

Ministério da Saúde

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

A large, decorative, wavy shape in shades of red and maroon, resembling a stylized wave or a ribbon, occupies the middle section of the page. It has a dark red center and lighter red borders.

Fingolimode para o tratamento da esclerose múltipla

julho de 2012

Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de
Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC - 04

2012 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da CONITEC.

Informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 9º andar, sala 933

CEP: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: conitec@saude.gov.br

Home Page: www.saude.gov.br/sctie -> Novas Tecnologias

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 a segurança da tecnologia, além da avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já existentes.

A nova lei estabelece a exigência do registro prévio do produto na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) para a que este possa ser avaliado para a incorporação no SUS.

Para regulamentar a composição, as competências e o funcionamento da CONITEC foi publicado o decreto nº 7.646 de 21 de dezembro de 2011. A estrutura de funcionamento da CONITEC é composta por dois fóruns: Plenário e Secretaria-Executiva.

O Plenário é o fórum responsável pela emissão de recomendações para assessorar o Ministério da Saúde na incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias, no âmbito do SUS, na constituição ou alteração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas e na atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), instituída pelo Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011. É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: ANVISA, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS e Conselho Federal de Medicina - CFM.

Cabe à Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGTIS) da SCTIE – a gestão e a coordenação das atividades da CONITEC, bem como a emissão deste relatório final sobre a

tecnologia, que leva em consideração as evidências científicas, a avaliação econômica e o impacto da incorporação da tecnologia no SUS.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas ao relatório final da CONITEC, que, posteriormente, é encaminhado para o Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

Para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas no SUS, o decreto estipula um prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.

SUMÁRIO

1.	A DOENÇA	5
2.	A TECNOLOGIA	5
3.	ANÁLISE DA EVIDENCIA APRESENTADA PELO DEMANDANTE	8
3.1	EVIDÊNCIA CLÍNICA.....	8
3.2	ESTUDO DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA.....	11
4.	EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS	14
5.	IMPACTO.....	16
6.	RECOMENDAÇÃO DA CONITEC	17
7.	CONSULTA PÚBLICA.....	17
8.	DELIBERAÇÃO FINAL	22
9.	DECISÃO	22
10.	REFERÊNCIAS	23

1. A DOENÇA

A Esclerose múltipla (EM) é uma doença autoimune que acomete o sistema nervoso central (SNC), mais especificamente a substância branca, causando desmielinização e inflamação. Afeta usualmente adultos na faixa de 18-55 anos de idade, mas casos fora destes limites têm ocorrido. No Brasil, sua taxa de prevalência é de aproximadamente 15 casos por cada 100.000 habitantes^{1,2}.

Há quatro formas de evolução clínica: remitente-recorrente (EM-RR), primariamente progressiva (EM-PP), primariamente progressiva com surto (EM-PP com surto) e secundariamente progressiva (EM-SP). A forma mais comum é a EM-RR, representando 85% de todos os casos no início de sua apresentação. A forma EM-SP é uma evolução natural da forma EM-RR em 50% dos casos após 10 anos do diagnóstico (em casos sem tratamento – história natural). As formas EM-PP e EM-PP com surto perfazem 10%-15% de todos os casos^{3,4}.

O quadro clínico se manifesta, na maior parte das vezes, por surtos ou ataques agudos, podendo entrar em remissão de forma espontânea ou com o uso de corticosteroides (pulsoterapia). Os sintomas mais comuns são neurite óptica, parestesia ou parêstesia de membros, disfunções da coordenação e equilíbrio, mielites, disfunções esfinterianas e disfunções cognitivo-comportamentais, de forma isolada ou em combinação. Recomenda-se atentar para os sintomas cognitivos como manifestação de surto da doença, que atualmente vem ganhando relevância neste sentido.

O diagnóstico é baseado nos Critérios de McDonald revisados⁵, sendo o diagnóstico diferencial bastante amplo e complexo. Estes critérios são os adotados pela comunidade científica mundial para o diagnóstico de esclerose múltipla.

O tratamento é preconizado apenas para as formas EM-RR e EM-SP, pois não há evidência de benefício para as demais⁶.

O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Esclerose Múltipla do Ministério da Saúde publicado em setembro de 2010 preconiza as beta-interferonas e glatirâmer como primeira escolha e recomenda que o natalizumabe seja iniciado somente em casos refratários tanto a beta-interferonas quanto a glatirâmer.

2. A TECNOLOGIA

Tipo: Medicamento

Nome do princípio ativo: Fingolimode

Nome comercial: Gilenya™.

Data da solicitação: 17/01/2012.

Indicação aprovada na Anvisa: é indicado como terapia modificadora de doença para tratamento de pacientes adultos com esclerose múltipla remitente recorrente para reduzir a frequência de reincidências e retardar a progressão da incapacidade⁷ (CID G35.0, ou seja, esclerose múltipla).

Nos países europeus e no Canadá, o referido medicamento é indicado apenas para segunda linha de tratamento^{8,9}. A bula do medicamento comercializado na Europa indica o fingolimode para os casos nos quais o paciente apresenta progressão da doença quando em tratamento com betainterferona: pacientes que tiveram pelo menos 1 surto no último ano ou pelo menos 9 lesões de T2 (hiperintensas em ressonância magnética craniana) ou pelo menos uma lesão realçada por gadolínio; ou pacientes com esclerose múltipla com exacerbação-remissão grave em rápida evolução, definida por 2 ou mais surtos incapacitantes no espaço de um ano e com 1 ou mais lesões realçadas por gadolínio na ressonância magnética cerebral ou um aumento significativo da carga de lesões T2 comparativamente com uma ressonância magnética anterior recente.

Indicação proposta: tratamento de primeira linha para o tratamento de pacientes adultos com esclerose múltipla remitente recorrente.

Posologia: 1 cápsula de 0,5 mg por via oral uma vez ao dia.

Forma da Administração: Via oral, uma vez ao dia.

Apresentações disponíveis: Cápsulas de 0,5 mg. Embalagem de 28 cápsulas.

Contraindicações: Apesar de a bula⁷ do medicamento não apresentar contraindicações descritas no respectivo item, consta em outra parte do texto da bula que o medicamento não é indicado para o uso em pacientes pediátricos e que não se tem boa experiência em pacientes acima de 65 anos. Além disso, consta em bula que o fingolimode deve ser usado com cautela em pacientes com comprometimento hepático grave (*Child-Pugh* classe C).

Eventos adversos: Os eventos adversos apresentados na bula⁷ do medicamento comercializado no Brasil estão listados na tabela abaixo.

Tabela 1: Eventos Adversos do Fingolimode descritos na Bula da Anvisa

Classe primária de sistema orgânico	Placebo N = 418 %	fingolimode 0,5mg N = 425 %	fingolimode 1,25mg N = 429 %	Variação de frequência para a dose de 0,5 mg
Termo de preferência				
Infecções				
Infecções virais por <i>influenza</i>	41 (9,8)	55 (12,9)	40 (9,3)	muito comum
Bronquite	15 (3,6)	34 (8,0)	39 (9,1)	comum
Sinusite	19 (4,5)	28 (6,6)	27 (6,3)	comum
Gastroenterite	13 (3,1)	19 (4,5)	18 (4,2)	comum
Pneumonia*	1 (0,2)	2 (0,5)	7 (1,6)	incomum
Infecções por Herpes viral*	33 (7,9)	37 (8,7)	25 (5,8)	comum
Infecções por <i>Tinea</i>	6 (1,4)	16 (3,8)	6 (1,4)	comum
Distúrbios Cardíacos				
Bradycardia	4 (1,0)	15 (3,5)	10 (2,3)	comum
Distúrbios do sistema nervoso				
Cefaleia	96 (23,0)	107 (25,2)	114 (26,6)	muito comum
Tontura	23 (5,5)	31 (7,3)	30 (7,0)	comum
Parestesia	18 (4,3)	23 (5,4)	17 (4,0)	comum
Enxaqueca	6 (1,4)	20 (4,7)	15 (3,5)	comum
Distúrbios gastrintestinais				
Diarreia	31 (7,4)	50 (11,8)	40 (9,3)	muito comum
Distúrbios gerais e condições no local da administração				
Astenia	5 (1,2)	11 (2,6)	9 (2,1)	comum
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo				
Dor nas costas	29 (6,9)	50 (11,8)	45 (10,5)	muito comum
Distúrbios do tecido cutâneo e subcutâneo				
Eczema	8 (1,9)	14 (3,3)	15 (3,5)	comum
Alopecia	10 (2,4)	15 (3,5)	9 (2,1)	comum
Prurido	5 (1,2)	11 (2,6)	4 (0,9)	comum
Investigações				
Elevação da Alanina transaminase (ALT)	16 (3,8)	43 (10,1)	50 (11,7)	muito comum
Elevação da Gama-glutamil transferase (GGT)	4 (1,0)	22 (5,2)	32 (7,5)	comum
Elevação nas enzimas hepáticas	1 (0,2)	14 (3,3)	22 (5,1)	comum
Redução de peso	14 (3,3)	20 (4,7)	15 (3,5)	comum
Elevação nos triglicérides sanguíneos	5 (1,2)	11 (2,6)	8 (1,9)	comum
Teste de função hepática anormal	1 (0,2)	6 (1,4)	7 (1,6)	comum
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastínicos				
Tosse	34 (8,1)	43 (10,1)	37 (8,6)	muito comum
Dispneia	19 (4,5)	34 (8,0)	28 (6,5)	comum
Transtornos psiquiátricos				
Depressão	28 (6,7)	33 (7,8)	26 (6,1)	comum
Distúrbios oculares				
Dor nos olhos	6 (1,4)	11 (2,6)	8 (1,9)	comum
Visão turva	6 (1,4)	15 (3,5)	8 (1,9)	comum
Edema macular	0 (0,0)	0 (0,0)	7 (1,6)	incomum*†
Distúrbios vasculares				
Hipertensão	16 (3,8)	27 (6,4)	28 (6,5)	comum
Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático				
Leucopenia	1 (0,2)	12 (2,8)	27 (6,3)	comum
Linfopenia	2 (0,5)	15 (3,5)	23 (5,4)	comum

A bradicardia, indicada na bula como evento adverso comum de fingolimode, foi associada à morte de paciente após receber a primeira dose do medicamento^{10,11}.

Por este motivo, as agências reguladoras dos Estados Unidos (FDA), Canadá e da Europa (EMA) realizaram revisão de notificações de eventos adversos, que

culminou com a mudança da bula do Gilenya™, além de recomendações por parte das agências.

A nova bula recomenda que todos os pacientes façam um eletrocardiograma antes de tomar a primeira dose do medicamento, que deve ser repetido 6 horas após a primeira dose^{8,9,12}.

Adicionalmente, há uma recomendação para que os pacientes recebam a primeira dose no consultório médico, quando se deve verificar a pressão arterial dos pacientes de hora em hora e também se deve verificar o ritmo cardíaco nas seis horas que seguem a primeira administração do medicamento.

As Agências e a empresa estão investigando a morte do paciente, que pode ter outras causas.

Até o dia 23 de abril de 2012, não constavam informações sobre novas considerações acerca da segurança de Gilenya™ no site da ANVISA.

Tempo de tratamento: indeterminado.

Preço CMED da apresentação: R\$ 5.293,11 (cinco mil e duzentos e noventa e três reais e onze centavos).

Preço proposto para incorporação: R\$ 3.470,08 (desonerado de PIS/COFINS 12% e descontado o CAP).

Necessidade de uso de outras tecnologias de diagnóstico ou terapêuticas, no caso da incorporação da tecnologia em questão: eletrocardiograma prévio à primeira dose e nas seis horas seguintes; medição de pressão arterial de hora em hora após a primeira dose do medicamento; ressonância magnética nuclear para acompanhamento da evolução da doença.

3. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA APRESENTADA PELO DEMANDANTE:

Demandante: Novartis Biociências S.A.

3.1. EVIDÊNCIA CLÍNICA:

O demandante apresentou dois estudos, que compararam o fingolimode apenas a placebo (FREEDOMS) e ao betainterferona-1a (TRANSFORMS).

O estudo FREEDOMS é randomizado, duplo-cego, Fase III, que avaliou a eficácia do fingolimode para tratamento da esclerose múltipla em pacientes que não

tinham recebido qualquer tratamento com betainterferona ou acetato de glatiramer, pelo menos nos últimos 3 meses e não recebeu natalizumabe nos 6 meses que antecederam o estudo. O estudo foi conduzido por 2 anos.

O estudo TRANSFORMS, por sua vez, foi conduzido por um 1 ano, também foi um estudo de Fase III randomizado, controlado, duplo-cego, que comparou grupos recebendo o fingolimode (0,5 mg ou 1,25 mg) ao grupo recebendo betainterferona-1a (30 microgramas, intramuscular, uma vez por semana), em doentes com esclerose múltipla que não tinham recebido natalizumabe nos 6 meses que antecederam o estudo. Não foram excluídos do estudo pacientes que poderiam ter utilizado outro tipo de betainterferona ou o acetato de glatiramer. O estudo foi conduzido por 1 ano.

Ambos os estudos trataram pacientes virgens de tratamento e pacientes previamente tratados, com um surto documentado durante o ano anterior à randomização ou dois surtos nos dois anos que antecederam a randomização e um escore de 0 a 5,5 da Escala de Estado de Incapacidade Expandida (EDSS). A média de surtos (1,5 nos dois estudos) e a média do escore de EDSS (2,2 para o TRANSFORMS e 2,4 para o FREEDOMS) apresentados pelos pacientes antes do estudo foram similares nos dois estudos, assim como a porcentagem de pacientes que completaram os estudos (89% para o TRANSFORMS e 81% para o FREEDOMS).

A dose aprovada para comercialização no Brasil, bem como em outros países nos quais o medicamento foi aprovado, é de 0,5 mg ao dia. Por este motivo, para fins de avaliação da solicitação de incorporação da tecnologia, foram analisados os resultados dos estudos sobre eficácia e segurança dos grupos que utilizaram a dose diária de 0,5 mg.

Resultados de Eficácia:

Os desfechos considerados nos estudos foram a redução dos episódios de surtos, redução do escore EDSS e do escore da Escala Funcional Composta da Esclerose Múltipla (MSFC, em inglês), incapacidade, fadiga ou qualidade de vida e redução da lesão em T2:

- A taxa de surtos foi significativamente menor para os grupos que utilizaram o fingolimode em relação à betainterferona (0,16 versus 0,33) e ao placebo (0,18 versus 0,40). A porcentagem de pacientes que não apresentaram surtos também foi favorável ao fingolimode quando

comparado à betainterferona (83% versus 69%) e quando comparado ao placebo (70% versus 46%);

- A redução do escore EDSS foi significativa apenas quando comparado ao placebo, enquanto que o MSFC foi estatisticamente significativa quando comparado o fingolimode com a betainterferona e o placebo. Embora haja significância estatística, pode-se questionar quais são os reais ganhos clínicos para os pacientes;
- 94% dos pacientes ficaram livres da incapacidade utilizando fingolimode enquanto que esta percentagem foi de 92% quando utilizada a betainterferona. No estudo que comparou o fingolimode ao placebo, estes resultados foram de 88% e 81%, respectivamente. Ambos resultados foram estatisticamente significante;
- A redução da fadiga ou melhora da qualidade de vida, não houve diferença estatística significativa quando se comparou o fingolimode à betainterferona;
- Quanto às lesões de T2, foram encontrados resultados favoráveis ao fingolimode (2,6) quando comparado à betainterferona (1,7), com $P=0,004$. Quando comparado ao placebo, esta diferença foi de 2,5 e 9,8 ($P < 0,001$), respectivamente.

Resultados de Segurança:

- A incidência de eventos adversos graves ou abandono do tratamento pelos eventos adversos não foi estatisticamente significativa quando comparado o fingolimode à betainterferona e ao placebo;
- 86% dos pacientes em uso do fingolimode apresentaram EA enquanto que 92% que utilizaram a betainterferona apresentaram estes eventos ($P=0,009$). Quando comparado ao placebo, não teve diferença estatisticamente significativa (94% versus 93%, $P=0,30$);
- Houve dois óbitos quando o paciente utilizou a dose de 1,25 mg;
- Outros eventos adversos relacionados quando o paciente utilizou fingolimode foram: infecções, edema macular, aumento da pressão arterial, aumento dos níveis séricos de transaminases hepáticas, redução dose-dependente do volume respiratório e linfomas (Vide Eventos Adversos no item **2.TECNOLOGIA**).

Os dados sobre a segurança na dose de 0,5mg apresentados nos estudos são limitados, mas ressaltam-se as recentes avaliações de pós-comercialização do produto GilenyaTM relacionaram eventos cardiovasculares graves ao fingolimode: a bradicardia, indicada na bula como evento adverso comum de fingolimode, foi associada a morte de paciente após receber a primeira dose do medicamento. Por este motivo, nos Estados Unidos e na Europa (EMEA) a bula

do medicamento foi alterada incluindo a recomendação de que todos os pacientes sejam submetidos a eletrocardiograma antes de tomar a primeira dose do medicamento, que deve ser repetido 6 horas após a primeira dose⁶.

No estudo TRANSFORMS percebe-se que já havia preocupação com eventos adversos graves após a primeira dose quando se cita que os pacientes foram acompanhados durante a administração do medicamento pela primeira vez. Os estudos de fase IV continuam sendo realizados pelas agências regulatórias americana e europeia.

3.2. ESTUDO DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA:

A empresa apresentou uma avaliação econômica comparando fingolimode com as betainterferonas. Outros comparadores não foram considerados. O horizonte temporal de 20 anos, considerando o tempo mediano para EDSS 6 a 20 anos na população com EMRR.

A população alvo do estudo foi composta de pacientes adultos com esclerose múltipla remitente recorrente e indicação de tratamento com terapias modificadoras da doença (TMDs).

Foi desenvolvido um modelo de Markov para simular a evolução dos diferentes níveis de EDSS em pacientes com EMRR ou EMSP. As intervenções comparadas foram: i). fingolimode 0,5 mg/dia; ii). melhor cuidado de suporte (*Best supportive care*); iii). betainterferona 1a 30mcg; betainterferona 1a 22mcg; betainterferona 1a 44mcg; e betainterferona 1b 300mcg.

A empresa alega que as betainterferonas foram escolhidas como comparadores por serem as TMDs de primeira linha mais dispensadas pelo SUS para o tratamento de esclerose múltipla e também por haver um ensaio clínico comparativo, o TRANSFORMS. Não entanto, cabe ressaltar que o estudo TRANSFORMS comparou fingolimode com a betainterferona 1a e não com a 1b.

A medida de efetividade utilizada foi de anos de vida ajustado pela qualidade, calculados com base em: utilidades associadas aos diferentes níveis de EDSS e tempo de permanência em cada um desses níveis durante a simulação de doença. Dados de utilidade foram obtidos a partir de um estudo realizado no Reino Unido através da escala de utilidade EQ-5D.

Segundo a empresa, o padrão de utilização dos recursos foi desenvolvido com base em uma entrevista realizada com especialistas no tratamento da EMSP e

EMRR no SUS e no PCDT. Os dados obtidos por meio de opinião de especialista foram utilizados apenas para situações em que a revisão sistemática de diretrizes clínicas e estudos observacionais sobre o tema não apontou dados disponíveis que refletissem a realidade brasileira. Não foi utilizada opinião de especialistas para obter dados de eficácia ou quaisquer parâmetros considerados centrais para a avaliação econômica.

Em relação aos custos, a empresa afirma que foram incluídos todos os custos relacionados à EMRR relevantes a partir da perspectiva do Sistema Único de Saúde brasileiro: custos médicos diretos relacionados à assistência médica, exames, tratamento e medicamentos de suporte, calculados multiplicando os padrões de utilização de recursos, baseados na opinião de especialistas e no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Esclerose Múltipla (Brasil, Ministério da Saúde 2010) pelos custos unitários locais. Informa, ainda, que os custos diretos cobertos pelo sistema público foram computados, considerando-se os itens de reembolso previstos na Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS como referência de cobertura.

No entanto, o estudo não apresenta a quantificação e a mensuração dos recursos utilizados e os detalhes para ajuste de preço para a inflação não estão descritos. Desta forma, não há como saber se análise econômica realizada é robusta.

Os preços de todos os comparadores foram colocados em uma mesma base, que foi o Preço Fábrica ICMS 18% em lista positiva (sem PIS/COFINS de 12%) e descontado o CAP – Coeficiente de Adequação de Preços da CMED, chegando ao valor de R\$ 3.470,08 para a apresentação de fingolimode 0,5mg – caixa com 28 cápsulas.

O resultado apresentado da análise de custo-utilidade para a comparação de fingolimode com as betainterferonas foi o seguinte: dominante em relação às IFN-β 1a 30 mcg, IFN-β 1a 22 mcg e IFN-β 1a 44 mcg e custo-efetiva em relação à IFN-β 1b 300 mcg, conforme quadro a seguir.

Quadro 1: Caso Base fingolimode versus diversos comparadores

Cenário	Comparadores	Custos (R\$)	QALY	Custo/QALY Ganho
Versus IFN-β 1a 30 mcg	Fingolimode	190.696	0,321	
	IFN- β 1a 30 mcg	194.634	-0,025	
	Incremental	-3.937	0,346	Dominante
Versus IFN-β 1a 22 mcg	Fingolimode	203.398	0,534	
	IFN- β 1a 22 mcg	341.314	0,137	
	Incremental	-137.916	0,397	Dominante

Versus IFN-β 1a 44 mcg	Fingolimode IFN- β 1a 44 mcg Incremental	203.398 402.635 -199.236	0,534 0,311 0,223	Dominante
Versus IFN-β 1b 300 mcg	Fingolimode IFN- β 1b 300 mcg Incremental	203.398 201.419 1.979	0,534 0,068 0,467	4.241

Este resultado teve como base os preços da CMED. No entanto, tendo em vista que os medicamentos comparadores (betainterferonas) já são disponibilizados pelo Sistema Único de Saúde (SUS) e a perspectiva adotada para a avaliação econômica foi a do SUS, os valores de compra do Ministério da Saúde deveriam ser a referência para o estudo. A tabela abaixo apresenta os preços da CMED em abril de 2012 e os valores da compra realizada pelo Ministério da Saúde para as betainterferonas em fevereiro de 2012. Pode-se perceber que as diferenças de valores são significativas e que isto poderia alterar o resultado do estudo de avaliação econômica.

Tabela 2: Preços da CMED e Valores do MS para as Betainterferonas

PRINCÍPIO ATIVO	LABORATÓRIO	APRESENTAÇÃO	PF 18% - CMED	PF 18% Unitário - CMED	PF 18% Unitário (sem CAP 24,38%) ¹	Valor de Compra do MS
BETAINTERFERONA 1A	MERCK S/A	44 MCG/ML SOL INJ CT 12 SER PREENCH VD INC X 0,5 ML	8016,82	668,07	505,19	215,79
BETAINTERFERONA 1A	MERCK S/A	22 MCG/ML SOL INJ CT 12 SER PREENCH VD INC X 0,5 ML	7046,69	587,22	444,06	185,57
BETAINTERFERONA 1B	SCHERING DO BRASIL QUÍMICA E FARMACÊUTICA LTDA	9,6 MUI CT 15 FR S PÓ LIOF + 15 SER VD DIL INJ	4453,6	296,91	224,52	134,64
BETAINTERFERONA 1B	SCHERING DO BRASIL QUÍMICA E FARMACÊUTICA LTDA	9,6 MUI PO LIOF INJ CT 15 CT 1 FA VD INC + 1 SER VD INC DIL X 1,2 ML + ADAP COM AGULHA + 2 ENV LENÇO	4453,6	296,91	224,52	134,64
BETAINTERFERONA 1A	BIOGEN IDEC BRASIL PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA	60 MCG/ML SOL INJ CT 4 BL C/ SER PREENCH X 0,5 ML + AGU	4223,44	1055,86	798,44	517,80
BETAINTERFERONA 1A	BIOGEN IDEC BRASIL PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA	60 MCG/ML SOL INJ CT 4 CT C/ SER PREENCH X 0,5 ML EM APLIC + AGU + CAPA PROTETORA P/ DESCARTE	4223,44	1055,86	798,44	517,80

Fonte: Preços CMED – www.anvisa.gov.br

Valor MS – www.in.gov.br – DOU de 29/02/2012 – Seção 3

¹ Preço utilizado no modelo de avaliação econômica apresentado pela empresa.

4. EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

Além da análise dos estudos apresentados pelo demandante, a Secretaria-Executiva da CONITEC realizou busca na literatura por artigos científicos, com o objetivo de encontrar Revisões Sistemáticas e Ensaio Clínico Randomizado (ECR), estudos que são considerados a melhor evidência para avaliar a eficácia de uma tecnologia usada para tratamento.

As bases pesquisadas foram Medline (via PubMed)¹⁰, The Cochrane Library (via Bireme)¹¹ e CRD (*Centre for Reviews and Dissemination*)¹². Os termos utilizados na busca foram “multiple sclerosis”, “fingolimod”. Foram considerados os estudos publicados até o dia 11/04/2012, nos idiomas inglês, português ou espanhol.

Os estudos atualmente publicados e considerados elegíveis, que avaliaram a eficácia e a segurança do fingolimode para o tratamento de esclerose múltipla, foram os mesmos apresentados pelo demandante e encontram-se descritos e analisados no item **3.1 Evidência Clínica**.

Não foram identificados estudos que comparassem aos outros medicamentos disponíveis no SUS para o tratamento de primeira linha da esclerose múltipla (betainterferona-1b e o acetato de glatirâmer).

Além da busca por evidências, os relatórios de órgãos de avaliação e incorporação de tecnologias da Austrália, Canadá, Escócia e Inglaterra também foram analisados.

Quadro 2 - Avaliações de solicitação por incorporação de fingolimode para o tratamento de esclerose múltipla realizadas por outros países.

País	Recomendação por Incorporação	Justificativa
Escócia (<i>Scottish Medicines Consortium - SMC</i>)	Não recomendou	<ul style="list-style-type: none"> - A análise econômica apresentada pela empresa não foi suficientemente robusta para ser aceita pelo SMC. - Os especialistas clínicos consideraram que o comparador apropriado seria o natalizumabe, tendo em vista que as betainterferonas não são normalmente utilizadas na segunda linha de tratamento. - O fingolimode tem um perfil de

		segurança complexo e faltam dados de segurança de longo prazo.
<p>Canadá (<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health - CADTH</i>)</p>	<p>Recomendou condicionado a:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pacientes que não responderam ao tratamento com betainterferona e acetato de glatirâmer ou que tenham contra-indicações a estes medicamentos; - Pacientes que em uso dos medicamentos betainterferona e acetato de glatirâmer tenham mais de dois surtos incapacitantes no último ano; - Pacientes que tenham apresentado lesões de T2 em relação ao ano anterior; - Pacientes que não tenham apresentado redução do número médio de surtos após dois anos do tratamento convencional; e - Pacientes que tenham incapacidade expandida de escore maior que 5,0. 	<ul style="list-style-type: none"> -O estudo que compara o fingolimode à betainterferona 1a, o TRANSFORMS, demonstra que a eficácia dos medicamentos comparados é similar; -Há pequenas diferença a favor do fingolimode; -Não há diferença para melhoria de qualidade de vida; -O fingolimode é mais caro que o tratamento tradicional; -O alto custo não justificaria os benefícios alcançados.
<p>Austrália (<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee - PBAC</i>)</p>	<p>Recomendou</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Na análise realizada em março de 2012, a Austrália não recomendou o uso de fingolimode no sistema público de saúde devido a um conjunto de incertezas e uma razão de custo-efetividade incremental muito alta e inaceitável. No entanto, na reunião seguinte a empresa ofereceu uma redução de preço, alterando a decisão tomada anteriormente.

<p>Inglaterra (<i>National Institute for Health and Clinical Excellence - NICE</i>)</p>	<p>Recomendou condicionado a:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Uso somente para pacientes que, em uso dos medicamentos betainterferona, tiveram surtos incapacitantes no último ano; - Redução de preço. 	<p>Justificou que há evidências de eficácia do fingolimode sobre o placebo e a betainterferona, mas considerou que:</p> <ul style="list-style-type: none"> – não foram utilizados todos os comparadores (outras betainterferonas e acetato de glatiramer); – o impacto do fingolimode para a qualidade de vida não está claro; – uma parte da população com evolução rápida da doença foi excluída do estudo, o que pode limitar os resultados do estudo.
---	--	--

5. IMPACTO

Na análise de impacto orçamentário, o demandante estima que 7% dos 11.516 pacientes de esclerose múltipla seriam tratados com fingolimode em 2012. Assim, segundo o demandante, a economia estimada para o SUS seria de R\$ 2.000.000,00 (dois milhões de reais).

Em relação a outros impactos, a dose única diária por via oral parece ser mais vantajosa no sentido de que minimiza chance de erros de administração do medicamento em relação aos medicamentos injetáveis, além de minimizar geração de resíduos perfurocortantes (seringas e agulhas), minimizando o risco de acidentes biológicos. Entretanto, considerando as novas diretrizes sobre a segurança do medicamento, o paciente deve tomar a primeira dose do Gilenya™ em consultório estruturado que permita realizar exame de eletrocardiograma, aferir pressão e kit para reversão de parada cardíaca com aparelho desfibrilador, caso ocorra algum evento adverso. O paciente também deverá ser monitorado com frequência quanto ao ritmo cardíaco e pressão arterial, o que o levaria a retornar com frequência aos serviços de saúde.

6. RECOMENDAÇÃO DA CONITEC

Os membros da CONITEC presentes na 4ª reunião do plenário do dia 10/05/2012 apreciaram a proposta de incorporação do fingolimode para o tratamento da esclerose múltipla.

A evidência atualmente disponível sobre a eficácia do fingolimode é de nível 1B, segundo maior nível de evidência¹³. O benefício do medicamento foi observado em dois estudos de fase III, ambos ensaios clínicos randomizados, duplo-cego.

Os estudos apresentaram resultados limitados de segurança quando utilizada a dose de 0,5 mg diárias, o que compromete a análise deste quesito.

No Brasil, o medicamento é registrado na ANVISA com indicação para uso do medicamento em primeira linha, indicação para o qual está sendo proposta a incorporação. Na Europa e no Canadá, a aprovação de registro se deu para uso do medicamento em segunda linha.

Em pouco tempo de comercialização, agências sanitárias norte-americana, canadense e europeia publicaram alertas sobre possível relação entre óbitos e a administração do medicamento no final de 2011 e início de 2012, provocando modificações das bulas comercializadas naqueles países, o que significa monitorar frequentemente o paciente em serviço de saúde no dia em que recebe a primeira dose do fingolimode e durante todo o seu uso.

Faz-se necessário realizar estudos clínicos de fase IV ou de pós-comercialização a fim de avaliar a segurança do medicamento, especialmente os efeitos adversos cardiovasculares, para que então se reavalie a relação risco e benefício da tecnologia.

Considerando o exposto, a CONITEC recomenda a não incorporação do fingolimode para o tratamento da esclerose múltipla no SUS.

7. CONSULTA PÚBLICA

A consulta pública foi realizada do dia 22/05/2012 ao dia 31/05/2012. Foram recebidas 117 contribuições durante a consulta pública do relatório CONITEC nº 04, que tratou da demanda sobre “Fingolimode para tratamento da Esclerose Múltipla”. A consulta se deu no período de 22 a 31 de maio de 2012 e as contribuições foram encaminhadas pelo site da CONITEC, em formulário próprio.

Dentre as contribuições enviadas (Gráfico 1), 18% (n= 21) se referiram a contribuições de associações de pacientes, 17% (n= 20) de instituições de

saúde/hospitais, 12% (n= 14) de instituições de ensino, 8,5% (n= 10) de empresas farmacêuticas e as demais de secretarias municipais e estaduais de saúde, além do Ministério da Saúde.

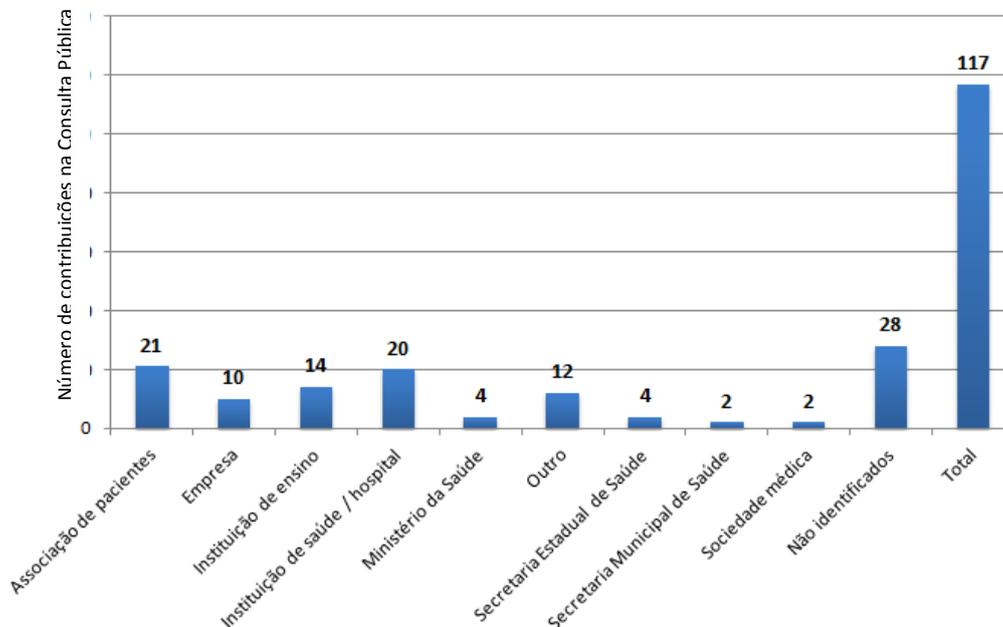


Gráfico 1 – Proporção relacionada à forma como os participantes tomaram conhecimento da Consulta Pública.

A forma com que os participantes da consulta pública tomaram conhecimento da mesma foi principalmente por meio de amigos, colegas ou profissionais de trabalho (38%) e por meio de sua associação, entidade de classe (25%). As redes sociais foram fonte da informação para 17% dos participantes e o site do Ministério da Saúde (Portal da Saúde) para 14% deles. Apenas 5% tomaram conhecimento pelo Diário Oficial da União e 1% por outro meio (Gráfico 2).

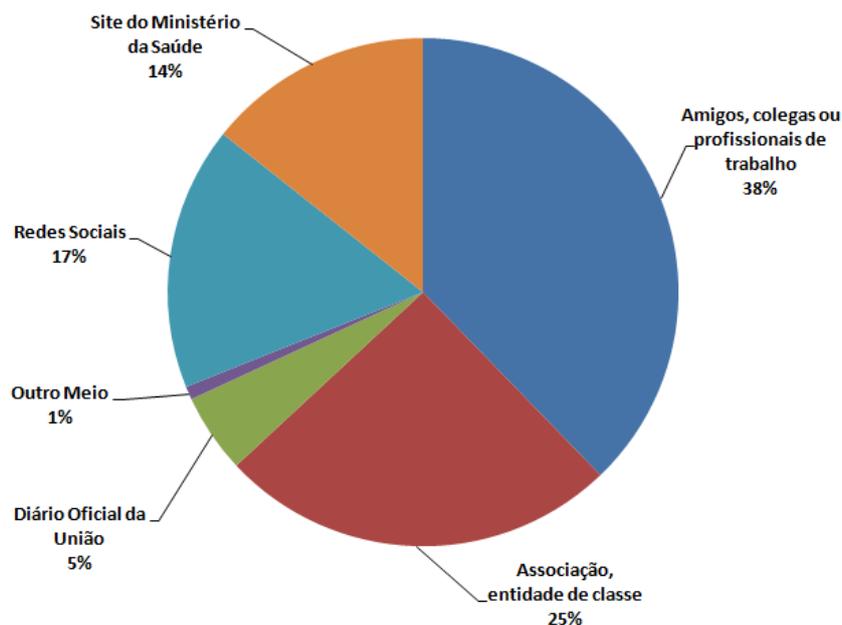


Gráfico 2 – Proporção relacionada à forma como os participantes tomaram conhecimento da Consulta Pública.

As 117 contribuições foram analisadas pela Secretaria-Executiva e pela Plenária da CONITEC, tendo sido agrupadas por tema. As sugestões relacionadas a cada tema também foram agrupadas por similaridade de conteúdo. Por fim, foi realizada a avaliação das sugestões, comentadas conforme quadro a seguir:

Tema	Sugestão dos participantes da consulta pública	Avaliação da Sugestão feita pela CONITEC
Eficácia da tecnologia.	Fingolimode é eficaz para o tratamento da Esclerose Múltipla e deve ser incorporado.	Conforme item 6 deste relatório, “Recomendação da CONITEC”, foi apontada evidência de eficácia do fingolimode para tratamento da esclerose múltipla, conforme primeiro parágrafo do item: “A evidência atualmente disponível sobre a eficácia do fingolimode é de nível 1B, segundo maior nível de evidência ¹³ . O benefício do medicamento foi observado em dois estudos de fase III, ambos ensaios clínicos randomizados, duplo-cego.” O motivo pelo qual a incorporação do medicamento

		não foi recomendada pela CONITEC é referente à segurança do mesmo.
Segurança da tecnologia.	Os eventos adversos cardiovasculares na primeira dose do medicamento não foram comprovados e são irrelevantes em relação ao benefício.	Os eventos adversos cardiovasculares na primeira dose do medicamento ainda estão sendo investigados pelas agências dos países nos quais os eventos foram notificados.
Segurança da tecnologia.	Os eventos adversos cardiovasculares na primeira dose do medicamento são preocupantes e deve haver cautela quanto ao uso. Tem que haver controle rigoroso durante as primeiras seis horas após a administração do medicamento e o local deve estar preparado para atendimento de urgência.	Por este motivo, conforme item 6 deste relatório, “Recomendação da CONITEC”, o medicamento não será incorporado, conforme parágrafo a seguir: <i>“Faz-se necessário realizar estudos clínicos de fase IV ou de pós-comercialização a fim de avaliar a segurança do medicamento, especialmente os efeitos adversos cardiovasculares, para que então se reavalie a relação risco e benefício da tecnologia”</i> .
Custos da tecnologia.	O aumento de custos não deve ser argumento para não incorporar o fingolimode.	Conforme item 6 deste relatório, “Recomendação da CONITEC”, o motivo pelo qual o medicamento não será incorporado diz respeito à incertezas quanto à segurança do mesmo, conforme parágrafo a seguir: <i>“Faz-se necessário realizar estudos clínicos de fase IV ou de pós-comercialização a fim de avaliar a segurança do medicamento, especialmente os efeitos adversos cardiovasculares, para que então se reavalie a relação risco e benefício da tecnologia”</i> .
Comodidade posológica da	A administração da tecnologia por via oral é uma alternativa	Conforme item 5 deste relatório, “Impacto”, a via oral foi

<p>tecnologia.</p>	<p>que pode aumentar a adesão ao tratamento dos pacientes em relação às tecnologias atualmente disponíveis, que são injetáveis</p>	<p>considerada uma vantagem sim para os pacientes: <i>“Em relação a outros impactos, a dose única diária por via oral parece ser mais vantajosa no sentido de que minimiza chance de erros de administração do medicamento em relação aos medicamentos injetáveis, além de minimizar geração de resíduos perfurocortantes (seringas e agulhas), minimizando o risco de acidentes biológicos. Entretanto, considerando as novas diretrizes sobre a segurança do medicamento, o paciente deve tomar a primeira dose do Gilenya™ em consultório estruturado que permita realizar exame de eletrocardiograma, aferir pressão e kit para reversão de parada cardíaca com aparelho desfibrilador, caso ocorra algum evento adverso. O paciente também deverá ser monitorado com frequência quanto ao ritmo cardíaco e pressão arterial, o que o levaria a retornar com frequência aos serviços de saúde.”</i></p>
<p>Alternativa de Profilaxia e Tratamento da Esclerose Múltipla.</p>	<p>A administração de Vitamina D para o tratamento da esclerose múltipla.</p>	<p>O Ministério da Saúde avaliará a efetividade da Vitamina D para o tratamento e profilaxia da esclerose múltipla.</p>

8. DELIBERAÇÃO FINAL

Os membros da CONITEC presentes na 1ª reunião extraordinária do plenário do dia 04/07/2012, por unanimidade, ratificaram a deliberação de não recomendar a incorporação do medicamento Fingolimode para o tratamento da Esclerose Múltipla.

O Conselho Nacional de Saúde se absteve de votar conforme posição acordada pelo Plenário do CNS.

Foi assinado o Registro de Deliberação nº 04/2012.

9. DECISÃO

PORTARIA SCTIE/MS Nº 25, DE 13 DE SETEMBRO DE 2012

Torna pública a decisão de não incorporar o medicamento fingolimode para o tratamento da Esclerose Múltipla no 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 Não incorporar no SUS o medicamento fingolimode para o tratamento da Esclerose Múltipla.

Art. 2º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

CARLOS AUGUSTO GRABOIS GADELHA

Publicação no Diário Oficial da União: D.O.U. Nº 179, de 14 de setembro de 2012, pág. 73.

10. REFERÊNCIAS

1. CallegaroD, Goldbaum M, Morais L. The prevalence of multiple sclerosis in the city of Sao Paulo, Brazil, 1997. *Acta Neurol Scand* 2001;104:208-213.
2. Fragoso YD, Peres M. Prevalence of multiple sclerosis in the city of Santos, São Paulo. *Rev Bras Epidemiol* 2007;10:479-482.
3. Noseworthy JH, Lucchinetti C Rodriguez M, et.al. Medical progress: multiple sclerosis. *NEJM* 2000;343:938-952.
4. Finkelsztejn A. Esclerose Múltipla. In: Chaves ML, Finkelsztejn A, Stefani MA. *Rotinas em Neurologia e Neurocirurgia*. Artmed, 2008. Porto Alegre.
5. Polman CH, Reingold SC, Edan G, et.al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the “McDonald criteria”. *Ann Neurol* 2005;58:840-846.
6. Rojas JI, Romano M, Ciapponi A, Petrucco L, Cristiano E. Interferon beta for primary progressive multiple sclerosis. In: *Cochrane database of systematic reviews* 2009:1 (CD006643).
7. Bula do Medicamento Gilenya™ comercializado no Brasil, apresentada pela empresa quando submeteu o processo.
8. Bula do Medicamento Gilenya™ comercializado na Europa. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002202/WC500104528.pdf
9. Bula do Medicamento Gilenya™ comercializado no Canadá. Disponível <http://webprod3.hc-sc.gc.ca/dpd-bdpp/dispatch-repartition.do?lang=eng>.
10. FDA Drug Safety Communication: Safety review of a reported death after the first dose of Multiple Sclerosis drug Gilenya (fingolimod). Disponível em: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm284240.htm>
11. Circular Informativa N.º 010/CD Data: 20/01/2012. Disponível em: <http://www.infarmed.pt/portal/pls/portal/docs/1/7528264.PDF>
12. Bula do Medicamento Gilenya™ comercializado nos Estados Unidos. Disponível http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/022527s002lbl.pdf
13. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine – Grades of Recommendation - Disponível em: <http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025>