

Fumarato de dimetila para
tratamento de primeira linha
da esclerose múltipla
remitente recorrente

Novembro/2019



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

Fumarato de dimetila para tratamento de primeira linha da esclerose múltipla remitente recorrente

Brasília – DF
2019



2019 Ministério da Saúde.

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde

Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde

Elaborado sob encomenda por parte subcontratada pela área técnica colaboradora.

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

Hospital Moinhos de Vento – PROADI-SUS



LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Evolução do impacto orçamentário esperado em 5 anos (em milhões de reais).....23

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Apresentação de preços disponíveis para a tecnologia.....13

Quadro 2 – Características do método do Estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante.....22

Quadro 3 – Medicamentos potenciais para a primeira linha tratamento de pacientes com esclerose múltipla remitente recorrente.....27

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Pergunta estruturada para elaboração do relatório (PICO).....14

Tabela 2 – Estudos incluídos na avaliação de eficácia, efetividade e segurança.....17

Tabela 3 – Caso-base para análise de custo-utilidade: valores de RCEI entre todos os comparadores, em ordem crescente de efetividade medida em QALY.....21



SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS	4
LISTA DE QUADROS	4
LISTA DE TABELAS	4
1. CONTEXTO	6
2. APRESENTAÇÃO	8
3. RESUMO EXECUTIVO	9
1. CONDIÇÃO CLÍNICA	11
3.1 <i>Aspectos clínicos e epidemiológicos</i>	11
3.2 <i>Tratamento recomendado</i>	11
4. A TECNOLOGIA	13
4.1 <i>Descrição</i>	13
4.2 <i>Ficha técnica</i>	13
4.3 <i>Preço proposto para incorporação</i>	14
5. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA	15
5.1 <i>Evidências apresentadas pelo demandante</i>	15
5.2 <i>Avaliação crítica da demanda</i>	16
5.3 <i>Evidência Clínica</i>	17
5.4 <i>Avaliação Econômica</i>	19
5.5 <i>Análise de Impacto Orçamentário</i>	24
5.6 <i>Avaliação por outras agências de ATS</i>	25
5.7 <i>Implementação</i>	26
5.8 <i>Monitoramento do horizonte tecnológico</i>	26
5.9 <i>Considerações gerais</i>	27
6. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC	27
7. REFERÊNCIAS	28
ANEXO 1 – ESTRATÉGIAS DE BUSCA UTILIZADAS PELO DEMANDANTE	31
ANEXO 2 – AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA CONFORME AS DIRETRIZES METODOLÓGICAS PARA ELABORAÇÃO DE PARECERES TÉCNICO-CIENTÍFICOS DO MINISTÉRIO DA SAÚDE ⁹	32
ANEXO 3 - AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA CONFORME SISTEMA GRADE, CONFORME REVISÃO SISTEMÁTICA DA COCHRANE COLLABORATION (XU ET AL, 2015)	32



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 e Inovação em Saúde (DGITIS/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 em 06/05/2019, por Biogen Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda. sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário de fumarato de dimetila para tratamento de primeira linha da esclerose múltipla remitente recorrente, visando a avaliar sua modificação de indicação para tratamento de primeira linha no Sistema Único de Saúde (SUS).



3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Fumarato de dimetila (TECFIDERA®)

Indicação: Tratamento de primeira linha da esclerose múltipla remitente recorrente

Demandante: Biogen Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda.

Introdução: A esclerose múltipla (EM) é a doença desmielinizante inflamatória imunomediada mais comum do sistema nervoso central. Os principais fenótipos da EM são: doença remitente-recorrente (EMRR) e doença progressiva. A doença afeta adultos em idade ativa, na faixa de 18 a 55 anos de idade. Estima-se que haja cerca de 2,3 milhões de pessoas vivendo com EM no mundo. No Brasil, sua prevalência pode variar de 1,36 a 27,7 casos por 100.000 habitantes, de acordo com a região. De acordo com o Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica (PCDT) da EM de 2018, estão disponíveis no Sistema Único de Saúde (SUS) para o tratamento de primeira linha da EMRR, o acetato de glatirâmer (GLA), betainterferona (IFN- β 1a e IFN- β 1b) e teriflunomida. Nesse protocolo, o fumarato de dimetila está recomendado como segunda linha de tratamento, sendo recomendado para os casos de resposta sub-ótima ou falha a qualquer medicamento da primeira linha de tratamento. Também nos casos de falta de adesão, intolerância ou reações adversas a qualquer das opções consideradas de primeira linha.

Pergunta: O uso do fumarato de dimetila é eficaz, seguro e custo-efetivo em pacientes com esclerose múltipla recorrente-remitente (EMRR) em primeira linha de tratamento quando comparado ao (s) IFN- β 1a, IFN- β 1b, GLA e teriflunomida?

Evidências científicas: Busca sistemática na literatura identificou 12 estudos relevantes, sendo 5 revisões sistemáticas com comparações diretas e indiretas (Lucchetta, 2018; Hamidi, 2017, Tramacere, 2015, Xu, 2015; Zagmutt, 2015); 1 ensaio clínico randomizado (ECR) (Fox et al, 2012, estudo CONFIRM), 3 análises suplementares derivadas do estudo CONFIRM (Kita, 2014, Hutchinson, 2013, e Miller, 2015) e 3 estudos observacionais (Braune, 2018; Nicholas, 2018; Buron, 2019). Destaca-se que todas as revisões sistemáticas previamente publicadas (Lucchetta, 2018; Hamidi, 2017, Tramacere, 2015, Xu, 2015; Zagmutt, 2015) identificaram somente os estudos CONFIRM e DEFINE como ensaios clínicos randomizados que avaliaram fumarato de dimetila para EMRR. O ensaio clínico randomizado CONFIRM (Fox et al, 2012) demonstrou, durante o seguimento de dois anos, uma taxa de recaídas anualizada significativamente menor em relação ao placebo nos grupos tratados com fumarato de dimetila 480 mg /dia, fumarato de dimetila 720 mg/dia e glatirâmer (probabilidades de recaída de 22%, 20% e 29%, respectivamente, contra 40% para placebo). Além disso, o número de lesões cerebrais novas ou que progrediram na ressonância magnética foi



significativamente menor para os grupos tratados com qualquer uma das duas doses de fumarato de dimetila ou com glatiramer em comparação com o placebo.

Avaliação econômica: Um modelo de Markov (modelo de estados transicionais), compreendendo estados de saúde baseados na escala de status de incapacidade expandida (EDSS), foi usado para prever custos e AVAQs ao longo de um horizonte de cinquenta anos. Os custos totais durante a vida e os AVAQs foram estimados para pacientes portadores de EMRR tratados com fumarato de dimetila, sendo obtidos os valores de R\$266.424,23 e 5,52, respectivamente, valores esses que resultaram em dominância do fumarato de dimetila sobre as estratégias de betainterferona, glatiramer e teriflunomida para uso no SUS, em primeira linha.

Avaliação de impacto orçamentário: A incorporação de fumarato de dimetila para primeira linha de EMRR nos valores propostos seria poupadora de recursos assumindo que haja desinvestimento / substituição de antigos medicamentos em uso. São estimadas economias progressivas de 1,8; 2,7; 3,5; 5,8 e 6,2 milhões de reais entre os anos 1 e 5 da incorporação, no caso-base.

Experiência internacional: NICE (Reino Unido) recomenda o fumarato de dimetila para pessoas com EMRR ativa, desde que não altamente ativa ou em rápida evolução para EMRR grave. *NHS Scotland* (Escócia), *The Pharmaceutical Benefits Scheme* (PBS, Austrália), e *Régie de l'assurance maladie du Québec* (RAMQ) cobrem ou aceitam fumarato de dimetila na primeira linha terapêutica. *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (Canadá) recomenda o uso de fumarato de dimetila como opção a partir da segunda linha terapêutica.

Considerações: Embora existam incertezas de difícil quantificação sobre as cotas de mercado e a efetiva substituição terapêutica, nos valores propostos, o fumarato de dimetila pode ser considerado custo-efetivo para o tratamento de pacientes adultos com EMRR em primeira linha.

Recomendação Preliminar da Conitec: a Conitec, em sua 82ª reunião ordinária, no dia 10 de outubro de 2019, recomendou a incorporação no SUS do fumarato de dimetila para o tratamento de primeira linha da Esclerose Múltipla Remitente e Recorrente (EMRR). Considerou-se que o medicamento apresentou eficácia e segurança e que, muito provavelmente, apresenta razão de custo-efetividade incremental aceitável na comparação aos medicamentos já incorporados no SUS para o tratamento de primeira linha da EMRR, podendo chegar a ser poupador de recursos. A matéria será disponibilizada em consulta pública.



1. CONDIÇÃO CLÍNICA

3.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos

A esclerose múltipla (EM) é a doença desmielinizante inflamatória imunomediada mais comum do sistema nervoso central. A classificação do fenótipo clínico da EM é realizada de acordo com a atividade e progressão da doença (presença de recidiva clínica e achados de imagem), sendo classificada em três formas principais de evolução clínica: esclerose múltipla remitente-recorrente (EMRR), secundariamente progressiva (EMSP) e primariamente progressiva (EMPP). A forma mais comum é a EM-RR, representando 85% de todos os casos no início de sua apresentação. A doença afeta adultos em idade ativa, na faixa de 18 a 55 anos de idade. Estima-se que haja cerca de 2,3 milhões de pessoas vivendo com EM no mundo. No Brasil, sua prevalência pode variar de 1,36 a 27,7 casos por 100.000 habitantes, de acordo com a região.^{1,2,3}

Manifestações comuns da EM incluem sintomas sensitivos nos membros e na face, perda visual unilateral, fraqueza motora aguda ou subaguda, diplopia, distúrbios da marcha e problemas de equilíbrio, sensações de choque elétrico que descem pelas costas ou membros ao fletir o pescoço (sinal L'hermitte), vertigem, distúrbios da bexiga, ataxia dos membros, mielite transversa aguda e dor. Apresentações devido a síndromes corticais, como afasia ou distúrbios do campo visual, são raras. O quadro inicial pode ser monossintomático ou polissintomático.⁴

O diagnóstico da RM é feito com base nos Critérios de McDonald revisados e no exame de ressonância magnética (RM) do sistema nervoso central (SNC). Exames complementares como anti-HIV, VDRL e dosagem sérica de vitamina B12, devem ser realizados 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.¹

O principal impacto desta condição de saúde na população é a instalação de estados de incapacidade em pessoas adultas em idade produtiva, o que resulta não somente em prejuízos físicos, psicossociais e econômicos ao paciente, mas também em prejuízos para sua família e sociedade. Frequentemente a vida profissional dos pacientes é afetada, resultando em aposentadorias precoces.^{4,5}

3.2 Tratamento recomendado

Vários agentes imunomoduladores têm efeitos benéficos importantes para pacientes com EMRR, com impacto demonstrado principalmente para desfechos frequência das recaídas e



acúmulo de lesões cerebrais na ressonância magnética. Os agentes terapêuticos com eficácia demonstrada até o presente momento incluem os seguintes: alentuzumabe, fumarato de dimetila, fingolimode, acetato de glatiramer, preparações de betainterferona, natalizumabe, ocrelizumabe e teriflunomida.^{2,5}

Todos os pacientes com diagnóstico de EMRR clinicamente definida possuem indicação de iniciar a terapia modificadora da doença com algum dos agentes imunomoduladores disponíveis. Betainterferona, glatirâmer e teriflunomida são os fármacos de primeira escolha terapêutica. No entanto, nenhuma dessas terapias constitui uma cura; eles são apenas parcialmente eficazes para reduzir a taxa de recaída.^{2,5}

De acordo com o Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica (PCDT) da EM de 2018, estão disponíveis no Sistema Único de Saúde (SUS) para o tratamento de primeira linha da EMRR, o acetato de glatirâmer (GLA), betainterferona (IFN- β 1a e IFN- β 1b) e teriflunomida. Nesse protocolo, o fumarato de dimetila está posicionado como segunda linha de tratamento, sendo recomendado para os casos de resposta sub-ótima ou falha a qualquer medicamento da primeira linha de tratamento. Também nos casos de falta de adesão, intolerância ou reações adversas a qualquer das opções consideradas de primeira linha.⁶ A figura 1 abaixo representa o fluxo atual de tratamento preconizado pelo PCDT vigente.

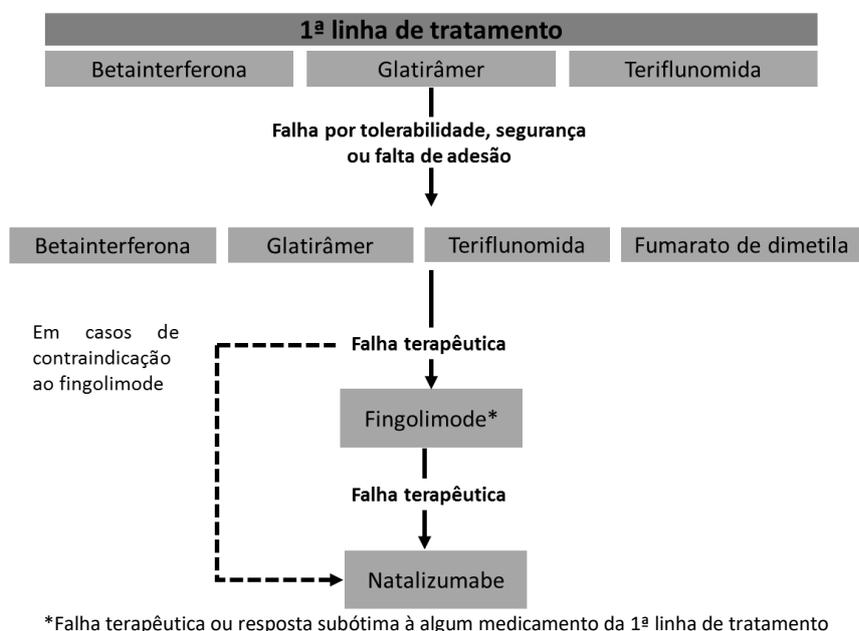


FIGURA 1. ADAPTAÇÃO DO FLUXOGRAMA ATUAL DO PCDT DE ESCLEROSE MÚLTIPLA, 2018



4. A TECNOLOGIA

4.1 Descrição

O fumarato de dimetila é um éster de ácido fumárico com propriedades anti-inflamatórias, também conhecido como BG-12, em apresentação oral, indicado para o tratamento de pacientes adultos com EMRR. O mecanismo de ação do fármaco na esclerose múltipla ainda não é totalmente compreendido.⁷

4.2 Ficha técnica

Tipo: Medicamento

Princípio Ativo: fumarato de dimetila

Nome comercial: Tecfidera®

Apresentação: Cápsulas de liberação lenta, com 120 mg ou 240 mg de fumarato de dimetila.

Detentor do registro: Biogen Brasil Produtos Farmacêuticos LTDA., CNPJ 07.986.222/0001-74, registro Anvisa 1.6993.0004.

Fabricante: Vifor SA - Villars-sur-Glâne – Suíça / Janssen-Cilag S.P.A - Borgo San Michele – Itália.

Indicação aprovada na Anvisa: o fumarato de dimetila é indicado no tratamento de pacientes adultos com esclerose múltipla recorrente-remitente

Indicação proposta pelo demandante: tratamento de primeira linha da esclerose múltipla remitente-recorrente.

Posologia e Forma de Administração: a dose inicial é de 120 mg, por via oral, duas vezes ao dia. Após 7 dias, a dose deve ser aumentada para a dose recomendada de 240 mg, duas vezes ao dia.

Patente: O depósito internacional foi nacionalizado e tem como número: PI9914606-1. Além deste, temos os seguintes depósitos ainda pendentes no Brasil, que cobrem formulação do produto e a síntese do fumarato de dimetila, respectivamente: - 112013031616-0 (depositado em 8 de junho de 2012); - 112014019462-9 (depositado em 6 de fevereiro de 2013).

Contraindicações: contraindicado para pacientes com hipersensibilidade ao fumarato de dimetila ou a qualquer outro componente da fórmula.

Precauções: Risco de lesão hepática, renal e de linfopenia grave, hemograma e provas laboratoriais hepáticas e renais devem ser monitorizadas conforme clinicamente indicado. Em pacientes com linfopenia grave, risco de leucoencefalopatia multifocal progressiva; recomendável



obter ressonância magnética cerebral na linha de base do tratamento. Categoria de risco C na gravidez.

Eventos adversos: As reações adversas mais frequentes (incidência $\geq 10\%$) para pacientes tratados com fumarato de dimetila foram rubor e eventos gastrointestinais (ou seja, diarreia, náuseas, dor abdominal, dor abdominal superior). A ocorrência de rubor e de eventos gastrointestinais tende a iniciar-se numa fase precoce do tratamento (principalmente durante o primeiro mês) e em pacientes que sofrem de rubor e eventos gastrointestinais, estes eventos podem continuar a ocorrer, de forma intermitente, durante o tratamento com fumarato de dimetila. As reações adversas reportadas com maior frequência que levaram à descontinuação (incidência $>1\%$) de pacientes foram rubor (3%) e eventos gastrointestinais (4%). Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva (LMP) ocorreu em situação de linfopenia grave e prolongada, após a administração de fumarato de dimetila.

4.3 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/Preço Fábrica ¹ (PMVG/PF)**	Preço praticado em compras públicas***
TECFIDERA (fumarato de dimetila) 120mg: Cada embalagem contém 14, 28, 56 ou 112 cápsulas de liberação retardada.	R\$ 12,22 por cápsula (R\$ 17.841,2 total por paciente-ano, considerando 4 cápsulas ao dia)	R\$ 2192,86/ R\$ 2746,57	R\$ 37,94
TECFIDERA (fumarato de dimetila) 240mg: Cada embalagem contém 28, 56 ou 112 cápsulas de liberação retardada.	R\$ 24,44 por cápsula (R\$ 17.841,2 total por paciente-ano, considerando 2 cápsulas ao dia)	R\$ 4385,71/ R\$ 5493,12	R\$ 24,44****

* Preço apresentado pelo demandante.

** ICMS 18%. LISTA DE PREÇOS DE MEDICAMENTOS - PREÇOS FÁBRICA E MÁXIMOS DE VENDA AO GOVERNO, Secretaria Executiva CMED, [01/07/2019 - data da planilha consultada]. [Acessar em: <http://portal.anvisa.gov.br/listas-de-precos>.

*** Conforme banco de preços em saúde (BPS) e/ou BPS, acesso em 20/07/2019.

**** Conforme banco de preços em saúde (DEPARTAMENTO DE LOGÍSTICA EM SAÚDE do MS: valor R\$ 24,44 05/11/2018)

¹ O preço utilizado para medicamentos sobre os quais incide o CAP é o PMVG, caso contrário, utiliza-se o preço fábrica (PF). Para verificar qual o preço CMED deve ser utilizado, consultar na tabela CMED, o CONFAZ 87, para avaliar se há isenção ou não de ICMS. Se houver isenção de ICMS escolher ICMS 0%, caso contrário, utilizar ICMS 18%.]



5. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA

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, para tratamento de primeira linha da EMRR, visando avaliar a sua incorporação no Sistema Único de Saúde como primeira linha de tratamento.

O demandante alega que tem havido acúmulo de evidências de efetividade que reposicionaram o fumarato de dimetila como primeira linha terapêutica para pacientes adultos com EMRR, incluindo aqueles virgens de tratamento. Esse novo posicionamento já está refletido nas recomendações do mais recente Consenso Brasileiro para o Tratamento da EM, onde esse agente é considerado como uma das opções para início do tratamento das formas recorrentes de EM, juntamente com acetato de Glatiramer, interferon- β , teriflunomida e interferon- β 1a peguilado.⁶

5.1 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 PARA ELABORAÇÃO DO RELATÓRIO (PICO)

População	Pacientes adultos com esclerose múltipla recorrente-remitente em primeira linha de tratamento.
Intervenção (tecnologia)	Fumarato de dimetila
Comparação	IFN- β 1a, IFN- β 1b, GLA e teriflunomida
Desfechos (Outcomes)	Avaliação clínica: eficácia, segurança ou qualidade de vida relacionada à saúde.
Tipo de estudo	Metanálises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais.

IFN- β : betainterferona; GLA: acetato de glatirâmer.

Pergunta: O uso do fumarato de dimetila é eficaz, seguro e custo-efetivo em pacientes com esclerose múltipla recorrente-remitente em primeira linha de tratamento quando comparado ao(s) IFN- β 1a, IFN- β 1b, GLA e teriflunomida?

As buscas eletrônicas foram realizadas até janeiro de 2019 nas bases de dados: The Cochrane Library, MEDLINE via Pubmed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e Centre for Reviews and Dissemination (CRD). Buscaram-se metanálises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados de fase III e estudos observacionais que avaliaram a eficácia e segurança de fumarato de dimetila (DMF) no tratamento da EMRR.



Buscas complementares foram conduzidas em websites de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) e instituições correlatas e suas bases de dados. Mecanismos de busca incluíram adicionalmente Google® e outras ferramentas online. Buscas eletrônicas foram complementadas por buscas manuais de referências bibliográficas e resumos de publicações selecionadas.

Na construção de estratégias de buscas, descritores, palavras-chave e termos MeSH foram utilizados para cada base de dado especificamente. Não foram inseridos comparadores na estratégia original, para que esta fosse mais sensível e menos específica. Foi planejado que a seleção dos estudos com os comparadores selecionados seria feita após leitura das publicações. Não foram utilizados limites de idioma ou temporais. A estratégia de busca utilizada pelo demandante está no **anexo 1**.

5.2 Avaliação crítica da demanda

O demandante relata uma busca por evidências nas bases de dados Cochrane Library, MEDLINE via Pubmed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e Centre for Reviews and Dissemination (CRD).

Foram buscados também estudos observacionais por meio de estratégia de busca sistematizada, o que não era fundamental no presente caso, considerando que existem ensaios clínicos randomizados como fontes principais para informações de eficácia e de segurança.

Entre os critérios de inclusão e exclusão, destaca-se que o objetivo era a inclusão de estudos comparativos de fumarato de dimetila com outras opções atualmente disponíveis no SUS (formulações de betainterferona e acetato de glatiramer), tendo sido excluídos estudos comparados unicamente ao placebo. Por essa razão, o estudo DEFINE, de Gold e colaboradores (2012), não foi formalmente incluído na revisão sistemática do demandante.⁸

A avaliação da qualidade metodológica seguiu o padrão recomendado pelas Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico- Científicos do Ministério da Saúde, com instrumentos apropriados a cada um dos delineamentos de pesquisa identificados⁹.

A busca de evidências para eficácia, efetividade e segurança do dossiê do demandante foi considerada adequada e de boa qualidade.

Após a realização da estratégia de busca foram localizadas 160 citações (incluindo duplicatas). Aplicados os critérios de elegibilidade, dois revisores selecionaram 39 citações para leitura na íntegra. Destas, 12 citações foram selecionadas e incluídas nesta revisão (Figura 2).

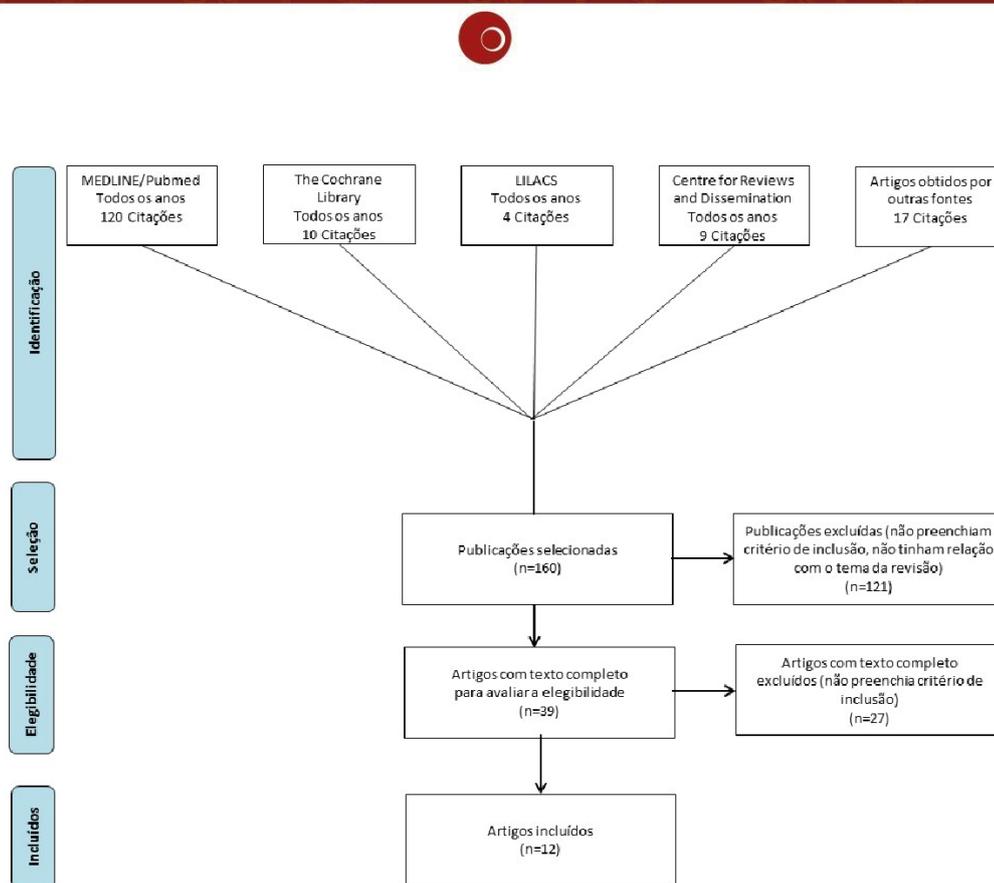


FIGURA 2. FLUXOGRAMA DE SELEÇÃO DE ESTUDOS DE EFICÁCIA E SEGURANÇA.

5.3 Evidência Clínica

Foram identificados 12 estudos relevantes, sendo 5 revisões sistemáticas com comparações diretas e indiretas (Lucchetta, 2018; Hamidi, 2017, Tramacere, 2015, Xu, 2015; Zagmutt, 2015)¹⁰⁻¹⁴; 1 ensaio clínico randomizado (ECR) (Fox et al, 2012, estudo CONFIRM)¹⁵, 3 análises suplementares derivadas do estudo CONFIRM (Kita, 2014, Hutchinson, 2013, e Miller, 2015)¹⁶⁻¹⁸ e 3 estudos observacionais (Braune, 2018; Nicholas, 2018; Buron, 2019)¹⁹⁻²¹. (Tabela 2)

Destaca-se que todas as revisões sistemáticas previamente publicadas (Lucchetta, 2018; Hamidi, 2017, Tramacere, 2015, Xu, 2015; Zagmutt, 2015) identificaram somente os estudos CONFIRM e DEFINE como ensaios clínicos randomizados que avaliaram fumarato de dimetila para EMRR.^{8,10-15}

O estudo DEFINE (Gold et al, 2012) não foi incluído pelo demandante na base de evidências para efetividade e segurança pois foi comparado somente ao placebo (não havia comparador ativo).⁸

Os estudos identificados são apropriados, com qualidade moderada a elevada e com baixo risco de viés, em geral, de acordo com fluxograma proposto nas Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico- Científicos do Ministério da Saúde (anexo 2)⁹.



Tabela 2 – Estudos incluídos na avaliação de eficácia, efetividade e segurança

Autor	Publicação	Ano
1. Lucchetta <i>et al.</i>	<i>CNS Drugs</i>	2018
2. Hamidi <i>et al.</i>	<i>J Clin Med Res</i>	2018
3. Tramacere <i>et al.</i>	<i>The Cochrane Collaboration</i>	2015
4. Xu <i>et al.</i>	<i>The Cochrane Collaboration</i>	2015
5. Zagmutt <i>et al.</i>	<i>International Journal of Neuroscience</i>	2015
6. Hutchinson <i>et al.</i>	<i>Current Medical Research & Opini</i>	2014
7. Fox <i>et al.</i>	<i>The New England Journal of Medicine</i>	2012
8. Hutchinson <i>et al.</i>	<i>Journal of Neurology</i>	2013
9. Kita <i>et al.</i>	<i>Multiple Sclerosis Journal</i>	2014
10. Miller <i>et al.</i>	<i>American Academy of Neurology</i>	2015
11. Braune <i>et al.</i>	<i>Journal of Neurology</i>	2018
12. Nicholas <i>et al.</i>	<i>Pharmacoeconomics Open</i>	2018

Fox et al, 2012

(Estudo CONFIRM) – Único ensaio clínico randomizado incluído e principal estudo¹⁵

O estudo CONFIRM randomizou 1400 pacientes adultos portadores de EMRR previamente não tratados para receberem fumarato de dimetila (BG-12) por via oral nas doses de 480 mg ao dia (em duas tomadas de 240 mg), 720 mg ao dia (em três tomadas de 240 mg), acetato de glatiramer subcutâneo na dose de 20 mg ao dia ou placebo na proporção de 1:1:1. Durante o seguimento de dois anos, a taxa de recaída anualizada foi significativamente menor em relação ao placebo nos grupos tratados com fumarato de dimetila 480 mg /dia, fumarato de dimetila 720 mg /dia e glatiramer (probabilidades de recaída de 22%, 20% e 29%, respectivamente, contra 40% para placebo). Além disso, o número de lesões cerebrais novas ou que progrediram na ressonância magnética foi significativamente menor para os grupos tratados com qualquer uma das duas doses de fumarato de dimetila ou com glatiramer em comparação com o placebo. Foi observada ainda uma tendência para taxas mais baixas de progressão para incapacidade com o tratamento com fumarato de dimetila ou glatiramer, mas as diferenças em comparação com o placebo não foram estatisticamente significativas. Não foram identificadas diferenças significativas nas taxas de recaída



ou nos resultados da ressonância magnética entre fumarato de dimetila e glatiramer em análises secundárias não especificadas a priori.

Estudo considerado de baixo risco de viés para os desfechos avaliados (processo de randomização, cegamento, análise por intenção de tratar, seguimento apropriado, relato de desfechos apropriado).

Fogarty et al, 2016 – Revisão sistemática com metanálise de comparações indiretas que estima o tamanho do efeito de todos os agentes terapêuticos para esclerose múltipla remitente recorrente na comparação com o placebo²²

Esse foi o estudo utilizado para obtenção das estimativas de efetividade que foram incluídas no modelo de Markov para análise de custo-efetividade. A metanálise de comparações indiretas que foi realizada (metanálise em rede) estimou valores para hazard ratios (HR) do desfecho taxa de recaídas anualizada (“annualized relapse rate” – ARR) para todos os agentes terapêuticos disponíveis no mundo em comparação ao placebo. Para esse desfecho, o fumarato de dimetila obteve uma HR de 0,5, sendo ranqueado como o 4º tratamento mais eficaz (atrás de alentuzumabe, natalizumabe e fingolimode) entre as 12 opções de agentes e doses, considerando as evidências diretas e indiretas, com 76% de probabilidade de estar ranqueado entre as opções mais efetivas. Essa revisão sistemática possui validade interna, e a confiança nas estimativas referentes à comparação de fumarato de dimetila com placebo é moderada, considerando avaliação pelo sistema GRADE realizada em uma revisão sistemática da Cochrane que incluiu os mesmos estudos originais para essa comparação (ver estudo de Xu et al, adiante, e **anexo 3**). A maior limitação é não oferecer estimativas do tamanho do efeito na comparação entre tratamentos ativos.

Xu et al, 2015 - Revisão sistemática da Cochrane Collaboration com comparações diretas.¹³

Essa foi uma revisão sistemática da Cochrane Collaboration realizada por Xu e colaboradores (2015), comparou fumarato de dimetila com placebo ou outras TMDs (IFN- β , GLA, natalizumabe, fingolimode, teriflunomida, alentuzumabe), tendo incluído os mesmos dois ensaios clínicos randomizados pivotais considerados no estudo de Fogarty e colaboradores: Fox et al 2012 (CONFIRM) e Gold et al 2012 (DEFINE). A metanálise de comparações diretas resultante identificou um risco relativo (RR) de 0,64 (IC 95% 0,54 a 0,77) para o desfecho proporção de pacientes com ao menos uma recaída em 2 anos. Isso corresponde a uma taxa anualizada de 0,51, que é aproximadamente a mesma encontrada na metanálise de comparações indiretas.

5.4 Avaliação Econômica

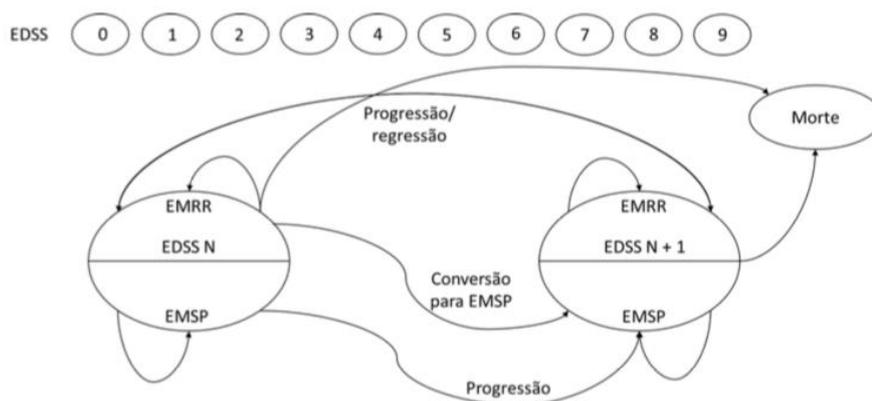


Foi submetida pelo requerente uma análise de custo-utilidade comparando o fumarato de dimetila com todas as terapias modificadoras da doença que são disponíveis no SUS para o tratamento da EMRR. Estas incluem: acetato de Glatiramer, interferon- β , teriflunomida e interferon- β 1a peguilado.

Os benefícios de saúde foram medidos em anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ), considerando as utilidades de estados de saúde e as “desutilidades” associadas a recaídas. O modelo também considerou eventos adversos e os custos de assistência incluíram aquisição de medicamentos, custos de administração e monitoramento, custos de estado de saúde e custos associados a recaídas e eventos adversos (custos médicos diretos sob a perspectiva do sistema de saúde público – SUS – Ministério da Saúde).

Os custos dos estados de saúde (EDSS) foram derivados de um estudo local conduzido pelo demandante no Brasil (Kolbert et al, 2019). As utilidades para o estado de saúde EMRR foram derivadas por meio do EQ-5D obtidos no mesmo estudo local.²³ Para EMSP, assumiu-se uma utilidade 0,02 pontos menor do que as estimadas para EMRR, com base em estudos desenvolvidos internamente pela Biogen no Reino Unido (dados não publicados). Para as variações de EDSS para pacientes com ou sem surto, utilizou-se a diferença média de EDSS entre pacientes com e sem surto com EDSS menor que 6 e entre pacientes com EDSS maior ou igual a 6, de acordo com dados obtidos pelo estudo brasileiro de Kobelt e colegas (dados não publicados)

Um modelo de Markov (modelo de estados transicionais, ver figura), compreendendo estados de saúde baseados na escala de status de incapacidade expandida (EDSS), foi usado para prever custos e AVAQs ao longo de um horizonte de cinquenta anos.



EMRR: Esclerose múltipla recorrente-remitente; EMSP: Esclerose múltipla secundariamente progressiva; EDSS: Expanded disability status scale.



Os dois desfechos relacionados a EMRR avaliados no modelo foram a progressão da doença e a incidência de surtos relacionados a ela. Desta forma, este modelo busca representar os seguintes eventos:

- Incidência de surtos;
- Progressão da incapacidade;
- Evolução da EMRR para EMSP;
- Mortalidade;
- Incidência de EAs;
- Descontinuação do tratamento.

Os estados definidos para a matriz de transição foram definidos com base no escore de EDSS (EDSS 0-9), tanto para EMRR, quanto para EMSP, sendo todos os parâmetros que definem o modelo relacionados a esta escala.

Os pacientes iniciam o modelo distribuídos por EDSS de acordo com a distribuição de linha de base, conjugada, encontrada nos estudos DEFINE e CONFIRM^{8,15}. A cada ciclo do modelo, definido como anual, os pacientes podem permanecer no estado em que se encontram, regredir ou progredir seu EDSS em EMRR, descontinuar o tratamento, evoluir para EMSP, permanecer em EMRR ou EMSP ou vir a óbito. Para pacientes que progridem para EMSP, assume-se que não há possibilidade de melhora no EDSS, apenas manutenção ou progressão da incapacidade. A probabilidade de transição basal (para pacientes não tratados) foi definida de acordo com a história natural da doença e o efeito do tratamento, aplicado à linha de base, que permite a redução dos desfechos relacionados a EM. Pacientes que atingem um certo escore de EDSS (≥ 7) e aqueles que apresentam intolerância ao tratamento passam para um estado de não tratamento e continuam a evoluir pelos estados de EDSS de acordo com a história natural da doença. Assume-se que o tratamento não influencia diretamente a mortalidade dos pacientes, porém, seu efeito quanto a progressão da doença pode proporcionar um aumento na sobrevivência, uma vez que a mortalidade é diretamente relacionada ao estado de EDSS.

Custos e valores de utilidade próprios foram aplicados diretamente aos estados de EDSS no qual o modelo se baseia. Desta forma, pacientes em cada estado de EDSS receberam custos e valores de qualidade de vida adequados ao grau de comprometimento decorrente da doença em que se encontram.

O modelo econômico do requerente utilizou parâmetros de efetividade derivados da metanálise em rede do tipo “*mixed treatment comparison*” de Fogarty e colaboradores (2016), que incluiu tanto evidências diretas e quanto indiretas provenientes de estudos randomizados com duração de até dois anos²². Foi assumido que os efeitos do tratamento persistiriam indefinidamente enquanto o



paciente permanecesse em tratamento e continuasse na fase de remissão da doença. A análise do caso base assumiu que não ocorreu diminuição de eficácia do tratamento ao longo do tempo para fumarato de dimetila ou comparadores enquanto o paciente estivesse em tratamento. Foi considerada uma taxa anual de abandono de tratamentos para todos os comparadores.

Considerando que a esclerose múltipla é uma doença crônica e progressiva, não é razoável assumir que um efeito de tratamento completo irá persistir ao longo do modelo de 50 anos. Por outro lado, a perda de efetividade é capturada no modelo pelas taxas de abandono que ocorrem anualmente em cada comparador.

Evidências sobre a história natural da progressão e recidiva da doença na EMRR foram derivadas dos braços placebo combinados dos ensaios clínicos principais do fumarato de dimetila, suplementados por dados adicionais para os estados de saúde mais graves, provenientes do registro EM de London-Ontario no caso de progressão da doença, e de Patzold et al, no caso de taxas de recaída.

A Coorte de London Ontario consiste em um estudo de seguimento de longo prazo de pacientes com EM realizado no Canadá entre 1972 e 2000.²⁵ Os estudos DEFINE e CONFIRM tiveram dois anos de duração e podem não ser suficientemente longos para capturar com precisão a probabilidade de progressão da doença ao longo de um horizonte de vida.^{8,15}

Resultados da avaliação econômica

Os custos totais durante a vida e os AVAQs foram estimados para pacientes portadores de EMRR tratados com fumarato de dimetila, sendo obtidos os valores de R\$266.424,23 e 5,52, respectivamente, valores esses que resultaram em dominância do fumarato de dimetila sobre as formulações de betainterferona, glatiramer e teriflunomida para uso no SUS, em primeira linha (ver tabela 3 – análise do caso base).

Tabela 3 – Caso-base para análise de custo-utilidade: valores de RCEI entre todos os comparadores, em ordem crescente de efetividade medida em QALY.

Razões de custo-efetividade incrementais considerando todos os comparadores				
Medicamento	QALY	Custo	RECI	Interpretação
Avonex ou Betaferon	5,18	R\$269.157,85	R\$51.960,97	Valor de RCEI em relação ao não tratamento
Acetato de Glatiramer	5,25	R\$281.314,35	R\$173.664,29	Acetato de glatirâmer sofre dominância estendida por Teriflunomida e Avonex ou Betaferon
Teriflunomida	5,35	R\$291.675,76	R\$103.614,10	Valor de RCEI em relação ao acetado de Glatiramer



Rebif 44	5,35	R\$290.064,71	Não calculável	Rebif 44 domina Teriflunomida
Fumarato de dimetila	5,52	R\$266.424,23	R\$139.061,65	Fumarato de dimetila domina Rebif 44

Razões de custo-efetividade incrementais considerando somente comparadores não dominados quando avaliados todos os comparadores

Droga	QALY	Custo	RECI	Interpretação
Avonex ou Betaferon	5,18	R\$269.157,85	R\$51.960,97	Valor de RECI em relação ao não tratamento
Fumarato de dimetila	5,52	R\$266.424,23	-R\$8.040,06	Fumarato de dimetila domina Avonex ou Betaferona

RECI, razão de custo-efetividade incremental (custo-utilidade, nesse caso); QALY, *quality adjusted life years* (anos de vida ajustados para a qualidade)

As análises de sensibilidade probabilísticas realizadas foram adequadas e indicam uma elevada (>70%) probabilidade do fumarato de dimetila ser considerado dominante ou altamente custo-efetivo (isto é, resultando em valores de RECI inferiores a 1x o PIB per capita) em relação às demais opções terapêuticas disponíveis para o tratamento de primeira linha da EMRR no SUS.

A análise de custo-utilidade foi avaliada com base nas Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde (Quadro 2).

Quadro 2 - Características Do Método Do Estudo De Avaliação Econômica Elaborado Pelo Demandante

PARÂMETRO	ESPECIFICAÇÃO	COMENTÁRIOS
1. Tipo de estudo	Custo-utilidade	Adequado
2. Alternativas Comparadas (Tecnologia/intervenção X Comparador)	Fumarato de dimetila x acetato de Glatiramer, interferon-β, teriflunomida e interferon-β 1a peguilado.	Adequados
3. População em estudo e subgrupos	EMRR, primeira linha	Adequado
4. Desfecho(s) de saúde utilizados	AVAQ, progressão EDSS, frequência surtos	Adequados
5. Horizonte temporal	50 anos	Adequado
6. Taxa de desconto	5%	Adequado
7. Perspectiva da análise	SUS	Adequado
8. Medidas da efetividade	AVAQ	Adequado
9. Medidas e quantificação dos desfechos baseados em preferência (utilidades)	Utilidades medidas pelo EQ-5D	Adequado
10. Estimativa de recursos despendidos e de custos	Baseadas em estudo local, valores tabela SUS e preço proposto pelo fabricante	Adequado
11. Unidade monetária utilizada, data e taxa da conversão cambial (se aplicável)	R\$, reais de 2019	Adequado
12. Método de modelagem	Modelo de Markov	Adequado. Coorte simulada em Excel
13. Pressupostos do modelo	A progressão da doença, medida pelo EDSS, afeta a	Adequado



	qualidade de vida e a expectativa de vida ao longo do tempo.	
14. Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio	Análise de sensibilidade probabilística	Adequado

5.5 Análise de Impacto Orçamentário

O estudo de impacto orçamentário utilizou como ano-base 2018, tendo realizado projeções para os anos de 2020 a 2024. O modelo baseou-se no tamanho de população-alvo atualmente coberta pelo SUS para o tratamento da EM (16.748 pacientes em 2018).²⁶ A taxa anual de crescimento do tamanho da população-alvo (4,6%), as cotas de mercado e a distribuição por linhas terapêuticas foram estimadas a partir do sistema de informações ambulatoriais do SUS (SIA-DataSUS).²⁶ Foram consideradas a proporção de casos de EMRR e a distribuição do consumo das opções terapêuticas em linhas de tratamento (primeira à quarta linha). O horizonte temporal utilizado foi de 5 anos, sem aplicação de taxas de desconto. Assumindo um preço final do fumarato de dimetila 240 mg em R\$24,44 por cápsula, e um consumo mensal de 60 cápsulas, chega-se a custo anual de R\$ 17.841,20 por paciente. Esse valor é muito próximo a valores praticados para betainterferona 1B (R\$ 17.381 por paciente) e inferior ao custo anual do acetado de Glatirâmer (R\$ 18.876 por paciente), da Teriflunomida (R\$ 21.900 por paciente) e do Betainterferona 1 A (R\$ R\$ 22.308 por paciente). Desse modo, o impacto orçamentário bruto projetado para uma cota de mercado assumida em 25% para fumarato de dimetila, com substituição de opções no mercado, foi estimado em valores negativos ao longo de 5 anos. Ou seja, a incorporação de fumarato de dimetila para primeira linha de EMRR nos valores propostos seria provavelmente poupadora de recursos caso se confirme que o uso dessa medicação seria acompanhado por desinvestimento / substituição de antigos medicamentos em uso. São limitações importantes dessa análise: incerteza no tamanho da cota de mercado do fumarato de dimetila (25%), incerteza de que ocorrerá substituição terapêutica no sistema e da velocidade dessa substituição. A **figura 1** apresenta a evolução do impacto orçamentário esperado em 5 anos.

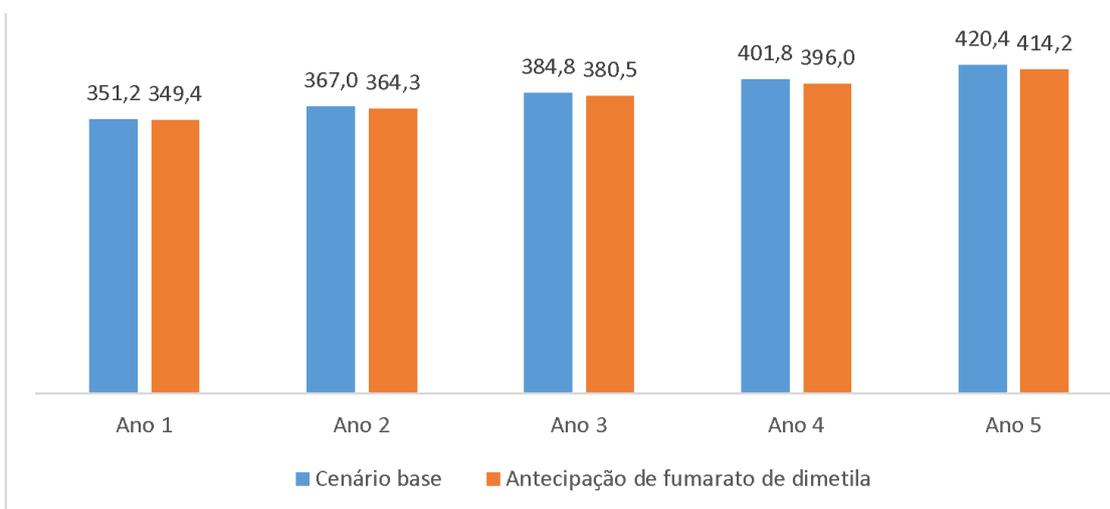


Figura 1 - Evolução do impacto orçamentário esperado em 5 anos (em milhões de reais)

5.6 Avaliação por outras agências de ATS

Foi aprovado em 2013 pelo FDA para o tratamento de pacientes com EMRR, e em 2014 pela *European Medicines Agency* (EMA) sob o número de produto EMEA/H/C/002601.²⁷

Em relação às recomendações por parte das agências de avaliação de tecnologia em saúde, foram encontrados relatórios que investigassem o tratamento da EMRR com DMF nas seguintes bases, com as respectivas conclusões:

- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (Canadá): Recomenda o uso de Tecfidera® (fumarato de dimetila) para o tratamento de pacientes com EMRR que falharam ou são contraindicados ao uso de IFN- β e GLA.²⁸

- *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE): Tecfidera® (fumarato de dimetila) é recomendado como um tratamento para pessoas com EMRR ativa, desde que não altamente ativa ou em rápida evolução para EMRR grave.²⁹

- *Scottish Medicines Consortium* (NHS Scotland), Escócia: reembolso de acordo com a bula, portanto, cobrindo pacientes virgens de tratamento;

- *The Pharmaceutical Benefits Scheme* (PBS), Austrália: reembolso conforme bula;

- *Régie de l'assurance maladie du Québec* (RAMQ), Canadá, Quebec: reembolso conforme bula.



5.7 Implementação

Esse medicamento já está disponível no SUS como opção de segunda linha terapêutica e a modificação para seu uso em primeira linha não iria requerer medidas logísticas especiais, uma vez que se trata de medicação de uso oral de fácil administração.

5.8 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 a primeira linha tratamento de pacientes com esclerose múltipla remitente recorrente. Utilizaram-se os termos “multiple sclerosis, relapsing-remitting”, “relapsing-remitting multiple sclerosis”, “remitting relapsing multiple sclerosis”, “multiple sclerosis”, “relapsing-remitting” e “sclerosis”.

Foram considerados estudos clínicos de fase 3 e 4 inscritos no ClinicalTrials, que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supramencionada. Não foram considerados os estudos de eficácia que testaram os medicamentos contemplados no PCDT 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).

Assim, no horizonte considerado nessa análise detectaram-se **cinco** medicamentos potenciais para a primeira linha tratamento de pacientes com esclerose múltipla remitente recorrente (Quadro 3).

Quadro 3 – Medicamentos potenciais para a primeira linha tratamento de pacientes com esclerose múltipla remitente recorrente.				
Nome do Princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de eficácia	Aprovação para a primeira linha tratamento de pacientes com esclerose múltipla remitente recorrente.
Fumarato de diroximel	Não está claro	Oral	Fase 3 ^a	<u>Anvisa, EMA e FDA</u> Sem registro
Ofatumumabe	Inibidor de CD-20	Subcutânea	Fase 3 ^b	<u>Anvisa, EMA e FDA</u> Sem registro
Ozanimode	Agonista de S1P1 e S1P5	Oral	Fase 3 ^c	<u>Anvisa, EMA e FDA</u> Sem registro



Ponezimode	Agonista de S1P1	Oral	Fase 3 ^b	<u>Anvisa, EMA e FDA</u> Sem registro
Ublituximabe	Modulado de CD-20	Intravenosa	Fase 3 ^a	<u>Anvisa, EMA e FDA</u> Sem registro

Fontes: www.anvisa.gov.br; www.clinicaltrials.gov; Cortellis™; www.ema.europa.eu; www.fda.gov.

Atualizado em: 20/8/2019.

Legenda: Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; CD-20 – proteína encontrada na superfície dos linfócitos B; EMA – *European Medicines Agency*; FDA – *U.S. Food and Drug Administration*; S1P1 – esfingosina-1-fosfato tipo 1; S1P5 – esfingosina-1-fosfato tipo 5.

^a Ativo, não recrutando;

^b Recrutando;

^c Concluído.

5.9 Considerações gerais

O fumarato de dimetila está registrado na Anvisa para uso em pacientes adultos com esclerose múltipla remitente recorrente. Esta licença permite o uso no início da doença como uma terapia de primeira linha, ou após o tratamento com a terapia inicial ter falhado, e também em EMRR altamente ativa. Como droga oral, o fumarato de dimetila representa uma alternativa conveniente às terapias injetáveis. O fumarato de dimetila demonstrou eficácia comparável a outros medicamentos de primeira linha em ensaios clínicos, e a comparação indireta de ensaios clínicos sugere um benefício na redução da taxa de recaídas da EM. Em termos de custo-efetividade e de impacto orçamentário, há expectativa de possível economia de recursos com a utilização do fumarato de dimetila em primeira linha terapêutica.

Embora existam incertezas de difícil quantificação sobre as cotas de mercado e a efetiva substituição terapêutica, nos valores propostos, o fumarato de dimetila pode ser considerado custo-efetivo para o tratamento de pacientes adultos com EMRR em primeira linha.

6. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Pelo exposto, a CONITEC, em sua 82ª reunião ordinária, no dia 10 de outubro de 2019, recomendou a incorporação no SUS do fumarato de dimetila para o tratamento de primeira linha da Esclerose Múltipla Remitente e Recorrente (EMRR). Considerou-se que o fumarato de dimetila apresenta eficácia e segurança demonstradas e que, muito provavelmente, apresenta razão de custo-efetividade incremental aceitável na comparação aos medicamentos já incorporados no SUS para o tratamento de primeira linha da EMRR, podendo chegar a ser poupador de recursos, a confirmarem-se as premissas do modelo econômico submetido.

A matéria será disponibilizada em consulta pública.



7. REFERÊNCIAS

1. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria No 10, de 02 de abril de 2018. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Esclerose Múltipla. 2018.
2. Thompson AJ, Baranzini SE, Geurts J, Hemmer B, Ciccarelli O. Multiple sclerosis. *Lancet*. Elsevier Ltd; 2018 Apr;391(10130):1622–36.
3. Pereira ABCN da G, Sampaio Lacativa MC, Pereira FFC da C, Papais Alvarenga RM. Prevalence of multiple sclerosis in Brazil: A systematic review. *Mult Scler Relat Disord*. 2015;4(6):572–9.
4. Thompson AJ, Polman CH, Miller DH, McDonald WI, Brochet B, Filippi M, et al. Primary progressive multiple sclerosis. *Brain*. 1997;120:1085–96.
5. Academia Brasileira de Neurologia. Recomendações - Esclerose múltipla. São Paulo: Omnifarma; 2012. 112 p.
6. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Esclerose Múltipla. 2018.
7. Biogen Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda. Tecfidera (fumarato de dimetila) [Bula]. 2015. p. 1–21.
8. Gold R, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Giovannoni G, Selmaj K, et al. Placebo-Controlled Phase 3 Study of Oral BG-12 for Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. Massachusetts Medical Society; 2012 Sep;367(12):1098–107.
9. Ministério da Saúde (Brasil). Secretária de Ciência- Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científico. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. 80 p.
10. 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;[Epub ahead of print].
11. Hamidi V, Couto E, Ringerike T, Klemp M. A Multiple Treatment Comparison of Eleven Disease-Modifying Drugs Used for Multiple Sclerosis. *J Clin Med Res*. 2017;10(2):88–105.
12. Tramacere I, Del Giovane C, Salanti G, D’Amico R, Filippini G. Immunomodulators and immunosuppressants for relapsing- remitting multiple sclerosis: a network meta-analysis (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(9):CD011381.
13. Xu Z, Feng Z, Fangli S, KeFeng G, Shuai D. Dimethyl fumarate for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(5).



14. Zagmutt FJ, Carroll C a. Meta-analysis of adverse events in recent randomized clinical trials for dimethyl fumarate, glatiramer acetate and teriflunomide for the treatment of relapsing forms of multiple sclerosis. *Int J Neurosci*. 2015;125(11):798–807.
15. Fox RJ, Miller DH, Phillips JT, Hutchinson M, Havrdova E, Kita M, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2012;367(12):1087–97.
16. Kita M, Fox RJ, Phillips JT, Hutchinson M, Havrdova E, Sarda SP, et al. Effects of BG-12 (dimethyl fumarate) on health-related quality of life in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: findings from the CONFIRM study. *Mult Scler*. 2014;20(2):253–7.
17. 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.
18. Miller D, Fox R, Phillips J, Hutchinson M, Havrdova E, Kita M, et al. Effects of delayed-release dimethyl fumarate on MRI measures in the phase 3 CONFIRM study. *Neurology*. 2015;84(11):1145–52.
19. Braune S, Grimm S, van Hovell P, Freudensprung U, Pellegrini F, Hyde R, et al. Comparative effectiveness of delayed-release dimethyl fumarate versus interferon, glatiramer acetate, teriflunomide, or fingolimod: results from the German NeuroTransData registry. *J Neurol Germany*; 2018 Dec;265(12):2980–92.
20. Nicholas J, Boster A, Wu N, Yeh W-S, Fay M, Kendter J, et al. Comparison of Disease-Modifying Therapies for the Management of Multiple Sclerosis: Analysis of Healthcare Resource Utilization and Relapse Rates from US Insurance Claims Data. *PharmacoEconomics - open*. Springer International Publishing; 2017 Aug;2(1):31–41.
21. Buron MD, Chalmer TA, Sellebjerg F, Frederiksen J, Gora MK, Illes Z, et al. Comparative effectiveness of teriflunomide and dimethyl fumarate: A nationwide cohort study. *Neurology United States*; 2019 Apr;92(16):e1811–20.
22. Fogarty E, Schmitz S, Tubridy N, Walsh C, Barry M. Comparative efficacy of disease-modifying therapies for patients with relapsing remitting multiple sclerosis: Systematic review and network meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord*. Netherlands; 2016 Sep;9:23– 30.
23. Kobelt G, Teich V, Cavalcanti M, Canzonieri AM. Burden and cost of multiple sclerosis in Brazil. *PLoS One*. 2019;14(1):e0208837.
24. Scalfari A, Neuhaus A, Degenhardt A, Rice G, Muraro P, Daumer M, Ebers C. The natural history of multiple sclerosis, a geographically based study 10: relapses and long-term disability. *Brain*. 2010;133(7):1914–1929



25. Patzold U, Pocklington PR. Course of multiple sclerosis. First results of a prospective study carried out of 102 MS patients from 1976-1980. *Acta Neurol Scand.* 1982;65(4):248–66.
26. Ministério da Saúde - Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS (SIA/SUS)
27. European Medicines Agency (EMA). Tecfidera - dimethyl fumarate. 2013.
28. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). CDEC final recommendation: Dimethyl fumarate (Tecfidera — Biogen Idec Canada Inc.). 2013.
29. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Dimethyl fumarate for treating relapsing-remitting multiple sclerosis. 2014.



Anexo 1 – Estratégias de busca utilizadas pelo demandante

Base	Linha da Patologia	Linha da Intervenção	Filtro para ECR + RS	Filtro para estudos observacionais
PUBMED	("Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting"[Mesh])	("dimethyl fumarate"[Mesh])	((search*[tiab] OR review[pt] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[tiab] OR meta-analysis[Mesh]) OR (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])))	('clinical study'/exp OR 'case control study'/exp OR 'case control study' OR 'family study'/exp OR 'longitudinal study'/exp OR 'retrospective study'/exp OR 'prospective study'/exp OR 'randomized controlled trials'/exp OR '6 not 7' OR 'cohort analysis'/exp OR '{cohort adj (study or studies)}.mp.' OR '(case control adj (study or studies)).tw.' OR '(follow up adj (study or studies)).tw.' OR '(observational adj (study or studies)).tw.' OR '(epidemiologic\$ adj (study or studies)).tw.' OR '(cross sectional adj (study or studies)).tw.' OR 'or/1-5,8-15') AND [embase]/lim NOT [medline]/lim
LILACS	(mh:"esclerose múltipla" OR "esclerosis múltiple" OR "multiple sclerosis")	("Fumarato de Dimetilo" OR "Dimetil Fumarato" OR "Dimetilfumarato" OR "Fumarato de Dimetil" OR "Tecfidera" OR "Dimethyl Fumarate")	-	-
CRD	(multiple sclerosis)	(dimethyl fumarate)	-	-
BIBLIOTECA COCHRANE	Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting	Dimethyl Fumarate	-	-

CRD: *Centre for Reviews and Dissemination*; LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde; RS: Revisão sistemática; ECR: Ensaio clínico randomizado.



Anexo 2 – Avaliação da qualidade da evidência conforme as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde ⁹

Desfecho	Classificação
Taxa anualizada de surtos	() Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa
Progressão da incapacidade confirmada em 3 ou 6 meses	() Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa
Piora da incapacidade em 24 ou 36 meses	() Alta () Moderada (x) Baixa () Muito baixa
Proporção de pacientes com novos surtos	() Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa
Tempo até o primeiro surto	() Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa
Desfechos de ressonância magnética	() Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa
Segurança (eventos adversos e eventos adversos sérios)	() Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa
Descontinuação devido à eventos adversos	() Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa
Mortalidade	() Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa

Anexo 3 - Avaliação da qualidade da evidência conforme sistema GRADE, conforme revisão sistemática da Cochrane Collaboration (Xu et al, 2015)



Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	Placebo	Dimethyl fumarate				
The proportion of patients with at least one relapse at two years Follow-up: 2 years	Study population		RR 0.64 (0.54 to 0.77)	1540 (2 studies)	⊕⊕⊕⊖ moderate ¹	
	437 per 1000	280 per 1000 (236 to 337)				
The proportion of patients with disability worsening at two years Follow-up: 2 years	Study population		RR 0.65 (0.53 to 0.81)	1539 (2 studies)	⊕⊕⊕⊖ low ^{1,2}	
	223 per 1000	145 per 1000 (118 to 181)				
The proportion of patients who discontinued study drug because of adverse events excluding relapses at two years Follow-up: 2 years	Study population		RR 2.18 (1.56 to 3.06)	1540 (2 studies)	⊕⊕⊕⊖ moderate ¹	
	58 per 1000	127 per 1000 (91 to 179)				
The proportion of patients with lymphopenia at two years Follow-up: 2 years	Study population		RR 5.69 (2.40 to 13.46)	1540 (2 studies)	⊕⊕⊕⊖ moderate ¹	
	8 per 1000	44 per 1000 (19 to 105)				