estudo. Conforme apresentado no quadro 4, acetato de glatirâmêr 40 mg/ml não foi estatisticamente diferente de acetato de glatirâmêr 20 mg/ml, teriflunomida, IFNB-1a-SC e IFNB-1b-SC. Apresentou eficácia superior contra placebo e IFNB-1a-IM.

No ranking de probabilidade de efetividade (SUCRA), acetado de glatirâmêr 40mg/ml apresentou probabilidade de ser o melhor tratamento (aprox. 40%) dentre as alternativas contempladas em primeira linha. No entanto, assim como os demais tratamentos de primeira linha, foi considerado pelos autores, como intervenção de baixa eficácia dentro do rol das terapias avaliadas no estudo.

Em relação ao desfecho de progressão da incapacidade em 6 mesesⁱⁱⁱ, acetato de glatirâmêr 40 mg/ml não foi estatisticamente diferente aos demais tratamentos de primeira linha. No entanto, deve se atentar para a elevada imprecisão e inconsistência encontrada nas análises.

ⁱⁱ O desfecho de recidiva ou surto é caracterizado pelo aparecimento ou piora de sinais e sintomas de disfunção neurológica com duração mínima de 24 horas, sem febre e outras doenças agudas e separada no tempo por 30 dias ou mais que pode resolver parcialmente ou completamente. Alguns ensaios clínicos utilizaram critérios mais rigorosos com prazo mínimo de 48 horas.

ⁱⁱⁱ A progressão da incapacidade é definida pelo aumento de pelo menos 1 ponto na Escala Expandida de Incapacidade (EDSS) ou um aumento de 0,5 ponto se a EDSS basal for maior ou igual a 5,5



Limitações do estudo:

O caso base de análise das intervenções estudadas foram realizadas para todos os perfis de participantes disponíveis, independente da gravidade, grau de atividade e duração da doença. Além disso, apenas um estudo que avaliou acetato de glatirâmer 40 mg/ml, comparado à placebo, foi incluído nas análises quantitativas. Além de não haver garantia de comparabilidade entre os grupos estudados, a comparação indireta pode não evidenciar potencial superioridade das intervenções avaliadas. Mesmo assim, torna-se uma evidência factível em um cenário onde a realização de estudos diretos *head-to-head* é escassa.

O estudo **GALA** (20) é um ECR duplo-cego fase III que avaliou acetato de glatirâmer 40 mg/ml, comparado à placebo. Foram randomizados 1.404 pacientes adultos (18 a 55 anos de idade) com EMRR para receber acetato de glatirâmer 40 mg /ml três vezes por semana (n=943) ou placebo (n=461) durante 12 meses. 9% dos pacientes do grupo glatirâmer e 6,7% do grupo placebo descontinuaram o tratamento antes de completarem o estudo. A maioria dos pacientes recrutados eram mulheres, escala EDSS média de 2,75 e aproximadamente 13,65% dos pacientes já fizeram uso prévio com outras DMD.

Comparado à placebo, o tratamento com acetato de glatirâmer na dose de 40 mg/ml subcutâneo três vezes por semana reduziu em 34% o risco de surtos confirmados em 12 meses em comparação com o placebo (ARR – RR: 0,656; IC95% 0,539–0,799).

Acetato de glatirâmer 40 mg/ml também foi estatisticamente superior nos desfechos de tempo para a ocorrência do primeiro surto (393 x 377 dias; HR = 0,606; IC 95%: 0,493-0,744); proporção de pacientes livres de surtos (77,0% x 65,5%) e redução de 35% na ARR graves (RR = 0,644; IC 95%: 0,526 a 0,790). Em relação aos exames de imagem (ressonância magnética), glatirâmer 40 mg/ml apresentou redução de 45% no número cumulativo de lesões T1 (RR = 0,552; IC 95%: 0,436 a 0,699) e de 35% no número cumulativo de lesões T2 novas ou recentemente aumentadas (RR = 0,653; IC 95%: 0,546 a 0,780) em 6 e 12 meses do estudo.

Os eventos adversos encontrados foram consistentes com o perfil de segurança conhecido da formulação de 20mg de glatirâmer. Os eventos mais comuns foram as reações no local da injeção (35,2% x 5%), dos quais 99,9% foram de gravidade leve ou moderada.

Limitações do estudo:

Apesar de ser um estudo considerado com baixo a incerto risco de viés, o período de acompanhamento (1 ano) e a ausência de um comparador ativo limita as conclusões sobre sua

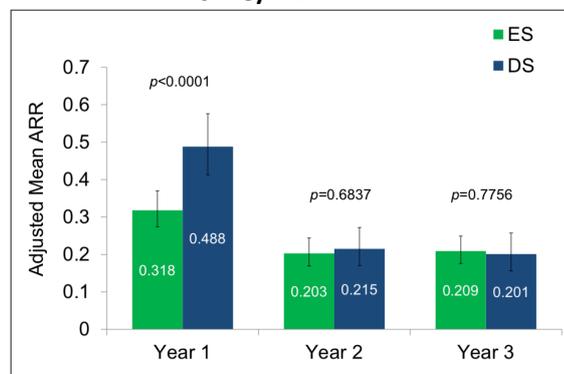


real eficácia. Ainda, em relação ao tempo de ocorrência do primeiro surto, apesar de ser estatisticamente diferente, não parece clinicamente relevante.

Os pacientes egressos do estudo GALA foram elegíveis a receber acetato de glatirâmer 40 mg/ml três vezes por semana **no estudo de extensão GALA (19)** com duração de três anos. Os participantes que receberam acetato de glatirâmer 40 mg durante todo o estudo foram denominados grupo de início precoce, enquanto os pacientes que receberam placebo durante a fase controlada e realizaram o switch para o tratamento ativo foram referidos como grupo de início tardio. Completaram a fase controlada do estudo, 834 pacientes do grupo de início precoce e 419 do grupo de início tardio. Deste 716 (85,5%) e 325 (77,6%) dos pacientes dos grupos precoce e tardio, respectivamente, completaram os dois anos adjacentes de seguimento. Menos pacientes completaram os três anos de estudo e avaliados quanto aos desfechos de imagem (59,6% e 56,4% para grupos precoce e tardio, respectivamente).

Para o desfecho ARR, não houve diferença entre os grupos nos anos seguintes de acompanhamento, apontando probabilidade de que o tempo de tratamento não influencia no aparecimento de surtos (Figura 3).

FIGURA 3: MÉDIA DE ARR DOS PACIENTES TRATADOS COM ACETATO DE GLATIRÂMER 40MG/ML



Em relação ao desfecho de progressão da incapacidade, 11% dos pacientes do grupo de início precoce e 13% do grupo de início tardio apresentaram progressão confirmada da incapacidade em seis meses durante todo o estudo, sem diferença entre os grupos. Para os demais desfechos de imagens, não houve diferenças estatísticas entre os grupos comparados.

Com relação ao perfil de segurança, os resultados foram consistentes com o estudo original e com o perfil já estabelecido para o acetato de glatirâmer.

Por fim, **o estudo GLACIER (18)** é um ensaio clínico randomizado aberto que objetivou avaliar a segurança, tolerabilidade do acetato de glatirâmer 40 mg/ml comparado à apresentação de 20mg/ml. Adicionalmente, avaliar a experiência dos pacientes que mudaram o



tratamento de 20 mg/ml diariamente para a nova apresentação e posologia proposta. Os critérios de elegibilidade foram pacientes (idade ≥ 18 anos) com EMRR e escore EDSS $\leq 5,5$, que se mostravam estáveis e livres de surtos por ≥ 60 dias sob o tratamento com acetato de glatirâmer 20 mg/ml aplicado por via subcutânea uma vez ao dia por ≥ 6 meses.

Foram randomizados 209 pacientes para continuar com o mesmo tratamento (n=101) ou para mudar para o tratamento com acetato de glatirâmer 40 mg/ml três vezes por semana (n=108) por um período de quatro meses. O desfecho primário avaliado foi a taxa anualizada de eventos relacionados às injeções (EARI), incluindo reações localizadas e sintomas generalizados (flushing, palpitações, ansiedade e dispneia) quando da troca do uso diário do acetato de glatirâmer 20 mg/ml para o uso três vezes por semana do acetato de glatirâmer 40 mg/ml, tendo como base os diários preenchidos pelos pacientes. A conveniência do tratamento foi avaliada com o questionário validado *Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication-9* (TSQM-9). Os pacientes foram avaliados no início do estudo e nos meses 1, 2 e 4.

Os resultados apontaram redução de 50% na taxa anualizada de reações no local das injeções em favor de acetato de glatirâmer 40 mg três vezes por semana e de 60% na taxa de eventos adversos moderados/graves. Eventos locais como dor no local da injeção, eritema, inchaço, endurecimento e prurido tiveram taxas de ocorrência mais baixas entre os pacientes tratados com acetato de glatirâmer 40 mg/ml três vezes por semana. A percepção de melhor conveniência foi melhor para a apresentação de 40 mg.

Limitações do estudo:

Estudo delineado exclusivamente para avaliar o perfil de segurança das apresentações do acetato de glatirâmer. Não há estudos head-to-head que avaliem se a nova apresentação é tão segura e eficaz quanto à apresentação já disponível no SUS.



6.4 Avaliação Econômica

O demandante apresentou uma análise de custo-minimização assumindo-se que acetato de glatirâmer 40 mg/ml com administração 3 vezes por semana tem eficácia equivalente ao acetato de glatirâmer 20 mg com administração diária. O quadro 5 abaixo um resumo crítico do estudo conduzido pelo demandante.

QUADRO 5: CARACTERÍSTICAS DO MÉTODO DO ESTUDO DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA ELABORADO PELO DEMANDANTE

PARÂMETRO	ESPECIFICAÇÃO	COMENTÁRIOS
1. Tipo de estudo	Análise de custo-minimização	Adequado. Consistente com a proposta e resultados apresentados.
2. Alternativas Comparadas (Tecnologia/intervenção X Comparador)	Acetato de glatirâmer 40 mg/ml 3x por semana X acetato de glatirâmer 20 mg/ml diariamente.	Adequado. Consistente com atual PCDT e proposta submetida.
3. População em estudo e subgrupos	Pacientes com EMRR	Adequado. Consistente com a proposta apresentada e atualizada.
4. Desfecho(s) de saúde utilizados	Não se aplica	Adequado. Custo-minimização
5. Horizonte temporal	1 ano	Adequado. Consistente com o caráter crônico da doença
6. Taxa de desconto	Não se aplica	Adequado. Consistente com as diretrizes de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde.
7. Perspectiva da análise	SUS	Adequado. Consistente com as diretrizes de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde.
8. Medidas da efetividade	Não se aplica	Adequado. Custo-minimização
9. Medidas e quantificação dos desfechos baseados em preferência (utilidades)	Não se aplica	Adequado. Custo-minimização
10. Estimativa de recursos despendidos e de custos	Custos médicos diretos – aquisição	Adequado. De acordo com a perspectiva proposta.
11. Unidade monetária utilizada, data e taxa da conversão cambial (se aplicável)	Real	Adequado.
12. Método de modelagem	Não se aplica	Adequado.
13. Pressupostos do modelo	Não se aplica	Adequado.
14. Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio	Foi conduzida análise de sensibilidade com custo de aquisição	Adequado. A

O custo mensal para acetato de glatirâmer 40 mg/ml e acetato de glatirâmer 20 mg foi de R\$1.557,60. Assim, o custo medicamentoso no tempo horizonte de 12 meses foi considerado



o mesmo, de R\$ 18.691,20 para ambos os tratamentos, resultando no não incremento por ano e por paciente.

As limitações, já apontadas pelo demandante se refere à não inclusão de eventos adversos na análise e ausência de estudos *head-to-head* entre acetato de glatirâmer 20mg/ml e 40 mg/ml.

6.5 Análise de Impacto Orçamentário

O demandante apresentou cálculo do impacto orçamentário para a inclusão do acetato de glatirâmer 40 mg/ml no SUS para pacientes com EMRR.

Somente os custos com aquisição foram considerados na estimativa do demandante e o resultado já foi apresentado no cálculo de custo-minimização.

Para a estimativa da população-alvo, consideraram-se os pacientes com EMRR provenientes das bases de dados do DATASUS que fizeram uso de acetato de glatirâmer 20 mg/ml no ano de 2017. Para a projeção dos pacientes elegíveis a usar glatirâmer nos anos subsequentes, foi considerado uma taxa de crescimento de 2%. Foram considerados ainda no cálculo da população, um percentual, de 5% no primeiro ano e 90% no ano 5, de migração dos pacientes em uso de acetato de glatirâmer 20mg/ml para a nova apresentação de 40 mg/ml.

De acordo com o demandante, nesse cenário, o impacto econômico é de não incremento de custos em 5 anos (Figura 4)

FIGURA 4: IMPACTO ORÇAMENTÁRIO EM 5 ANOS CALCULADO PELO DEMANDANTE.

Ano	Glatirâmer 20 mg	Glatirâmer 40 mg	Total
2019	R\$46.205.342	R\$2.431.860	R\$48.637.202
2020	R\$39.687.957	R\$9.921.989	R\$49.609.946
2021	R\$25.301.073	R\$25.301.073	R\$50.602.145
2022	R\$15.484.256	R\$36.129.932	R\$51.614.188
2023	R\$5.264.647	R\$47.381.825	R\$52.646.472
Total			R\$253.109.953

Na análise de sensibilidade, a variação dos parâmetros de preço das tecnologias e estimativas da população demonstraram probabilidade de redução do impacto de R\$ 22, 3 mil a R\$ 77,5 mil reais.



Limitações

Conforme reportado pelo demandante, foram incluídos apenas custos relacionados aos medicamentos. Custos associados aos eventos adversos, logística/distribuição do produto e aderência ao tratamento também poderiam ser previstos no cálculo.

6.6 Avaliação por outras agências de ATS

A agência britânica NICE (*The National Institute for Health and Care Excellence*) recomenda o uso de acetato de glatirâmer 20 mg/ml **ou** 40 mg/ml para pacientes com EMRR ativa (24).

As demais agências PBS/Austrália (*The Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*), SMC/escócia (*Scottish Medicines Consortium*), também recomendam acetato de glatirâmer 40 mg/ml para tratamento da EMRR em seus respectivos sistemas de saúde.

6.7 Monitoramento do horizonte tecnológico

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de localizar medicamentos potenciais para o tratamento de primeira ou segunda linha para pacientes portadores de esclerose múltipla remitente recorrente. Utilizaram-se os termos “*multiple sclerosis relapse*”, “*multiple sclerosis*” e “*multiple sclerosis, relapsing-remitting*”.

Foram considerados estudos clínicos de fase 3 ou 4 inscritos no ClinicalTrials, que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supramencionada. Não se considerou o acetato de glatirâmer, tecnologia objeto de análise deste relatório. Também não foram considerados estudos com betainterferona, teriflunomida, fingolimode, fumarato de dimetila e natalizumabe pois estão disponíveis no SUS para tratamento da esclerose múltipla.

Quanto aos dados da situação regulatória das tecnologias, foram consultados os sítios eletrônicos da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), *European Medicines Agency* (EMA) e *U.S. Food and Drug Administration* (FDA).

Diante ao exposto, no horizonte foram detectadas **quatro tecnologias** para o tratamento de primeira ou segunda linha da esclerose múltipla remitente recorrente. (Quadro 6).



QUADRO 6: MEDICAMENTOS POTENCIAIS PARA TRATAMENTO DE PRIMEIRA OU SEGUNDA LINHA DA ESCLEROSE MÚLTIPLA REMITENTE RECORRENTE.

Nome do princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos clínicos	Aprovação para o tratamento de primeira ou segunda linha da esclerose múltipla remitente recorrente.
Ocrelizumabe	Anticorpo monoclonal humanizado do subtipo G1	Intravenosa	<ul style="list-style-type: none">• Fase 3^{1,2}• Fase 4³	<u>ANVISA e EMA</u> Registrado (2018) <u>FDA</u> Registrado (2017)
Alentuzumabe	Anticorpo monoclonal agonista de CD52	Intravenosa	<ul style="list-style-type: none">• Fase 3^{a,b,c}• Fase 4^{a,b,c,d}	<u>ANVISA</u> Registrado (2018) <u>EMA</u> Registrado (2013) <u>FDA</u> Registrado (2001) Designação de droga órfã (1997)
Ublituximabe	Inibidor de CD20	Intravenosa	<ul style="list-style-type: none">• Fase 3^a	<u>ANVISA, EMA e FDA</u> Sem registro
Cladribine	Inibidor de adenosina deaminase	Oral	<ul style="list-style-type: none">• Fase 3^d• Fase 4^a	<u>ANVISA, EMA e FDA</u> Sem registro

Fontes: Cortellis™ da Clarivate Analytics; www.clinicaltrials.gov; www.ema.europa.eu; www.anvisa.gov.br.

Atualizado em: 24/8/2018.

6.8 Implementação

Caso a nova apresentação de acetato de glatirâmer 40 mg/ml para EMRR seja incorporado ao SUS, as responsabilidades pela sua aquisição e financiamento deverão ser pactuadas no âmbito da Comissão Intergestores Tripartite (CIT), respeitando-se a manutenção do equilíbrio financeiro entre as esferas de gestão do SUS e a garantia da linha de cuidado da doença. Nesse caso, as áreas responsáveis pela atenção ao paciente com EMRR terão prazo máximo de cento e oitenta dias para efetivar sua oferta no SUS, de acordo com o artigo 25 do Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011.

6.9 Considerações gerais

A evidência atualmente disponível sobre a eficácia do glatirâmer 40 mg/ml em pacientes com EMRR é baseada em um ensaio clínico randomizado controlado por placebo, não incluindo comparação direta com outros medicamentos utilizados no SUS. Metanálise de rede evidenciou que a intervenção é tão eficaz quanto às outras alternativas de primeira linha, incluindo a apresentação de 20 mg/ml. Em relação aos aspectos de segurança, os resultados encontraram perfil semelhante aos eventos já conhecidos do acetato de glatirâmer.



Considerando equivalência terapêutica entre as apresentações do acetato de glatirâmer nos cálculos apresentados pelo demandante, não houve incremento de custos de tratamento anual por paciente na análise de custo-minimização e conseqüentemente, o impacto orçamentário incremental calculado foi nulo.

Por fim, considerando que acetato de glatirâmer: é um ativo amplamente utilizado no SUS; seu perfil de segurança e eficácia já é conhecido; é aprovado e utilizado no contexto internacional, a inclusão da nova apresentação pode trazer benefícios para os pacientes em termos de comodidade posológica e ampliação de arsenal terapêutico. No entanto, os custos associados à nova apresentação do acetato de glatirâmer são passíveis de reavaliação, uma vez que a nova posologia do medicamento requer menor consumo de seringas e insumos farmacêuticos.

7. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Pelo exposto, a CONITEC em sua 70ª reunião ordinária, nos dias 29 e 30 de agosto de 2018, recomendou a não incorporação no SUS do acetato de glatirâmer 40 mg/ml para tratamento da esclerose múltipla remitente recorrente. Considerou-se que, por se tratar de uma nova dosagem com posologia diferenciada, com significativa redução de uso de seringas e insumos farmacêuticos e; amplo arsenal terapêutico disponível no SUS para os pacientes portadores de EMRR, o preço do acetato de glatirâmer 40mg/ml três vezes por semana deveria ser menor ao preço praticado para a apresentação de 20mg/ml, atualmente disponível. Deste modo, é possível assegurar a economicidade ao sistema de saúde.

A matéria foi disponibilizada em consulta pública.

8. CONSULTA PÚBLICA

A Consulta Pública nº 53/2018 foi realizada entre os dias 11/10/2018 a 30/10/2018. Foram recebidas 697 contribuições, sendo dezenove (3%) pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 678 (97%) pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. Foram consideradas apenas as contribuições encaminhadas no período estipulado e por meio do site da CONITEC, em formulário próprio.



O formulário de contribuições técnico-científicas é composto por duas partes, a primeira sobre as características do participante, e a segunda, sobre a contribuição propriamente dita, acerca do relatório em consulta, estruturada com cinco perguntas sobre: (1) a recomendação preliminar da CONITEC, (2) as evidências clínicas, (3) a avaliação econômica, (4) o impacto orçamentário, e (5) outras contribuições além das citadas.

O formulário de experiência ou opinião é composto por duas partes, a primeira sobre as características do participante, e a segunda, sobre a contribuição propriamente dita, 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. As características dos participantes foram quantificadas e estratificadas de acordo com os respectivos formulários. As contribuições foram quantitativamente e qualitativamente avaliadas, considerando as seguintes etapas: a) leitura de todas as contribuições, b) identificação e categorização das ideias centrais, e c) discussão acerca das contribuições. A seguir, é apresentado um resumo da análise das contribuições recebidas. O conteúdo integral das contribuições se encontra disponível na página da CONITEC (<http://conitec.gov.br/index.php/consultas-publicas>).

8.1 Contribuições técnico-científicas

Das dezenove contribuições recebidas de cunho técnico-científico, cerca de dezoito foram excluídas por se tratarem de duplicações de outras contribuições, por abordarem um tema diferente ou por não conter informação (em branco). Uma análise mais aprofundada das contribuições é apresentada a seguir.

Perfil dos participantes

A maioria das contribuições partiu de pessoas físicas, brancas, do sexo feminino, residentes na região sudeste do país e com idade ≥ 25 anos. As características dos participantes da consulta pública podem ser vistas nas Tabelas 2 e 3 a seguir.



TABELA 2: CONTRIBUIÇÕES TÉCNICO-CIENTÍFICAS DA CONSULTA PÚBLICA Nº 53 DE ACORDO COM A ORIGEM.

Característica	Número absoluto (%)
Pessoa física	
Paciente	8 (42%)
Familiar, amigo ou cuidador de pacientes	4 (21%)
Profissional de saúde	6 (32%)
Total	18 (100%)
Pessoa jurídica	
Empresa Fabricante da tecnologia avaliada	1 (100%)

TABELA 3: CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE TODOS OS PARTICIPANTES DA CONSULTA PÚBLICA Nº 53 POR MEIO DO FORMULÁRIO TÉCNICO CIENTÍFICO.

Característica	Número absoluto (%)
Sexo	
Feminino	13 (68%)
Masculino	5 (32%)
Total	18 (100%)
Cor ou Etnia	
Amarelo	1 (6%)
Branco	12 (67%)
Pardo	5 (28%)
Total	18 (100%)
Faixa etária	
<18 anos	1 (6%)
18 a 24 anos	1 (6%)
25 a 39 anos	9 (50%)
40 a 59 anos	7 (39%)
Total	18 (100%)
Regiões brasileiras	
Nordeste	3 (16%)
Sul	4 (21%)
Sudeste	10 (53%)
Centro-oeste	2 (11%)
Total	19 (100%)

Recomendação preliminar da CONITEC

Em relação à recomendação preliminar da CONITEC, desfavorável à incorporação da tecnologia, a maioria dos dezesseis participantes (84%) submeteram a contribuição com opinião discordando totalmente com a recomendação preliminar da comissão, além disso um



participante (5%) discordou parcialmente da recomendação preliminar. Dois participantes, cerca de 11%, concordaram parcialmente com a recomendação preliminar da CONITEC.

Os dois relatos, que concordaram parcialmente com a recomendação preliminar, foram baseados nos seguintes aspectos:

- 1) *“Nós paciente que fazemos uso contínuo do Glatirâmer agradecendo de coração, só de pensar que não precisaremos aplicar todo dia já é um alívio.”*
- 2) *“Se for comprovado que realmente é a melhor opção e que não vai prejudicar quem se trata da EM seja pela sua eficácia ou pelos menores danos no cofre público.”*

Entre os dezesseis relatos dos participantes, que discordaram totalmente com a recomendação preliminar, 38% eram de paciente, 38% de profissionais de saúde, 24% Familiar, amigo ou cuidador de paciente e 1% foi contribuição da empresa. Apenas um relato discordou parcialmente da recomendação preliminar, sendo submetido pela indústria produtora do medicamento. Os principais argumentos se relacionavam em sua maior parte sobre a qualidade de vida, falavam de eficácia/segurança e por fim da ampliação das opções terapêuticas vigentes no SUS:

- Pacientes

“Para os pacientes indiscutivelmente é muito melhor em relação a qualidade de vida.”

- Profissionais de saúde

“Já existem dados na literatura suficientes que indicam o tratamento com o acetato de glatiramer 40mg subcutâneo 3 vezes por semana com eficácia semelhante à dose de 20mg e com a vantagem inequívoca de melhor esquema posológico, justificado pelo conforto da redução do número de aplicações (de 28 para 12 por mês).”

- Familiar, amigo ou cuidador de paciente

“Sou mãe de portador de esclerose múltipla e percebo o incomodo pelas picadas diárias, as reações na pele, os nódulos que ficam por dias. É doloroso demais. Havendo a possibilidade de furar menos, sem efeitos colaterais da droga aplicada em si, seria de grande alívio para os pacientes.”



Evidência Clínica

Nenhuma contribuição foi relevante do ponto de vista clínico, foi enviado apenas um anexo com um resumo de congresso. Nesse sentido, foi completamente desconsiderado.

Avaliação Econômica

Do ponto de vista da avaliação econômica, o demandante enviou uma nova proposta de preço. A proposta inicial foi de R\$ 129,80 por cada 40 mg/ml seringa preenchida. Na nova proposta, foi enviado um desconto de aproximadamente de 5%, resultando em um valor de R\$121,31. Nesse sentido, o demandante enviou um novo valor de custo-minimização com os valores recalculados. O preço anterior foi de R\$ 18.691,20 para ambos os tratamentos, glatirâmer 40mg a glatirâmer 20mg. Com a nova proposta de preço apresentada acima, o custo mensal para glatirâmer 40mg e glatirâmer 20mg será de R\$1.479,72 e R\$ 1.557,60, respectivamente. Assim, o custo do medicamento no tempo horizonte de 12 meses, será de R\$ 17.756,64 para glatirâmer 40mg e R\$ 18.691,20 para glatirâmer 20mg. O impacto econômico estimado para incorporação de Copaxone® 40 mg (glatirâmer) no SUS, é de não incremento de custo em cinco anos.

Análise de Impacto Orçamentário

O demandante refez os cálculos de impacto orçamentário, baseado na nova submissão de preço do glatirâmer 40mg/ml. Assim, o novo impacto orçamentário, com a incorporação do glatirâmer no SUS, seria de aproximadamente R\$ 228 milhões de reais em 5 anos (Figura 5), uma economia de R\$24 milhões de reais, em comparação ao primeiro cenário de 253 milhões de reais em 5 anos (Figura 5).

FIGURA 5: NOVO IMPACTO ORÇAMENTÁRIO EM 5 ANOS CALCULADO PELO DEMANDANTE.

Ano	Glatirâmer 20 mg	Glatirâmer 40 mg	Total
2019	R\$46.205.342	R\$2.310.267	R\$48.515.609
2020	R\$39.687.957	R\$9.425.890	R\$49.113.847
2021	R\$25.301.073	R\$19.709.536	R\$45.010.608
2022	R\$15.484.256	R\$28.145.217	R\$43.629.473
2023	R\$5.264.647	R\$36.910.441	R\$42.175.089
Total			R\$228.444.626



8.2 Contribuições sobre experiências ou opinião

Das 678 contribuições recebidas sobre experiência com a tecnologia ou opinião sobre a não incorporação, 167 foram excluídas por se tratarem de duplicações de outras contribuições, por abordarem um tema diferente ou por não conter informação (em branco). Uma análise mais aprofundada das contribuições é apresentada a seguir.

Perfil dos participantes

Em sua maioria os participantes se identificaram como pessoa física, com uma maior proporção Familiar, amigo ou cuidador de paciente (41%); paciente (38%), interessados no tema (13%), profissionais de saúde (7%) e grupos. A maioria eram do sexo feminino (83%), ficou sabendo da consulta pública pelas redes sociais (82%), se autodeclararam como brancos (64%), tinham entre 25 a 39 anos (54%) e eram provenientes da região Sudeste (62%).

TABELA 4: CONTRIBUIÇÕES DE EXPERIENCIA OU OPINIÃO DA CONSULTA PÚBLICA Nº53 DE ACORDO COM A ORIGEM.

Característica	Número absoluto (%)
Pessoa física	
Paciente	210 (30%)
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	282 (42%)
Profissional de saúde	77 (11%)
Interessado no tema	106 (17%)
Total	675 (100%)
Pessoa jurídica	
Grupos/associação/organização de pacientes	3 (100%)

TABELA 5: CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE TODOS OS PARTICIPANTES DA CONSULTA PÚBLICA Nº53 POR MEIO DO FORMULÁRIO DE EXPERIENCIA OU OPINIÃO.

Característica	Número absoluto (%)
Sexo	
Feminino	450 (72%)
Masculino	225(28%)
Total	675 (100%)
Cor ou Etnia	
Amarelo	14 (2%)
Branco	440 (65%)
Pardo	203 (30%)
Preto	18 (3%)
Total	675 (100%)
Faixa etária	



Característica	Número absoluto (%)
< 18	1 (0,5)
18 a 24 anos	58 (8,5%)
25 a 39 anos	357 (53%)
40 a 59 anos	225 (33%)
60 anos ou mais	34 (5%)
Total	357 (100%)
Regiões brasileiras	
Norte	12 (2%)
Nordeste	213 (31%)
Sul	96 (14%)
Sudeste	316 (47%)
Centro-oeste	41 (6%)
Total	678 (100%)

Recomendação preliminar da CONITEC

Em relação à recomendação preliminar da CONITEC, desfavorável à incorporação da tecnologia, a maioria dos 624 participantes (92%) submeteu contribuição com opinião discordando totalmente com a recomendação preliminar a essa primeira avaliação da comissão, além disso treze participantes (2%) discordaram parcialmente com a recomendação preliminar. Dos participantes que concordaram com a recomendação inicial da CONITEC, cerca de 36 (5%) concordaram totalmente com a recomendação preliminar, e cerca de cinco (1%) concordaram parcialmente com a recomendação preliminar da CONITEC.

Dos 36 relatos (3%), que concordaram totalmente com a recomendação preliminar, vinte estavam em branco. Já para os cinco relatos (11%), que discordaram parcialmente com a recomendação preliminar, três estavam em branco. O preenchimento foi feito de forma equivocada, seriam relatos que discordaram em algum grau com a recomendação preliminar dada pela CONITEC. Os principais argumentos serão apresentados abaixo.

“A nova proposta atende as necessidades dos pacientes. “

“Já aprovado pela ANVISA e será de grande alívio aos pacientes reduzindo de para 30 doses para 12 doses. ”

Entre os 624 relatos dos participantes, que discordaram totalmente com a recomendação preliminar da CONITEC, 30% eram de pacientes, amigo ou cuidador de paciente, 36% eram de pacientes, 16% Interessados no tema e 11% profissional de saúde. Dentre os



argumentos mais relatados, por aqueles que discordaram totalmente, os principais se relacionavam a qualidade de vida, adesão ao esquema terapêutico com um menor número de doses, ampliação das opções terapêuticas vigentes no SUS e eficácia. A seguir, as principais argumentações serão destacadas:

“O acetato de glatirâmer de 40 mg, três vezes por semana por via subcutânea, reduz as aplicações e proporciona uma maior qualidade de vida ao paciente. Promove a economicidade ao sistema de saúde melhora sintomática, diminuição da frequência e gravidade das recidivas de surtos e a redução do número de internações hospitalares conforme comprovado em fase de teste. ”

“Tive que trocar de tratamento pois meu corpo não aceitava mais as injeções diárias. Se for 3x na semana a aceitação é muito melhor. Inclusive para pessoas com medo da aplicação. ”

“Eu uso o Copaxone 20mg diariamente para tratamento de Esclerose Múltipla. Acho uma excelente medicação por não ter efeitos colaterais, mas estou cansado de ter que aplicar todos os dias. Minha qualidade de vida caiu. As vezes estou na rua me divertindo, mas tenho que voltar para casa para tomar a injeção. Estou quase perdendo meu emprego por causa disso. Se a fórmula mudar para 3 vezes na semana ficarei extremamente feliz. Minha vida será muito mais fácil assim. ”

“Acredito que a incorporação do glatirâmer 40 mg irá facilitar o tratamento e assim aumentar a adesão do paciente e conseqüentemente sua resposta ao tratamento. ”

“É uma medicação sabidamente de melhor posologia, menos efeitos colaterais, menor recidiva de doença e, portanto, seria de grande contribuição para os pacientes que necessitam de um tratamento de qualidade. ”



“A inclusão de um novo medicamento, já aprovado pela ANVISA, fortalece o arsenal terapêutico. Ampliar o arsenal terapêutico é medida necessária para atualizar o Protocolo Clínico de Esclerose Múltipla e permite maior possibilidade de tratamento ao paciente. A Esclerose Múltipla se manifesta de diferentes modos em cada paciente e, por isso, devem ser dadas ao médico e ao paciente o maior número possível de opções seguras e eficazes. O acetato de glatirâmer 40mg é uma dessas opções, aprovada pela ANVISA. ”

“EU USEI O ACETATO DE GLATIRAMER, O QUE É USADO DIARIAMENTE, E TIVE MUITAS REAÇÕES. ACREDITO QUE ESTE NOVO, COM UMA TECNOLOGIA MAIS AVANÇADA POSSA DIMINUIR ESTES EFEITOS E O PACIENTE VAI TER UMA QUALIDADE DE VIDA MELHOR”

“Como médico que atua no SUS e também professor universitário de uma universidade federal (UNIFESP) eu simplesmente NÃO entendo a posição da Conitec. Como observado na figura 4 "Na análise de sensibilidade, a variação dos parâmetros de preço das tecnologias e estimativas da população demonstraram probabilidade de redução do impacto de R\$ 22, 3 mil a R\$ 77,5 mil reais.", ou seja, além de comparada redução de custo, há evidente redução de LIXO na incorporação de uma medicação com uso de 3 seringas por semana ao invés de 7 dias na semana. Sendo assim, eu simplesmente não entendo o processo decisivo da CONITEC, ainda mais em um momento onde não temos mais onde jogar lixo e papel, que a burocracia deste atual sistema de decisão favorece o acumulo de papel e lixo, e não favorece o benefício clínico e custo-efetividade de uma forma racional que não seja contar centavos. É mais um exemplo de como o Brasil anda na contramão do planejamento de longo prazo. Os pacientes e a sociedade sentirão muito com esta avaliação negativa. ”



8.3 Avaliação global das contribuições

Após apreciação das contribuições encaminhadas pela Consulta Pública, o plenário considerou que houve novas informações consistentes com o potencial para modificar os resultados da análise preliminar do dossiê, pois o demandante fez uma nova proposta de preço do acetato do glatirâmer 40mg/ml. Além disso, foi levado em consideração o potencial benefício pela comodidade posológica, 3x por semana, em comparação ao glatirâmer 20mg/ml que é administrado 7x por semana. Sendo assim, o plenário da CONITEC entendeu houve argumentação suficiente para alterar a recomendação preliminar.

9. RECOMENDAÇÃO FINAL

Os membros da CONITEC presentes na 73ª reunião ordinária, realizada nos dias 05 e 06 de dezembro de 2018, deliberaram por unanimidade recomendar a incorporação, ao SUS, do acetato de glatirâmer 40 mg para o tratamento da esclerose múltipla recorrente remitente, conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde e mediante negociação de preço.

Foi assinado o Registro de Deliberação nº 407/2018.



10. DECISÃO

PORTARIA Nº 90, DE 27 DE DEZEMBRO DE 2018

Torna pública a decisão de incorporar o acetato de glatirâmer 40 mg para o tratamento da esclerose múltipla recorrente remitente, 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 Incorporar o acetato de glatirâmer 40 mg para o tratamento da esclerose múltipla recorrente remitente, 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 pelo 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.gov.br/>.

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

MARCO ANTONIO DE ARAUJO FIREMAN

Diário Oficial da União (DOU) nº 249, seção 1, página 434.



11. REFERÊNCIAS

1. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet* [Internet]. 2008;372(9648):1502–17. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61620-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61620-7)
2. Karussis D. The diagnosis of multiple sclerosis and the various related demyelinating syndromes : A critical review. *J Autoimmun* [Internet]. 2014; Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaut.2014.01.022>
3. Hemmer B, Kerschensteiner M, Korn T. Role of the innate and adaptive immune responses in the course of multiple sclerosis. *Lancet Neurol* [Internet]. 2015;14(4):406–19. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70305-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70305-9)
4. Frank H Netter M. Sistema Nervoso - Volume 7 - Parte I - Cérebro: Coleção Netter de Ilustrações Médicas. 2ª. Burns T, Jones HR, Aminoff MJ, Pomeroy SL, editors. Rio de Janeiro-RJ: Elsevier Editora Ltda; 2014. 400 p.
5. Weiner HL. The Challenge of Multiple Sclerosis : How Do We Cure A Chronic Heterogeneous Disease? 2009;239–48.
6. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Thompson AJ, Wolinsky JS, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis The 2013 revisions. 2014;
7. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, et al. Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis : 2010 Revisions to the McDonald Criteria. 2011;
8. Machado S. Recomendações esclerose múltipla. 1ª. São Paulo: Editora OMNIFARMA Ltda.; 2012.
9. Neurology TL. Setting new standards in multiple sclerosis care and research. *Lancet Neurol* [Internet]. 2012;11(10):835. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70214-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70214-4)
10. Hersh CM, Fox RJ. Multiple Sclerosis [Internet]. 2014 [cited 2017 Aug 1]. Available from: http://www.clevelandclinicmeded.com/medicalpubs/diseasemanagement/neurology/multiple_sclerosis/
11. BRASIL. Portaria nº 391, de 5 de maio de 2015. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Esclerose Múltipla. Brasília, DF: Diário Oficial da União, 6de maio de 2015. v. I, p. 40.; 2015.



12. MSFI. Federação Internacional de Esclerose Múltipla. Atlas da EM 2013: Mapeamento da Esclerose Múltipla no Mundo. Londres: Summers Editorial & Design; 2013. p. 28.
13. Beatriz A, Nogueira C, Clinete M, Lacativa S, Ferreira F, Pereira C, et al. Prevalence of multiple sclerosis in Brazil : A systematic review. *Mult Scler Relat Disord* [Internet]. 2015;4(6):572–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.msard.2015.08.004>
14. ABEM. O que é Esclerose Múltipla? [Internet]. Associação Brasileira de Esclerose Múltipla. 2016 [cited 2017 Aug 1]. Available from: <http://abem.org.br/esclerose/o-que-e-esclerose-multipla/>
15. Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) - Esclerose Múltipla. 2015.
16. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde; Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (2018). Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Esclerose Múltipla. 1–37.
17. Teva Farmacêutica Ltda (2018). Dossiê de avaliação de tecnologia de saúde. 1–94.
18. Wolinsky JS, Borresen TE, Dietrich DW, Wynn D, Sidi Y, Steinerman JR, et al. GLACIER: An open-label, randomized, multicenter study to assess the safety and tolerability of glatiramer acetate 40 mg three-times weekly versus 20 mg daily in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2015;4(4):370–6.
19. Khan O, Rieckmann P, Boyko A, Selmaj K, Ashtamker N, Davis MD, et al. Efficacy and safety of a three-times-weekly dosing regimen of glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis patients: 3-year results of the Glatiramer Acetate Low-Frequency Administration open-label extension study. *Mult Scler*. 2017;23(6):818–29.
20. Khan O, Rieckmann P, Boyko A, Selmaj K, Zivadinov R. Three times weekly glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2013;73(6):705–13.
21. Lucchetta RC, Tonin FS, Borba HHL, Leonart LP, Ferreira VL, Bonetti AF, et al. Disease-Modifying Therapies for Relapsing–Remitting Multiple Sclerosis: A Network Meta-Analysis. *CNS Drugs* [Internet]. 2018;(0123456789). Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s40263-018-0541-5>
22. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: A critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised



- studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017;358:1–9.
23. Lucchetta RC, Tonin FS, Borba HHL, Leonart LP, Ferreira VL, Bonetti AF, et al. Disease-Modifying Therapies for Relapsing–Remitting Multiple Sclerosis: A Network Meta-Analysis. *CNS Drugs*. 2018;(0123456789).
 24. NICE. Beta interferons and glatiramer acetate for treating multiple sclerosis. 2018;(June). Available from:
<https://www.nice.org.uk/guidance/ta527/documents/appraisal-consultation-document>



ANEXO I – BASES DE DADOS E ESTRATÉGIA DE BUSCA REALIZADA PELO DEMANDANTE

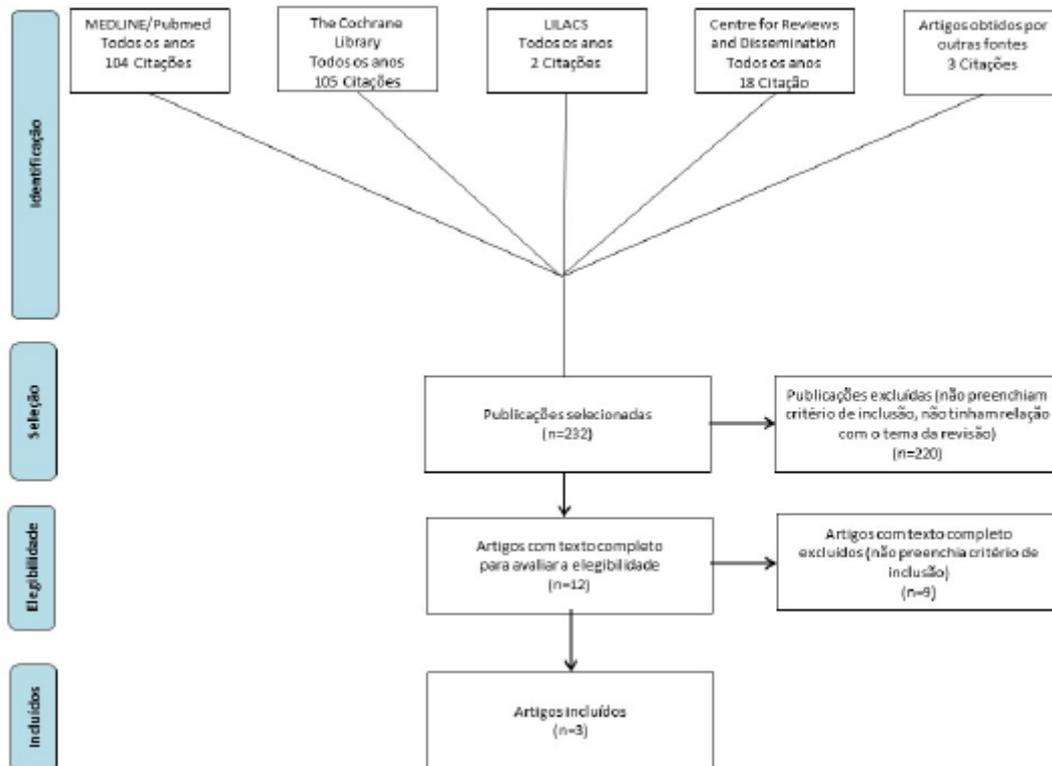
QUADRO 7: BASES DE DADOS E ESTRATÉGIA DE BUSCA REALIZADA PELO DEMANDANTE

Base de dados	Estratégia de busca
Pubmed/MEDLINE	("glatiramer acetate"[MeSH Terms] OR ("glatiramer"[All Fields] AND "acetate"[All Fields]) OR "glatiramer acetate"[All Fields]) AND Randomized Controlled Trial[ptyp]
Cochrane Library	"glatiramer acetate" in Record Title and "multiple sclerosis" in Record Title in Trials'
LILACS	(tw:(glatiramer acetate)) AND (instance:"regional") AND (type_of_study:(clinical_trials))
CRD	(glatiramer acetate):TI

Fonte: Dossiê da Teva Farmacêutica Ltda., 2018.



ANEXO II – FLUXOGRAMA DE SELEÇÃO DOS ESTUDOS REALIZADO PELO DEMANDANTE



Fonte: Dossiê da Teva Farmacêutica Ltda., 2018.



ANEXO III – AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA DAS REVISÕES SISTEMÁTICAS INCLUÍDAS NO RELATÓRIO

AMSTAR 2*		Lucchetta et al, 2018 (23)
1.	As questões de pesquisa e os critérios de inclusão contemplam os componentes da pergunta PICO?	1
2.	Foi explicitado no estudo que o protocolo de revisão foi definido a priori? Os autores justificaram qualquer desvio do protocolo original	1
3.	Os autores explicaram a seleção dos tipos de estudos incluídos na revisão?	1
4.	Os autores utilizaram pesquisa/busca bibliográfica abrangente?	1
5.	Os autores realizaram a seleção dos estudos em duplicata?	1
6.	Os autores realizaram a extração de dados em duplicata?	1
7.	Os autores forneceram uma lista de estudos excluídos e justificaram as exclusões?	1
8.	Os autores descreveram adequadamente as características dos estudos incluídos?	1
9.	Os autores utilizaram ferramenta adequada para avaliar o risco de viés dos estudos incluídos?	1
10.	Os autores reportaram as fontes de financiamento dos estudos incluídos na revisão?	1
11.	Se foi realizada metanálise, os autores utilizaram métodos estatísticos adequados para combinar os resultados?	1
12.	Se foi realizada metanálise, os autores avaliaram o potencial impacto do risco de viés dos estudos individuais sobre os resultados da metanálise ou de outra síntese de evidência?	1
13.	Os autores consideraram o risco de viés dos estudos ao interpretar/discutir os resultados da revisão?	1
14.	Os autores forneceram uma explicação satisfatória e discutiram sobre qualquer heterogeneidade observada nos resultados da revisão?	1
15.	Os autores avaliaram o viés de publicação e discutiram seu provável impacto nos resultados da revisão?	0
16.	Os autores informaram potencial conflito de interesses, incluindo recebimento de financiamento para a realização da revisão?	1
Total		15
Qualidade		Alta

*Tradução livre da ferramenta AMSTAR 2. Acesse o *checklist* completo em: https://amstar.ca/Amstar_Checklist.php

¹ Recrutando.

² Ativo, não recrutando.

³ Não recrutando ainda.

^d Concluído.