

A Segurança do  
paciente como foco da  
CONITEC na  
Incorporação de  
Tecnologias no SUS

Belo Horizonte - MG, 17 de agosto de 2012

**FINGOLIMODE PARA O  
TRATAMENTO DA  
ESCLEROSE MÚLTIPLA**

# A Esclerose múltipla:

- 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 -> 28.500 habitantes.

## Tratamento disponível no SUS:

- Há protocolo clínico (setembro de 2010);
- Tratamento de 1ª linha: betainterferonas e glatirâmer;
- 2ª linha (casos refratários aos medicamentos de 1ª linha): natalizumabe.

# Fingolimode - Gilenya™

- **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 incapacidade.
- **Indicação nos países europeus, no Canadá e nos Estados Unidos:** é indicado apenas para segunda linha de tratamento

# Fingolimode

- **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.

# Fingolimode

## Eventos Adversos

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
<b>Termo de preferência</b>				
<b>Infeções</b>				
Infeções 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
Infeções por Herpes viral*	33 (7,9)	37 (8,7)	25 (5,8)	comum
Infeções por <i>Tinea</i>	6 (1,4)	16 (3,8)	6 (1,4)	comum
<b>Distúrbios Cardíacos</b>				
Bradicardia	4 (1,0)	15 (3,5)	10 (2,3)	comum
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
<b>Distúrbios gastrintestinais</b>				
Diarreia	31 (7,4)	50 (11,8)	40 (9,3)	muito comum
<b>Distúrbios gerais e condições no local da administração</b>				
Astenia	5 (1,2)	11 (2,6)	9 (2,1)	comum
<b>Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo</b>				
Dor nas costas	29 (6,9)	50 (11,8)	45 (10,5)	muito comum
<b>Distúrbios do tecido cutâneo e subcutâneo</b>				
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
<b>Investigações</b>				
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
<b>Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastínicos</b>				
Tosse	34 (8,1)	43 (10,1)	37 (8,6)	muito comum
Dispneia	19 (4,5)	34 (8,0)	28 (6,5)	comum
<b>Transtornos psiquiátricos</b>				
Depressão	28 (6,7)	33 (7,8)	26 (6,1)	comum
<b>Distúrbios oculares</b>				
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*†
<b>Distúrbios vasculares</b>				
Hipertensão	16 (3,8)	27 (6,4)	28 (6,5)	comum
<b>Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático</b>				
Leucopenia	1 (0,2)	12 (2,8)	27 (6,3)	comum
Linfopenia	2 (0,5)	15 (3,5)	23 (5,4)	comum

## FULL PRESCRIBING INFORMATION

### 1 INDICATIONS AND USAGE

GILENYA is indicated for the treatment of patients with relapsing forms of multiple sclerosis (MS) to reduce the frequency of clinical exacerbations and to delay the accumulation of physical disability.

### 2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

The recommended dose of GILENYA is 0.5 mg orally once daily. Patients should be observed for 6 hours after the first dose to monitor for signs and symptoms of bradycardia [see *Warnings and Precautions* (5.1)]. Fingolimod doses higher than 0.5 mg are associated with a greater incidence of adverse reactions without additional benefit.

GILENYA can be taken with or without food.

### 5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

#### 5.1 Bradyarrhythmia and Atrioventricular Blocks

##### *Reduction in heart rate*

Initiation of GILENYA treatment results in a decrease in heart rate [see *Clinical Pharmacology* (12.2)]. Observe all patients for a period of 6 hours for signs and symptoms of bradycardia. Should post-dose bradyarrhythmia-related symptoms occur, initiate appropriate management and continue observation until the symptoms have resolved.

To identify underlying risk factors for bradycardia and atrioventricular (AV) block, if a recent electrocardiogram (i.e. within 6 months) is not available, obtain one in patients using anti-arrhythmics including beta-blockers and calcium channel blockers, those with cardiac risk factors, as described below, and those who on examination have a slow or irregular heart beat prior to starting GILENYA.

# Sugestão para incorporação:

- **Demandante:** Novartis Biociências S.A.
- **1ª linha de tratamento**
- **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.

# Evidências Científicas:

- **Foram considerados dois estudos:**
  1. FREEDOMS - fingolimode *versus* placebo
  2. TRANSFORMS - fingolimode *versus* betainterferona-1a.
- **Quanto à eficácia:**
  - ✓ **Redução dos episódios de surtos:** favorável ao fingolimode
  - ✓ **Redução do score EDSS e do score da Escala Funcional Composta da Esclerose Múltipla (MSFC, em inglês):** favoráveis ao fingolimode
  - ✓ **Incapacidade:** favorável ao fingolimode
  - ✓ **Fadiga e qualidade de vida:** não houve diferença estatística significativa quando se comparou o fingolimode à betainterferona
  - ✓ **Redução da lesão em T2:** favorável ao fingolimode.

# Evidências Científicas:

- **Quanto à segurança:**
  - ✓ **Abandono de tratamento:** não houve diferença
  - ✓ **Fingolimode *versus* Placebo:** não houve diferença
  - ✓ **Fingolimode *versus* Betainterferona:** favorável ao fingolimode
  - ✓ **Resultados limitados com a dose de 0,5 mg.**
- 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).

# Avaliações de outros países:

País	Recomendação por Incorporação
Escócia ( <i>Scottish Medicines Consortium - SMC</i> )	Não recomendou
Canadá ( <a href="#">Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health - CADTH</a> )	Recomendou condicionado a: <ul style="list-style-type: none"><li>- Pacientes que não responderam ao tratamento com betainterferona e acetato de glatirâmer ou que tenham contraindicações a estes medicamentos;</li><li>- Pacientes que em uso dos medicamentos betainterferona e acetato de glatirâmer tenham mais de dois surtos incapacitantes no último ano;</li><li>- Pacientes que tenham apresentado lesões de T2 em relação ao ano anterior;</li><li>- Pacientes que não tenham apresentado redução do número médio de surtos após dois anos do tratamento convencional; e</li><li>- Pacientes que tenham incapacidade expandida de escore maior que 5,0.</li></ul>
Austrália ( <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee - PBAC</i> )	Recomendou
Inglaterra ( <i>National Institute for Health and Clinical Excellence - NICE</i> )	Recomendou condicionado a: <ul style="list-style-type: none"><li>- Uso somente para pacientes que, em uso dos medicamentos betainterferona, tiveram surtos incapacitantes no último ano;</li><li>- Redução de preço.</li></ul>

# Conclusão:

- A evidência atualmente disponível sobre a eficácia do fingolimode é de nível 1B, segundo maior nível de evidência.
- Os estudos apresentaram resultados limitados de segurança quando utilizada a dose de 0,5 mg diárias, o que compromete a análise deste quesito.
- Aprovação da indicação no Brasil x Outros países.
- Alertas sobre possível relação entre óbitos e a administração do medicamento no final de 2011 e início de 2012 – preocupação com a segurança.
- **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.**