

Parecer Técnico-Científico

Cloridrato de fingolimode no tratamento da esclerose múltipla
remitente recorrente

ORIGIN
H E A L T H

EMS S/A

Projeto nº 2.10.1397
17 de outubro de 2024

Parecer Técnico-Científico

***Cloridrato de fingolimode no tratamento da esclerose múltipla
remitente recorrente***

Elaborado por ORIGIN Health em suporte ao formulário de pedido de incorporação cloridrato de fingolimode, conforme solicitação da EMS S/A, submetido à Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (CONITEC) no Sistema Único de Saúde (SUS) – outubro de 2024

Parecer Técnico-Científico

TÍTULO: Cloridrato de fingolimode no tratamento da esclerose múltipla remitente recorrente.

ÓRGÃO FINANCIADOR: EMS S/A.

AUTORES: Vanessa Gomes¹, Leticia Dias², Laura Murta³ e Lucas Fahham⁴

REVISORES: Dr Rodrigo Kleinpaul ⁵e Dr Alfredo Damasceno⁶

¹ Farmacêutica, gerente de Evidence-Based Medicine na ORIGIN Health;

² Farmacêutica, líder de Evidence-Based Medicine na ORIGIN Health;

³ Biomédica, *head* da unidade de Health Economics na ORIGIN Health.

⁴ Bach. em matemática aplicada, Consultor de Economic Modelling na ORIGIN Health.

⁵ Neurologista, coordenador da neuroimunologia do HC-UFMG.

⁶ Neurologista, coordenador do serviço de neuroimunologia do HC-Unicamp.

Resumo executivo

Resumo Executivo de Pareceres Técnico-Científicos

Contexto: A esclerose múltipla (EM) é uma doença crônica inflamatória e neurodegenerativa que afeta o sistema nervoso central causando incapacidade progressiva a cada surto. Geralmente acomete jovens em idade produtiva causando impacto mental, social e econômico, agravado pelo fato de que em algum momento da doença o paciente necessitará de assistência permanente. A esclerose múltipla remitente recorrente (EMRR) representa cerca de 85% dos casos de EM. Atualmente, no Sistema Único de Saúde (SUS), o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para o manejo da EM recomenda linhas de tratamento para a doença com uso de medicamentos modificadores do curso da doença (MMCD). Cloridrato de fingolimode é recomendado como a segunda linha de tratamento para pacientes com baixa/moderada atividade da doença, em caso de falha terapêutica, intolerância ou resposta subótima aos medicamentos de primeira linha (interferon beta, acetato de glatirâmer, teriflunomida e fumarato de dimetila). Também é permitido realizar a troca entre os medicamentos de primeira linha. Contudo, apesar do tratamento disponibilizado, um dos desafios enfrentados pelos pacientes com EM é a falta de adesão ao tratamento, seja pelo regime posológico, pela via de administração do medicamento ou por não tolerância aos eventos adversos (EA) da terapia. Por esses motivos, uma terapia que melhore a adesão dos pacientes já em primeira linha de tratamento pode contribuir para o otimizar o controle da doença e melhorar da qualidade de vida (QV), diminuindo o impacto negativo da doença, e ainda, retardando a troca para terapias de alto custo.

Título/pergunta: Cloridrato de fingolimode é eficaz, seguro e promove adesão ao tratamento nos pacientes adultos com esclerose múltipla remitente-recorrente (EMRR) como primeira linha de tratamento para pacientes *naïves* ou em troca entre os medicamentos de primeira linha, quando comparado ao Interferon β -1a, interferon β -1b, acetato de glatirâmer, teriflunomida e a fumarato de dimetila?

Recomendação quanto ao uso da tecnologia: (X) Favor () Incerta () Contra

População-alvo: Pacientes adultos com EMRR em primeira linha de tratamento, em troca entre os medicamentos de primeira linha ou *naïves*.

Tecnologia: Cloridrato de fingolimode.

Comparadores: Interferon beta-1a, interferon beta-1b, acetato de glatirâmer, teriflunomida e fumarato de dimetila.

Local de utilização da tecnologia: Ambiente domiciliar.

Recomendação de agências internacionais de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS): Cloridrato de fingolimode recebeu pareceres favoráveis para incorporação pelas agências da Escócia (2015 e 2019), França (2021) e Reino Unido (2012).

Processo de busca e análise de evidências científicas: Revisão sistemática foi conduzida até fevereiro de 2024 nas bases The Cochrane Library, EMBASE, MEDLINE via Pubmed e LILACS. Buscas complementares foram conduzidas em listas de referências dos artigos identificados e artigos de revisão relevantes. Também foi realizada busca adicional pela literatura nacional e cinza. Na construção de estratégias de buscas, descritores, palavras-chave e termos MeSH foram utilizados para cada base de dado especificamente. Não foram utilizados limites de idioma ou temporais. Dois revisores realizaram a busca nas bases de dados e selecionaram os estudos para inclusão na revisão.

Resumo dos resultados dos estudos selecionados: Três ECRs e cinco análises *post hoc* avaliaram o cloridrato de fingolimode na população de pacientes *naïves* ou tratados previamente com algum MMCD de primeira linha. A redução na taxa anualizada de surtos (ARR) foi significativa no grupo que utilizou cloridrato de fingolimode (ARR: 0,16) na comparação com interferon beta-1a (ARR: 0,33; p-valor < 0,001) na população geral do estudo e nas subpopulações de pacientes *naïves* e previamente

tratados com um MMCD. A redução na taxa de ARR foi de 30% com o uso do cloridrato de fingolimode, quando comparado com MMCD injetável (interferon beta e glatirâmer). Os resultados da revisão sistemática com meta-análise (RSMA) também apontaram redução significativa na ARR em 12 meses para o cloridrato de fingolimode na comparação com interferon beta, teriflunomida e glatirâmer. Pacientes previamente tratados com interferon beta-1a que trocaram para o cloridrato de fingolimode apresentaram reduções de 58% (p-valor < 0,0001) na comparação com os pacientes que permaneceram em uso de interferon beta-1a. O tempo até o primeiro surto nos pacientes previamente tratados com MMCD injetável de primeira linha foi significativamente maior no grupo que trocou para cloridrato de fingolimode na comparação com o grupo que utilizou fumarato de dimetila (p-valor < 0,001). Dados da RSMA apontaram redução da incapacidade em 12 meses maior no grupo que utilizou cloridrato de fingolimode na comparação com interferon beta-1a e 1b, glatirâmer e teriflunomida. A troca de MMCD injetável para cloridrato de fingolimode ou para interferon beta-1a apontou maior proporção de pacientes no grupo do cloridrato de fingolimode alcançando o status NEDA-3, ou seja, ausência de surtos, progressão da incapacidade e de novas lesões na RM. Pacientes *naïves* de MMCD em uso de cloridrato de fingolimode apresentaram maior adesão na comparação com os pacientes em uso de MMCD injetáveis, interferon beta-1a, interferon beta-1b e glatirâmer. A persistência também foi maior nos pacientes que utilizaram cloridrato de fingolimode. O resultado do ECR apontou que a taxa de retenção foi significativamente maior com o uso do cloridrato de fingolimode (81,3%) em comparação com MMCD injetável (29,2%; p-valor < 0,0001), com duração de exposição média ao cloridrato de fingolimode de quase o dobro de dias. Cloridrato de fingolimode apresentou perfil aceitável de segurança, com menor risco de EAs graves de acordo com os dados da RSMA em relação aos comparadores.

Qualidade da evidência:

Eficácia e segurança

Versus MMCD injetáveis – ECRs

ARR	() Alta (X) Moderada () Baixa () Muito baixa
Aumento de novas lesões na RM em T2	() Alta (X) Moderada () Baixa () Muito baixa
Incapacidade	(X) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
QVRS	() Alta (X) Moderada () Baixa () Muito baixa
Segurança	() Alta (X) Moderada () Baixa () Muito baixa

Versus Fumarato de dimetila – ECRs

Aumento de novas lesões na RM em T2	(X) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Incapacidade	(X) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Segurança	(X) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa

Versus MMCD injetáveis – Estudos observacionais

Surto	() Alta () Moderada (X) Baixa () Muito baixa
Aumento de novas lesões na RM em T2	() Alta () Moderada (X) Baixa () Muito baixa
Incapacidade	() Alta () Moderada (X) Baixa () Muito baixa

Versus Fumarato de dimetila – Estudos observacionais

Surto	() Alta () Moderada (X) Baixa () Muito baixa
Aumento de novas lesões na RM em T2	() Alta () Moderada (X) Baixa () Muito baixa
Incapacidade	() Alta () Moderada (X) Baixa () Muito baixa

Versus MMCD injetáveis e Fumarato de dimetila – RSMA

Surto	() Alta () Moderada () Baixa (X) Muito baixa
-------	---

Adesão**Versus MMCD injetáveis - ECRs**

Adesão	() Alta (X) Moderada () Baixa () Muito baixa
Persistência	() Alta (X) Moderada () Baixa () Muito baixa
Descontinuação	() Alta (X) Moderada () Baixa () Muito baixa

Versus MMCD injetáveis – Estudos observacionais

Adesão	() Alta () Moderada (X) Baixa () Muito baixa
Persistência	() Alta () Moderada (X) Baixa () Muito baixa

Síntese de informações econômicas: um modelo de Markov foi elaborado para avaliar a relação de custo-efetividade do cloridrato de fingolimode comparado as betainterferonas-1a (22, 30 e 44 mcg) e 1b (300 mcg), acetato de glatirâmer (20 e 40 mg), fumarato de dimetila e teriflunomida no tratamento em primeira linha de pacientes com EMRR *naïves* ou em troca entre os medicamentos, sob a perspectiva do SUS. O modelo considerou um horizonte temporal de toda a vida, em ciclos anuais, e foi parametrizado com dados de eficácia de uma revisão sistemática com meta-análise em rede. O preço proposto para a incorporação do medicamento foi de R\$ 8,71 por cápsula de 0,5 mg, conforme dados de compras públicas obtidos a partir do Banco de Preços em Saúde do Governo Federal. Os custos de manejo da doença e fim da vida foram obtidos a partir da literatura e fontes públicas adequadas à perspectiva adotada. A avaliação econômica resultou em uma relação de dominância do cloridrato de fingolimode em comparação com todas as betainterferonas e o acetato de glatirâmer. O medicamento foi dominado na comparação com fumarato de dimetila. No entanto, apresentou redução na incidência de surtos relacionados à EMRR em relação ao mesmo. Já na comparação com a teriflunomida, uma razão de custo-utilidade incremental de R\$ 88.605 por ano de vida ajustado por qualidade ganho. Estes resultados foram avaliados em análise de sensibilidade e mostraram-se robustos. A análise de impacto orçamentário estimou a população elegível, através do método de demanda aferida. Estimou-se que no primeiro ano após a incorporação 3.786 pacientes seriam elegíveis ao tratamento. Esse número chegaria a 4.123 pacientes passados 5 anos da incorporação. Considerou-se uma participação de mercado, baseada no observado após a incorporação do fumarato de dimetila, de 12%, no primeiro ano, atingindo 67,5% após 5 anos. Diante deste cenário, observou-se uma economia de recursos de aproximadamente R\$ 3 milhões e R\$ 31 milhões no primeiro e quinto ano após a incorporação, respectivamente. A economia total de recursos decorrente da incorporação do cloridrato de fingolimode em primeira linha de tratamento da EMRR foi estimada em aproximadamente R\$ 69 milhões.

Considerações finais: Cloridrato de fingolimode apresentou eficácia, segurança e boa adesão, para o tratamento de primeira linha dos pacientes com EMRR *naïves* ou em troca entre os medicamentos de primeira linha.

Sumário

Parecer Técnico-Científico	3
Resumo executivo	4
Sumário	7
Lista de siglas e abreviações.....	10
Lista de tabelas.....	12
Lista de figuras	15
1. Contexto.....	17
1.1 Objetivo do parecer	17
1.2 Identificação da proposta.....	17
1.3 Motivação para a elaboração do parecer técnico-científico	17
2. Descrição da doença relacionada à utilização da tecnologia.....	19
2.1 Visão geral da doença	19
2.2 Epidemiologia.....	20
2.3 Fisiopatologia	21
2.4 Manifestações	23
2.5 Diagnóstico.....	24
2.6 Classificação da doença.....	26
2.7 Impacto da doença.....	29
2.8 Tratamento.....	31
2.9 Necessidades médicas não atendidas.....	34
3 Descrição da tecnologia proposta.....	38
3.1 Ficha Técnica	38
3.2 Mecanismo de ação	39
3.3 Recomendação de agências internacionais de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS)	41
3.4 Posicionamento no mercado atual	42
4 Descrição das tecnologias alternativas	43
5 Evidências científicas.....	44
5.1 Questão do Estudo	44
5.1.1 Intervenção	44
5.1.2 População	45
5.1.3 Comparação	45

5.2	Estratégia de busca	45
5.2.1	Fontes de dados	45
5.2.2	Vocabulário controlado.....	46
5.3	CrITÉrios de seleÇão e exclusão dos artigos.....	51
5.4	SeleÇão e extração.....	51
5.4.1	Avaliação do risco de viés.....	52
5.4.2	Qualidade da evidência	53
5.5	Resultados da busca realizada (eficácia e segurança).....	53
5.5.1	Descrição dos estudos selecionados	55
5.5.2	Análise da qualidade da evidência (eficácia e segurança)	114
5.6	Resultados da busca realizada (adesão).....	116
5.6.1	Descrição dos estudos selecionados	117
5.6.2	Análise da qualidade da evidência (adesão)	129
6	Avaliação econômica.....	130
6.1	Objetivo	130
6.2	Métodos	132
6.2.1	População de interesse	132
6.2.2	Perspectiva	132
6.2.3	Intervenção e comparadores	132
6.2.4	Desfechos considerados.....	133
6.2.5	Estrutura do modelo	134
6.2.6	Horizonte temporal	136
6.2.7	Taxa de desconto	137
6.2.8	Parâmetros clínicos	137
6.2.9	Parâmetros de utilidade.....	143
6.2.10	Parâmetros de custo	144
6.2.11	Análise de sensibilidade	146
6.3	Resumo das principais características do modelo	147
6.4	Resultados	148
6.4.1	Cenário base.....	148
6.4.2	Análise de sensibilidade determinística	150
6.4.3	Análise de sensibilidade probabilística	155
7	Impacto orçamentário.....	158
7.1	Objetivo	158

7.2	Métodos	158
7.2.1	Perspectiva	158
7.2.2	Intervenção e comparadores	158
7.2.3	Horizonte temporal	159
7.2.4	Definição da população de interesse	159
7.2.5	Participação de mercado.....	162
7.2.6	Custos	164
7.2.7	Análise de sensibilidade	164
7.3	Resumo das principais características do modelo	165
7.4	Resultados	166
7.4.1	Cenário base.....	166
7.4.2	Análise de cenários.....	166
8	Considerações finais.....	168
9	Referências bibliográficas	172
ANEXO 1. DIÁRIO OFICIAL DA UNIÃO - PUBLICAÇÃO REGISTRO – CLORIDRATO DE FINGOLIMODE		186
ANEXO 2. PREÇO - CLORIDRATO DE FINGOLIMODE		187
ANEXO 3. BASES DE DADOS PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS		188
ANEXO 4. FICHAS DE AVALIAÇÃO DOS ESTUDOS ANALISADOS		189
ANEXO 5. ESTUDOS EXCLUÍDOS		198
ANEXO 6. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA – GRADE		200
ANEXO 7. DECLARAÇÃO DE POTENCIAIS CONFLITOS DE INTERESSE		205
ANEXO 8. PARÂMETROS AVALIADOS EM ANÁLISE DE SENSIBILIDADE.....		216

Lista de siglas e abreviações

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AQoL	<i>Assessment of Quality of Life</i>
ARR	Taxa anualizada de surtos
ATS	Avaliação de Tecnologias em Saúde
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias
DATASUS	Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde
DP	Desvio padrão
EA	Evento adverso
ECR	Ensaio clínico randomizado
EDSS	Escala de Incapacidade Funcional Expandida
EM	Esclerose múltipla
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EMRR	Esclerose múltipla remitente recorrente
EMSP	Esclerose múltipla secundária progressiva
EMPP	Esclerose múltipla progressiva primária
ECR	Ensaio clínico randomizado
EoRT	Fase de randomização antes da troca
EoS	Fase final de avaliação após a troca
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GRADE	<i>The Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation</i>
HAS	<i>Haute Autorité de Santé</i>
HR	<i>Hazard ratio</i>
HSUV	<i>Health State Utility Valuation</i>
IC	Intervalo de confiança
ICr	Intervalo de credibilidade
IM	Intramuscular
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
LCR	Exame do líquido cefalorraquidiano
MMCD	Medicamento modificador do curso da doença
MMQ	Mínimos quadrados
NEDA	<i>No Evidence of Disease Activity</i>

NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NMA	<i>Network meta-analysis</i>
OR	<i>Odds ratio</i>
PCDT	Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
PDC	Proporção de dias cobertos
PEV	Potenciais evocados visuais
QALY	Anos de vida ajustados pela qualidade
QV	Qualidade de vida
QVRS	Qualidade de vida relacionada a saúde
RM	Ressonância magnética
RPM	Razão de posse do medicamento
RR	Razão de risco
RSMA	Revisão sistemática com meta-análise
SC	Subcutâneo
S1P	Esfingosina-1-fosfato
S1P1	Esfingosina-1-fosfato subtipo 1
SF-36	<i>Short Form Health Survey</i>
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
SNC	Sistema nervoso central
SUS	Sistema Único de Saúde

Lista de tabelas

Tabela 1. Critérios de McDonald de 2017 para o diagnóstico de EM.	25
Tabela 2. Ficha técnica de cloridrato de fingolimode.	38
Tabela 3. Recomendação das agências internacionais de ATS.	41
Tabela 4. Descrição das tecnologias alternativas para o tratamento da EMRR.	43
Tabela 5. Questão estruturada no formato PICO.	44
Tabela 6. Termos utilizados nas estratégias de busca.	47
Tabela 7. Estratégias de busca.	49
Tabela 8. Instrumentos de avaliação de risco de viés por desenho de estudo.	52
Tabela 9. Estudos incluídos para análise.	54
Tabela 10. Principais características e resultados dos estudos incluídos para análise – ECRs (Parte I).	56
Tabela 11. Principais características e resultados dos estudos incluídos para análise – ECRs (Parte II).	60
Tabela 12. Principais características e resultados dos estudos incluídos para análise – RSMA e estudos observacionais (Parte III).	65
Tabela 13. Principais características e resultados dos estudos incluídos para análise – RSMA e estudos observacionais (Parte IV).	70
Tabela 14. Resultados de eficácia do cloridrato de fingolimode e dos comparadores quando utilizado placebo como referência de comparador	74
Tabela 15. Resultado de eficácia do cloridrato de fingolimode <i>versus</i> os comparadores.	75
Tabela 16. Tratamento prévio em cada grupo do estudo.	77
Tabela 17. Desfecho primário de eficácia do cloridrato de fingolimode.	77
Tabela 18. Desfechos secundários na população total do estudo.	78
Tabela 19. Desfechos de segurança.	79
Tabela 20. Estimativas da ARR nos dois períodos de estudo.	82
Tabela 21. Pacientes sem surto confirmado.	83
Tabela 22. Pacientes sem aumento ou novas lesões na RM em T ₂	83
Tabela 23. Desfechos de segurança.	83
Tabela 24. Comparação da ARR e desfecho de RM.	86
Tabela 25. Desfechos de segurança.	87
Tabela 26. Desfechos de segurança.	90
Tabela 27. Tratamento prévio em cada grupo do estudo.	92

Tabela 28. Desfechos de segurança.	94
Tabela 29. Tratamento prévio em cada grupo do estudo.	98
Tabela 30. Desfechos de segurança.	100
Tabela 31. Comparação do EDSS ao longo de dois anos.....	101
Tabela 32. Desfechos de segurança.	102
Tabela 33. Desfechos estimados de fumarato de dimetila versus cloridrato de fingolimode.	104
Tabela 34. Tratamento prévio em cada grupo do estudo.	104
Tabela 35. Tempo médio até o primeiro surto em anos.....	105
Tabela 36. Tratamento prévio em cada grupo de estudo.....	113
Tabela 37. Desfechos clínicos e radiológicos nos dois grupos	114
Tabela 38. Classificação da qualidade das evidências.....	115
Tabela 39. Estudos incluídos para análise.....	117
Tabela 40. Principais características e resultados dos estudos incluídos para análise.....	118
Tabela 41. Medidas de adesão e persistência nos pacientes <i>naïves</i> de MMCD.	123
Tabela 42. Histórico de tratamento prévio.	125
Tabela 43. Classificação da qualidade das evidências.....	129
Tabela 44. Troca de tratamento entre terapêuticas em primeira linha (2023).....	130
Tabela 45. Taxas de descontinuação em 6 e 12 meses (observações entre 2019-2023).	131
Tabela 46. Taxa de <i>switch</i> de primeira linha para primeira linha, cloridrato de fingolimode e natalizumabe (2023).	131
Tabela 47. Parâmetros demográficos.	137
Tabela 48. História natural da doença.	138
Tabela 49. Razão de risco vs. placebo para progressão da incapacidade em 24 meses.....	139
Tabela 50. Taxa de surtos anualizada por EDSS (sem interação farmacológica).	140
Tabela 51. Razão de risco vs. placebo para taxa de surtos em 12 meses.	141
Tabela 52. Multiplicadores de risco de morte por estado de saúde.	142
Tabela 53. Valores de utilidade.....	143
Tabela 54. Custo de aquisição de medicamentos.....	145
Tabela 55. Custo de manejo da doença.	146
Tabela 56. Resumo das principais características do modelo.....	147
Tabela 57. Resultado da análise de custo-efetividade.....	149
Tabela 58. Distribuição por quadrante do plano de custo-efetividade (cloridrato de fingolimode vs. ...).	156
Tabela 59. Pacientes iniciando o tratamento (2018-2023).....	159

Tabela 60. Taxa de crescimento anual composta por betainterferona.	160
Tabela 61. Projeção da população elegível para o cenário base da análise de impacto orçamentário.....	161
Tabela 62. Participação de mercado – Cenário referência (sem cloridrato de fingolimode em 1ª linha).....	162
Tabela 63. Participação de mercado – Cenário projetado (com cloridrato de fingolimode em 1ª linha).....	163
Tabela 64. Custos de tratamento por comparador e ano de tratamento (em R\$).....	164
Tabela 65. Cenários de participação de mercado de cloridrato de fingolimode no SUS.	165
Tabela 66. Resumo das principais características do modelo.....	165
Tabela 67. Resultado da análise de impacto orçamentário (em R\$).	166
Tabela 68. Análise de cenários – Impacto incremental acumulado em 5 anos.	166
Tabela 69. Avaliação de qualidade dos estudos observacionais de eficácia e segurança.	191
Tabela 70. Avaliação de qualidade dos estudos observacionais de adesão.	192

Lista de figuras

Figura 1. Processo patológico da EM.	22
Figura 2. Curso clínico da EMRR.	28
Figura 3. Curso clínico da EMSP.	28
Figura 4. Curso clínico da EMPP.	29
Figura 5. Mecanismo de ação do cloridrato de fingolimode.	40
Figura 6. Fluxograma de seleção de estudos de eficácia e segurança.	53
Figura 7. Tempo até a confirmação de surto até o final do estudo.	86
Figura 8. ARR no mês 12.	89
Figura 9. Comparação da ARR por subgrupo com base no histórico de tratamento.	90
Figura 10. Resultado da ARR no grupo do cloridrato de fingolimode <i>versus</i> MMCD injetáveis.	93
Figura 11. Novas lesões ou aumento de lesões na RM em T2.	93
Figura 12. ARR na população geral e nos subgrupos nas fases EoRT e EoS.	96
Figura 13. Comparação da ARR das fases EoRT e EoS.	97
Figura 14. Mudanças do <i>baseline</i> em seis meses para a QVRS.	99
Figura 15. Redução dos surtos no <i>baseline</i> e pós-tratamento.	107
Figura 16. Status NEDA.	107
Figura 17. Tempo até o primeiro surto e tempo até a progressão da incapacidade.	109
Figura 18. ARR durante o período de 360 dias.	112
Figura 19. Fluxograma de seleção de estudos incluídos.	116
Figura 20. Tempo não ajustado para descontinuação do cloridrato de fingolimode nos pacientes <i>naïves</i>	124
Figura 21. Proporção de pacientes com adesão ao MMCD em seis e 12 meses.	126
Figura 22. Taxa de retenção após análise de sensibilidade ¹	128
Figura 23. Representação visual da escala EDSS.	134
Figura 24. Representação esquemática do modelo.	136
Figura 25. Relação entre EDSS e mortalidade.	141
Figura 26. Diagrama de tornado – vs. betainterferonas 1a 22 mcg.	151
Figura 27. Diagrama de tornado – vs. betainterferonas 1a 44 mcg.	151
Figura 28. Diagrama de tornado – vs. betainterferonas 1a 30 mcg.	152
Figura 29. Diagrama de tornado – vs. betainterferonas 1b 300 mcg.	152
Figura 30. Diagrama de tornado – vs. acetato de glatirâmer 20 mg.	153
Figura 31. Diagrama de tornado – vs. acetato de glatirâmer 40 mg.	153

Figura 32. Diagrama de tornado – vs. fumarato de dimetila.	154
Figura 33. Diagrama de tornado – vs. teriflunomida.	154
Figura 34. Avaliação do risco de viés dos desfechos de eficácia e segurança dos ECRs.	189
Figura 35. Avaliação do risco de viés dos desfechos de adesão do ECR.	190

1. Contexto

1.1 Objetivo do parecer

Cloridrato de fingolimode está sendo proposto para a seguinte indicação:

Esclerose múltipla remitente recorrente (EMRR)

Tratamento de pacientes com EMRR em primeira linha de tratamento, em troca entre os medicamentos de primeira linha ou <i>naïves</i> .

Este parecer tem como objetivo avaliar a eficácia, segurança e adesão do cloridrato de fingolimode no tratamento de pacientes adultos com EMRR em primeira linha de tratamento, em troca entre os medicamentos de primeira linha ou *naïves*.

1.2 Identificação da proposta

- ☐ Incorporação
- ☐ Nova apresentação de medicamento já disponível
- ☒ Ampliação de uso

1.3 Motivação para a elaboração do parecer técnico-científico

A esclerose múltipla (EM) é uma doença crônica inflamatória e neurodegenerativa que afeta o sistema nervoso central (SNC) causando incapacidade progressiva a cada surto. (1–3) Geralmente acomete jovens em idade produtiva causando impacto mental, social e econômico, agravado pelo fato de que em algum momento da doença o paciente necessitará de assistência permanente. (4) A esclerose múltipla remitente recorrente (EMRR) representa cerca de 85% dos casos de EM e, se não tratada, pode evoluir para um curso mais progressivo da doença, denominado esclerose múltipla secundariamente progressiva (EMSP). (5)

Atualmente, no Sistema Único de Saúde (SUS), existe o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para o manejo da EM o qual recomenda linhas de tratamento para a doença

com uso de medicamentos modificadores do curso da doença (MMCD). Dessa forma, cloridrato de fingolimode é recomendado como a segunda linha de tratamento para pacientes com baixa/moderada atividade da doença, em caso de falha terapêutica, intolerância ou resposta subótima aos medicamentos de primeira linha (interferon beta, acetato de glatirâmer, teriflunomida e fumarato de dimetila. Destaca-se que é permitido também realizar a troca entre os medicamentos de primeira linha). (6)

Contudo, apesar do tratamento disponibilizado, um dos desafios enfrentados pelos pacientes com EM é a falta de adesão ao tratamento, seja pelo regime posológico, pela via de administração do medicamento ou por não tolerância aos eventos adversos (EA) da terapia. A falta de adesão ou persistência na terapia tem sido associada a piores desfechos clínicos, incluindo maiores taxas de surto e progressão da doença, além de maior uso de recursos médicos. (7–9) Nesse sentido cabe pontuar que estudos já mostram que o uso de MMCD injetável está associado a menor adesão, devido à via de administração, se comparado com MMCD oral. (10) Outro ponto importante é a baixa adesão ao medicamento fumarato de dimetila, cujas principais barreiras apontadas para a persistência no uso são os EAs reportados pelos pacientes e a posologia com mais de uma administração ao dia. Doses diárias múltiplas podem influenciar na escolha e na adesão do paciente por um tratamento. (11)

Nesse sentido, uma terapia que melhore a adesão dos pacientes pode contribuir para o melhor controle da doença e melhora da qualidade de vida (QV), diminuindo o impacto negativo da doença, e ainda, retardando a troca para terapias de alto custo. (12) Por isso, cloridrato de fingolimode se apresenta como uma alternativa na primeira linha de tratamento para os pacientes com EMRR *naïves* ou em troca entre os medicamentos de primeira linha.

Assim, o objetivo desse dossiê é fornecer dados sobre a eficácia, segurança e adesão que suportem a ampliação de uso do cloridrato de fingolimode no âmbito do SUS, incluindo a utilização como primeira linha de tratamento na população adulta com EMRR *naïves* ou em pacientes em troca entre os medicamentos da primeira linha.

2. Descrição da doença relacionada à utilização da tecnologia

2.1 Visão geral da doença

A EM é uma doença crônica e inflamatória de caráter autoimune que afeta os componentes da mielina do SNC, como consequência ocorre desmielinização e subsequente degeneração do axônio. (1–3) Apesar de os aspectos etiológicos da EM ainda serem desconhecidos, a interação entre fatores imunológicos, genéticos e ambientais parecem estar relacionados a complexidade e heterogeneidade da doença. (13) Alguns fatores ambientais relacionados ao estilo de vida já são bem estabelecidos como fatores de risco para o desenvolvimento da EM como o tabagismo, infecção pelo vírus Epstein-Barr, baixos níveis de vitamina D, falta de exposição ao sol e obesidade durante a adolescência. (14)

A EM afeta usualmente adultos, dos 20 aos 50 anos de idade, com a idade média de diagnóstico aos 32 anos, porém também pode-se apresentar em crianças e adolescentes. Além disso, a doença afeta duas vezes mais mulheres do que homens. (3,15) Estima-se que, globalmente, existem 2,8 milhões de pessoas vivendo com EM. Embora esteja presente em todas as regiões do mundo, a doença é mais prevalente na Europa e América do Norte. (16) No Brasil, a prevalência é de 8,69 casos para cada 100 mil habitantes, variando também de acordo com a região. (17)

O curso clínico da doença é variável e, com base nas diferentes formas de apresentação e evolução, a EM pode ser classificada em: EMRR, EMSP e EM primariamente progressiva (EMPP). As principais manifestações da EM incluem déficits cognitivos e de memória, déficits visuais, alterações sensitivas, disfunção intestinal, tremores, ataxia, espasticidade, mobilidade reduzida e fadiga. Em 85% dos casos, a doença se apresenta inicialmente como EMRR, caracterizada por episódios de piora aguda do funcionamento neurológico (novos sintomas ou piora dos sintomas existentes) com recuperação total ou parcial, sem progressão aparente da doença. Posteriormente, aproximadamente 50% desses pacientes podem evoluir para EMSP. Nessa forma, o paciente passa a apresentar uma evolução gradual, com menor quantidade de surtos, porém com uma piora constante da função neurológica. Por fim, cerca de 10% dos pacientes com EM tem uma evolução progressiva desde o início dos seus sintomas, caracterizando a EMPP. (2,13,18,19) Os fatores de risco não modificáveis estão associados ao prognóstico da EMRR. Um prognóstico favorável é associado a apresentação inicial com neurite óptica ou sintomas

sensoriais isolados, recuperação completa do primeiro episódio neurológico, longo intervalo até o segundo surto, ausência de incapacidade após cinco anos e exame de ressonância magnética (RM) inicial com baixa carga lesional. Por outro lado, um prognóstico desfavorável está associado a uma alta taxa de surtos nos primeiros dois a cinco anos, intervalo curto entre o primeiro e segundo surto, incapacidade substancial após cinco anos, RM inicial com grande carga de lesão, e lesões infratentoriais ou medulares na RM. (20)

2.2 Epidemiologia

A distribuição da EM varia consideravelmente entre as regiões, segundo a análise realizada com os dados do *Global Burden of Disease* de 2019. As regiões que tiveram a maior taxa de incidência ajustada pela idade foram a América do Norte, Europa Ocidental, Australásia, Europa Central e Europa Oriental. No mesmo ano, os dados mundiais apontam uma taxa de incidência ajustada pela idade estimada em 0,7 (intervalo de confiança [IC] 95%: 0,6 a 0,8) novos casos por 100.000 habitantes. Ainda de acordo com as estimativas, a doença apresentou uma taxa de mortalidade ajustada pela idade de 0,3 óbitos (IC 95%: 0,2 a 0,3) por 100.000 habitantes. (21)

De acordo com o *The Multiple Sclerosis International Federation Atlas of MS*, em 2020, estima-se que 2,8 milhões de pessoas vivam com EM em todo o mundo, representando uma prevalência global de 36 casos por 100.000 habitantes. Esses dados apontam aumento da prevalência ao longo do ano, em 2013 eram 2,3 milhões de pessoas acometidas pela doença em nível mundial. Os principais fatores apontados como responsáveis por esse aumento são as melhorias nos métodos epidemiológicos de contagem, a melhora no diagnóstico e o crescimento populacional global. (16)

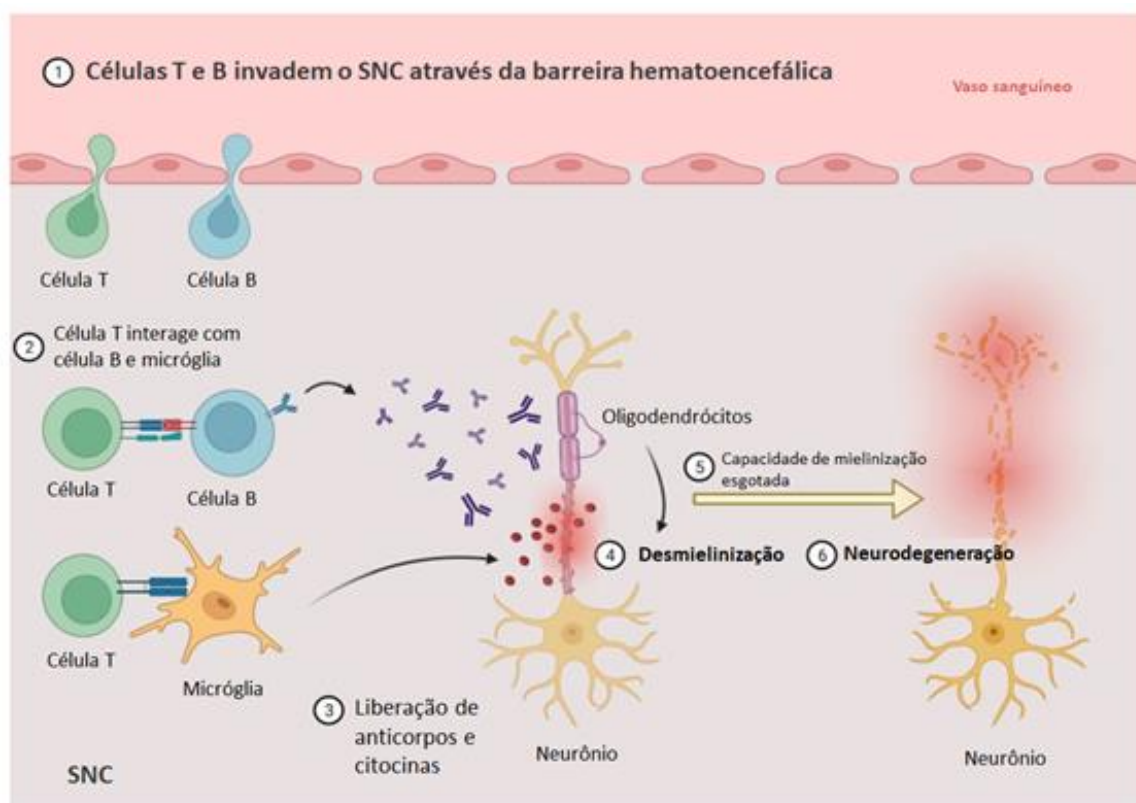
No Brasil, um estudo utilizando dados do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DataSUS) de pacientes com EM, apontou uma taxa de incidência de 2,7 novos casos por 100.000 habitantes, seguido de 2,2 novos casos por 100.000 habitantes na região sul. A prevalência foi de 18 casos por 100.000 habitantes na região sul e de 16,7 casos por 100.000 habitantes na região sudeste. (22) Com relação aos óbitos, outra análise realizada também com dados coletados do DATASUS, reportou um número total de 3.155 óbitos por EM no período entre 2012 e 2022. (23)

2.3 Fisiopatologia

Apesar da fisiopatologia da EM ainda não estar completamente compreendida, aponta-se que o processo inflamatório começa com uma resposta autoimune dirigida principalmente contra os oligodendrócitos do SNC, resultando em desmielinização. Com o tempo, à medida que a capacidade de regeneração dos oligodendrócitos é esgotada, os processos inflamatórios passam a afetar os próprios neurônios, resultando em lesões permanentes e disfunção do SNC (neurodegeneração) (Figura 1). (24)

O processo inflamatório se inicia quando as células T ativadas adquirem a capacidade de transpor a barreira hematoencefálica. Esse fato ocorre pela ligação das integrinas, expressa nas células inflamatórias, às moléculas de adesão celular vascular presente nas células endoteliais. Ao acessarem o SNC, as células T podem ser reativadas ao encontrar células apresentadoras de antígenos do SNC, como células dendríticas, macrófagos e células precursoras de oligodendrócitos. Após a ativação, as células T se direcionam contra a mielina, liberando mais antígenos no SNC. A ativação das células T e a destruição da mielina induzem a liberação de citocinas pró-inflamatórias, recrutando mais células inflamatórias, além das células B, que passam a produzir anticorpos contra a mielina, exacerbando a inflamação e a lesão tecidual. A neurodegeneração progride à medida que a lesão do axônio leva a interrupção da sinalização nervosa, o que já pode ocorrer duas semanas após o diagnóstico. (25,26)

Figura 1. Processo patológico da EM.



Fonte: Sandi, 2022. (24) EM: esclerose múltipla; SNC: sistema nervoso central.

O comprometimento na condução do axônio no local da lesão é a principal causa dos surtos, e está relacionado tanto com a inflamação aguda quanto com a desmielinização, que ocorrem de forma sequencial e evoluem juntas. O comprometimento da sinalização axonal pode ser funcional devido a fatores que ocorrem nas fases agudas iniciais de uma recidiva como inflamação e edema, ou estrutural, o que ocorre nas fases posteriores, quando ocorre o dano à mielina e a lesão axonal direta. (27)

Após o surto, a recuperação clínica do paciente pode ser total ou parcial, e pode ser mais prolongada do que a fase de recidiva. Os mecanismos relacionados a fase de recuperação podem variar em cada momento no mesmo paciente. O reestabelecimento da condução axonal (remissão) pode ocorrer por quatro mecanismos diferentes: resolução da inflamação, remielinização, aquisição de excitabilidade intermodal em axônios desmielinizados e alterações adaptativas. (27)

Com a sucessão de recidivas, o mecanismo de reparo perde a eficácia em restaurar as funções normais. As lesões crônicas da EM apresentam desmielinização, perda axonal, gliose fibrilar e menos inflamação do que na lesão aguda. Esse processo está relacionado com a perda axonal e neuronal irreversível que gera a incapacidade crônica nos pacientes com EM. (27)

2.4 Manifestações

Durante a fase de recidiva ou surto, algum tipo de função fisiológica fica comprometida, o que gera uma variedade de sintomas negativos. A expressão dos sintomas depende da localização das lesões e das propriedades de condução apresentadas pelos axônios afetados. (27)

Na EMRR, as manifestações clínicas geralmente se desenvolvem ao longo de vários dias, estabilizam e, em seguida, costumam melhorar espontaneamente ou em resposta a medicamentos. (28) A neurite óptica acomete 20% dos pacientes com EM e afeta em torno de metade dos pacientes em algum momento da doença. Geralmente ocorre mielite parcial de forma subaguda, que pode causar comprometimento motor, sensorial, intestinal ou da bexiga. O acometimento do tronco cerebral desencadeia uma síndrome clínica cujos sintomas mais comuns incluem visão dupla, oftalmoplegia, paralisa facial, vertigem, disfagia, disartria e fraqueza na língua. O sintoma menos comum é a perda auditiva. (29,30)

Dos sintomas motores relacionados à EM, a fraqueza afeta 89% dos pacientes em algum momento do curso da doença. A fraqueza está relacionada ao envolvimento do trato corticoespinhal e, por esse motivo, pode estar acompanhada de hiperreflexia e espasticidade. A espasticidade está associada à rigidez, espasmos e comprometimento da marcha bem como pode ocorrer também na ausência da fraqueza. Também podem ocorrer convulsões com espasmos tônicos em um lado do corpo, que podem durar até um minuto e podem ocorrer várias vezes ao dia. (29,30)

Outro sintoma importante que acomete os pacientes com EM é o comprometimento sensorial como dormência e parestesias, além de dores com características neuropáticas e sintomas de Lhermitte, sensação semelhante a um choque elétrico descendo pela coluna após a flexão do pescoço. Também estão presente desequilíbrio e instabilidade ou incoordenação; déficit cognitivo leves que podem acometer de 40% a 70% dos pacientes; depressão grave com acometimento de 30% a 45% dos pacientes; fadiga que é reconhecidamente um dos sintomas mais debilitantes da EM que pode persistir entre as recidivas; sensibilidade ao calor e cefaleia.

A disfunção sexual pode acometer até 75% dos homens e 50% das mulheres, e pode ser resultado da progressão da doença, fadiga ou depressão. (27,29,30)

A piora transitória dos sintomas, denominada como pseudorecidiva ou pseudosurto, pode ocorrer no contexto de infecções, como infecção do trato urinário ou outros fatores. O agravamento transitório dos sinais e sintomas afetam as atividades da vida diária e podem ser difíceis de distinguir das recidivas. (27,30)

Na EMRR a frequência das recidivas variam entre os pacientes, porém, no geral, ocorrem a cada 1,5 anos. Além disso, em quase metade dos episódios de recidivas ocorre déficits residuais, com consequente acúmulo gradual da incapacidade. (5)

2.5 Diagnóstico

A EM apresenta uma variedade de manifestações clínicas e radiológicas, que variam de paciente para paciente e podem mudar ao longo do tempo. Nenhuma característica clínica ou teste diagnóstico único é suficiente para diagnosticar a EM de forma definitiva. O diagnóstico é feito através da análise conjunta dos sintomas relatados pelo paciente, dos resultados dos exames de imagem e dos testes laboratoriais. (2,31)

Exames por imagem e laboratoriais como a RM, exame do líquido cefalorraquidiano (LCR) e potenciais evocados visuais (PEV), podem contribuir para o diagnóstico clínico, principalmente quando a apresentação clínica isoladamente não permite o diagnóstico. (32) A RM é capaz de demonstrar a presença de disseminação do processo desmielinizante no tempo e no espaço. (33)

De acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da EM, publicado em 2022, o diagnóstico é realizado com base nos critérios de McDonald de 2017 (Tabela 1). Esses critérios devem ser aplicados principalmente em pacientes que já tenham apresentado uma síndrome clinicamente isolada, ou seja, o primeiro episódio clínico caracterizado por sintomas reportados pelo paciente em conjunto com achados objetivos que indicam um episódio inflamatório desmielinizante focal ou multifocal no SNC. Esse episódio se desenvolve de forma aguda ou subaguda, com duração mínima de 24 horas, podendo ou não haver recuperação, e que não é causado por febre ou infecção. (6,31)

Tabela 1. Critérios de McDonald de 2017 para o diagnóstico de EM.

Número de surtos	Número de lesões com evidência clínica objetiva	Critérios adicionais para o diagnóstico de EM
≥ 2 surtos	≥ 2 lesões	Nenhum*
≥ 2 surtos	1 lesão + evidência clara de surto anterior envolvendo uma lesão em localização anatômica distinta†	Nenhum*
≥ 2 surtos	1 lesão	Disseminação no espaço demonstrada por‡: • Novo surto em localização diferente no SNC <u>ou</u> • RM
1 surto	≥ 2 lesões	Disseminação no tempo demonstrada por§: • Novo surto <u>ou</u> • RM <u>ou</u> • Presença de bandas oligoclonais no LCR¶
1 surto	1 lesão	Disseminação no espaço demonstrada por‡: • Novo surto em localização diferente no SNC <u>ou</u> • RM + Disseminação no tempo demonstrada por§: • Novo surto <u>ou</u> • RM <u>ou</u> • Presença de bandas oligoclonais no LCR¶

Fonte: Thompson, 2018. (31) EM: esclerose múltipla; RM: ressonância magnética; SNC: sistema nervoso central; LCR: exame do líquido cefalorraquidiano. Se os critérios McDonald forem preenchidos e não houver melhor explicação para a apresentação clínica, o diagnóstico é EM. Se houver suspeita de EM em virtude de uma síndrome clinicamente isolada, mas os critérios de McDonald não forem completamente atendidos, o diagnóstico é possível de EM. Se surgir outro diagnóstico durante a avaliação que explique melhor o quadro clínico, o diagnóstico não é EM. †O diagnóstico baseado em evidência clínica objetiva de duas lesões é o mais seguro. Evidência histórica de um surto prévio, na ausência de achados neurológicos objetivamente documentados, pode incluir eventos históricos com sintomas e evolução característicos de um evento desmielinizante inflamatório prévio. Pelo menos um surto, entretanto, deve ter seu suporte em achados objetivos. Na ausência de evidência objetiva residual, é necessária cautela. *Não são necessários testes adicionais para demonstrar a disseminação no tempo e espaço. No entanto, a RM cerebral deve ser realizada em todos os pacientes nos quais o diagnóstico de EM está sendo considerado. Além disso, a RM da medula espinhal ou o LCR devem ser considerados em pacientes com evidências clínicas insuficientes. ‡Disseminação no espaço é definida como o desenvolvimento de lesões em localizações anatômicas distintas dentro do SNC, ou seja, indicando um processo multifocal. §Disseminação no tempo é definida como o desenvolvimento de novas lesões no

SNC ao longo do tempo. ¶A presença de bandas oligoclonais no líquido não demonstra disseminação no tempo, contudo pode substituir a demonstração de disseminação no tempo.

Segundo os critérios de McDonald, a disseminação no espaço pode ser demonstrada na RM por ≥ 1 lesões hiperintensas em T_2 , que são características da EM, em duas ou mais das seguintes áreas do SNC: periventricular, cortical/justacortical, infratentorial e medula espinhal. Já a disseminação no tempo pode ser demonstrada pela presença simultânea de lesões com e sem realce pelo gadolínio em qualquer exame de RM, ou nova lesão hiperintensa em T_2 ou realçada pelo gadolínio quando comparada a um exame de RM prévio, independentemente do momento em que foi realizado. (31)

No momento do diagnóstico, o curso da doença deve ser especificado (EMRR, EMSP ou EMPP) e estratificado de acordo com atividade da doença e histórico de progressão. (31)

Após o diagnóstico, a Escala de Incapacidade Funcional Expandida (EDSS)⁷ deve ser empregada para estadiar a doença e monitorar o paciente. A progressão da incapacidade de caminhar é representada na parte central da escala, variando de incapacidade mínima a moderada e grave, com a necessidade de dispositivos auxiliares para caminhar até o confinamento em uma cama ou cadeira de rodas. (34,35)

2.6 Classificação da doença

Os pacientes com EM podem ser classificados de acordo com o fenótipo clínico apresentado, com base no estado atual e em dados históricos. Desse modo, os pacientes são classificados conforme o curso da doença: (2,19)

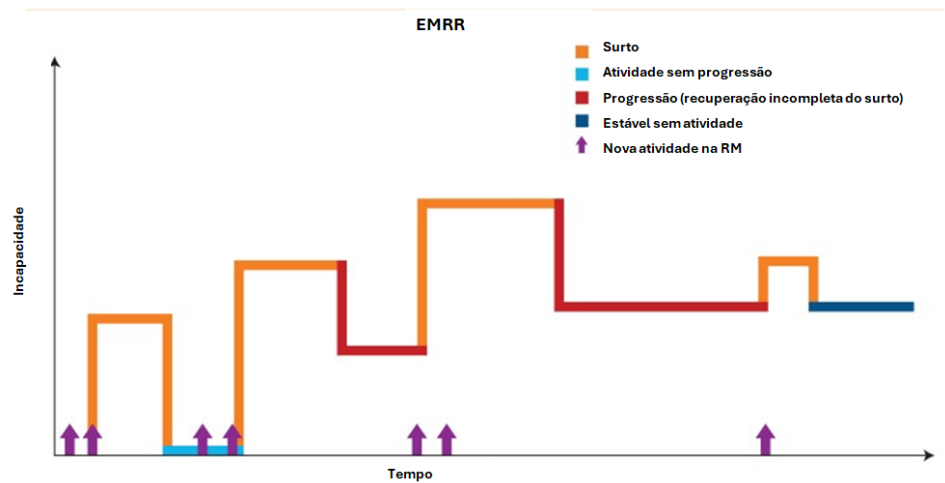
- Síndrome clinicamente isolada: primeiro episódio inflamatório desmielinizante no SNC, altamente sugestivo de ser EM, mas que ainda não preencheu os critérios de disseminação no tempo. (5,19)
- Síndrome radiologicamente isolada: apesar de ainda não ser considerado um fenótipo distinto de EM nos critérios de 2017, ocorre quando achados acidentais de imagem

⁷ A Escala de Incapacidade Funcional Expandida, do inglês, *Expanded Disability Status Scale*, quantifica o comprometimento neuronal em oito sistemas funcionais: piramidal, cerebelar, tronco cerebral, sensitivo, vesical, intestinal, visual, mental e outras funções agrupadas. O escore final da EDSS varia de 0 (exames neurológicos normais) a 10 (morte devido a EM), com incrementos de meio ponto conforme o grau de incapacidade do paciente. (35)

sugerem desmielinização inflamatória na ausência de sinais ou sintomas clínicos, podendo levantar uma suspeita de EM, dependendo da morfologia e localização das lesões. (5,19)

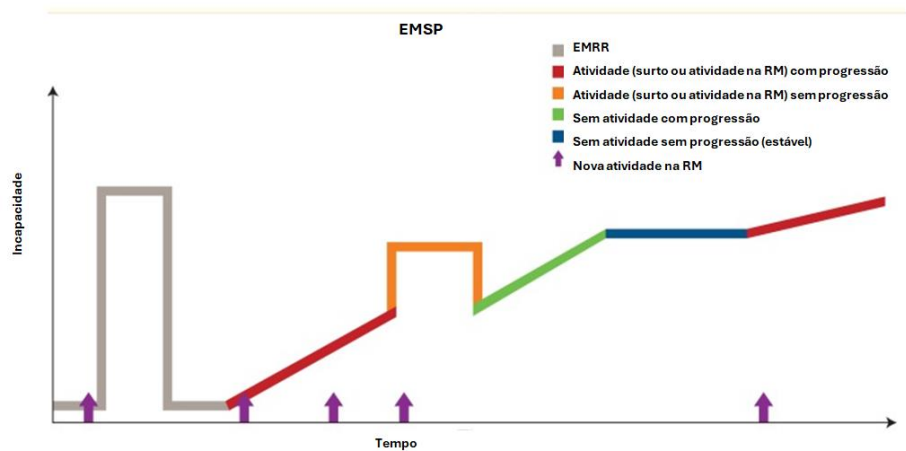
- EMRR: fenótipo mais comum da EM, afetando cerca de 85% dos pacientes. Esse fenótipo é caracterizado por períodos alternados de remissão e recidiva, com episódios de piora aguda do funcionamento neurológico (novos sintomas ou piora dos sintomas existentes) com recuperação total ou parcial e sem progressão aparente da doença. Pode ainda ser caracterizada como ativa sem piora, piora (recuperação incompleta do surto) ou estável sem atividade da doença. Conforme já mencionado, os episódios de surtos podem gerar um acúmulo gradual de incapacidade. A magnitude da inflamação, bem como a frequência dos surtos diminuem com a idade, sendo mais proeminentes nos pacientes mais jovens. Infecções, estresse e puerpério são fatores relevantes e associados aos episódios de surtos (Figura 2). (5)
- EMSP: pacientes com EMRR podem evoluir para a EMSP, dados apontam que aproximadamente 80% dos pacientes inicialmente diagnosticados com EMRR podem evoluir para EMSP dentro de 20 anos se não foram tratados adequadamente. O diagnóstico é feito geralmente após um curso remitente recorrente, onde a doença continua em progressão, com ou sem períodos de remissão ou estabilização da gravidade dos sintomas. Alguns preditores identificados para essa conversão são idade mais avançada no início da doença, sexo masculino, sintomas da medula espinhal e recuperação incompleta do surto também podem reduzir o tempo de progressão. O curso desse fenótipo consiste em períodos de progressão com atividade de surto sobreposto com períodos de incapacidade relativamente estável (Figura 3). (2,5,19,36,37)
- EMPP: afeta aproximadamente de 10% a 20% dos pacientes. É caracterizada pela progressão desde o início da doença. A progressão não é uniforme ao longo do curso da doença, os surtos podem ser sobrepostos e podem acontecer períodos de relativa estabilidade da doença (Figura 4). (2,5,38)

Figura 2. Curso clínico da EMRR.



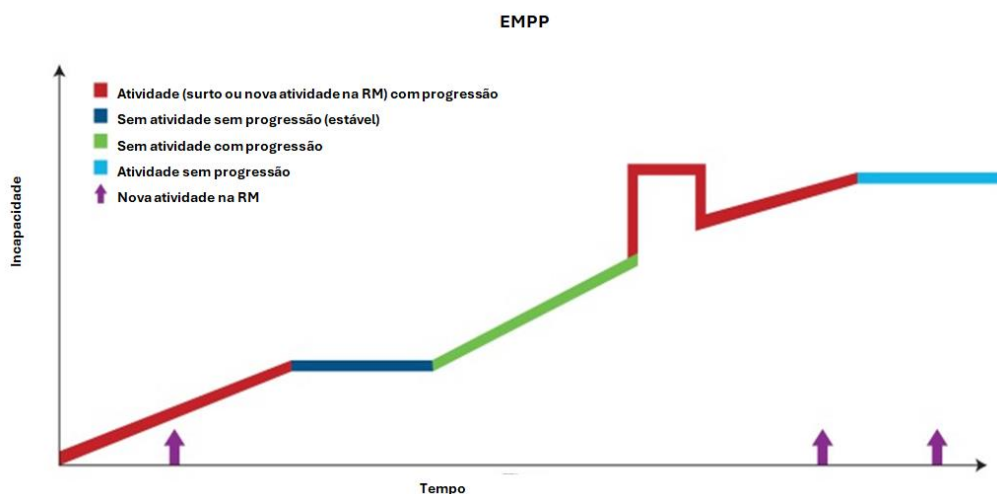
Fonte: Fonte: Klineova, 2018. (5) EM: esclerose múltipla; EMRR: esclerose múltipla remitente recorrente; RM: ressonância magnética.

Figura 3. Curso clínico da EMSP.



Fonte: Klineova, 2018. (5) EM: esclerose múltipla; EMSP: esclerose múltipla secundariamente progressiva; RM: ressonância magnética.

Figura 4. Curso clínico da EMPP.



Fonte: Klineova, 2018. (5) EM: esclerose múltipla; EMPP: esclerose múltipla primária progressiva; RM: ressonância magnética.

Esses fenótipos podem ainda ser estratificados de acordo com o prognóstico e atividade da doença. (19) A EM de baixa ou moderada atividade é caracterizada por indícios de atividade da doença, contudo sem se enquadrar nos critérios para classificação como de alta atividade. De acordo com o PCDT da EM os critérios para definir a EM de alta atividade podem ser divididos em: (6)

- Pacientes *naïves* de tratamento: presença de dois ou mais surtos incapacitantes com resolução incompleta e pelo menos uma lesão realçada pelo gadolínio ou aumento significativo de lesão T₂ no ano anterior;
- Pacientes que já estão em tratamento com algum MMCD, na ausência de toxicidade (intolerância, hipersensibilidade ou outro evento adverso) ou não adesão ao tratamento: presença de um surto nos últimos 12 meses durante o tratamento com MMCD e evidência de pelo menos nove lesões hiperintensas em T₂ ou pelo menos uma lesão captante de gadolínio. (6)

2.7 Impacto da doença

A EMRR impacta negativamente a vida dos pacientes, principalmente por ser uma doença crônica incurável de caráter incapacitante. Os pacientes geralmente manifestam doença ainda

jovens em idade produtiva e ao longo dos anos acumulam gradativamente déficits neurológicos e incapacidade. Considerando esses fatores, a EM tem um impacto no bem-estar físico, psicológico, social e econômico dos pacientes. É importante pontuar também que os pacientes com EM podem necessitar de assistência contínua devido a incapacidade provocada pela doença em um dado momento do seu curso. (4)

Pacientes com EM geralmente avaliam sua qualidade de vida relacionada a saúde (QVRS) como inferior à de pacientes com outras doenças crônicas, como epilepsia, diabetes e doença de Parkinson. Isso provavelmente se deve ao fato de que uma ampla gama de sintomas impacta diretamente a QVRS. (34) Em um estudo realizado na população australiana, em 2018, a avaliação pelo o *Assessment of Quality of Life* (AQoL)-8D⁸, demonstrou que, em média, pacientes com EM apresentam uma qualidade de vida (QV) 31% menor do que a população em geral. O AQoL-8D estima um *Health State Utility Valuation* (HSUV)⁹ de 0,61 em pacientes com EM, valor inferior ao da população sem a doença, que apresentou uma média de 0,80. A média foi influenciada pelas baixas pontuações em saúde mental e física. (39)

No Brasil, um estudo realizado com dados de 2019 e 2020, utilizando o *Short Form Health Survey* (SF-36)¹⁰, os pacientes com EM apresentaram declínio significativo da qualidade de vida nos domínios físicos (p-valor= 0,001), estado geral de saúde (p-valor= 0,001), vitalidade (p-valor= 0,002), função social (p-valor= 0,024) e saúde mental (p-valor= 0,001), na comparação com os pacientes sem EM. (40)

A progressão da incapacidade não afeta apenas a QVRS, mas também está associada aos custos de manejo da doença. O ônus econômico da EM abrange custos diretos e indiretos em despesas com diagnósticos, intervenções, monitoramento, tratamentos, além da perda de produtividade e emprego do paciente. (41)

Uma revisão sistemática, publicada em 2023, reportou os últimos dados publicados de custos associados a EM nos Estados Unidos. A estimativa mais recente do custo total associado a EM foi de 85,4 bilhões USD em 2019, com um custo médio anual de 88.487 USD por paciente. Os

⁸ O questionário AQoL-8D é um instrumento de utilidade multiatributo composto por 35 itens e oito dimensões, projetado para oferecer alta sensibilidade na avaliação da saúde psicossocial. As oito dimensões são formadas por quatro categorias (vida independente, relações sociais, sentidos e bem-estar psicológico). (157)

⁹ pontuação composta que varia de 0 a 1.

¹⁰ Questionário composto por 36 itens que englobam oito componentes (capacidade funcional, estado de saúde, dor, vitalidade, saúde mental, aspectos físicos, emocionais e sociais). Seu escore varia de 0 a 100, com maiores valores indicando melhores estados de saúde. Ainda, o SF-36 possui duas medidas resumo, o componente físico e o componente mental. (158)

custos diretos variaram de 16.614 USD a 72.744 USD por paciente/ano, sendo os MMCD e os custos de farmácia os principais contribuidores. Já os custos indiretos variaram de 9.122 USD a 30.601 USD por paciente/ano, onde o presenteísmo, absenteísmo, aposentadoria precoce e cuidados informais foram os maiores responsáveis pelos gastos. Demonstrou-se também que os custos totais foram 2,1 vezes maiores para pacientes com surto baixo ou moderado e 3,5 vezes maiores para pacientes com surto grave em comparação com aqueles sem surto. (12)

Na Europa, um estudo estimou os custos totais anuais de pacientes estratificados pelo escore EDSS. Os valores variaram de 18.000 EUR para pacientes com escore EDSS < 4,0 a 62.000 EUR para pacientes com escore EDSS > 7,0. Além disso, a perda de utilidade devido à EM apresentou perda média de anos de vida ajustados pela qualidade (QALY) de 0,27 por paciente, representando um custo intangível de 13.400 EUR. (42)

Dados de um estudo italiano realizado com 873 pacientes portadores de EM, apontaram que entre os 58% de pacientes empregados, 71% afirmaram que a EM tem impacto negativo na produtividade do trabalho, 65% perderam em média 4,8 horas de trabalho por semana e 15% sofreram redução salarial. Alguns pacientes tiveram que sair prematuramente do trabalho ou atrasar a entrada. Mais da metade dos 16% dos pacientes desempregados abandonaram o emprego por causa da doença e 13% dos estudantes estavam terminando os estudos com atraso. (4)

Uma análise de custo da EM no Brasil foi realizada entre 2011 e 2012. O custo direto total médio por ano foi de 19.012,32 USD (desvio padrão [DP]: 10.465,96) por paciente. Não houve diferença estatisticamente significativa de acordo com o nível de incapacidade (p-valor=0,398). Os MMCD foram responsáveis por 90% dos custos totais para pacientes com incapacidade leve a moderada, reduzindo para 54% em pacientes com incapacidade grave. (43)

Um outro estudo realizado no Brasil em 2019, avaliou 694 pacientes, apontou que 62,5% dos pacientes apresentavam EDSS < 3. A fadiga afetou 94% dos pacientes, independente do EDSS, dificuldades cognitivas foram reportadas por 69,1% dos pacientes. O custo médio anual foi de R\$ 33.872 por paciente, com custos diretos representando 81%. (44)

2.8 Tratamento

Não existe um tratamento curativo para a EM e a abordagem terapêutica atual tem como objetivo reduzir o risco de surtos e a progressão da incapacidade. (45) O tratamento da EM pode

ser estratificado em MMCD e terapia sintomática. Os MMCDs visam reduzir as células imunes circulantes ou impedir que elas atravessem a barreira hematoencefálica e, consequentemente, reduzir a resposta inflamatória decorrente. (46)

Guideline American Academy of Neurology, 2018

O uso de MMCD é recomendado para pacientes com um único evento clínico desmielinizante e duas ou mais lesões cerebrais características de EM e para pacientes com formas recorrentes de EM com recaídas clínicas recentes ou atividade na RM. Para esses pacientes o *guideline* não recomenda um MMCD em específico, podendo ser utilizado qualquer um dos MMCDs disponíveis. Porém, para os pacientes com EM de alta atividade, o *guideline* recomenda especificamente o uso de cloridrato de fingolimode, alentuzumabe ou natalizumabe. (47)

Em relação a trocas de MMCD, o *guideline* pontua que após um ano de uso de um MMCD, caso o paciente apresente ≥ 1 surtos, ≥ 2 novas lesões detectadas na RM ou progressão da incapacidade, é recomendada a troca para um outro MMCD. Na troca devem ser levados em consideração a atividade da doença, a adesão ao tratamento, os perfis de EA e o mecanismo de ação do MMCD. Outro ponto a ser considerado é a mudança para um MMCD não injetável ou continuando com injetável, que a posologia seja com menos aplicações. (47)

Guideline do European Academy of Neurology, 2018

O *guideline* recomenda o tratamento precoce com MMCD para pacientes com EMRR ativa, ou seja, com recaídas clínicas e/ou atividade na RM. Para esses pacientes, o *guideline* recomenda os seguintes medicamentos: interferon beta-1b, interferon beta-1a, peginterferon beta-1a, cloridrato de fingolimode, acetato de glatirâmer, teriflunomida, fumarato de dimetila, cladribina, daclizumabe, natalizumabe, ocrelizumabe ou alentuzumabe. A escolha do medicamento depende das características e comorbidades do paciente, gravidade/atividade da doença, perfil de segurança do medicamento e a acessibilidade ao fármaco. (45)

É indicado oferecer um medicamento mais eficaz aos pacientes tratados com interferon ou acetato de glatirâmer que apresentem evidência de atividade da doença. (45)

Guideline do Brazilian Academy of Neurology, 2018

Para pacientes com EMRR de baixa e moderada atividade da doença, o *guideline* recomenda o uso dos MMCD interferon beta-1a, interferon beta-1b, fumarato de dimetila, acetato de glatirâmer, peginterferon beta-1a ou teriflunomida. Para os pacientes com doença de alta atividade ou que apresentem fatores associados a pior prognóstico, recomenda-se o uso de MMCD de alta eficácia como o cloridrato de fingolimode, alentuzumabe, cladribina, natalizumabe e ocrelizumabe. (48)

Middle East North Africa Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis, 2023

As recomendações para pacientes com EMRR *naïves* de tratamento, com doença moderadamente ativa são MMCD de eficácia moderada como beta-interferonas, acetato de glatirâmer, teriflunomida ou fumarato de dimetila. Além disso, MMCD de alta eficácia com perfis de segurança aceitáveis também são recomendados, e são eles: cloridrato de fingolimode, siponimode, ponesimode, cladribina, ocrelizumabe, ofatumumabe e natalizumabe. (49)

Para os pacientes com doença moderadamente ativa e resposta subótima à terapia proposta acima, recomenda-se trocar para os medicamentos siponimode, cloridrato de fingolimode, natalizumabe ou cladribina. (49)

PCDT da EM, 2022

O PCDT divide o tratamento de acordo com a atividade da doença. Para pacientes com EMRR de baixa ou moderada atividade, é preconizado as seguintes linhas terapêuticas:

- Primeira linha de tratamento: beta-interferonas, acetato de glatirâmer, teriflunomida, fumarato de dimetila ou azatioprina. Em casos de toxicidade, falha terapêutica ou falta de adesão a qualquer um desses medicamentos, é permitida a troca por outra classe de medicamento de primeira linha.
- Segunda linha de tratamento: cloridrato de fingolimode, em casos de falha terapêutica, reações adversas ou resposta subótima a qualquer medicamento da primeira linha de tratamento.

- Terceira linha de tratamento: natalizumabe, em casos de falha terapêutica no tratamento da segunda linha ou contraindicação ao cloridrato de fingolimode. (6)

Para pacientes com doença altamente ativa é recomendado o uso de natalizumabe e alentuzumabe. (6)

Em abril de 2024 foi encerrada a consulta pública sobre a atualização do PCDT da EM, no relatório, para os pacientes com baixa e moderada atividade da doença, o tratamento de primeira e segunda linha se manteve sem alterações. O novo PCDT da EM até a finalização deste dossiê não havia sido publicado. (50)

2.9 Necessidades médicas não atendidas

A EM é uma doença neurológica autoimune crônica incurável que resulta em incapacidade progressiva devido à neurodegeneração dos axônios do SNC. O tratamento medicamentoso da EM visa reduzir o risco de surtos e a progressão da incapacidade, aumentando a capacidade funcional, reduzindo comorbidades e atenuando os sintomas. (45)

No SUS, atualmente, o tratamento da EM inclui terapias para tratar os quadros agudos de surtos e o uso de MMCD que visa reduzir a resposta inflamatória direcionada ao SNC. Nesse contexto, o tratamento da EMRR com MMCD é estratificado de acordo com a atividade da doença. Para a doença de baixa ou moderada atividade são preconizados medicamentos injetáveis (beta-interferonas e glatirâmer) e orais (teriflunomida ou fumarato de dimetila) como primeira linha de tratamento, podendo haver troca entre os medicamentos dessa linha. Cloridrato de fingolimode é recomendado como segunda linha de tratamento. (6)

Um dos problemas enfrentados pelos pacientes com EM é a falta de adesão ao tratamento. A falta de adesão ou persistência no uso de MMCD tem sido associada a piores desfechos clínicos, incluindo maiores taxas de surto e progressão da doença, além de maior uso de recursos médicos. (7–9) Nesse sentido, a má adesão pode ser atribuída a diversas razões, como regimes de tratamento, falta de eficácia do tratamento, inconveniência do tratamento, EAs e o uso de medicamentos injetáveis. (8) Um estudo que avaliou a adesão aos MMCD injetáveis apontou que esta variou de 41% a 88% (10), outro estudo reportou que em 18 meses, 11,2% dos pacientes em uso de MMCD injetável trocaram de tratamento e 33,9% descontinuaram o MMCD injetável. (51)

Um ponto importante a ser considerado é que pacientes aderentes ao regime de tratamento apresentam uma taxa significativamente menor de surtos graves (12,4% *versus* 19,9%; p-valor=0,013) e menores custos totais (14.095 USD *versus* 16.638 USD; p-valor=0,048) em comparação com pacientes não aderentes. Ou seja, pacientes com menos surtos, geram um menor custo em saúde, pois realizam menos internações e utilizam menos serviços médicos, ambulatoriais, farmacêuticos e de pronto socorro. De forma similar, a adesão ao tratamento está relacionada a menor custo de licenças médicas e incapacidades de curto prazo. Além disso, os custos associados à incapacidade de longo prazo foram significativamente menores para pacientes que utilizavam MMCD orais (4.701 USD) em comparação com aqueles que utilizavam injetáveis (11.310 USD). Esse resultado pode estar relacionado a melhor adesão aos MMCD orais, que também está associado a melhores desfechos clínicos. (12) Além disso, melhorias na adesão ao tratamento tem o potencial de reduzir problemas neuropsicológicos, estando diretamente relacionado ao aumento da QVRS. (52)

Destaca-se ainda que não são apenas os MMCD injetáveis que apresentam menor adesão, dados apontam que o MMCD oral fumarato de dimetila está associado a baixa adesão. (53) Dados de mundo real com 400 pacientes com EMRR indicaram que ao final de dois anos de acompanhamento, apenas 43% dos pacientes permaneceram em uso do fumarato de dimetila, reportando a baixa persistência ao uso do medicamento. (54)

Um dos fatores apontados para a baixa persistência no uso do fumarato de dimetila é a intolerância ao tratamento devido aos EAs, principalmente gastrointestinais. (53) Outro estudo desenvolvido na Dinamarca com 253 pacientes, também com dados de mundo real, apontou que 27,7% de 253 pacientes do estudo descontinuaram o uso do fumarato de dimetila, sendo a maioria devido aos EAs gastrointestinais. (9) Esses dados foram consistentes com os resultados de dois ECRs de fase III que avaliaram o fumarato de dimetila. Nesses estudos a descontinuação do fumarato de dimetila foi de 30% (estudo CONFIRM) e 31% (estudo DEFINE), apesar de não terem sido esclarecidos todos os motivos de descontinuação. Em relação aos EAs que levaram à descontinuação, os estudos apontaram que os EAs gastrointestinais e o rubor foram as principais causas. (55,56) Além disso, um estudo realizado nos Estados Unidos apontou que dos 342 pacientes em uso de fumarato de dimetila, 80% apresentaram EAs gastrointestinais. (57) Este dado foi corroborado em um estudo de adesão do fumarato de dimetila com 35 pacientes, em que 66% dos pacientes relataram algum evento gastrointestinal e 63% relataram rubor. Por fim, uma menor preocupação dos pacientes com os EAs experimentados correlacionou-se com maiores taxas de adesão (p-valor < 0,0002). (11)

Conforme já mencionado, uma melhor adesão do paciente ao tratamento pode contribuir para melhores resultados clínicos. Pacientes aderentes ao tratamento, não passam por períodos de ausência de tratamento devido a lacuna entre a troca de medicamentos, ou, até mesmo, a pausa da terapia, o que pode resultar em progressão da doença. Assim, sugere-se que tratamentos de longo prazo podem reduzir o risco de surtos e a progressão da incapacidade. De fato, para os pacientes com EM, o uso de MMCD com bom perfil de tolerabilidade têm o potencial de melhorar os resultados clínicos da doença, permitindo terapia de longo prazo com menor possibilidade de troca entre os medicamentos. (57)

Outro fator que também pode influenciar na adesão ao tratamento é a posologia. Apesar da administração oral ser a mais conveniente, dosagens diárias múltiplas podem influenciar a escolha e a adesão do paciente. (58,59) Esses fatores foram corroborados em um estudo que avaliou os motivos para a não aderência dos pacientes com EM ao fumarato de dimetila. Os resultados apontaram que as principais barreiras para a adesão ao medicamento de fato foram os EAs e a posologia com administração de duas vezes ao dia. (11)

Por outro lado, estudos com dados de mundo real demonstraram que as taxas de persistência com o cloridrato de fingolimode em um ano variaram de 72% a 100%. (60,61) Em uma análise de 2.399 pacientes com EMRR, os pacientes reportaram as razões para a troca de um MMCD para o cloridrato de fingolimode, 34,9% trocaram para o cloridrato de fingolimode por falta de eficácia, 34,6% trocaram devido aos EAs e 30,4% devido a administração injetável. Os principais medicamentos utilizados antes da troca para o cloridrato de fingolimode foram acetato de glatirâmer, interferon, fumarato de dimetila, teriflunomida e natalizumabe. (62)

Em relação a QV, para muitos pacientes com EMRR essa necessidade continua sem ser plenamente atendida. De fato, os fatores psicossociais podem ter um impacto maior do que os sintomas físicos, além disso, os prejuízos psicossociais podem ser independentes da gravidade da doença. (63) Resultados de uma análise exploratória que avaliou o cloridrato de fingolimode, indicaram que pacientes tratados com este medicamento apresentaram uma melhora maior na QV e menos sintomas de depressão em comparação com os pacientes que receberam placebo. Ademais, os MMCDs de primeira linha injetáveis são frequentemente associados a reações no local da injeção, dor e ansiedade, e por este motivo alguns dos benefícios na QV com o uso de medicamento oral podem ser atribuídos ao fato de que não há necessidade de injeções. (64)

Diante desse cenário, cloridrato de fingolimode, um medicamento com via de administração oral em dose diária única, se apresenta como uma opção de primeira linha para o tratamento de pacientes com EMRR *naïves* ou em troca entre os medicamentos de primeira linha.

3 Descrição da tecnologia proposta

Cloridrato de fingolimode é um modulador do receptor esfingosina-1-fosfato (S1P), recebeu registro da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) em 2016 (Tabela 2), o medicamento de referência foi registrado em 2011. (65,66) No cenário internacional, cloridrato de fingolimode recebeu registro em 2010 pela *Food and Drug Administration* (FDA) (67) e, em 2011 pelo *European Medicines Agency* (EMA), com indicação para EMRR. (68)

3.1 Ficha Técnica

Tabela 2. Ficha técnica de cloridrato de fingolimode.

Tipo:	Medicamento, conforme estabelecido no inciso IV do art. 1º do Decreto n. 7.646, de 21 de dezembro de 2011.
Tecnologia:	Cloridrato de fingolimode.
Nome comercial:	-
Apresentação:	Cápsula dura com 0,56 mg de cloridrato de fingolimode, equivalente a 0,5 mg de cloridrato de fingolimode.
Detentor do registro:	EMS S/A
Fabricante:	EMS S/A
Nº do registro:	102351172
Data de publicação do registro:	12/09/2016
Validade do registro:	09/2026
Indicação aprovada na ANVISA:	MMCD para o tratamento de pacientes com EMRR para reduzir a frequência de reincidências e retardar a progressão da incapacidade.
Indicação proposta:	Tratamento de pacientes com EMRR em primeira linha de tratamento, <i>naïves</i> ou em troca entre os medicamentos de primeira linha.
Posologia e forma de administração:	Uma cápsula de 0,5 mg por via oral uma vez ao dia.
Patente:	Não se aplica.
Contraindicações:	Ocorrência recente (últimos seis meses) de infarto do miocárdio, derrame, angina instável, ataque isquêmico transitório, insuficiência cardíaca descompensada necessitando hospitalização, insuficiência cardíaca classe III/IV;

	• Histórico ou presença de bloqueio atrioventricular de 2º grau com mobitz tipo II ou 3º grau do bloqueio atrioventricular, doença do nó sinusal (exceto o paciente que faz uso de marca-passo); • Hipertensão arterial não controlada, apneia do sono grave não tratada; • Uso de drogas antiarrítmicas classe Ia ou classe III; • Intervalo de QT maior ou igual a 500 msec; • Insuficiência hepática grave (Child-Pugh classe c);
Precauções:	• Monitorização para ocorrência de infecções, incluindo infecções oportunistas como a leucoencefalopatia multifocal progressiva, causada pelo vírus JC pode ser fatal e causar incapacidade grave, vírus da varicela zoster e papiloma vírus humano. • Monitorização da pressão arterial e pulsação a cada hora, por um período de seis horas, após a primeira dose, pelo risco de bradicardia; • Vacinações podem ser menos eficazes durante e até dois meses após interromper o tratamento; • Devido à possível incidência de edema macular, uma avaliação é recomendada em 3-4 meses após o início do tratamento; • Monitorização dos níveis das transaminases e bilirrubina devem estar disponíveis; • Monitoramento para carcinoma basocelular e síndrome de encefalopatia posterior reversível; • Quando se parte de outra terapia modificadora da doença, a meia-vida e mecanismo de ação da outra terapia devem ser considerados a fim de evitar um efeito imune aditivo e minimizar o risco de reativação da doença. Da mesma forma, caso seja interrompido o tratamento com cloridrato de fingolimode, deve-se ter ciência de que a substância permanece na circulação sanguínea e possui efeitos farmacodinâmicos, tais como contagens de linfócitos reduzidas por até dois meses após a última dose.
Riscos associados:	Este medicamento pertence à categoria de risco na gravidez C, portanto, este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.
EAs:	• EAs graves: infecções, edema macular e bloqueios atrioventriculares transitórios no início do tratamento; • EAs mais frequentes (incidência ≥ 10%): cefaleia, aumento das enzimas hepáticas, diarreia, tosse, gripe e dor nas costas; • EA que levou à interrupção do tratamento (incidência > 1%): elevações na alanina aminotransferase sérica.

Fonte: Bula, 2023 (69) e ANVISA, 2024 (65) EA: evento adverso; ANVISA: Agência Nacional de Vigilância Sanitária.

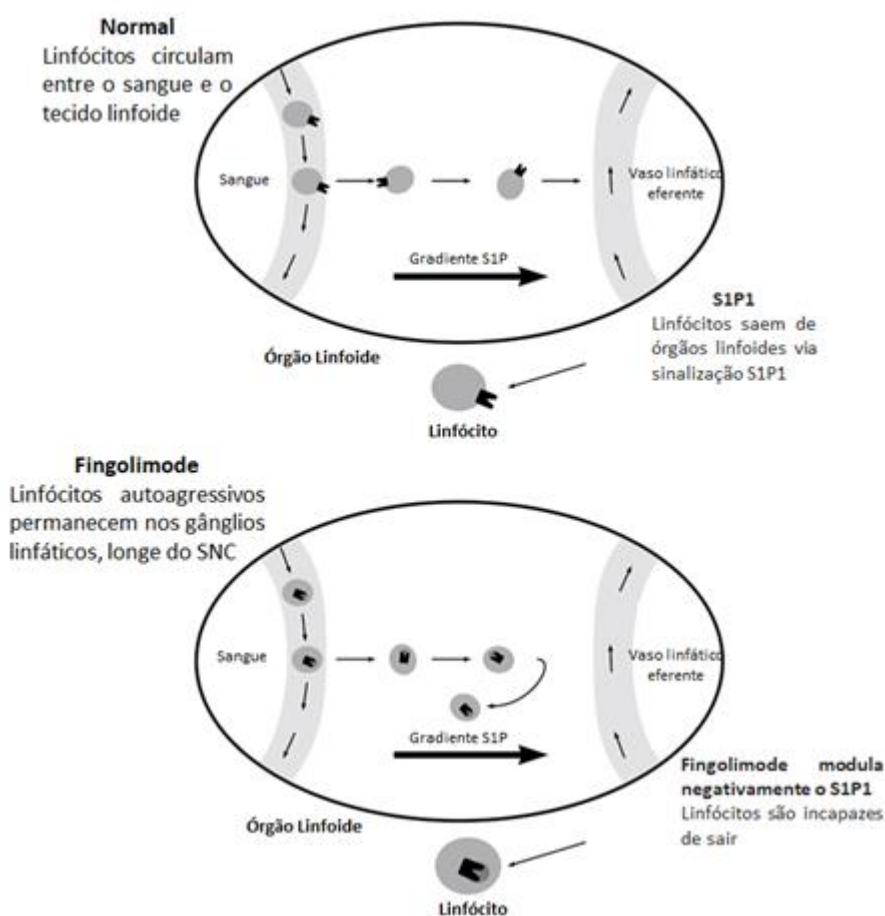
3.2 Mecanismo de ação

Cloridrato de fingolimode é um modulador do receptor S1P, metabolizado pela esfingosina quinase ao metabólito ativo fingolimode-fosfato. O fingolimode-fosfato se liga aos subtipos um,

três e quatro do receptor S1P, localizados nos linfócitos, e cruza prontamente a barreira hematoencefálica para se ligar aos receptores S1P um, três e cinco localizados nas células neurais no SNC. Agindo como um antagonista funcional dos receptores S1P nos linfócitos, o fingolimode-fosfato bloqueia a capacidade dos linfócitos de regressar dos linfonodos, causando uma redistribuição, ao invés da depleção dos linfócitos (Figura 5). Essa redistribuição reduz a infiltração de células linfocíticas, incluindo células pró-inflamatórias Th17, que são patogênicas no SNC e estão envolvidas na inflamação nervosa e no dano de tecido nervoso. (69)

Cloridrato de fingolimode penetra no SNC e demonstra reduzir a astrogliose, desmielinização e perda neuronal. Além disso, o tratamento com cloridrato de fingolimode aumenta os níveis do fator neurotrópico derivado do cérebro no córtex, hipocampo e corpo estriado do cérebro para apoiar a sobrevivência neuronal e melhorar funções motoras. (69)

Figura 5. Mecanismo de ação do cloridrato de fingolimode.



Fonte: Chun, 2010. (70) S1P: esfingosina-1-fosfato; S1P1: receptor esfingosina-1-fosfato subtipo 1; SNC: sistema nervoso central.

3.3 Recomendação de agências internacionais de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS)

As agências de ATS da Escócia, do Reino Unido e da França recomendaram a incorporação de cloridrato de fingolimode para o tratamento de EMRR (Tabela 3).

Tabela 3. Recomendação das agências internacionais de ATS.

Agências	País	Ano	Status Incorporação	Indicação
SMC (71) (72)	Escócia	2015	Aprovado	Tratamento de pacientes adultos com EMRR com alta atividade da doença apesar do tratamento com pelo menos um MMCD
		2019		Tratamento de pacientes com idade entre 10 e < 18 anos com doença altamente ativa, apesar de um curso completo e adequado de tratamento com pelo menos um MMCD ou pacientes com esclerose múltipla remitente grave de evolução rápida*
HAS (73)	França	2021	Incorporado	Tratamento de pacientes adultos e pediátricos (≥ 10 anos de idade) com EMRR de alta atividade ou com doença grave e progressiva
NICE (74)	Reino Unido	2012	Aprovado	Tratamento da EMRR altamente ativa em pacientes adultos, apenas se: têm uma taxa de surto inalterada ou aumentada ou surtos graves contínuos em comparação com o ano anterior, apesar do tratamento com beta-interferonas e o fabricante fornece ao cloridrato de fingolimode o desconto acordado como parte do esquema de acesso do paciente

Fonte: elaboração própria. MMCD: NICE: *National Institute for Health and Care Excellence*; SMC: *Scottish Medicines Consortium*; HAS: *Haute Autorité de Santé*; ATS: avaliação de tecnologias em saúde. *Definida por duas ou mais recidivas incapacitantes em um ano, e com uma ou mais lesões com realce pelo gadolínio na RM do cérebro ou aumento significativo da carga de lesões em T2 em comparação com uma RM prévia.

3.4 Posicionamento no mercado atual

Cloridrato de fingolimode é recomendado em *guidelines* internacionais. Atualmente, o *American Academy of Neurology* recomenda o uso de MMCD como primeira linha de tratamento ou para os pacientes em troca de medicamentos de primeira linha. (75) O *European Academy of Neurology* recomenda o tratamento precoce com MMCD, incluindo o cloridrato de fingolimode, para pacientes com EMRR ativa. (45) Cloridrato de fingolimode também é indicado pelo *Brazilian Academy of Neurology* para pacientes com EMRR que apresentem fatores associados a pior prognóstico. (48) O *Middle East North Africa Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis* recomenda o uso de cloridrato de fingolimode para pacientes com EMRR *naïves* de tratamento com doença moderadamente ativa. (49)

4 Descrição das tecnologias alternativas

O PCDT da EM recomenda o uso de MMCD para o tratamento da EM de baixa e moderada atividade em primeira linha de tratamento. As tecnologias alternativas aprovadas para essa população no SUS estão descritas na Tabela 4.

Tabela 4. Descrição das tecnologias alternativas para o tratamento da EMRR.

Medicamento	Apresentação	Posologia	Principais EAs
Beta-interferonas (76) (77)	Solução injetável	<u>Beta-interferona 1a</u> IM: 30 µg (6 MUI), uma vez por semana SC: 22 µg (6 MUI), três vezes por semana	Cefaleia, insônia, descoordenação, dor abdominal, aumento transaminases hepáticas, <i>rash</i> cutâneo, distúrbio na pele, mialgia, hipertonia, incontinência urinária, dor, febre, calafrios, edema periférico, astenia, neutropenia, linfopenia, leucopenia, trombocitopenia, anemia, inflamação no local da injeção, reações no local da injeção (como inchaço, hematomas, vermelhidão) e sintomas do tipo gripal
		<u>Beta-interferona 1b</u> SC: 0,25 mg (8 milhões de MUI), em dias alternados	
Acetato de glatirâmer (78)	Solução injetável	20 mg, uma vez ao dia ou 40 mg, três vezes por semana	Infecção, gripe, ansiedade, depressão, vasodilatação, dispneia, náusea, artralgia, dorsalgia, astenia, dor torácica, reações no local da injeção, algia e <i>rash</i>
Teriflunomida (79)	Comprimido	14 mg, uma vez ao dia	Cefaleia, diarreia, náusea, alopecia e aumento das transaminases hepáticas
Fumarato de dimetila (80)	Cápsula	120 mg, duas vezes ao dia por sete dias; e 240 mg, duas vezes ao dia	Rubor, medição de corpos cetônicos na urina e eventos gastrointestinais (diarreia, náusea, dor abdominal, dor abdominal superior)

Fonte: elaboração própria. EMRR: esclerose múltipla remitente-recorrente; SC: subcutâneo; IM: intramuscular.

5 Evidências científicas

5.1 Questão do Estudo

Para a revisão da literatura, a questão de pesquisa foi estruturada no formato PICO (Tabela 5).

Tabela 5. Questão estruturada no formato PICO.

P - População	Pacientes adultos com EMRR em primeira linha de tratamento, em troca entre os medicamentos de primeira linha ou <i>naïves</i> .
I - Intervenção	Cloridrato de fingolimode
C - Comparação	Interferon beta-1a, interferon beta-1b, acetato de glatirâmer, teriflunomida e fumarato de dimetila
O - Desfechos	Eficácia: taxa anualizada de surtos, proporção de pacientes livres de progressão da incapacidade, lesões identificadas por RM, incapacidades (incluindo EDSS), proporção de pacientes sem evidência da atividade da doença (atividade radiológica, surtos e progressão da incapacidade) e QVRS. Segurança: mortalidade e eventos adversos graves. Adesão ao tratamento.
Desenho de Estudo	Revisões sistemáticas com ou sem meta-análise, ECRs e estudos observacionais.

Fonte: elaboração própria. EMRR: esclerose múltipla remitente recorrente; QVRS: qualidade de vida relacionada à saúde; ECR: ensaio clínico randomizado; RM: ressonância magnética.

Pergunta: Cloridrato de fingolimode é eficaz, seguro e promove adesão ao tratamento nos pacientes adultos com EMRR como primeira linha de tratamento para pacientes *naïves* ou em troca entre os medicamentos de primeira linha, quando comparado ao Interferon β -1a, interferon β -1b, acetato de glatirâmer, teriflunomida e a fumarato de dimetila?

5.1.1 Intervenção

Cloridrato de fingolimode.

5.1.2 População

Pacientes adultos com EMRR em primeira linha de tratamento, em troca entre os medicamentos de primeira linha ou *naïves*.

5.1.3 Comparação

Interferon beta-1a, interferon beta-1b, acetato de glatirâmer, teriflunomida e fumarato de dimetila.

Segundo o PCDT de EM, publicado em 2022, e o relatório de recomendação para a atualização do PCDT da EM, ainda não publicado, pacientes com EMRR de baixa ou moderada atividade em primeira linha de tratamento devem utilizar os medicamentos Interferon β -1a, interferon β -1b, acetato de glatirâmer, teriflunomida ou fumarato de dimetila. Além disso, é permitido a troca por outra classe de medicamento de primeira linha, em caso de falha terapêutica ou falta de adesão. (50,81) Por esse motivo, tais fármacos são considerados os comparadores adequados ao cloridrato de fingolimode em 1ª linha de tratamento.

5.2 Estratégia de busca

5.2.1 Fontes de dados

Buscaram-se revisões sistemáticas com ou sem meta-análise, ensaios clínicos randomizados de fase III (ECRs) e estudos observacionais que avaliaram cloridrato de fingolimode no tratamento de pacientes com EMRR em primeira linha de tratamento, sendo *naïves* ou em troca entre os medicamentos de primeira linha. As buscas eletrônicas foram realizadas nas bases de dados: *The Cochrane Library*, MEDLINE via Pubmed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e Embase (Anexo 3).

Buscas complementares foram conduzidas em *websites* de agências de 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 *abstracts* de publicações selecionadas.

5.2.2 Vocabulário controlado

Na construção de estratégias de buscas, descritores, palavras-chave e termos MeSH foram utilizados para cada base de dado especificamente (Tabela 6). Não foram utilizados limites de idioma ou temporais. Não foi inserido comparador na estratégia original, para que esta fosse mais sensível e menos específica. Foi planejado que a seleção dos estudos com o comparador de interesse seria feita após leitura das publicações.

As estratégias de buscas encontram-se descritas na Tabela 7.

Tabela 6. Termos utilizados nas estratégias de busca.

Base	Linha da Patologia	Linha da Intervenção	Filtro de adesão
PUBMED	((("Multiple Sclerosis"[Mesh] OR "Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting"[Mesh] OR "Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting" OR "Multiple Sclerosis" OR "Sclerosis, Multiple" OR "Sclerosis, Disseminated" OR "Disseminated Sclerosis" OR "MS (Multiple Sclerosis)" OR "Multiple Sclerosis, Acute Fulminating"))	((("Fingolimod Hydrochloride"[Mesh] OR "Fingolimod Hydrochloride" OR "2-Amino-2-(2-(4-octylphenyl)ethyl)-1,3-propanediol hydrochloride" OR "FTY-720" OR "FTY 720" OR "FTY720" OR "Gilenya" OR "Gilenia" OR "Fingolimod"))))	((("Medication Adherence"[Mesh] OR "Medication Adherence" OR "Adherence, Medication" OR "Drug Adherence" OR "Adherence, Drug" OR "Medication Nonadherence" OR "Nonadherence, Medication" OR "Medication Noncompliance" OR "Noncompliance, Medication" OR "Medication Non-Adherence" OR "Non-Adherence, Medication" OR "Medication Persistence" OR "Persistence, Medication" OR "Medication Compliance" OR "Compliance, Medication" OR "Medication Non-Compliance" OR "Medication Non Compliance" OR "Non-Compliance, Medication" OR "Drug Compliance" OR "Compliance, Drug") OR ("Treatment Adherence and Compliance"[Mesh] OR "Treatment Adherence and Compliance" OR "Therapeutic Adherence and Compliance" OR "Treatment Adherence" OR "Adherence, Treatment" OR "Therapeutic Adherence" OR "Adherence, Therapeutic"))))
LILACS	("esclerose múltipla" OR "multiple sclerosis" OR "esclerosis multiple")	("cloridrato de fingolimode" OR "fingolimod")	((("Adesão à Medicação" OR "Medication Adherence" OR "Cumplimiento de la Medicación") OR ("Cooperação e Adesão ao Tratamento" OR "Treatment Adherence and Compliance" OR "Cumplimiento y Adherencia al Tratamiento")))
BIBLIOTECA COCHRANE	#1 MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis] explode all trees #2 "Sclerosis, Multiple" OR "Sclerosis, Disseminated" #3 #1 OR #2	#4 MeSH descriptor: [Fingolimod Hydrochloride] explode all trees #5 "Gilenya" OR "fingolimod" #6 #4 OR #5	#7 MeSH descriptor: [Medication Adherence] explode all trees #8 "Medication Persistence" OR "Persistence, Medication" OR "Drug Adherence" OR "Adherence, Medication" OR "Adherence, Drug" OR "Medication Non-Compliance" OR "Drug Compliance" OR "Medication Non Compliance" OR "Non-Compliance, Medication" OR "Medication Compliance" OR "Compliance, Medication" OR

		"Compliance, Drug" OR "Non-Adherence, Medication" OR "Medication Non Adherence" OR "Medication Non- Adherence" OR "Nonadherence, Medication" OR "Medication Noncompliance" OR "Medication Nonadherence" OR "Noncompliance, Medication"
		#9 #7 OR #8
		#10 MeSH descriptor: [Treatment Adherence and Compliance] explode all trees 37492
		#11 "Therapeutic Adherence" and "Compliance" OR "Treatment Adherence" OR "Therapeutic Adherence" OR "Adherence, Therapeutic" OR "Adherence, Treatment"
		#12 #10 OR #11
		#13 #9 OR #12
EMBASE		
		'patient compliance'/exp OR 'adherence to therapy' OR 'adherence to treatment' OR 'compliance to therapy' OR 'compliance to treatment' OR 'patient adherence' OR 'patient compliance' OR 'patients` adherence' OR 'therapy adherence' OR 'therapy compliance' OR 'treatment adherence' OR 'treatment adherence and compliance' OR 'treatment compliance' OR 'medication compliance'/exp OR 'compliance, drug' OR 'dosage adherence' OR 'dosage compliance' OR 'dose adherence' OR 'dose compliance' OR 'dosing adherence' OR 'dosing compliance' OR 'drug adherence' OR 'drug compliance' OR 'drug intake compliance' OR 'drug regimen adherence' OR 'drug regimen compliance' OR 'medication adherence' OR 'medication compliance' OR 'medication intake adherence')
	'multiple sclerosis':ab,ti	'fingolimod':ab,ti

Fonte: elaboração própria. LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

Tabela 7. Estratégias de busca.

PUBMED

▪ **BUSCA SIMPLES**

((("Multiple Sclerosis"[Mesh] OR "Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting"[Mesh] OR "Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting" OR "Multiple Sclerosis" OR "Sclerosis, Multiple" OR "Sclerosis, Disseminated" OR "Disseminated Sclerosis" OR "MS (Multiple Sclerosis)" OR "Multiple Sclerosis, Acute Fulminating"))) AND (((("Fingolimod Hydrochloride"[Mesh] OR "Fingolimod Hydrochloride" OR "2-Amino-2-(2-(4-octylphenyl)ethyl)-1,3-propanediol hydrochloride" OR "FTY-720" OR "FTY 720" OR "FTY720" OR "Gilenya" OR "Gilenia" OR "Fingolimod"))))

Resultados: 2.560 títulos.

▪ **BUSCA DE ADESAO**

((("Multiple Sclerosis"[Mesh] OR "Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting"[Mesh] OR "Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting" OR "Multiple Sclerosis" OR "Sclerosis, Multiple" OR "Sclerosis, Disseminated" OR "Disseminated Sclerosis" OR "MS (Multiple Sclerosis)" OR "Multiple Sclerosis, Acute Fulminating") AND ((("Fingolimod Hydrochloride"[Mesh] OR "Fingolimod Hydrochloride" OR "2-Amino-2-(2-(4-octylphenyl)ethyl)-1,3-propanediol hydrochloride" OR "FTY-720" OR "FTY 720" OR "FTY720" OR "Gilenya" OR "Gilenia" OR "Fingolimod"))) AND ((("Medication Adherence"[Mesh] OR "Medication Adherence" OR "Adherence, Medication" OR "Drug Adherence" OR "Adherence, Drug" OR "Medication Nonadherence" OR "Nonadherence, Medication" OR "Medication Noncompliance" OR "Noncompliance, Medication" OR "Medication Non-Adherence" OR "Medication Non Adherence" OR "Non-Adherence, Medication" OR "Medication Persistence" OR "Persistence, Medication" OR "Medication Compliance" OR "Compliance, Medication" OR "Medication Non-Compliance" OR "Medication Non Compliance" OR "Non-Compliance, Medication" OR "Drug Compliance" OR "Compliance, Drug") OR ("Treatment Adherence and Compliance"[Mesh] OR "Treatment Adherence and Compliance" OR "Therapeutic Adherence and Compliance" OR "Treatment Adherence" OR "Adherence, Treatment" OR "Therapeutic Adherence" OR "Adherence, Therapeutic"))))

Resultados: 65 títulos

LILACS

▪ **BUSCA SIMPLES**

("esclerose múltipla" OR "multiple sclerosis" OR "esclerosis multiple") AND ("fingolimode" OR "fingolimod")

Resultados: 28 títulos.

▪ **BUSCA DE ADESAO**

((("esclerose múltipla" OR "multiple sclerosis" OR "esclerosis multiple") AND ((("fingolimode" OR "fingolimod") AND ((("Adesão à Medicação" OR "Medication Adherence" OR "Cumplimiento de la Medicación") OR ("Cooperação e Adesão ao Tratamento" OR "Treatment Adherence and Compliance" OR "Cumplimiento y Adherencia al Tratamiento"))))

Resultados: 0 títulos

COCHRANE

▪ **BUSCA SIMPLES**

#1 MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis] explode all trees

- #2 "Sclerosis, Multiple" OR "Sclerosis, Disseminated"
- #3 #1 OR #2
- #4 MeSH descriptor: [Fingolimod Hydrochloride] explode all trees
- #5 Gilenya OR fingolimod
- #6 #4 OR #5
- #7 #3 AND #6

Resultados: 20 títulos (revisão completa).

▪ **BUSCA DE ADESAO**

- #1 MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis] explode all trees
- #2 "Sclerosis, Multiple" OR "Sclerosis, Disseminated"
- #3 #1 OR #2
- #4 MeSH descriptor: [Fingolimod Hydrochloride] explode all trees
- #5 Gilenya OR fingolimod
- #6 #4 OR #5
- #7 MeSH descriptor: [Medication Adherence] explode all trees
- #8 "Medication Persistence" OR "Persistence, Medication" OR "Drug Adherence" OR "Adherence, Medication" OR "Adherence, Drug" OR "Medication Non-Compliance" OR "Drug Compliance" OR "Medication Non Compliance" OR "Non-Compliance, Medication" OR "Medication Compliance" OR "Compliance, Medication" OR "Compliance, Drug" OR "Non-Adherence, Medication" OR "Medication Non Adherence" OR "Medication Non-Adherence" OR "Nonadherence, Medication" OR "Medication Noncompliance" OR "Medication Nonadherence" OR "Noncompliance, Medication"
- #9 #7 OR #8
- #10 MeSH descriptor: [Treatment Adherence and Compliance] explode all trees 37492
- #11 Therapeutic Adherence and Compliance OR Treatment Adherence OR Therapeutic Adherence OR Adherence, Therapeutic OR Adherence, Treatment
- #12 #10 OR #11
- #13 #9 OR #12
- #14 #3 AND #6 AND #13

Resultados: 4 títulos (revisão completa)

EMBASE

▪ **BUSCA SIMPLES**

'multiple sclerosis':ab,ti AND 'fingolimod':ab,ti

Resultados: 5.005 títulos.

▪ **BUACA DE ADESAO**

'multiple sclerosis':ab,ti AND 'fingolimod':ab,ti AND ('patient compliance'/exp OR 'adherence to therapy' OR 'adherence to treatment' OR 'compliance to therapy' OR 'compliance to treatment' OR 'patient adherence' OR 'patient compliance' OR 'patients` adherence' OR 'therapy adherence' OR 'therapy compliance' OR 'treatment adherence' OR 'treatment adherence and compliance' OR 'treatment compliance' OR 'medication compliance'/exp OR 'compliance, drug' OR 'dosage adherence'

OR 'dosage compliance' OR 'dose adherence' OR 'dose compliance' OR 'dosing adherence' OR 'dosing compliance' OR 'drug adherence' OR 'drug compliance' OR 'drug intake compliance' OR 'drug regimen adherence' OR 'drug regimen compliance' OR 'medication adherence' OR 'medication compliance' OR 'medication intake adherence')

Resultados: 157 títulos

Fonte: elaboração própria. LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

5.3 Critérios de seleção e exclusão dos artigos

Foram incluídos artigos na íntegra que atenderam às seguintes características:

- Revisões sistemáticas com ou sem meta-análises, ECRs e estudos observacionais;
- Incluindo pacientes adultos com EMRR em primeira linha de tratamento, em troca de medicamentos de primeira linha ou *naïves*, em uso de cloridrato de fingolimode;
- Em comparação direta ou indireta com Interferon beta-1a, interferon beta-1b, acetato de glatirâmer, teriflunomida e fumarato de dimetila.

Os seguintes critérios de exclusão foram estabelecidos: registros de ensaios controlados em andamento, revisões narrativas, relatos ou séries de casos, estudos que incluíssem outras intervenções, estudos de fase I e fase II, estudos de biologia molecular ou ensaios pré-clínicos (com modelos animais), estudos de farmacocinética e farmacodinâmica.

5.4 Seleção e extração

Dois revisores realizaram a busca nas bases de dados utilizando a estratégia previamente definida e selecionaram os estudos para inclusão na revisão. Foram realizadas duas etapas de seleção, sendo em uma considerados títulos e resumos e a segunda o texto completo. Planejou-se, inicialmente, que, nos casos em que não houvesse consenso, um terceiro revisor seria consultado sobre a elegibilidade e ficaria responsável pela decisão final.

Ainda, a extração também foi realizada por dois revisores, sendo as divergências solucionadas após consulta a um terceiro revisor. Os dados coletados nessa etapa envolveram as seguintes variáveis: autor, ano, países em que o estudo foi conduzido (não aplicável para revisões sistemáticas), desenho do estudo, população, intervenção, comparações, desfechos principais,

resultados e limitações. Esta tabela também é apresentada como um resumo dos resultados nas seções 5.5.1 e 5.6.1. A síntese dos dados extraídos foi realizada de forma narrativa.

A seleção e a extração foram realizadas nos programas JabRef® e Microsoft® Excel®.

5.4.1 Avaliação do risco de viés

De acordo com as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde (82), os estudos incluídos na revisão foram analisados de acordo com a ferramenta recomendada para cada tipo de estudo, permitindo a avaliação sistemática na identificação de potenciais vieses e seus impactos na conclusão do estudo (Tabela 8).

A avaliação do risco de viés foi realizada por dois revisores, sendo as divergências solucionadas após consulta a um terceiro revisor.

As fichas de avaliação crítica encontram-se no Anexo 4 deste documento.

Tabela 8. Instrumentos de avaliação de risco de viés por desenho de estudo.

Desenho de estudo	Ferramenta
Revisão sistemática	AMSTAR-2 (83)
ECRs	<i>Cochrane Risk of Bias Tool for Randomized Controlled Trials</i> – versão 2.0 (RoB 2.0) (84)
Estudos observacionais - coorte com grupo comparador	Newcastle-Ottawa para coorte (85) <i>Risk Of Bias In Non-randomised Studies - of Interventions</i> (ROBINS-I) (86)
Estudos quasi-experimentais	<i>Joanna Briggs Institute (JBI) Critical Appraisal Checklist for quasi-experimental studies</i> (87)
Estudos observacionais – coorte sem comparador	<i>Joanna Briggs Institute (JBI) Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies</i> (88)

Fonte: elaboração própria. ECR: ensaio clínico randomizado.

5.4.2 Qualidade da evidência

Sugere-se, segundo as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde (82), a ponderação de outros aspectos que podem aumentar ou diminuir a qualidade da evidência sobre o efeito de uma intervenção para um desfecho. Para tal, foi utilizado o sistema *The Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation* (GRADE). A avaliação da qualidade ou “força” da evidência foi realizada por dois revisores, sendo as divergências solucionadas após consulta a um terceiro revisor.

5.5 Resultados da busca realizada (eficácia e segurança)

As buscas nas bases de dados foram realizadas até fevereiro de 2024, com 7.613 títulos (incluindo duplicatas) localizados. Aplicados os critérios de elegibilidade, dois revisores selecionaram 39 estudos para leitura na íntegra, dos quais 18 foram incluídos nesta revisão (Figura 6; e Tabela 9).

Os resultados dos estudos incluídos estão descritos abaixo.

Os estudos avaliados na íntegra e excluídos, assim como seus motivos para exclusão são apresentados no Anexo 5.

Figura 6. Fluxograma de seleção de estudos de eficácia e segurança.

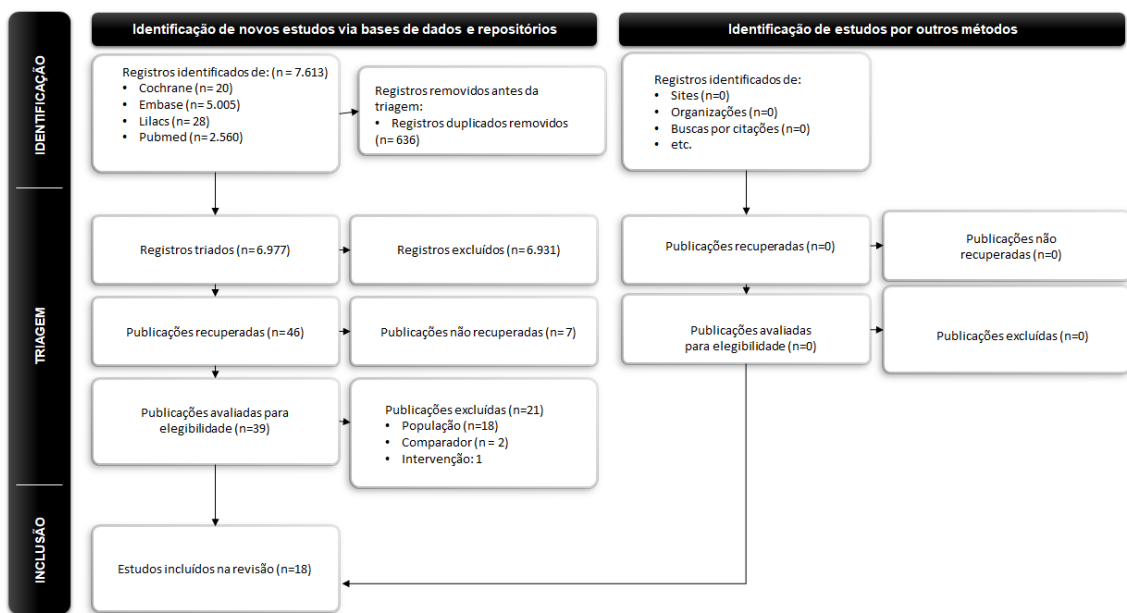


Tabela 9. Estudos incluídos para análise.

Autor	Publicação	Ano	Referência
Gonzalez-Lorenzo et al.	<i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i>	2024	(89)
Cohen et al.	<i>The new England journal of medicine</i>	2010	(90)
Khatri et al.	<i>Lancet Neurology</i>	2011	(91)
Cohen et al.	<i>Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry</i>	2015	(92)
Cohen et al.	<i>Neurology Journal</i>	2013	(93)
Khatri et al.	<i>Elsevier B.V.</i>	2013	(94)
Cree et al.	<i>Sage Journal</i>	2018	(95)
Hunter et al.	<i>Elsevier B.V.</i>	2020	(96)
Fox et al.	<i>Elsevier B.V.</i>	2014	(97)
Masjedi et al.	<i>American Journal of Clinical Experimental Immunology</i>	2021	(98)
Diem et al.	<i>Neurology Neuroimmunology & Neuroinflammation</i>	2020	(99)
Pantazou, et al.	<i>Elsevier Masson SAS</i>	2020	(100)
Wyl et al.	<i>Multiple Sclerosis Journal</i>	2020	(101)
Bergvall et al.	<i>PLOS ONE</i>	2014	(102)
D'Amico et al.	<i>Expert Review of Clinical Pharmacology</i>	2018	(103)
Hou et al.	<i>JAMA Network Open</i>	2021	(104)
Bosco-Lévy et al.	<i>British Pharmacological Society</i>	2022	(105)
Prosperini et al.	<i>American Academy of Neurology</i>	2018	(106)

Fonte: elaboração própria.

5.5.1 Descrição dos estudos selecionados

Foram incluídos 18 estudos, sendo um ECR com quatro análises *post hoc* cloridrato de fingolimode e interferon beta-1a em pacientes adultos, dois ECRs com uma análise *post hoc* comparando interferon com MMCD injetáveis (interferon beta e acetato de glatirâmer), um ECR comparando cloridrato de fingolimode com fumarato de dimetila, uma revisão sistemática com meta-análise (RSMA) em rede comparando diversos MMCD e oito estudos observacionais retrospectivos comparando cloridrato de fingolimode com fumarato de dimetila, MMCD injetável, interferon beta-1a e acetato de glatirâmer. A população dos estudos foi composta por pacientes com EM *naïves* de MMCD ou em troca entre os MMCDs de primeira linha. Os principais desfechos avaliados foram a taxa anualizada de surtos (ARR), aumento de lesões ou novas lesões na RM em T₂, progressão da incapacidade, QVRS, além dos desfechos de segurança. (89–111)

As Tabela 10, Tabela 11, Tabela 12 e Tabela 13 resumem as principais características e resultados dos estudos incluídos.

Tabela 10. Principais características e resultados dos estudos incluídos para análise – ECRs (Parte I).

Autor, data	Cohen, 2010 (90)	Khatri, 2011 (91)	Cohen, 2015 (92)	Cohen, 2013 (93)	Khatri, 2014 (94)
Locais de condução do estudo	Alemanha, Argentina, Austrália, Áustria, Bélgica, Brasil, Canadá, Egito, Espanha, Estados Unidos, França, Grécia, Hungria, Itália, Portugal, Reino Unido, República da Coreia e Suíça	Idem ao TRANSFORMS (90)	Idem ao TRANSFORMS (90)	Idem ao TRANSFORMS (90)	Idem ao TRANSFORMS (90)
Fontes de financiamento	Novartis Pharma	Novartis Pharma	Novartis Pharma	Novartis Pharma	Novartis Pharma
Desenho	ECR de fase III duplo cego – Estudo TRANSFORMS	Análise de extensão de dois anos do estudo TRANSFORMS (90)	Análise de extensão de quatro anos e meio do estudo TRANSFORMS (90)	Análise de subgrupo com base no histórico de tratamento prévio do estudo TRANSFORMS (90)	Análise <i>post-hoc</i> considerando o histórico de tratamento prévio do estudo TRANSFORMS (90)
População	Pacientes adultos (18 a 55 anos de idade) com diagnóstico de EMRR, com pelo menos um surto no ano anterior ou dois surtos nos dois anos anteriores, com pontuação de zero a 5,5 na EDSS	Pacientes do estudo TRANSFORMS (90) que trocaram de interferon beta-1a para cloridrato de fingolimode e que permaneceram com cloridrato de fingolimode	Pacientes do estudo TRANSFORMS (90) que trocaram de interferon beta-1a para cloridrato de fingolimode e que permaneceram com cloridrato de fingolimode	Idem ao TRANSFORMS (90)	Idem ao TRANSFORMS (90)
Intervenção e comparadores	Cloridrato de fingolimode 0,5 mg (n=431) Interferon beta-1a (n=435)	Interferon beta-1a para cloridrato de fingolimode 0,5 mg (n=167) Cloridrato de fingolimode 0,5 mg (n=356)	Interferon beta-1a para cloridrato de fingolimode 0,5 mg (n=123) Cloridrato de fingolimode 0,5 mg (n=281)	<u>Naïves</u> Interferon beta-1a (n=183) Cloridrato de fingolimode 0,5 mg (n=183) <u>Previamente tratados</u> Interferon beta-1a (n=248)	Pacientes <i>naïves</i> de interferon beta-1a (n= 657) Pacientes previamente tratados com interferon beta-1a (n= 635) Pacientes <i>naïves</i> de acetato de glatirâmer (n= 1.102)

Autor, data	Cohen, 2010 (90)	Khatri, 2011 (91)	Cohen, 2015 (92)	Cohen, 2013 (93)	Khatri, 2014 (94)
				Cloridrato de fingolimode 0,5 mg (n=246)	Pacientes previamente tratados com acetato de glatirâmer (n=191)
Desfechos principais					
ARR	<u>ARR na população geral (IC 95%)</u> - Cloridrato de fingolimode 0,5 mg: 0,16 (0,12 a 0,21) - Interferon beta-1a: 0,33 (0,26 a 0,42) <u>ARR em pacientes <i>naïves</i> (IC 95%)</u> - Cloridrato de fingolimode 0,5 mg: 0,15 (0,10 a 0,23) - Interferon beta-1a: 0,31 (0,22 a 0,41) <u>ARR em pacientes tratados com MMCD (IC 95%)</u> - Cloridrato de fingolimode 0,5 mg: 0,26 (0,19 a 0,34) - Interferon beta-1a: 0,53 (0,43 a 0,65)	<u>ARR (IC 95%) – zero a 12 meses</u> - Interferon beta-1a para cloridrato de fingolimode 0,5 mg: 0,31 (0,22 a 0,43) - Cloridrato de fingolimode 0,5 mg: 0,12 (0,08 a 0,17) <u>ARR (IC 95%) – 13 a 24 meses</u> - Interferon beta-1a para cloridrato de fingolimode 0,5 mg: 0,22 (0,15 a 0,31) - Cloridrato de fingolimode 0,5 mg: 0,11 (0,08 a 0,16)	<u>ARR (IC 95%) – zero a 12 meses</u> - Interferon beta-1a para cloridrato de fingolimode: 0,40 (0,33 a 0,47) - Cloridrato de fingolimode 0,5 mg: 0,19 (0,15 a 0,24) <u>ARR (IC 95%) – mês 13 a final do estudo</u> - Interferon beta-1a para cloridrato de fingolimode: 0,20 (0,16 a 0,25) - Cloridrato de fingolimode 0,5 mg: 0,16 (0,12 a 0,19)	<u>Redução de ARR – cloridrato de fingolimode 0,5 versus interferon beta-1a</u> <i>Naïves</i> - p-valor=0,002 Previamente tratados - p-valor <0,001 <u>Proporção de pacientes com doença ativa, % – mês 12</u> Previamente tratados - Interferon beta-1a: 12,1 - Cloridrato de fingolimode 0,5 mg: 1,6	<u>Redução de ARR, % – cloridrato de fingolimode 0,5 versus interferon beta-1a</u> Pacientes <i>naïves</i> de interferon beta-1a 43 - p-valor=0,0092 Pacientes previamente tratados com interferon beta-1a 58 - p-valor <0,001 Pacientes <i>naïves</i> de acetato de glatirâmer 56 - p-valor <0,001 Pacientes previamente tratados com acetato de glatirâmer 28 - p-valor=0,2804
Aumento ou novas lesões na RM em T ₂	<u>Média do número de nova lesão ou aumento de lesão na RM em T2 (DP)</u>	<u>Proporção de pacientes sem aumento ou nova lesão na RM, % – zero a 12 meses</u>	<u>Média do número de nova lesão ou aumento de lesão na RM em T2 (DP) – zero a 12 meses</u>	-	-

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da EMS Pharma.

Autor, data	Cohen, 2010 (90)	Khatrri, 2011 (91)	Cohen, 2015 (92)	Cohen, 2013 (93)	Khatrri, 2014 (94)
	Cloridrato de fingolimode 0,5 mg 1,7 (3,9) Interferon beta-1a 2,6 (5,8)	- Interferon beta-1a para cloridrato de fingolimode 0,5 mg: 49 - Cloridrato de fingolimode 0,5 mg: 56 <u>Proporção de pacientes sem aumento ou nova lesão na RM, % – 13 a 24 meses</u> - Interferon beta-1a para cloridrato de fingolimode 0,5 mg: 66 - Cloridrato de fingolimode 0,5 mg: 61	- Interferon beta-1a para cloridrato de fingolimode: 2,7 (5,8) - Cloridrato de fingolimode 0,5 mg: 1,7 (3,9) <u>Número de nova lesão ou aumento de lesão na RM em T2 (DP) – 13 a 48 meses</u> - Interferon beta-1a para cloridrato de fingolimode: 0,5 (1,5) - Cloridrato de fingolimode 0,5 mg: 0,6 (1,4)		
Incapacidade	<u>Proporção de pacientes sem progressão da incapacidade (IC 95%)</u> Cloridrato de fingolimode 0,5 mg 94,1 (91,8 a 96,3) Interferon beta-1a 92,1 (89,4 a 94,7)	-	-	-	-
Segurança	<u>Qualquer EA, n (%)</u> - Cloridrato de fingolimode 0,5 mg (n=429): 369 (86,0) - Interferon beta-1a (n=431): 395 (91,6)	<u>Qualquer EA, n (%) – zero a 12 meses</u> Interferon beta-1a para cloridrato de	<u>Qualquer EA, n (%)</u> Interferon beta-1a para cloridrato de fingolimode (n=167): 154 (92,2)	-	<u>EA grave, n/N (%)</u> Cloridrato de fingolimode 0,5 mg

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da EMS Pharma.

Autor, data	Cohen, 2010 (90)	Khatrri, 2011 (91)	Cohen, 2015 (92)	Cohen, 2013 (93)	Khatrri, 2014 (94)
	<u>Qualquer EA que levou a descontinuação do tratamento, n (%)</u> • Cloridrato de fingolimode 0,5 mg (n=429): 24 (5,6) • Interferon beta-1a (n=431): 16 (3,7) <u>Qualquer EA grave, n (%)</u> • Cloridrato de fingolimode 0,5 mg (n=429): 30 (7,0) • Interferon beta-1a (n=431): 25 (5,8) <u>EAs mais comuns, n (%)</u> • Nasofaringite – Cloridrato de fingolimode 0,5 mg (n=429): 88 (20,5); Interferon beta-1a (n=431): 88 (20,4) • Cefaleia – Cloridrato de fingolimode 0,5 mg (n=429): 99 (23,1); Interferon beta-1a (n=431): 88 (20,4) • Fadiga – Cloridrato de fingolimode 0,5 mg (n=429): 44 (10,3); Interferon beta-1a (n=431): 45 (10,4)	fingolimode 0,5 mg (n=167): 152 (91) <u>Qualquer EA, n (%) – 13 a 24 meses</u> • Interferon beta-1a para cloridrato de fingolimode 0,5 mg (n=167): 143 (86) <u>Qualquer EA grave, n (%) – zero a 12 meses</u> • Interferon beta-1a para cloridrato de fingolimode 0,5 mg (n=167): 10 (6) <u>Qualquer EA grave, n (%) – 13 a 24 meses</u> • Interferon beta-1a para cloridrato de fingolimode 0,5 mg (n=167): 8 (5)	• Cloridrato de fingolimode 0,5 mg (n=356): 337 (94,7) <u>Qualquer EA grave, n (%)</u> • Interferon beta-1a para cloridrato de fingolimode (n=167): 21 (12,6) • Cloridrato de fingolimode 0,5 mg (n=356): 55 (15,4) <u>EAs mais comuns, n (%)</u> • Nasofaringite – Interferon beta-1a para cloridrato de fingolimode (n=167): 51 (30,5); Cloridrato de fingolimode 0,5 mg (n=356): 112 (31,5) • Linfopenia – Interferon beta-1a para cloridrato de fingolimode (n=167): 42 (25,2); Cloridrato de fingolimode 0,5 mg (n=356): 78 (21,9)		• Pacientes <i>naïves</i> de interferon beta-1a: 12/211 (5,7) • Pacientes previamente tratados com interferon beta-1a: 18/218 (8,3) • Pacientes <i>naïves</i> de acetato de glatirâmer: 25/373 (6,7) • Pacientes previamente tratados com glatirâmer: 5/56 (8,9) Interferon beta-1a • Pacientes <i>naïves</i> de interferon beta-1a: 10/225 (4,4) • Pacientes previamente tratados com interferon beta-1a: 15/206 (7,3) • Pacientes <i>naïves</i> de acetato de glatirâmer: 21/365 (5,8) • Pacientes previamente tratados com acetato de glatirâmer: 4/66 (6,1)

Fonte: elaboração própria. ECR: ensaio clínico randomizado; ARR: taxa anualizada de surtos; EM: esclerose múltipla; EMRR: esclerose múltipla remittente recorrente; EDSS: escala de incapacidade funcional expandida; IC: intervalo de confiança; DP: desvio padrão.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da EMS Pharma.

Tabela 11. Principais características e resultados dos estudos incluídos para análise – ECRs (Parte II).

Autor, data	Cree, 2018 (95)	Hunter, 2020 (96)	Fox, 2014 (97)	Masjedi, 2021 (98)
Locais de condução do estudo	Estados Unidos e Porto Rico	Idem ao estudo PREFERMS (95)	Canadá, Estados Unidos e Porto Rico	Irã
Fontes de financiamento	<i>Novartis Pharma</i>	<i>Novartis Pharma</i>	<i>Novartis Pharma</i>	Não informado
Desenho	ECR aberto – Estudo PREFERMS	Análise <i>post hoc</i> dos pacientes que fizeram troca entre os grupos de tratamento do estudo PREFERMS (95)	ECR aberto – Estudo EPOC	ECR
População	Pacientes adultos (18 a 65 anos de idade) com diagnóstico de EMRR e com pontuação na EDSS de até 6,0. Um dos critérios de elegibilidade foi para pacientes <i>naïves</i> ou tratados previamente com não mais do que um MMCD injetável.	Pacientes do estudo PREFERMS (95) que fizeram troca entre os grupos de tratamento	Pacientes com até 65 anos de idade com diagnóstico de EMRR e EDSS entre 0,0 a 5,5 e <i>naïves</i> para o cloridrato de fingolimode. Todos os pacientes incluídos receberam tratamento prévio com algum MMCD injetável por pelo menos seis meses antes do período de triagem do estudo	Pacientes adultos (18 a 55 anos de idade) com diagnóstico recente de EM que não haviam recebido nenhuma terapia imunomoduladora (pacientes <i>naïves</i>)
Intervenção e comparadores	Cloridrato de fingolimode (n=436) MMCD injetável (n=439)	Cloridrato de fingolimode EoRT ¹ (n=406) MMCD injetável EoRT ¹ (n=171) Cloridrato de fingolimode EoS ¹ (n=26) MMCD injetável EoS ¹ (n=254)	Cloridrato de fingolimode 0,5 mg (n=790) MMCD injetável (n=263)	Cloridrato de fingolimode 0,5 mg (n=34) Fumarato de dimetila (n=33)
Desfechos principais				
ARR	<u>ARR (IC 95%)</u> Cloridrato de fingolimode: 0,22 (0,17 a 0,29)	<u>População geral</u> Cloridrato de fingolimode EoRT (n=433): 0,220	-	-

Autor, data	Cree, 2018 (95)	Hunter, 2020 (96)	Fox, 2014 (97)	Masjedi, 2021 (98)
	- MMCD injetável: 0,31 (0,23 a 0,43) - p-valor=0,084	- MMCD injetável EoRT (n=428): 0,310 - Cloridrato de fingolimode EoS (n=433): 0,220 - MMCD injetável EoS (n=428): 0,240 <u>Naives</u> - Cloridrato de fingolimode EoRT (n=211): 0,250 - MMCD injetável EoRT (n=189): 0,420 - Cloridrato de fingolimode EoS (n=211): 0,270 - MMCD injetável EoS (n=189): 0,310 <u>Previamente tratados</u> - Cloridrato de fingolimode EoRT (n=222): 0,190 - MMCD injetável EoRT (n=239): 0,210 - Cloridrato de fingolimode EoS (n=222): 0,180 - MMCD injetável EoS (n=239): 0,180		
Aumento ou novas lesões na RM em T₂	<u>Número de nova lesão ou aumento de lesão na RM em T₂ (DP)</u> - Cloridrato de fingolimode: 1,76 (4,82) - MMCD injetável: 2,46 (6,24)	-	-	<u>Novas lesões, média (DP)</u> - Cloridrato de fingolimode 0,5 mg: 1,92 (0,73) - Fumarato de dimetila: 1,2 (1,7) - p-valor=0,53

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da EMS Pharma.

Autor, data	Cree, 2018 (95)	Hunter, 2020 (96)	Fox, 2014 (97)	Masjedi, 2021 (98)
	p-valor <0,0001			
Incapacidade	-	-	-	<u>EDSS, média (DP) – 24 meses</u> - Cloridrato de fingolimode 0,5 mg: 1,67 (0,95) - Fumarato de dimetila: 1,30 (0,70) - p-valor=0,38
QVRS	-	-	<u>Diferença média dos MMQ na pontuação SF-36 – baseline até mês seis</u> Dor - Cloridrato de fingolimode: -0,2 - MMCD injetável: 2,0 - p-valor <0,001 Aspectos físicos - Cloridrato de fingolimode: 0,4 - MMCD injetável: 1,7 - p-valor=0,011 Vitalidade - Cloridrato de fingolimode: 0,8 - MMCD injetável: 2,7 - p-valor=0,002 Aspectos sociais - Cloridrato de fingolimode: 1,0 - MMCD injetável: 2,6 - p-valor=0,023	-

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da EMS Pharma.

Autor, data	Cree, 2018 (95)	Hunter, 2020 (96)	Fox, 2014 (97)	Masjedi, 2021 (98)
			Aspectos emocionais • Cloridrato de fingolimode: 0,4 • MMCD injetável: 2,2 • p-valor=0,011 Saúde mental geral • Cloridrato de fingolimode: 0,4 • MMCD injetável: 2,1 • p-valor=0,010	
Segurança	<u>Qualquer EA, taxa EA/paciente-ano</u> • Cloridrato de fingolimode (n=433): 4,008 • MMCD injetável (n=428): 7,011 <u>Qualquer EA grave, taxa EA/paciente-ano</u> • Cloridrato de fingolimode (n=433): 0,083 • MMCD injetável (n=428): 0,076 <u>Qualquer EA que levou a descontinuação do tratamento, taxa EA/paciente-ano</u> • Cloridrato de fingolimode (n=433): 0,112 • MMCD injetável (n=428): 0,540	<u>Taxa de EA</u> • Cloridrato de fingolimode EoRT: 4,008 • MMCD injetável EoRT: 7,011 • Cloridrato de fingolimode EoS: 4,032 • MMCD injetável EoS: 5,646 <u>Taxa de EA que levou a descontinuação do tratamento</u> • Cloridrato de fingolimode EoRT: 0,112 • MMCD injetável EoRT: 0,540 • Cloridrato de fingolimode EoS: 0,111 • MMCD injetável EoS: 0,392 <u>Taxa EA grave</u> • Cloridrato de fingolimode EoRT: 0,083 • MMCD injetável EoRT: 0,076 • Cloridrato de fingolimode EoS: 0,082	<u>Qualquer EA que levou a descontinuação do tratamento, n (%)</u> • Cloridrato de fingolimode (n=783): 41 (5,2) • MMCD injetável (n=245): 4 (1,6) <u>Qualquer EA grave, n (%)</u> • Cloridrato de fingolimode (n=783): 31 (4,0) • MMCD injetável (n=245): 5 (2,0) <u>EAs mais comuns</u> • Cefaleia – cloridrato de fingolimode (n=783): 97 (12,4); MMCD injetável (n=245): 8 (3,3) • Fadiga – cloridrato de fingolimode (n=783): 90 (11,5); MMCD injetável (n=245): 14 (5,7)	<u>Problemas relacionados à pele, n (%)</u> • Cloridrato de fingolimode 0,5 mg: 2 (6,6) • Fumarato de dimetila: 5 (20) <u>Problemas gastrointestinais, n (%)</u> • Cloridrato de fingolimode 0,5 mg: 1 (3,4) • Fumarato de dimetila: 5 (16,6) <u>Comprometimento dos testes de função hepática, n (%)</u> • Cloridrato de fingolimode 0,5 mg: 4 (13,4) • Fumarato de dimetila: 3 (10)

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da EMS Pharma.

Autor, data	Cree, 2018 (95)	Hunter, 2020 (96)	Fox, 2014 (97)	Masjedi, 2021 (98)
-------------	-----------------	-------------------	----------------	--------------------

- MMCD injetável EoS: 0,069

Fonte: elaboração própria. ECR: ensaio clínico randomizado; ARR: taxa anualizada de surtos; EM: esclerose múltipla; EMRR: esclerose múltipla remitente recorrente; EDSS: escala de incapacidade funcional expandida; IC: intervalo de confiança; DP: desvio padrão; HR: *hazard ratio*; MMCD: medicamento modificador do curso da doença; MMQ: mínimos quadrados. ¹Fase de randomização antes da troca (EoRT) foi composta pelos grupos do cloridrato de fingolimode EoRT e MMCD EoRT, em que os pacientes de cada grupo utilizaram o mesmo medicamento indicado durante todo o estudo. Fase final de avaliação (EoS) após a troca foi composta pelos grupos cloridrato de fingolimode EoS (pacientes que utilizaram cloridrato de fingolimode durante todo o estudo + pacientes que iniciaram cloridrato de fingolimode e trocaram para um MMCD injetável) e grupo MMCD injetável EoS (pacientes que utilizaram MMCD injetável durante todo o estudo + pacientes que iniciaram MMCD injetável e trocaram para cloridrato de fingolimode).

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da EMS Pharma.

Tabela 12. Principais características e resultados dos estudos incluídos para análise – RSMA e estudos observacionais (Parte III).

Autor, data	Gonzalez-Lorenzo, 2024 (89)	D’Amico, 2018 (103)	Wyl, 2020 (101)	Bergvall, 2014 (102)	Diem, 2020 (99)	Pantazou, 2020 (100)
Locais de condução do estudo	Não se aplica	Itália	Suíça	Estados Unidos	Europa	Não informado
Fontes de financiamento	Não informado	Não informado	Não informado	<i>Novartis Pharma</i>	Não informado	Não informado
Desenho	RSMA	Estudo observacional	Estudo observacional retrospectivo	Estudo observacional retrospectivo	Estudo observacional retrospectivo	Estudo observacional retrospectivo
População	Pacientes adultos (≥ 18 anos de idade) com EMRR	Pacientes (≥ 18 anos de idade) com EMRR que tenham trocado da terapia com um interferon (interferon beta-1a ou interferon beta-1b) ou com acetato de glatirâmer para a terapia com interferon beta-1a 44 µg ou cloridrato de fingolimode	Pacientes adultos com EMRR que tenham utilizado cloridrato de fingolimode ou MMCD (interferon/ de glatirâmer) como primeira linha de tratamento	Pacientes (≥ 18 anos de idade) com EM que mudaram de terapia com interferon (interferon beta-1a intramuscular ou subcutâneo ou interferon beta-1b subcutâneo) para cloridrato de fingolimode ou acetato de glatirâmer	Pacientes adultos com EMRR	Pacientes adultos com EMRR que tenham utilizado cloridrato de fingolimode ou fumarato de dimetila como primeira linha de tratamento iniciada no máximo 36 meses após o diagnóstico da doença, sem exposição prévia a MMCD e pelo menos 12 meses em uso de cloridrato de fingolimode ou fumarato de dimetila
Intervenção e comparadores	Cloridrato de fingolimode Acetato de glatirâmer, interferon beta-1a, beta-1b, teriflunomida e fumarato de dimetila	Interferon beta-1a (n=43) Cloridrato de fingolimode (n=49)	Cloridrato de fingolimode (n=592) MMCD (interferon/acetato de glatirâmer) (n=1.048)	Troca para cloridrato de fingolimode (n=132) Troca para acetato de glatirâmer (n=132)	Cloridrato de fingolimode (n= 323) Fumarato de dimetila (n=409)	Cloridrato de fingolimode (n= 55) Fumarato de dimetila (n=20)

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da EMS Pharma.

Autor, data	Gonzalez-Lorenzo, 2024 (89)	D'Amico, 2018 (103)	Wyl, 2020 (101)	Bergvall, 2014 (102)	Diem, 2020 (99)	Pantazou, 2020 (100)
Desfechos principais						
Surtos	<u>Surtos em 24 meses, RR (ICr 95%)</u> - Cloridrato de fingolimode <i>versus</i> acetato de glatirâmer: 0,64 (0,0,55 a 0,75) - Cloridrato de fingolimode <i>versus</i> interferon beta-1a: 0,64 (0,54 a 0,75) - Cloridrato de fingolimode <i>versus</i> interferon beta-1b: 0,64 (0,56 a 0,73) - Cloridrato de fingolimode <i>versus</i> teriflunomida: 0,65 (0,55 a 0,78) - Cloridrato de fingolimode <i>versus</i> fumarato de dimetila: 1,87 (0,74 a 1,02)	<u>Proporção de pacientes com pelo menos um surto, n (%)</u> - Cloridrato de fingolimode: 24 (48,9) - Interferon-1a: 20 (46,5)	<u>Proporção de pacientes com surto, %</u> - Cloridrato de fingolimode: 34,3 - MMCD (interferon/acetato de glatirâmer): 55,7	<u>ARR durante período de 360 dias</u> - Cloridrato de fingolimode: 0,19 - Acetato de glatirâmer: 0,51 <i>Rate ratio</i> (IC 95%): 0,38 (0,21 a 0,68); p-valor=0,0013	<u>Tempo médio até o primeiro surto, anos (IC 95%)</u> Naïves - Cloridrato de fingolimode: 0,8 (0,5 a 1,1) - Fumarato de dimetila: 0,6 (0,5 a 0,7) - p-valor=0,375 Previamente tratados com MMCD injetável - Cloridrato de fingolimode: 1,1 (0,9 a 1,3) - Fumarato de dimetila: 0,6 (0,3 a 0,7) - p-valor <0,001 Previamente tratados com MMCD oral - Cloridrato de fingolimode: 0,9 (-1,1 a 3,1) - Fumarato de dimetila: 0,6 (0,1 a 1,2)	<u>Pacientes livres de surto, %</u> - Cloridrato de fingolimode: 81,5 - Fumarato de dimetila: 90 - p-valor=0,494

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da EMS Pharma.

Autor, data	Gonzalez-Lorenzo, 2024 (89)	D'Amico, 2018 (103)	Wyl, 2020 (101)	Bergvall, 2014 (102)	Diem, 2020 (99)	Pantazou, 2020 (100)
					• p-valor=0,865	
Aumento ou novas lesões na RM em T ₂	-	<u>Proporção de pacientes com nova lesão ou aumento de lesão na RM em T₂, n (%)</u> - Cloridrato de fingolimode: 13 (26,5) - Interferon beta-1a: 19 (44,2) <u>Pacientes que atingiram o status NEDA-3*, n (%)</u> - Cloridrato de fingolimode: 12 (24,4) - Interferon beta-1a: 9 (20,9)	-	-	-	-
Incapacidade	<u>Incapacidade em 24 meses, RR (ICr 95%)</u> - Cloridrato de fingolimode <i>versus</i> acetato de glatirâmer: 0,93 (0,70 a 1,22) - Cloridrato de fingolimode <i>versus</i>	<u>Proporção de pacientes com piora no EDSS, n (%)</u> - Cloridrato de fingolimode: 9 (18,3) - Interferon beta-1a: 9 (21)	<u>Progressão da incapacidade, %</u> - Cloridrato de fingolimode: 8,6 - MMCD (interferon/acetato de glatirâmer): 14,8	-	-	<u>Progressão na EDSS, %</u> - Cloridrato de fingolimode: 12,7 - Fumarato de dimetila: 20 - p-valor=0,719 <u>Pacientes que atingiram o status NEDA-3*, %</u>

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da EMS Pharma.

Autor, data	Gonzalez-Lorenzo, 2024 (89)	D'Amico, 2018 (103)	Wyl, 2020 (101)	Bergvall, 2014 (102)	Diem, 2020 (99)	Pantazou, 2020 (100)
	interferon beta-1a: 0,74 (0,55 a 1,00) • Cloridrato de fingolimode <i>versus</i> interferon beta-1b: 0,89 (0,67 a 1,19) • Cloridrato de fingolimode <i>versus</i> teriflunomida: 0,90 (0,67 a 1,20) • Cloridrato de fingolimode <i>versus</i> fumarato de dimetila: 1,05 (0,81 a 1,36)					• Cloridrato de fingolimode: 54,5 • Fumarato de dimetila: 65 • p-valor=0,444
Segurança	<u>EA que levou a descontinuação, OR (ICr 95%)</u> • Cloridrato de fingolimode <i>versus</i> acetato de glatirâmer: 1,24 (0,83 a 1,86) • Cloridrato de fingolimode <i>versus</i> interferon beta-1a: 1,24 (0,82 a 1,89) • Cloridrato de fingolimode <i>versus</i> interferon beta-1b: 0,81 (0,37 a 1,77) • Cloridrato de fingolimode <i>versus</i>	-	-	-	-	-

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da EMS Pharma.

Autor, data	Gonzalez-Lorenzo, 2024 (89)	D'Amico, 2018 (103)	Wyl, 2020 (101)	Bergvall, 2014 (102)	Diem, 2020 (99)	Pantazou, 2020 (100)
	teriflunomida: 1,01 (0,59 a 1,73) - Cloridrato de fingolimode <i>versus</i> fumarato de dimetila: 1,36 (0,85 a 2,18) <u>EA grave, OR (ICr 95%)</u> - Cloridrato de fingolimode <i>versus</i> acetato de glatirâmer: 0,91 (0,65 a 1,29) - Cloridrato de fingolimode <i>versus</i> interferon beta-1a: 0,71 (0,51 a 0,99) - Cloridrato de fingolimode <i>versus</i> interferon beta-1b: 0,93 (0,55 a 1,58) - Cloridrato de fingolimode <i>versus</i> teriflunomida: 0,74 (0,47 a 1,16) - Cloridrato de fingolimode <i>versus</i> fumarato de dimetila: 0,82 (0,52 a 1,30)					

Fonte: elaboração própria. RSMA: revisão sistemática com meta-análise; ARR: taxa anualizada de surtos; RR: razão de risco; OR: odds ratio; ICr: intervalo de credibilidade; NEDA: *No Evidence of Disease Activity*. *NEDA-3 foi definido como ausência de surtos durante o acompanhamento, nenhuma progressão na EDSS e nenhuma nova lesão ou aumento de lesão na RM em T2.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da EMS Pharma.

Tabela 13. Principais características e resultados dos estudos incluídos para análise – RSMA e estudos observacionais (Parte IV).

Autor, data	Hou, 2021 (104)	Bosco-Lévi, 2021 (105)	Prosperini, 2018 (106)
Locais de condução do estudo	Boston, Massachusetts	França	Itália
Fontes de financiamento	<i>National Institute of Neurological Disorders and Stroke grant</i>	<i>University of Bordeaux</i>	Sem financiamento
Desenho	Estudo observacional retrospectivo	Estudo observacional retrospectivo	Estudo observacional retrospectivo
População	pacientes adultos com EM e <i>naïves</i> de tratamento	pacientes adultos (≥ 18 anos de idade) com EM	pacientes com EMRR <i>naïves</i> ou em troca dos MMCDs injetáveis
Intervenção e comparadores	Cloridrato de fingolimode (n= 376) Fumarato de dimetila (n= 376)	Cloridrato de fingolimode (n= 260) Fumarato de dimetila (n= 267)	Cloridrato de fingolimode (n= 275) Fumarato de dimetila (n= 275)
Desfechos principais			
Surtos	<u>Taxa ARR tratada</u> Fumarato de dimetila <i>versus</i> cloridrato de fingolimode HR: 1,38 (IC 95%: 0,95 a 1,99)	<u>Diferença na taxa de surto (IC 95%)</u> Fumarato de dimetila <i>versus</i> cloridrato de fingolimode - Um ano: 0,028 (-0,031 a 0,084); p-valor: 0,38 - Dois anos: 0,071 (0,008 a 0,128); p-valor= 0,03 <u>Não surto em dois anos</u> - HR: 0,957 (0,884 a 1,035); p-valor= 0,28	<u>Proporção de pacientes sem surto</u> - Cloridrato de fingolimode:88% - Fumarato de dimetila: 86% HR: 0,69; p-valor= 0,152
Aumento ou novas lesões na RM em T2	-	-	<u>Proporção de pacientes sem atividade em RM</u> - Cloridrato de fingolimode:78% - Fumarato de dimetila: 78%

Autor, data	Hou, 2021 (104)	Bosco-Lévi, 2021 (105)	Prosperini, 2018 (106)
			HR: 0,88; p-valor= 0,524
Incapacidade	<u>Progressão da incapacidade</u> Fumarato de dimetila <i>versus</i> cloridrato de fingolimode OR: 0,74 (IC 95%: 0,50 a 1,08)	-	<u>Risco de piora da incapacidade</u> Cloridrato de fingolimode <i>versus</i> fumarato de dimetila - HR: 0,88; p-valor= 0,39; p-valor= 0,011 <u>Proporção de pacientes com NEDA-3</u> - Cloridrato de fingolimode: 73% - Fumarato de dimetila: 70% HR: 0,74; p-valor= 0,078

Fonte: elaboração própria. ARR: taxa anualizada de surtos; RR: razão de risco; OR: odds ratio; NEDA: *No Evidence of Disease Activity*. *NEDA-3 foi definido como ausência de surtos durante o acompanhamento, nenhuma progressão na EDSS e nenhuma nova lesão ou aumento de lesão na RM em T2.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da EMS Pharma.

Revisão sistemática com meta-análise em rede – cloridrato de fingolimode versus imunomoduladores e imunossupressores

Gonzalez-Lorenzo, 2024

Gonzalez-Lorenzo *et al*, 2024 (89), conduziram uma RSMA em rede com o objetivo de comparar a eficácia e segurança de imunomoduladores e imunossupressores no tratamento de pacientes com EMRR. Os principais desfechos avaliados foram os surtos ao longo de 12, 24 e 36 meses, agravamento da incapacidade ao longo de 24 e 36 meses e EAs.

Para isso, foi conduzida uma busca nas bases CENTRAL, Pubmed, EMBASE e dois registros de ensaios clínicos até agosto de 2022. Foram incluídos ECRs com um ou mais dos seguintes imunomoduladores: interferon beta-1b, interferon beta-1a, acetato de glatirâmer, natalizumabe, mitoxantrona, cloridrato de fingolimode, teriflunomida, fumarato de dimetila, alemtuzumabe, interferon beta-1a peguilado, daclizumabe, laquinimode, azatioprina, imunoglobulinas, cladribina, ofatumumabe, ozanimode, ponesimode, como monoterapia em comparação ao placebo ou outro fármaco, em pacientes com EMRR. Para fins desse dossiê, apenas as comparações do cloridrato de fingolimode com os comparadores de interesse serão descritas, a saber: acetato de glatirâmer, interferon beta-1a, beta-1b, teriflunomida e fumarato de dimetila.

Foram incluídos 50 estudos dentre os quais estavam cinco estudos de cloridrato de fingolimode, que incluíram pacientes adultos com ≥ 18 anos com EMRR com uso prévio de outro MMCD ou *naïves* de tratamento. O risco de viés dos estudos apontou maior risco relacionado ao patrocinador do estudo e na análise dos dados, assim, 68% dos 50 estudos apresentaram alto risco de viés nesses critérios. Outros pontos importantes foram o viés de desempenho e o viés de atrito. A certeza da evidência foi rebaixada mais frequentemente por limitações e as imprecisões dos estudos, em todos os desfechos e comparações.

Quando o placebo foi utilizado como comparador comum, o cloridrato de fingolimode reduziu em 52% (razão de risco [RR]: 0,48 [intervalo de credibilidade {ICr} 95%: 0,39 a 0,57]) e 46% (RR: 0,54 [ICr 95%: 0,48 a 0,60]) o risco de surto em 12 e 24 meses, respectivamente, sendo superior aos demais medicamentos. Comparado ao placebo, a redução da incapacidade em 24 meses foi similar entre o cloridrato de fingolimode (RR: 0,68 [ICr 95%: 0,56 a 0,83]) e o fumarato de dimetila (RR: 0,65 [ICr 95%: 0,55 a 0,77]), porém o grupo que utilizou cloridrato de fingolimode

apresentou menor risco de incapacidade em 24 meses quando comparado aos demais medicamentos. Os resultados completos estão descritos na Tabela 14.

Na descontinuação no uso de medicamento devido a EAs, quando se utilizou o placebo como o comparador comum, cloridrato de fingolimode mostrou resultados similares à teriflunomida. O interferon beta-1b apresentou maior descontinuação devido a EA em relação ao resultado observado para cloridrato de fingolimode, porém, acetato de glatirâmer e interferon beta-1a foram menos descontinuados do que cloridrato de fingolimode (Tabela 14). Dentre os medicamentos de interesse, cloridrato de fingolimode apresentou o menor risco para EA graves (RR: 0,86 ([IC 95%: 0,64 a 1,13]), já os medicamentos interferon beta-1a, teriflunomida e fumarato de dimetila apresentaram os maiores risco no desenvolvimento de EA grave (Tabela 14).

Nos resultados do cloridrato de fingolimode *versus* os comparadores de interesse (Tabela 15), cloridrato de fingolimode reduziu o surto em 12 meses em 26%, 37%, 42% e 28% na comparação com acetato de glatirâmer (RR: 0,74 [ICr 95%: 0,61 a 0,90]), interferon beta-1a (RR: 0,63 [ICr 95%: 0,53 a 0,75]), interferon beta-1b (RR: 0,58 [ICr 95%: 0,36 a 0,93]) e teriflunomida (RR: 0,72 [ICr 95%: 0,56 a 0,93]), respectivamente. A incapacidade em 24 meses foi similar na comparação entre o cloridrato de fingolimode e o fumarato de dimetila (RR: 1,05 [intervalo de confiança {IC} 95%: 0,81 a 1,36]). Em relação aos demais comparadores, para este mesmo desfecho, foi observado resultado numericamente favorável ao cloridrato de fingolimode.

Para descontinuação no uso do medicamento devido a EA não foram observadas diferenças significativas na comparação de cloridrato de fingolimode *versus* os comparadores (Tabela 15). Em relação aos EAs graves, cloridrato de fingolimode apresentou resultado numericamente melhor quando comparado ao acetato de glatirâmer, fumarato de dimetila, teriflunomida e interferon beta-1b e resultado significativo na comparação com interferon beta-1a.

Os autores destacaram a impossibilidade na realização de análise de subgrupos com base em tratamento prévios com MMCD, devido à falta de dados de alguns estudos sobre essas informações.

Tabela 14. Resultados de eficácia do cloridrato de fingolimode e dos comparadores quando utilizado placebo como referência de comparador

Desfecho avaliado	Cloridrato de fingolimode	Acetato de Glatirâmer	Interferon beta-1a	Interferon beta-1b	Teriflunomida	Fumarato de dimetila
Surto em 12 meses RR (ICr 95%)	0,48 (0,39 a 0,57)	0,64 (0,55 a 0,75)	0,76 (0,68 a 0,85)	0,82 (0,50 a 1,33)	0,66 (0,55 a 0,78)	- ¹
Surto em 24 meses RR (ICr 95%)	0,54 (0,48 a 0,60)	0,84 (0,76 a 0,93)	0,84 (0,78 a 0,91)	0,85 (0,76 a 0,94)	0,82 (0,71 a 0,94)	0,62 (0,55 a 0,70)
Incapacidade em 24 meses RR (IC 95%)	0,68 (0,56 a 0,83)	0,74 (0,61 a 0,89)	0,92 (0,73 a 1,16)	0,77 (0,62 a 0,94)	0,76 (0,61 a 0,95)	0,65 (0,55 a 0,77)
Descontinuação devido ao EA OR (ICr 95%)	1,84 (1,31 a 2,57)	1,48 (1,02 a 2,14)	1,48 (0,99 a 2,20)	2,27 (1,05 a 4,91)	1,82 (1,19 a 2,79)	1,35 (0,94 a 1,95)
EAs graves OR (ICr 95%)	0,86 (0,64 a 1,13)	0,94 (0,68 a 1,28)	1,21 (0,88 a 1,67)	0,92 (0,55 a 1,54)	1,16 (0,81 a 1,64)	1,04 (0,71 a 1,52)

Fonte: Gonzalez-Lorenzo, 2024. (89) RR: razão de risco; EA: evento adverso; OR: *odds ratio*. ¹ Não foram encontrados estudos para esse desfecho como o fumarato de dimetila.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da EMS Pharma.

Tabela 15. Resultado de eficácia do cloridrato de fingolimode *versus* os comparadores.

Desfecho avaliado	Cloridrato de fingolimode <i>versus</i>				
	Acetato de glatirâmer	Interferon beta-1a	Interferon beta-1b	Teriflunomida	Fumarato de dimetila
Surto em 12 meses RR (ICr 95%)	0,74 (0,61 a 0,90)	0,63 (0,53 a 0,75)	0,58 (0,36 a 0,93)	0,72 (0,56 a 0,93)	- ¹
Surto em 24 meses RR (ICr 95%)	0,64 (0,55 a 0,75)	0,64 (0,54 a 0,75)	0,64 (0,56 a 0,73)	0,65 (0,55 a 0,78)	0,87 (0,74 a 1,02)
Incapacidade em 24 meses RR (IC 95%)	0,93 (0,70 a 1,22)	0,74 (0,55 a 1,00)	0,89 (0,67 a 1,19)	0,90 (0,67 a 1,20)	1,05 (0,81 a 1,36)
Descontinuação devido ao EA OR (ICr 95%)	1,24 (0,83 a 1,86)	1,24 (0,82 a 1,89)	0,81 (0,37 a 1,77)	1,01 (0,59 a 1,73)	1,36 (0,85 a 2,18)
EA graves OR (ICr 95%)	0,91 (0,65 a 1,29)	0,71 (0,51 a 0,99)	0,93 (0,55 a 1,58)	0,74 (0,47 a 1,16)	0,82 (0,52 a 1,30)

Fonte: Gonzalez-Lorenzo, 2024. (89) RR: razão de risco; EA: evento adverso; OR: *odds ratio*. ¹ Não foram encontrados estudos para esse desfecho como o fumarato de dimetila. Os resultados em negrito foram significativos, porém não foi apresentado o p-valor.

ECRs

Cohen, 2010 – NCT00340834 (Estudo TRANSFORMS) - Cloridrato de fingolimode versus interferon beta-1a

Cohen *et al.*, 2010 (90) conduziram um ECR de fase III duplo cego e multicêntrico com o objetivo de comparar a eficácia e segurança do cloridrato de fingolimode com o interferon beta-1a intramuscular nos pacientes com EMRR.

Foram incluídos pacientes com idade entre 18 e 55 anos com diagnóstico de EMRR, com pelo menos um surto no ano anterior ou dois surtos nos dois anos anteriores, com pontuação de zero a 5,5 na EDSS¹¹. A terapia anterior recente com qualquer interferon beta ou acetato de glatirâmer não foi critério de exclusão.

Os pacientes foram randomizados para um seguimento de 12 meses de tratamento oral com cloridrato de fingolimode na dose diária de 1,25 mg ou 0,5 mg (dose aprovada) ou interferon beta-1a na dose 30 µg por semana. A randomização foi realizada de forma central em blocos de seis em cada local e estratificada de acordo com o local. A atribuição dos grupos foi realizada com uso de sistema interativo de voz. Um conselho independente de monitoramento de dados e segurança avaliou a segurança geral do estudo.

O desfecho primário foi a ARR, os desfechos secundários principais foram o número de novas lesões ou aumento de lesões na RM em T₂, o tempo para confirmação da progressão da incapacidade e desfechos de segurança.

Foram incluídos 1.292 pacientes de 172 centros clínicos de 18 países, sendo 426 no grupo do cloridrato de fingolimode 1,25 mg, 431 no cloridrato de fingolimode 0,5 mg e 435 no grupo do interferon beta-1a. As características do *baseline* foram semelhantes entre os grupos. Na Tabela 16 está descrito o histórico de tratamento prévio dos pacientes incluídos no estudo. Apesar de alguns pacientes terem feito uso prévio do natalizumabe, o que perfaz critério de exclusão na PICO, por ter sido em proporção infinitamente menor frente aos demais pacientes, e pelo resultado do desfecho primário também ter sido avaliado especificamente por população, considerou-se adicionar o presente estudo.

¹¹ A pontuação varia de zero a dez, com pontuações mais altas indicando maior grau de incapacidade.

Tabela 16. Tratamento prévio em cada grupo do estudo.

Grupo do estudo	Naíves (%)	Uso de MMCD (%)
Cloridrato de fingolimode 1,25 mg (n= 426)	41,5	• Interferon beta: 49,1 • Acetato de glatirâmer: 15,7 • Natalizumabe: 0,7
Cloridrato de fingolimode 0,5 mg (n= 431)	44,8	• Interferon beta: 50,8 • Acetato de glatirâmer: 13,2 • Natalizumabe: 0,9
interferon beta-1a 30 µg (n= 435)	43,7	• Interferon beta: 56,3 • Acetato de glatirâmer: 15,4 • Natalizumabe: 0,2

Fonte: Cohen, 2010. (90) MMCD: medicamento modificador do curso da doença. Os pacientes podem ter recebido mais de um tratamento com MMCD antes do início do estudo.

Para o desfecho primário, na população geral, os resultados apontaram redução significativamente maior na ARR no grupo do cloridrato de fingolimode 1,25 mg (ARR: 0,20 [IC 95%: 0,16 a 0,26]) e cloridrato de fingolimode 0,5 mg (ARR: 0,16 [IC 95%: 0,12 a 0,21]) na comparação com o grupo do interferon beta 1a (ARR: 0,33 [IC 95%: 0,26 a 0,42]; p-valor < 0,001). De forma similar, nos pacientes que utilizaram MMCD previamente (ARR cloridrato de fingolimode: 0,26 [IC 95%: 0,19 a 0,34] *versus* ARR interferon beta-1a: 0,53 [IC 95%: 0,43 a 0,65]) e nos pacientes *naíves* de tratamento (ARR: 0,15 [IC 95%: 0,10 a 0,23] *versus* ARR interferon beta-1a: 0,31 [IC 95%: 0,22 a 0,41]) a redução também foi maior no grupo que utilizou cloridrato de fingolimode na comparação com o interferon beta-1a (Tabela 17). Não houve diferença significativa na magnitude do efeito do tratamento entre os pacientes que já haviam utilizado MMCD e os *naíves* de tratamento.

Tabela 17. Desfecho primário de eficácia do cloridrato de fingolimode.

Desfecho avaliado	Cloridrato de fingolimode 1,25 mg (IC 95%)	Cloridrato de fingolimode 0,5 mg (IC 95%)	Interferon beta-1a (IC 95%)	P-valor (cloridrato de fingolimode 1,25 mg e 0,5 mg <i>versus</i> interferon β-1a)

ARR na população geral	0,20 (0,16 a 0,26)	0,16 (0,12 a 0,21)	0,33 (0,26 a 0,42)	< 0,001
ARR em pacientes <i>naïves</i>	0,17 (0,11 a 0,25)	0,15 (0,10 a 0,23)	0,31 (0,22 a 0,41)	-
ARR em pacientes tratados com MMCD	0,33 (0,26 a 0,42)	0,26 (0,19 a 0,34)	0,53 (0,43 a 0,65)	-

Fonte: Cohen, 2010. (90) ARR: Taxa anualizada de surtos; MMCD: medicamento modificador do curso da doença.

Os pacientes do grupo do cloridrato de fingolimode apresentaram significativamente menos lesões ou aumento de lesões na RM em T₂ nos 12 meses de acompanhamento em relação ao grupo que fez uso do interferon beta-1a (p-valor= 0,004). Além disso, a proporção de pacientes com zero surtos durante os 12 meses foi maior no grupo do cloridrato de fingolimode (p-valor= 0,001). Já a progressão da incapacidade não apontou diferença entre os grupos (p-valor = 0,25). Os resultados estão descritos na Tabela 18.

Tabela 18. Desfechos secundários na população total do estudo.

Desfecho avaliado	Cloridrato de fingolimode 0,5 mg	Interferon beta-1a	p-valor
Proporção de pacientes com zero surto (%)	82,5	70,1	< 0,001
Média do número de nova lesão ou aumento de lesão na RM em T₂ (DP)	1,7 (3,9)	2,6 (5,8)	0,004
Proporção de pacientes sem progressão da incapacidade (IC 95%)	94,1 (91,8 a 96,3)	92,1 (89,4 a 94,7)	0,25

Fonte: Cohen, 2010. (90). RM: Ressonância magnética nuclear.

Em relação aos desfechos de segurança, os EAs ocorreram em proporção semelhante entre os grupos (Tabela 19), sendo qualquer EA ocorrendo em 86% dos pacientes no grupo do cloridrato de fingolimode de 0,5 mg e 91,6% no grupo de interferon beta-1a. Qualquer EA que levou a descontinuação do tratamento ocorreu em 5,6% dos pacientes do cloridrato de fingolimode 0,5

mg e 3,7% dos pacientes do grupo do interferon beta-1a. Os EAs mais frequentes foram nasofaringite, cefaleia e fadiga, que ocorreram em proporção semelhante entre os grupos. EAs graves ocorreram em 7% dos pacientes no grupo do cloridrato de fingolimode 0,5 mg e 5,8% no grupo do interferon beta-1a.

Tabela 19. Desfechos de segurança.

Evento, n (%)	Cloridrato de fingolimode		Interferon beta-1a (n=431)
	1,25 mg (n=420)	0,5 mg (n=429)	
Todos os EAs			
Qualquer EA	380 (90,5)	369 (86,0)	395 (91,6)
Qualquer EA que levou a descontinuação do tratamento	42 (10,0)	24 (5,6)	16 (3,7)
EAs mais frequentes			
Infecções			
Nasofaringite	93 (22,1)	88 (20,5)	88 (20,4)
Infecção do trato respiratório superior	36 (8,6)	31 (7,2)	27 (6,3)
Gripe	28 (6,7)	29 (6,8)	32 (7,4)
Infecção do trato urinário	24 (5,7)	26 (6,1)	22 (5,1)
Infecção por herpes-vírus	23 (5,5)	9 (2,1)	12 (2,8)
Distúrbios do sistema nervoso			
Cefaleia	96 (22,9)	99 (23,1)	88 (20,4)
Tontura	23 (5,5)	24 (5,6)	21 (4,9)
Distúrbios gerais			
Fadiga	59 (14,0)	44 (10,3)	45 (10,4)
Pirexia	15 (3,6)	18 (4,2)	77 (17,9)
Síndrome gripal	15 (3,6)	15 (3,5)	159 (36,9)
Distúrbios gastrointestinais			
Diarreia	35 (8,3)	32 (7,5)	21 (4,9)
Náusea	28 (6,7)	40 (9,3)	29 (6,7)

Distúrbios musculoesqueléticos

Dor nas costas	27 (6,4)	26 (6,1)	23 (5,3)
Dor nos membros	20 (4,8)	21 (4,9)	28 (6,5)
Artralgia	17 (4,0)	12 (2,8)	24 (5,6)
Mialgia	14 (3,3)	14 (3,3)	44 (10,2)

Distúrbios respiratórios

Tosse	30 (7,1)	20 (4,7)	16 (3,7)
Dispneia	22 (5,2)	8 (1,9)	7 (1,6)

Neoplasia

Nevo melanocítico	42 (10,0)	28 (6,5)	24 (5,6)
--------------------------	-----------	----------	----------

Distúrbio psiquiátrico

Depressão	18 (4,3)	21 (4,9)	32 (7,4)
------------------	----------	----------	----------

Distúrbio vascular

Hipertensão	21 (5,0)	16 (3,7)	8 (1,9)
--------------------	----------	----------	---------

Exames laboratoriais

Aumento da alanina aminotransferase	24 (5,7)	28 (6,5)	8 (1,9)
Linfocitopenia	4 (1,0)	1 (0,2)	0

- EAs graves

Qualquer EA	45 (10,7)	30 (7,0)	25 (5,8)
Óbito	2 (0,5) [†]	0	0

Distúrbio cardiovascular

Bradicardia ou bradicardia sinusal	10 (2,4)	2 (0,5)	0
---	----------	---------	---

Bloqueio atrioventricular

Segundo grau	3 (0,7)	1 (0,2)	0
Primeiro grau	2 (0,5)	1 (0,2)	0

Infecções

Apendicite	2 (0,5)	0	2 (0,5)
Infecção por herpes-vírus	3 (0,7)	1 (0,2)	1 (0,2)

Neoplasia

Carcinoma basocelular	2 (0,5)	3 (0,7)	1 (0,2)
Melanoma (incluindo <i>in situ</i>)	0	3 (0,7)	0
Câncer de mama (incluindo <i>in situ</i>)	2 (0,5)	2 (0,5)	0
Distúrbio respiratório			
Dispneia	2 (0,5)	0	0

Fonte: Cohen, 2010. (90) EA: evento adverso. *Estão listados todos os EAs que ocorreram em $\geq 5\%$ dos pacientes em qualquer grupo do estudo (com exceção da linfocitopenia), em ordem decrescente de frequência. Os EAs graves listados ocorreram em pelo menos dois pacientes em qualquer grupo de estudo. †Os dois óbitos no grupo que recebeu cloridrato de fingolimode na dose de 1,25 mg foram causadas por infecção primária pelo vírus da varicela zóster e encefalite pelo vírus herpes simples.

Os autores concluíram que o cloridrato de fingolimode oral apresentou eficácia superior ao interferon beta-1a intramuscular.

Khatr, 2011 – Análise de extensão de dois anos do estudo TRANSFORMS

Khatr *et al.*, 2011 (91), conduziram uma análise de extensão de dois anos do estudo TRANSFORMS (90) com o objetivo de avaliar os pacientes que após o acompanhamento de 12 meses permaneceram em uso do cloridrato de fingolimode em comparação com os pacientes que trocaram do interferon beta-1a para o cloridrato de fingolimode.

Na fase de extensão, que se iniciou no mês 13, os pacientes que receberam interferon beta-1a na fase principal do estudo foram realocados para receber cloridrato de fingolimode 0,5 mg ou 1,25 mg uma vez ao dia na proporção de 1:1. Os pacientes que fizeram uso do cloridrato de fingolimode continuaram no mesmo grupo por dose atribuída. A nova randomização foi realizada de forma semelhante ao estudo principal. Os desfechos avaliados foram a ARR, novas lesões e aumento de lesões na RM em T₂ e os desfechos de segurança.

Foram avaliados nessa fase 1.027 pacientes, sendo 167 no grupo que trocou do interferon beta-1a para cloridrato de fingolimode 0,5 mg, 174 no grupo que trocou do interferon beta-1a para cloridrato de fingolimode 1,25 mg, 356 que permaneceram no grupo do cloridrato de fingolimode 0,5 mg e 330 que permaneceram no grupo do cloridrato de fingolimode 1,25 mg.

Nos pacientes que trocaram do interferon beta-1a para o cloridrato de fingolimode 0,5 mg e 1,25 mg, a razão da ARR foi de 0,70 (IC95%: 0,49 a 1,00; p-valor = 0,049) e 0,64 (IC 95%: 0,43 a 0,94; p-valor = 0,024), com redução de 30% e 36%, respectivamente. A redução da ARR nos pacientes que permaneceram em uso de cloridrato de fingolimode foi semelhante nos dois períodos do estudo. Os resultados das estimativas da ARR comparando os dois períodos do estudo nos grupos estão descritas na Tabela 20.

Tabela 20. Estimativas da ARR nos dois períodos de estudo.

	ARR			
	Interferon beta-1a para cloridrato de fingolimode 0,5 mg (IC 95%)	Interferon beta-1a para cloridrato de fingolimode 1,25 mg (IC 95%)	Cloridrato de fingolimode 0,5 mg (IC 95%)	Cloridrato de fingolimode 1,25 mg (IC 95%)
Zero a 12 meses	0,31 (0,22 a 0,43)	0,29 (0,20 a 0,40)	0,12 (0,08 a 0,17)	0,15 (0,10 a 0,21)
13 a 24 meses	0,22 (0,15 a 0,31)	0,18 (0,12 a 0,27)	0,11 (0,08 a 0,16)	0,11 (0,08 a 0,16)
p-valor	0,049	0,024	0,80	0,12

Fonte: Khatri, 2011. (91)

A proporção de pacientes sem surto confirmado (Tabela 21) e sem aumento ou novas lesões na RM em T₂ (Tabela 22) aumentou de forma significativa nos pacientes que trocaram para o cloridrato de fingolimode (p-valor=0,040). No grupo que continuou com o cloridrato de fingolimode 1,25 mg, a proporção de pacientes sem aumento ou novas lesões na RM em T₂ aumentou de forma significativa no período de 13 a 24 meses (p-valor= 0,0005).

Tabela 21. Pacientes sem surto confirmado.

Proporção de pacientes sem surto confirmado	Interferon beta-1a para cloridrato de fingolimode 0,5 mg (%)	Interferon beta-1a para cloridrato de fingolimode 1,25 mg (%)	Cloridrato de fingolimode 0,5 mg (%)	Cloridrato de fingolimode 1,25 mg (%)
Zero a 12 meses	68	70	84	81
13 a 24 meses	77	82	86	86
P-valor	0,040	0,007	0,49	0,08

Fonte: Khatri, 2011. (91)

Tabela 22. Pacientes sem aumento ou novas lesões na RM em T₂.

Proporção de pacientes sem aumento ou nova lesão na RM	Interferon beta-1a para cloridrato de fingolimode 0,5 mg (%)	Interferon beta 1a para cloridrato de fingolimode 1,25 mg (%)	Cloridrato de fingolimode 0,5 mg (%)	Cloridrato de fingolimode 1,25 mg (%)
Zero a doze meses	49	41	56	47
13 a 24 meses	66	59	61	60
P-valor	0,002	0,002	0,16	0,0005

Fonte: Khatri, 2011. (91)

Em relação aos EAs na fase de extensão, o grupo que trocou para o cloridrato de fingolimode 0,5 mg e 1,25mg (meses 13 a 24: 86% e 91%) a incidência de EAs foi ligeiramente menor durante o tratamento com cloridrato de fingolimode, do que durante o tratamento como interferon beta-1a (meses zero a 12: 91% e 94%) (Tabela 23).

Tabela 23. Desfechos de segurança.

Evento, n (%)	Interferon beta-1a para cloridrato de fingolimode 0,5 mg (n=167)	Interferon beta-1a para cloridrato de fingolimode 1,25 mg (n=174)
---------------	--	---

	Meses zero a 12	Meses 13 a 24	Meses zero a 12	Meses 13 a 24
Qualquer EA	152 (91%)	143 (86%)	163 (94%)	159 (91%)
EAs infecciosos	97 (58%)	91 (54%)	88 (51%)	91 (52%)
EAs mais frequentes*				
Síndrome gripal	71 (43%)	0	57 (33%)	7 (4%)
Nasofaringite	37 (22%)	37 (22%)	35 (20%)	35 (20%)
Cefaleia	34 (20%)	26 (16%)	34 (20%)	25 (14%)
Pirexia	27 (16%)	6 (4%)	30 (17%)	5 (3%)
Fadiga	16 (10%)	11 (7%)	22 (13%)	13 (8%)
Mialgia	14 (8%)	3 (2%)	22 (13%)	0
Depressão	9 (5%)	5 (3%)	18 (10%)	7 (4%)
Redução contagem de linfócitos	0	16 (10%)	0	19 (11%)
Linfopenia†	0	20 (12%)	0	32 (18%)
EAs graves¶				
Qualquer EA grave	10 (6%)	8 (5%)	8 (5%)	21 (12%)
Distúrbios do sangue e do sistema linfático	0	1 (1%)	0	2 (1%)
Distúrbios cardíacos	1 (1%)	1 (1%)	0	4 (2%)
Bradicardia	0	1 (1%)	0	2 (1%)
Bloqueio atrioventricular de segundo grau	0	0	0	2 (1%)§
Bloqueio atrioventricular completo	0	0	0	1 (1%)
Distúrbios do ouvido e do labirinto	0	0	1 (1%)	2 (1%)
Distúrbios oculares	0	1 (1%)	0	2 (1%)
Edema macular	0	1 (1%)	0	2 (1%)
Distúrbios gastrointestinais	2 (1%)	0	1 (1%)	1 (1%)
Distúrbios hepatobiliares	1 (1%)	0	0	2 (1%)
Infecções	3 (2%)	3 (2%)	1 (1%)	4 (2%)
Herpes zoster (disseminado e oftálmico)	0	1 (1%)	0	1 (1%)
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incluindo cistos e pólipos)	0	0	0	1 (1%)

Carcinoma basocelular	0	0	0	1 (1%)
Fonte: Khatri, 2011. (91) EA: evento adverso. *EAs que ocorreram em $\geq 10\%$ dos pacientes em qualquer grupo do estudo. †O protocolo do estudo foi alterado para a extensão (meses 13 a 24) para que o critério para linfopenia fosse a contagem de linfócitos inferior a $0,2 \times 10^9/L$, em vez de inferior a $0,1 \times 10^9/L$ como nos meses zero a 12; o diagnóstico de linfopenia foi estabelecido pelo investigador. ¶Estão listados o número total de EAs graves relatados por dois ou mais pacientes em qualquer grupo de tratamento e em qualquer classe de sistema de órgãos, todas as neoplasias e EAs de interesse especial. §Ambos os casos foram bloqueio atrioventricular de segundo grau Mobitz tipo I/Wenckebach.				

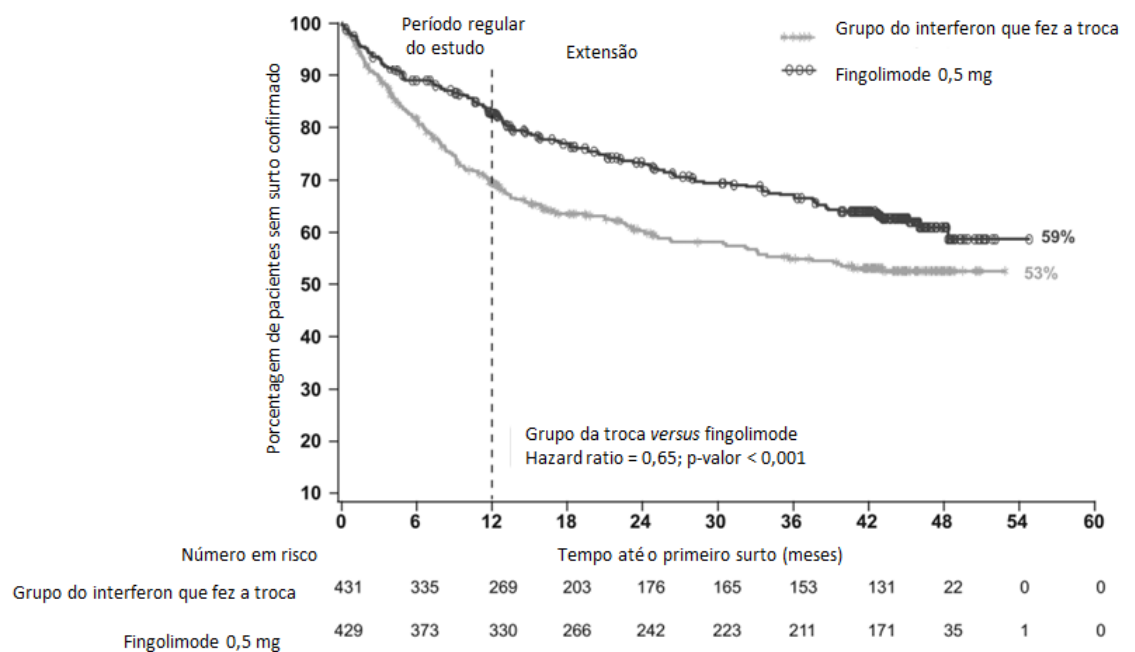
Cohen, 2015 – Análise de extensão de quatro anos do estudo TRANSFORMS

Cohen *et al.*, 2015 (92) realizaram uma análise de extensão de quatro anos e meio do estudo TRANSFORMS (90) com o objetivo de comparar os desfechos clínicos e de RM do primeiro ano com os resultados de longo prazo dos pacientes com EMRR.

Nessa avaliação, foram incluídos 772 pacientes, sendo 123 no grupo que trocou do interferon beta-1a para cloridrato de fingolimode 0,5 mg, 123 no grupo que trocou do interferon beta-1a para cloridrato de fingolimode 1,25 mg, 281 que permaneceram no grupo do cloridrato de fingolimode 0,5 mg e 245 que permaneceram no grupo do cloridrato de fingolimode 1,25 mg. Os desfechos avaliados foram a ARR, aumento ou novas lesões na RM T₂ e os desfechos de segurança.

Nos resultados de ARR, os pacientes que permaneceram em uso do cloridrato de fingolimode pelos 4,5 anos apresentaram ARR significativamente menor em comparação com os pacientes do grupo de realizou a troca do interferon beta-1a para o cloridrato de fingolimode (ARR: 0,17 *versus* 0,27), com redução associada de 35% no risco de surto (HR: 0,65; p-valor < 0,001) (Figura 7).

Figura 7. Tempo até a confirmação de surto até o final do estudo.



Fonte: Cohen, 2015. (92)

Os pacientes que fizeram a troca do interferon beta-1a para o cloridrato de fingolimode apresentaram redução na ARR, no grupo que continuou em uso do cloridrato de fingolimode a ARR foi comparável nos dois períodos (período normal do estudo e período de extensão). Já as novas lesões ou aumento das lesões na RM em T₂, diminuiu durante o tempo no grupo que permaneceu em uso do cloridrato de fingolimode, assim como no grupo que fez a troca para o cloridrato de fingolimode (Tabela 24).

Tabela 24. Comparação da ARR e desfecho de RM.

Desfecho avaliado	Cloridrato de fingolimode 0,5 mg (n = 429)	Interferon para cloridrato de fingolimode (n = 431)	P-valor
ARR – mês zero a 12 (IC 95%)	0,19 (0,15 a 0,24)	0,40 (0,33 a 0,47)	< 0,001
ARR – mês 13 até o final da fase de extensão (IC 95%)	0,16 (0,12 a 0,19)	0,20 (0,16 a 0,25)	0,101

Número de novas lesões ou aumento na RM - mês zero a 12 (DP)	1,7 (3,9)	2,7 (5,8)	-
Número de novas lesões ou aumento na RM em T₂- mês 36 a 48 (DP)	0,6 (1,4)	0,5 (1,5)	-

Fonte: Cohen, 2015. (92) ARR: Taxa anualizada de surtos; RM: Ressonância magnética nuclear.

A população incluída na avaliação de segurança foram 356 pacientes que permaneceram em uso do cloridrato de fingolimode 0,5 mg e 167 pacientes que trocaram do interferon beta-1a para o cloridrato de fingolimode 0,5 mg. O EA mais frequente nos dois grupos foi a nasofaringite, seguida da linfopenia. Os EAs graves ocorreram em 15,4% no grupo do cloridrato de fingolimode 0,5 mg e 12,6% no grupo que fez a troca para o cloridrato de fingolimode 0,5 mg (Tabela 25).

Tabela 25. Desfechos de segurança.

Evento, n (%)	Cloridrato de fingolimode 0,5 mg (n=356)	Interferon beta-1a para cloridrato de fingolimode 0,5 mg (n=167)
EAs (relatado por ≥ 10% dos pacientes em qualquer grupo do estudo)		
Qualquer EA	337 (94,7)	154 (92,2)
Nasofaringite	112 (31,5)	51 (30,5)
Linfopenia/Redução contagem de linfócitos	78 (21,9)	42 (25,2)
Cefaleia	69 (19,4)	38 (22,8)
Infecção do trato urinário	40 (11,2)	18 (10,8)
Infecção do trato respiratório superior	38 (10,7)	21 (12,6)
Influenza	36 (10,1)	17 (10,2)
Dor nas costas	35 (9,8)	18 (10,8)
Tosse	33 (9,3)	20 (12,0)
EAs graves (relatado por pelo menos dois pacientes em qualquer grupo do estudo)		
Qualquer EA grave	55 (15,4)	21 (12,6)
Carcinoma basocelular†	6 (1,7)	1 (0,6)

Recaída da esclerose múltipla	4 (1,1)	2 (1,2)
Colelitíase	4 (1,1)	0
Cistite	2 (0,6)	0
Câncer de mama	2 (0,6)	0
Aborto espontâneo	2 (0,6)	0
Fratura de membro inferior	2 (0,6)	0
Acidente de trânsito	2 (0,6)	0

Fonte: Cohen, 2015. (92) EA: evento adverso. †Um caso adicional de carcinoma basocelular foi relatado como EA, mas não como EA grave.

Os autores concluíram que o cloridrato de fingolimode apresentou resposta de eficácia sustentada na diminuição dos surtos e na atividade inflamatória visualizada pela RM, nos pacientes em uso prolongado e nos que realizaram a troca do interferon beta-1a.

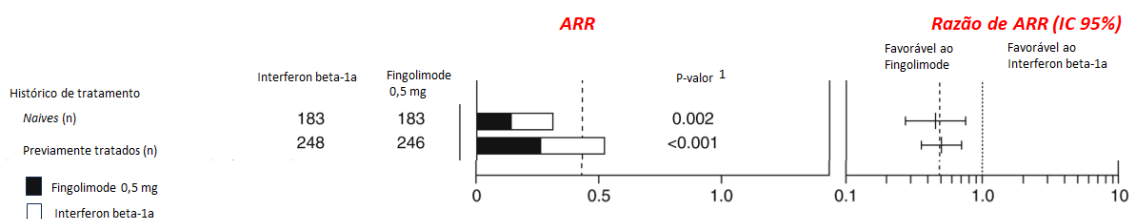
Cohen, 2013 - Análise de subgrupo do estudo TRANSFORMS

Cohen *et al.*, 2013 (93) conduziram uma análise de subgrupo do Estudo TRANSFORMS (90) com o objetivo de avaliar a eficácia do cloridrato de fingolimode 0,5 mg nos pacientes com EMRR, com base no histórico de tratamento prévio (pacientes que utilizaram algum MMCD e pacientes *naives*).

Os desfechos avaliados incluíram a ARR e a atividade da doença. No geral, 57,7% dos pacientes do TRANSFORMS (90) receberam previamente algum MMCD, desses, 85,2% receberam interferon beta.

Na avaliação da ARR nos pacientes que utilizaram tratamento prévio (uso de MMCD) e *naives*, cloridrato de fingolimode reduziu a ARR nos dois grupos de pacientes na comparação com o interferon beta-1a no mês 12, conforme apresentado na Figura 8.

Figura 8. ARR no mês 12.



Fonte: Cohen, 2013. (93) ARR: Taxa anualizada de surto.

Nos pacientes que receberam MMCD antes do início do estudo (n= 641), a proporção de pacientes com doença ativa no mês 12 foi menor com cloridrato de fingolimode (1,6%) na comparação com interferon beta-1a (12,1%). Na fase de extensão, os pacientes que trocaram de interferon beta-1a para o cloridrato de fingolimode (n= 79), apresentaram redução na atividade da doença e a proporção de pacientes com doença ativa diminuiu de 13,7% (mês 12) para 3% (mês 24). Já para os pacientes que receberam continuamente cloridrato de fingolimode por dois anos (n= 177), poucos mantiveram doença ativa, no mês 12 (1,2%) e no mês 24 (2%).

Khatri, 2014 - Análise post hoc do estudo TRANSFORMS

Khatri *et al.*, 2014 (94) conduziram uma análise de subgrupos do estudo TRANSFORMS (90) com o objetivo de comparar a eficácia e segurança do cloridrato de fingolimode e do interferon beta-1a em pacientes *naïves* de interferon beta e acetato de glatirâmer e em pacientes que utilizaram previamente (antes do início do estudo) interferon beta e acetato de glatirâmer.

Os desfechos avaliados foram ARR e segurança. Foram incluídos 1.292 pacientes no estudo TRANSFORMS (90), a divisão dos grupos com base no tratamento prévio ficou da seguinte forma: pacientes *naïves* de interferon beta (n= 657); pacientes previamente tratados com interferon beta (n= 635); pacientes *naïves* de acetato de glatirâmer (n= 1.102) e pacientes previamente tratados com acetato de glatirâmer (n= 191). Ressalta-se que de acordo com os critérios estabelecidos no método do estudo TRANSFORMS, o paciente pode ter utilizado mais de um MMCD antes do início do estudo. (90)

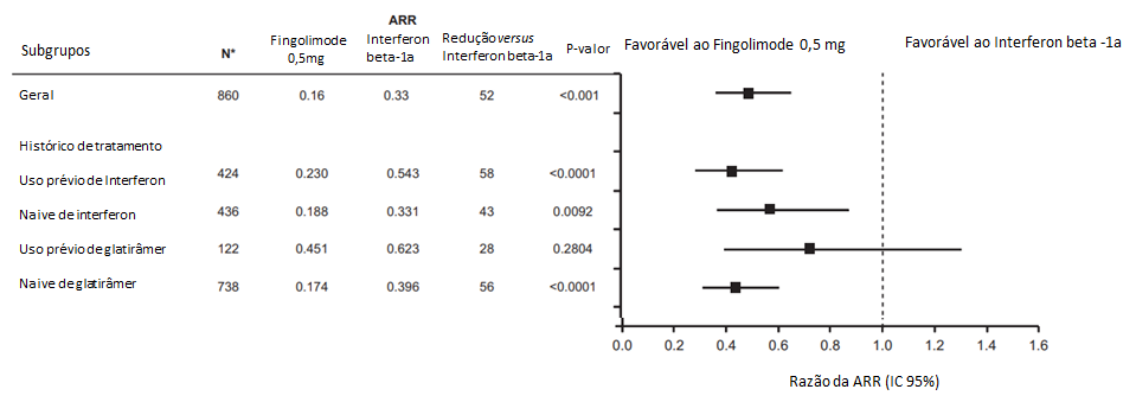
Cloridrato de fingolimode 0,5 mg e 1,25 mg reduziu de forma significativa a ARR comparado com o interferon beta-1a nos pacientes previamente tratados com interferon beta (-58%; p-valor < 0,0001 e -39%; p-valor= 0,0069, respectivamente). Nos pacientes *naïves* de interferon beta,

cloridrato de fingolimode 0,5 mg e 1,25 mg também reduziu de forma significativa a ARR na comparação com o interferon beta-1a (-43%; p-valor= 0,0092 e -41%; p-valor= 0,0131, respectivamente) (Figura 9).

Cloridrato de fingolimode 0,5 mg e 1,25 mg comparado com o interferon beta-1a, reduziu de forma significativa a ARR nos pacientes *naïves* de acetato de glatirâmer em 56% e 42% (p-valor $\leq$ 0,0005), respectivamente. Nos pacientes com uso prévio de acetato de glatirâmer, cloridrato de fingolimode 0,5 mg e 1,25 mg reduziu numericamente em 28% (p-valor= 0,2804) e 31% (p-valor= 0,2118), respectivamente, na comparação com o interferon beta 1a (Figura 9).

Os EAs foram similares entre os subgrupos. A proporção de pacientes que apresentou EA grave nos subgrupos com base no histórico de tratamento estão descritos na Tabela 26. Em nenhum dos subgrupos ocorreu EAs relacionados ao ritmo cardíaco, aumento de enzimas hepáticas, edema macular ou infecções, com exceção de bradicardia (6,3%) no grupo que recebeu cloridrato de fingolimode 1,25 mg que tiveram tratamento anterior com duração de $\leq$ 1 ano.

Figura 9. Comparação da ARR por subgrupo com base no histórico de tratamento.



Fonte: Khatri, 2014. (94) ARR: Taxa anualizada de surto.

Tabela 26. Desfechos de segurança.

Histórico de tratamento	Cloridrato de fingolimode 0,5 mg n/N (%)	Cloridrato de fingolimode 1,25 mg n/N (%)	Interferon beta-1a n/N (%)
Uso prévio de interferon beta	18/218 (8,3)	24/205 (11,7)	15/206 (7,3)

<i>Naïves</i> para interferon beta	12/211 (5,7)	21/2015 (9,8)	10/225 (4,4)
Uso prévio de acetato de glatirâmer	5/56 (8,9)	7/67 (10,4)	4/66 (6,1)
<i>Naïves</i> para acetato de glatirâmer	25/373 (6,7)	38/353 (10,8)	21/365 (5,8)

Fonte: Katri, 2014. (94)

Cree, 2018 – NCT01623596 (Estudo PREFERMS) - Cloridrato de fingolimode *versus* MMCD injetáveis (interferon beta-1a/interferon beta-1b e acetato de glatirâmer)

Cree *et al.*, 2018 (95), conduziram um ECR aberto e multicêntrico com o objetivo de avaliar a retenção do paciente ao uso do cloridrato de fingolimode em comparação com MMCD de primeira linha injetáveis (interferon beta-1a/interferon beta-1b e acetato de glatirâmer) nos pacientes com EMRR. O estudo também teve como objetivo avaliar a eficácia como a ARR e o aumento de lesões ou novas lesões na RM em T₂, além da avaliação de segurança.

Foram incluídos pacientes com idade entre 18 a 65 anos com diagnóstico de EMRR e com pontuação na EDSS de até 6,0. Um dos critérios de elegibilidade foi a inclusão de pacientes *naïves* ou tratados previamente com não mais do que um MMCD injetável.

Os pacientes foram randomizados na proporção de 1:1 para receberem cloridrato de fingolimode 0,5 mg ao dia ou um MMCD injetável, por meio de um sistema interativo de voz e web, que automatizou a atribuição aleatória dos pacientes nos diferentes braços de tratamento. Para que os pacientes não utilizassem durante o estudo o mesmo medicamento do tratamento prévio, para pacientes tratados previamente com acetato de glatirâmer, foi pré-selecionado um interferon beta durante a consulta com o médico antes da randomização. Da mesma forma, acetato de glatirâmer foi pré-selecionado para os pacientes previamente tratados com interferon beta, um MMCD injetável de qualquer classe foi pré-selecionado para os pacientes *naïves*. Antes da semana 12, os pacientes poderiam realizar troca para outro grupo de tratamento por razões de eficácia e segurança, após esse período os pacientes poderiam mudar de grupo de tratamento por qualquer motivo. Os pacientes foram submetidos a última avaliação quando trocaram de tratamento e ao final do estudo.

Nesse momento, serão descritos apenas os desfechos relacionados à segurança e eficácia do cloridrato de fingolimode. Assim, os desfechos de eficácia avaliados foram a ARR e o aumento de lesões ou novas lesões na RM em T₂, e os desfechos de segurança.

Foram incluídos 875 pacientes, sendo 436 no grupo do cloridrato de fingolimode e 439 no grupo dos MMCD injetáveis. Em relação aos medicamentos utilizados antes do estudo, na Tabela 27 estão detalhados os MMCD utilizados em cada grupo do estudo.

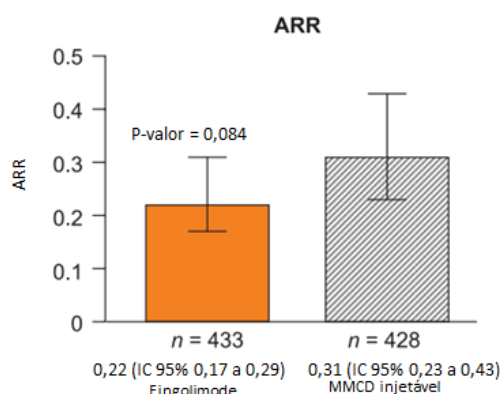
Tabela 27. Tratamento prévio em cada grupo do estudo.

Grupo do estudo	Naïves (%)	Uso de MMCD (%)
Cloridrato de fingolimode (n= 436)	48,9	Qualquer MMCD: 51,1 • Interferon beta-1a: 25,7 • Interferon beta-1b: 6,7 • Acetato de glatirâmer: 20,9
MMCD injetável (n= 439)	43,5	Qualquer MMCD: 56,5 • Interferon beta-1a: 31,5 • Interferon beta-1b: 8,2 • Acetato de glatirâmer: 20,5

Fonte: Cree, 2018. (95) MMCD: Medicamento modificador do curso da doença.

Na avaliação da ARR, houve uma tendência numérica de menor ARR nos pacientes do grupo do cloridrato de fingolimode, com uma taxa 30% menor do que os pacientes no grupo dos MMCD injetáveis (ARR cloridrato de fingolimode: 0,22 *versus* ARR MMCD injetáveis: 0,31; razão ARR 0,70 [IC 95%: 0,47 a 1,05]; p-valor= 0,084) (Figura 10).

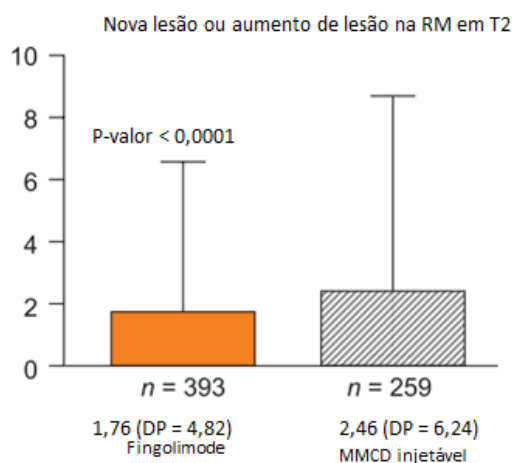
Figura 10. Resultado da ARR no grupo do cloridrato de fingolimode versus MMCD injetáveis.



Fonte: Cree, 2018. (95) ARR: Taxa anualizada de surtos; MMCD: Medicamento modificador do curso da doença.

Novas lesões ou aumento de lesões na RM em T₂ foi significativamente menor no grupo do cloridrato de fingolimode (1,76 [DP: 4,82]) na comparação com o grupo dos MMCD injetáveis (2,46 [DP: 6,24]; p-valor < 0,0001) (Figura 11).

Figura 11. Novas lesões ou aumento de lesões na RM em T2.



Fonte: Cree, 2018. (95) MMCD: Medicamento modificador do curso da doença.

Em relação aos desfechos de segurança, 91% dos pacientes no grupo do cloridrato de fingolimode e 82,9% no grupo dos MMCD injetáveis apresentaram algum EA, sendo a maioria leve ou moderada, sem relatos de EAs graves em 2,8% dos pacientes. O edema macular foi confirmado em sete (1,1%) pacientes em uso do cloridrato de fingolimode e um (0,2%) no grupo do acetato de glatirâmer. Havia fatores pré-existent de quatro dos sete pacientes com edema

macular do cloridrato de fingolimode, após a descontinuação do medicamento, os sete pacientes se recuperaram. Dois pacientes no grupo do cloridrato de fingolimode (0,3%) apresentaram bradicardia sintomática leve, porém nenhum precisou descontinuar o uso. Os EAs por grupo de tratamento estão descritos na Tabela 28.

Tabela 28. Desfechos de segurança.

Taxa EA/paciente-ano	Cloridrato de fingolimode 0,5 mg (n=433)	MMCDs injetáveis (n=428)
Qualquer EA	4,008	7,011
EA grave	0,083	0,076
Infecções e infestações	0,019	0,000
Pneumonia	0,006	0,000
Distúrbios do metabolismo e da nutrição	0,006	0,000
Desidratação	0,006	0,000
Distúrbios do sistema nervoso	0,022	0,040
Recaída de EM	0,014	0,025
Distúrbios psiquiátricos	0,011	0,010
Ansiedade	0,003	0,010
Ideação suicida	0,006	0,000
Qualquer EA que levou a descontinuação do tratamento, total	0,112	0,540
Distúrbios gerais e condições no local de administração	0,011	0,420
Reação no local da injeção	0,000	0,131
Síndrome gripal	0,003	0,096
Dor no local da injeção	0,000	0,091
Fadiga	0,000	0,045

Eritema no local da injeção	0,000	0,035
Prurido no local da injeção	0,000	0,035
Distúrbios musculoesqueléticos e dos tecidos conjuntivos	0,006	0,040
Mialgia	0,003	0,030
Distúrbios do sistema nervoso	0,017	0,055
Dor de cabeça	0,006	0,040
Distúrbios psiquiátricos	0,000	0,075
Ansiedade	0,000	0,045

Fonte: Cree, 2018. (95) EA: evento adverso; MMCD: Medicamento modificador do curso da doença. Os EAs que levaram a descontinuação do tratamento são relatados para eventos que afetam $\geq 1\%$ dos pacientes em qualquer grupo de tratamento. As taxas de EAs graves são relatadas para eventos que afetam pelo menos dois pacientes em qualquer grupo de tratamento. A maior parte da diferença entre os grupos foi atribuída a reações relacionadas à injeção, fadiga e síndrome gripal no grupo MMCD injetáveis.

Hunter, 2020 – Análise post hoc do estudo PREFERMS

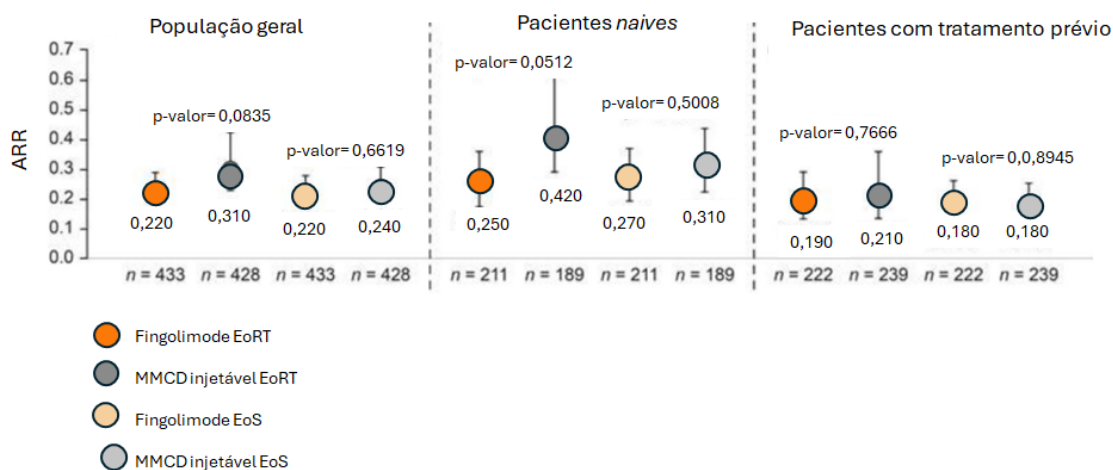
Hunter *et al.*, 2020 (96) conduziram uma análise *post hoc* do estudo PREFERMS (95) com o objetivo de comparar os resultados de eficácia e segurança nos pacientes que foram randomizados para MMCD injetável e trocaram para o cloridrato de fingolimode com os pacientes que utilizaram cloridrato de fingolimode durante todo o estudo, avaliando também o impacto do histórico de tratamento anterior nos resultados.

Devido a possibilidade no estudo PREFERMS (95) dos pacientes realizem troca entre os braços de tratamento, foram formados quatro grupos de pacientes: pacientes que só utilizaram cloridrato de fingolimode (n= 406), pacientes que trocaram de cloridrato de fingolimode para MMCD injetável (n=26; cloridrato de fingolimode para acetato de glatirâmer n= 16 e cloridrato de fingolimode para interferon beta n= 10), pacientes que só utilizaram MMCD injetável (n= 171) e pacientes que trocaram de MMCD injetável para cloridrato de fingolimode (n= 254; acetato de glatirâmer para cloridrato de fingolimode n= 143 e interferon beta para cloridrato de fingolimode n= 111).

Nessa análise, os resultados foram separados da seguinte forma: fase de randomização, antes da troca (EoRT) e fase final de avaliação (EoS), após a troca. A fase EoRT foi composta pelos grupos do cloridrato de fingolimode EoRT e MMCD EoRT, em que os pacientes de cada grupo utilizaram o mesmo medicamento indicado durante todo o estudo. A fase EoS inclui o grupo do cloridrato de fingolimode EoS, com os pacientes que utilizaram cloridrato de fingolimode durante todo o estudo mais os pacientes que iniciaram cloridrato de fingolimode e trocaram para um MMCD injetável, e o grupo do MMCD EoS, dos pacientes que utilizaram MMCD injetável durante todo o estudo mais os pacientes que iniciaram MMCD injetável e trocaram para cloridrato de fingolimode. Os principais desfechos avaliados foram ARR e os desfechos de segurança.

A ARR na comparação dos grupos nas fases EoRT e EoS foi numericamente menor nos pacientes que utilizaram cloridrato de fingolimode, tanto na comparação do grupo do cloridrato de fingolimode EoRT com o grupo do MMCD injetável EoRT quanto na comparação do grupo cloridrato de fingolimode EoS e MMCD injetável EoS, na população geral do estudo e no subgrupo de pacientes *naïves*. No subgrupo de pacientes que utilizaram MMCD antes do estudo o resultado foi similar entre os dois grupos na fase EoS (Figura 12.).

Figura 12. ARR na população geral e nos subgrupos nas fases EoRT e EoS.



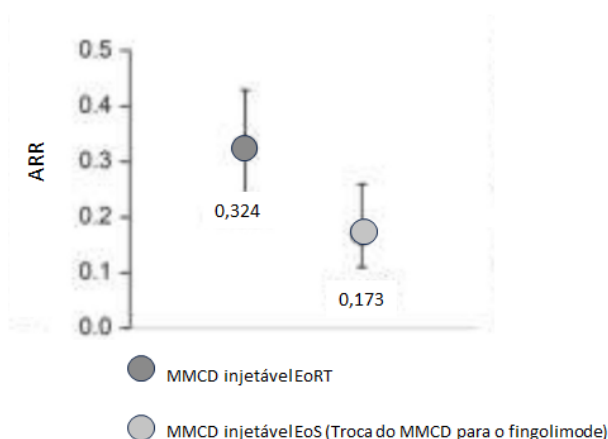
Fonte: (96) ARR: Taxa anualizada de surto; MMCD: Medicamento modificador do curso da doença; EoRT: fase de randomização; EoS: fase final.

Na comparação dos grupos MMCD injetável EoRT e MMCD injetável EoS, os resultados apontaram diferença numérica entre os grupos, com diminuição da ARR para os pacientes que

trocaram para o cloridrato de fingolimode (ARR: 0,324 *versus* ARR: 0,173, respectivamente) (Figura 13).

Em relação aos desfechos de segurança, as taxas de EAs e EAs que levaram à descontinuação do tratamento no grupo MMCD injetável foram menores na fase EoS (5,646 e 0,392) em comparação com a fase EoRT (7,011 e 0,540), enquanto no grupo do cloridrato de fingolimode nas duas fases foi similar (EoS: 4,032 e 0,111 e EoRT: 4,008 e 0,112). As taxas dos EAs graves foram similares no grupo do cloridrato de fingolimode (EoRT: 0,083 e EoS: 0,082) e menores na fase EoS (0,069) no grupo do MMCD injetável na comparação com a fase EoRT (0,076).

Figura 13. Comparação da ARR das fases EoRT e EoS.



Fonte: (96) ARR: Taxa anualizada de surto; MMCD: Medicamento modificador do curso da doença; EoRT: fase de randomização; EoS: fase final.

Os autores concluíram que os pacientes podem se beneficiar com o início do cloridrato de fingolimode, independente de seu histórico de MMCD.

Fox, 2014 – NCT01216072 (Estudo EPOC) - Cloridrato de fingolimode *versus* MMCD injetáveis (interferon beta-1a/interferon beta-1b e acetato de glatirâmer)

Fox *et al.*, 2014 (97) conduziram um ECR aberto e multicêntrico com o objetivo de avaliar os resultados relatados pelos pacientes que trocaram de um MMCD injetável para a terapia oral com cloridrato de fingolimode em comparação com pacientes em uso de um MMCD.

Foram incluídos pacientes de 152 centros dos Estados Unidos da América e do Canadá, até 65 anos de idade com diagnóstico de EMRR e EDSS entre 0,0 a 5,5 e *naïves* para o cloridrato de fingolimode. Todos os pacientes incluídos receberam tratamento prévio com algum MMCD injetável (interferon beta-1a/interferon beta-1b ou acetato de glatirâmer) por pelo menos seis meses antes do período de triagem do estudo.

Os pacientes foram randomizados por meio de um sistema interativo de voz para receberem cloridrato de fingolimode 0,5 mg uma vez ao dia ou um MMCD injetável, podendo ser interferon beta-1b 0,25 mg subcutâneo em dias alternados, interferon beta-1a 30 µg intramuscular uma vez na semana, interferon beta-1a 22 µg ou 44 µg subcutâneo três vezes na semana ou acetato de glatirâmer 20 mg subcutâneo uma vez ao dia. Os pacientes foram randomizados na razão de 3:1.

Os desfechos avaliados foram a QVRS entre o *baseline* dos pacientes e após seis meses de tratamento, para tal foi utilizado o questionário SF-36 v2¹². Também foram avaliados os desfechos de segurança.

Foram incluídos 1.053 pacientes, sendo 790 no grupo do cloridrato de fingolimode e 263 no grupo do MMCD injetável. Em relação aos medicamentos utilizados antes do estudo, na Tabela 29 estão detalhados os MMCD utilizados em cada grupo do estudo.

Tabela 29. Tratamento prévio em cada grupo do estudo.

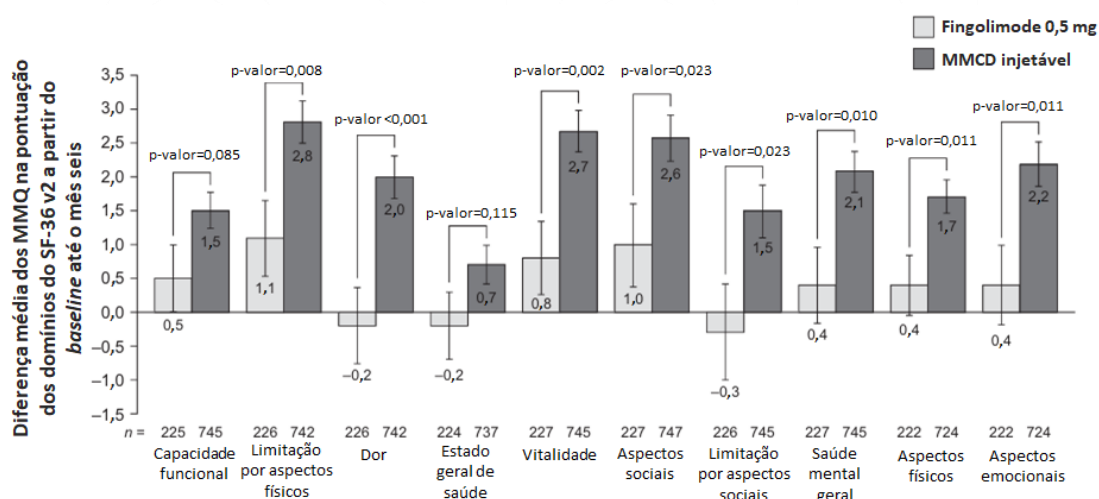
Grupo do estudo	MMCD injetável (%)
Cloridrato de fingolimode (n= 790)	• Interferon beta-1a IM: 25,9 • Interferon beta-1a SC: 24,8 • Interferon beta-1b: 15,8 • Acetato de glatirâmer: 33,3 • Natalizumabe¹: 0,1
MMCD injetável (n= 263)	• Interferon beta-1a IM: 22,8 • Interferon beta-1a SC: 24,7 • Interferon beta-1b: 17,5 • Acetato de glatirâmer: 35,0 • Natalizumabe: 0

¹² Instrumento genérico de avaliação de qualidade de vida, multidimensional formado por 36 itens. Apresenta um score final de zero a 100, no qual 0 corresponde a pior estado geral de saúde e 100 o melhor estado de saúde.

Fonte: Fox, 2014. (97) MMCD: Medicamento modificador do curso da doença; IM: intramuscular; SC: subcutâneo. ¹ O paciente foi excluído do estudo pelas definições de inclusão do protocolo.

As pontuações de QVRS para todos os domínios do SF-36 v2 aumentaram no mês seis em relação ao *baseline* no grupo do cloridrato de fingolimode. A diferença média dos mínimos quadrados (MMQ) foi significativa após seis meses de tratamento com o cloridrato de fingolimode em comparação com o grupo do MMCD injetável, nos domínios do SF-36 v2 de aspectos físicos (p-valor= 0,008), dor (p-valor= 0,001), vitalidade (p-valor= 0,002), aspectos sociais (p-valor= 0,023), aspectos emocionais (p-valor= 0,023) e saúde mental geral (p-valor= 0,010). As pontuações dos domínios capacidade funcional e estado geral de saúde aumentaram numericamente no grupo do cloridrato de fingolimode na comparação com o grupo MMCD injetável (Figura 14).

Figura 14. Mudanças do *baseline* em seis meses para a QVRS.



Fonte: Fox, 2014. (97) QVRS: Qualidade de vida relacionada à saúde; MMCD: terapias modificadoras do curso da doença; MMQ: mínimos quadrados; SF-36 v2: 36-item Short-Form Health Survey v2.

A incidência geral de EAs foi de 78,8% no grupo do cloridrato de fingolimode e 62% no grupo MMCD injetável. Os EAs mais frequentes no grupo do cloridrato de fingolimode foram cefaleia (12,4%) e fadiga (11,5%), esses mesmos EAs foram repostados por 3,3% e 5,7% dos pacientes no grupo do MMCD injetável, respectivamente. EAs graves ocorreram em 4% dos pacientes no grupo do cloridrato de fingolimode e 2% no grupo MMCD injetável. No total 45 pacientes descontinuaram o tratamento, sendo 41 no grupo do cloridrato de fingolimode. O EA mais

frequente relacionado com a descontinuação no grupo do cloridrato de fingolimode foi edema macular e fadiga. Os EAs reportados em cada grupo de tratamento estão descritos na Tabela 30.

Tabela 30. Desfechos de segurança.

Evento, n (%)	Cloridrato de fingolimode 0,5 mg (n=783)	MMCD injetável (n=245)
Óbitos	0	0
EA que levou a descontinuação do tratamento	41* (5,2)	4 (1,6)
Qualquer EA grave (> 1 evento em qualquer grupo)	31 (4,0)	5 (2,0)
Recaída de EM	5 (0,6)	2 (0,8)
Linfopenia	2 (0,3)	0
Dor torácica de origem não cardíaca	2 (0,3)	0
Enxaqueca	2 (0,3)	0
Qualquer EA (> 5% em qualquer grupo)	617 (78,8)	152 (62,0)
Cefaleia	97 (12,4)	8 (3,3)
Fadiga	90 (11,5)	14 (5,7)
Infecção do trato respiratório superior	51 (6,5)	9 (3,7)
Tontura	50 (6,4)	7 (2,9)
Náusea	48 (6,1)	5 (2,0)
Nasofaringite	43 (5,5)	13 (5,3)
Hipertensão	43 (5,5)	4 (1,6)
Diarreia	41 (5,2)	4 (1,6)
Infecção do trato urinário	40 (5,1)	10 (4,1)

Fonte: Fox, 2014. (97) EA: evento adverso; MMCD: medicamento modificador do curso da doença. *Inclui um paciente que sofreu um EA no final do estudo. Este EA foi registrado incorretamente como levando à descontinuação do medicamento em estudo.

Masjedi, 2021 – IR.MUI.REC.1396.3.786 - Cloridrato de fingolimode versus fumarato de dimetila

Masjedi *et al.*, 2021 (98) conduziram um ECR com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança do cloridrato de fingolimode comparado com o fumarato de dimetila em pacientes com EM.

Foram incluídos pacientes entre 18 a 55 anos de idade com diagnóstico recente de EM que não haviam recebido nenhuma terapia imunomoduladora (pacientes *naïves*). A população foi selecionada por método de amostragem por conveniência até atingir o número necessário da população do estudo. Assim, foram divididos para o tratamento com cloridrato de fingolimode 0,5 mg uma vez ao dia ou fumarato de dimetila 240 mg duas vezes ao dia por meio de software de alocação aleatória.

Os desfechos avaliados foram a gravidade dos sintomas, avaliado pela EDSS em seis semanas, 12 e 24 meses, além dos achados na RM e desfechos de segurança.

Foram incluídos no estudo 67 pacientes, sendo 34 no grupo do cloridrato de fingolimode e 33 no grupo do fumarato de dimetila. As informações do *baseline* foram similares entre os grupos.

A pontuação na EDSS não apresentou diferença significativa entre os grupos nos três pontos de avaliação: seis semanas, 12 e 24 meses (p-valor= 0,65; p-valor= 0,26 e p-valor= 0,38, respectivamente) (Tabela 31). Da mesma forma, a comparação dos dois grupos, em relação à novas lesões na RM, também não apresentou diferença significativa (p-valor= 0,53).

Tabela 31. Comparação do EDSS ao longo de dois anos.

Ponto de avaliação	Fumarato de dimetila (DP)	Cloridrato de fingolimode (DP)	P-valor
Seis semanas	2,20 (1,24)	2,50 (1,28)	0,65
Um ano	1,33 (0,54)	1,73 (0,90)	0,26
Dois anos	1,30 (0,70)	1,67 (0,95)	0,38

Fonte: Masjedi, 2021. (98) DP: desvio-padrão.

Em relação aos EA, problemas relacionados à pele foi o EA mais frequente no fumarato de dimetila (20%), seguido de problemas gastrointestinais (16,6%) e comprometimento nos testes de função hepática (10%). Esses mesmos EAs ocorreram na proporção de 6,6%, 3,4% e 13,4% no grupo do cloridrato de fingolimode, respectivamente (Tabela 32).

Tabela 32. Desfechos de segurança.

Ponto de avaliação	Cloridrato de fingolimode (%)	Fumarato de dimetila (%)	P-valor
Problemas relacionados à pele	2 (6,6)	5 (20)	0,22
Problemas gastrointestinais	1 (3,4)	5 (16,6)	-
Comprometimento dos testes de função hepática	4 (13,4)	3 (10)	-
Trombocitopenia	2 (6,6)	1 (3,4)	-
Doenças gastrointestinais e cutâneas	1 (3,4)	2 (6,6)	-

Fonte: Masjedi, 2021. (98)

Estudos observacionais

Bosco-Lévy, 2022 – Cloridrato de fingolimode versus fumarato de dimetila

Bosco-Lévy et al., 2022 (105) conduziram um estudo observacional retrospectivo com objetivo de avaliar a efetividade de fumarato de dimetila comparado com cloridrato de fingolimode nos pacientes adultos com EMRR.

Foram incluídos pacientes *naïves* de tratamento do banco de dados *French nationwide claims and hospital*, com histórico de dados de quatro anos e meio. Os pacientes não deveriam ter feito uso de natalizumabe, metotrexato, ciclofosfamida, micofenolato, azatioprina, rituximabe ou tacrolimus, nesse período. O acompanhamento foi até a troca ou descontinuação do tratamento, morte ou até 31 de dezembro de 2018. Os pacientes foram pareados 1:1 para a comparação.

O desfecho primário foi a ARR tratada, avaliada pela alta dose de corticoides para pacientes ambulatoriais e hospitalizações com diagnóstico de surto de EM seguido ou precedido pela dispensação de alta dose de corticoide. O desfecho secundário foi a progressão da incapacidade.

Após o pareamento dos pacientes, foram avaliados 376 pacientes em cada grupo de tratamento com características clínicas e demográficas balanceadas.

A ARR tratada não apresentou diferença significativa entre os grupos, fumarato de dimetila *versus* cloridrato de fingolimode *hazard ratio* [HR]: 1,38 (IC 95%: 0,95 a 1,99). Da mesma forma, a progressão da incapacidade também não apontou diferença significativa entre os grupos, fumarato de dimetila *versus* cloridrato de fingolimode *odds ratio* [OR]: 0,74 (IC 95%: 0,50 a 1,08).

Hou, 2021 – Cloridrato de fingolimode *versus* fumarato de dimetila

Hou et al., 2021 (104) conduziram um estudo observacional retrospectivo com objetivo de comparar cloridrato de fingolimode com fumarato de dimetila na redução dos surtos dos pacientes com EM.

Foram incluídos pacientes adultos (≥ 18 anos de idade) com EM de um banco de dados do *Brigham and Women's Hospital*. Os pacientes deveriam ter diagnóstico de EM confirmada pelo neurologista e que iniciaram tratamento com fumarato de dimetila ou fingolimode. A atribuição dos grupos foi baseada no primeiro tratamento com qualquer um dos dois medicamentos após a exclusão dos pacientes que receberam tratamento anterior com MMCD de maior eficácia (natalizumabe, rituximabe e alentuzumabe).

O desfecho avaliado foi o surto, definido como sintomas neurológicos novos ou recorrentes com duração persistente de 24 horas ou mais, sem febre ou infecção, ou como nova lesão em T1 e/ou nova ou aumento de lesão em T2 na RM. A avaliação foi realizada em um ano (curto prazo) após o início do tratamento, dois anos (médio prazo) após o início do tratamento e o tempo para o surto desde o início do tratamento, avaliado ao longo da duração do acompanhamento.

Foram incluídos no estudo 260 pacientes no grupo do fumarato de dimetila e 267 no grupo do cloridrato de fingolimode. As características clínicas e demográficas dos pacientes foram balanceadas entre os grupos.

A taxa de surto em um ano não apresentou diferença significativa entre fumarato de dimetila comparado a cloridrato de fingolimode (p-valor = 0,38) e no tempo até o surto (p-valor= 0,28).

A taxa de surto em dois anos foi menor no grupo que utilizou fumarato de dimetila na comparação com cloridrato de fingolimode (p-valor= 0,03) (Tabela 33).

Tabela 33. Desfechos estimados de fumarato de dimetila versus cloridrato de fingolimode.

Desfechos	Estimativa (IC 95%)	p-valor
Diferença na taxa de surto em um ano	0,028 (-0.031 a 0.084)	0,38
Diferença na taxa de surto em dois anos	0,071 (0,008 a 0,128)	0,03
Risco relativo de não surto em dois anos (da análise do tempo até o surto)	0,957 (0,884 a 1,035)	0,28

Fonte: Hou, 2021. (104)

Os autores concluíram não haver diferença significativa na ocorrência dos surtos entre fumarato de dimetil e cloridrato de fingolimode.

Diem, 2020 - Cloridrato de fingolimode *versus* fumarato de dimetila

Diem *et al.*, 2020 (99) conduziram um estudo observacional retrospectivo com o objetivo de avaliar a eficácia do cloridrato de fingolimode e fumarato de dimetila nos pacientes com EMRR em diferentes situações de pré-tratamento.

Foram selecionados pacientes com EMRR por meio de um banco de dados de quatro centros de tratamento, sem nenhum critério de seleção adicional. Foram incluídos 732 pacientes com diagnóstico de EMRR que haviam recebido tratamento com fumarato de dimetila (n= 409) e cloridrato de fingolimode (n= 323). O histórico de tratamento dos pacientes está descrito na Tabela 34.

Tabela 34. Tratamento prévio em cada grupo do estudo.

Grupo do estudo	Histórico de tratamento
-----------------	-------------------------

Cloridrato de fingolimode (n= 323)	• <i>Naïves</i>: 20,4 • MMCD injetável: 56,7 • Fumarato de dimetila: 3,7 • Cloridrato de fingolimode: N/A • Natalizumabe: 19,2
MMCD injetável (n= 409)	• <i>Naïves</i>: 40,1 • MMCD injetável: 38,6 • Fumarato de dimetila: N/A • Cloridrato de fingolimode: 6,6 • Natalizumabe: 14,7

Fonte: Diem, 2020. (99) MMCD: Medicamento modificador do curso da doença

O desfecho avaliado foi o tempo até o primeiro surto. Para esse desfecho, os pacientes foram avaliados por subgrupos com base no pré-tratamento realizado. Dessa forma, serão considerados apenas os resultados dos subgrupos de pacientes que realizaram pré-tratamento com MMCD injetáveis, MCCD oral ou os pacientes *naïves*. Não serão reportados os resultados do subgrupo que realizou tratamento prévio com o natalizumabe.

O tempo médio até o primeiro surto em anos nos subgrupos de pacientes *naïves* e pré-tratados com MMCD oral, foi maior numericamente no grupo do cloridrato de fingolimode na comparação com o fumarato de dimetila. No subgrupo dos pacientes pré-tratados com MMCD injetáveis, o tempo até o primeiro surto foi maior de forma significativa no grupo do cloridrato de fingolimode (p-valor < 0,001) na comparação com o fumarato de dimetila. Os resultados das comparações estão descritos na Tabela 35.

Tabela 35. Tempo médio até o primeiro surto em anos.

Histórico de tratamento	Fumarato de dimetila (IC 95%)	Cloridrato de fingolimode (IC 95%)	P-valor
<i>Naïves</i>	0,6 (0,5 a 0,7)	0,8 (0,5 a 1,1)	0,375
MMCD injetável	0,6 (0,3 a 0,7)	1,1 (0,9 a 1,3)	< 0,001
MMCD oral	0,6 (0,1 a 1,2)	0,9 (-1,1 a 3,1)	0,865

Fonte: Diem, 2020. (99) MMCD: Medicamento modificador do curso da doença.

Pantazou, 2020 - Cloridrato de fingolimode *versus* fumarato de dimetila

Pantazou *et al.*, 2020 (100) conduziram um estudo observacional retrospectivo com o objetivo de analisar a eficácia do cloridrato de fingolimode e do fumarato de dimetila como primeira linha em pacientes com EMRR recém diagnosticados.

Os pacientes incluídos foram selecionados a partir de um banco de dados clínicos e incluiu pacientes que atendessem aos seguintes critérios: diagnóstico de EMRR com a primeira terapia com cloridrato de fingolimode ou fumarato de dimetila iniciada no máximo 36 meses após o diagnóstico da doença, sem exposição prévia a MMCD e pelo menos 12 meses em uso de cloridrato de fingolimode ou fumarato de dimetila.

Os desfechos avaliados foram a porcentagem de pacientes que atingiram o *status No Evidence of Disease Activity-3*¹³ (NEDA-3) na última avaliação. O NEDA-3 foi definido como ausência de surtos durante o acompanhamento, nenhuma progressão na EDSS e nenhuma nova lesão ou aumento de lesão na RM em T₂. Também foi avaliado a redução da taxa de surtos.

Foram incluídos no estudo 75 pacientes, sendo 55 no grupo do cloridrato de fingolimode e 20 no grupo do fumarato de dimetila. O tempo médio de acompanhamento foi de 44,2 meses (DP: 17,3). As características do *baseline* foram similares entre os grupos.

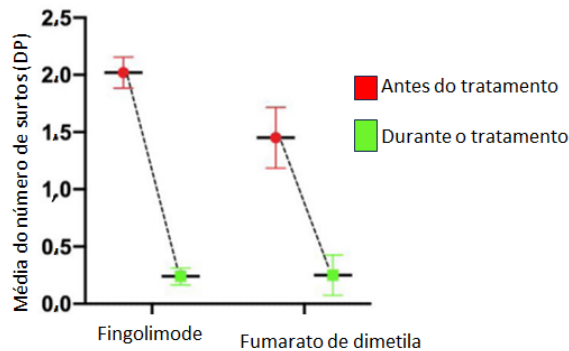
Na última avaliação (tempo médio: 39,5 meses [DP: 19,2]), a porcentagem de pacientes livres de surtos não apresentou diferença significativa entre os grupos (cloridrato de fingolimode 81,5% e fumarato de dimetila 90%; p-valor = 0,494). A progressão na EDSS ocorreu em 12,7% dos pacientes no grupo do cloridrato de fingolimode e, em 20% no grupo do fumarato de dimetila (p-valor= 0,719), com menor proporção dos pacientes no grupo do cloridrato de fingolimode com progressão na EDSS. Nos dois grupos houve redução significativa dos surtos em relação ao *baseline* (p-valor < 0,001), porém sem diferença significativa entre os dois tratamentos (p-valor = 0,082) (Figura 15).

No último ponto de avaliação, não houve diferença entre os grupos em relação a porcentagem de pacientes que atingiram o *status* NEDA-3, sendo 54,5% no grupo do cloridrato de fingolimode

¹³ O termo é utilizado para se referir ao grau de atividade (ou de controle) da doença sob quatro medidas-chave na avaliação da progressão da doença. São elas: 1. surtos; 2. progressão da incapacidade; 3. lesões nas imagens de ressonância magnética e 4. atrofia cerebral.

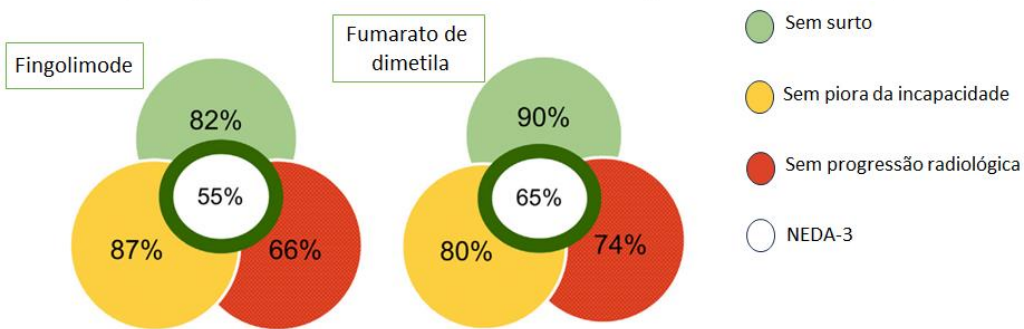
e 65% no grupo do fumarato de dimetila (P-valor= 0,444). Na Figura 16 são apresentados os resultados com base no *status* NEDA.

Figura 15. Redução dos surtos no *baseline* e pós-tratamento.



Fonte: Pantazou, 2020. (100)

Figura 16. Status NEDA.



Fonte: Pantazou, 2020. (100) NEDA: *No Evidence of Disease Activity*. NEDA-3 definido como ausência de surtos durante o acompanhamento, nenhuma progressão na EDSS e nenhuma nova lesão ou aumento de lesão na RM em T₂.

Wyl, 2020 - Cloridrato de fingolimode versus MMCD injetáveis (interferon beta e acetato de glatirâmer)

Wyl *et al.*, 2020 (101) realizaram um estudo observacional retrospectivo com o objetivo de avaliar a ocorrência da progressão da incapacidade nos pacientes com EMRR livres de surtos em

uso da primeira linha de tratamento com cloridrato de fingolimode comparado com interferon beta e acetato de glatirâmer.

Os dados dos pacientes foram selecionados de uma base de dados de seguradoras de saúde. O critério de inclusão foi diagnóstico de EMRR com início do primeiro MMCD com interferon/acetato de glatirâmer ou cloridrato de fingolimode. Nesse ponto, cabe esclarecer que na Suíça cloridrato de fingolimode é licenciado para reembolso pelos seguros de saúde como primeira linha de tratamento da EMRR. Os pacientes deveriam ter ≥ 2 anos de acompanhamento.

O desfecho principal avaliado foi a progressão da incapacidade (avaliada pelo aumento na escala EDSS em relação ao *baseline* dos pacientes após um ano de tratamento) nos pacientes livres de surto (definido como ausência de surto durante o período delimitado no estudo). Foram incluídos 1.048 (64%) pacientes no grupo do interferon/acetato de glatirâmer e 592 (36%) no grupo do cloridrato de fingolimode. As características de *baseline* foram similares entre os grupos, exceto pelo fato de que no grupo do cloridrato de fingolimode havia mais pacientes com EM grave (com base nas imagens da RM). Cabe pontuar que, ao mesmo tempo que havia mais pacientes com a doença grave no grupo do cloridrato de fingolimode, o medicamento apresentou melhor efeito no desfecho “livre de surtos” nesses pacientes na comparação com o interferon/acetato de glatirâmer. Assim, somando o fato de o estudo ter tido um desfecho composto (progressão da incapacidade na ausência de surtos) e o fato de no grupo do cloridrato de fingolimode haver mais pacientes livres de surto, o resultado do cloridrato de fingolimode pode ter sido enviesado parecendo ser menos efetivo do que realmente foi.

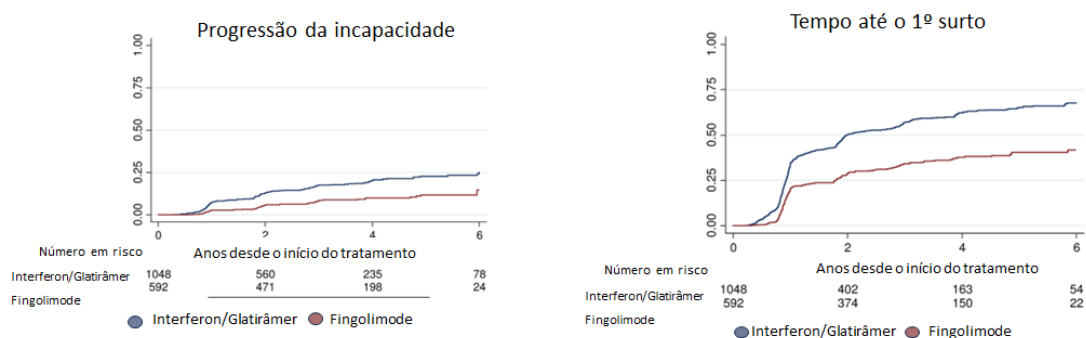
Ressalta-se que o estudo apresentou resultados do período de dois anos em que os pacientes utilizaram o MMCD inicial e resultados após esse período, com trocas de MMCD pelos pacientes. Uma vez que não foi informado os medicamentos os quais os pacientes fizeram a troca na segunda etapa, esses resultados não serão reportados.

Dessa forma, na avaliação de dois anos, 55,7% dos pacientes no grupo do interferon beta/acetato de glatirâmer apresentaram surto comparado a 34,3% dos pacientes no grupo do cloridrato de fingolimode. A progressão da incapacidade também foi em maior proporção do grupo do interferon beta/acetato de glatirâmer (14,8%) na comparação com os pacientes do cloridrato de fingolimode (8,6%). Na avaliação da progressão da incapacidade no subgrupo de pacientes livre de surto na avaliação de dois anos, cloridrato de fingolimode demonstrou menor

progressão da incapacidade (5,9%) comparado ao grupo interferon beta/acetato de glatirâmer (8,9%).

O tempo até o primeiro surto e o tempo para a progressão da incapacidade foram menores no grupo de pacientes que utilizou interferon beta/acetato de glatirâmer em comparação com o grupo que utilizou cloridrato de fingolimode (Figura 17).

Figura 17. Tempo até o primeiro surto e tempo até a progressão da incapacidade.



Fonte: Wyl, 2020. (101)

Após limitar a análise aos pacientes sem surto e aplicando a correção do viés (n= 848), o grupo do cloridrato de fingolimode apresentou 52% menos risco de progressão da incapacidade na comparação com o grupo do interferon beta/acetato de glatirâmer, com HR: 0,48 (IC 95%: 0,32 a 0,98); p-valor > 0,05.

Prosperini, 2018 – Cloridrato de fingolimode *versus* fumarato de dimetila

Prosperini et al., 2018 (106) conduziram um estudo observacional prospectivo com objetivo de comparar cloridrato de fingolimode com fumarato de dimetila no status NEDA em pacientes adultos com EMRR.

Foram incluídos pacientes com EMRR de sete centros ambulatoriais de EM. Os pacientes deveriam estar em uso de cloridrato de fingolimode ou fumarato de dimetila como primeiro tratamento ou deveriam estar em troca dos MMCD injetáveis (interferon beta ou acetato de glatirâmer). Os pacientes eram avaliados a cada seis meses do início do tratamento, além disso, foram realizados exames de RM no início do estudo e pelo menos a cada seis meses. Os

pacientes foram pareados 1:1 usando uma combinação de correspondência exata no histórico de tratamento anterior (*naives* ou em troca) e correspondência de vizinho mais próximo baseada em pontuação de propensão.

O desfecho primário foi a proporção de pacientes que atingiram o status NEDA3, definida como a ausência de surtos, piora da incapacidade e atividade radiológica. Os desfechos secundários foram tempo até o surto, piora da incapacidade e atividade radiológica.

Após o pareamento dos grupos, foram avaliados 275 pacientes em cada grupo, com características clínicas e demográficas balanceadas.

A proporção de pacientes que atingiu o status NEDA3 não apresentou diferença significativa entre os grupos, com 73% dos pacientes do grupo cloridrato de fingolimode e 70% dos pacientes no grupo do fumarato de dimetila (HR: 0,74; p-valor= 0,078). Assim como a proporção de pacientes sem surto (88% no grupo cloridrato de fingolimode e 86% no grupo fumarato de dimetila; HR: 0,69; p-valor= 0,152), e a proporção de pacientes sem atividade da doença na RM (78% no cloridrato de fingolimode e 78% no fumarato de dimetila; HR: 0,88; p-valor= 0,524), também não diferiu de forma significativa entre os grupos. O risco de piora da incapacidade foi menor de forma significativa nos pacientes em uso de cloridrato de fingolimode (96%) na comparação com fumarato de dimetila (91%; HR: 0,39; p-valor= 0,011).

Na avaliação de subgrupos, os resultados dos pacientes *naives* não apresentaram diferença significativa para os desfechos avaliados: proporções de pacientes com status NEDA3 (HR: 1,15; p-valor= 0,689), proporções de pacientes sem surto (HR: 1,11; p-valor = 0,842), proporções de pacientes sem piora da incapacidade (HR: 0,74; p-valor = 0,677) e proporções de pacientes sem atividade de RM (HR: 1,07; p-valor = 0,845).

No subgrupo de pacientes que fez a troca de MMCD injetável, cloridrato de fingolimode foi superior significativamente em comparação ao fumarato de dimetila na proporção de pacientes que atingiu o NEDA3 (HR: 0,57; p-valor = 0,007), redução do risco de surto (HR: 0,52; p-valor = 0,028) e redução do risco de agravamento da incapacidade (HR: 0,33; p-valor= 0,014). Os resultados da atividade na RM não foram significativamente diferentes entre os grupos (HR: 0,75; p-valor = 0,241).

Os autores concluíram que a probabilidade de os pacientes atingirem o NEDA3 não foi diferente entre cloridrato de fingolimode e fumarato de dimetila, principalmente nos pacientes *naives*.

No entanto, cloridrato de fingolimode apresentou melhores resultados nos pacientes em troca dos MMCD injetáveis.

Bergvall, 2014 - Cloridrato de fingolimode *versus* acetato de glatirâmer

Bergvall et al., 2014 (102) conduziram um estudo observacional retrospectivo com objetivo de avaliar a diferença nas taxas de surto entre os pacientes com EM que trocaram de interferon para cloridrato de fingolimode ou para acetato de glatirâmer.

Os pacientes foram selecionados de um banco de dados de membros de planos de saúde com dados de 90% dos hospitais dos Estados Unidos da América e 80% de todos os médicos do referido país. Os pacientes incluídos deveriam ter ≥ 18 anos, diagnóstico de EM (CID-9-CM código 340) que mudaram de terapia com interferon (interferon beta-1a intramuscular ou subcutâneo ou interferon beta-1b subcutâneo) para cloridrato de fingolimode ou acetato de glatirâmer. A primeira data de troca do medicamento foi definida como data índice e os dados dos pacientes foram avaliados a partir dessa data durante os 360 dias seguintes.

Os desfechos avaliados foram os episódios de surto, persistência ao cloridrato de fingolimode ou acetato de glatirâmer e a descontinuação. Os pacientes dos dois grupos foram pareados por meio de escore de propensão. Nesse momento, serão descritos apenas os resultados de eficácia das terapias.

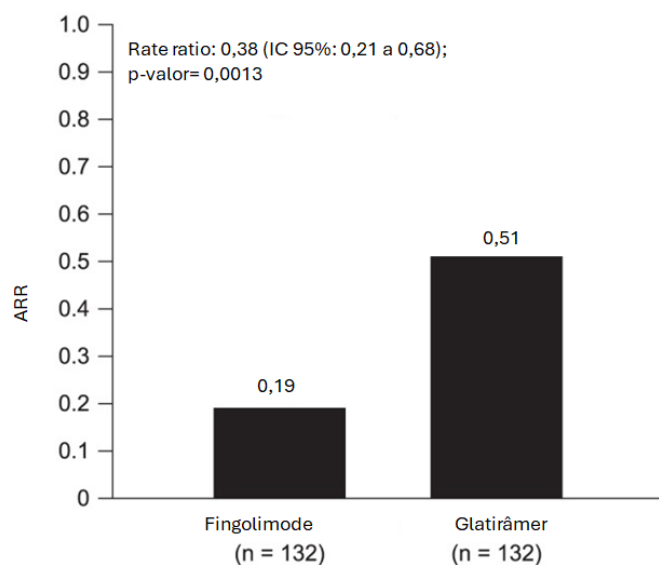
Foram incluídos 264 pacientes, sendo 132 que fizeram troca para o cloridrato de fingolimode e 132 que trocaram para o acetato de glatirâmer. As características do *baseline* foram similares entre os grupos.

A proporção de pacientes com surtos foi significativamente menor no grupo do cloridrato de fingolimode (12,9%) na comparação com o grupo do acetato de glatirâmer (25%; p-valor= 0,0120). O cloridrato de fingolimode apresentou redução de 59% no risco de surto em comparação com o acetato de glatirâmer (*odds ratio* [OR]: 0,41 [IC 95%: 0,21 a 0,80]; p-valor= 0,0091). O tempo médio até o primeiro surto foi maior para os pacientes no grupo do cloridrato de fingolimode, 360 dias, em relação aos pacientes no grupo do acetato de glatirâmer que foi de 274 dias.

A ARR foi menor no grupo do cloridrato de fingolimode em comparação com o grupo do acetato de glatirâmer (0,19 *versus* 0,51), com os pacientes do cloridrato de fingolimode apresentando

62% menos surtos por ano do que o grupo do acetato de glatirâmer (*rate ratio*: 0,38 [IC 95%: 0,21 a 0,68]; p-valor= 0,0013) (Figura 18).

Figura 18. ARR durante o período de 360 dias.



Fonte: Bergvall, 2014. (102)

Os autores concluíram que no cenário de mundo real, os pacientes que trocaram de interferon para cloridrato de fingolimode apresentaram menor probabilidade de surtos em comparação com os pacientes que trocaram de interferon para acetato de glatirâmer.

D'amico, 2018 - Cloridrato de fingolimode *versus* interferon beta-1a

D'amico *et al.*, 2018 (103) conduziram um estudo observacional com objetivo de comparar os pacientes tratados para EMRR que trocaram do interferon ou acetato de glatirâmer para cloridrato de fingolimode ou interferon beta-1a.

Os pacientes foram selecionados de um banco de dados de um centro terciário para o tratamento de EM. Foram incluídos pacientes com EMRR que tivessem trocado a terapia com interferon (interferon beta-1a ou interferon beta-1b) ou acetato de glatirâmer para terapia com interferon beta-1a 44 µg ou cloridrato de fingolimode. Os critérios de inclusão também incluíram

idade ≥ 18 anos, pelo menos seis meses de uso do interferon ou acetato de glatirâmer antes da troca, surto e/ou progressão da incapacidade confirmado durante o tratamento com interferon ou acetato de glatirâmer nos 12 meses anteriores a troca, lacuna de tratamento não superior a três meses antes do início do tratamento com o medicamento de troca e pelo menos seis meses de persistência no tratamento após a troca, além de observação mínima de 24 meses. Os pacientes que haviam feito uso de cladribina, mitoxantrona, natalizumabe, rituximabe, ciclofosfamida foram excluídos.

Os desfechos avaliados foram a proporção de pacientes com surto em qualquer momento do acompanhamento. O surto foi definido como qualquer episódio com sintomas neurológicos que ocorra na ausência de infecção ou febre com duração mínima de 24 horas e não atribuível a outra causa. Também foi avaliado o NEDA-3, definido como nenhuma atividade em medidas clínicas (sem surtos e sem progressão da incapacidade sustentada) e medidas radiológicas (sem novas lesões T₂ na RM e sem lesões evidenciadas pelo gadolínio). A incapacidade foi pontuada pelo EDSS.

Foram incluídos 92 pacientes, sendo 43 do grupo do interferon beta-1a e 49 no grupo do cloridrato de fingolimode. As características do *baseline* foram similares, exceto pela pontuação EDSS (maior no grupo do cloridrato de fingolimode [p-valor < 0,001]), número de lesões cerebrais em T₂ (maior no grupo do cloridrato de fingolimode [p-valor < 0,001]) e a média de acompanhamento (maior no grupo do interferon beta-1a [p-valor < 0,001]). O histórico de tratamento prévio dos pacientes em cada grupo encontra-se na Tabela 36.

Tabela 36. Tratamento prévio em cada grupo de estudo.

Grupo do estudo	Histórico de tratamento (%)
Cloridrato de fingolimode (n= 49)	• Interferon beta-1a 30 µg: 16,4 • Interferon beta-1b SC: 19,2 • Acetato de glatirâmer: 13,4 • Interferon beta-1a 22 µg: 51
MMCD injetável (n= 43)	• Interferon beta-1a 30 µg: 17,3 • Interferon beta-1b SC: 17,3 • Acetato de glatirâmer: 15,4 • Interferon beta-1a 22 µg: 50

Fonte: D’amico, 2018. (103)

A proporção de pacientes com pelo menos um surto foi numericamente menor no grupo interferon beta1a em comparação com o grupo do cloridrato de fingolimode (46,5% e 48,9%, respectivamente). A proporção de pacientes com piora no EDSS e com novas lesões ou aumento de lesões na RM em T₂ foi numericamente menor no grupo do cloridrato de fingolimode comparado como interferon beta-1a. Além disso, os pacientes que alcançaram o NEDA-3 estavam em maior proporção no grupo do cloridrato de fingolimode (24,4%) na comparação com o grupo do interferon beta-1a (20,9%) (Tabela 37).

Tabela 37. Desfechos clínicos e radiológicos nos dois grupos

Desfechos	Cloridrato de fingolimode (n= 49)	Interferon beta-1a (n= 43)
Proporção de pacientes com pelo menos um surto (n, %)	24 (48,9)	20 (46,5)
Proporção de pacientes com piora no EDSS (n, %)	9 (18,3)	9 (21)
Proporção de pacientes com novas lesões ou aumento de lesão na RM em T ₂ (n, %)	13 (26,5)	19 (44,2)
Proporção de pacientes com NEDA-3 (n, %)	12 (24,4)	9 (20,9)

Fonte: D'Amico, 2018. (103) EDSS: Escala Expendida de status de incapacidade; NEDA: *No Evidence of disease Activity*.

Durante os dois anos do estudo, seis pacientes no grupo do cloridrato de fingolimode sofreram lesão hepática leve induzida por medicamentos, com base nas enzimas hepáticas, porém não foi necessário suspensão da terapia.

5.5.2 Análise da qualidade da evidência (eficácia e segurança)

A classificação da qualidade da evidência foi feita por desfecho conforme apresentado na tabela abaixo. A tabela completa conforme a metodologia GRADE encontra-se no Anexo 6.

A qualidade da evidência avaliada pelo GRADE variou de moderada a alta na avaliação dos ECRs, sendo o principal motivo para o rebaixamento o alto risco de viés de dois ECRs. A RSMA apresentou qualidade da evidência muito baixa devido ao risco de viés e a imprecisão. Já os estudos observacionais apresentaram baixa qualidade da evidência, porém estudos observacionais no sistema GRADE já iniciam por uma qualidade da evidência baixa devido às limitações inerentes ao desenho de estudo.

Tabela 38. Classificação da qualidade das evidências.

Desfecho	Classificação
<i>Cloridrato de fingolimode versus MMCD injetáveis -ECRs</i>	
ARR	() Alta (X) Moderada () Baixa () Muito baixa
Aumento de novas lesões na RM em T2	() Alta (X) Moderada () Baixa () Muito baixa
Incapacidade	(X) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
QVRS	() Alta (X) Moderada () Baixa () Muito baixa
Segurança	() Alta (X) Moderada () Baixa () Muito baixa
<i>Cloridrato de fingolimode versus Fumarato de dimetila -ECRs</i>	
Aumento de novas lesões na RM em T2	(X) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Incapacidade	(X) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Segurança	(X) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
<i>Cloridrato de fingolimode versus MMCD injetáveis - Estudos observacionais</i>	
Surto	() Alta () Moderada (x) Baixa () Muito baixa
Aumento de novas lesões na RM em T2	() Alta () Moderada (x) Baixa () Muito baixa
Incapacidade	() Alta () Moderada (x) Baixa () Muito baixa
<i>Cloridrato de fingolimode versus Fumarato de dimetila -Estudos observacionais</i>	
Surto	() Alta () Moderada (x) Baixa () Muito baixa
Aumento de novas lesões na RM em T2	() Alta () Moderada (x) Baixa () Muito baixa
Incapacidade	() Alta () Moderada (x) Baixa () Muito baixa
<i>Cloridrato de fingolimode versus MMCD injetáveis e Fumarato de dimetila - RSMA</i>	
Surto	() Alta () Moderada () Baixa (X) Muito baixa

Incapacidade	() Alta () Moderada () Baixa (X) Muito baixa
---------------------	---

Segurança () Alta () Moderada () Baixa (X) Muito baixa

Fonte: elaboração própria.

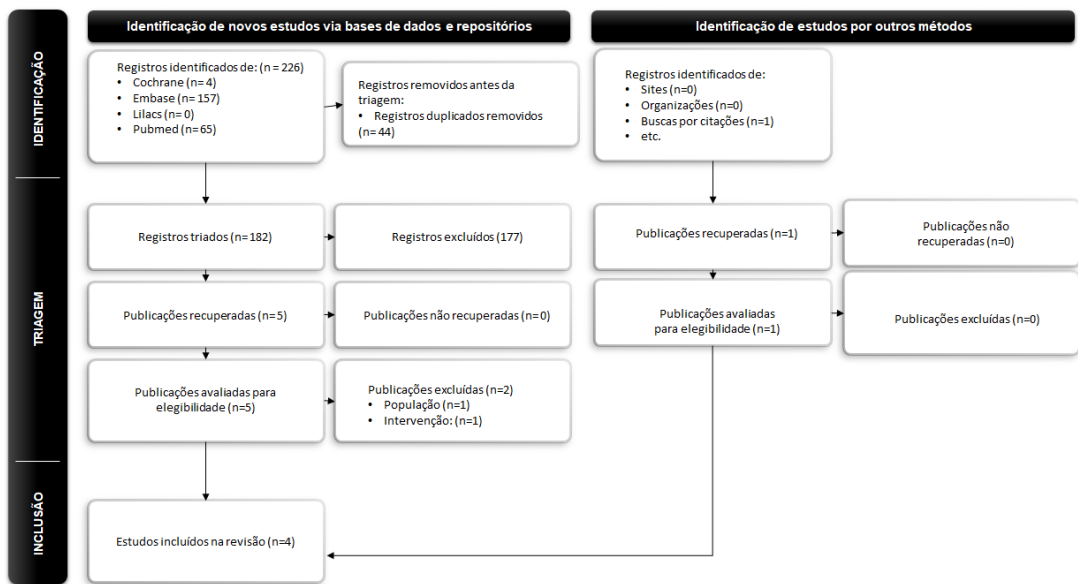
5.6 Resultados da busca realizada (adesão)

As buscas nas bases de dados foram realizadas até maio de 2024, com 227 títulos (incluindo duplicatas) localizados. Aplicados os critérios de elegibilidade, dois revisores selecionaram seis estudos para leitura na íntegra, dos quais quatro foram incluídos nesta revisão (Figura 19 e Tabela 39).

Os resultados dos estudos incluídos estão descritos abaixo.

Os estudos avaliados na íntegra e excluídos, assim como seus motivos para exclusão são apresentados no Anexo 5.

Figura 19. Fluxograma de seleção de estudos incluídos.



Fonte: elaboração própria. LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

Tabela 39. Estudos incluídos para análise.

Autor	Publicação	Ano	Referência
Agashivala <i>et al.</i>	<i>BMC Neurology</i>	2013	(110)
Araújo <i>et al.</i>	<i>Neurology and Therapy</i>	2022	(111)
Cree <i>et al.</i>	<i>Sage Journal</i>	2018	(95)
Bergvall <i>et al.</i>	<i>PLOS ONE</i>	2014	(102)

Fonte: elaboração própria.

5.6.1 Descrição dos estudos selecionados

Foram incluídos quatro estudos, sendo três estudos observacionais retrospectivos que compararam o cloridrato de fingolimode com MMCD injetáveis (interferon beta e acetato de glatirâmer), acetato de glatirâmer e MMCD orais (fumarato de dimetila e teriflunomida) e um ECR aberto que comparou o cloridrato de fingolimode com MMCD injetáveis (interferon beta e acetato de glatirâmer). A população dos estudos foi composta por pacientes com EM *naïves* de tratamento ou em troca entre os MMCD de primeira linha. Os principais desfechos avaliados foram a adesão com avaliação da persistência, retenção ou descontinuação dos medicamentos. A Tabela 40 resume as principais características e resultados dos estudos incluídos.

Tabela 40. Principais características e resultados dos estudos incluídos para análise.

Autor, data	Agashivala, 2013 (110)	Cree, 2018 (95)	Araújo, 2022 (111)	Bergvall, 2014 (102)
Locais de condução do estudo	Estados Unidos	Estados Unidos e Porto Rico	Estados Unidos	Estados Unidos
Fontes de financiamento	Novartis Pharma	Novartis Pharma	Sanofi	Novartis Pharma
Desenho	Estudo observacional retrospectivo	ECR aberto – Estudo PREFERMS	Estudo observacional retrospectivo	Estudo observacional retrospectivo
População	Pacientes adultos (≥ 18 anos de idade) com EMRR e início de um dos MMCD de primeira linha, cloridrato de fingolimode, interferon beta-1a subcutâneo ou intramuscular e acetato de glatirâmer	Pacientes adultos (18 a 65 anos de idade) com diagnóstico de EMRR e com pontuação na EDSS de até 6,0, sendo <i>naïves</i> ou tratados previamente com não mais do que um MMCD injetável.	Pacientes com EMRR que iniciaram recentemente o uso de teriflunomida, fumarato de dimetila, cloridrato de fingolimode ou fumarato de diroximel	Pacientes (≥ 18 anos de idade) com EM que mudaram de terapia com interferon (interferon beta-1a intramuscular ou subcutâneo ou interferon beta-1b subcutâneo) para cloridrato de fingolimode ou acetato de glatirâmer
Intervenção e comparadores	Cloridrato de fingolimode (n= 96) Interferon beta-1b (n= 167) Interferon beta-1a IM (n= 313) Interferon beta-1a SC (n= 257) Acetato de glatirâmer (n= 592)	Cloridrato de fingolimode (n=436) MMCD injetável (n=439)	Teriflunomida (n=1.968) Fumarato de dimetila (n=3.409) Cloridrato de fingolimode (n=941)	Troca para cloridrato de fingolimode (n=132) Troca para acetato de glatirâmer (n=132)
Desfechos principais				
Adesão	<u>PDC, média (DP)</u> - Cloridrato de fingolimode: 0,80 (0,23) - Interferon beta-1b: 0,65 (0,31)	<u>Duração média da exposição, dias</u> - Cloridrato de fingolimode: 301 - MMCD injetável: 163	<u>Proporção de pacientes com adesão, % - seis meses</u> Cloridrato de fingolimode: 76	-

Autor, data	Agashivala, 2013 (110)	Cree, 2018 (95)	Araújo, 2022 (111)	Bergvall, 2014 (102)
	- Interferon beta-1a IM: 0,72 (0,30) - Interferon beta-1a SC: 0,67 (0,31) - Acetato de glatirâmer: 0,72 (0,29) <u>RPM, média (DP)</u> - Cloridrato de fingolimode: 0,90 (0,09) - Interferon beta-1b: 0,86 (0,17) - Interferon beta-1a IM: 0,88 (0,16) - Interferon beta-1a SC: 0,88 (0,15) - Acetato de glatirâmer: 0,89 (0,15)		- Teriflunomida: 71 - Fumarato de dimetila: 60 <u>Proporção de pacientes com adesão, % - 12 meses</u> - Cloridrato de fingolimode: 59 - Teriflunomida: 55 - Fumarato de dimetila: 40	
Persistência	<u>Taxa de persistência, %</u> - Cloridrato de fingolimode: 68,75 - Interferon beta-1b: 46,11 - Interferon beta-1a IM: 53,67 - Interferon beta-1a SC: 55,25 - Acetato de glatirâmer: 56,25	<u>Taxa de retenção, n (%)</u> - Cloridrato de fingolimode: 352 (81,3) - MMCD injetável: 125 (29,2)	<u>Taxa de persistência após 12 meses, %</u> - Cloridrato de fingolimode: 66 - Teriflunomida: 60 - Fumarato de dimetila: 44	<u>Taxa de persistência, %</u> - Cloridrato de fingolimode: 73,5 - Acetato de glatirâmer: 62,9 - p-valor=0,0643 <u>Tempo médio de persistência, dias (DP)</u> - Cloridrato de fingolimode: 294 (118) - Acetato de glatirâmer: 272 (126)
Descontinuação	-	<u>Proporção de pacientes que descontinuaram tratamento, n (%)</u> - Cloridrato de fingolimode: 27 (9,5) - MMCD injetável: 257 (90,5)	-	-

Fonte: elaboração própria. ECR: ensaio clínico randomizado; EM: esclerose múltipla; EMRR: esclerose múltipla remitente recorrente; EDSS: escala de incapacidade funcional expandida; IC: intervalo de confiança; DP: desvio padrão; SC: subcutâneo; IM: intramuscular; PDC: proporção de dias cobertos; RPM: razão de posse do medicamento.

CONFIDENCIAL

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da EMS Pharma.

Agashivala, 2013 - Cloridrato de fingolimode *versus* MMCD injetáveis de primeira linha

Agashivala *et al.*, 2013 (110) realizaram um estudo observacional retrospectivo com objetivo de avaliar a adesão e a taxa de descontinuação do cloridrato de fingolimode comparado com os MMCD injetáveis de primeira linha nos pacientes com EMRR.

Os pacientes foram selecionados a partir de um banco de dados de serviços farmacêuticos e deveriam possuir os seguintes critérios de inclusão: idade ≥ 18 anos, diagnóstico de EMRR e início de um dos MMCD de primeira linha, cloridrato de fingolimode, interferon beta-1a subcutâneo ou intramuscular e acetato de glatirâmer. O início de uso do medicamento foi definido como ausência de uso do medicamento nos 12 meses anteriores ao primeiro uso. Os pacientes foram classificados com *naïves* de MMCD, na ausência de registro de uso de MMCD no ano anterior ao início do medicamento, e pacientes pré-tratados, com histórico de uso de MMCD no ano anterior ao início do medicamento. Considerando que não há informações sobre quais os MMCD utilizados pelos pacientes no pré-tratamento, serão reportados apenas os dados dos pacientes *naïves* de MMCD, por ser a população de interesse.

Os desfechos avaliados foram a adesão ao tratamento e a taxa de descontinuação/persistência. As medidas utilizadas para avaliar a adesão foram a proporção de dias cobertos (PDC) e a razão de posse do medicamento (MPR) no período de 12 meses após o início do medicamento.

Foram incluídos 1.891 pacientes, sendo 13,1% iniciando cloridrato de fingolimode, 10,7% interferon beta-1b, 20% interferon beta-1a intramuscular, 18,8% interferon beta-1a subcutâneo e 37,4% acetato de glatirâmer. No geral 75,4% dos pacientes eram *naïves* de MMCD. A proporção de pacientes *naïves* em cada grupo foi a seguinte: cloridrato de fingolimode (n= 242) 38,7%, interferon beta-1b (n= 202) 87,7%, interferon beta-1a subcutâneo (n= 355) 72,4%, interferon beta-1a intramuscular (n= 379) 82,6% e acetato de glatirâmer (n= 707) 83,7. Na comparação do grupo do cloridrato de fingolimode com cada um dos demais grupos o p-valor < 0,0001, apontou diferença significativa na proporção de pacientes *naïves* no grupo do cloridrato de fingolimode.

Entre os pacientes *naïves* de MMCD, no grupo do cloridrato de fingolimode o PDC (média: 0,80 [DP: 0,23]) foi significativamente mais alto na comparação com os outros quatro grupos. O MPR (média: 0,90 [DP: 0,09]) foi significativamente maior na comparação com o grupo do interferon beta-1b (p-valor= 0,0055), interferon beta-1a intramuscular (p-valor= 0,0502) e maior numericamente na comparação com os grupos do interferon beta-1a subcutâneo (p-valor=

0,0551) e acetato de glatirâmer (p-valor= 0,1769). A proporção de pacientes com persistência (intervalo < 60 dias) no uso do medicamento também foi significativamente maior no grupo que utilizou o cloridrato de fingolimode (68,75%) na comparação com os quatro grupos. Os resultados estão descritos na Tabela 41.

Na Figura 20 está representado o tempo não ajustado para a descontinuação do MMCD iniciado no subgrupo dos pacientes *naïves* de MMCD. O resultado apontou maior persistência do cloridrato de fingolimode durante o período de observação.



Tabela 41. Medidas de adesão e persistência nos pacientes *naïves* de MMCD.

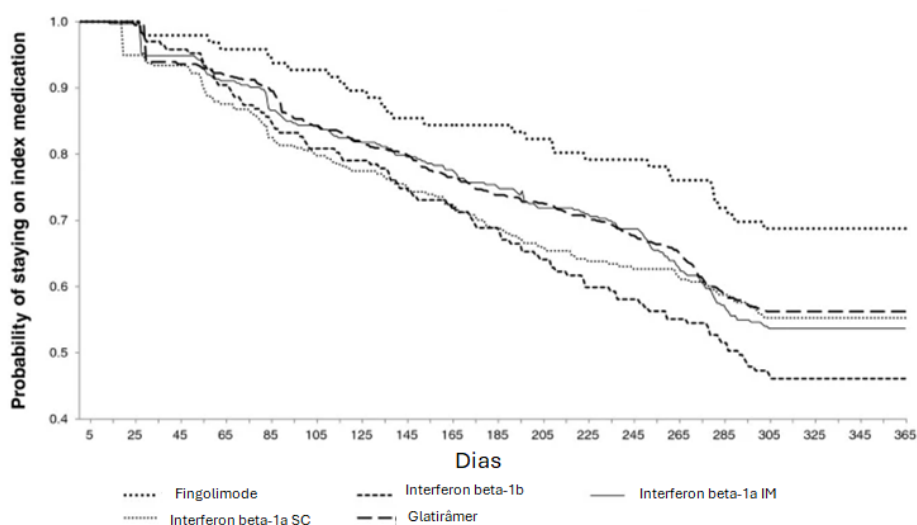
Desfechos	Cloridrato de fingolimode (n= 96)	Interferon beta-1b (n= 167)	p-valor	Interferon beta-1a IM (n= 313)	p-valor	Interferon beta-1a SC (n= 257)	p-valor	Acetato de glatirâmer (n= 592)	p-valor
PDC: média (DP)	0,80 (0,23)	0,65 (0,31)	< 0,0001	0,72 (0,30)	0,0027	0,67 (0,31)	< 0,0001	0,72 (0,29)	0,0017
MPR: média (DP)	0,90 (0,09)	0,86 (0,17)	0,0055	0,88 (0,16)	0,0502	0,88 (0,15)	0,0551	0,89 (0,15)	0,1769
Persistência (%)	68,75	46,11	0,0004	53,67	0,0090	55,25	0,0218	56,25	0,0213

Fonte: Agashivala, 2013. (110) PDC: proporção de dias cobertos; MPR: taxa de posse do medicamento; MMCD: medicamento modificador do curso da doença.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da EMS Pharma.

Figura 20. Tempo não ajustado para descontinuação do cloridrato de fingolimode nos pacientes *naïves*.



Fonte: Agashivala, 2013. (110)

Os autores concluíram que o tratamento com cloridrato de fingolimode está associado a uma taxa mais baixa de descontinuação e taxas mais altas de adesão em comparação com os MMCD injetáveis.

Araújo, 2022 - Cloridrato de fingolimode versus MMCD orais (teriflunomida e fumarato de dimetila)

Araújo *et al.*, 2022 (111) conduziram um estudo observacional retrospectivo com o objetivo de avaliar a persistência, a adesão e o tempo até a troca para terapia de alto custo entre os pacientes com EMRR que iniciam tratamento com MMCD orais.

Foram selecionados pacientes de um banco de dados em saúde, com captura de mais de 93% das prescrições dispensadas. Os critérios de inclusão foram pacientes com diagnóstico de EMRR que iniciaram recentemente o uso de teriflunomida, fumarato de dimetila, cloridrato de fingolimode ou fumarato de diroximel. Não houve restrição de idade. Os pacientes foram excluídos se tivessem feito uso de um dos medicamentos do estudo nos 12 meses anteriores ao período do estudo. Cabe pontuar que não serão reportados os resultados do fumarato de diroximel.

Os desfechos avaliados foram persistência ao tratamento, adesão ao tratamento e o tempo até a troca para medicamentos de custo elevado. A persistência foi medida pela duração que o paciente continuou com o medicamento. A adesão foi medida pelo MPR, com adesão máxima limitada a 1 para aqueles com mais de 183 e 366 dias de fornecimento nos períodos de seis meses e um ano, respectivamente. A troca de medicamento foi medida comparando a proporção de pacientes que trocaram do MMCD do estudo para um dos medicamentos de custo mais alto, a saber: ocrelizumabe, natalizumabe e cladribina. O período de acompanhamento mínimo foi de 16 meses e máximo de 22 meses.

Foram incluídos 6.934 pacientes, sendo 49% em uso do fumarato de dimetila, 28% teriflunomida, 14% cloridrato de fingolimode e 9% fumarato de diroximel. No geral, 59% dos pacientes incluídos eram *naïves* de MMCD e 41% usaram outro MMCD, diferente dos utilizados no estudo. Nesse ponto, considerando que um dos desfechos do estudo foi a troca para um MMCD de alto custo, que incluiu os MMCD de segunda linha, entende-se que os pacientes que fizeram uso prévio de MMCD, utilizaram a primeira linha. O histórico de tratamento dos pacientes está descrito na Tabela 42.

Tabela 42. Histórico de tratamento prévio.

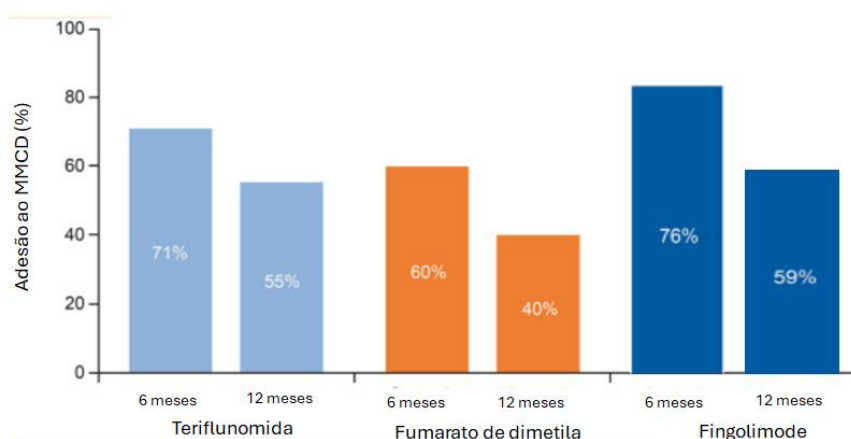
Grupo do estudo	Histórico de tratamento (%)
Teriflunomida	• <i>Naïves</i>: 898 (46) • ≥ 1 MMCD anterior: 1.070 (54)
Fumarato de dimetila	• <i>Naïves</i>: 2.317 (68) • ≥ 1 MMCD anterior: 1.092 (32)
Cloridrato de fingolimode	• <i>Naïves</i>: 647 (69) • ≥ 1 MMCD anterior: 294 (31)

Fonte: Araújo, 2022. (111) MMCD: Medicamento modificador do curso da doença.

Os pacientes em uso de cloridrato de fingolimode apresentaram a maior taxa de persistência (66%) em comparação com teriflunomida (60%) e fumarato de dimetila (44%) após 12 meses. A taxa de persistência do cloridrato de fingolimode apresentou diferença significativa na comparação com fumarato de dimetila, na avaliação de seis e 12 meses (p-valor < 0,001), sendo maior para o cloridrato de fingolimode.

A proporção de pacientes com adesão à terapia com cloridrato de fingolimode em seis e 12 meses (76% e 59%) foi maior em relação à teriflunomida (71% e 55%) e ao fumarato de dimetila (60% e 40%) (Figura 21).

Figura 21. Proporção de pacientes com adesão ao MMCD em seis e 12 meses.



Fonte: Araújo, 2020. (111) MMCD: Medicamento modificador do curso da doença.

Em relação a troca para um MMCD de alto custo, fumarato de dimetila apresentou a maior proporção de pacientes com mudança (7%, n= 233), a proporção de pacientes em troca de cloridrato de fingolimode e teriflunomida foi similar, 5% em cada grupo. O tempo até a troca para o natalizumabe foi maior nos pacientes em uso do cloridrato de fingolimode, 306 dias, com fumarato de dimetila foram 272 dias e com teriflunomida foram 265 dias. O tempo até a troca para a cladribina também foi maior no grupo do cloridrato de fingolimode (301 dias) em relação ao fumarato de dimetila (294) e teriflunomida (337).

Cree, 2018 – NCT01626596 (Estudo PREFERMS) - Cloridrato de fingolimode *versus* MMCD injetáveis (interferon beta-1a/interferon beta-1b e acetato de glatirâmer)

Cree *et al.*, (95) conduziram um ECR aberto e multicêntrico com o objetivo de avaliar a retenção do paciente ao uso do cloridrato de fingolimode em comparação com os MMCD de primeira linha injetáveis (interferon beta-1a/interferon beta-1b e acetato de glatirâmer) nos pacientes

cm EMRR. O presente estudo também avaliou desfechos de eficácia como a ARR e o aumento de lesões ou novas lesões na RM em T₂, além da avaliação de segurança.

Cabe pontuar que o estudo conduzido por Cree *et al.*, 2018, foi descrito em detalhes na seção 5.5.1 que descreveu os estudos de eficácia e segurança. Dessa forma, nesse momento, serão descritos apenas os desfechos relacionados com a adesão ao tratamento.

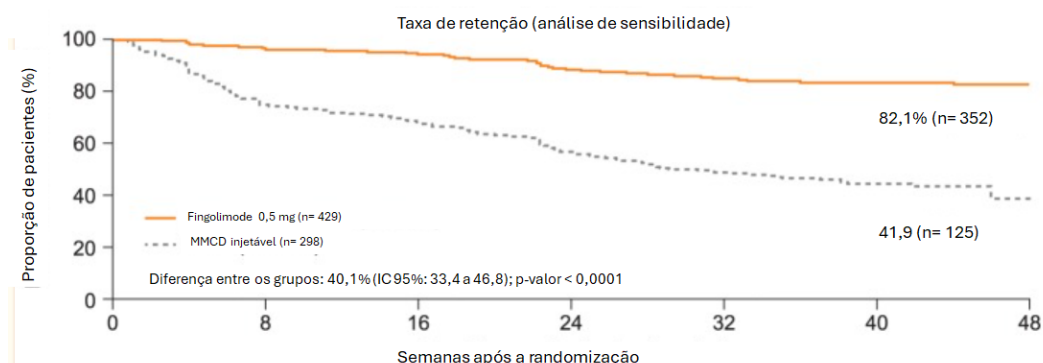
A adesão ao tratamento foi definida como a duração da exposição ao medicamento, cloridrato de fingolimode ou MMCD injetável. A retenção ao tratamento foi avaliada durante 48 semanas.

Na análise final do estudo, a taxa de retenção foi significativamente maior com o uso do cloridrato de fingolimode comparado ao MMCD injetável (352 pacientes (81,3%) *versus* 125 (29,2%); diferença absoluta: 52,1% [IC 95%: 46,4 a 57,8]; p-valor < 0,0001). A duração média da exposição ao cloridrato de fingolimode foi quase o dobro da observada com MMCD injetável (301 dias *versus* 163 dias).

Quando foram retirados os pacientes que antes da semana 12 fizeram troca entre os grupos de tratamento (foram excluídos 17 pacientes no grupo do MMCD injetável), cloridrato de fingolimode se manteve com retenção maior significativamente na comparação com MMCD injetável (81,3% *versus* 30,4%; diferença absoluta: 50,9% [IC 95%: 45,1 a 56,7]; p-valor < 0,0001). Da mesma forma, quando foram excluídos os pacientes que fizeram troca entre as semanas 77 e 110, cloridrato de fingolimode também apresentou resultados significativos na retenção na comparação com o grupo do MMCD (82,1% *versus* 41,4%; diferença absoluta: 40,7% [IC 95%: 34 a 47,3]; p-valor < 0,0001). Corroborando com os resultados favoráveis do cloridrato de fingolimode, a taxa de retenção do cloridrato de fingolimode *versus* o MMCD injetável se manteve maior, quando se excluiu todos os pacientes que trocaram entre os grupos do estudo, ou seja, os que trocaram até a semana 12 e da semana 77 a 110 (Figura 22).

Na avaliação final, dos 284 pacientes que descontinuaram o tratamento, 27 (9,5%) descontinuaram o cloridrato de fingolimode (6,2% dos pacientes no grupo de randomização) e 257 (90,5%) descontinuaram o MMCD injetável (58,5% dos pacientes no grupo de randomização). Os EAs dos MMCD injetáveis e o modo de administração foram os principais motivos para a descontinuação reportado por 66,1% dos pacientes, representando 59,9% de todas as descontinuações. Dos 257 pacientes que descontinuaram o MMCD injetável, 255 trocaram para cloridrato de fingolimode. Dos 27 pacientes que descontinuaram o cloridrato de fingolimode, a maioria o fez por ocorrência de surtos ou EAs. Os pacientes trocaram do cloridrato de fingolimode para acetato de glatirâmer (59,3%) ou interferon (40,7%).

Figura 22. Taxa de retenção após análise de sensibilidade¹.



Fonte: Cree, 2018. (95) MMCD: Medicamento modificador do curso da doença. ¹ Foram excluídos os pacientes que trocaram de grupo de tratamento até a semana 12 e da semana 77 a 110 do estudo.

Bergvall, 2014 - Cloridrato de fingolimode *versus* acetato de glatirâmer

Bergvall *et al.*, 2014 (102) conduziram um estudo observacional retrospectivo com objetivo de avaliar a diferença nas taxas de surto entre os pacientes com EM que trocaram de interferon para cloridrato de fingolimode ou para acetato de glatirâmer.

Cabe destacar que o estudo conduzido por Bergvall *et al.*, 2014, foi descrito em detalhes na seção 5.5.1 que descreveu os estudos de eficácia. Dessa forma, nesse momento, serão descritos apenas os desfechos relacionados com a adesão ao tratamento.

O desfecho de persistência foi definido com base nos padrões de tratamento, pelo número de dias consecutivos desde o início do medicamento até a descontinuação. A descontinuação foi definida como uma lacuna de pelo menos 60 dias após a data em que o medicamento deveria ter sido dispensado.

Reitera-se que foram incluídos 264 pacientes, sendo 132 no grupo do cloridrato de fingolimode e 132 no grupo do acetato de glatirâmer, com características de *baseline* similares entre os grupos.

A proporção de pacientes que persistiram ao uso do medicamento foi maior numericamente entre os que trocaram para o cloridrato de fingolimode (73,5%) em comparação com os que trocaram para o acetato de glatirâmer (62,9%; p-valor= 0,0643). O tempo médio de persistência

foi mais longo entre os pacientes em uso do cloridrato de fingolimode (294 dias [DP: 118]) na comparação com os pacientes do acetato de glatirâmer (272 dias [DP: 126]).

5.6.2 Análise da qualidade da evidência (adesão)

A classificação da qualidade da evidência foi feita por desfecho conforme apresentado na tabela abaixo. A tabela completa conforme a metodologia GRADE encontra-se no Anexo 6.

A qualidade da evidência avaliada pelo GRADE variou de moderada (ECR) a baixa (estudos observacionais). Os principais motivos para o rebaixamento foram o risco de viés do ECR e o desenho de estudos observacionais que, no sistema GRADE, já iniciam por uma qualidade da evidência baixa devido às limitações inerentes ao desenho de estudo.

Tabela 43. Classificação da qualidade das evidências.

Desfecho	Classificação
<i>Cloridrato de fingolimode versus MMCD injetáveis -ECRs</i>	
Adesão	() Alta (X) Moderada () Baixa () Muito baixa
Persistência	() Alta (X) Moderada () Baixa () Muito baixa
Descontinuação	() Alta (X) Moderada () Baixa () Muito baixa
<i>Cloridrato de fingolimode versus MMCD injetável e Fumarato de dimetila – Estudos observacionais</i>	
Adesão	() Alta () Moderada (X) Baixa () Muito baixa
Persistência	() Alta () Moderada (X) Baixa () Muito baixa

Fonte: elaboração própria.

6 Avaliação econômica

6.1 Objetivo

O PCDT de EM, de 2022, posiciona cloridrato de fingolimode como uma alternativa terapêutica aos pacientes com EMRR de atividade leve ou moderada, que falharam aos medicamentos de primeira linha de tratamento (betainterferonas, acetato de glatirâmer, fumarato de dimetila e teriflunomida).

Observando dados do mercado, com base em informações obtidas a partir do DATASUS, para o ano de 2023, nota-se um interesse crescente na troca dos pacientes de medicações injetáveis para medicações orais em primeira linha de tratamento (Tabela 44).

Tabela 44. Troca de tratamento entre terapêuticas em primeira linha (2023).

Medicamentos	IFN-22 mcg	IFN-30 mcg	IFN-44 mcg	IFN-300 mcg	FMT	GLA	TRF
IFN-22 mcg	0,0%	5,3%	59,6%	0,0%	22,8%	10,5%	1,8%
IFN-30 mcg	6,3%	0,0%	7,6%	1,3%	46,8%	13,9%	24,1%
IFN-44 mcg	8,7%	2,6%	0,0%	0,9%	57,4%	10,4%	20,0%
IFN-300 mcg	0,0%	5,0%	0,0%	0,0%	70,0%	5,0%	20,0%
FMT	1,3%	8,8%	12,5%	1,3%	0,0%	41,3%	35,0%
GLA	1,0%	4,0%	0,0%	2,0%	77,2%	0,0%	15,8%
TRF	0,0%	12,5%	4,2%	0,0%	75,0%	8,3%	0,0%
FMT	0,0%	5,3%	59,6%	0,0%	22,8%	10,5%	1,8%
TRF	6,3%	0,0%	7,6%	1,3%	46,8%	13,9%	24,1%

Fonte: Elaboração própria. IFN: betainterferonas; GLA: acetato de glatirâmer; FMT: fumarato de dimetila; TRF: teriflunomida.

Analisando os dados, nota-se um número expressivo de pacientes que migram para fumarato de dimetila e teriflunomida, a partir das demais alternativas terapêuticas disponíveis em primeira linha. No entanto, tais medicamentos tem como inconveniente uma alta taxa de

descontinuação em 6 e 12 meses, como pode ser observado na Tabela 45, o que pode representar problemas relacionados a toxicidade (intolerância, hipersensibilidade ou outro evento adverso), falha terapêutica ou falta de adesão. Este achado, a partir do DATASUS, é corroborado, também, por dados da literatura. (95)

Tabela 45. Taxas de descontinuação em 6 e 12 meses (observações entre 2019-2023).

Medicamentos	6 meses	12 meses
IFN-22 mcg	32,3%	46,3%
TRF	29,7%	47,5%
FMT	27,8%	45,7%
Azatioprina	26,5%	38,8%
GLA	24,1%	38,8%
IFN-44 mcg	23,3%	37,4%
IFN-30 mcg	21,9%	35,9%
IFN-300 mcg	19,0%	30,4%
Cloridrato de fingolimode	17,8%	28,8%

Fonte: Elaboração própria. IFN: betainterferonas; GLA: acetato de glatirâmer; FMT: fumarato de dimetila; TRF: teriflunomida.

Além disso, os pacientes tratados em primeira linha vêm buscando cada vez mais medicamentos de alta eficácia. Esse fato é evidenciado pela grande proporção de pacientes que fazem *switch* direto da primeira linha para cloridrato de fingolimode e natalizumabe, ao invés de permanecer em primeira linha com uma classe diferente de medicamento (Tabela 46).

Tabela 46. Taxa de *switch* de primeira linha para primeira linha, cloridrato de fingolimode e natalizumabe (2023).

De	Primeira linha	Cloridrato de fingolimode	Natalizumabe
Primeira linha	33,5%	45,9%	20,6%

Assim, nota-se uma crescente necessidade médica não atendida para um medicamento oral de alta eficácia em primeira linha de tratamento de pacientes com EMRR. Neste contexto, uma análise econômica foi desenvolvida tendo como objetivo avaliar a relação de custo-efetividade de cloridrato de fingolimode em pacientes com EMRR em primeira linha de tratamento, em troca entre os medicamentos de primeira linha ou *naïves*, sob a perspectiva do SUS.

A avaliação econômica aqui descrita foi conduzida conforme as Diretrizes Metodológicas de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde, de 2014 (112) e com o *Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) Task Force Report* (113) da *The International Society for Health Economics and Outcomes Research (ISPOR)*. Para isso, foi elaborada uma análise de custo-efetividade, com modelagem markoviana, no Microsoft Office Excel® (Microsoft Corporation, Redmond, WA, EUA).

6.2 Métodos

6.2.1 População de interesse

Pacientes com EMRR em primeira linha de tratamento, em troca entre os medicamentos de primeira linha ou *naïves*.

6.2.2 Perspectiva

Foi adotada a perspectiva do SUS como fonte pagadora de serviços de saúde. Neste contexto, foram considerados todos os custos médicos diretos reembolsados pelo SUS. Custos indiretos não foram considerados, uma vez que, não se adequam a perspectiva do pagador.

6.2.3 Intervenção e comparadores

A intervenção adotada neste estudo foi o cloridrato de fingolimode.

Os comparadores adotados foram as betainterferonas 1a (22, 30 e 44 mcg) e 1b (300 mcg), acetato de glatirâmer, fumarato de dimetila e teriflunomida, conforme recomendação do PCDT de EM, publicado em 2022, que define que pacientes com EMRR de baixa ou moderada atividade em primeira linha de tratamento devem utilizar os referidos medicamentos. Além disso, é permitido o *switch* por outra classe de medicamento dentro da mesma linha de tratamento. (81)

6.2.4 Desfechos considerados

O desfecho de efetividade da análise foi medido em anos de vida ajustados por qualidade (AVAQ), caracterizando, assim, uma análise de custo-utilidade. Além do desfecho de AVAQ, foram considerados como desfechos secundários o ganho em anos de vida (AV) obtido pelo paciente.

Como desfechos econômicos foram considerados os custos médicos diretos, especificamente, os custos relacionados à aquisição de medicamentos, manejo do paciente por estado de saúde (EDSS 0-3,5; 4-6,5 e 7-9), bem como, o manejo do surto de EM. Custos indiretos, como aqueles relacionados à perda de produtividade do paciente por conta da patologia, não foram contemplados no cenário base, pois não condizem com a perspectiva adotada.

As estratégias de tratamento foram comparadas por meio da razão de custo-utilidade incremental (RCUI) e razão de custo-efetividade incremental (RCEI), definidas como a relação entre a diferença de custos dividida pela diferença de AVAQs e AVs ganhos, respectivamente, entre as diferentes estratégias de tratamento (Equação 1).

Equação 1. Razão de custo-utilidade incremental.

$$RCUI = \frac{Custo_{fingolimode} - Custo_{comparador}}{Efetividade_{fingolimode} - Efetividade_{comparador}}$$

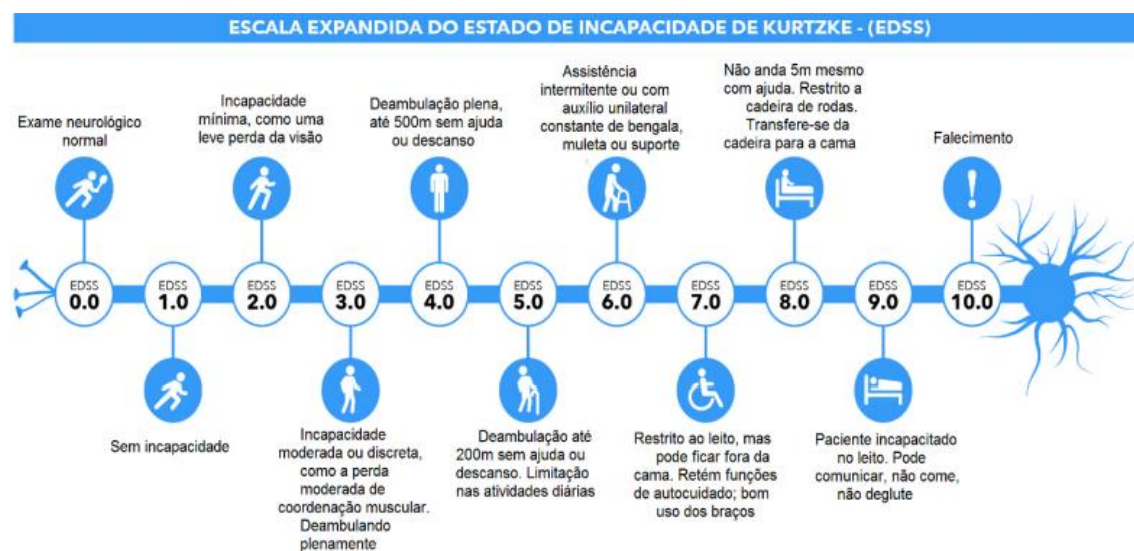
RCUI: Razão de custo-utilidade incremental; Custo: Custos (em Reais); Efetividade (em AVAQ); Comparador: betainterferonas 1a e 1b, glatirâmer, teriflunomida e fumarato de dimetila].

6.2.5 Estrutura do modelo

Um modelo de Markov foi desenvolvido como forma de simular a evolução natural da EMRR, sob a perspectiva do SUS.

O modelo acompanha a jornada de um coorte de pacientes através dos diferentes estágios da doença. Os estados de saúde que compõe o modelo foram definidos tendo como base a escala EDSS (Figura 23), que avalia o grau de incapacidade do paciente com EM. A escala EDSS é uma escala funcional, composta de dez diferentes categorias, que mensuram o grau de incapacidade do paciente em variações de meio ponto, onde o zero representa um paciente sem qualquer comprometimento funcional, enquanto o nove representa o paciente acamado, sem capacidade de deglutição e de se alimentar de forma autônoma. Já o dez representa a morte.

Figura 23. Representação visual da escala EDSS.



Fonte: Soares, 2018. (114)

Ao se estabelecer uma modelagem matemática em uma avaliação econômica em saúde, o principal objetivo do modelo é capturar as principais características da doença. No caso da EMRR, são elas: a progressão da incapacidade, avaliada pela escala EDSS, e a incidência de surtos de EM. Sendo assim, o presente modelo busca representar os seguintes eventos:

- Incidência de surtos de EM;
- Progressão da incapacidade;

- Mortalidade dos pacientes.

Os pacientes iniciam no modelo distribuídos entre os estados EDSS de 0 a 6, conforme a distribuição inicial dos pacientes dos estudos FREEDOMS e TRANSFORMS (dados agrupados) em linha de base. (91,115) Ao longo do horizonte temporal estabelecido os pacientes podem permanecer no mesmo estado de saúde ou apresentar a progressão da incapacidade, conforme dados basais de progressão da incapacidade obtidos a partir do *London Ontario Dataset*, que representam a evolução natural da doença em pacientes não tratados. O efeito do tratamento é, então, aplicado aos dados basais para modular a velocidade de progressão da doença conforme o tratamento ao qual o paciente está submetido.

A incidência de surtos de EM é modelada, também, a partir de dados de um registro de pacientes, o *UK MS Survey*, que determina a taxa basal de ocorrência de surtos em pacientes com EM, sendo modulada por dados de efeito do tratamento obtidos a partir da literatura.

A mortalidade é definida com base na aplicação de um multiplicador, que representa o aumento do risco de morte, por EDSS, em pacientes com EMRR. Este multiplicador é aplicado a probabilidade de morte da população geral brasileira estratificada pela idade do paciente.

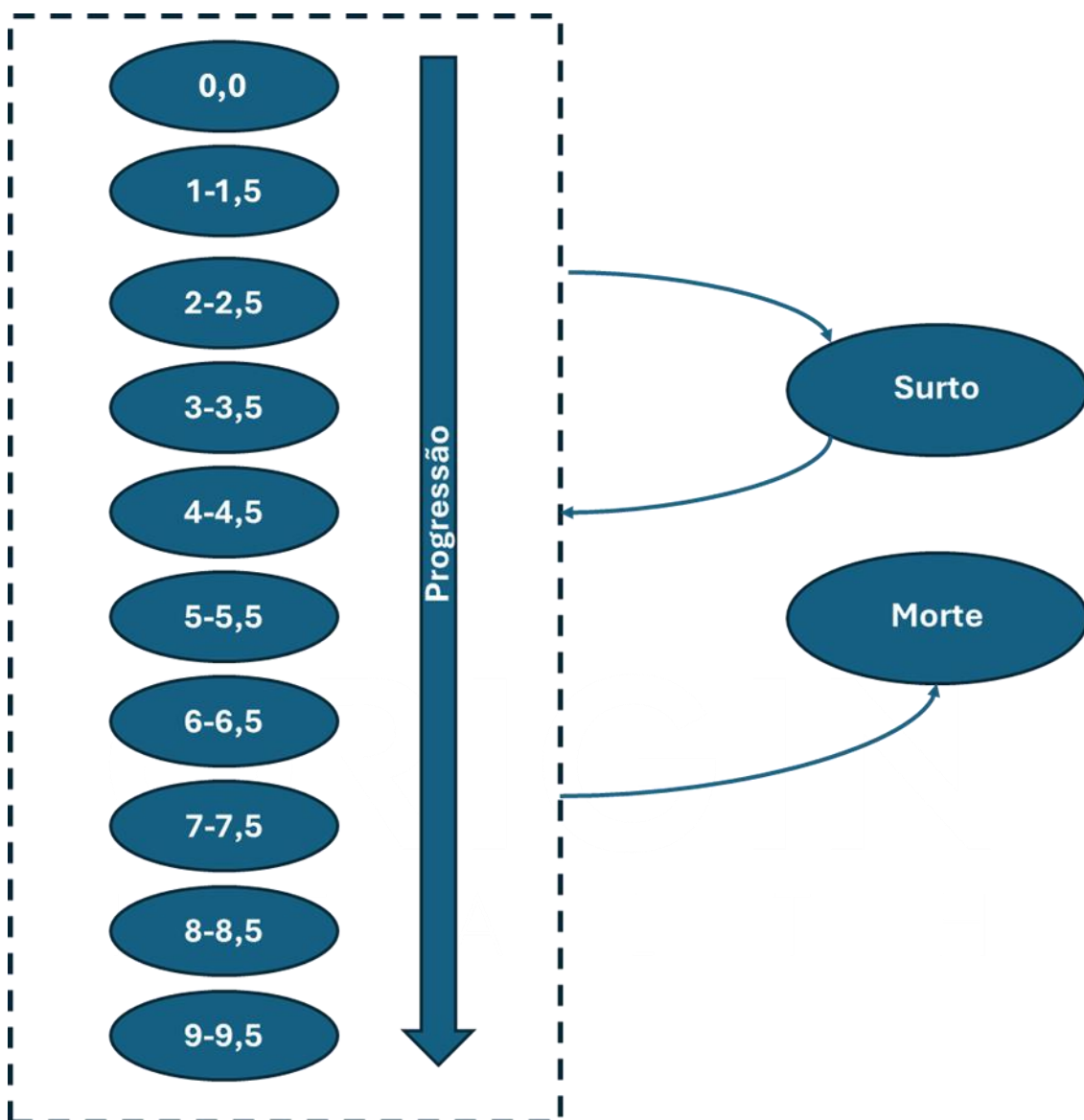
Custos e valores de *utility* próprios foram aplicados diretamente aos estados de EDSS no qual o modelo se baseia. Desta forma, pacientes em cada estado de EDSS receberão custos e valores de qualidade de vida adequados ao grau de incapacidade em que se encontram.

O modelo conta com ciclos anuais.

É importante ressaltar que a estrutura proposta para o modelo econômico não foge daquela vista anteriormente em outras submissões feitas à CONITEC relacionadas a EM. (116,117)

A Figura 24 apresenta uma representação esquemática do modelo econômico proposto para cloridrato de fingolimode.

Figura 24. Representação esquemática do modelo.



Fonte: Elaboração própria.

6.2.6 Horizonte temporal

O modelo adotou um horizonte temporal de toda a vida, de acordo com a característica crônica e progressiva da EMRR.

Por horizonte temporal de toda a vida, considerou-se o acompanhamento do paciente por até 50 anos. É importante ressaltar que os pacientes não permanecerão vivos durante todo esse acompanhamento, mas irão morrer de acordo com as taxas de mortalidade relativas à doença. Cabe informar, que em aproximadamente 40 anos de acompanhamento mais de 90% dos

pacientes no braço cloridrato de fingolimode já terão migrado para o estado de saúde “Morte”, conforme estimativas do modelo.

6.2.7 Taxa de desconto

Foi aplicada uma taxa de desconto anual de 5% para custos e desfechos, de acordo com as recomendações das Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde, publicado pelo Ministério da Saúde. (112)

6.2.8 Parâmetros clínicos

Parâmetros demográficos e distribuição inicial dos pacientes por EDSS

Os dados de idade e distribuição de pacientes entre homens e mulheres foram obtidos do estudo de Finkelsztejn *et al.*, 2009, que avaliou as características clínicas de pacientes com EM na região Sul do Brasil. (118) Já a distribuição inicial dos pacientes por EDSS foi obtida a partir de dados agrupados dos estudos FREEDOMS e TRANSFORMS, conforme publicado no Relatório de Recomendação da CONITEC Nº 257/2017. (117)

A Tabela 47 apresenta os parâmetros demográficos utilizados no modelo econômico.

Tabela 47. Parâmetros demográficos.

Parâmetros	Valores
Idade média inicial	44 anos
% de mulheres	74,4%
Escala EDSS	
0	6,1%
1-1,5	7,9%
2-2,5	32,7%
3-3,5	22,8%
4-4,5	19,7%

5-5,5	8,0%
6-6,5	2,8%
7-7,5	0,0%
8-8,5	0,0%
9-9,5	0,0%

Fonte: Finkelsztejn, 2009 e CONITEC, 2017. (117,118)

História natural da doença – Progressão da incapacidade

Para a parametrização do modelo foram utilizados dados do *London Ontario Dataset*, um registro longitudinal de pacientes com EM feito pela clínica de EM mantida pela faculdade de ciências da saúde da Universidade de London, em Ontario, Canadá. Este registro, iniciado em 1972, contém informações de longo prazo de pacientes com EM atendidos pela clínica. O menor tempo de acompanhamento contido no registro é de 16 anos. A opção pela utilização deste registro na modelagem econômica é baseada no fato de que o registro é tradicionalmente utilizado para modelagens similares feitas em EMRR, sendo um conjunto de dados já utilizado em submissões prévias à CONITEC e isento de maiores críticas pela Comissão em relação a sua utilização como forma de modelar a história natural da doença. (119)

A Tabela 48 apresenta a matriz de transição entre estados de saúde utilizada no modelo econômico.

Tabela 48. História natural da doença.

EDSS	0	1-1,5	2-2,5	3-3,5	4-4,5	5-5,5	6-6,5	7-7,5	8-8,5	9-9,5
0	69,5%	20,3%	7,3%	2,2%	0,4%	0,1%	0,2%	0,0%	0,0%	0,0%
1-1,5	0,0%	81,6%	12,6%	4,3%	0,5%	0,3%	0,6%	0,1%	0,0%	0,0%
2-2,5	0,0%	0,0%	83,4%	13,3%	1,5%	0,7%	1,0%	0,1%	0,0%	0,0%
3-3,5	0,0%	0,0%	0,0%	84,5%	6,4%	1,8%	6,4%	0,5%	0,4%	0,0%
4-4,5	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	68,8%	15,5%	14,1%	0,9%	0,7%	0,0%
5-5,5	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	57,3%	37,5%	2,8%	2,3%	0,0%

6-6,5	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	89,4%	4,9%	5,6%	0,1%
7-7,5	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	80,7%	18,9%	0,4%
8-8,5	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	99,5%	0,5%
9-9,5	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	100,0%

Fonte: CONITEC, 2019. (119)

Efeito do tratamento – Progressão da incapacidade

Os dados que representam o efeito relativo do tratamento, em relação a placebo, foram obtidos a partir de uma *network meta-analysis* (NMA) conduzida por Gonzalez-Lorenzo *et al.*, 2024. (89)

A RR da intervenção e seus comparadores, em relação a placebo, foram aplicados multiplicativamente aos dados da história natural da doença apresentados na Tabela 48.

A Tabela 49 apresenta os RR obtidos a partir da publicação.

Tabela 49. Razão de risco vs. placebo para progressão da incapacidade em 24 meses.

Medicamento	RR (IC 95%)
Cloridrato de fingolimode	0,68 (0,56 – 0,83)
Betainterferona 1a 22 mcg	0,92 (0,73 – 1,16)
Betainterferona 1a 44 mcg	0,92 (0,73 – 1,16)
Betainterferona 1a 30 mcg	0,92 (0,73 – 1,16)
Betainterferona 1b 300 mcg	0,77 (0,62 – 0,94)
Acetato de glatirâmer	0,74 (0,61 – 0,89)
Fumarato de dimetila	0,65 (0,55 – 0,77)
Teriflunomida	0,76 (0,61 – 0,95)

Fonte: Gonzalez-Lorenzo *et al.*, 2024. (89)

História natural da doença – Taxa anualizada de surtos

O *London Ontario Dataset* não registra surtos ocorridos após 2 anos do início do acompanhamento. Dessa forma, não pôde ser utilizado para a estimativa da taxa anualizada de surtos por estado de EDSS. Assim como em outras avaliações econômicas para EMRR, (119) a taxa anualizada de surtos por EDSS foi estimada a partir de dados do *UK MS Survey* combinado (120) a dados de Patzold *et al.*, 1982. (121)

Os dados utilizados no modelo econômico podem ser vistos na Tabela 50 e já foram utilizados sem maiores críticas em outras submissões realizadas à CONITEC. (119)

Tabela 50. Taxa de surtos anualizada por EDSS (sem interação farmacológica).

EDSS	Taxa de surto anualizada
0	71,0%
1-1,5	73,0%
2-2,5	68,0%
3-3,5	72,0%
4-4,5	71,0%
5-5,5	59,0%
6-6,5	49,0%
7-7,5	51,0%
8-8,5	51,0%
9-9,5	51,0%

Fonte: CONITEC, 2019. (119)

Efeito do tratamento – Taxa de surto anualizada

Assim como para a progressão da incapacidade, os dados que representam o efeito relativo do tratamento, em relação a placebo, foram obtidos a partir de Gonzalez-Lorenzo *et al.*, 2024. (89)

A RR da intervenção e seus comparadores, em relação a placebo, foram aplicados multiplicativamente aos dados da história natural da doença apresentados na Tabela 50.

A Tabela 51 apresenta os RR obtidos a partir da publicação.

Tabela 51. Razão de risco vs. placebo para taxa de surtos em 12 meses.

Medicamento	RR (IC 95%)
Cloridrato de fingolimode	0,48 (0,39 – 0,57)
Betainterferona 1a 22 mcg	0,76 (0,68 – 0,85)
Betainterferona 1a 44 mcg	0,76 (0,68 – 0,85)
Betainterferona 1a 30 mcg	0,76 (0,68 – 0,85)
Betainterferona 1b 300 mcg	0,82 (0,50 – 1,33)
Acetato de glatirâmer	0,64 (0,55 – 0,70)
Fumarato de dimetila*	0,62 (0,55 – 0,70)
Teriflunomida	0,66 (0,55 – 0,78)

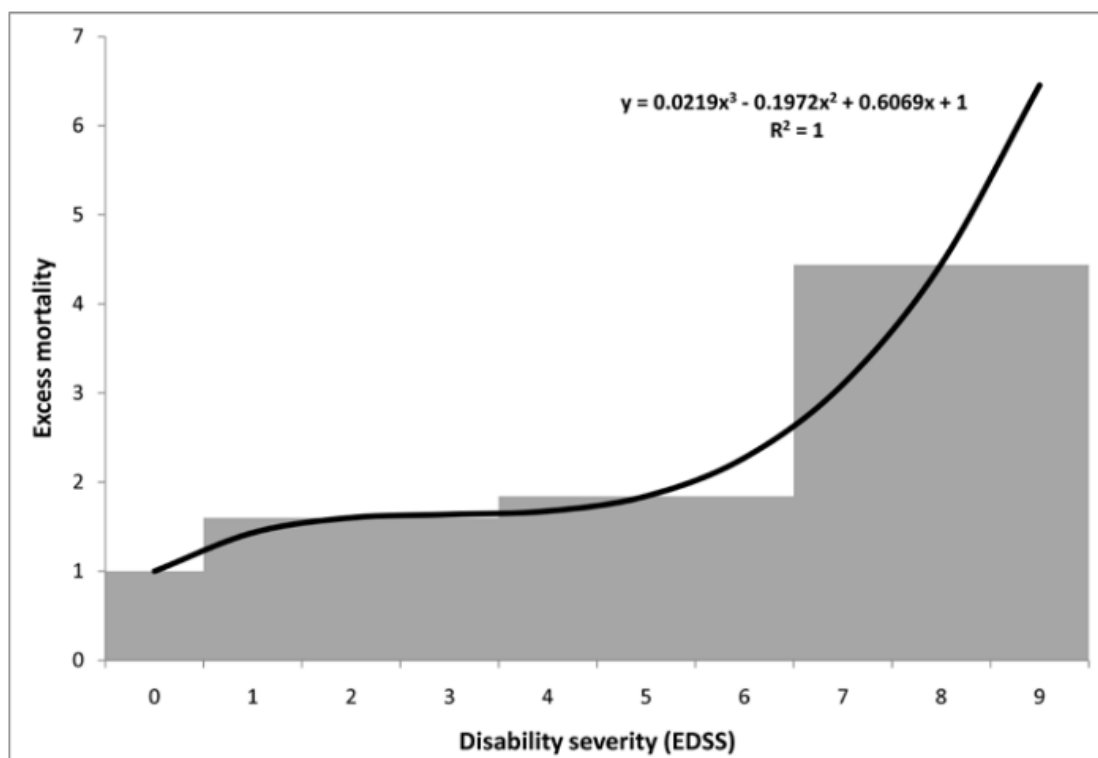
Fonte: Gonzalez-Lorenzo et al., 2024. (89) * Foi utilizado o resultado em 24 meses, uma vez que, a publicação não reportou o dado em 12 meses.

Mortalidade

A mortalidade foi definida de acordo com a idade do paciente, baseada na média ponderada entre homens e mulheres, e a probabilidade de morte anual, extraída da Tábua de Mortalidade Brasileira, publicada pelo IBGE, em 2022. (122)

As probabilidades de morte na população geral foram ajustadas para a população com EMRR conforme as taxas de mortalidade reportadas por Pokorski *et al.*, 1997, (123) combinadas a premissa de que pacientes em EDSS 0 não apresentariam nenhum tipo de risco adicional de morte em relação à população geral. O estudo mencionado segmentou os pacientes de acordo com a gravidade da doença, em doença leve, moderada e grave, aplicados a escala EDSS (Figura 25), e utilizou as taxas estimadas para ajustar uma função preditiva da relação entre EDSS e mortalidade por EM, utilizando dados de Sadovnick *et al.*, 1992. (124) A partir desta função preditiva foram estimados os multiplicadores apresentados na Tabela 52.

Figura 25. Relação entre EDSS e mortalidade.



Fonte: NICE, 2012. (125)

Tabela 52. Multiplicadores de risco de morte por estado de saúde.

EDSS	Multiplicador
0	1,00
1-1,5	1,43
2-2,5	1,60
3-3,5	1,64
4-4,5	1,67
5-5,5	1,84
6-6,5	2,27
7-7,5	3,10
8-8,5	4,45
9-9,5	6,45

Fonte: Pokorski, 1997 e NICE, 2012. (123,125)

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da EMS Pharma.

Eventos adversos

Uma vez que cloridrato de fingolimode apresentou perfil de segurança equivalente ao de seus comparadores, quanto a ocorrência de EAs graves, a incidência de EAs não foi considerada na análise. (123)

6.2.9 Parâmetros de utilidade

Os valores médios de *utilidade* por EDSS foram obtidos a partir de um estudo conduzido no contexto nacional, por Kobelt *et al.*, 2019. (44) Já a perda de utilidade por surto de EM foi obtida do Relatório de Recomendação da CONITEC N° 447/2019. (119)

A Tabela 53 apresenta os valores de utilidade por estado de saúde.

Tabela 53. Valores de utilidade.

EDSS	Utilidade	Perda de utilidade por surto
0	0,772	-0,070
1-1,5	0,715	-0,070
2-2,5	0,641	-0,070
3-3,5	0,568	-0,070
4-4,5	0,494	-0,070
5-5,5	0,493	-0,070
6-6,5	0,459	-0,070
7-7,5	0,444	-0,070
8-8,5	0,203	-0,070
9-9,5	-0,038	-0,070

Fonte: Kobelt, 2019 e CONITEC, 2019. (44,119)

6.2.10 Parâmetros de custo

Custo de aquisição de medicamentos

Uma vez que, tanto a intervenção como os comparadores, encontram-se atualmente incorporados ao SUS para o tratamento da EMRR em diferentes linhas terapêuticas, recorreu-se as compras públicas dos medicamentos para a caracterização do custo de tratamento.

O custo de aquisição dos medicamentos foi obtido a partir das compras mais recentes, realizadas pelo Departamento de Logística, do Ministério da Saúde, conforme registrado no Banco de Preços em Saúde, do Governo Federal. (126) Apenas para as betainterferonas 1a (22 e 44 mcg), que são produzidas pelo Governo Federal através de Parceria para o Desenvolvimento Produtivo (PDP), recorreu-se a lista de aquisições via PDP. (127)

A posologia adotada foi aquela preconizada no PCDT de EM, de 2022. (81)

A Tabela 54 apresenta o custo de aquisição dos medicamentos e custo anual de tratamento.



Tabela 54. Custo de aquisição de medicamentos.

Medicamento	Posologia	Custo unitário	Custo anual de tratamento
Cloridrato de fingolimode 0,5 mg	0,5 mg uma vez ao dia	R\$ 8,71	R\$ 3.179,15
Betainterferona 1a 22 mcg	22 mcg três vezes por semana	R\$ 179,60	R\$ 28.094,77
Betainterferona 1a 44 mcg	44 mcg três vezes por semana	R\$ 201,74	R\$ 31.557,20
Betainterferona 1a 30 mcg	30 mcg uma vez por semana	R\$ 335,83	R\$ 17.511,14
Betainterferona 1b 300 mcg	300 mcg em dias alternados	R\$ 98,93	R\$ 18.054,73
Acetato de glatirâmer 20 mg	20 mg uma vez ao dia	R\$ 49,32	R\$ 18.001,80
Acetato de glatirâmer 40 mg	40 mg três vezes por semana	R\$ 117,83	R\$ 18.431,98
Fumarato de dimetila 120 mg	120 mg duas vezes ao dia por sete dias seguido de 240 mg duas vezes ao dia	R\$ 3,19	R\$ 3.109,14
Fumarato de dimetila 240 mg		R\$ 4,28	R\$ 3.124,40
Teriflunomida 14 mg	14 mg uma vez ao dia	R\$ 2,11	R\$ 770,15

Fonte: Elaboração própria.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
Sem o consentimento expresso da EMS Pharma.

Custo de manejo da doença por EDSS

Os custos de manejo da doença por estado de saúde foram obtidos a partir da publicação de da Silva, 2016, (43) que teve como objetivo quantificar o impacto econômico da EM no Brasil. Embora o estudo não publique custos específicos por estado de saúde, o custo de manejo da doença, excluindo o tratamento medicamentoso, foi publicado para pacientes com doença leve (EDSS 0-3,5), moderada (4-6,5) e severa (7-9,5). Assim, os valores foram aplicados, por estado de saúde, seguindo esta classificação (Tabela 55).

É importante ressaltar que os valores publicados se encontram em dólares americanos. Assim, a conversão foi feita considerando-se a taxa de câmbio de 1 USD = 5,05 BRL (média do período entre 15/02 e 24/05/2024), de acordo com dados históricos do Banco Central do Brasil. (128)

Tabela 55. Custo de manejo da doença.

EDSS	Custo anual
0-3,5	R\$ 2.375,19
4-6,5	R\$ 4.748,21
7-9,5	R\$ 18.579,09

Fonte: Adaptado de da Silva, 2016. (43)

Custo de manejo do surto de esclerose múltipla

O custo do manejo do surto de esclerose múltipla foi obtido a partir do Tabnet, considerando o procedimento 03.03.04.028-9 - Tratamento do surto de EM, para o ano 2023, com valor médio R\$ 532,02 por surto. (129)

6.2.11 Análise de sensibilidade

Análise de sensibilidade determinística

A análise de sensibilidade determinística foi executada considerando-se os intervalos adequados para cada um dos parâmetros da análise extraídos da literatura.

A determinação dos intervalos de variação foi definida da seguinte forma: havendo disponíveis os intervalos de confiança para cada parâmetro, estes foram utilizados. Caso contrário, uma variação de $\pm 20\%$ em relação ao cenário base foi utilizada.

A tabela completa de parâmetros avaliados em análise de sensibilidade pode ser vista no ANEXO 8.

Análise de sensibilidade probabilística

A análise de sensibilidade probabilística foi executada considerando-se 1.000 iterações. As distribuições e intervalos de variação utilizados para cada parâmetro estão detalhados no ANEXO 8.

6.3 Resumo das principais características do modelo

A Tabela 56 apresenta resumidamente as principais características do modelo econômico.

Tabela 56. Resumo das principais características do modelo.

Característica	Observações
População de interesse	Pacientes com EMRR em primeira linha de tratamento, em troca entre os medicamentos de primeira linha ou <i>naïves</i>
Perspectiva	SUS como fonte pagadora de serviços de saúde
Intervenção e comparador	• Intervenção: Cloridrato de fingolimode • Comparador: ○ Betainterferona 1a (22, 30 e 44 mcg) ○ Betainterferona 1b (300 mcg) ○ Acetato de glatirâmer ○ Fumarato de dimetila ○ Teriflunomida
Desfechos	Anos de vida ajustados por qualidade e anos de vida
Estrutura do modelo	Modelo de Markov
Horizonte temporal	50 anos (toda a vida)

Taxa de desconto	5% para custos e desfechos
Parâmetros clínicos	Efeito do tratamento: Gonzalez-Lorenzo, 2024 (89)
Estimativa dos custos	Medicamentos: Banco de Preços em Saúde e aquisições via PDP (130,131) Manejo da doença por EDSS: da Silva, 2016 (43) Manejo de surtos de EM: Tabnet, 2023 (132)
Análise de sensibilidade	Foram conduzidas análise de sensibilidade determinística e probabilística

Fonte: Elaboração própria.

6.4 Resultados

6.4.1 Cenário base

O Cenário base considerou um horizonte temporal de 50 anos (toda a vida) com uma taxa de desconto de 5% aplicada a custos e desfechos.

Os resultados estão apresentados na Tabela 57.

Tabela 57. Resultado da análise de custo-efetividade.

Desfechos	Cloridrato de fingolimode	IFN-22	IFN-30	IFN-44	IFN-300	GLA-20	GLA-40	FMT	TRF
Custo total	R\$ 125.393	R\$ 403.183	R\$ 290.249	R\$ 440.129	R\$ 300.593	R\$ 300.368	R\$ 305.346	R\$ 123.696	R\$ 102.233
AVAQs	7,00	6,36	6,36	6,36	6,65	6,79	6,79	7,01	6,74
AVs	14,64	14,37	14,37	14,37	14,53	14,56	14,56	14,67	14,54
Surto	3,71	5,22	5,22	5,22	5,66	4,68	4,68	4,63	4,78
RCUI (R\$ / AVAQ ganho)		Dominante	Dominante	Dominante	Dominante	Dominante	Dominante	Dominado	R\$ 88.605
RCEI (R\$ / AV ganho)		Dominante	Dominante	Dominante	Dominante	Dominante	Dominante	Dominado	R\$ 241.669
RCEI (R\$ / surto evitado)		Dominante	Dominante	Dominante	Dominante	Dominante	Dominante	R\$ 1.857	R\$ 21.745

Fonte: Elaboração própria. AVAQ: anos de vida ajustados por qualidade. AV: anos de vida; RCUI: razão de custo-utilidade incremental. RCEI: razão de custo-efetividade incremental; IFN: betainterferonas; GLA: acetato de glatirâmer; FMT: fumarato de dimetila; TRF: teriflunomida.

De acordo com os resultados da análise, cloridrato de fingolimode mostrou-se uma terapia dominante, isto -é, com menor custo e maior efetividade, quando comparado as betainterferonas 1a e 1b e acetato de glatirâmer.

Na comparação com a teriflunomida, o medicamento mostrou-se custo-efetivo, com RCUI de aproximadamente R\$ 89 mil por AVAQ ganho, o que posiciona o medicamento abaixo do limiar de custo-efetividade proposto pela CONITEC para doenças raras de três vezes o PIB per capita nacional (aproximadamente R\$ 150 mil, em 2023).

Na comparação com fumarato de dimetila, cloridrato de fingolimode apresentou pequeno custo incremental (aproximadamente R\$ 1,7 mil) com diferença insignificante em AVAQs e AVs. Além disso, o medicamento reduziu a incidência de surtos em 20% quando comparado ao fumarato de dimetila.

6.4.2 Análise de sensibilidade determinística

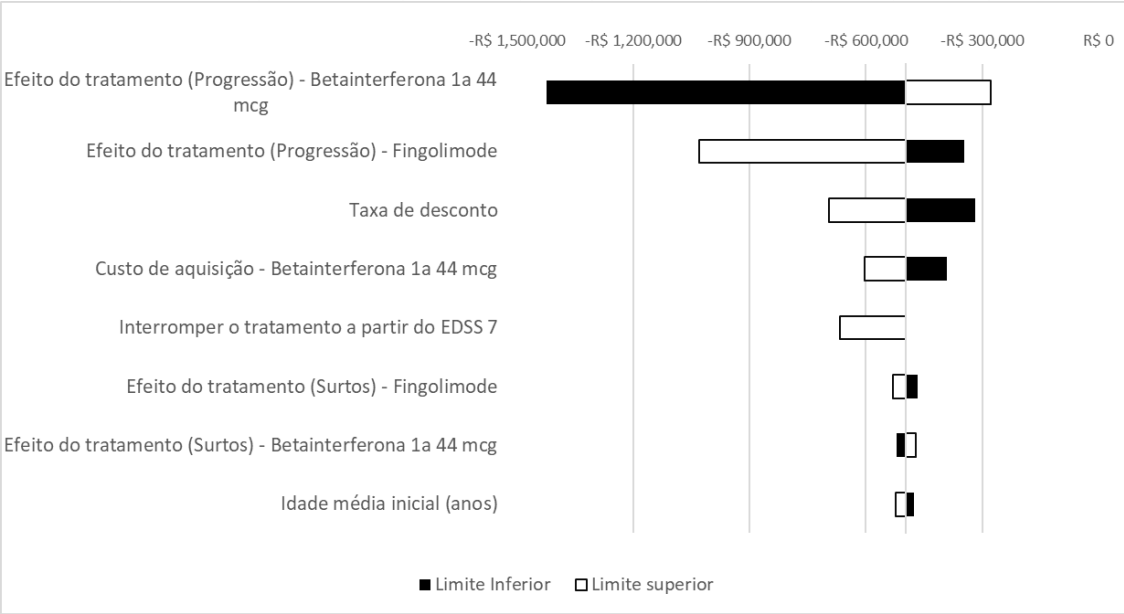
Os resultados da análise de sensibilidade determinística podem ser vistos nos diagramas de tornado da Figura 26 (betatinterferona 1a 22 mcg), Figura 27 (betatinterferona 1a 44 mcg), Figura 28 (betatinterferona 1a 30 mcg), Figura 29 (betatinterferona 1b 300 mcg), Figura 30 (acetato de glatirâmer 20 mg), Figura 31 (acetato de glatirâmer 40 mg), Figura 32 (fumarato de dimetila) e Figura 33 (teriflunomida).

Figura 26. Diagrama de tornado – vs. betainterferonas 1a 22 mcg.



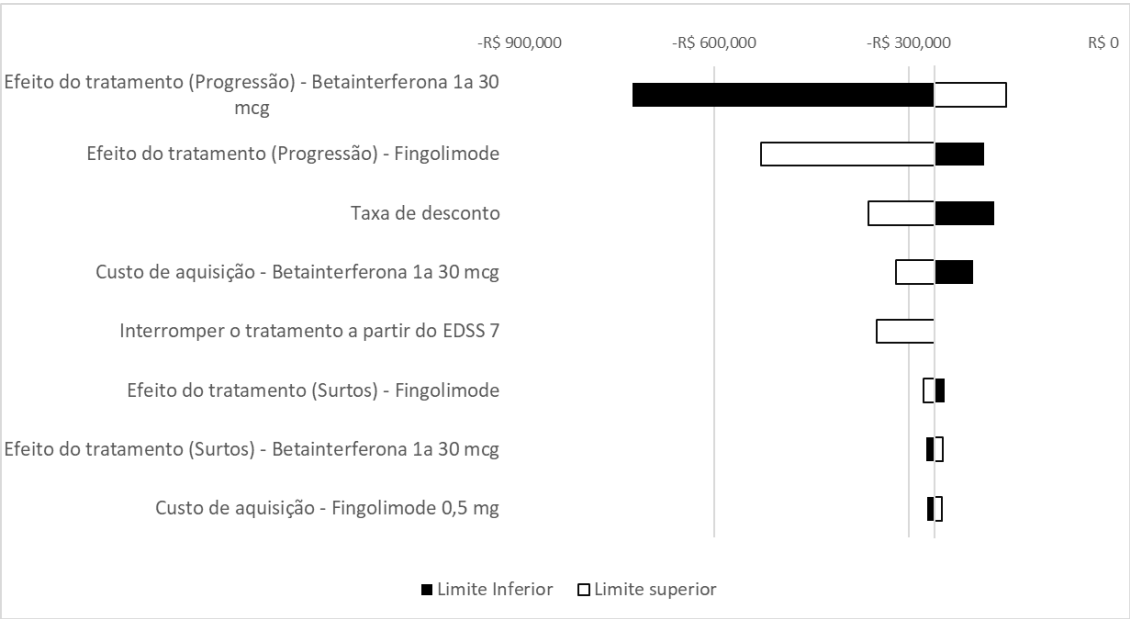
Fonte: Elaboração própria.

Figura 27. Diagrama de tornado – vs. betainterferonas 1a 44 mcg.



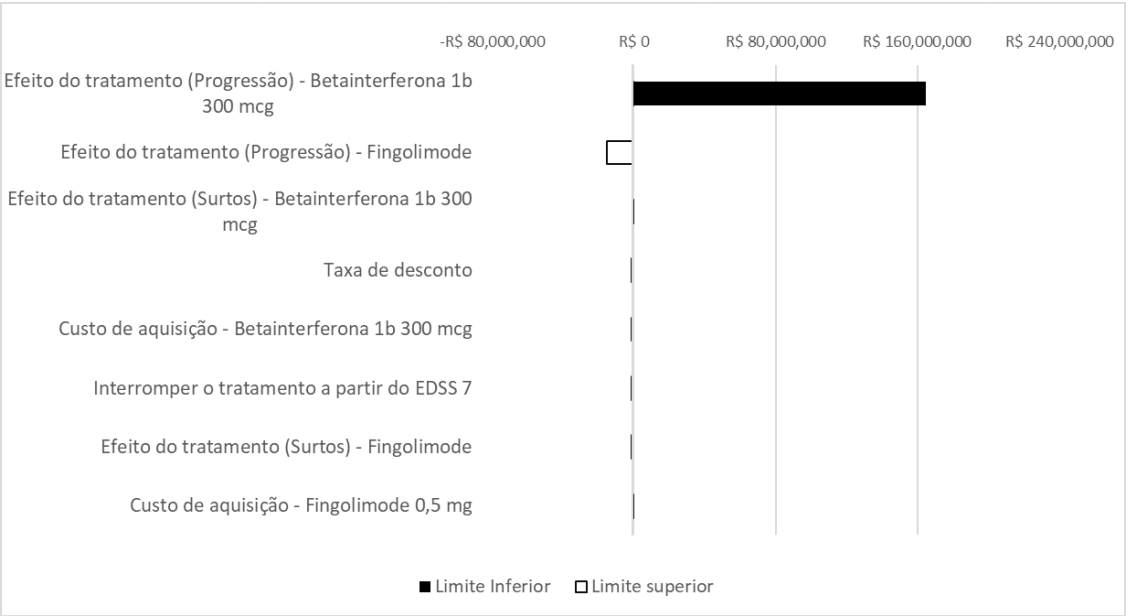
Fonte: Elaboração própria.

Figura 28. Diagrama de tornado – vs. betainterferonas 1a 30 mcg.



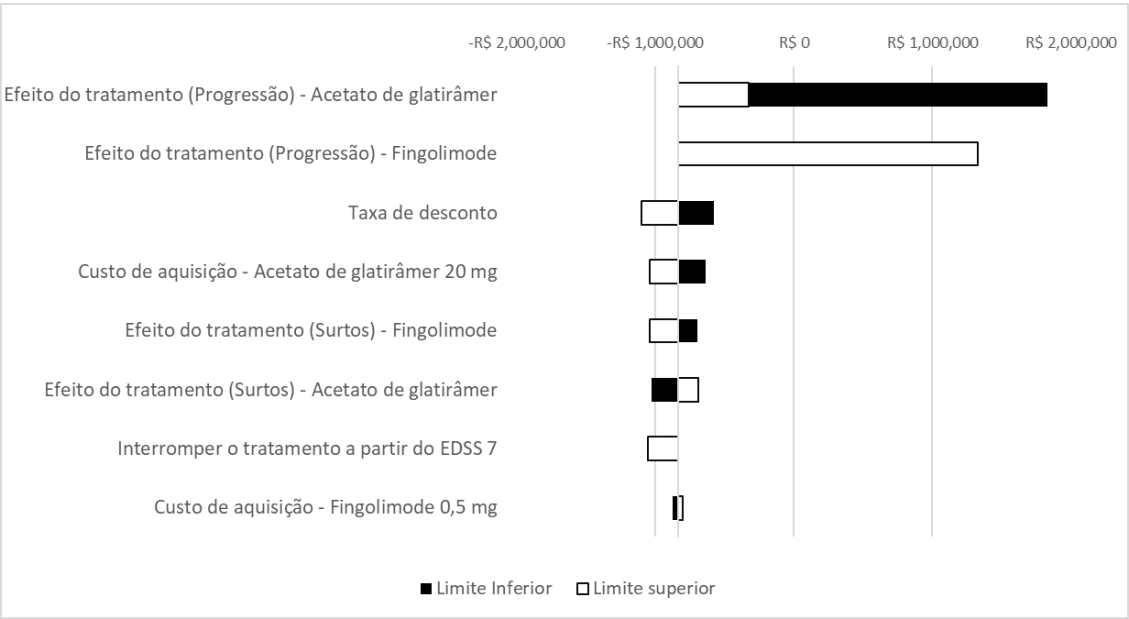
Fonte: Elaboração própria.

Figura 29. Diagrama de tornado – vs. betainterferonas 1b 300 mcg.



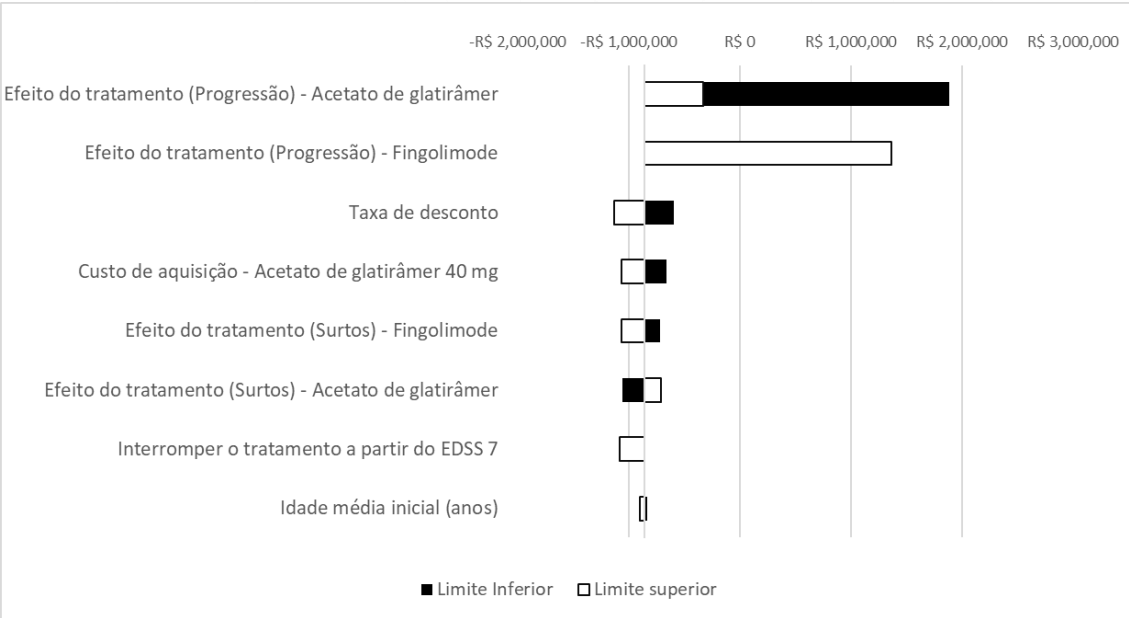
Fonte: Elaboração própria.

Figura 30. Diagrama de tornado – vs. acetato de glatirâmer 20 mg.



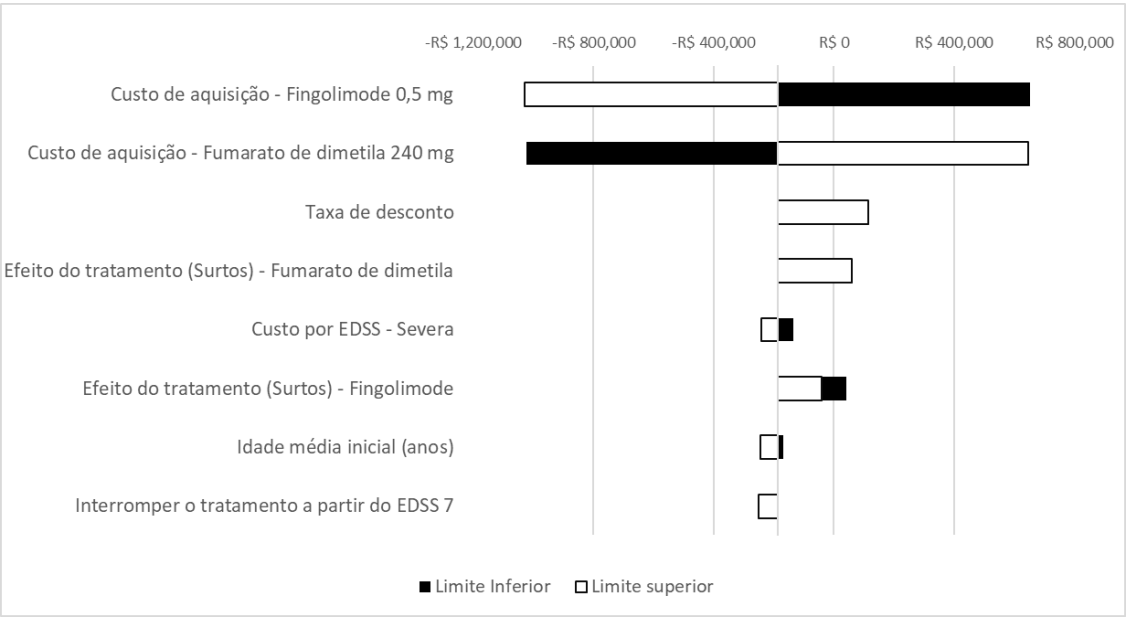
Fonte: Elaboração própria.

Figura 31. Diagrama de tornado – vs. acetato de glatirâmer 40 mg.



Fonte: Elaboração própria.

Figura 32. Diagrama de tornado – vs. fumarato de dimetila.



Fonte: Elaboração própria.

Figura 33. Diagrama de tornado – vs. teriflunomida.



Fonte: Elaboração própria.

Para as betainterferonas 1a não houve alteração significativa nos resultados da análise conforme as variações propostas para os parâmetros avaliados.

Já para a betainterferona 1b 300 mcg, ao se utilizar o limite inferior do intervalo de confiança da RR para a taxa anualizada de surtos da betainterferona vs. placebo, houve uma equiparação do desfecho AVAQ entre cloridrato de fingolimode e o comparador, o que levou a uma explosão da RCUI incremental, conforme observado na Figura 29. Ainda assim, o custo de tratamento com cloridrato de fingolimode permaneceu inferior ao deste comparador.

Na comparação com acetato de glatirâmer 20 e 40 mg, a RR relacionada a progressão da doença, tanto para cloridrato de fingolimode vs. placebo, quanto para acetato de glatirâmer vs. placebo, levou a uma alteração no cenário de dominância visto no cenário base da análise. Quando se utilizou o limite inferior da RR para progressão de acetato de glatirâmer ou o limite superior da RR de cloridrato de fingolimode vs. placebo, houve uma inversão no desfecho de AVAQ, porém, com a manutenção do menor custo de tratamento de cloridrato de fingolimode em relação ao comparador.

Já na comparação com fumarato de dimetila, o custo de aquisição de medicamentos, tanto de cloridrato de fingolimode, quanto do comparador, foi o principal parâmetro de impacto no resultado da análise. Isso se explica, pela pequena diferença de custo de tratamento observado entre ambos os comparadores, o que torna o custo de aquisição o principal parâmetro de impacto desta comparação.

Finalmente, em relação a comparação com a teriflunomida, a taxa de desconto, ao ser levada ao seu limite superior (10%), levou a um aumento da RCUI observada no cenário base. No entanto, o valor permaneceu inferior ao limiar de custo-efetividade de três vezes o PIB per capita nacional. É importante ressaltar que a variação da RR em relação a progressão da doença chegou a tornar a cloridrato de fingolimode uma tecnologia dominante quando observados os extremos dos intervalos de confiança destes parâmetros.

6.4.3 Análise de sensibilidade probabilística

A Tabela 58 apresenta a distribuição das iterações da análise de sensibilidade probabilística pelos quadrantes do plano de custo-efetividade.

Tabela 58. Distribuição por quadrante do plano de custo-efetividade (cloridrato de fingolimode vs. ...).

Quadrante	IFN-22	IFN-30	IFN-44	IFN-300	GLA-20	GLA-40	FMT	TRF
I (maior custo e maior efetividade)	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	16,9%	66,9%
II (maior custo e menor efetividade)	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	39,3%	28,6%
III (menor custo e menor efetividade)	9,5%	10,5%	10,5%	24,6%	32,5%	32,4%	12,8%	0,0%
IV (menor custo e maior efetividade)	90,5%	89,5%	89,5%	75,4%	67,5%	67,6%	31,0%	4,5%
Iterações abaixo do limiar de custo-efetividade (~ R\$ 150 mil)	90,5%	89,5%	89,5%	75,4%	67,5%	67,%	44,5%	58,7%

Fonte: Elaboração própria. IFN: betainterferonas; GLA: acetato de glatirâmer; FMT: fumarato de dimetila; TRF: teriflunomida.

Os resultados apresentados na Tabela 58 foram coerentes com aqueles vistos no cenário base. Além disso, cloridrato de fingolimode apresentou probabilidade de ser custo-efetivo superior a 58% em relação a todos os comparadores, exceto fumarato de dimetila, onde a probabilidade foi de aproximadamente 45%.

CONFIDENCIAL

7 Impacto orçamentário

7.1 Objetivo

A análise de impacto orçamentário é uma parte essencial da avaliação econômica de uma tecnologia. A finalidade da análise é estimar as consequências financeiras da adoção e difusão de uma nova intervenção dentro de um contexto de saúde específico. A análise permite prever como uma mudança no cenário de medicamentos, procedimentos e outras intervenções usadas para tratar uma determinada condição de saúde terá impacto sobre o orçamento reservado para este fim.

O presente modelo de impacto orçamentário foi desenvolvido com o intuito de estimar o impacto financeiro da incorporação de cloridrato de fingolimode em primeira linha de tratamento, em troca entre os medicamentos de primeira linha ou *naïves*, sob a perspectiva do SUS.

Para isso foi elaborado um modelo de impacto orçamentário no Microsoft Office Excel® (Microsoft Corporation, Redmond, WA, EUA), seguindo as premissas das Diretrizes Metodológicas de Análise de Impacto Orçamentário do Ministério da Saúde. (133)

7.2 Métodos

7.2.1 Perspectiva

Foi adotada a perspectiva do SUS como fonte pagadora de serviços de saúde.

7.2.2 Intervenção e comparadores

Assim como na análise de custo-efetividade, a intervenção adotada neste estudo foi o cloridrato de fingolimode. Os comparadores adotados foram as betainterferonas 1a e 1b, acetato de glatirâmer, fumarato de dimetila e teriflunomida.

7.2.3 Horizonte temporal

Foi considerado um horizonte temporal de cinco anos, conforme as recomendações das Diretrizes Metodológicas de Análise de Impacto Orçamentário do Ministério da Saúde. (133)

7.2.4 Definição da população de interesse

A definição da população de interesse foi estimada por demanda aferida. Para isso recorreu-se a base de dados do DATASUS, de onde foram extraídos os números de pacientes iniciando o tratamento com cada uma das alternativas de tratamento avaliadas nesta submissão. O período avaliado foi de 2018 a 2023 (Tabela 59).

Tabela 59. Pacientes iniciando o tratamento (2018-2023).

Medicamentos	2018	2019	2020	2021	2022	2023
IFN-22 mcg	278	219	140	174	124	91
IFN-30 mcg	639	528	296	227	196	139
IFN-44 mcg	967	769	515	447	326	266
IFN-300 mcg	128	74	59	53	53	30
GLA-20 mg	1.154	825	71	6	9	5
GLA-40 mg	0	279	3.401	917	590	408
FMT	0	2.096	1.795	1.801	1.594	1.227
TRF	7	866	468	456	385	334
Total	3.173	5.656	6.745	4.081	3.277	2.500

Fonte: Elaboração própria. IFN: betainterferonas; GLA: acetato de glatirâmer; FMT: fumarato de dimetila; TRF: teriflunomida.

A partir dos dados históricos pode ser notado um padrão de redução global do número de pacientes iniciando o tratamento (sejam *naïve* ou switch entre classes terapêuticas) com alternativas terapêuticas em primeira linha para doença de atividade baixa ou moderada, com maior impacto nas alternativas mais consolidadas, como as betainterferona e o acetato de

glatirâmer. Além disso, como observado na Tabela 46, nota-se uma grande frequência de pacientes que migram diretamente para alternativas de tratamento mais eficazes como o cloridrato de fingolimode e o natalizumabe. Além disso, após a incorporação de natalizumabe para doença de alta atividade, em 2020, nota-se um padrão de crescimento acelerado do número de pacientes *naïve* iniciando o tratamento com esta alternativa terapêutica, com o número de novos pacientes duplicando entre 2020 e 2021. Assim, pode-se conjecturar que há uma necessidade médica não atendida para pacientes com doença de atividade leve a moderada que buscam alternativas mais eficazes, em primeira linha, do que aquelas atualmente disponíveis no SUS.

Neste contexto, nota-se que uma projeção linear, tendo como variável independente a população brasileira total projetada pelo IBGE, como usualmente feito em submissões à CONITEC, levaria rapidamente a população de pacientes iniciando o tratamento com as betainterferona a zero, o que não aparenta ser plausível dentro do contexto do SUS. Assim, a projeção da população elegível para o período de interesse, entre 2025 e 2029, se deu de duas maneiras distintas: para as betainterferona, adotou-se uma projeção baseada na taxa de crescimento anual composta (Equação 2), considerando-se os anos entre 2023 e 2020 (ano mais recente vs. ano em que houve uma alteração significativa no PCDT com a criação da primeira linha para pacientes com EMRR de alta atividade). Já para os demais comparadores, adotou-se uma projeção linear tradicional, tendo como variável independente a projeção da população total brasileira pelo IBGE.

A Tabela 60 apresenta as taxas de crescimento anual compostas utilizadas para a projeção dos pacientes iniciando o tratamento com as betainterferonas.

Equação 2. Taxa de crescimento anual composta.

$$Taxa = \frac{Pacientes\ em\ 2023^{\frac{1}{(2023-2020+1)}}}{Pacientes\ em\ 2020}$$

Tabela 60. Taxa de crescimento anual composta por betainterferona.

Medicamentos	Taxa
IFN-22 mcg	-10,2%

IFN-30 mcg	-17,2%
IFN-44 mcg	-15,2%
IFN-300 mcg	-15,6%

Fonte: Elaboração própria. IFN: betainterferonas.

Assim, com base nos dados históricos e utilizando a metodologia descrita projetou-se a população elegível a iniciar o tratamento com cloridrato de fingolimode em primeira linha, conforme apresentado na Tabela 61.

Tabela 61. Projeção da população elegível para o cenário base da análise de impacto orçamentário.

Medicamentos	2025	2026	2027	2028	2029
IFN-22 mcg	82	73	66	59	53
IFN-30 mcg	115	95	79	65	54
IFN-44 mcg	226	191	162	137	116
IFN-300 mcg	25	21	18	15	13
GLA-20 mg	0	0	0	0	0
GLA-40 mg	1.011	1.031	1.051	1.069	1.087
FMT	1.885	2.005	2.120	2.230	2.335
TRF	443	449	455	460	465
Total	3.786	3.866	3.950	4.036	4.123

Fonte: Elaboração própria. IFN: betainterferonas; GLA: acetato de glatirâmer; FMT: fumarato de dimetila; TRF: teriflunomida.

Desta forma, estima-se uma população elegível ao tratamento com cloridrato de fingolimode que varia de 3.786 pacientes, no primeiro ano após a incorporação, podendo chegar a 4.123 pacientes no quinto ano.

7.2.5 Participação de mercado

A participação de mercado dos comparadores no cenário de referência foi estimada a partir do número de pacientes iniciando o tratamento, conforme a Tabela 61.

A participação de mercado, em porcentual para medicamentos em primeira linha, pode ser vista na Tabela 62.

Tabela 62. Participação de mercado – Cenário referência (sem cloridrato de fingolimode em 1ª linha).

Medicamentos	2025	2026	2027	2028	2029
Cloridrato de fingolimode	0%	0%	0%	0%	0%
IFN-22 mcg	1,9%	1,7%	1,5%	1,3%	1,1%
IFN-30 mcg	2,5%	2,0%	1,6%	1,3%	1,1%
IFN-44 mcg	4,9%	4,1%	3,4%	2,8%	2,3%
IFN-300 mcg	0,6%	0,5%	0,4%	0,3%	0,3%
GLA-20 mg	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
GLA-40 mg	26,7%	26,6%	26,5%	26,4%	26,2%
FMT	51,9%	53,7%	55,3%	56,6%	57,8%
TRF	11,6%	11,5%	11,4%	11,3%	11,2%

Fonte: Elaboração própria. IFN: betainterferonas; GLA: acetato de glatirâmer; FMT: fumarato de dimetila; TRF: teriflunomida.

Para a determinação do ganho de mercado de cloridrato de fingolimode após a sua incorporação, recorreu-se a progressão de mercado do fumarato de dimetila nos cinco anos seguintes a sua incorporação no SUS. O medicamento foi considerado como uma boa aproximação para o ganho de mercado de cloridrato de fingolimode pelo fato de também ser uma medicação oral e ter sido recentemente incorporado ao SUS. É importante ressaltar, no entanto, que se trata de uma premissa de participação de mercado conservadora, uma vez que, houve um ganho acelerado de mercado do fumarato de dimetila nos dois primeiros anos após a incorporação do medicamento no SUS (aumentos sucessivos de 50% em relação ao ano

anterior). No entanto, com a chegada do medicamento genérico, em 2022, houve uma redução significativa na velocidade de ganho de mercado apresentado pelo medicamento, efeito, este, que não se espera observar com cloridrato de fingolimode. Assim, a projeção de mercado proposta para cloridrato de fingolimode segue a tendência de ganho acelerado de mercado (50% em relação ao ano anterior) do ano 3 ao 5, como ocorrido com o fumarato de dimetila. Cabe ressaltar que variações de ganho de mercado foram propostas em análise de cenário.

Considerou-se, ainda, que cloridrato de fingolimode retiraria mercado das demais opções terapêuticas de forma proporcional.

Assim, a projeção da distribuição de mercado após a incorporação de cloridrato de fingolimode em 1ª linha de tratamento da EMRR pode ser vista na Tabela 63.

Tabela 63. Participação de mercado – Cenário projetado (com cloridrato de fingolimode em 1ª linha).

Medicamentos	2025	2026	2027	2028	2029
Cloridrato de fingolimode	12,4%	20,0%	30,0%	45,0%	67,5%
IFN-22 mcg	1,7%	1,3%	1,0%	0,7%	0,4%
IFN-30 mcg	2,2%	1,6%	1,1%	0,7%	0,3%
IFN-44 mcg	4,3%	3,3%	2,4%	1,6%	0,8%
IFN-300 mcg	0,5%	0,4%	0,3%	0,2%	0,1%
GLA-20 mg	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
GLA-40 mg	23,4%	21,3%	18,5%	14,5%	8,5%
FMT	45,4%	42,9%	38,7%	31,2%	18,8%
TRF	10,2%	9,2%	8,0%	6,2%	3,6%

Fonte: Elaboração própria. IFN: betainterferonas; GLA: acetato de glatirâmer; FMT: fumarato de dimetila; TRF: teriflunomida.

7.2.6 Custos

Os custos utilizados no modelo foram extraídos do modelo de custo-efetividade, sem desconto a valor presente. Desta forma, consideram todos os custos relacionados ao tratamento, bem como, os benefícios relacionados a ele. A composição dos custos já foi detalhada na Seção 6.2.10.

A Tabela 64 apresenta os custos por ano de acompanhamento do paciente por comparador.

Tabela 64. Custos de tratamento por comparador e ano de tratamento (em R\$).

Medicamentos	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Cloridrato de fingolimode	R\$ 5.886	R\$ 6.004	R\$ 6.158	R\$ 6.340	R\$ 6.543
IFN-22 mcg	R\$ 30.868	R\$ 30.637	R\$ 30.326	R\$ 29.944	R\$ 29.501
IFN-30 mcg	R\$ 20.285	R\$ 20.223	R\$ 20.144	R\$ 20.045	R\$ 19.925
IFN-44 mcg	R\$ 34.331	R\$ 34.044	R\$ 33.657	R\$ 33.183	R\$ 32.633
IFN-300 mcg	R\$ 20.841	R\$ 20.766	R\$ 20.674	R\$ 20.563	R\$ 20.433
GLA-20 mg	R\$ 20.748	R\$ 20.674	R\$ 20.583	R\$ 20.474	R\$ 20.347
GLA-40 mg	R\$ 21.178	R\$ 21.098	R\$ 21.000	R\$ 20.882	R\$ 20.744
FMT	R\$ 5.851	R\$ 5.978	R\$ 6.122	R\$ 6.293	R\$ 6.483
TRF	R\$ 3.521	R\$ 3.689	R\$ 3.913	R\$ 4.180	R\$ 4.480

Fonte: Elaboração própria. IFN: betainterferonas; GLA: acetato de glatirâmer; FMT: fumarato de dimetila; TRF: teriflunomida.

7.2.7 Análise de sensibilidade

Análises de cenário foram realizadas para avaliar a sensibilidade do impacto orçamentário em relação a parâmetros chave da análise.

Os seguintes parâmetros foram avaliados:

- **Participação de mercado:** foram propostos dois cenários de menor e maior participação de mercado, conforme a Tabela 65.

A influência dos parâmetros foi avaliada sobre o impacto incremental acumulado em 5 anos.

Tabela 65. Cenários de participação de mercado de cloridrato de fingolimode no SUS.

	2025	2026	2027	2028	2029
Menor participação	10%	20%	30%	40%	50%
Maior participação	20%	35%	50%	65%	80%

Fonte: Elaboração própria.

7.3 Resumo das principais características do modelo

A Tabela 66 apresenta resumidamente as principais características do modelo de impacto orçamentário.

Tabela 66. Resumo das principais características do modelo.

Característica	Observações
População de interesse	Pacientes com EMRR em primeira linha de tratamento, em troca entre os medicamentos de primeira linha ou <i>naïves</i>
Perspectiva	SUS como fonte pagadora de serviços de saúde
Intervenção e comparador	• Intervenção: Cloridrato de fingolimode • Comparador: ○ Betainterferona 1a (22, 30 e 44 mcg) ○ Betainterferona 1b (300 mcg) ○ Acetato de glatirâmer ○ Fumarato de dimetila ○ Teriflunomida
Horizonte temporal	Cinco anos
Estimativa de custos	Os custos foram extraídos diretamente do modelo econômico. Assim, considerou-se, além do custo de medicamentos, os custos relacionados ao manejo da doença
Análise de sensibilidade	Baseada em cenários

Fonte: Elaboração própria.

7.4 Resultados

7.4.1 Cenário base

A Tabela 67 apresenta o impacto orçamentário da incorporação de cloridrato de fingolimode a 1ª linha de tratamento da EMRR no SUS, conforme os parâmetros expostos nas seções anteriores.

Tabela 67. Resultado da análise de impacto orçamentário (em R\$).

Cenário	2025	2026	2027	2028	2029	Total
Referência	46.356.428	90.759.661	134.985.190	179.587.144	224.684.459	676.372.882
Projetado	43.427.042	84.946.788	124.405.485	161.112.437	193.890.627	607.782.379
Incremental	-2.929.386	-5.812.873	-10.579.704	-18.474.708	-30.793.833	-68.590.503

Fonte: Elaboração própria.

A análise de impacto orçamentário, no cenário base, resultou em uma economia de recursos de aproximadamente R\$ 3 milhões no primeiro ano após a incorporação, chegando a R\$ 31 milhões no quinto ano. A economia total gerada em 5 anos foi de aproximadamente R\$ 69 milhões.

7.4.2 Análise de cenários

A análise de cenário considerou a variação de parâmetros conforme proposto na Seção 7.2.7.

A Tabela 68 apresenta o impacto orçamentário incremental, acumulado em 5 anos, para os limites inferior e superior de cada parâmetro avaliado.

Tabela 68. Análise de cenários – Impacto incremental acumulado em 5 anos.

Cenário	Limite inferior	Limite superior
Participação de mercado (Tabela 65)	-60.203.545	-114.310.857

Fonte: Elaboração própria.

Considerando os cenários propostos, a economia gerada pela incorporação de cloridrato de fingolimode em 1ª linha pode variar entre R\$ 60 e R\$ 114 milhões acumulados em 5 anos. É importante ressaltar que, quanto maior o número de pacientes tratados com o medicamento, maior economia de recursos será proporcionada ao SUS.

PROCON
FARMACIA

8 Considerações finais

Foi conduzida uma revisão sistemática da literatura com o objetivo de avaliar eficácia, segurança e adesão do cloridrato de fingolimode como primeira linha para pacientes com EMRR em troca entre os medicamentos de primeira linha ou *naïves*. Ao final da seleção foram incluídas 18 publicações que avaliaram a eficácia e segurança, sendo cinco ECRs, sete análises *post hoc*, uma RSMA, oito estudos observacionais, além de um ECR e três estudos observacionais que avaliaram a adesão aos medicamentos. (89–111)

Cabe salientar que o cloridrato de fingolimode é recomendado pelo PCDT da EM como segunda linha de tratamento, após resposta subótima aos medicamentos de primeira linha, contudo os resultados incluídos nessa revisão suportam o uso de cloridrato de fingolimode como primeira linha de tratamento, tanto para os pacientes *naïves* como os que estão em troca entre os medicamentos de primeira linha.

Três ECRs e cinco análises *post hoc* avaliaram o cloridrato de fingolimode na população de pacientes *naïves* ou tratados previamente com algum MMCD de primeira linha, em comparação com interferon beta-1a e glatirâmer e apontaram superioridade do cloridrato de fingolimode. Em Cohen *et al.*, 2011 (90) a redução na ARR foi significativa no grupo que utilizou cloridrato de fingolimode (ARR: 0,16) na comparação com interferon beta-1a (0,33; p-valor < 0,001) na população geral do estudo, quando se analisou as subpopulações de pacientes *naïves* e previamente tratados com um MMCD o grupo que utilizou cloridrato de fingolimode também apresentou a menor ARR. Em Cree *et al.*, 2018 (95) a redução na taxa de ARR foi de 30% com o uso do cloridrato de fingolimode, quando comparado com MMCD injetável (interferon beta e glatirâmer). Os resultados da RSMA também apontaram redução significativa na ARR em 12 meses para o cloridrato de fingolimode na comparação com interferon beta, teriflunomida e glatirâmer. (89)

Quando se analisou as subpopulações de pacientes em troca entre os MMCD de primeira linha, os resultados da ARR também foram melhores para o grupo do cloridrato de fingolimode. Pacientes previamente tratados com interferon beta-1a que trocaram para o cloridrato de fingolimode apresentaram reduções significativas em diferentes momentos de análise, com reduções de 58% (p-valor < 0,0001) e 30% (p-valor= 0,049), na comparação com os pacientes que permaneceram em uso de interferon beta-1a. No estudo de Prosperini *et al.*, 2018, na subpopulação de pacientes que trocou de MMCD injetável, cloridrato de fingolimode foi

superior significativamente em comparação ao fumarato de dimetila na proporção de pacientes com redução do risco de surto (HR: 0,52; p-valor = 0,028. De fato, observa-se aqui a importante diminuição da ARR nos pacientes após a troca para cloridrato de fingolimode. No estudo de Diem., *et al*, 2020 o tempo até o primeiro surto nos pacientes previamente tratados com MMCD injetável de primeira linha foi significativamente maior no grupo que trocou para cloridrato de fingolimode na comparação com o grupo que utilizou fumarato de dimetila (p-valor < 0,001). (91,94,96,99,106)

Outro desfecho importante em que cloridrato de fingolimode apresentou resultados significativos (p-valor < 0,005) foi na proporção de pacientes sem novas lesões ou aumento das lesões na RM em T₂ na população que fez troca de MMCD injetável para cloridrato de fingolimode comparados com os que permaneceram com MMCD injetável. Esse resultado foi corroborado por dados de outros estudos que avaliaram a mesma população, inclusive na avaliação em longo prazo. (91,92)

Em relação a incapacidade, desfecho que impacta de forma negativa por debilitar progressivamente os pacientes com EM, os dados da RSMA apontaram redução da incapacidade em 12 meses maior no grupo que utilizou cloridrato de fingolimode na comparação com interferon beta-1a e 1b, glatirâmer e teriflunomida. (89) Na comparação com fumarato de dimetila, o grupo do cloridrato de fingolimode apresentou um menor número de pacientes com progressão no EDSS. O mesmo foi observado na comparação de cloridrato de fingolimode com MMCD injetável, em que a progressão da incapacidade ocorreu em maior proporção no grupo do interferon beta e glatirâmer (8,6% *versus* 14,8%, respectivamente). Ressalta-se que esses resultados são provenientes de pacientes em primeira linha de tratamento, em uso do primeiro MMCD. (100,101) Dados provenientes de pacientes que trocaram de MMCD injetável para cloridrato de fingolimode ou para interferon beta-1a apontam maior proporção de pacientes no grupo do cloridrato de fingolimode alcançando o status NEDA-3, ou seja, ausência de surtos, progressão da incapacidade e de novas lesões na RM. (103,106)

Além dos resultados positivos de eficácia do cloridrato de fingolimode na população de interesse, os resultados dos estudos de adesão também apontaram melhores desfechos para o cloridrato de fingolimode. Em Agashivala *et al.*, 2013 os pacientes *naïves* de MMCD no grupo do cloridrato de fingolimode apresentaram maior PDC e MPR em relação aos MMCD injetáveis, interferon beta-1a, interferon beta-1b e glatirâmer. A persistência também foi maior no grupo que utilizou cloridrato de fingolimode. (110) Na comparação de cloridrato de fingolimode com

MMCD orais, com pacientes em primeira linha de tratamento, cloridrato de fingolimode apresentou a maior taxa de persistência (68%) e o fumarato de dimetila a menor (44%), com taxa de persistência significativamente maior para o cloridrato de fingolimode (p -valor $< 0,001$). Corroborando com esses achados, a adesão em 12 meses foi maior para cloridrato de fingolimode 59% e menor para fumarato de dimetila (40%). Quando se avaliou a troca do MMCD em uso para um de alto custo, fumarato de dimetila apresentou a maior proporção de pacientes com mudança, cloridrato de fingolimode e teriflunomida apresentaram proporções semelhantes. O tempo até a troca de cloridrato de fingolimode para natalizumabe ou cladribina também foi maior com o uso do cloridrato de fingolimode, em relação ao fumarato de dimetila e a teriflunomida. (111)

No ECR que avaliou a adesão, a taxa de retenção foi significativamente maior com o uso do cloridrato de fingolimode (81,3%) em comparação com MMCD injetável (29,2%; p -valor $< 0,0001$), com duração de exposição média ao cloridrato de fingolimode de quase o dobro de dias. Ao final de 48 semanas, a descontinuação foi de 9,5% no grupo do cloridrato de fingolimode e de 90,5% no grupo dos MMCD injetáveis. Vale destacar que os pacientes reportaram que os principais motivos para a descontinuação do MMCD injetável foram a via de administração e os EAs. E, ainda, dos 257 pacientes que descontinuaram o MMCD injetável, 255 trocaram para cloridrato de fingolimode. (95)

Quanto aos resultados de segurança, cloridrato de fingolimode apresentou perfil aceitável de segurança, com menor risco de EAs graves de acordo com os dados da RSMA em relação aos comparadores. Na análise de extensão de quatro anos e meio, o EA mais frequente no grupo do cloridrato de fingolimode foi nasofaringite, linfopenia e cefaleia. (89,92)

Frente aos resultados clínicos apresentados e aos problemas decorrentes da falta de adesão dos pacientes com EM aos tratamentos disponíveis, seja pela via de administração, por questões relacionadas aos EAs ou as múltiplas doses diárias (7–9), cloridrato de fingolimode, um MMCD oral com administração única ao dia, se mostrou uma terapia eficaz, segura e com boa adesão, que pode ser empregada para beneficiar em longo prazo os pacientes com EM já na primeira linha de tratamento, diminuindo os impactos negativos da doença.

Estes achados são observados, também, a partir da avaliação econômica, onde cloridrato de fingolimode foi capaz de aumentar a sobrevida com qualidade dos pacientes em relação a todos os comparadores, exceto fumarato de dimetila, onde houve equivalência entre os tratamentos. Além disso, o medicamento reduziu de maneira significativa o número de surtos de EM na

comparação com as demais alternativas de tratamento. Cloridrato de fingolimode apresentou, também, menor custo de tratamento quando comparado as betainterferonas e acetato de glatirâmer. Na comparação com fumarato de dimetila, o medicamento apresentou custo ligeiramente superior (aproximadamente R\$ 1,7 mil). Já na comparação com teriflunomida, cloridrato de fingolimode apresentou RCU de aproximadamente R\$ 89 mil por AVAQ ganho, o que pode ser considerado custo-efetivo frente ao limiar de três vezes o PIB per capita nacional (aproximadamente R\$ 150 mil) proposto pelo Ministério da Saúde para doenças raras. Na avaliação de impacto orçamentário, a incorporação de cloridrato de fingolimode resultou em uma economia de aproximadamente R\$ 69 milhões acumulados em 5 anos.

Assim, visando reduzir as limitações do tratamento da EM, cloridrato de fingolimode se apresenta como uma opção para o tratamento de primeira linha dos pacientes com EMRR *naïves* ou em troca entre os medicamentos de primeira linha no âmbito do SUS.



9 Referências bibliográficas

1. Gajofatto A, Benedetti MD. Treatment strategies for multiple sclerosis: When to start, when to change, when to stop? *World J Clin Cases*. 2015;3(7):545.
2. Goldenberg MM. Multiple sclerosis review. *Pharmacol Ther*. 2012;37(3):175–84.
3. Calabresi PA. Diagnosis and management of multiple sclerosis. *Am Fam Physician*. 2004;70(10):1935–44.
4. Battaglia MA, Bezzini D, Cecchini I, Cordioli C, Fiorentino F, Manacorda T, et al. Patients with multiple sclerosis: a burden and cost of illness study. *J Neurol*. 23 de setembro de 2022;269(9):5127–35.
5. Klineova S, Lublin FD. Clinical Course of Multiple Sclerosis. *Cold Spring Harb Perspect Med*. setembro de 2018;8(9):a028928.
6. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Atenção Especializada à Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. PORTARIA CONJUNTA Nº 1, DE 07 DE JANEIRO DE 2022. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Esclerose Múltipla. 2022. p. 1–91.
7. Nicholas JA, Edwards NC, Edwards RA, Dellarole A, Grosso M, Phillips AL. Real-world adherence to, and persistence with, once- and twice-daily oral disease-modifying drugs in patients with multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Neurol*. 16 de dezembro de 2020;20(1):281.
8. Johnson KM, Zhou H, Lin F, Ko JJ, Herrera V. Real-World Adherence and Persistence to Oral Disease-Modifying Therapies in Multiple Sclerosis Patients Over 1 Year. *J Manag Care Spec Pharm*. agosto de 2017;23(8):844–52.
9. Sejbaek T, Nybo M, Petersen T, Illes Z. Real-life persistence and tolerability with dimethyl fumarate. *Mult Scler Relat Disord*. agosto de 2018;24:42–6.
10. Menzin J, Caon C, Nichols C, White LA, Friedman M. Narrative review of the literature on adherence to disease-modifying therapies among patients with multiple sclerosis. *J Manag Care Pharm*. 2013;19(Suppl. 1):S24–41.
11. Aungst A, Casady L, Dixon C, Maldonado J, Moreo N, Pearsall L, et al. Assessing Barriers to Adherence with the Use of Dimethyl Fumarate in Multiple Sclerosis. *Clin Drug Investig*. 10 de janeiro de 2020;40(1):73–81.
12. Schauf M, Chinthapatla H, Dimri S, Li E, Hartung DM. Economic burden of multiple sclerosis in the United States: A systematic literature review. *J Manag Care Spec Pharm*. 2023;29(12):1354–68.

13. Milo R, Kahana E. Multiple sclerosis: Geoepidemiology, genetics and the environment. *Autoimmun Rev.* 2010;9(5):A387–94.
14. Olsson T, Barcellos LF, Alfredsson L. Interactions between genetic, lifestyle and environmental risk factors for multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol.* 2016;13(1):26–36.
15. Federação Internacional de Esclerose Múltipla. Atlas da EM 3ª edição. 2020. p. 1–36.
16. The Multiple Sclerosis International Federation (MSIF). The Multiple Sclerosis International Federation Atlas of MS - 3ª edição [Internet]. 2020 [citado 7 de maio de 2024]. Available at: <https://www.atlasofms.org/map/global/epidemiology/number-of-people-with-ms>
17. da Gama Pereira ABCN, Sampaio Lacativa MC, da Costa Pereira FFC, Papais Alvarenga RM. Prevalence of multiple sclerosis in Brazil: A systematic review. *Mult Scler Relat Disord.* novembro de 2015;4(6):572–9.
18. Galea I, Ward-Abel N, Heesen C. Relapse in multiple sclerosis. *BMJ.* 14 de abril de 2015;350(apr14 8):h1765–h1765.
19. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sørensen PS, Thompson AJ, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis. *Neurology.* 15 de julho de 2014;83(3):278–86.
20. Travers BS, Tsang BK-T, Barton JL. Multiple sclerosis: Diagnosis, disease-modifying therapy and prognosis. *Aust J Gen Pract.* 1 de abril de 2022;51(4):199–206.
21. Qian Z, Li Y, Guan Z, Guo P, Zheng K, Du Y, et al. Global, regional, and national burden of multiple sclerosis from 1990 to 2019: Findings of global burden of disease study 2019. *Front Public Heal.* 2023;11.
22. Bianco J, Damasceno A, Becker J, Casarin F, Carlos N, Martins T de C, et al. Prevalência da esclerose múltipla em pacientes tratados com medicamentos modificadores do curso da doença utilizando dados do Sistema Único de Saúde brasileiro. *J bras econ saúde.* 2023;
23. Coelho VBCP, Salvador VL, Rodrigues FG, Wingester ELC. Análise dos aspectos epidemiológicos da Esclerose Múltipla no Brasil durante o período de 2012 a 2022. *Brazilian J Heal Rev.* 11 de novembro de 2023;6(6):27513–27.
24. Sandi D, Kokas Z, Biernacki T, Bencsik K, Klivényi P, Vécsei L. Proteomics in Multiple Sclerosis: The Perspective of the Clinician. *Int J Mol Sci.* 5 de maio de 2022;23(9):5162.
25. Haki M, Al-Biati HA, Al-Tameemi ZS, Ali IS, Al-Hussaniy HA. Review of multiple sclerosis: Epidemiology, etiology, pathophysiology, and treatment. *Med (United States).* 2024;103(8):E37297.
26. Gold R, Wolinsky JS. Pathophysiology of multiple sclerosis and the place of teriflunomide. *Acta Neurol Scand.* 2011;124(2):75–84.

27. Sá MJ. Physiopathology of symptoms and signs in multiple sclerosis. *Arq Neuropsiquiatr.* setembro de 2012;70(9):733–40.
28. Noseworthy J. Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* 2000;343(13):938–52.
29. Crayton H, Heyman RA, Rossman HS. A multimodal approach to managing the symptoms of multiple sclerosis. *Neurology.* 14 de dezembro de 2004;63(11_suppl_5).
30. Gelfand JM. Multiple sclerosis: Diagnosis, differential diagnosis, and clinical presentation. *Handb Clin Neurol.* 2014;122:269–90.
31. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol.* fevereiro de 2018;17(2):162–73.
32. McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung H, Lublin FD, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines from the international panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 26 de julho de 2001;50(1):121–7.
33. Colégio Brasileiro de Radiologia. Academia Brasileira de Neurologia. Esclerose Múltipla: Diagnóstico por Imagem. 2012. p. 22.
34. Jongen PJ. Health-Related Quality of Life in Patients with Multiple Sclerosis: Impact of Disease-Modifying Drugs. *CNS Drugs.* 2017;31(7):585–602.
35. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology.* 1983;33(11):1444–52.
36. The Lancet Neurology. Setting new standards in multiple sclerosis care and research. *Lancet Neurol.* outubro de 2012;11(10):835.
37. Brown JW, Coles A, Horakova D, Havrdova E, Izquierdo G, Prat A, et al. Association of Initial Disease-Modifying Therapy With Later Conversion to Secondary Progressive Multiple Sclerosis. *JAMA.* 15 de janeiro de 2019;321(2):175.
38. Robertson D, Moreo N. Disease-Modifying Therapies in Multiple Sclerosis: Overview and Treatment Considerations. *Fed Pract.* 2016;33(6):28–34.
39. Multiple Sclerosis Research Australia. Health Economic Impact of Multiple Sclerosis in Australia in 2017. 2017. 88 p.
40. Brandão P de MF, Lino TB, Oliveira RT de, Parra AV, Andrade PHM, Christofolletti G. Age, motor dysfunction and neuropsychiatric symptoms impact quality of life in multiple sclerosis. *Rev Bras Enferm.* 2022;75(6).
41. Owens GM. Economic burden of multiple sclerosis and the role of managed care organizations in multiple sclerosis management. *Am J Manag Care.* junho de 2016;22(6)

Suppl):s151-8.

42. Kobelt G. Costs and quality of life of patients with multiple sclerosis in Europe. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 18 de maio de 2006;77(8):918–26.
43. da Silva NL, Takemoto MLS, Damasceno A, Fragoso YD, Finkelsztejn A, Becker J, et al. Cost analysis of multiple sclerosis in Brazil: a cross-sectional multicenter study. *BMC Health Serv Res*. 24 de dezembro de 2016;16(1):102.
44. Kobelt G, Teich V, Cavalcanti M, Canzonieri AM. Burden and cost of multiple sclerosis in Brazil. *PLoS One*. 2019;14(1):e0208837.
45. Montalban X, Gold R, Thompson AJ, Otero-Romero S, Amato MP, Chandraratna D, et al.ECTRIMS/EAN guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2018;25(2):215–37.
46. Tabansky I, Messina MD, Bangeranye C, Goldstein J, Blitz-Shabbir KM, Machado S, et al. Advancing drug delivery systems for the treatment of multiple sclerosis. *Immunol Res*. 16 de dezembro de 2015;63(1–3):58–69.
47. Rae-Grant A, Day GS, Ann Marrie R, Rabinstein A, Cree BA, Gronseth GS, et al. .Practice guideline recommendations summary: Disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis. 2018;
48. Marques VD, Passos GR dos, Mendes MF, Callegaro D, Lana-Peixoto MA, Comini-Frota ER, et al. Brazilian Consensus for the Treatment of Multiple Sclerosis: Brazilian Academy of Neurology and Brazilian Committee on Treatment and Research in Multiple Sclerosis. *Arq Neuropsiquiatr*. agosto de 2018;76(8):539–54.
49. Yamout B, Al-Jumah M, Sahraian MA, Almalik Y, Khaburi J Al, Shalaby N, et al. Consensus recommendations for diagnosis and treatment of Multiple Sclerosis: 2023 revision of the MENACTRIMS guidelines. *Mult Scler Relat Disord*. março de 2024;83:105435.
50. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Especializada à Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos em Saúde.Especializada à Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos. Relatório de recomendação. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Esclerose Múltipla. 2024.
51. Reynolds MW, Stephen R, Seaman C, Rajagopalan K. Persistence and adherence to disease modifying drugs among patients with multiple sclerosis. *Curr Med Res Opin*. 1 de março de 2010;26(3):663–74.
52. Nicholas JA, Edwards NC, Edwards RA, Dellarole A, Manca L, Harlow DE, et al. Static and group-based trajectory analyses of factors associated with non-adherence in patients

- with multiple sclerosis newly-initiating once- or twice-daily oral disease-modifying therapy. *Mult Scler J - Exp Transl Clin*. 30 de abril de 2022;8(2):205521732211011.
53. Narapureddy B, Dubey D. Clinical evaluation of dimethyl fumarate for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: efficacy, safety, patient experience and adherence. *Patient Prefer Adherence*. outubro de 2019;Volume 13:1655–66.
54. Eriksson I, Cars T, Piehl F, Malmström RE, Wettermark B, von Euler M. Persistence with dimethyl fumarate in relapsing-remitting multiple sclerosis: a population-based cohort study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2018;74(2):219–26.
55. 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*. 20 de setembro de 2012;367(12):1098–107.
56. 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*. 20 de setembro de 2012;367(12):1087–97.
57. Vollmer B, Nair K V, Sillau SH, Corboy J, Vollmer T, Alvarez E. Comparison of fingolimod and dimethyl fumarate in the treatment of multiple sclerosis: Two-year experience. *Mult Scler J - Exp Transl Clin*. 17 de setembro de 2017;3(3):205521731772510.
58. Sadosky A, Kunal Srivastava, Anamika Arora, Aditi Kataria, Cappelleri, Andrew M Peterson. Impact of reducing dosing frequency on adherence to oral therapies: a literature review and meta-analysis. *Patient Prefer Adherence*. maio de 2013;419.
59. Utz KS, Hoog J, Wentrup A, Berg S, Lämmer A, Jainsch B, et al. Patient preferences for disease-modifying drugs in multiple sclerosis therapy: a choice-based conjoint analysis. *Ther Adv Neurol Disord*. 20 de novembro de 2014;7(6):263–75.
60. Kantor D, Johnson K, Vieira MC, Signorovitch J, Li N, Gao W, et al. Real-world persistence with fingolimod for the treatment of multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *J Neurol Sci*. 2018;388(April 2017):168–74.
61. Bourdin A, Schneider MP, Locatelli I, Schluep M, Bugnon O, Berger J. Longitudinal analysis of safety and medication adherence of patients in the Fingolimod patient support program: a real-world observational study. *Sci Rep*. 18 de fevereiro de 2021;11(1):4107.
62. Lapierre Y, O'Connor P, Devonshire V, Freedman MS, Kremenchutzky M, Yeung M, et al. Canadian Experience with Fingolimod: Adherence to Treatment and Monitoring. *Can J Neurol Sci / J Can des Sci Neurol*. 25 de março de 2016;43(2):278–83.
63. Zwibel HL, Smrtka J. Improving quality of life in multiple sclerosis: an unmet need. *Am J Manag Care*. 2011;17:139–45.

64. Montalban X, Comi G, O'Connor P, Gold S, de Vera A, Eckert B, et al. Oral fingolimod (FTY720) in relapsing multiple sclerosis: impact on health-related quality of life in a phase II study. *Mult Scler J*. 4 de novembro de 2011;17(11):1341–50.
65. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Consulta - Detalhe do Produto: CLORIDRATO DE FINGOLIMODE [Internet]. 2024 [citado 10 de maio de 2024]. Available at: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351865507201625/?substancia=25273>
66. Ministério da Saúde (Brasil). Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Registro Anvisa: Gilenya [Internet]. 2024 [citado 22 de maio de 2024]. Available at: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351190569201016/?substancia=25273>
67. U.S. Food and Drug Administration (FDA). GILENYA (fingolimod hydrochloride) [Bula]. 2010. p. 1–16.
68. European Medicines Agency (EMA). Gilenya: EPAR - Product Information. 2011. p. 1–74.
69. EMS S/A. Cloridrato de Fingolimode [BULA]. 2023. p. 30.
70. Chun J, Hartung H-P. Mechanism of Action of Oral Fingolimod (FTY720) in Multiple Sclerosis. *Clin Neuropharmacol*. março de 2010;33(2):91–101.
71. Scottish Medicines Consortium (SMC). fingolimod 0.5mg hard capsules (Gilenya®). 2015. p. 1–11.
72. Scottish Medicines Consortium (SMC). fingolimod 0.25mg, 0.5mg hard capsules (Gilenya®). 2019. p. 1–2.
73. Haute Autorité de Santé (HAS). COMMISSION DE LA TRANSPARENCE - GILENYA. 2021. p. 1–27.
74. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Fingolimod for the treatment of highly active relapsing – remitting multiple sclerosis. Technology Appraisal Guidance. 2012.
75. Rae-Grant A, Day GS, Marrie RA, Rabinstein A, Cree BA, Gronseth GS, et al. Practice guideline recommendations summary: Disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis. *Neurology*. 24 de abril de 2018;90(17):777–88.
76. Bio-Manguinhos. Bio-Manguinhos Betainterferona 1a (betainterferona 1a) [Bula]. 2021. p. 20.
77. Bayer S.A. Betaferon® (betainterferona 1b) [Bula]. 2022. p. 32.
78. Teva Farmacêutica Ltda. COPAXONE® (acetato de glatirâmer) [Bula]. 2024. p. 36.

79. Sanofi Medley Farmacêutica Ltda. AUBAGIO® (teriflunomida) [Bula]. 2023. p. 33.
80. Biogen Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda. TECFIDERA® (fumarato de dimetila) [Bula]. 2024. p. 35.
81. Ministério da Saúde (Brasil)., Ministério de Saúde (Brasil). Secretaria de Ciência-Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Esclerose Múltipla. 2022.
82. Ministério da Saúde (Brasil). Secretária da Ciência-Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos. Brasília: Ministério da Saúde; 2021. 122 p.
83. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017;j4008.
84. Higgins P, Savovic H, Page M, Sterne J. Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2) short version (CRIBSHEET). RoB 2.o Development Group. 2019. 72 p.
85. Wells GA, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. 2013;
86. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ*. outubro de 2016;i4919.
87. Tufanaru C, Munn Z, Aromataris, Campbell J, Hopp L. Chapter 3: Systematic reviews of effectiveness. In: *JBIManual for Evidence Synthesis*. 2020.
88. Moola S, Munn Z, Tufanaru C, Aromataris E, Sears K, Sfetcu R, et al. Chapter 3: Systematic reviews of effectiveness. In: Aromataris E MZ, organizador. *JBIManual for Evidence Synthesis*. 2020.
89. Gonzalez-Lorenzo M, Ridley B, Minozzi S, Del Giovane C, Peryer G, Piggott T, et al. Immunomodulators and immunosuppressants for relapsing-remitting multiple sclerosis: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 4 de janeiro de 2024;2024(1).
90. Cohen JA, Barkhof F, Comi G, Hartung H-P, Khatri BO, Montalban X, et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Eng J Med*. 2010;362(5):402–15.
91. Khatri B, Barkhof F, Comi G, Hartung H-P, Kappos L, Montalban X, et al. Comparison of fingolimod with interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised extension of the TRANSFORMS study. *Lancet Neurol*. junho de

2011;10(6):520–9.

92. Cohen JA, Khatri B, Barkhof F, Comi G, Hartung H, Montalban X, et al. Long-term (up to 4 . 5 years) treatment with fingolimod in multiple sclerosis : results from the extension of the randomised TRANSFORMS study. 2016;468–75.
93. Cohen JA, Barkhof F, Comi G, Izquierdo G, Khatri B, Montalban X, et al. Fingolimod versus intramuscular interferon in patient subgroups from TRANSFORMS. J Neurol. 30 de abril de 2013;260(8):2023–32.
94. Khatri BO, Pelletier J, Kappos L, Hartung H-P, Comi G, Barkhof F, et al. Effect of prior treatment status and reasons for discontinuation on the efficacy and safety of fingolimod vs. interferon β -1a intramuscular: Subgroup analyses of the Trial Assessing Injectable Interferon vs. Fingolimod Oral in Relapsing–Remitting Multiple. Mult Scler Relat Disord. maio de 2014;3(3):355–63.
95. Cree BAC, Arnold DL, Cascione M, Fox EJ, Williams IM, Meng X, et al. Phase IV study of retention on fingolimod versus injectable multiple sclerosis therapies: a randomized clinical trial. Ther Adv Neurol Disord. 20 de janeiro de 2018;11:175628641877433.
96. Hunter SF, Thomas FP, Cascione M, Williams IM, Meng X, Schofield L, et al. Switching to fingolimod in PREFERMS: Effect of treatment history and naïvety on clinical, MRI and treatment satisfaction outcomes☆. Mult Scler Relat Disord. 2020;45(May).
97. Fox E, Edwards K, Burch G, Wynn DR, LaGanke C, Crayton H, et al. Outcomes of switching directly to oral fingolimod from injectable therapies: Results of the randomized, open-label, multicenter, Evaluate Patient Outcomes (EPOC) study in relapsing multiple sclerosis. Mult Scler Relat Disord. setembro de 2014;3(5):607–19.
98. Masjedi S-S, Etemadifar M, Zadeh NM, Afzali M. Assessment of fingolimod versus dimethyl fumarate for the treatment of multiple sclerosis; a 24-month follow-up study. Am J Clin Exp Immunol. 2021;10(3):86–92.
99. Diem L, Daponte A, Findling O, Miclea A, Briner M, Salmen A, et al. Dimethyl fumarate vs fingolimod following different pretreatments. Neurol Neuroimmunol Neuroinflammation. março de 2020;7(2).
100. Pantazou V, Pot C, Du Pasquier R, Le Goff G, Théaudin M. First-ever treatment in multiple sclerosis. Rev Neurol (Paris). 2021;177(1–2):93–9.
101. von Wyl V, Benkert P, Moser A, Lorscheider J, Décard B, Hänni P, et al. Disability progression in relapse-free multiple sclerosis patients on fingolimod versus interferon-beta/glatiramer acetate. Mult Scler J. 28 de março de 2021;27(3):439–48.
102. Bergvall N, Makin C, Lahoz R, Agashivala N, Pradhan A, Capkun G, et al. Relapse Rates in

Patients with Multiple Sclerosis Switching from Interferon to Fingolimod or Glatiramer Acetate: A US Claims Database Study. Paul F, organizador. PLoS One. 6 de fevereiro de 2014;9(2):e88472.

103. D'Amico E, Patti F, Zanghì A, Lo Fermo S, Chisari CG, Zappia M. Lateral switch to IFN beta-1a 44 mcg may be effective as escalation switch to fingolimod in selected persons with relapsing remitting multiple sclerosis: a real-world setting experience. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 4 de maio de 2018;11(5):531–6.
104. Hou J, Kim N, Cai T, Dahal K, Weiner H, Chitnis T, et al. Comparison of Dimethyl Fumarate vs Fingolimod and Rituximab vs Natalizumab for Treatment of Multiple Sclerosis. *JAMA Netw Open*. 2021;4(11):E2134627.
105. Bosco-Lévy P, Debouverie M, Brochet B, Guillemin F, Louapre C, Maillart E, et al. Comparative effectiveness of dimethyl fumarate in multiple sclerosis. *Br J Clin Pharmacol*. 2022;88(3):1268–78.
106. Prosperini L, Lucchini M, Haggiag S, Bellantonio P, Bianco A, Buscarinu MC, et al. Fingolimod vs dimethyl fumarate in multiple sclerosis a real-world propensity score-matched study. *Neurology*. 2018;91(2):E153–61.
107. Chitnis T, Arnold DL, Banwell B, Brück W, Ghezzi A, Giovannoni G, et al. Trial of Fingolimod versus Interferon Beta-1a in Pediatric Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 13 de setembro de 2018;379(11):1017–27.
108. Deiva K, Huppke P, Banwell B, Chitnis T, Gärtner J, Krupp L, et al. Consistent control of disease activity with fingolimod versus IFN β -1a in paediatric-onset multiple sclerosis: further insights from PARADIG MS. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 29 de agosto de 2019;jnnp-2019-321124.
109. Arnold DL, Banwell B, Bar-Or A, Ghezzi A, Greenberg BM, Waubant E, et al. Effect of fingolimod on MRI outcomes in patients with paediatric-onset multiple sclerosis: results from the phase 3 PARADIG MS study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. maio de 2020;91(5):483–92.
110. Agashivala N, Wu N, Abouzaid S, Wu Y, Kim E, Boulanger L, et al. Compliance to fingolimod and other disease modifying treatments in multiple sclerosis patients, a retrospective cohort study. *BMC Neurol*. 2013;13.
111. L. A, S.S. G, A. A, K. H, van Wingerden J. AO - Araujo Svend S.; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4497-3616> LO <https://orcid.org/000.-0002-6863-9340> AO-G. Persistence, Adherence, and Switching to Higher-Cost Therapy in Patients with Multiple Sclerosis Initiating Oral Disease-Modifying Therapies: A Retrospective Real-

- World Study. *Neurol Ther.* 2022;11(4):1735–48.
112. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Ciência- Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e. Diretrizes Metodológicas - Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. 132 p.
 113. Husereau D, Drummond M, Augustovski F, de Bekker-Grob E, Briggs AH, Carswell C, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) 2022 Explanation and Elaboration: A Report of the ISPOR CHEERS II Good Practices Task Force. *Value Health.* janeiro de 2022;25(1):10–31.
 114. Soares BP. Rituximabe e o ocrelizumabe no tratamento da esclerose múltipla: Uma revisão sistemática. Centro Universitário de Brasília; 2018.
 115. Calabresi PA, Radue E-W, Goodin D, Jeffery D, Rammohan KW, Reder AT, et al. Safety and efficacy of fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (FREEDOMS II): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol.* 2014;13(6):545–56.
 116. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Fumarato de dimetila no tratamento da esclerose múltipla remitente recorrente após falha terapêutica com betainterferona ou glatirâmer: relatório de recomendação. Brasília: Ministério da Saúde; 2017. 62 p.
 117. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Fingolimode no tratamento da esclerose múltipla remitente recorrente após falha terapêutica com betainterferona ou glatirâmer: relatório de recomendação. Brasília; 2017.
 118. Finkelsztejn A, Cristovam RA, Moraes GS, Lopes MGSM, Silva AV da, Garcia MS, et al. Clinical features of multiple sclerosis in the south of Brazil: a partial analysis. *Arq Neuropsiquiatr.* dezembro de 2009;67(4):1071–5.
 119. Ministério da Saúde (Brasil). Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Relatório de Recomendação - Ocrelizumabe para o tratamento de formas recorrentes de Esclerose Múltipla. 2019. p. 83.
 120. Orme M, Kerrigan J, Tyas D, Russell N, Nixon R. The effect of disease, functional status, and relapses on the utility of people with multiple sclerosis in the UK. *Value Heal.* 2007;10(1):54–60.
 121. 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.
 122. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Tábua completa de mortalidade

- [Internet]. Rio de Janeiro: IBGE; 2022. Available at: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9126-tabuas-completas-de-mortalidade.html?=&t=resultados>
123. Pokorski R. Long-term survival experience of patients with multiple sclerosis. *J Insur Med*. 1997;29(2):101–6.
124. Sadovnick AD, Ebers GC, Wilson RW, Paty DW. Life expectancy in patients attending multiple sclerosis clinics. *Neurology*. maio de 1992;42(5):991–991.
125. National Institute for Health and Clinical Excellence. Fingolimod for the Treatment of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis in Adults. Lyon: NICE; 2011.
126. Ministério da Saúde (Brasil). Departamento de Informática do SUS (DATASUS). Banco de Preços em Saúde [Internet]. 2024. Available at: <https://bps.saude.gov.br/login.jsf>
127. Ministério de Saúde (Brasil). Secretaria de Ciência Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde. Aquisições de produtos de Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo (PDP) - Medicamentos, Vacinas e Hemoderivados [Internet]. 2024 [citado 7 de junho de 2024]. p. 1–27. Available at: <https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/sectics/pdp/fase-III/arquivos/fase-iii-dados-economicos-aquisicoes-de-produtos-plataforma-sinteticos-biotecnologicos-vacinas-e-hemoderivados>
128. Ministério da Fazenda (Brasil). Banco Central do Brasil. Cotações e Boletins [Internet]. 2024 [citado 24 de maio de 2024]. Available at: <https://www.bcb.gov.br/estabilidadefinanceira/historicocotacoes>
129. Ministério da Saúde (Brasil). Departamento de Informática do SUS (DATASUS). TABNET: Procedimentos hospitalares do SUS - Por local de residência - Brasil [Internet]. [citado 19 de outubro de 2017]. Available at: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sih/cnv/qruf.def>
130. Ministério da Saúde (Brasil). Departamento de Informática do SUS (DATASUS). Banco de Preços em Saúde. 2024.
131. Ministério de Saúde (Brasil). Secretaria de Ciência Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde. Aquisições de produtos de Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo (PDP) - Medicamentos, Vacinas e Hemoderivados. 2024. p. 1–27.
132. Ministério da Saúde (Brasil). Departamento de Informática do SUS (DATASUS). TABNET: Procedimentos hospitalares do SUS - Por local de residência - Brasil.
133. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Ciência- Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes Metodológicas: análise de impacto

orçamentário - manual para o sistema de saúde do Brasil. Brasília: Ministério da Saúde; 2012. 76 p.

134. The Ottawa Hospital. Newcastle-Ottawa Scale [Internet]. 2021 [citado 6 de setembro de 2024]. Available at: https://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp
135. Pavelek Z, Sobíšek L, Horáková D, Vališ M. A comparison of efficacy of subcutaneous interferon β -1a 44 μ g, dimethyl fumarate and fingolimod in the real-life clinical practise – A multicenter observational study. *Ces a Slov Neurol a Neurochir*. 2018;81(4):457–65.
136. Koch-Henriksen N, Magyari M, Sørensen PS. A comparison of MS disease activity between patients treated with natalizumab and fingolimod. *Mult Scler*. 2015;23(11):63.
137. 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*. 2018;10(2):88–105.
138. Roskell NS, Zimovetz EA, Rycroft CE, Eckert BJ, Tyas DA. Annualized relapse rate of first-line treatments for multiple sclerosis: a meta-analysis, including indirect comparisons versus fingolimod. *Curr Med Res Opin*. maio de 2012;28(5):767–80.
139. Lorscheider J, Benkert P, Lienert C, Hänni P, Derfuss T, Kuhle J, et al. Comparative analysis of dimethyl fumarate and fingolimod in relapsing–remitting multiple sclerosis. *J Neurol*. 24 de março de 2021;268(3):941–9.
140. Boz C, Terzi M, Özer B, Turkoglu R, Karabudak R, Efendi H, et al. Comparative analysis of fingolimod versus teriflunomide in relapsing–remitting multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. novembro de 2019;36:101376.
141. Moiola L, Esposito F, Di Cristinzi M, Ferre L, Signori A, Sferruzza G, et al. Comparative effectiveness of dimethylfumarate and fingolimod in an Italian monocentric cohort of relapsing remitting multiple sclerosis patients. *Eur J Neurol*. 2019;26:677.
142. Li H, Hu F, Zhang Y, Li K. Comparative efficacy and acceptability of disease-modifying therapies in patients with relapsing–remitting multiple sclerosis: a systematic review and network meta-analysis. *J Neurol*. 25 de dezembro de 2020;267(12):3489–98.
143. 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*. setembro de 2016;9:23–30.
144. Laplaud D-A, Barbin L, Rousseau C, Jousset N, Casey R, Debouverie M, et al. Comparative efficacy of fingolimod versus natalizumab in multiple sclerosis: a prospective multicenter observational study. 1 de setembro de 2015;
145. Barbin L, Rousseau C, Jousset N, Casey R, Debouverie M, Vukusic S, et al. Comparative efficacy of fingolimod vs natalizumab: A French multicenter observational study.

- Neurology. 23 de fevereiro de 2016;86(8):771–8.
146. Lang S, Wolff R, Annovazzi P, Baroncini D, Kalincik T, Koch-Henriksen N, et al. Real world comparative effectiveness data of natalizumab vs fingolimod for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: Results from a systematic literature review. *Mult Scler J*. 2017;23(3):610–1.
 147. Mendes D, Alves C, Batel-Marques F. Benefit–Risk of Therapies for Relapsing–Remitting Multiple Sclerosis: Testing the Number Needed to Treat to Benefit (NNTB), Number Needed to Treat to Harm (NNTH) and the Likelihood to be Helped or Harmed (LHH): A Systematic Review and Meta-Analysis. *CNS Drugs*. 18 de outubro de 2016;30(10):909–29.
 148. La Mantia L, Tramacere I, Firwana B, Pacchetti I, Palumbo R, Filippini G. Fingolimod for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 19 de abril de 2016;2016(4).
 149. Tramacere I, Del Giovane C, Salanti G, D’Amico R, Filippini G. Immunomodulators and immunosuppressants for relapsing-remitting multiple sclerosis: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 18 de setembro de 2015;2015(9):CD011381.
 150. Ziemssen T, Kern R, Cornelissen C. The PANGAEA study design – a prospective, multicenter, non-interventional, long-term study on fingolimod for the treatment of multiple sclerosis in daily practice. *BMC Neurol*. 18 de dezembro de 2015;15(1):93.
 151. Bartosik-Psujek H, Kaczyński Ł, Górecka M, Rolka M, Wójcik R, Zięba P, et al. Cladribine tablets versus other disease-modifying oral drugs in achieving no evidence of disease activity (NEDA) in multiple sclerosis—A systematic review and network meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord*. abril de 2021;49:102769.
 152. Comi G, Patti F, Rocca MA, Mattioli FC, Amato MP, Gallo P, et al. Efficacy of fingolimod and interferon beta-1b on cognitive, MRI, and clinical outcomes in relapsing–remitting multiple sclerosis: an 18-month, open-label, rater-blinded, randomised, multicentre study (the GOLDEN study). *J Neurol*. 23 de dezembro de 2017;264(12):2436–49.
 153. Cree BA, Goldman MD, Corboy JR, Singer B, Fox E, Arnold DL, et al. Fingolimod versus glatiramer acetate in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis - ASSESS study results. *Eur J Neurol*. 2019;26:163.
 154. Braune S, Lang M, Bergmann A. Efficacy of fingolimod is superior to injectable disease modifying therapies in second-line therapy of relapsing remitting multiple sclerosis. *J Neurol*. 8 de fevereiro de 2016;263(2):327–33.
 155. Spelman T, Mekhael L, Burke T, Butzkueven H, Hodgkinson S, Havrdova E, et al. Risk of

early relapse following the switch from injectables to oral agents for multiple sclerosis. Eur J Neurol. 19 de abril de 2016;23(4):729–36.

156. Yoon EL, Cheong WL. Adherence to oral disease-modifying therapy in multiple sclerosis patients: A systematic review. Mult Scler Relat Disord. fevereiro de 2019;28:104–8.
157. Hawthorne G. Assessing utility where short measures are required: Development of the short assessment of quality of life-8 (AQoL-8) Instrument. Value Heal. 2009;12(6):948–57.
158. Ciconelli RM, Ferraz MB, Santos W, Meinão I, Quaresma marina R. Tradução para a língua portuguesa e validação do questionário genérico de avaliação de qualidade de vida SF-36 (Brasil SF-36). Rev Bras Reumatol. 1999;39(3):8.

ANEXO 1. DIÁRIO OFICIAL DA UNIÃO - PUBLICAÇÃO REGISTRO – CLORIDRATO DE FINGOLIMODE



FINGOLIMODE - 12.09.2016 - PUBLICAÇÃO EM DOU DO REGISTRO.pdf

PROCON
FARMACIA

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
sem o consentimento expresso da EMS Pharma.

ANEXO 2. PREÇO - CLORIDRATO DE FINGOLIMODE

0,5 MG CAP DURA CT BL AL PLAS PVDC OPC X 28*		
Regime de impostos	Preço Fábrica	Preço máximo de venda ao governo
Sem Impostos	R\$ 4.566,24	R\$ 3.583,13
0%	R\$ 5.114,19	R\$ 4.013,10
12%	R\$ 5.909,90	R\$ 4.637,50
12% ALC	R\$ 5.188,91	R\$ 4.071,74
17%	R\$ 6.319,75	R\$ 4.959,11
17% ALC	R\$ 5.501,49	R\$ 4.317,02
17,5%	R\$ 6.363,89	R\$ 4.993,74
17,5% ALC	R\$ 5.534,84	R\$ 4.343,19
18%	R\$ 6.408,65	R\$ 5.028,87
18% ALC	R\$ 5.568,59	R\$ 4.369,67
19%	R\$ 6.500,09	R\$ 5.100,62
19% ALC	R\$ 5.637,33	R\$ 4.423,61
19,5%	R\$ 6.546,80	R\$ 5.137,27
19,5% ALC	R\$ 5.672,35	R\$ 4.451,09
20%	R\$ 6.594,19	R\$ 5.174,46
20% ALC	R\$ 5.707,80	R\$ 4.478,91
20,5%2	R\$ 6.642,27	R\$ 5.212,19
21%	R\$ 6.691,06	R\$ 5.250,48
21% ALC	R\$ 5.780,05	R\$ 4.535,61
22%	R\$ 6.790,82	R\$ 5.328,76
22% ALC	R\$ 5.854,15	R\$ 4.593,75

Fonte: Conforme a Lista CMED de outubro de 2024.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da EMS Pharma.

ANEXO 3. BASES DE DADOS PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

Bases de Dados	Endereço	Acesso
<i>Cochrane Library</i>	www.thecochranelibrary.com	LIVRE
PubMed	www.pubmed.gov	LIVRE
LILACS	www.bireme.br	LIVRE
EMBASE	www.embase.com	RESTRITO

LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.



ANEXO 4. FICHAS DE AVALIAÇÃO DOS ESTUDOS ANALISADOS

Para a avaliação dos ECRs foi utilizada a ferramenta RoB 2.0. (84), que analisa os seguintes domínios: processo de randomização (*randomization process*), desvios das intervenções pretendidas (*deviations from intended interventions*), dados faltantes do desfecho (*missing outcome data*), mensuração do desfecho (*measurement of the outcomes*), seleção do resultado reportado (*selection of the reported result*) e viés geral (*overall bias*). Para cada um desses critérios, a ferramenta atribui características que qualificam o estudo como sob risco de viés baixo, alto ou incerto, não havendo um escore numérico derivado.

Na avaliação dos desfechos de eficácia e segurança, o risco de viés variou de baixo a alto. Os estudos de Cree *et al.*, 2018 (95) e Fox *et al.*, 2014 (97) apresentaram alto risco de viés, nos domínios de randomização, uma vez que não ocorreu cegamento na alocação dos pacientes e no domínio da mensuração dos desfechos, pelo fato dos avaliadores também não terem sido cegados. O estudo de Majesdi *et al.*, 2021 (98) apresentou algumas preocupações, considerando a falta de informações sobre o cegamento de participantes e avaliadores (Figura 34).

A avaliação dos desfechos de adesão apontou risco de viés alto. Conforme supracitado, o estudo de Cree *et al.*, 2018 (95) apresentou risco de viés nos domínios de randomização e mensuração dos desfechos (Figura 35).

Figura 34. Avaliação do risco de viés dos desfechos de eficácia e segurança dos ECRs.

Study ID	Experimental	Comparator	Outcome	D1	D2	D3	D4	D5	Overall	
Cohen, 2010	Cloridrato de fingolimode	Interferon	ARR	+	+	+	+	+	+	Low risk
Cohen, 2010	Cloridrato de fingolimode	Interferon	Aumento ou novas lesões na RM em T2	+	+	+	+	+	+	Some concerns
Cohen, 2010	Cloridrato de fingolimode	Interferon	Incapacidade	+	+	+	+	+	+	High risk
Cohen, 2010	Cloridrato de fingolimode	Interferon	Segurança	+	+	+	+	+	+	
Cree, 2018	Cloridrato de fingolimode	MMCD injetável	ARR	-	+	+	!	+	-	D1 Randomisation process
Cree, 2018	Cloridrato de fingolimode	MMCD injetável	Aumento ou novas lesões na RM em T2	-	+	+	!	+	-	D2 Deviations from the intended interventions
Cree, 2018	Cloridrato de fingolimode	MMCD injetável	Segurança	-	+	+	!	+	-	D3 Missing outcome data
Fox, 2014	Cloridrato de fingolimode	MMCD injetável	Segurança	-	+	+	!	+	-	D4 Measurement of the outcome
Fox, 2014	Cloridrato de fingolimod	MMCD injetável	QVRS	-	+	+	!	+	-	D5 Selection of the reported result
Masjedi, 2021	Cloridrato de fingolimode	Fumarato de dimetila	Aumento ou novas lesões na RM em T2	!	+	+	!	+	!	
Majesdi, 2021	Cloridrato de fingolimode	Fumarato de dimetila	Incapacidade	!	+	+	!	+	!	
Majesdi, 2021	Cloridrato de fingolimode	Fumarato de dimetila	Segurança	!	+	+	!	+	!	

Fonte: RoB2 Development Group, 2019. (84)

Figura 35. Avaliação do risco de viés dos desfechos de adesão do ECR.

Study ID	Experimental	Comparator	Outcome	D1	D2	D3	D4	D5	Overall
Cree, 2018	Cloridrato de fingolimode	MMCD injetável	Adesão	-	+	+	!	+	-
Cree, 2018	Cloridrato de fingolimode	MMCD injetável	Persistência	-	+	+	!	+	-
Cree, 2018	Cloridrato de fingolimode	MMCD injetável	Descontinuação	-	+	+	!	+	-

Fonte: RoB2 Development Group, 2019. (84)

Os estudos observacionais foram avaliados com a *Newcastle-Ottawa Scale*, uma ferramenta que avalia estudos não randomizados, como coortes e caso-controle, para isso utiliza um sistema de estrelas para julgar os estudos em três perspectivas principais: seleção dos grupos do estudo (até quatro estrelas), comparabilidade dos grupos (até duas estrelas) e determinação da exposição ou do desfecho de interesse (até três estrelas). A qualidade do estudo é determinada pela quantidade de estrelas. (134)

Os estudos observacionais (99–106) que avaliaram eficácia e segurança apresentaram alta qualidade metodológica, com exceção de Diem *et al.*, 2020 (99) que apresentou qualidade moderada, devido ao domínio comparabilidade dos grupos (Tabela 69).

Os estudos observacionais de adesão (95,102,110) apresentaram alta qualidade metodológica, com exceção de Araújo *et al.*, (111) no domínio comparabilidade dos grupos (Tabela 70).

Tabela 69. Avaliação de qualidade dos estudos observacionais de eficácia e segurança.

	Perspectivas	D'Amico, 2018 (103)	Wyl, 2020 (101)	Bergvall, 2014 (102)	Diem, 2020 (99)	Pantazou, 2020 (100)	Hou, 2021 (104)	Bosco-Lévi, 2021 (105)	Prosperini, 2018 (106)
Seleção	Representatividade do grupo exposto na coorte	*	*	*	*	*	*	*	*
	Representatividade do grupo não exposto na coorte	*	*	*	*	*	*	*	*
	Determinação da exposição ou intervenção	*	*	*	*	*	*	*	*
	Demonstração de que o desfecho não estava presente no início do estudo	*	*	*	*	*	*	*	*
Comparabilidade	Comparabilidade das coortes com base no desenho do estudo ou análise	*	*	*	0	*	*	*	*
Desfecho	Avaliação do desfecho	*	*	*	*	*	*	*	*
	Tempo de acompanhamento necessário para a ocorrência do desfecho	*	*	*	*	*	*	*	*
	Adequação do acompanhamento	*	*	*	*	*	*	*	*
	Total	8	8	8	7	8	8	8	8

Fonte: elaboração própria.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
Sem o consentimento expresso da EMS Pharma.

Tabela 70. Avaliação de qualidade dos estudos observacionais de adesão.

	Perspectivas	Agashivala, 2013 (110)	Araújo, 2022 (111)
Seleção	Representatividade do grupo exposto na coorte	*	*
	Representatividade do grupo não exposto na coorte	*	*
	Determinação da exposição ou intervenção	*	*
	Demonstração de que o desfecho não estava presente no início do estudo	*	*
Comparabilidade	Comparabilidade das coortes com base no desenho do estudo ou análise	*	0
Desfecho	Avaliação do desfecho	*	*
	Tempo de acompanhamento necessário para a ocorrência do desfecho	*	*
	Adequação do acompanhamento	*	*
	Total	8	8

Fonte: elaboração própria.

Para a avaliação do risco de viés das revisões sistemáticas foi utilizada a ferramenta AMSTAR 2. Essa ferramenta avalia 16 domínios: 1) pergunta da pesquisa, 2) protocolo da revisão, 3) critérios de inclusão, 4) busca na literatura, 5) seleção dos artigos; 6) extração dos dados, 7) estudo excluídos, 8) descrição dos estudos incluídos, 9) avaliação do risco de viés dos estudos incluídos, 10) financiamento dos estudos incluídos; 11, 12 e 15) domínios para avaliação da meta-análise, 13) descrição dos resultados, 14) heterogeneidade e 16) conflito de interesse. Dentre os domínios avaliados, os domínios 2, 4, 7, 9, 11, 13 e 15 são os críticos que impactam a confiança no resultado da revisão. (63,69)

A revisão sistemáticas com meta-análise (89) incluída apresentou grau de confiança baixo por ter apresentado uma falha crítica, conforme tabela abaixo.

	Gonzalez-Lorenzo, 2024	
1- As perguntas de pesquisa e os critérios de inclusão para a revisão incluiriam os componentes da PICO?	☒ Sim ☐ Não	Para Sim: ☒ População ☒ Intervenção ☒ Grupo comparador ☒ Desfecho Opcional (recomendado): ☐ Tempo de seguimento
2- O relatório da revisão continha uma declaração explícita de que os métodos de revisão foram estabelecidos antes da condução da revisão e o relatório justificou qualquer alteração significativa do protocolo*	☒ Sim ☐ Sim parcial ☐ Não	Para Sim parcial: Os autores afirmam que eles escreveram um protocolo ou guia que incluía TODOS os seguintes? ☒ Pergunta de pesquisa da revisão ☒ Estratégia de busca ☒ Avaliação do risco de viés Para sim? Assim como para o sim parcial, adicionalmente o protocolo deve ser registrado e deve ter especificado: ☒ Uma meta-análise/plano de síntese, se apropriado, e ☒ Um plano para investigar causas de heterogeneidade ☒ Justificativa para qualquer alteração do protocolo
3- Os autores da revisão explicaram sua seleção dos desenhos de estudos para inclusão na revisão?	Sim ☒ Não ☐	Para Sim, a revisão deve satisfazer UM dos seguintes: ☒ Explicação para incluir somente um ECR ☐ ou explicação para incluir somente ensaios clínicos não randomizados ☐ ou explicação para incluir ambos ECR e ensaios clínicos não randomizados
4- Os autores da revisão utilizaram uma estratégia abrangente da literatura?*	☐ Sim ☒ Sim parcial ☐ Não	Para Sim parcial (todos os seguintes): ☒ Pesquisaram pelo menos 2 bases de dados (relevante para pergunta de pesquisa) ☒ Forneceram palavra chave e/ou estratégia de busca

		☒ Justificaram limitações nas publicações (ex: idioma) Para Sim, deter também (todos os seguintes)? ☐ Buscaram em listas de referências/bibliografia dos estudos incluídos ☒ Buscaram estudos/ registros de estudos incluídos/ Consultou especialistas na área ☐ Onde relevante, buscaram por literatura cinzenta ☒ Conduziram busca dentro de 24 meses da conclusão da revisão
5- Os autores da revisão realizaram a seleção dos estudos em duplicata?	☒ Sim ☐ Não	Se sim, um dos seguintes: (X) pelo menos dois revisores independentemente concordaram na seleção dos estudos elegíveis e obtiveram consenso de quais estudos incluir () OU dois revisores selecionaram uma amostra de estudos e elegíveis e obtiveram uma boa concordância (pelo menos 80%) com o restante selecionado por um revisor
6- Os autores da revisão realizaram a extração de dados em duplicata?	☒ Sim ☐ Não	Se sim, um dos seguintes: ☒ Pelo menos dois revisores obtiveram consenso sobre qual dado extrair dos estudos incluídos ☐ OU revisores extraíram dados de uma amostra de estudos elegíveis E obtiveram uma boa concordância (pelo menos 80%) com o restante selecionado por um revisor
7- Os autores da revisão forneceram uma lista dos estudos excluídos e justificaram as exclusões?*	☒ Sim ☐ Sim parcial ☐ Não	Para Sim parcial: ☐ Forneceram uma lista de todos os estudos potencialmente relevantes que foram lidos no formato de texto completo, mas excluídos da revisão Para Sim, deve ter também: ☒ Justificaram a exclusão da revisão de casa estudo potencialmente relevante
8- Os autores da revisão descreveram os estudos incluídos em detalhes quando adequados?	☒ Sim ☐ Sim parcial ☐ Não	Para Sim parcial (TODOS os seguintes): ☒ Descreveram população ☒ Descreveram intervenções ☒ Descreveram comparadores ☒ Descreveram desfechos

		☒ Descreveram os desenhos de estudos Para Sim, deve ter também TODOS os seguintes: ☒ Descreveram população em detalhes ☒ Descreveram intervenções em detalhes (incluindo doses onde relevante) ☒ Descreveram comparadores em detalhes (incluindo doses onde relevante) ☒ Descreveram o cenário do estudo ☒ Tempo de seguimento
9- Os autores da revisão utilizaram uma técnica satisfatória para avaliar o risco de viés (RoB) nos estudos individuais que foram incluídos na revisão?*	ECR ☒ Sim ☐ Sim parcial ☐ Não ☐ Incluído somente ensaios clínicos não randomizados Ensaio clínico não-randomizados ☐ Sim ☐ Sim Parcial ☐ Não ☐ Incluído somente Ensaios Clínicos randomizados	ECR Para Sim Parcial, deve ser avaliado RoB de: ☐ Alocação não oculta, e ☐ Falta de seguimento de pacientes e avaliadores quando avaliaram desfechos (desnecessário para desfechos objetivos como todas as causas de mortalidade) Para Sim, deve ter também TODOS os seguintes: ☒ Sequência de alocação que não foi verdadeiramente randomizada, e ☒ Seleção de resultados relatados entre múltiplas mensurações ou análises de um desfecho específico Ensaio Clínico não-randomizados Para Sim Parcial, deve ser avaliado RoB de: ☐ De confusão, e ☐ De viés de seleção Para Sim, deve ser avaliado também RoB: ☐ Métodos utilizados para verificar exposição e desfechos, e ☐ Seleção de resultado relatado entre várias mensurações e análises de um desfecho específico
10- Os autores da revisão relataram as fontes de financiamento para os estudos incluídos na revisão?	(X) Sim () Não	Para Sim: ☒ Deve ter relatado as fontes de financiamento para estudos individuais incluídos na revisão. Nota: Relatando que os revisores procuraram essas informações mas não foi relatada pelos autores do estudo também qualifica.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da EMS Pharma.

11- Se a meta-análise foi realizada, os autores da revisão utilizaram métodos apropriados para combinação de resultados?*	☒ Sim ☐ Não ☐ Não foi conduzida meta-análise	ECR Para Sim: ☒ Os autores justificaram a combinação dos dados na meta-análise ☒ E eles utilizaram uma técnica ponderada apropriada para combinar resultados do estudo, ajustando para heterogeneidade, se presentes. ☒ E investigou as causas de qualquer heterogeneidade. Ensaio clínico não-randomizado Para Sim: ☐ Os autores justificaram a combinação dos dados na meta-análise ☐ E eles utilizaram uma técnica ponderada apropriada para combinar resultados do estudo, ajustando para heterogeneidade, se presentes. ☐ E eles combinaram estatisticamente as estimativas de efeitos de ensaios clínicos não-randomizados que foram ajustados para confundidores, em vez de combinar dados brutos, ou justificado combinando dados brutos quando estimativas de efeitos ajustados não estavam disponíveis ☐ E eles relataram estimativas sumárias separadas para ECRs e ensaios clínicos não-randomizados quando ambos foram incluídos na revisão.
12- Se a meta-análise foi realizada os autores da revisão avaliaram o impacto potencial do risco de viés dos estudos individuais sobre os resultados da meta-análise ou outra síntese de evidências?	☒ Sim ☐ Não ☐ Não foi conduzida meta-análise	Para Sim: ☐ incluíram apenas ECR com baixo risco de viés. ☒ OU, se a estimativa combinada for baseada em ECRs e/ou Ensaios clínicos não-randomizados na variável risco de viés, os autores realizaram análises para investigar o possível impacto de risco de viés em estimativas sumárias de efeito.
13- Os autores da revisão levaram em conta o risco de viés dos estudos individuais ao interpretar/discutir	☒ Sim ☐ Não	Para Sim: ☐ incluíram apenas ECRs com baixo risco de viés ☒ OU, se ECRs com risco de viés moderado ou alto, ou ensaios clínicos não-randomizados foram incluídos, a revisão

os resultados da revisão?*		forneceu uma discussão sobre o provável impacto do Risco de viés aos resultados.
14- Os autores da revisão forneceram na discussão uma explicação satisfatória de qualquer heterogeneidade observada nos resultados da revisão?	☒ Sim ☐ Não	Para Sim: ☐ Não houve heterogeneidade significativa nos resultados ☒ OU se a heterogeneidade estava presente, os autores realizaram uma investigação de fontes de qualquer heterogeneidade nos resultados e discutiram o impacto dessa nos resultados da revisão.
15- Se eles realizaram síntese quantitativa, os autores da revisão realizaram uma adequada investigação do viés de publicação (viés de pequeno estudo) e discutiram seu provável impacto nos resultados da revisão?*	☐ Sim ☒ Não ☐ Não foi conduzida meta-análise	Para Sim: ☐ realizaram testes gráficos ou estatístico para viés de publicação e discutiram a probabilidade e magnitude do impacto do viés de publicação.
16- Os autores da revisão relataram qualquer potencial fonte de conflito de interesse, incluindo qualquer financiamento que eles receberam para condução da revisão?	☒ Sim ☐ Não	Para SIM: ☒ Os autores relataram não conflitos de interesse OU ☐ Os autores descreveram as fontes de financiamento e como lidaram com potenciais conflitos de interesse.
Avaliação global	Baixo	

Fonte: Fonte: Shea, 2017. (69)

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da EMS Pharma.

ANEXO 5. ESTUDOS EXCLUÍDOS

Durante leitura do título ou resumo, todos os estudos que não se enquadravam nos critérios de elegibilidade foram excluídos.

Os motivos para exclusão dos estudos lidos na íntegra estão apresentados na tabela abaixo.

Estudos excluídos na busca de eficácia e segurança

Autor	Ano	Referência	Motivo da exclusão
1. Pavelek <i>et al.</i>	2018	(135)	População diferente da PICO
2. Koch-Henriksen <i>et al.</i>	2015	(136)	População diferente da PICO
3. Hamidi <i>et al.</i>	2018	(137)	População diferente da PICO
4. Tyas <i>et al.</i>	2012	(138)	População diferente da PICO
5. Lorscheider <i>et al.</i>	2021	(139)	População diferente da PICO
6. Boz <i>et al.</i>	2019	(140)	População diferente da PICO
7. Moiola <i>et al.</i>	2019	(141)	População diferente da PICO
8. Li <i>et al.</i>	2020	(142)	População diferente da PICO
9. Fogarty <i>et al.</i>	2016	(143)	População diferente da PICO
10. Laplaud <i>et al.</i>	2015	(144)	População diferente da PICO
11. Bhatia <i>et al.</i>	2016	(145)	População diferente da PICO
12. Lang <i>et al.</i>	2017	(146)	População diferente da PICO
13. Mendes <i>et al.</i>	2016	(147)	População diferente da PICO
14. La Mantia <i>et al.</i>	2016	(148)	População diferente da PICO
15. Tramacere <i>et al.</i>	2015	(149)	População diferente da PICO
16. Ziemssen <i>et al.</i>	2015	(150)	Sem comparador
17. Bartosik-Psujek <i>et al.</i>	2021	(151)	População diferente da PICO
18. Comi <i>et al.</i>	2017	(152)	População diferente da PICO
19. Cree <i>et al.</i>	2020	(153)	População diferente da PICO
20. Braune <i>et al.</i>	2016	(154)	Sem informações sobre os comparadores

Autor	Ano	Referência	Motivo da exclusão
21. Spelman <i>et al.</i>	2016	(155)	Sem informações sobre a intervenção

Fonte: elaboração própria.

Estudos excluídos na busca de adesão

Autor	Ano	Referência	Motivo da exclusão
1. Yoon <i>et al.</i>	2019	(156)	População diferente da PICO
2. Nicholas <i>et al.</i>	2020	(7)	Intervenção diferente da PICO

Fonte: elaboração própria.

PROTON
PAIN
RELIEF

ANEXO 6. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA – GRADE

Eficácia e segurança

Cloridrato de fingolimode versus MMCD injetáveis - ECRs

Certainty assessment							Certainty
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	
ARR							
2	ensaios clínicos randomizados	grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada
Aumento de novas lesões na RM em T2							
2	ensaios clínicos randomizados	grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada
Incapacidade							
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta
QVRS							
1	ensaios clínicos randomizados	grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada
Segurança							
3	ensaios clínicos randomizados	grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada

Cloridrato de fingolimode versus Fumarato de dimetila - ECRs

Certainty assessment							Certainty
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	
Aumento de novas lesões na RM em T2							
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta
Incapacidade							
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta
Segurança							
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta

Cloridrato de fingolimode versus MMCD injetável - Observacionais

Certainty assessment							Certainty
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	
Surto							
3	estudo observacional	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕○○ Baixa
Aumento de novas lesões na RM em T2							
1	estudo observacional	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕○○ Baixa
Incapacidade							

Certainty assessment							Certainty
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	
2	estudo observacional	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕○○ Baixa

Cloridrato de fingolimode versus Fumarato de dimetila – Observacionais

Certainty assessment							Certainty
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	
Surto							
5	estudo observacional	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕○○ Baixa
Aumento de novas lesões na RM em T2							
1	estudo observacional	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕○○ Baixa
Incapacidade							
3	estudo observacional	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕○○ Baixa

Cloridrato de fingolimode versus MMCD injetáveis e Fumarato de dimetila - RSMA

Certainty assessment							Certainty
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	
Surto							

Certainty assessment							Certainty
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	
1	Revisão sistemática com meta-análise	grave	não grave	grave ¹	não grave	nenhum	⊕○○○ Muito baixa
Incapacidade							
1	Revisão sistemática com meta-análise	grave	não grave	grave ¹	grave ²	nenhum	⊕○○○ Muito baixa
Segurança							
1	Revisão sistemática com meta-análise	grave	não grave	grave ¹	grave ²	nenhum	⊕○○○ Muito baixa

¹ Foram incluídos estudos na RSMA com pacientes em diferentes linhas de tratamento, não foi feita análise para o subgrupo de interesse (*naïves* ou em troca entre os medicamentos de primeira linha). ² amplo intervalo de confiança.

Adesão

Cloridrato de fingolimode versus MMCD injetáveis – ECR

Certainty assessment							Certainty
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	
Adesão							
1	ensaios clínicos randomizados	grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada
Persistência							

Certainty assessment							Certainty
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	
1	ensaios clínicos randomizados	grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada
Descontinuação							
1	ensaios clínicos randomizados	grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada

Cloridrato de fingolimode versus MMCD injetáveis e fumarato de dimetila – Observacionais

Certainty assessment							Certainty
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	
Adesão							
2	estudo observacional	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕○○ Baixa
Persistência							
3	estudo observacional	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕○○ Baixa

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da EMS Pharma.

ANEXO 7. DECLARAÇÃO DE POTENCIAIS CONFLITOS DE INTERESSE

Declaração de conflitos de interesses

Para que se assegure a integridade técnica e a imparcialidade na construção do(a) *título do parecer técnico-científico*, solicitamos que os participantes divulguem quaisquer situações que constituam potencial conflito de interesse relacionado com o tema da atividade. Sendo assim, por favor, complete este questionário e submeta-o ao grupo coordenador deste documento.

Definições e termos-chave sobre conflitos de interesse

- **Conflito de interesse** é uma divergência entre os interesses de um indivíduo e as suas obrigações, de modo que um observador possa questionar se suas ações ou decisões são motivadas por benefícios explícitos, latentes ou potenciais, ou influenciadas por suas convicções ou crenças, comprometendo a imparcialidade do desempenho das funções que lhe foram atribuídas.
- **Conflito de interesse financeiro** consiste em situação potencialmente associada a ganho financeiro, de cunho monetário ou não, de modo que um observador possa questionar se as ações ou decisões de um indivíduo são motivadas por benefícios explícitos, latentes ou potenciais, comprometendo a imparcialidade do desempenho das funções que lhe foram atribuídas.
- **Conflito de interesse financeiro direto** consiste em situação na qual o indivíduo é o beneficiário dos ganhos financeiros, de cunho monetário ou não.
- **Conflito de interesse financeiro indireto** consiste em situação na qual instituições ou pessoas ligadas ao indivíduo são os beneficiários de ganhos financeiros, sejam estes de cunho monetário ou não.
- **Conflito de interesse não financeiro** consiste em situação na qual um observador possa questionar se as ações ou decisões do indivíduo são influenciadas por suas convicções ou crenças ou por atividades acadêmicas ou intelectuais, comprometendo a imparcialidade o desempenho das funções que lhe foram atribuídas.

- **Conflito de interesse indireto** consiste em recebimento de benefícios por pessoas próximas* ao indivíduo, em especial cônjuge, familiares de primeiro grau e dependentes financeiros.

Por favor, responda a cada uma das perguntas a seguir. Todos os potenciais conflitos de interesse que venham a influenciar sua capacidade de julgamento devem ser declarados. Caso você tenha respondido “SIM” para alguma das questões, descreva as circunstâncias na próxima página deste formulário.

Nome: Laura Murta Amaral	
Instituição: Origin Health	
1. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* possuíram vínculo empregatício ou participação no conselho de administração de alguma entidade, instituição comercial ou outra organização que tenha interesse no escopo deste documento?	Sim ☐ Não ☒
2. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* receberam benefício financeiro monetário de alguma entidade, instituição comercial ou outra organização que tenha interesse no escopo deste documento (como honorários por palestras, atividades de ensino, consultorias, pareceres técnicos ou perícias judiciais), equivalente a um valor de R\$ 1.000,00 ou mais (por atividade ou por entidade, instituição ou organização)?	Sim ☐ Não ☒
3. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* receberam de uma entidade, instituição ou outro órgão com interesse no escopo deste documento benefícios financeiros não monetários (como pagamento de participação em congressos, despesas de viagem, presentes, participação em eventos recreativos tais como shows, jantares, etc.) equivalentes a um valor de R\$ 1.000,00 ou mais?	Sim ☐ Não ☒
4. Atualmente, você, pessoas próximas a você* ou a instituição a que você está vinculado possui propriedade intelectual ou interesse financeiro conflitante que possa ser afetado pelos resultados deste documento, tais como ações, royalties ou patente, independentemente do valor?	Sim ☐ Não ☒
5. Nos últimos três anos, você, pessoas próximas a você* ou a instituição à qual você está vinculado recebeu algum apoio de uma entidade, instituição ou outro órgão com	Sim ☐

interesse no escopo deste documento (como financiamento para fomento de projetos de pesquisa, de extensão ou de ensino, equipamentos e insumos, tais como reagentes, livros, equipamentos específicos, apoio para publicação ou editoração de artigo, tradução, pagamento de taxas de publicação, etc.) com valor superior a R\$ 5.000,00?	Não ☒
6. A sua expertise ou convicção acadêmica/profissional em algum aspecto relacionado ao escopo deste documento poderia comprometer sua imparcialidade de julgamento (como ter publicações sobre determinado assunto que o tornaria mais propenso a dar recomendações favoráveis a determinada intervenção)?	Sim ☐ Não ☒
7. Você possui vínculo com alguém ou alguma instituição cujos interesses acadêmicos possam ser afetados pelas recomendações resultantes deste documento?	Sim ☐ Não ☒
8. Você participa, direta ou indiretamente, de algum grupo, como organizações governamentais ou não governamentais, sociedades de profissionais ou especialistas, associação de pacientes, cujos interesses possam ser afetados pelas recomendações resultantes deste documento?	Sim ☐ Não ☒
9. Você considera que as recomendações decorrentes deste documento podem gerar benefícios acadêmicos futuros a você, pessoas próximas a você* ou à instituição a que você está ligado (como aumento de publicações ou citações em trabalhos científicos, participação em congresso, etc.)?	Sim ☐ Não ☒
10.1. Você possui convicção religiosa, política, étnica ou outras crenças que podem comprometer sua capacidade de julgamento neste documento?	Sim ☐ Não ☒
10.2. Caso tenha respondido “SIM” para a questão 10.1, você concorda em declarar essa informação ao demandante deste documento?	Sim ☐ Não ☐
10.3. Caso tenha respondido “SIM” para a questão 10.2, você concorda em tornar pública essa informação?	Sim ☐ Não ☐
11. Há algum outro fato ou situação que possa interferir na sua imparcialidade de julgamento neste documento?	Sim ☐ Não ☒

Por favor, caso você tenha respondido “SIM” para alguma das questões anteriores, preencha os campos a seguir com as seguintes informações:

- Especifique quem possui o potencial conflito de interesse é você, alguma pessoa próxima e/ou sua instituição (especificando qual a empresa ou a relação familiar). Pode haver mais de um beneficiário com conflitos de interesse para cada pergunta.
- Especifique o período em que o conflito de interesse se iniciou e cessou (mês/ano).
- Em caso de conflito de interesse de cunho monetário, especifique o valor envolvido.
- Em caso de benefício financeiro de cunho não monetário, por favor, estime um valor aproximado.
- Em relação a benefícios monetários pessoais, não serão publicados os valores, apenas a descrição do conflito. Caso haja alguma outra informação que o está impedido de declarar ou que não gostaria que fosse levada a público, informe nas questões subsequentes.
- Não serão publicados conflitos referentes a pessoas próximas a você.

Há alguma informação que, devido à cláusula de confidencialidade, não pode ser declarada neste documento? Descreva a natureza da informação e o motivo de sua não declaração.
R: Não
Há alguma informação que, devido à preservação da sua privacidade, você não deseja que seja divulgada publicamente? Descreva a natureza da informação e o motivo para não ser levada a público.
R: Não

DECLARAÇÃO:

- Eu declaro ciência das definições e dos termos-chave sobre conflitos de interesse.
- Eu declaro ciência das questões sobre conflitos de interesse.
- Eu declaro a veracidade de todas as informações por mim fornecidas neste documento.
- Eu concordo em atualizar todas as informações declaradas ao longo do período de desenvolvimento deste parecer.

- Eu estou ciente de que poderá haver busca ativa por meus potenciais conflitos de interesse, e a não declaração de conflitos relevantes pode resultar em minha exclusão como participante deste parecer.
- Eu concordo com a divulgação das informações aqui contidas, exceto nas situações em que declarei desejo de sigilo.

17/10/2024

Vanessa Fluta Amaral

Assinatura

Nome: Vanessa da Silva Gomes	
Instituição: Origin Health	
1. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* possuíram vínculo empregatício ou participação no conselho de administração de alguma entidade, instituição comercial ou outra organização que tenha interesse no escopo deste documento?	Sim ☐ Não ☒
2. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* receberam benefício financeiro monetário de alguma entidade, instituição comercial ou outra organização que tenha interesse no escopo deste documento (como honorários por palestras, atividades de ensino, consultorias, pareceres técnicos ou perícias judiciais), equivalente a um valor de R\$ 1.000,00 ou mais (por atividade ou por entidade, instituição ou organização)?	Sim ☐ Não ☒
3. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* receberam de uma entidade, instituição ou outro órgão com interesse no escopo deste documento benefícios financeiros não monetários (como pagamento de participação em congressos, despesas de viagem, presentes, participação em eventos recreativos tais como shows, jantares, etc.) equivalentes a um valor de R\$ 1.000,00 ou mais?	Sim ☐ Não ☒

4. Atualmente, você, pessoas próximas a você* ou a instituição a que você está vinculado possui propriedade intelectual ou interesse financeiro conflitante que possa ser afetado pelos resultados deste documento, tais como ações, royalties ou patente, independentemente do valor?	Sim ☐ Não ☒
5. Nos últimos três anos, você, pessoas próximas a você* ou a instituição à qual você está vinculado recebeu algum apoio de uma entidade, instituição ou outro órgão com interesse no escopo deste documento (como financiamento para fomento de projetos de pesquisa, de extensão ou de ensino, equipamentos e insumos, tais como reagentes, livros, equipamentos específicos, apoio para publicação ou editoração de artigo, tradução, pagamento de taxas de publicação, etc.) com valor superior a R\$ 5.000,00?	Sim ☐ Não ☒
6. A sua expertise ou convicção acadêmica/profissional em algum aspecto relacionado ao escopo deste documento poderia comprometer sua imparcialidade de julgamento (como ter publicações sobre determinado assunto que o tornaria mais propenso a dar recomendações favoráveis a determinada intervenção)?	Sim ☐ Não ☒
7. Você possui vínculo com alguém ou alguma instituição cujos interesses acadêmicos possam ser afetados pelas recomendações resultantes deste documento?	Sim ☐ Não ☒
8. Você participa, direta ou indiretamente, de algum grupo, como organizações governamentais ou não governamentais, sociedades de profissionais ou especialistas, associação de pacientes, cujos interesses possam ser afetados pelas recomendações resultantes deste documento?	Sim ☐ Não ☒
9. Você considera que as recomendações decorrentes deste documento podem gerar benefícios acadêmicos futuros a você, pessoas próximas a você* ou à instituição a que você está ligado (como aumento de publicações ou citações em trabalhos científicos, participação em congresso, etc.)?	Sim ☐ Não ☒
10.1. Você possui convicção religiosa, política, étnica ou outras crenças que podem comprometer sua capacidade de julgamento neste documento?	Sim ☐ Não ☒
10.2. Caso tenha respondido “SIM” para a questão 10.1, você concorda em declarar essa informação ao demandante deste documento?	Sim ☐ Não ☐

10.3. Caso tenha respondido “SIM” para a questão 10.2, você concorda em tornar pública essa informação?	Sim ☐ Não ☐
11. Há algum outro fato ou situação que possa interferir na sua imparcialidade de julgamento neste documento?	Sim ☐ Não ☒

Por favor, caso você tenha respondido “SIM” para alguma das questões anteriores, preencha os campos a seguir com as seguintes informações:

- Especifique quem possui o potencial conflito de interesse é você, alguma pessoa próxima e/ou sua instituição (especificando qual a empresa ou a relação familiar). Pode haver mais de um beneficiário com conflitos de interesse para cada pergunta.
- Especifique o período em que o conflito de interesse se iniciou e cessou (mês/ano).
- Em caso de conflito de interesse de cunho monetário, especifique o valor envolvido.
- Em caso de benefício financeiro de cunho não monetário, por favor, estime um valor aproximado.
- Em relação a benefícios monetários pessoais, não serão publicados os valores, apenas a descrição do conflito. Caso haja alguma outra informação que o está impedido de declarar ou que não gostaria que fosse levada a público, informe nas questões subsequentes.
- Não serão publicados conflitos referentes a pessoas próximas a você.

Há alguma informação que, devido à cláusula de confidencialidade, não pode ser declarada neste documento? Descreva a natureza da informação e o motivo de sua não declaração.
R: Não
Há alguma informação que, devido à preservação da sua privacidade, você não deseja que seja divulgada publicamente? Descreva a natureza da informação e o motivo para não ser levada a público.
R: Não

DECLARAÇÃO:

- Eu declaro ciência das definições e dos termos-chave sobre conflitos de interesse.
- Eu declaro ciência das questões sobre conflitos de interesse.
- Eu declaro a veracidade de todas as informações por mim fornecidas neste documento.
- Eu concordo em atualizar todas as informações declaradas ao longo do período de desenvolvimento deste parecer.
- Eu estou ciente de que poderá haver busca ativa por meus potenciais conflitos de interesse, e a não declaração de conflitos relevantes pode resultar em minha exclusão como participante deste parecer.
- Eu concordo com a divulgação das informações aqui contidas, exceto nas situações em que declarei desejo de sigilo.

17/10/2024



Assinatura

Nome: Lucas de Vasconcelos Fahham	
Instituição: Origin Health	
1. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* possuíram vínculo empregatício ou participação no conselho de administração de alguma entidade, instituição comercial ou outra organização que tenha interesse no escopo deste documento?	Sim ☐ Não ☒
2. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* receberam benefício financeiro monetário de alguma entidade, instituição comercial ou outra organização que tenha interesse no escopo deste documento (como honorários por palestras, atividades de ensino, consultorias, pareceres técnicos ou perícias judiciais), equivalente a um valor de R\$ 1.000,00 ou mais (por atividade ou por entidade, instituição ou organização)?	Sim ☐ Não ☒
3. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* receberam de uma entidade, instituição ou outro órgão com interesse no escopo deste documento	Sim ☐

benefícios financeiros não monetários (como pagamento de participação em congressos, despesas de viagem, presentes, participação em eventos recreativos tais como shows, jantares, etc..) equivalentes a um valor de R\$ 1.000,00 ou mais?	Não ☒
4. Atualmente, você, pessoas próximas a você* ou a instituição a que você está vinculado possui propriedade intelectual ou interesse financeiro conflitante que possa ser afetado pelos resultados deste documento, tais como ações, royalties ou patente, independentemente do valor?	Sim ☐ Não ☒
5. Nos últimos três anos, você, pessoas próximas a você* ou a instituição à qual você está vinculado recebeu algum apoio de uma entidade, instituição ou outro órgão com interesse no escopo deste documento (como financiamento para fomento de projetos de pesquisa, de extensão ou de ensino, equipamentos e insumos, tais como reagentes, livros, equipamentos específicos, apoio para publicação ou editoração de artigo, tradução, pagamento de taxas de publicação, etc..) com valor superior a R\$ 5.000,00?	Sim ☐ Não ☒
6. A sua expertise ou convicção acadêmica/profissional em algum aspecto relacionado ao escopo deste documento poderia comprometer sua imparcialidade de julgamento (como ter publicações sobre determinado assunto que o tornaria mais propenso a dar recomendações favoráveis a determinada intervenção)?	Sim ☐ Não ☒
7. Você possui vínculo com alguém ou alguma instituição cujos interesses acadêmicos possam ser afetados pelas recomendações resultantes deste documento?	Sim ☐ Não ☒
8. Você participa, direta ou indiretamente, de algum grupo, como organizações governamentais ou não governamentais, sociedades de profissionais ou especialistas, associação de pacientes, cujos interesses possam ser afetados pelas recomendações resultantes deste documento?	Sim ☐ Não ☒
9. Você considera que as recomendações decorrentes deste documento podem gerar benefícios acadêmicos futuros a você, pessoas próximas a você* ou à instituição a que você está ligado (como aumento de publicações ou citações em trabalhos científicos, participação em congresso, etc..)?	Sim ☐ Não ☒
10.1. Você possui convicção religiosa, política, étnica ou outras crenças que podem comprometer sua capacidade de julgamento neste documento?	Sim ☐ Não ☒

10.2. Caso tenha respondido “SIM” para a questão 10.1, você concorda em declarar essa informação ao demandante deste documento?	Sim ☐ Não ☐
10.3. Caso tenha respondido “SIM” para a questão 10.2, você concorda em tornar pública essa informação?	Sim ☐ Não ☐
11. Há algum outro fato ou situação que possa interferir na sua imparcialidade de julgamento neste documento?	Sim ☐ Não ☒

Por favor, caso você tenha respondido “SIM” para alguma das questões anteriores, preencha os campos a seguir com as seguintes informações:

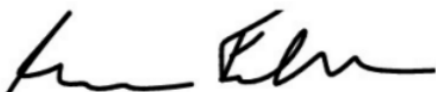
- Especifique quem possui o potencial conflito de interesse é você, alguma pessoa próxima e/ou sua instituição (especificando qual a empresa ou a relação familiar). Pode haver mais de um beneficiário com conflitos de interesse para cada pergunta.
- Especifique o período em que o conflito de interesse se iniciou e cessou (mês/ano).
- Em caso de conflito de interesse de cunho monetário, especifique o valor envolvido.
- Em caso de benefício financeiro de cunho não monetário, por favor, estime um valor aproximado.
- Em relação a benefícios monetários pessoais, não serão publicados os valores, apenas a descrição do conflito. Caso haja alguma outra informação que o está impedido de declarar ou que não gostaria que fosse levada a público, informe nas questões subsequentes.
- Não serão publicados conflitos referentes a pessoas próximas a você.

Há alguma informação que, devido à cláusula de confidencialidade, não pode ser declarada neste documento? Descreva a natureza da informação e o motivo de sua não declaração.
R: Não
Há alguma informação que, devido à preservação da sua privacidade, você não deseja que seja divulgada publicamente? Descreva a natureza da informação e o motivo para não ser levada a público.
R: Não

DECLARAÇÃO:

- Eu declaro ciência das definições e dos Termos-chave sobre conflitos de interesse.
- Eu declaro ciência das questões sobre conflitos de interesse.
- Eu declaro a veracidade de todas as informações por mim fornecidas neste documento.
- Eu concordo em atualizar todas as informações declaradas ao longo do período de desenvolvimento deste parecer.
- Eu estou ciente de que poderá haver busca ativa por meus potenciais conflitos de interesse, e a não declaração de conflitos relevantes pode resultar em minha exclusão como participante deste parecer.
- Eu concordo com a divulgação das informações aqui contidas, exceto nas situações em que declarei desejo de sigilo.

17/10/2024



Anexo 7 - Conflito de Interesses Dr. Alfredo Damasceno (1).pdf



Anexo 7 - Conflito de Interesses Dr. Rodrigo Kleinpaul (1).pdf

ANEXO 8. PARÂMETROS AVALIADOS EM ANÁLISE DE SENSIBILIDADE

Parâmetros	Cenário base	Mínimo	Máximo	Distribuição
Efeito do tratamento (Surtos) - Betainterferona 1a 22 mcg	0,92	0,73	1,16	Normal
Efeito do tratamento (Surtos) - Cloridrato de fingolimode	0,68	0,56	0,83	Normal
Taxa de desconto	0,05	0,00	0,10	Beta
Custo de aquisição - Betainterferona 1a 22 mcg	179,60	143,68	215,52	Gama
Interromper o tratamento a partir do EDSS 7	Sim	Sim	Não	-
Efeito do tratamento (Surtos) - Cloridrato de fingolimode	0,48	0,39	0,57	Normal
Efeito do tratamento (Surtos) - Betainterferona 1a 22 mcg	0,76	0,68	0,85	Normal
Idade média inicial (anos)	44,00	39,00	49,00	Normal
Custo de aquisição - Cloridrato de fingolimode 0,5 mg	8,71	6,97	10,45	Gama
Custo por EDSS - Severa	18579,09	14863,28	22294,91	Gama
Mulheres	0,74	0,59	0,89	Gama
Custo por EDSS - Moderada	4748,21	3798,57	5697,85	Gama
Custo por EDSS - Leve	2375,19	1900,15	2850,23	Gama
Custo do manejo de surto de EM	532,02	425,62	638,42	Gama
Efeito do tratamento (Surtos) - Betainterferona 1a 44 mcg	0,76	0,68	0,85	Normal
Efeito do tratamento (Surtos) - Betainterferona 1a 30 mcg	0,76	0,68	0,85	Normal
Efeito do tratamento (Surtos) - Betainterferona 1b 300 mcg	0,82	0,50	1,33	Normal
Efeito do tratamento (Surtos) - Acetato de glatirâmer	0,64	0,55	0,75	Normal
Efeito do tratamento (Surtos) - Fumarato de dimetila	0,62	0,55	0,70	Normal
Efeito do tratamento (Progressão) - Teriflunomida	0,66	0,55	0,78	Normal
Efeito do tratamento (Surtos) - Betainterferona 1a 44 mcg	0,92	0,73	1,16	Normal
Efeito do tratamento (Surtos) - Betainterferona 1a 30 mcg	0,92	0,73	1,16	Normal
Efeito do tratamento (Surtos) - Betainterferona 1b 300 mcg	0,77	0,62	0,94	Normal
Efeito do tratamento (Surtos) - Acetato de glatirâmer	0,74	0,61	0,89	Normal
Efeito do tratamento (Surtos) - Fumarato de dimetila	0,65	0,55	0,77	Normal
Efeito do tratamento (Surtos) - Teriflunomida	0,76	0,61	0,95	Normal
Custo de aquisição - Betainterferona 1a 44 mcg	201,74	161,39	242,08	Gama

Custo de aquisição - Betainterferona 1a 30 mcg	335,83	268,66	403,00	Gama
Custo de aquisição - Betainterferona 1b 300 mcg	98,93	79,14	118,72	Gama
Custo de aquisição - Acetato de glatirâmer 20 mg	49,32	39,46	59,18	Gama
Custo de aquisição - Acetato de glatirâmer 40 mg	117,83	94,26	141,40	Gama
Custo de aquisição - Fumarato de dimetila 120 mg	3,19	2,55	3,83	Gama
Custo de aquisição - Fumarato de dimetila 240 mg	4,28	3,42	5,14	Gama
Custo de aquisição - Teriflunomida 14 mg	2,11	1,69	2,53	Gama

