



Brasília, DF | 17 Março de 2025

## Relatório de Recomendação

---

Medicamento

**Cloridrato de fingolimode para o tratamento de primeira linha de pacientes com Esclerose Múltipla Remitente Recorrente (EMRR), de baixa e moderada atividade, em troca entre os medicamentos de primeira linha ou naive**

2024 Ministério da Saúde.

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

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

### **Elaboração, distribuição e informações**

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde - SECTICS

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde - CGATS

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>

E-mail: [conitec@saude.gov.br](mailto:conitec@saude.gov.br)

### **Elaboração do relatório**

NATS - IMS/UERJ

Coordenação: Cid Manso de Mello Vianna -NATS-IMS/UERJ

Gabriela Bittencourt Gonzalez Mosegui - NATS-ISC/UFF

Marcus Paulo da Silva Rodrigues - NATS-IMS/UERJ

Tácio Lima - NATS-ISC/UFF

Tayna Felicissimo Gomes de Souza Bandeira – NATS-ISC/UFF

### **Monitoramento do Horizonte Tecnológico**

Karine Medeiros Amaral – CMTS/DGITS/SECTICS/MS

Ana Carolina de Freitas Lopes – CMTS/DGITS/SECTICS/MS

### **Propriedade intelectual (patente)**

Munike Gonçalves Guimarães – CMTS/DGITS/SECTICS/MS

### **Perspectiva do Paciente**

Luiza Nogueira Losco- CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Aérica de Figueiredo Pereira Meneses - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Andrea Brígida de Souza - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Melina Sampaio de Ramos Barros - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

### **Revisão**

Teresa Raquel Tavares Serejo - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Luciana Costa Xavier -- CGATS/DGITS/SECTICS/MS

### **Coordenação**

Priscila Gebrim Louly - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Luciana Costa Xavier -- CGATS/DGITS/SECTICS/MS

### **Supervisão**

Luciene Fontes Schluckebier Bonan - DGITS/SECTICS/MS

## Marco Legal

A Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, estabelece, em seu art. 19-Q, que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde (MS). Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec).

A análise da Comissão deve ser baseada em evidências científicas sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas. A tecnologia em saúde deve estar registrada na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e, no caso de medicamentos, ter o preço regulado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED).

Em seu art. 19-R, a legislação prevê que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem.

A Conitec é composta por Secretaria-Executiva e três comitês: Medicamentos, Produtos e Procedimentos e Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. O Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, e o Anexo XVI da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, regulamentam as competências, o funcionamento e o processo administrativo da Comissão. A gestão técnica e administrativa da Conitec é de responsabilidade da Secretaria-Executiva, que é exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SECTICS/MS).

Os Comitês são compostos por quinze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo presidido pelo representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde (SECTICS) – e um representante de cada uma das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), Conselho Nacional de Saúde (CNS), Conselho Nacional de Secretários de Saúde (CONASS), Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde (CONASEMS), Conselho Federal de Medicina (CFM), Associação Médica Brasileira (AMB) e Núcleos de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS), pertencentes à Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde (Rebrats).

O Comitê de Medicamentos é responsável por avaliar produto farmacêutico ou biológico, tecnicamente obtido ou elaborado, para uso com finalidade profilática, curativa ou paliativa, ou para fins de diagnóstico.

Todas as recomendações emitidas pelos Comitês são submetidas à Consulta Pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência quando o prazo poderá ser reduzido a 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e avaliadas pelo Comitê responsável, que emite deliberação final. Em seguida o processo é enviado para decisão do Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde, que pode solicitar a realização de audiência pública. A portaria decisória é publicada no Diário Oficial da União.

## Avaliação de Tecnologias em Saúde

De acordo com o Decreto nº 11.358, de 2023, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde (SECTICS) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que tem como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população.

A demanda de incorporação tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, de acordo com o artigo art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve apresentar número e validade do registro da tecnologia em saúde na Anvisa; evidência científica que demonstre que a tecnologia pautada é, no mínimo, tão eficaz e segura quanto aquelas disponíveis no SUS para determinada indicação; estudo de avaliação econômica comparando a tecnologia pautada com as tecnologias em saúde disponibilizadas no SUS; e preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), no caso de medicamentos.

Dessa forma, as demandas elegíveis para a avaliação pelo DGITS são aquelas que constam no Decreto nº 7.646/2011 e devem ser baseadas nos estudos apresentados que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

## TABELAS

Tabela 1. Custos com o tratamento com MMCDs .....	41
Tabela 2 Custo anual do tratamento da EMMRR por nível de incapacidade .....	41
Tabela 3 Custo-efetividade do fingolimode vs betainterferons alfa e $\beta$ e Glatirâmer .....	42
Tabela 4. Resultados de custo-efetividade do Fingolimode vs teriflunomida .....	43
Tabela 5. Cenário alternativo de custo-efetividade entre fingolimode e teriflunomida .....	45
Tabela 6. Cenário base com a projeção da população elegível para o tratamento da EMRR em primeira linha...	48
Tabela 7. Projeção de Market Share com a incorporação do fingolimode .....	49
Tabela 8. Custos anuais dos tratamentos para primeira linha de tratamento da EMRR .....	49
Tabela 9. Resultado do impacto orçamentário da incorporação do fingolimode .....	50
Tabela 10.O impacto orçamentário anual com a aquisição dos medicamentos .....	51

## QUADROS

Quadro 1. Ficha técnica da tecnologia .....	10
Quadro 2 Preço da tecnologia proposta.....	14
Quadro 3 Pergunta PICOS feita pelo demandante .....	15
Quadro 4. Pergunta PICOS revisada. ....	16
Quadro 5 . Estudos apresentados pelo demandante e razões para exclusão .....	19
Quadro 6. Revisões Sistemáticas adicionais incluídas na revisão da estratégia de busca. ....	20
Quadro 7. Características dos estudos analisados pelo demandante e incluídos neste parecer. ....	21
Quadro 8. Estudos incluídos após refinamento da estratégia de busca e pesquisa nas bases de dados. ....	21
Quadro 9. Avaliação de qualidade de revisões sistemáticas com meta-análises incluídas, AMSTAR-2. ....	24
Quadro 10. Avaliação da certeza das evidências por meio da ferramenta GRADE. ....	26
Quadro 11. Avaliação da certeza das evidências por meio da ferramenta GRADE. ....	29
Quadro 12. Avaliação da certeza das evidências por meio da ferramenta GRADE. ....	31
Quadro 13. Avaliação da certeza das evidências por meio da ferramenta GRADE. ....	33
Quadro 14. Avaliação da certeza das evidências por meio da ferramenta GRADE. ....	35
Quadro 15. Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante. ....	37
Quadro 16. Probabilidade de surtos, risco relativo de mortalidade e utilidade por estado da EDSS. ....	40
Quadro 17. Parâmetros de eficácia do tratamento com os MMCDs .....	40
Quadro 18: Medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes com esclerose múltipla remitente-recorrente. ....	54

## FIGURAS


Figura 1. Fluxograma de seleção dos estudos conduzida pelo demandante. ....	17
Figura 2. Fluxograma de seleção dos estudos revisados. ....	18
Figura 3. Representação esquemática do modelo de Markov proposto pelo demandante. Fonte: Dossiê (29) ...	39

## GRÁFICO

Gráfico 1. Análise de sensibilidade entre Fingolimode e Teriflunomida. ....	44
Gráfico 2. Análise de sensibilidade entre Fingolimode e Fumarato de dimetila. ....	45
Gráfico 3. Curva de aceitabilidade Fingolimode e Teriflunomida. ....	46
Gráfico 4. Curva de aceitabilidade entre Fingolimode e Fumarato de dimetila. ....	47

## SUMÁRIO

1	APRESENTAÇÃO.....	1
2	CONFLITOS DE INTERESSE .....	1
3	RESUMO EXECUTIVO .....	2
4	INTRODUÇÃO .....	5
4.1	Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença .....	5
4.2	Diagnóstico e estadiamento da doença .....	6
4.3	Tratamento recomendado.....	8
5	FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA .....	9
5.1	Características gerais.....	9
5.2	Preço proposto para incorporação .....	14
6	EVIDÊNCIAS CLÍNICAS .....	14
6.1	Evidências apresentadas pelo demandante .....	14
1.1	Caracterização dos estudos incluídos.....	19
6.2	Evidência Clínica.....	22
6.2.1	Efeitos desejáveis da tecnologia .....	22
6.2.2	Efeitos indesejáveis da tecnologia .....	23
6.3	Avaliação da qualidade metodológica (AMSTAR-2).....	23
6.3.1	Certeza geral das evidências (GRADE).....	24
7	EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS.....	37
7.1	Avaliação econômica .....	37
7.2	Metodologia e Pressuposto .....	38
7.3	Resultados.....	41
7.3.1	Análise de sensibilidade .....	43
7.3.2	Limitações do modelo de custo efetividade.....	47
7.4	Análise de impacto orçamentário .....	48
7.4.1	Impacto custo de aquisição dos medicamentos de primeira linha.....	50
8	RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS.....	51
9	MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO .....	53
10	CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	56



11 CONTRIBUIÇÕES DO COMITÊ DE MEDICAMENTOS NA APRECIÇÃO INICIAL.....	57
12 PERSPECTIVA DO PACIENTE .....	578
13 RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC .....	59
14 REFERÊNCIAS.....	611
Anexo 1 - Estratégia de busca apresentados pelo demandante e pelos pareceristas.....	68
Anexo 2 - Patentes vigentes.....	75
Anexo 3 - Análise de sensibilidade entre o fingolimode e os comparadores dominados.....	787





## 1 APRESENTAÇÃO

Este relatório tem por objetivo analisar as evidências científicas disponíveis sobre a eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário para incorporação do cloridrato de fingolimode proposto para pacientes com Esclerose Múltipla Remitente Recorrente (EMRR), de baixa e moderada atividade, em primeira linha de tratamento, em troca entre os medicamentos de primeira linha ou naives.

A demanda foi submetida pela EMS S/A (“EMS”). A análise crítica foi elaborada pelo NATS do Instituto de Medicina Social da Universidade do Estado do Rio de Janeiro em colaboração com o NATS-ISC/UFRJ.

## 2 CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declararam não possuir conflitos de interesses com a matéria.

### 3 RESUMO EXECUTIVO

**Tecnologia:** Cloridrato de fingolimode

**Indicação:** Tratamento de primeira linha de pacientes ou virgens de tratamento (naive) com Esclerose Múltipla Remitente Recorrente (EMRR), baixa a moderada atividade, em troca entre os medicamentos de primeira linha.

**Demandante:** EMS S/A (“EMS”).

**Introdução:** A esclerose múltipla (EM) é uma doença neurológica inflamatória e crônica, onde há desmielinização focal do sistema nervoso central (SNC). Sua origem é multifatorial e possivelmente resulta de um acúmulo de fatores de risco (FR) genéticos e ambientais. Trata-se de uma importante causa de incapacidade neurológica não traumática em adultos jovens, afetando mais de 2,5 milhões de pessoas no mundo. No Brasil, sua prevalência é de quase 9 casos por 100.000 habitantes, com grande variação regional. A idade média de surgimento varia entre 20 e 40 anos, sendo 2 a 3 vezes mais frequente em mulheres do que em homens. A doença pode ser classificada em função de sua evolução em remitente recorrente (EMRR), secundária progressiva (EMSP), primária progressiva (EMPP) e síndrome clinicamente isolada (*Clinically Isolated Syndrome - CIS*). Todos estes fenótipos podem receber outra estratificação, tendo em vista a atividade da doença e seu prognóstico, onde as formas recorrentes e progressivas podem ser divididas em alta, moderada e baixa atividade. O manejo terapêutico desta doença relaciona-se à redução da carga inflamatória, assim como atrasar sua progressão. Até o momento, não existe estratégia de prevenção. Entre as classes medicamentosas empregadas, presentes do Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica (PCDT) da EM, encontram-se: corticoides (tratam surtos) agentes imunomoduladores (ex.: interferons e acetato de glatirâmero); anticorpos monoclonais (ex.:natalizumabe, alemtuzumabe) e agentes imunossupressores e citotóxicos. Entre as terapias orais encontram-se o fingolimode, a teriflunomida, fumarato de dimetila e cladribina. A atualização das diretrizes clínicas e terapêuticas para a EM de 2024 incluiu o uso do fingolimode para pacientes com diagnóstico de EM, nas formas EMRR ou EMSP. Na 1ª linha do tratamento da EMRR de baixa ou moderada atividade são usados betainterferonas, glatirâmer ou teriflunomida ou fumarato de dimetila ou azatioprina. Em casos de intolerância, hipersensibilidade ou outro evento adverso, falha terapêutica ou falta de adesão a qualquer medicamento é permitida a troca por outra classe de medicamento de 1ª linha. Na 2ª linha usa-se o fingolimode, indicado em casos de falha terapêutica, reações adversas ou resposta subótima a qualquer medicamento da 1ª linha. O natalizumabe está na 3ª linha, indicado em casos de falha ou contra-indicação ao uso de fingolimode.

**Pergunta:** O cloridrato de fingolimode é eficaz, seguro e promove adesão ao tratamento nos pacientes adultos com EMRR de baixa ou moderada atividade como primeira linha de tratamento para pacientes naivas ou na troca entre os medicamentos de primeira linha, quando comparado ao interferon  $\beta$ -1a, interferon  $\beta$ -1b, acetato de glatirâmer, fumarato de dimetila, azatioprina, ou teriflunomida?

**Evidências clínicas:** Foi conduzida uma revisão sistemática nas bases Medline via PubMed, Lilacs, Cochrane Library, Embase e Google Scholar, identificando estudos que avaliassem o fingolimode comparado interferon  $\beta$ -1a, interferon  $\beta$ -1b, acetato de glatirâmer, fumarato de dimetila, azatioprina, ou teriflunomida, para o tratamento de pacientes adultos com EMRR de baixa ou moderada atividade. Três revisões sistemáticas com metanálise atenderam aos critérios de elegibilidade. Para eficácia, duas revisões demonstraram que o fingolimode reduziu significativamente (entre 26% e 48%) a ocorrência de surtos em 12 meses quando comparado ao acetato de glatirâmer, interferon  $\beta$ -1a (em diferentes doses), interferon  $\beta$ -1b e teriflunomida. Nenhuma diferença relevante foi observada na diminuição de surtos em 12 meses, quando o fingolimode foi comparado ao fumarato de dimetila. Quanto aos surtos em 24 meses, um estudo indicou que o fingolimode apresentou uma redução de, aproximadamente, 35% em comparação ao acetato de glatirâmer, interferon  $\beta$ -1a, interferon  $\beta$ -1b e teriflunomida, sem diferenças significativas quando comparado ao fumarato de dimetila. Dois estudos relataram resultados similares para progressão da incapacidade ao longo de 24 meses entre o fingolimode e os demais tratamentos avaliados (acetato de glatirâmer, interferon  $\beta$ -1a, interferon  $\beta$ -1b, teriflunomida e fumarato de dimetila). Um estudo observou que o número de eventos adversos graves foi semelhante entre o fingolimode e os comparadores anteriormente mencionados, com exceção do interferon  $\beta$ -1a, quando o fingolimode apresentou uma incidência menor (29%) de eventos adversos graves. A qualidade metodológica das revisões sistemáticas, avaliada por meio da ferramenta AMSTAR-2, foi classificada como alta para uma das revisões e criticamente baixa para as demais. A certeza da evidência variou conforme os comparadores e desfechos. Para fingolimode versus interferon  $\beta$ -1a, foi baixa

para surtos em 12 e 24 meses e eventos adversos (sem posologia), mas muito baixa com doses específicas. Frente a outros tratamentos (interferon  $\beta$ -1b, acetato de glatirâmer ou teriflunomida), variou de moderada (surtos em 12 e 24 meses) a muito baixa (progressão da incapacidade em 24 meses e eventos adversos graves). Para fingolimode versus fumarato de dimetila, a evidência foi muito baixa para surtos em 12 meses e baixa para os demais desfechos (surtos em 24 meses, progressão da incapacidade em 24 meses e eventos adversos graves).

**Avaliação econômica:** Os resultados da simulação dos custos e das efetividades dos MMCDs para a primeira linha de tratamento para EMRR de baixa ou moderada atividade para um horizonte temporal delineado pela expectativa de vida da população brasileira a partir dos 44 anos, o tratamento crônico com fingolimode mostrou uma relação de dominância com todos os comparadores disponíveis na forma injetável, interferonas beta 1a, o interferon beta 1b e o acetato de glatirâmer, custo-efetivo comparado com a teriflunomida e dominado pelo fumarato de dimetila. A análise de sensibilidade confirmou os resultados do cenário principal e estimou que existe uma probabilidade inferior a 50% do Fingolimode ser Custo-efetivo na comparação com o fumarato de dimetila (120mg + 240 mg),


**Análise de impacto orçamentário:** A incorporação do fingolimode pode gerar uma economia de R\$ 2.638.389 (dois milhões e seiscentos e trinta e oito mil reais e trezentos e oitenta e nove reais) no primeiro ano de disponibilização no SUS e uma redução ao final de 5 anos de R\$ 58.068.644 (cinquenta e oito milhões e sessenta e oito mil reais e seiscentos e quarenta e quatro reais). Os resultados devem ser interpretados com cautela, principalmente em função do pressuposto de aumento da difusão do fingolimode (12,4% - 67,5%) e redução percentual do uso do fumarato de dimetila (45,4% - 18,8%), tecnologia mais eficaz e associada a um menor custo de tratamento. Não foram realizadas análises de sensibilidade.

**Recomendações internacionais:** A *Pharmaceutical Management Agency* (PHARMAC) da Nova Zelândia incorporou ao sistema sanitário o fingolimode onde os pacientes precisam ser portadores de EMRR com pontuação EDSS 0-4 por ao menos 4 semanas, com evidência de lesão em T2 ou com ao menos 1 recaída significativa nos 12 meses anteriores ou 2 recaídas significativas nos últimos 24 meses, podendo usá-lo na primeira linha. Em 2016 foi permitida a troca entre natalizumabe, fingolimode, fumarato de dimetila e teriflunomida, desde que os critérios de parada do EDSS não sejam atendidos. O *Pharmaceutical Benefits Scheme* (PBS) (Austrália) incorporou o fingolimode ao sistema de saúde usando critérios clínicos e de tratamento explícitos. Na Espanha, recomenda-se a utilização de medicamentos de eficácia moderada para a EMRR: Interferon $\beta$ -1b subcutâneo, Interferon  $\beta$ -1a (subcutâneo ou intramuscular), acetato de glatirâmero, teriflunomida o dimetilfumarato.

**Monitoramento do Horizonte Tecnológico:** Foram detectadas 9 tecnologias potenciais para o tratamento da esclerose múltipla remitente recorrente: ozanimode e ponesimode, agonistas do receptor-1 da esfingosina-1-fosfato; ublituximabe e frexalimabe, anti-CD20; tolebrutinibe, fenebrutinibe, remibrutinibe e orelabrutinibe, inibidores BTK; vidofludimus cálcico, inibidor da DHODH e bloqueador de IL-17. Destes, o ozanimode, o ponesimode e o ublituximabe estão registrados no FDA e EMA. O tolebrutinibe está em fase de pré-inscrição no FDA. As demais tecnologias estão em fase 2 ou 3 de pesquisa clínica.

**Considerações finais:** O fingolimode demonstrou superioridade em relação ao acetato de glatirâmer, interferon beta-1a, interferon  $\beta$ -1b e teriflunomida na Taxa Anualizada de Surto (TAS) e na frequência de surtos em 24 meses, sem diferença significativa na progressão da incapacidade. Comparado ao fumarato de dimetila, os resultados foram semelhantes. A segurança foi equivalente entre fingolimode e a maioria dos comparadores, exceto pelo menor número de eventos adversos graves em relação ao interferon beta-1a. A qualidade metodológica dos estudos variou de criticamente baixa a alta, e a certeza da evidência foram baixa ou muito baixa, devido a comparações indiretas e à falta de distinção entre graus de atividade da doença. A análise econômica indicou que, embora o fingolimode tenha leve superioridade clínica sobre a teriflunomida, seu custo é elevado, com um RCEI de R\$ 65.937,00/QALY, sendo custo-efetivo em pouco mais da metade dos cenários simulados. Em comparação ao fumarato de dimetila, foi dominado. A análise de impacto orçamentário prevê economia ao SUS, de R\$ 2,6 milhões no primeiro ano e R\$ 58 milhões em cinco anos. No entanto, os resultados devem ser interpretados com cautela, pois os dados de eficácia provêm de ensaios clínicos de curto prazo, sem refletir a efetividade ao longo do curso da esclerose múltipla.

**Perspectiva do paciente:** A Chamada Pública nº 07/2025 esteve aberta de 10/01/2025 a 20/01/2025 e 251 pessoas se inscreveram. No relato, o participante mencionou que a primeira ocorrência de sintomas da doença foi em 2012, quando



apresentou visão embaçada e paralisia facial. Com o passar dos anos, começou a apresentar dormência nas mãos e nos pés. Contudo, seu primeiro surto ocorreu somente em 2022. Após a realização de ressonâncias magnéticas e punção lombar, foi confirmado o diagnóstico de esclerose múltipla remitente recorrente. Após seu primeiro surto, teve mais duas ocorrências, nas quais não conseguia digitar e movimentar os dedos. Desde o diagnóstico já foi recomendado o uso do cloridrato de fingolimode que iniciou em fevereiro de 2023 e desde então não apresentou mais surtos da doença. Passou a ter um estilo de vida mais saudável o que também contribuiu para melhoria de sua qualidade de vida.

**Discussão da Conitec na apreciação inicial:** Na 139ª Reunião Ordinária da Conitec, a discussão sobre a incorporação do fingolimode no SUS foi extensa, entre os principais pontos discutidos destacam-se o posicionamento da tecnologia em primeira linha de tratamento, a superioridade frente aos comparadores, visto que as evidências são indiretas e as incertezas quanto às questões econômicas. Foi discutido também a necessidade de contemplar a PDP nos cálculos de impacto orçamentário.

**Recomendação preliminar da Conitec:** Os membros do Comitê de Medicamentos presentes na 139ª reunião ordinária, realizada no dia 3 de abril de 2025, deliberaram por unanimidade, que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação ao SUS do tratamento de primeira linha de pacientes ou virgens de tratamento (naive) com Esclerose Múltipla Remitente Recorrente (EMRR), baixa a moderada atividade, em troca entre os medicamentos de primeira linha, por considerar que existe incertezas econômicas do seu uso frente as terapias existentes.

## 4 INTRODUÇÃO

### 4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

A Esclerose Múltipla (EM) é uma doença autoimune crônica, neuro degenerativa e inflamatória que compromete a bainha de mielina, afetando comumente jovens adultos (1,2). Não há uniformidade na evolução, gravidade ou sintomatologia da doença, que geralmente manifesta-se por meio de surtos ou eventos agudos, episódios de disfunção neurológica por vários dias, podendo entrar em remissão de forma espontânea ou com o uso de corticosteroides (1,3–5). Os surtos são novos danos ao cérebro ou medula espinhal que rompem os impulsos nervosos causando novos sintomas ou trazendo à tona sintomas já experimentados. As ocorrências mais comuns são neurite óptica, parestesia ou paralisia de membros, disfunções da coordenação e equilíbrio, mielites, disfunções esfinterianas e disfunções cognitivo-comportamentais, de forma isolada ou em combinação (1,5–7). Como estes sintomas envolvem o sistema nervoso, há possibilidade de dor neuropática, espasticidade, transtorno depressivo, parestesia, ataxia, tremores, fadiga, disfunções erétil, intestinal e vesical, bem como infecção vesical (5–7).

Sua etiologia ainda não está claramente definida, mas alguns dos possíveis fatores responsáveis são as infecções virais (vírus Epstein-Barr) e a influência genética, além do fumo e infecções do trato respiratório (3,8–11). O principal grupo são adultos jovens, na faixa dos 20 aos 50 anos (30 anos como idade inicial). É mais comum em mulheres do que em homens (10,12).

A EM apresenta eventos neurológicos isolados que evoluem para uma condição remitente-recorrente (EMRR) na maioria dos pacientes, comprometendo sua qualidade de vida ainda em idade produtiva. São indivíduos psicologicamente afetados com possibilidade de exclusão social. Familiares e a sociedade podem também ser impactados, uma vez que a doença gera custos diretos e indiretos, tanto para o paciente quanto para o setor de saúde (10,13). A EM aumenta o risco de suicídio, distúrbios cardiovasculares e respiratórios, bem como para mortalidade (14). Além das implicações para a saúde, a EM impõe um fardo econômico importante, com custos estimados entre USD 463 e 58.616, em países de baixa e média renda (2). Esta pressão financeira está associada à necessidade de apoio do cuidador e da perda de produtividade associada à doença (10,15). Dados do DATASUS (16), referentes ao ano de 2024 (janeiro a outubro), indicam 6.873 internações, onde 72,6% (4.991) concentram-se na região sudeste e 1% (70) na região norte, a média de permanência é de 2,2 dias (1,4-11,9 dias). O valor médio desta internação é R\$545,13, variando entre R\$1.821,9 na região norte e R\$434,97 na região sudeste. No Brasil, em 2019, a média de custo anual com a EM foi de R\$33.872 por paciente na perspectiva social, com os custos diretos representando 81% (R\$27.355, € 6.500), sendo a parcela co pagador de R\$16.793 (€4.000)/paciente (17).

Em 2019, a doença foi responsável por 1,8 milhões de casos prevalentes, 22,4 mil óbitos e 1,2 milhões de *Disability Adjusted Life Years* (DALYs) ou Anos de vida ajustados por incapacidade, em todo o mundo (2). Houve sensível declínio na

prevalência global padronizada por idade, mortalidade e taxas de DALY de EM durante o período 1990-2019. As mulheres tiveram uma prevalência pontual global mais elevada e um maior número total de casos prevalentes quando comparadas aos homens, em todas as faixas etárias. Esta medida de frequência aparenta ser menor em países emergentes, considerando as diferenças de distribuição etária entre grupos populacionais, dificuldade de acesso ao sistema de saúde, ausência de diagnóstico e ainda, escassez de estudos (2,11,17) .

No Brasil a prevalência é de 8,7 a 15 casos a cada 100.000 habitantes (13,17,18) com uma grande variação regional (de 1,36 para 27,2 por 100 mil habitantes nas regiões Nordeste e Sul, respectivamente). De acordo com dados do Sistema de Informações Hospitalares do Sistema Único de Saúde (SIH/SUS), dentre as 6.873 internações relacionadas à doença, entre janeiro e outubro de 2024, 29 pessoas faleceram durante a hospitalização. Para o mesmo período, foram 325 óbitos devidos à EM, onde 147 aconteceram no sudeste e 17 na região norte (16).

## 4.2 Diagnóstico e estadiamento da doença

A Portaria conjunta SAES/SECTICS nº 8, de 12 de setembro de 2024 (1) que aprovou o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da EM permite uma avaliação mais precoce, facilitando o tratamento (19), ainda que a inexistência de marcador ou teste diagnóstico específico dificulte a sua determinação. Segundo este documento, os critérios de McDonald, descritos em 2001 revisados sistematicamente desde então, são os mais empregados (1,20). De acordo com esses critérios, não são necessários exames adicionais quando o paciente apresenta dois ou mais surtos. No diagnóstico de EM pode-se realizar exame de neuroimagem como ressonância magnética (RM), além de empregar a presença de bandas oligoclonais (imunoglobulina G - IgG) no líquido em substituição à demonstração de disseminação da doença no tempo. Uma última revisão destes critérios foi anunciada em 2024, onde se permitiria um diagnóstico mais precoce, facilitando potencialmente o tratamento (19).

Dentro dos critérios de McDonald (1,20), surto é qualquer evento informado pelo paciente ou objetivamente observado, que seja característico de um evento inflamatório desmielinizante agudo com duração de pelo menos 24 horas, na ausência de infecção ou febre. Este evento precisa ser documentado por exame neurológico feito na mesma época da sua manifestação clínica. Dados históricos onde não se encontre achado neurológico confirmado, mas característicos de EM, podem gerar evidência de um evento desmielinizante prévio. Estes critérios (20) estabelecem que a disseminação no espaço pode ser demonstrada na RM por  $\geq 1$  lesões hiperintensas em T2, sintomáticas ou assintomáticas, em dois ou mais das seguintes quatro áreas do sistema nervoso central (SNC): periventricular, cortical/justacortical, infratentorial e medula espinhal. A disseminação no tempo pode ser caracterizada pela presença simultânea de lesões que captam gadolínio e lesões que não o captam, em qualquer exame de RM, ou nova lesão hiperintensa em T2 ou captante de gadolínio quanto comparada a um exame de RM prévio, independente do momento em que foi realizado (1,7,20).

De acordo com os PCDTs da EM (1,5), estabelecido o diagnóstico, emprega-se para o estadiamento e monitoramento do paciente a Escala Expandida do Estado de Incapacidade ( EDSS, do inglês *Expanded Disability Status Scale* ). Essa escala possibilita a quantificação do comprometimento neuronal em oito sistemas funcionais, a saber: piramidal, cerebelar, tronco cerebral, sensitivo, vesical, intestinal, visual, mental e outras funções agrupadas. O escore final da escala pode variar de 0 (normal) a 10 (morte), onde a pontuação aumenta 0,5 ponto conforme o grau de incapacidade do paciente. A mortalidade está relacionada ao estado de EDSS, porém a escala não avalia a saúde mental, a vitalidade, o comprometimento cognitivo e a fadiga (13).

Com base nos padrões clínicos em que evolui, terminologias que definissem os cursos clínicos da EM foram criadas, de acordo com surtos e progressões (1,5,20). A doença é classificada (1,5,20,21) em:

- *Esclerose Múltipla Remitente-recorrente (EMRR), caracterizada por 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;*

- *Esclerose Múltipla Secundária Progressiva (EMSP), caracterizada pela fase após um curso inicial de remitente-recorrente, no qual a doença se torna mais progressiva, com ou sem recidivas.*

- *Esclerose Múltipla Primária Progressiva (EMPP), caracterizada por agravamento progressivo da função neurológica (acúmulo de incapacidade) desde o início dos sintomas.*

- *Síndrome Clinicamente Isolada (Clinically Isolated Syndrome - CIS), que consiste na primeira manifestação clínica que apresenta características de desmielinização inflamatória sugestiva de esclerose múltipla, mas incapaz de cumprir os critérios de disseminação no tempo por neuroimagem ou líquido (Ministério da Saúde, 2024, pág.4-5).*

A EMRR é a forma clínica mais comumente diagnosticada, próximo de 80% dos casos, enquanto a EMPP representa 10 a 15% (22).

Os fenótipos acima citados (EMRR, EMSP, EMPP e CIS) podem receber uma outra estratificação, baseada no prognóstico e atividade da doença. Esta última, reflete a presença de processo neurodegenerativo ou inflamatório ativo, capaz de afetar o prognóstico e a terapêutica (1,5,20). As formas recorrentes (EMRR) e progressivas (EMSP e EMPP) podem ser divididas em **alta, moderada e baixa atividade**. A EM baixa ou moderada é reconhecida por sinais da doença, sem se enquadrar nos critérios para classificação como de alta atividade (1,5,20). Na EM de alta, o paciente exhibe: (a) naqueles não tratados, dois ou mais surtos e pelo menos uma lesão captante de gadolínio ou, aumento de ao menos duas lesões em T2 no ano anterior e; (b) atividade da doença no ano anterior ao longo do uso adequado de pelo menos um medicamento modificador do curso da doença (MMCD), na ausência de toxicidade (intolerância, hipersensibilidade ou

outro evento adverso) ou, não adesão ao tratamento, com ao menos um surto no último ano, e evidência de pelo menos nove lesões hipertensas em T2 ou pelo menos uma captante de gadolínio (1,5,20).

Este relatório de recomendação trata da ampliação do uso do cloridrato de fingolimode para pacientes com EMRR em primeira linha de tratamento, em troca entre os medicamentos de primeira linha ou virgens de tratamento.

### 4.3 Tratamento recomendado

Segundo o Comitê Brasileiro de Tratamento e Pesquisa em Esclerose Múltipla e o PCDT de EM do MS, 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 (1,23). A terapia medicamentosa visa a melhora clínica, da capacidade funcional, redução de comorbidades e atenuação de sintomas.

Para tratar surtos, são empregados glicocorticoides, cujo benefício clínico pode ser sentido a curto prazo. Eles diminuem a intensidade e duração dos episódios agudos (1,5,23). As terapias modificadoras do curso da doença (MMCD) buscam diminuir as células imunogênicas circulantes com conseqüente redução de sua migração para o parênquima e da resposta inflamatória decorrente (1,5,23). Há também aqueles medicamentos empregados no tratamento dos sintomas relacionados à EM.

O tratamento de pacientes com EMRR sugerido no último Consenso Brasileiro para o Tratamento da Esclerose Múltipla (23), se não existirem preocupações específicas relativas aos níveis elevados de atividade da doença, é de iniciar o tratamento com interferon beta-1a, interferon  $\beta$ -1b, acetato de glatirâmero, interferon  $\beta$ -1a peguado, fumarato de dimetila ou teriflunomida, que apresentam um bom perfil de segurança e são mais disponíveis. Estas opções terapêuticas estão associadas a um efeito moderado de diminuição na taxa de recaída anualizada em comparação com placebo (23). Aqueles pacientes que se enquadram nos critérios de EM recidivante altamente ativa ou que apresentam fatores associados a pior prognóstico, o neurologista responsável deve considerar os seguintes medicamentos: alemtuzumabe, cladribina, fingolimode, natalizumabe e ocrelizumabe. Apesar de apresentarem possibilidade de aumento de infecções oportunistas ou doenças autoimunes secundárias, a necessidade de controlar a EM agressiva antes que a incapacidade irreversível se acumule, muitas vezes justifica a utilização de tais medidas (23).

A atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para a EM de 2024 (1) incluiu o uso do fingolimode para pacientes com diagnóstico de EM pelos critérios de McDonald revisados e adaptados (1,21), nas formas EMRR ou EMSP; com evidência de lesões desmielinizantes comprovadas por neuroimagem (ressonância magnética) e diagnóstico diferencial com exclusão de outras causas. Para tanto, são padrões de inclusão para o uso deste medicamento: a EMRR classificada como de baixa ou moderada atividade e ocorrência prévia de falha a qualquer medicamento da primeira linha de tratamento. O documento entende como falha: (a) falha terapêutica (incidência de pelo menos um surto e evidência de, no mínimo, quatro novas lesões em T2 ao exame de ressonância magnética no período de 12 meses, durante



tratamento medicamentoso adequado); (b) intolerância ao medicamento; (c) reações adversas não controláveis; (d) falta de adesão ao tratamento.

No tratamento atual da EMRR de baixa ou moderada atividade, na primeira linha terapêutica são usados betainterferonas, glatirâmer ou teriflunomida ou fumarato de dimetila ou azatioprina. Em casos de intolerância, hipersensibilidade ou outro evento adverso, falha terapêutica ou falta de adesão a qualquer medicamento é permitida a troca por outra classe de medicamento. Salienta-se que a azatioprina é uma opção menos eficaz e seu uso deve estar limitado aos casos de pouca adesão às formas parenterais (intramuscular, subcutânea ou endovenosa). Na segunda linha, o fingolimode é recomendado em casos de falha terapêutica, reações adversas ou resposta subótima a qualquer medicamento da 1ª linha. Por fim, na terceira linha tem-se o natalizumabe, indicado em casos de falha ou contraindicação ao uso de fingolimode (1).

Para aqueles pacientes com EMRR altamente ativa é preconizada como primeira linha de tratamento o natalizumabe. Os pacientes devem ter comprovação desta atividade, por meio de relatório médico e exame de neuroimagem (ressonância magnética), sejam eles virgens de tratamento ou estejam em qualquer outra linha de tratamento. Na segunda linha é indicada a cladribina oral, quando há resposta insuficiente ou contraindicação ao uso de natalizumabe. O alentuzumabe é designado como terceira linha, após falha no tratamento ou contraindicação ao uso de cladribina oral (1). Após o controle da fase de alta atividade da doença, o paciente pode ser realocado para qualquer outra linha de tratamento da EM de baixa ou moderada atividade.

O demandante argumenta que existe uma necessidade médica não atendida no tratamento da EMRR de baixa ou moderada atividade em que há alta falta de adesão ao tratamento preconizado, relacionada principalmente a via de administração de certos medicamentos (betainterferonas e glatirâmer) e efeitos adversos (EA) de outros (teriflunomida ou fumarato de dimetila). A EMS solicita ampliação do uso do cloridrato de fingolimode para pacientes com EMRR em primeira linha de tratamento, em troca entre os medicamentos de primeira linha ou naives.

## 5 FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

### 5.1 Características gerais

O cloridrato de fingolimode é um composto lipofílico e um pró-fármaco que é metabolizado in vivo pela enzima esfingosinaquinase no metabólito ativo fingolimode-fosfato (fingolimod-P), um modulador não seletivo dos receptores de esfingosina-1-fosfato (S1PRs). A atividade moduladora do S1PR, cujo mecanismo ainda não está totalmente esclarecido, se traduz em um bloqueio da migração de linfócitos T dos linfonodos para o SNC, reduzindo assim a atividade inflamatória e as respostas autoimunes específicas da mielina. O fingolimode reduz os surtos e atrasa a progressão da incapacidade em pacientes com EMRR (5). Está classificado como agente imunossupressor na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) (24).

O registro na ANVISA é de 04 de setembro de 2011, cujo número é 100681076, enquanto o registro do Cloridrato de Fingolimode (genérico) é o 102351172 (24). Sua ficha técnica encontra-se no Quadro 1.

#### Quadro 1. Ficha técnica da tecnologia

<b>Tipo</b>	Medicamento
<b>Princípio ativo</b>	Cloridrato de fingolimode
<b>Nome comercial</b>	Gilenya (NOVARTIS BIOCIENTIAS S.A)
<b>Apresentação</b>	Cápsula dura com 0,56 mg de cloridrato de fingolimode, equivalente a 0,5 mg de cloridrato de fingolimode
<b>Detentor do registro</b>	-
<b>Fabricante</b>	EMS/SA (registro 102351172), ACCORD FARMACÊUTICA (registro 155370103), CIPLA BRASIL IMPORTADORA E DISTRIBUIDORA DE MEDICAMENTOS LTDA (registro 115410017), TEVA FARMACÊUTICA LTDA (registro 155730040), UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO NORTE (registro 112060024)
<b>Indicação aprovada na Anvisa</b>	É indicado como uma terapia modificadora da doença para o tratamento de pacientes com EMRR para reduzir a frequência de reincidências e retardar a progressão da incapacidade
<b>Indicação proposta</b>	Pacientes com EMRR em primeira linha de tratamento, em troca entre os medicamentos de primeira linha ou naives
<b>Posologia e Forma de Administração</b>	Uma cápsula de 0,5 mg, uma vez ao dia. Via oral
<b>Patente</b>	PI0717570 (formulação; vigência prevista até 25/09/2027); PI0818161 (formulação; vigência prevista até 09/10/2028); BR112013024430 (formulação; vigência prevista até 30/03/2032).*

Fonte: Elaboração própria. \*Para mais informações, consultar o apêndice.

**Contraindicações:** O cloridrato de fingolimode é contraindicado em pacientes com conhecida hipersensibilidade ao fingolimode ou a qualquer um dos excipientes; ocorrência recente (últimos 06 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 ms; insuficiência hepática grave (Child-Pugh classe C) (25).

**Cuidados e Precauções:** *Os efeitos de cloridrato de fingolimode no sistema imune podem aumentar o risco de infecções, incluindo infecções oportunistas. O início do tratamento com cloridrato de fingolimode deve ser postergado em pacientes com infecção severa ativa até sua resolução. Terapias antineoplásicas, imunomoduladoras ou imunossupressoras*

(incluindo corticosteroides) devem ser administradas concomitantemente com cautela devido ao risco de efeitos adicionais no sistema imune. A suspensão do tratamento com cloridrato de fingolimode deve ser considerada caso um paciente desenvolva uma infecção séria e o risco-benefício deve ser levado em consideração antes de reiniciar a terapia. Casos de leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP) foram relatados. A LMP é uma infecção oportunista causada pelo vírus JC, que pode ser fatal ou resultar em incapacidade grave. Casos de LMP ocorreram após cerca de 2-3 anos de tratamento. Se houver suspeita de LMP, o tratamento cloridrato de fingolimode deve ser suspenso até que LMP tenha sido excluída. Foram reportados casos isolados de meningite criptocócica após cerca de 2-3 anos de tratamento, embora uma relação exata com a duração do tratamento seja desconhecida. Meningite criptocócica pode ser fatal. Pacientes com sinais e sintomas evidentes de meningite criptocócica devem submeter-se a uma rápida avaliação do diagnóstico. Se diagnosticado, o tratamento apropriado deve ser iniciado. Os pacientes devem ser avaliados quanto a sua imunidade à varicela (catapora) antes do tratamento com cloridrato de fingolimode. Recomenda-se que pacientes sem a confirmação por profissional de saúde de histórico de catapora ou comprovação de um curso completo de vacinação com a vacina contra varicela realizem testes de anticorpos para o vírus varicela zoster (VVZ), antes de iniciar o tratamento com cloridrato de fingolimode. A infecção pelo papiloma vírus humano (HPV), incluindo papiloma, displasia, verrugas e câncer relacionado com o HPV, foi notificada durante o tratamento com cloridrato de fingolimode. Devido às propriedades imunossupressoras do fingolimode, a vacinação contra o HPV deve ser considerada antes do início do tratamento com cloridrato de fingolimode, tendo em conta as recomendações de vacinação. Medicamentos imunossupressores podem ativar focos primários de tuberculose. A vacinação pode ser menos eficaz durante e até dois meses após interromper o tratamento com cloridrato de fingolimode. O uso de vacinas com vírus vivos atenuados deve ser evitado (25).

O **edema macular** com ou sem sintomas visuais foi relatado em 0,5% dos pacientes tratados com cloridrato de fingolimode 0,5 mg, ocorrendo predominantemente nos primeiros 3-4 meses de terapia. Uma avaliação oftálmica é, portanto, recomendada 3-4 meses após o início do tratamento. Caso pacientes relatem distúrbios visuais a qualquer momento durante a terapia com cloridrato de fingolimode, uma avaliação de fundo do olho, incluindo a mácula, deve ser realizada. Pacientes com histórico de uveíte e pacientes com diabetes mellitus estão em risco elevado de edema macular. O cloridrato de fingolimode não foi estudado em pacientes com esclerose múltipla concomitante com diabetes mellitus. A continuação de cloridrato de fingolimode em pacientes com edema macular não foi avaliada. Na decisão sobre se a terapia com cloridrato de fingolimode deve ou não ser descontinuada, se faz necessário levar em consideração os possíveis riscos e benefícios para cada paciente.

O início do tratamento com cloridrato de fingolimode resulta em uma redução temporária na frequência cardíaca. Pacientes que apresentaram **bradicardia** mostraram-se geralmente assintomáticos, mas alguns pacientes apresentaram sintomas leves a moderados, incluindo hipotensão, tontura, fadiga e/ou palpitações, que se resolvem dentro das primeiras 24 horas de tratamento. O início do tratamento com cloridrato de fingolimode foi associado com atrasos na condução atrioventricular, geralmente bloqueios atrioventriculares de primeiro grau (intervalo PR prolongado no

eletrocardiograma). No início do tratamento com cloridrato de fingolimode, recomenda-se que todos os pacientes sejam observados, com aferição da pressão arterial e pulsação a cada hora, por um período de 6 horas, para os sinais e sintomas de bradicardia. Todos os pacientes devem realizar um eletrocardiograma antes da primeira dose e após o término do período de 6 horas de monitorização. Caso sintomas pós-dose relacionados à bradiarritmia ocorram, ações apropriadas devem ser iniciadas conforme necessário e o paciente deve ser observado até que os sintomas tenham sido resolvidos. Devido ao risco de distúrbios graves no ritmo cardíaco, cloridrato de fingolimode não deve ser utilizado em pacientes com bloqueio cardíaco sinoatrial, história de bradicardia sintomática ou síncope recorrente (25).

O **aumento de enzimas hepáticas**, principalmente elevação de alanina aminotransaminase (ALT), mas também da gama glutamiltransferase (GGT) e da aspartato transaminase (AST) foi relatado em pacientes com esclerose múltipla tratados com cloridrato de fingolimode. Durante os ensaios clínicos, ocorreu elevação de três vezes ou mais das transaminases hepáticas em 8,0% dos pacientes adultos tratados com 0,5 mg de cloridrato de fingolimode. Lesões hepáticas clinicamente significativas ocorreram em pacientes tratados com cloridrato de fingolimode. Sinais de lesão hepática, incluindo enzimas hepáticas séricas acentuadamente elevadas e bilirrubina total elevada, ocorreram logo dez dias após a primeira dose e também foram relatados após uso prolongado. Foram relatados casos de insuficiência hepática aguda que requereram transplante de fígado.

Casos raros de **síndrome de encefalopatia posterior reversível** foram relatados em adultos na dose de 0,5 mg. Os sintomas relatados incluíram início repentino de cefaleia grave, náuseas, vômitos, alteração do estado mental, distúrbios visuais e convulsões. Os sintomas da síndrome de encefalopatia posterior reversível são geralmente reversíveis, mas podem evoluir para derrame isquêmico ou hemorragia cerebral. Atraso no diagnóstico e tratamento pode levar a sequelas neurológicas permanentes. Se houver suspeita de síndrome de encefalopatia posterior reversível cloridrato de fingolimode deve ser descontinuado.

Deve-se ter precaução quando houver **tratamento prévio com terapias imunossupressivas ou imunomoduladoras**. Quando se muda 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 enquanto ao mesmo tempo minimizar o risco de reativação da doença. Antes de iniciar o tratamento com cloridrato de fingolimode, uma recente contagem de células brancas deve estar disponível (por exemplo, após a descontinuação da terapia prévia) para assegurar que qualquer efeito imune de tais terapias (por exemplo, citopenia) tenha se resolvido. O cloridrato de fingolimode pode geralmente ser iniciado após a descontinuação de betainterferona, acetado de glatirâmer ou fumarato de dimetila. Devido à longa meia-vida do natalizumabe ou teriflunomida, cautela em relação ao potencial efeito imune aditivo é necessária quando os pacientes trocam estas terapias para cloridrato de fingolimode. Devido às características e da duração da resposta do efeito imunossupressor do alentuzumabe descrito na bula do produto, não é recomendado iniciar o tratamento com cloridrato de fingolimode após alentuzumabe, a menos que os benefícios do tratamento com cloridrato de fingolimode superem claramente os riscos individuais ao paciente (25).

O **carcinoma basocelular (CBC)** e outras neoplasias cutâneas, incluindo **melanoma maligno, carcinoma de células escamosas, sarcoma de Kaposi e carcinoma de células de Merkel** têm sido relatados em pacientes utilizando cloridrato de fingolimode. Recomenda-se para todos os pacientes, realizar exames periódicos da pele particularmente aqueles com fatores de risco para câncer de pele. Uma vez que existe um risco potencial de tumores malignos na pele, os pacientes tratados com cloridrato de fingolimode devem ser advertidos contra a exposição à luz solar sem proteção. Houve casos de **linfoma** em estudos clínicos e no cenário pós-comercialização. Os casos relatados foram de natureza heterogênea, principalmente linfoma não-Hodgkin, incluindo linfomas de células B e linfócitos T. Casos de linfoma cutâneo de células T (micose fungoide) foram observados (25).

Casos de **exacerbação grave da doença** foram relatados após a interrupção de cloridrato de fingolimode no cenário de pós-comercialização. Isso foi observado geralmente dentro de 12 semanas após a interrupção de cloridrato de fingolimode, mas também foi relatado 24 semanas ou mais, após a descontinuação de cloridrato de fingolimode. Portanto, recomenda-se cautela ao interromper a terapia com cloridrato de fingolimode. Se a descontinuação de cloridrato de fingolimode for considerada necessária, os pacientes devem ser monitorizados quanto a sinais e sintomas relevantes e o tratamento apropriado deve ser iniciado conforme necessário.

Casos raros de **lesões tumefativas** associadas à recidiva da esclerose múltipla foram relatados no cenário pós-comercialização. Em caso de recidivas graves, a ressonância magnética (MRI) deve ser realizada para excluir lesões tumefativas. A descontinuação do cloridrato de fingolimode deve ser considerada pelo médico, caso a caso, tendo em conta os benefícios e riscos individuais.

Caso uma decisão for tomada para interromper o tratamento com cloridrato de fingolimode, o médico precisa estar ciente de que o fingolimode permanece no sangue e possui efeitos farmacodinâmicos, tais como contagens de linfócitos reduzidas, por até dois meses após a última dose. As contagens de linfócitos geralmente retornam à faixa normal dentro de 1-2 meses após a interrupção da terapia. O início de outras terapias durante esse intervalo resultará em uma exposição concomitante ao fingolimode. O uso de imunossupressores logo após a descontinuação de cloridrato de fingolimode pode levar a um efeito aditivo sobre o sistema imune e, portanto, deve-se ter cautela (25).

Recomenda-se que os **pacientes pediátricos** completem todas as imunizações de acordo com as diretrizes atuais de imunização antes de iniciar a terapia com cloridrato de fingolimode. Existe um registro que monitora os resultados da **gravidez** em mulheres expostas ao cloridrato de fingolimode durante a gravidez. Não existem estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas. Dados humanos disponíveis sugerem que o uso de cloridrato de fingolimode está associado a um aumento da prevalência de malformação congênita grave em comparação com a população em geral. Durante o tratamento, as mulheres não devem engravidar e recomenda-se a contracepção eficaz. Se uma mulher engravidar enquanto estiver tomando cloridrato de fingolimode, a descontinuação de cloridrato de fingolimode deve ser considerada, levando em consideração a avaliação do risco-benefício individual para a mãe e o feto. Aconselhamento

médico deve ser dado em relação ao risco de efeitos nocivos sobre o feto associado ao tratamento e exames de acompanhamento médico devem ser realizados. A possibilidade de exacerbação grave da doença deve ser considerada em mulheres que descontinuam cloridrato de fingolimode por causa de gravidez ou gravidez planejada, e os pacientes devem consultar seus médicos sobre possíveis alternativas. Devido ao risco potencial para o feto, deve ser analisado o estado da gravidez antes de iniciar o tratamento com cloridrato de fingolimode. Deve haver aconselhamento médico sobre o risco de efeitos nocivos no feto associado ao tratamento (25).

## 5.2 Preço proposto para incorporação

Realizou-se consultas nas plataformas Banco de Preços em Saúde (BPS) (26) e Câmara de regulação (27) do Mercado de Medicamentos (CMED), considerando-se os menores preços de compras públicas, bem como o preço do fingolimode sugerido para incorporação pelo demandante na proposta submetida à avaliação da Conitec (Quadro 2).

### Quadro 2 Preço da tecnologia proposta

Medicamento	Preço unitário proposto pelo fabricante	Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) 18% <sup>2</sup>	Preço Mínimo praticado em compras públicas (BPS) <sup>3</sup> em 08/01/2025
Cloridrato de fingolimode	R\$ 8,71 <sup>1</sup>	99,33/cápsula	R\$ 8,71

1 - Código CATMAT do cloridrato de fingolimode BR0412094. Preço sugerido pelo demandante e praticado no pregão 136/2023 - UASG: 250005 - Departamento de Logística do Ministério da Saúde(28)- valor unitário R\$8,71 (quantidade total 942.047 + 314.015 = 1.256.062)

2 - Lista de preços publicada em 05/01/2025, 14h (27). PMVG 18% - 0,5 MG CAP DURA CT BL AL PLAS PVDC OPC X 28, medicamento produzido pela UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO NORTE. 3 - Painel de Preços consultado em 08/01/2025 (28). Valores pagos pelo cloridrato de fingolimode em 2024.. Mediana: R\$149,00. Maior valor: R\$4,6 mil (28).

## 6 EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

A avaliação das evidências clínicas apresentadas a seguir considera as informações fornecidas pelo demandante e revisadas pelos NATS IMS/UERJ e ISC/UFF.

### 6.1 Evidências apresentadas pelo demandante

Construiu-se a seguinte pergunta de pesquisa para busca e seleção de evidências (Quadro 3).

### Quadro 3 Pergunta PICOS feita pelo demandante

<b>População</b>	Pacientes adultos com EMRR em primeira linha de tratamento, em troca entre os medicamentos de primeira linha ou naives.
<b>Intervenção (tecnologia)</b>	Cloridrato de fingolimode
<b>Comparador</b>	Interferon $\beta$ -1a, interferon $\beta$ -1b, acetato de glatirâmer, teriflunomida e fumarato de dimetila.
<b>Desfechos (Outcomes)</b>	<u>Eficácia</u> : 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.  <u>Segurança</u> : mortalidade e eventos adversos graves.  Adesão ao tratamento.
<b>Desenho de estudo</b>	Revisões sistemáticas com ou sem meta-análise, ECRs e estudos observacionais.

Fonte: Gomes et al (29)

Modificou-se a pergunta do demandante adicionando a informação de baixa ou moderada atividade para a utilização do cloridrato de fingolimode, conforme correspondência recebida em 17 de janeiro de 2025 da Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde.

Os desfechos foram divididos em primários e secundários, com base na evolução clínica da doença, de acordo descrito no PCDT (1,5). Para a análise dos desfechos relevantes à população em estudo foi consultada a iniciativa *Core Outcome Measures in Effectiveness Trials* (COMET)(30), conforme detalhado no Quadro 4.

#### Quadro 4. Pergunta PICOS revisada.

<b>População</b>	Pacientes adultos com EMRR de baixa ou moderada atividade, virgens de tratamento ( <i>naives</i> ).
<b>Intervenção</b>	Cloridrato de fingolimode (primeira linha de tratamento)
<b>Comparador</b>	Interferon $\beta$ -1a, interferon $\beta$ -1b, acetato de glatirâmer, teriflunomida, fumarato de dimetila ou azatioprina.
<b>Desfechos (<i>Outcomes</i>)</b>	<u>Desfechos Primários (Críticos):</u> <ul style="list-style-type: none"><li>● Taxa Anual de Surtos</li><li>● Progressão da incapacidade</li><li>● Número de novas e/ou lesões ativas por ano (ressonância magnética T2/T1)</li><li>● Eventos adversos graves</li></ul> <u>Desfechos secundários (Importantes):</u> <ul style="list-style-type: none"><li>● Transição de curso remitente para progressivo</li><li>● Qualidade de vida: (a) Fadiga (Escala de Impacto da Fadiga Modificada de 5 itens (MFIS-5)); (b) Depressão (Questionário de Saúde do Paciente de 9 itens (PHQ-9)); (c) Dor (Escala Visual Analógica (VAS)); qualidade de vida relacionada à saúde (MSIS-29); Escala de incapacidade funcional expandida (EDSS).</li><li>● Adesão ao tratamento</li><li>● Surtos em 24 meses</li><li>● Qualquer evento adverso ou eventos adversos comuns</li></ul>
<b>Desenho de estudo</b>	Revisões sistemática de ensaios clínicos randomizados com metanálise direta ou em rede. Na ausência desses estudos podem ser incluídas revisões sistemáticas sem metanálise e ensaios clínicos randomizados de fase III.

Fonte: Elaboração própria.

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

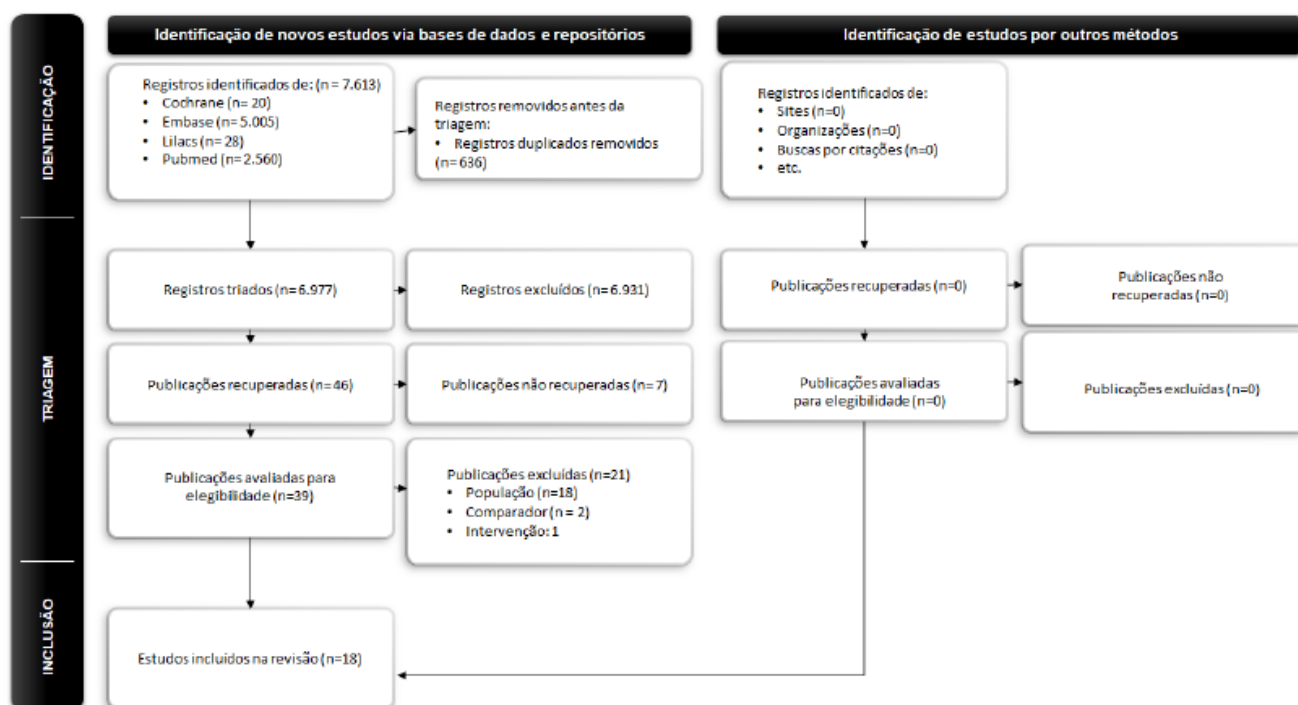
**Pergunta revisada:** O cloridrato de fingolimode é eficaz, seguro e promove adesão ao tratamento nos pacientes adultos com EMRR de baixa ou moderada atividade, como primeira linha de tratamento para pacientes *naives* ou na troca entre os medicamentos de primeira linha, quando comparado ao interferon  $\beta$ -1a, interferon  $\beta$ -1b, acetato de glatirâmer, azatioprina, ou teriflunomida?

**Critérios de inclusão:** O demandante definiu os seguintes critérios de inclusão: revisões sistemáticas, com ou sem meta-análises, ensaios clínicos randomizados (ECRs) e estudos observacionais que incluíssem pacientes adultos diagnosticados com Esclerose Múltipla Remitente-Recorrente (EMRR), em primeira linha de tratamento, em transição entre medicamentos de primeira linha ou virgens de tratamento (*naives*), empregando o cloridrato de fingolimode, em comparação direta ou indireta com os medicamentos interferon  $\beta$ -1a, interferon  $\beta$ -1b, acetato de glatirâmer, teriflunomida ou fumarato de dimetila.



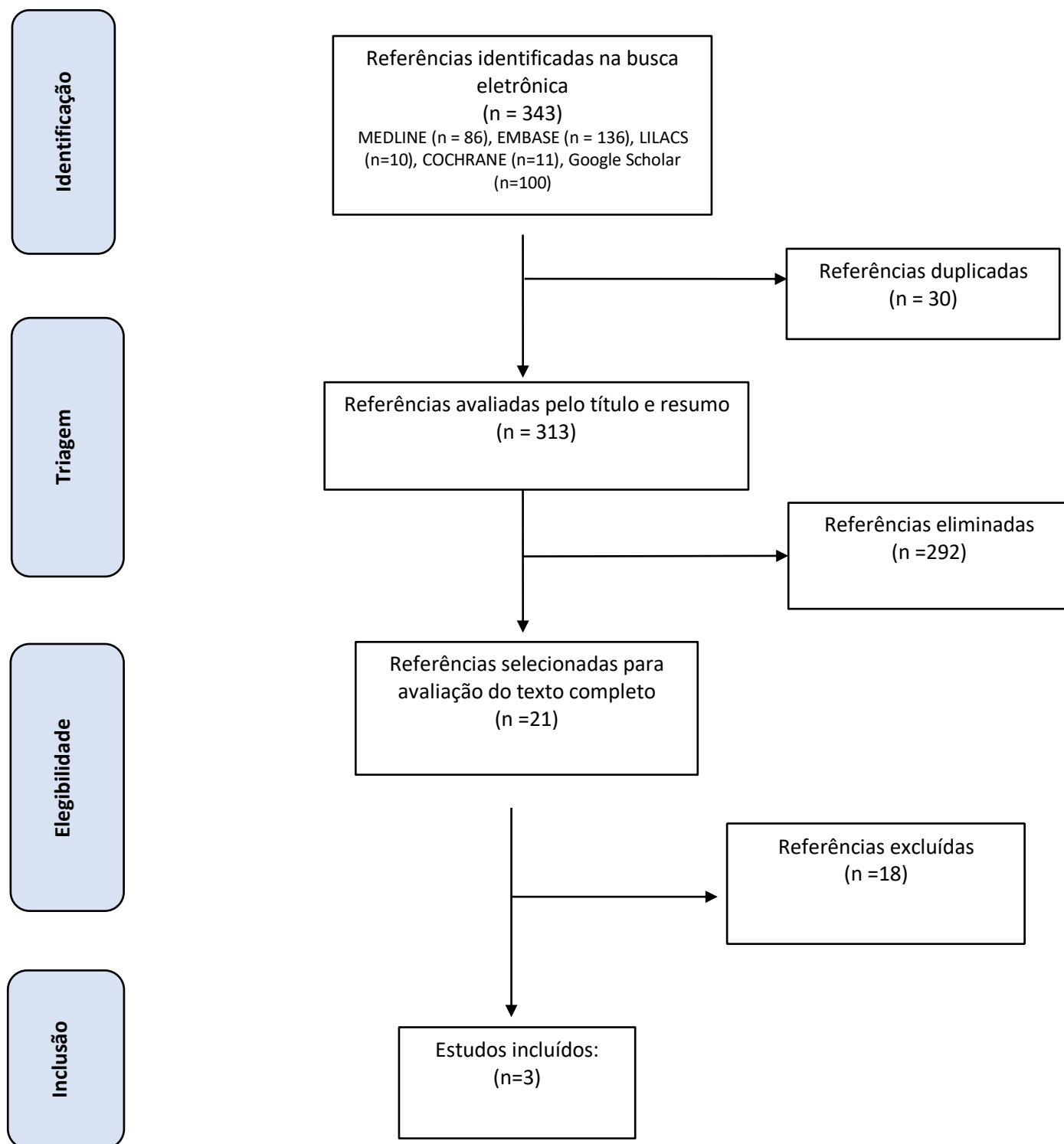
Estes critérios foram atualizados para: revisões sistemáticas com ou sem metanálise (diretas e indiretas), ensaios clínicos randomizados (ECRs) com pacientes adultos diagnosticados com Esclerose Múltipla Remitente-Recorrente (EMRR), em primeira linha de tratamento, em transição entre medicamentos de primeira linha ou virgens de tratamento (naives), utilizando cloridrato de fingolimode, em comparação direta ou indireta com os medicamentos interferon  $\beta$ -1a, interferon  $\beta$ -1b, acetato de glatirâmer, teriflunomida ou fumarato de dimetila.

**Crítérios de exclusão:** As buscas foram realizadas nas plataformas MEDLINE via PubMed e Scopus (31,32). Mecanismos de busca incluíram adicionalmente Google® (33) e outras ferramentas online, além de buscas manuais de referências bibliográficas e *abstracts* de publicações selecionadas. O demandante não informou o período em que as buscas foram conduzidas. O fluxograma PRISMA de triagem apresentado pelo demandante está na Figura 1.



**Figura 1. Fluxograma de seleção dos estudos conduzida pelo demandante.**

Na análise dos pareceristas, foram incluídas as bases de dados EMBASE e LILACS (32,34), bem como o motor de buscas do Google Acadêmico (33). Não houve restrições com relação à data de publicação. A estratégia de busca de todas as bases utilizadas é apresentada no Anexo 1. O fluxograma PRISMA de triagem dos estudos é apresentado na Figura 2.



**Figura 2. Fluxograma de seleção dos estudos revisados.**

A qualidade metodológica das revisões sistemáticas foi aferida pela ferramenta *A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews version 2 (AMSTAR-2)*(35), que consiste em 16 itens que abordam diferentes aspectos metodológicos da revisão sistemática. A ferramenta não gera uma pontuação numérica somatória, mas uma avaliação qualitativa da

confiabilidade da revisão sistemática. Com base nas respostas aos itens críticos, a qualidade e confiabilidade geral da revisão pode ser classificada em: Alta (nenhuma ou apenas uma fraqueza em itens não críticos), Moderada (uma fraqueza em um item crítico, mas sem falhas múltiplas em itens não críticos), Baixa (múltiplas falhas em itens críticos, mas sem falhas graves) e muito baixa (falhas graves em um ou mais itens críticos).

Por fim, a avaliação da certeza da evidência foi realizada utilizando-se o sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) (36) para estudos de acurácia diagnóstica. Os desfechos foram graduados em alta, moderada, baixa ou muito baixa confiança, considerando os critérios de rebaixamento da qualidade (limitações metodológicas, evidência indireta, inconsistência, imprecisão de estimativa de efeito e risco de viés de publicação).

### 1.1 Caracterização dos estudos incluídos

Devido à variabilidade entre os estudos, considerou-se exclusivamente revisões sistemáticas de ECRs para análise. ECRs individuais, estudos observacionais, bem como análises *post-hoc* e de dados agrupados provenientes de ensaios clínicos foram excluídos.

No quadro 5 são apresentados os estudos incluídos pelo demandante, com o respectivo motivo de exclusão daqueles que não foram considerados nesta revisão sistemática.

**Quadro 5 . Estudos apresentados pelo demandante e razões para exclusão**

Estudos selecionados pelo demandante	Incluído neste parecer	Motivo(s) da exclusão
Gonzalez-Lorenzo et al., 2024 (37)	x	
Cohen et al., 2010 (38)		ECR de fase III duplo cego
Khatri et al., 2011 (39)		Análise de extensão do ECR TRANSFORMS
Cohen et al., 2016 (40)		Análise de extensão do ECR TRANSFORMS
Cohen et al., 2013 (41)		Análise de subgrupo do ECR TRANSFORMS
Khatri et al., 2014 (42)		Análise post-hoc do ECR TRANSFORMS
Cree et al., 2018 (43)		ECR aberto PREFERMS
Hunter et al., 2020 (44)		Análise post hoc do ECR aberto PREFERMS
Fox et al., 2014 (45)		ECR aberto EPOC
Masjedi et al., 2021 (46)		ECR
Diem et al., 2020 (47)		Estudo observacional retrospectivo
Pantazou, et al., 2021 (48)		Estudo observacional retrospectivo
von Wyl et al., 2021 (49)		Estudo observacional retrospectivo
Bergvall et al., 2014 (50)		Estudo observacional retrospectivo
D'Amico et al., 2018 (51)		Estudo observacional
Hou et al., 2021 (52)		Estudo observacional retrospectivo
Bosco-Lévy et al., 2022 (53)		Estudo observacional retrospectivo
Prosperini et al., 2018 (54)		Estudo observacional retrospectivo

Fonte: Elaboração própria. Legenda: ECR: Ensaio Clínico Randomizado

**Quadro 6. Revisões Sistemáticas adicionais incluídas na revisão da estratégia de busca.**

<b>Estudos selecionados</b>	<b>Incluído neste parecer</b>	<b>Motivo(s) da exclusão</b>
Hutchinson et al., 2014 (55)	x	
Roskell et al., 2012 (56)	x	

Fonte: Elaboração própria

As características dos estudos neste relatório estão disponíveis nos Quadros 7 e 8.

**Quadro 7. Características dos estudos analisados pelo demandante e incluídos neste parecer.**

<i>Estudo (Autor, ano)</i>	<i>País</i>	<i>Desenho do estudo</i>	<i>População (n)</i>	<i>Intervenção</i>	<i>Comparador</i>	<i>Desfechos</i>	<i>Financiamento</i>
Gonzalez-Lorenzo et al., 2024 (37)	NA	Revisão sistemática com metanálise indireta de ensaios clínicos randomizados	Pacientes adultos ( $\geq 18$ anos de idade) com EMRR (36.541)	Fingolimode	Acetato de glatirâmer, Interferon beta 1a, Interferon beta 1b, Teriflunomida, Fumarato de dimetila	TAS, surtos ao longo de 24 meses, progressão da incapacidade ao longo de 24 meses e EA grave.	"Ricerca Corrente" do Ministério da Saúde da Itália.

Fonte: Elaboração própria. Legenda: EA (Evento Adverso), EMRR (Esclerose Múltipla Recorrente-Remitente), NA (Não se aplica)

**Quadro 8. Estudos incluídos após refinamento da estratégia de busca e pesquisa nas bases de dados.**

<i>Autor, ano</i>	<i>País, cenário</i>	<i>Desenho</i>	<i>População (n)</i>	<i>Intervenção</i>	<i>Comparador</i>	<i>Desfechos</i>	<i>Financiamento</i>
Hutchinson et al., 2014 (55)	Irlanda, EUA, e República Tcheca	Revisão sistemática com meta-análise indireta de ensaios clínicos randomizados	Pacientes adultos de 18-65 anos com EMRR (2.244)	Fingolimode 0,5 mg/dia	Fumarato de dimetila 240 mg 2x/dia	TAS e progressão da incapacidade ao longo de 24 meses.	Biogen Idec
Roskell et al., 2012 (56)	Reino Unido e EUA	Revisão sistemática com metanálise indireta de ensaios clínicos randomizados	Pacientes adultos com EMRR (6.717)	Fingolimode 0,5 mg/dia	Interferons beta 22 mcg, 44 mcg, 30 mcg, 250 mcg Acetato de Glatirâmer 20 mg/dia	TAS	Novartis Pharmaceuticals US

Fonte: Elaboração própria. Legenda: EMRR (Esclerose Múltipla Recorrente-Remitente), EUA (Estados Unidos), TAS (Taxa Anual de Surtos)

## 6.2 Evidência Clínica

Os desfechos de mensuração objetiva e de maior relevância clínica para os pacientes avaliados foram: surtos ao longo de 12 e 24 meses, progressão da incapacidade ao longo de 24 meses e eventos adversos graves. Os estudos empregaram como comparador a acetato de glatirâmer, interferon beta 1a, interferon beta 1b, teriflunomida, fumarato de dimetila como tratamento disponibilizado atualmente no SUS, entre outros não relevantes para a presente análise. A revisão sistemática de Tramacere et al. (2015) (57) não foi incluída por tratar-se de uma versão anterior do estudo de Gonzalez-Lorenzo et al. (2024) (37). Outras duas revisões (Landmeyer et al., 2020 e Li et al., 2020) (58,59) foram excluídas por avaliarem desfechos que não estavam contemplados na estratégia PICO.

### 6.2.1 Efeitos desejáveis da tecnologia

#### 6.2.1.1 1 Taxa anual de surtos

Três revisões sistemáticas incluídas no parecer avaliaram a Taxa Anual de Surtos (TAS). Gonzalez-Lorenzo et al. (2024) (37) observaram que o fingolimode reduziu significativamente o surto em 12 meses em comparação com acetato de glatirâmer (**RR: 0,74 [IC 95%: 0,61-0,90]**), interferon  $\beta$ -1a (**RR: 0,63 [IC 95%: 0,53-0,75]**), interferon  $\beta$ -1b (**RR: 0,58 [IC 95%: 0,36-0,93]**) e teriflunomida (**RR: 0,72 [IC 95%: 0,56-0,93]**). Roskell et al. (2012) (56) também reportaram uma diferença significativa para diminuição dos surtos em 12 meses entre fingolimode 0,5 mg/dia e diferentes doses de interferons  $\beta$ -1a, como 22 mcg (**RR: 0,60 [IC 95% 0,48-0,76]**), 30 mcg (**RR: 0,52 [IC 95% 0,43-0,63]**), 44 mcg (**RR: 0,65 [IC 95% 0,53-0,79]**), interferon  $\beta$ -1b 250 mcg (**RR: 0,66 [IC 95% 0,54-0,82]**) e acetato de glatirâmer (**RR: 0,70 [IC 95% 0,56-0,86]**). O estudo de Hutchinson et al. (2014) (55) não apontou diferenças expressivas para redução dos surtos em 12 meses entre fingolimode 0,5 mg/dia e fumarato de dimetila 240 mg x2/dia (RR: 1.19 [(IC 95% 0.97 - 1.46)]).

#### 6.2.1.2 Surtos ao longo de 24 meses

Gonzalez-Lorenzo et al. (2024) (37) observaram que o fingolimode diminuiu significativamente os surtos em 24 meses em comparação com acetato de glatirâmer (**RR: 0,64 [IC 95% 0,55-0,75]**), interferon  $\beta$ -1a (**RR: 0,64 [IC 95% 0,54-0,75]**), interferon  $\beta$ -1b (**RR: 0,64 [(IC 95% 0,56-0,73]**), teriflunomida (**RR: 0,65 [(IC 95% 0,55 a 0,78]**), exceto quando comparado com fumarato de dimetila (RR: 0,87 [(IC 95% 0,74-1,02)]).

### 6.2.1.3 Progressão da incapacidade ao longo de 24 meses

Para agravamento da incapacidade em 24 meses, Gonzalez-Lorenzo et al. (2024) (37) consideraram que os resultados foram similares entre fingolimode e os demais comparadores: acetato de glatirâmer (RR: 0,93 [IC 95% 0,70-1,22]), interferon beta-1a (RR: 0,74 [IC 95% 0,55-1,00]), interferon beta-1b (RR: 0,89 [IC 95% 0,67-1,19]), teriflunomida (RR: 0,90 [IC 95% 0,67-1,20]) e furamato de dimetila (RR: 1,05 [IC 95%: 0,81-1,36]). Esses resultados também foram semelhantes no estudo de Hutchinson et al. (2014) (55), onde comparou fingolimode 0,5 mg/dia e furamato de dimetila 240 mg x2/dia (RR: 0.74 [(IC 95% 0.49 - 1.12)]).

## 6.2.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia

### 6.2.2.1 Eventos adversos graves

Gonzalez-Lorenzo et al. (2024) (37) não identificaram diferenças significativas entre fingolimode e acetato de glatirâmer (OR: 0,91 [IC 95% 0,65-1,29]), interferon  $\beta$ -1b (OR: 0,93 [IC 95% 0,55-1,58]), teriflunomida (OR: 0,74 [IC 95% 0,47-1,16]) e fumarato de dimetila (OR: 0,82 [IC 95%: 0,52-1,30]) para eventos adversos graves. O estudo indicou uma redução significativa no número de eventos adversos graves em pacientes tratados com fingolimode em comparação com aqueles que receberam interferon  $\beta$ -1a. (OR: **0,71 [IC 95% 0,51-0,99]**).

## 6.3 Avaliação da qualidade metodológica (AMSTAR-2)

A qualidade metodológica das revisões sistemáticas avaliadas pela ferramenta AMSTAR-2 (35) são apresentadas no Quadro 9.

**Quadro 9. Avaliação de qualidade de revisões sistemáticas com meta-análises incluídas, AMSTAR-2.**

Autores, ano	Itens do AMSTAR-2																Qualidade no geral
	1	2*	3	4*	5	6	7*	8	9*	10	11*	12	13*	14	15*	16	
Gonzalez-Lorenzo et al., 2024 (37)	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	Alta
Hutchinson et al., 2014 (55)	S	PS	S	PS	S	S	N	S	PS	N	S	S	S	S	N	N	Criticamente baixa
Roskell et al., 2012 (56)	S	PS	S	S	S	N	N	S	PS	N	S	S	S	S	N	N	Criticamente baixa

Tradução livre: 1. As questões de pesquisa e os critérios de inclusão para a revisão incluíram os componentes do PICO; 2. O relato continha uma declaração explícita de que os métodos foram estabelecidos antes da realização da revisão e o relato justificou quaisquer desvios significativos do protocolo? 3. Os autores da revisão justificaram a escolha dos desenhos dos estudos incluídos? 4. Os autores da revisão usaram uma estratégia abrangente de pesquisa da literatura? 5. Os autores realizaram a seleção dos estudos em duplicata? 6. Os autores realizaram a extração dos dados em duplicata? 7. Os autores forneceram uma lista de estudos excluídos e justificativa pela exclusão? 8. Os autores descrevem os estudos incluídos com detalhamento adequado? 9. Os autores da revisão usaram uma técnica satisfatória para avaliar o risco de viés nos estudos individuais que foram incluídos na revisão? 10. Os autores da revisão reportaram as fontes de financiamento dos estudos incluídos na revisão? 11. Se a meta-análise foi realizada, os autores da revisão usaram métodos apropriados para combinação de resultados estatísticos? 12. Se uma 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? 13. Os autores da revisão explicaram o risco de viés dos estudos individuais ao interpretar/discutir os resultados da revisão? 14. Os autores da revisão forneceram uma explicação satisfatória e discutiram qualquer heterogeneidade observada nos resultados da revisão? 15. Se foi realizada uma síntese quantitativa, os autores da revisão realizaram uma adequada investigação de viés de publicação e discutiram seu provável impacto nos resultados da revisão? 16. Os autores da revisão relataram quaisquer fontes potenciais de conflito de interesse, incluindo qualquer financiamento que eles tenham recebido para a realização da revisão?

Interpretação: criticamente baixa (mais de uma falha crítica), baixa (uma falha crítica), moderada (mais de uma falha não crítica) e alta (nenhuma ou uma falha não crítica).

\* Itens críticos.


Fonte: Elaboração própria. Legenda: N (não), PS (parcialmente sim), S (sim).

### 6.3.1 Certeza geral das evidências (GRADE)

A certeza das evidências dos desfechos principais foi avaliada utilizando a ferramenta *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) (36). Na comparação entre fingolimode e interferon  $\beta$ -1a, a certeza da evidência foi classificada como baixa para os desfechos de taxa anualizada de surtos sem especificação de posologia, surtos em 24 meses, progressão da incapacidade em 24 meses e eventos adversos graves. Para os desfechos de TAS com doses específicas de interferon  $\beta$ -1a 22 mcg (3 vezes por semana, via subcutânea), 30 mcg (1 vez por semana, via intramuscular) e 44 mcg (3 vezes por semana, via subcutânea), a certeza da evidência foi classificada como muito baixa (Quadro 10).

Na comparação entre fingolimode e interferon  $\beta$ -1b, acetato de glatirâmer e teriflunomida, a certeza da evidência foi classificada como moderada para os desfechos de taxa anualizada de surtos e surtos em 24





meses. No entanto, foi considerada muito baixa para progressão da incapacidade em 24 meses e eventos adversos graves (Quadros 11–13).

Ao comparar-se o fingolimode e fumarato de dimetila, a certeza da evidência foi classificada como muito baixa para todos os desfechos avaliados: taxa anualizada de surtos, surtos em 24 meses, progressão da incapacidade em 24 meses e eventos adversos graves (Quadro 10).

**Quadro 10. Avaliação da certeza das evidências por meio da ferramenta GRADE.**

Contexto: Fingolimode como primeira linha de tratamento comparado ao interferon  $\beta$ -1a pacientes adultos com EMRR de baixa ou moderada atividade naives ou na troca entre os medicamentos de primeira linha.

Referências: Gonzalez-Lorenzo et al. (2024) (37) e Roskell et al. (2012) (56).

Avaliação da certeza da evidência							Efeito	Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Relativo (95% CI)		
<b>Taxa Anualizada de Surtos (TAS) - Interferon beta 1-a (sem especificação de posologia)</b>									
1(**)	RSMAR	não grave	não grave*	muito grave <sup>a</sup>	não grave	nenhum	<b>RR 0,63 (IC95% 0,53-0,75)</b>	⊕⊕○○ Baixa	CRÍTICO
<b>Taxa Anualizada de Surtos (TAS) - Interferon beta 1-a (22mcg, 3x semana - SC)</b>									
1(***)	RSMAR	muito grave <sup>b</sup>	não grave*	grave <sup>c</sup>	não grave	nenhum	<b>RR 1,67 (IC95% 1,32-2,10)</b>	⊕○○○ Muito baixa	CRÍTICO

Fonte: Elaboração própria. Legenda: RSMAR: Revisão sistemática com meta-análise em rede (\*\*)  
Gonzalez-Lorenzo et al. (2024)(37). (\*\*\*)Roskell et al. (2012)(56)

Explicações: a: Desfecho decorrente de uma revisão sistemática com meta-análise em rede, além disso o estudo não especifica a posologia utilizada na análise e nem menciona sobre a atividade da doença. A população avaliada neste parecer é com baixa a moderada atividade; \* Heterogeneidade não aplicável no estudo; b: Revisão sistemática com meta-análise indireta que apresentou qualidade metodológica criticamente baixa; c: Desfecho decorrente de uma revisão sistemática com meta-análise em rede, e não menciona sobre a atividade da doença. A população avaliada neste parecer é com baixa a moderada atividade; d: Intervalo de confiança cruza o limiar de nulidade

**Quadro 10. Avaliação da certeza das evidências por meio da ferramenta GRADE.**

<b>Taxa Anualizada de Surtos (TAS) - Interferon beta 1-a (30mcg, 1x semana - IM)</b>									
1(***)	RSMAR	muito grave <sup>b</sup>	não grave <sup>*</sup>	grave <sup>c</sup>	não grave	nenhum	<b>RR 1,93 (IC95% 1,59-2,34)</b>	⊕○○○ Muito baixa	CRÍTICO
<b>Taxa Anualizada de Surtos (TAS) - Interferon beta 1-a (44mcg, 3x semana - SC)</b>									
1(***)	RSMAR	muito grave <sup>b</sup>	não grave <sup>*</sup>	grave <sup>c</sup>	não grave	nenhum	<b>RR 1,55 (IC95% 1,26-1,90)</b>	⊕○○○ Muito baixa	CRÍTICO
<b>Surtos em 24 meses</b>									
1(**)	RSMAR	não grave	não grave <sup>*</sup>	muito grave <sup>a</sup>	não grave	nenhum	<b>RR 0,64 (IC95% 0,54- 0,75)</b>	⊕⊕○○ Baixa	IMPORTANTE
<b>Progressão da incapacidade</b>									
1(**)	RSMAR	não grave	não grave <sup>*</sup>	grave <sup>a</sup>	grave <sup>d</sup>	nenhum	<b>RR 0,74 (IC95% 0,55-1,00)</b>	⊕⊕○○ Baixa	CRÍTICO

Fonte: Elaboração própria. Legenda: RSMAR: Revisão sistemática com meta-análise em rede

(\*\*)Gonzalez-Lorenzo et al. (2024)(37). (\*\*\*)Roskell et al. (2012)(56)

Explicações: a: Desfecho decorrente de uma revisão sistemática com meta-análise em rede, além disso o estudo não especifica a posologia utilizada na análise e nem menciona sobre a atividade da doença. A população avaliada neste parecer é com baixa a moderada atividade; \* Heterogeneidade não aplicável no estudo; b: Revisão sistemática com meta-análise indireta que apresentou qualidade metodológica criticamente baixa; c: Desfecho decorrente de uma revisão sistemática com meta-análise em rede, e não menciona sobre a atividade da doença. A população avaliada neste parecer é com baixa a moderada atividade; d: Intervalo de confiança cruza o limiar de nulidade

**Quadro 10. Avaliação da certeza das evidências por meio da ferramenta GRADE.**

Eventos adversos graves									
1(**)	RSMAR	não grave	não grave*	muito grave <sup>a</sup>	não grave	nenhum	<b>OR 0,71 (IC95% 0,51- 0,99)</b>	⊕⊕○○ Baixa	CRÍTICO

Fonte: Elaboração própria. Legenda: RSMAR: Revisão sistemática com meta-análise em rede

(\*\*)Gonzalez-Lorenzo et al. (2024)(37). (\*\*\*)Roskell et al. (2012)(56)

Explicações: a: Desfecho decorrente de uma revisão sistemática com meta-análise em rede, além disso o estudo não especifica a posologia utilizada na análise e nem menciona sobre a atividade da doença. A população avaliada neste parecer é com baixa a moderada atividade; \* Heterogeneidade não aplicável no estudo; b: Revisão sistemática com meta-análise indireta que apresentou qualidade metodológica criticamente baixa; c: Desfecho decorrente de uma revisão sistemática com meta-análise em rede, e não menciona sobre a atividade da doença. A população avaliada neste parecer é com baixa a moderada atividade; d: Intervalo de confiança cruza o limiar de nulidade

**Quadro 11. Avaliação da certeza das evidências por meio da ferramenta GRADE.**

Contexto: Fingolimode como primeira linha de tratamento comparado ao interferon  $\beta$ -1b pacientes adultos com EMRR de baixa ou moderada atividade naives ou na troca entre os medicamentos de primeira linha

Referência: Gonzalez-Lorenzo et al. (2024)(37).

Avaliação da certeza da evidência							Efeito	Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Relativo (95% CI)		
<b>Taxa Anualizada de Surtos (TAS)</b>									
1	RSMAR	não grave	não grave*	grave <sup>a</sup>	não grave	nenhum	<b>RR 0,58 (IC95% 0,36-0,93)</b>	⊕⊕⊕○ Moderada	CRÍTICO
<b>Surtos em 24 meses</b>									
1	RSMAR	não grave	não grave*	grave <sup>a</sup>	não grave	nenhum	<b>RR 0,64 (IC95% 0,56-0,73)</b>	⊕⊕⊕○ Moderada	IMPORTANTE

Fonte: Elaboração própria. Legenda: RSMAR: Revisão sistemática com meta-análise em rede

Explicações: a: Desfecho decorrente de uma revisão sistemática com meta-análise em rede, além disso o estudo não especifica a atividade da doença. A população avaliada neste parecer é com baixa a moderada atividade; \* Heterogeneidade não aplicável no estudo;

b: Intervalo de confiança cruza o limiar de nulidade;

**Quadro 11. Avaliação da certeza das evidências por meio da ferramenta GRADE.**

<b>Progressão da incapacidade</b>									
1	RSMAR	não grave	não grave*	grave <sup>a</sup>	grave <sup>b</sup>	nenhum	RR 0,89 (IC95% 0,67-1,19)	⊕⊕○○ Baixa	CRÍTICO
<b>Evento adverso grave</b>									
1	RSMAR	não grave	não grave*	grave <sup>a</sup>	grave <sup>b</sup>	nenhum	OR 0,93 (IC95% 0,55-1,58)	⊕⊕○○ Baixa	CRÍTICO

Fonte: Elaboração própria. Legenda: RSMAR: Revisão sistemática com meta-análise em rede

Explicações: a: Desfecho decorrente de uma revisão sistemática com meta-análise em rede, além disso o estudo não especifica a atividade da doença. A população avaliada neste parecer é com baixa a moderada atividade; \* Heterogeneidade não aplicável no estudo;

b: Intervalo de confiança cruza o limiar de nulidade;

## Quadro 12. Avaliação da certeza das evidências por meio da ferramenta GRADE.

Contexto: Fingolimode como primeira linha de tratamento comparado ao acetato de glatirâmer pacientes adultos com EMRR de baixa ou moderada atividade naives ou na troca entre os medicamentos de primeira linha

Referência: Gonzalez-Lorenzo et al. (2024)(37).

Avaliação da certeza da evidência							Efeito	Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Relativo (95% CI)		
<b>Taxa Anualizada de Surtos (TAS)</b>									
1	RSMAR	não grave	não grave*	grave <sup>a</sup>	não grave	nenhum	<b>RR 0,74 (IC95% 0,61-0,90)</b>	⊕⊕⊕○ Moderada	CRÍTICO
<b>Surtos em 24 meses</b>									
1	RSMAR	não grave	não grave*	grave <sup>a</sup>	não grave	nenhum	<b>RR 0,64 (IC95% 0,55-0,75)</b>	⊕⊕⊕○ Moderada	IMPORTANTE

Fonte: Elaboração própria. Legenda: RSMAR: Revisão sistemática com meta-análise em rede

Explicações: a: Desfecho decorrente de uma revisão sistemática com meta-análise em rede, além disso o estudo não especifica a atividade da doença. A população avaliada neste parecer é com baixa a moderada atividade; \* Heterogeneidade não aplicável no estudo;

b: Intervalo de confiança cruza o limiar de nulidade;

**Quadro 12. Avaliação da certeza das evidências por meio da ferramenta GRADE.**

Progressão da incapacidade									
1	RSMAR	não grave	não grave*	grave <sup>a</sup>	grave <sup>b</sup>	nenhum	RR 0,93 (IC95% 0,70-1,22)	⊕⊕○○ Baixa	CRÍTICO
Evento adverso grave									
1	RSMAR	não grave	não grave*	grave <sup>a</sup>	grave <sup>b</sup>	nenhum	OR 0,91 (IC95% 0,65-1,29)	⊕⊕○○ Baixa	CRÍTICO

Fonte: Elaboração própria. Legenda: RSMAR: Revisão sistemática com meta-análise em rede

Explicações: a: Desfecho decorrente de uma revisão sistemática com meta-análise em rede, além disso o estudo não especifica a atividade da doença. A população avaliada neste parecer é com baixa a moderada atividade; \* Heterogeneidade não aplicável no estudo;

b: Intervalo de confiança cruza o limiar de nulidade;



### Quadro 13. Avaliação da certeza das evidências por meio da ferramenta GRADE.

Contexto: Fingolimode como primeira linha de tratamento comparado a teriflunomida pacientes adultos com EMRR de baixa ou moderada atividade *naives* ou na troca entre os medicamentos de primeira linha

Referência: Gonzalez-Lorenzo et al. (2024)(37).

Avaliação da certeza da evidência							Efeito	Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistências	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Relativo (95% CI)		
<b>Taxa Anualizada de Surtos (TAS)</b>									
1	RSMAR	não grave	não grave*	grave <sup>a</sup>	não grave	nenhum	<b>RR 0,72 (IC95% 0,56-0,93)</b>	⊕⊕⊕○ Moderada	CRÍTICO
<b>Surtos em 24 meses</b>									
1	RSMAR	não grave	não grave*	grave <sup>a</sup>	não grave	nenhum	<b>RR 0,65 (IC95% 0,55-0,78)</b>	⊕⊕⊕○ Moderada	IMPORTANTE

Fonte: Elaboração própria Legenda: RSMAR: Revisão sistemática com meta-análise em rede

Explicações: a: Desfecho decorrente de uma revisão sistemática com meta-análise em rede, além disso o estudo não especifica a atividade da doença. A população avaliada neste parecer é com baixa a moderada atividade; \* Heterogeneidade não aplicável no estudo;

b: Intervalo de confiança cruza o limiar de nulidade;

**Quadro 13. Avaliação da certeza das evidências por meio da ferramenta GRADE.**

Progressão da incapacidade									
1	RSMAR	não grave	não grave*	grave <sup>a</sup>	grave <sup>b</sup>	nenhum	RR 0,90 (IC95% 0,67-1,20)	⊕⊕○○ Baixa	CRÍTICO
Evento adverso grave									
1	RSMAR	não grave	não grave*	grave <sup>a</sup>	grave <sup>b</sup>	nenhum	OR 0,74 (IC95% 0,47-1,16)	⊕⊕○○ Baixa	CRÍTICO

Fonte: Elaboração própria Legenda: RSMAR: Revisão sistemática com meta-análise em rede

Explicações: a: Desfecho decorrente de uma revisão sistemática com meta-análise em rede, além disso o estudo não especifica a atividade da doença. A população avaliada neste parecer é com baixa a moderada atividade; \* Heterogeneidade não aplicável no estudo;

b: Intervalo de confiança cruza o limiar de nulidade;

**Quadro 14. Avaliação da certeza das evidências por meio da ferramenta GRADE.**

Contexto: Fingolimode como primeira linha de tratamento comparado a fumarato de dimetila pacientes adultos com EMRR de baixa ou moderada atividade naives ou na troca entre os medicamentos de primeira linha

Referências: Gonzalez-Lorenzo et al. (2024)(37) e Hutchinson et al. (2014)(55).

Avaliação da certeza da evidência							Efeito	Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Relativo (95% CI)		
<b>Taxa Anualizada de Surtos (TAS)</b>									
1(**)	RSMAR	muito grave <sup>a</sup>	não grave*	grave <sup>b</sup>	grave <sup>c</sup>	nenhum	RR 1,19 (IC95% 0,97-1,46)	⊕○○○ Muito Baixa	CRÍTICO
<b>Surtos em 24 meses</b>									
1(***)	RSMAR	não grave	não grave*	grave <sup>a</sup>	grave <sup>c</sup>	nenhum	RR 0,87 (IC95% 0,74-1,02)	⊕⊕○○ Baixa	IMPORTANTE

(\*\*) Hutchinson et al. (2014)(55) (\*\*\*) Gonzalez-Lorenzo et al. (2024)(37)

Para a análise, foi selecionado apenas o estudo com a maior qualidade metodológica.

Fonte: Elaboração própria Legenda: RSMAR: Revisão sistemática com meta-análise em rede;

Explicações: a: Revisão sistemática com meta-análise direta que apresentou qualidade metodológica criticamente baixa;

**Quadro 14. Avaliação da certeza das evidências por meio da ferramenta GRADE.**

<b>Progressão da incapacidade (Fumarato de dimetila 240mg 2xdia)</b>									
1(**)	RSMAR	não grave	não grave*	grave <sup>b</sup>	grave <sup>c</sup>	nenhum	RR 1,05 (IC95% 0,81-1,36)	⊕⊕○○ Baixa	CRÍTICO
<b>Progressão da incapacidade (Sem especificação de posologia)</b>									
1(***)	RSMAR	não grave	não grave*	grave <sup>a</sup>	grave <sup>c</sup>	nenhum	RR 0,87 (IC95% 0,74-1,02)	⊕⊕○○ Baixa	CRÍTICO
<b>Evento adverso grave</b>									
1(**)	RSMAR	não grave	não grave*	grave <sup>b</sup>	grave <sup>c</sup>	nenhum	OR 0,82 (IC95% 0,52-1,30)	⊕⊕○○ Baixa	CRÍTICO

(\*\*) Hutchinson et al. (2014)(55)

(\*\*\*) Gonzalez-Lorenzo et al. (2024)(37)

Para a análise, foi selecionado apenas o estudo com a maior qualidade metodológica.

Fonte: Elaboração própria Legenda: RSMAR: Revisão sistemática com meta-análise em rede;

Explicações: a: Revisão sistemática com meta-análise direta que apresentou qualidade metodológica criticamente baixa;

b:Desfecho decorrente de uma revisão sistemática com meta-análise em rede, além disso o estudo não especifica a atividade da doença. A população avaliada neste parecer é com baixa a moderada atividade; \* Heterogeneidade não aplicável no estudo;

c: Intervalo de confiança cruza o limiar de nulidade;

## 7 EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

A avaliação econômica e o impacto orçamentário apresentadas a seguir consideram as informações fornecidas pelo demandante e revisadas pelo NATS IMS/UERJ.

### 7.1 Avaliação econômica

O quadro 15 mostra as principais características do estudo de custo-efetividade que comparou os resultados econômicos e clínicos do tratamento em primeira linha com fingolimode em pacientes portadores de EMRR de baixa ou moderada atividade com as alternativas terapêuticas disponibilizadas pelo SUS.

**Quadro 15. Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante.**

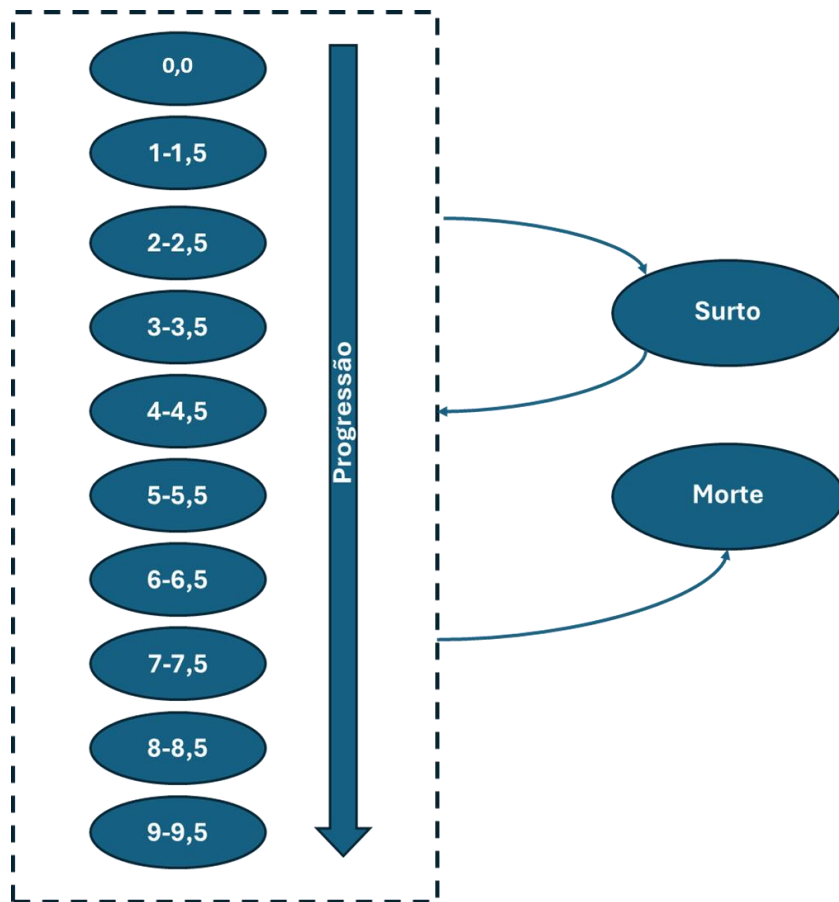
Parâmetro	Especificação	Comentários
<b>Tipo de estudo</b>	Custo-efetividade	Adequado. Desfechos principais (QALY e AV) Inadequado. Desfecho Secundário (Incidência de Surto)
<b>Alternativas comparadas (Tecnologia/intervenção X Comparador)</b>	Fingolimode versus medicamentos Interferon $\beta$ -1a, interferon $\beta$ -1b, acetato de glatirâmer, teriflunomida e fumarato de dimetila	Adequado.
<b>População em estudo e Subgrupos</b>	Pacientes adultos portadores de esclerose múltipla remitente recorrente sem histórico de doença ativa.	Adequado
<b>Desfecho(s) de saúde utilizados</b>	Progressão da incapacidade em estágios da escala EDSS e ocorrência anual de surtos.	Adequado.
<b>Horizonte temporal</b>	Toda a vida a partir de 44 anos	Adequado.
<b>Taxa de desconto</b>	Taxa de 5%	Adequado.
<b>Perspectiva da análise</b>	Sistema Único de Saúde do Brasil (SUS)	Adequado.
<b>Medidas da efetividade</b>	Anos de vida ajustados pela qualidade -QALY	Adequado.
<b>Estimativa de recursos despendidos e de custos</b>	Custos diretos com aquisição dos Medicamentos Modificadores do Curso da Doença (MMCD) e para o tratamento dos surtos.	Adequado
<b>Unidade monetária utilizada, data e taxa da conversão cambial (se aplicável)</b>	Reais convertidos por meio de taxa média de câmbio fornecida pelo BACEN Valor médio entre 15/02 e 10/05/2024 somente para o custo do manejo da doença conforme os estados da EDSS.	Parcialmente adequado. Atualizada a taxa de câmbio no valor médio do custo de tratamento do surto,
<b>Método de modelagem</b>	Modelo de Markov.	Adequado.
<b>Pressupostos do modelo</b>	O modelo parte das premissas que não haverá mudança entre os	Parcialmente adequado. O racional estrutural do modelo não considera

Parâmetro	Especificação	Comentários
	medicamentos de primeira linha, não haverá interrupção do tratamento com os MMDs e que o ritmo de evolução da doença entre os pacientes da coorte será influenciado pela eficácia atribuível aos MMDs.	a possibilidade de interrupção do tratamento devido a efeitos adversos graves e consequente mudança na conduta terapêutica. Ademais, estabelece que não há progressão de Esclerose Múltipla remitente-recorrente para Esclerose Múltipla Secundariamente Progressiva.
<b>Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio</b>	Análise de sensibilidade determinística e probabilística	Adequadas.

Fonte: Elaboração própria

## 7.2 Metodologia e Pressuposto

O estudo de custo-efetividade foi construído com base em um modelo de Markov que simulou as consequências clínicas, a sobrevida e os resultados econômicos associados ao tratamento com o fingolimode em relação aos seus comparadores (Interferon  $\beta$ -1a, interferon  $\beta$ -1b, acetato de glatirâmer, teriflunomida e fumarato de dimetila). Os pacientes com idade média de 44 anos foram acompanhados ao longo de toda vida. A partir do tratamento inicial, as coortes compostas por indivíduos portadores de EMRR passaram a ser subdivididas em função da eficácia de cada alternativa terapêutica. A representação esquemática do modelo de simulação ilustra as transições previstas para as coortes ao longo do horizonte temporal proposto, conforme pode ser observado na Figura 3.



**Figura 3. Representação esquemática do modelo de Markov proposto pelo demandante. Fonte: Dossiê (29)**

No modelo desenvolvido, a progressão entre os estados ocorre de acordo com a escala EDSS por falha terapêutica. Em cada um destes, além da probabilidade de morrer, os pacientes podem ou não desenvolver surtos.

A qualidade de vida (medida de utilidade) foi ajustada para cada grau de evolução na escala EDSS e descontada (decréscimo) quanto à ocorrência de cada episódio de surto. A suspensão do tratamento foi prevista para os indivíduos que alcançaram o escore 7 na escala EDSS. Os dados compilados dos parâmetros demográficos, parâmetros clínicos e medidas de utilidade subdivididos por escore da escala EDSS estão apresentados no quadro 16.

**Quadro 16. Probabilidade de surtos, risco relativo de mortalidade e utilidade por estado da EDSS.**

Escore na escala EDSS	Distribuição (%)	Probabilidade de Surto (%)	Risco relativo de mortalidade	Escores de utilidade	Decréscimo de utilidade
0	6,1	71	1,00	0,772	-0,09*
1	7,9	73	1,43	0,715	-0,09*
2	32,7	68	1,60	0,641	-0,09*
3	22,8	72	1,64	0,568	-0,09*
4	19,7	71	1,67	0,494	-0,09*
5	8,0	59	1,84	0,493	-0,09*
6	2,8	49	2,27	0,459	-0,07
7	0,0	51	3,10	0,444	-0,07
8	0,0	51	4,45	0,203	-0,07
9	0,0	51	6,45	0,038	-0,07

Fonte: Kobelt et al (2019) Gonzalez-Lorenzo et al (2024) e Pokorski (1997) (17,37,60)

Os dados da evolução natural da doença e da interrupção do tratamento estão compilados no quadro 17 abaixo.

**Quadro 17. Parâmetros de eficácia do tratamento com os MMCDs**

Medicamento	Efeito relativo na progressão da incapacidade (OR)	Efeito relativo na prevenção anual de surto (OR)
Fingolimode 0,5mg	0,68	0,48
Betainterferona 1a (22 mcg)	0,92	0,76
Betainterferona 1a (44 mcg)	0,92	0,76
Betainterferona 1a (30 mcg)	0,92	0,76
Betainterferona 1b (300 mcg)	0,77	0,82
Acetato de glatirâmer	0,74	0,64
Fumarato de dimetila (120mg + 240 mg)	0,65	0,62
Teriflunomida 14mg	0,76	0,66

Fonte: Gonzalez-Lorenzo et al (2024) (37)

### **Custos**

Incorporou-se os custos diretos envolvidos com o tratamento com os MMCDs e com o manejo da doença (tabela 1 e 2), caracterizada pela inclusão dos custos específicos por nível de incapacidade (61) e com o acompanhamento clínico tratamento dos surtos (referência) atualizado pelos valores atuais do DATASUS (16). O custo anual do tratamento com os MMCDs considerou o preço unitário de cada medicamento e a frequência de administração conforme estabelecido pelo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Esclerose Múltipla (EM) (62).



**Tabela 1. Custos com o tratamento com MMCDs**

Medicamento	Posologia	Preço unitário (R\$)	Doses por ano	Custo anual do tratamento (R\$)
Fingolimode	0,5 mg uma vez ao dia	8,71	365	3.179,15
Betainterferona 1a	22 mcg três vezes por semana	179,60	156	28.094,77
Betainterferona 1a	44 mcg três vezes por semana	201,74	156	31.557,20
Betainterferona 1a	30 mcg uma vez por semana	335,83	52	17.511,14
Betainterferona 1b	300 mcg em dias alternados	98,93	183	18.054,73
Acetato de glatirâmer g	20 mg uma vez ao dia	49,32	365	18.001,80
Acetato de glatirâmer	40 mg três vezes por semana	117,83	156	18.431,98
Fumarato de dimetila	1º ano: 120 mg duas vezes ao dia por sete dias e 240 mg duas vezes ao dia	3,19 (120 mg) / 2,55* (240 mg)	14 (120 mg) / 716 (240 mg)	1.870,46
	2º ano adiante: 240 mg duas vezes ao dia	3,19 (120 mg) / 2,55* (240 mg)	730 (240 mg)	1.861,50
Teriflunomida mg	14 mg uma vez ao dia	3,00*	365	1.095,00

Fonte: Brasil (2025) e Da Silva et al (2016) (16,61)

\*Dados atualizados segundo Contratos de Compra Centralizada de Nº 50/2023 e 24/2025 (63,64).

**Tabela 2 Custo anual do tratamento da EMMRR por nível de incapacidade**

Escore EDSS	Custo (R\$)	Surto (R\$)
0-3,5	2.744,81	510,62
4-6,5	5.487,12	
7-9	21.470,33	

Fonte: Brasil (2025) e Da Silva et al (2016) (16,61). Valores atualizados para a taxa de câmbio do dia 31/01/2025 no valor de 5,83 R\$/dólar (65)

### 7.3 Resultados

A simulação dos desfechos clínicos e econômicos a partir do seguimento de uma coorte simulada de 1.000 indivíduos adultos portadores de Esclerose Múltipla Remitente Recorrente seguindo um horizonte temporal de toda a vida, revelou que a intervenção Fingolimode domina os comparadores Interferon  $\beta$ -1<sup>a</sup> (todas dosagens), interferon  $\beta$ -1b e acetato de glatirâmer (tabela 3).

Tabela 3 Custo-efetividade do fingolimode vs betainterferons alfa e  $\beta$  e Glatirâmer

Desfechos	Fingolimode	BetaInterferona 1a 22 mcg	Incremental
Custo total	R\$ 138.635	R\$ 418.729	-R\$ 280.094,34
AVAQ	6,92	6,26	0,66
AV	14,64	14,37	0,27
Surtos	3,71	5,22	-1,51
RCUI (R\$ /AVAQ ganho)			Dominante
RCEI (R\$ /AV ganho)			Dominante
RCEI (R\$ /surto evitado)			Dominante

Desfechos	Fingolimode	BetaInterferona 1a 30 mcg	Incremental
Custo total	R\$ 138.635	R\$ 305.795	-R\$ 167.160,79
AVAQ	6,92	6,26	0,66
AV	14,64	14,37	0,27
Surtos	3,71	5,22	-1,51
RCUI (R\$ /AVAQ ganho)			Dominante
RCEI (R\$ /AV ganho)			Dominante
RCEI (R\$ /surto evitado)			Dominante

Desfechos	Fingolimode	BetaInterferona 1a 44 mcg	Incremental
Custo total	R\$ 138.635	R\$ 455.675	-R\$ 317.040,38
AVAQ	6,92	6,26	0,66
AV	14,64	14,37	0,27
Surtos	3,71	5,22	-1,51
RCUI (R\$ /AVAQ ganho)			Dominante
RCEI (R\$ /AV ganho)			Dominante
RCEI (R\$ /surto evitado)			Dominante

Desfechos	Fingolimode	BetaInterferona 1b 300 mcg	Incremental
Custo total	R\$ 138.635	R\$ 314.711	-R\$ 176.076,01
AVAQ	6,92	6,54	0,38
AV	14,64	14,53	0,11
Surtos	3,71	5,66	-1,95
RCUI (R\$ /AVAQ ganho)			Dominante
RCEI (R\$ /AV ganho)			Dominante
RCEI (R\$ /surto evitado)			Dominante

Desfechos	Fingolimode	Acetato de glatirâmer 20 mg	Incremental
Custo total	R\$ 138.635	R\$ 314.206	-R\$ 175.571,61
AVAQ	6,92	6,70	0,23
AV	14,64	14,56	0,07
Surtos	3,71	4,68	-0,96
RCUI (R\$ /AVAQ ganho)			Dominante
RCEI (R\$ /AV ganho)			Dominante
RCEI (R\$ /surto evitado)			Dominante

Desfechos	Fingolimode	Acetato de glatirâmer 40 mg	Incremental
Custo total	R\$ 138.635	R\$ 319.184	-R\$ 180.549,51
AVAQ	6,92	6,70	0,23
AV	14,64	14,56	0,07
Surtos	3,71	4,68	-0,96
RCUI (R\$ /AVAQ ganho)			Dominante
RCEI (R\$ /AV ganho)			Dominante
RCEI (R\$ /surto evitado)			Dominante

Fonte: Dossiê (29)

Os resultados da comparação com a teriflunomida 14mg, o fingolimode manteve a superioridade sob a perspectiva da eficácia, porém se mostrou ser uma tecnologia mais custosa, com uma razão de custo efetividade de R\$ 65.937/QALY, (Tabela 4).

**Tabela 4. Resultados de custo-efetividade do Fingolimode vs teriflunomida**

Desfechos	Fingolimode	Teriflunomida	Incremental
Custo total	R\$ 138.635	R\$ 119.995	R\$ 18.639,54
AVAQ	6,92	6,64	0,28
AV	14,64	14,54	0,10
Surtos	3,71	4,78	-1,07
RCUI (R\$ /AVAQ ganho)			<b>R\$ 65.937</b>
RCEI (R\$ /AV ganho)			<b>R\$ 194.499</b>
RCEI (R\$ /surto evitado)			<b>R\$ 17.501</b>

Fonte: Dossiê (29)

A última comparação analisada foi do fingolimode e o fumarato de dimetila, sendo o primeiro dominado pelo segundo por apresentar maiores custos totais e menor efetividade global tabela 6.

**Tabela 6. Resultados de custo-efetividade do (Fingolimode vs Fumarato de dimetila)**

Desfechos	Fingolimode	Fumarato de dimetila	Incremental
Custo total	R\$ 138.635	R\$ 121.393	R\$ 17.241,04
AVAQ	7,00	7,01	-0,01
AV	14,64	14,67	-0,04
Surtos	3,71	4,63	-0,91
RCUI (R\$ /AVAQ ganho)			<b>Dominado</b>
RCEI (R\$ /AV ganho)			<b>Dominado</b>
RCEI (R\$ /surto evitado)			<b>R\$ 18.866</b>

Fonte: Dossiê (29)

O desfecho (surtos evitados) incluído pelo demandante não se traduz em superioridade clínica do fingolimode sobre o fumarato de dimetila. Isso porque o cômputo do surto já é considerado na medida de desfecho QALY por meio de penalidades na medida de utilidade (decréscimos) associados à sua frequência. A consideração exclusiva dessa variável como medida de desfecho, além de não estar em conformidade com as recomendações da Conitec, traria ainda mais incerteza para os resultados do modelo devido às limitações nas estimativas dos parâmetros de eficácia (37).

### 7.3.1 Análise de sensibilidade

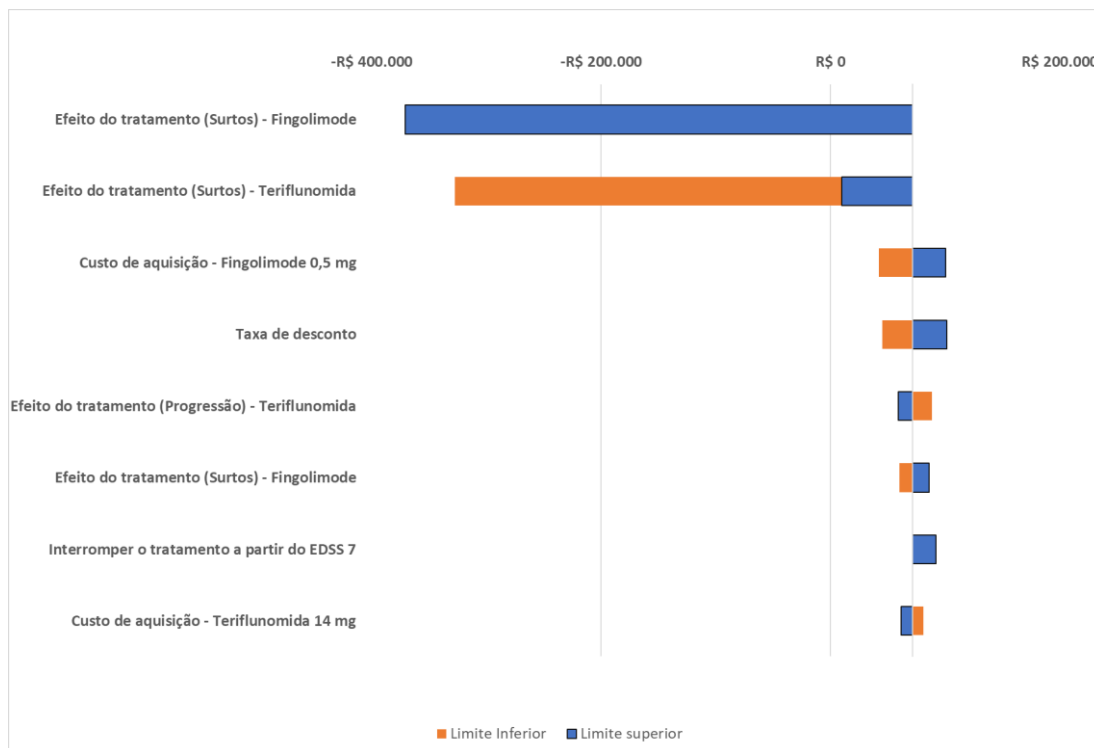
#### 7.3.1.1 Análise de sensibilidade determinística

No intuito de identificar as variáveis com maior influência sobre os resultados do modelo, foram realizadas análise de sensibilidades por pares de medicamento, as quais confrontaram os desfechos do tratamento do fingolimode com os de cada comparador. Na comparação com Interferon  $\beta$ -1a, interferon  $\beta$ -1b e acetato de glatirâmer nenhuma alteração das variáveis de custos e de eficácia

dentro dos intervalos aceitáveis foi capaz de mudar a dominância do fingolimode sobre eles. Os resultados da análise de sensibilidade com os comparadores dominados encontram-se no ANEXO 3.

A análise das incertezas relacionadas aos parâmetros de simulação do fingolimode e teriflunomida expressa os parâmetros mais relevantes ordenados de forma hierárquica conforme o diagrama de tornando abaixo.

**Gráfico 1. Análise de sensibilidade entre Fingolimode e Teriflunomida.**



Fonte: Dossiê (29)

O gráfico 1 revela que as variáveis de custos como, a taxa de desconto e o custo de aquisição do fingolimode são as que mais representam impacto na elevação do ICER. Os parâmetros clínicos possuem pouca contribuição no resultado e, quando essas variáveis são alteradas até o limite do intervalo de confiança, os resultados se modificam ainda mais em favor do fingolimode.

Considerando que o preço de aquisição do fingolimode é uma relevante incerteza, foi elaborado um cenário alternativo que explorou o limite de eficiência do fingolimode frente a teriflunomida sob um limiar de aceitabilidade de R\$ 120.000,00/QALY, valor recomendado pela CONITEC (66). A Tabela 5 apresenta os resultados do cenário alternativo.

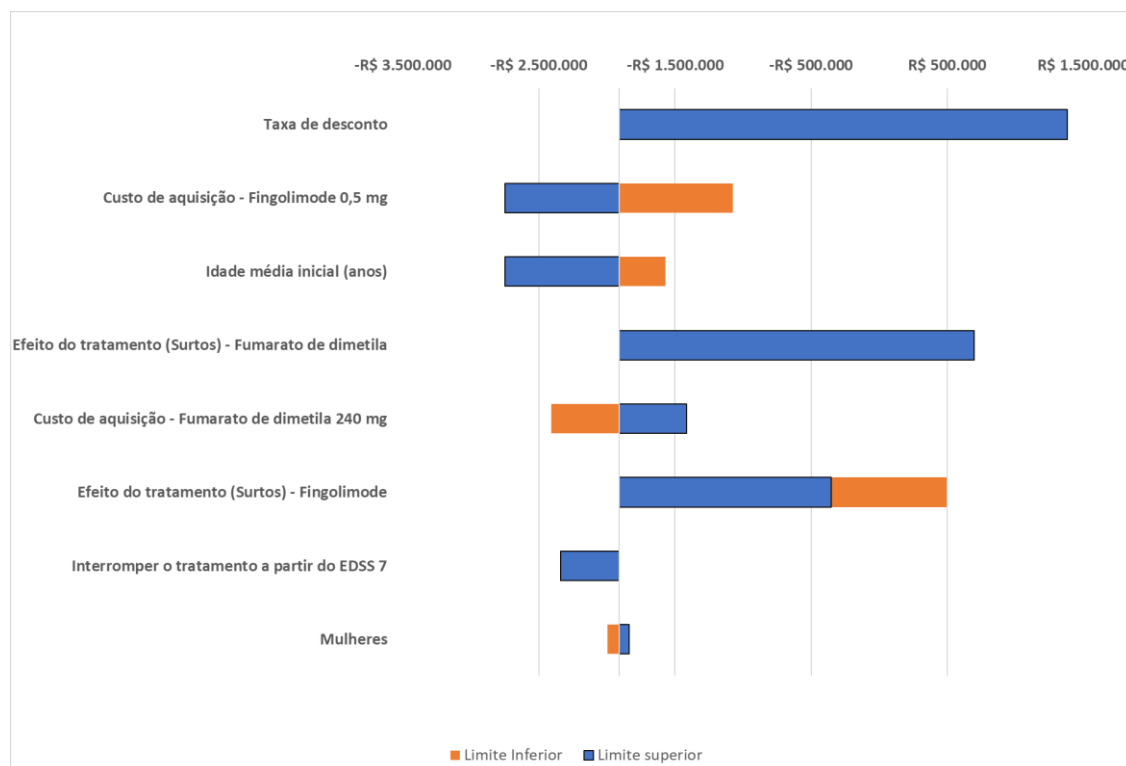
**Tabela 5. Cenário alternativo de custo-efetividade entre fingolimode e teriflunomida**

Desfechos	Fingolimode	Teriflunomida	Incremental
Custo total	R\$ 151.616	R\$ 119.995	R\$ 31.621,42
AVAQ	7,00	6,74	0,26
AV	14,64	14,54	0,10
Surtos	3,71	4,78	-1,07
RCUI (R\$ /AVAQ ganho)			R\$ 120.977
RCEI (R\$ /AV ganho)			R\$ 329.961
RCEI (R\$ /surto evitado)			R\$ 29.689

O cenário alternativo revela que a elevação de R\$ 2,99 (R\$ 11,70 vs R\$ 8,71) no preço unitário de venda do fingolimode seria capaz de alterar as conclusões da comparação dos seus resultados de custo-efetividade com os da teriflunomida. Nessa condição hipotética, o custo-efetividade incremental (RCEI) ultrapassaria o valor estabelecido pelo limiar recomendado pela CONITEC e tornaria o fingolimode uma alternativa não custo-efetiva.

A análise de sensibilidade no gráfico 2, a qual compara o fingolimode com o fumarato de dimetila, apresenta um panorama distinto daquele encontrado com a teriflunomida. A alteração nos valores dos parâmetros clínicos e variáveis econômicas afetam a precisão do resultado. Com a exceção da taxa de desconto, os parâmetros clínicos tiveram maior destaque, em especial as estimativas de efeito do Fumarato de dimetila e do fingolimode na prevenção de surto.

**Gráfico 2. Análise de sensibilidade entre Fingolimode e Fumarato de dimetila**

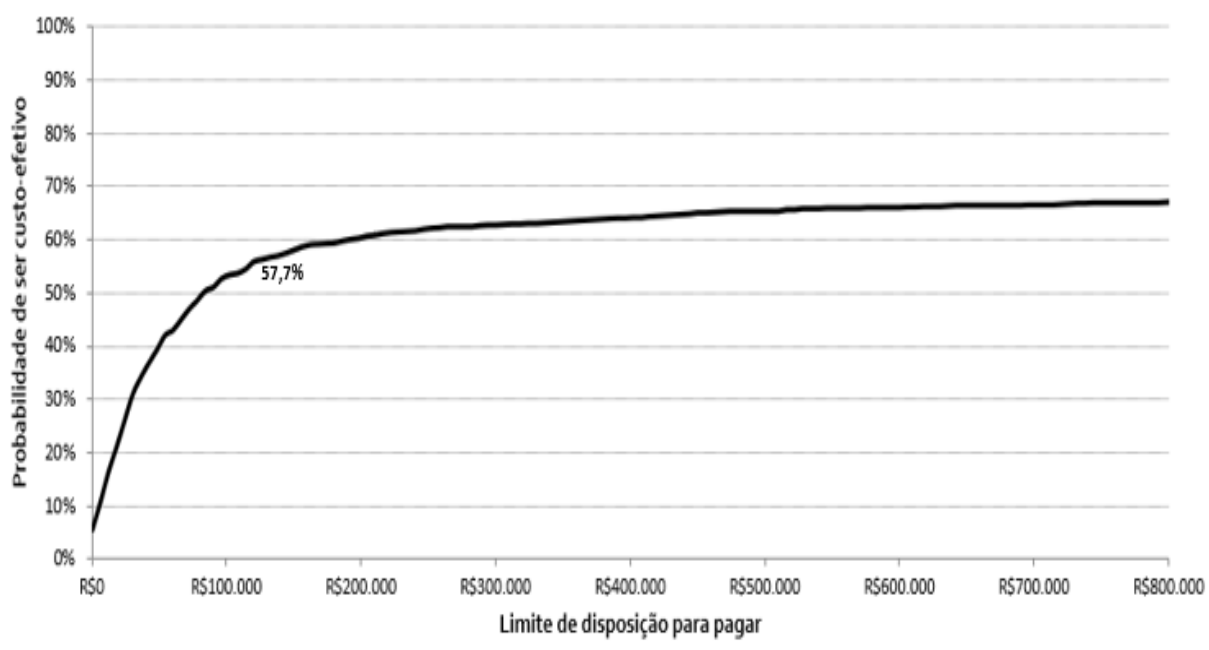


Fonte: Dossiê (29)

### 7.3.1.2 Análise de sensibilidade probabilística

Para avaliar a probabilidade em que variações nos parâmetros confirmam ou alteram os resultados do cenário principal, foi conduzida análise de sensibilidade probabilística composta por 1.000 iterações, mas considerando a atualização/correção dos parâmetros de preço unitário de aquisição do fumarato de dimetila 240 mg, preço unitário de aquisição da teriflunomida, da taxa de câmbio e, por consequência, das estimativas de custo de manejo da EMRR nos diversos estados de incapacidades associados aos escores da escala EDSS. O gráfico 3 demonstra a probabilidade (55,9%) do fingolimode ser custo-efetivo quando comparado com a teriflunomida sob um limiar de aceitabilidade de R\$ 120.000,00/QALY.

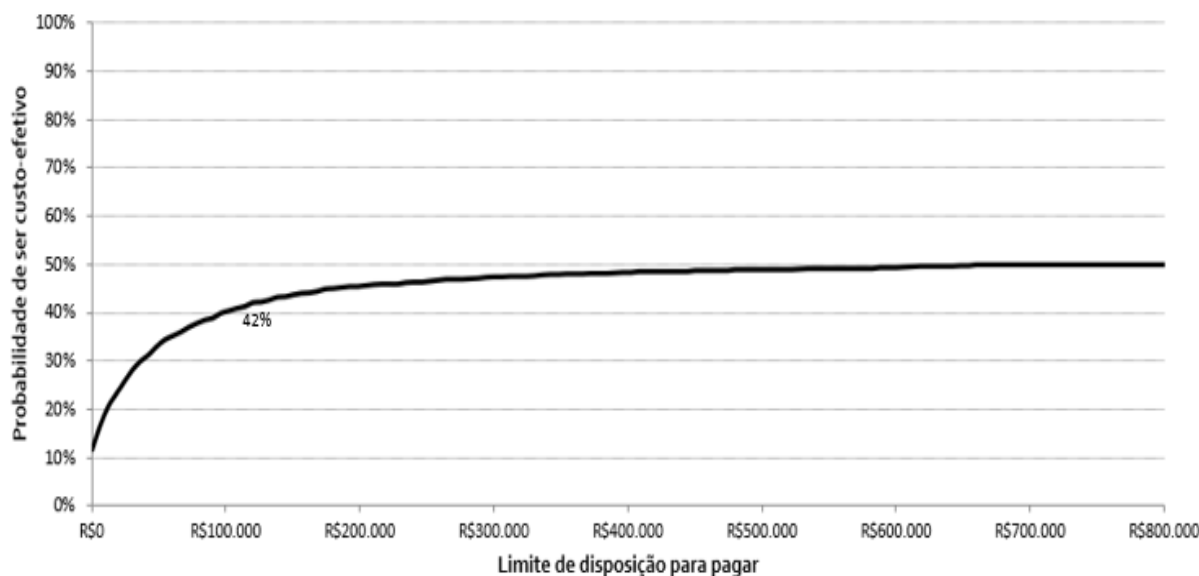
**Gráfico 3. Curva de aceitabilidade Fingolimode e Teriflunomida**



Fonte: Dossiê (29)

A análise de sensibilidade da variação paramétrica na comparação entre o fingolimode e o fumarato de dimetila (120mg + 240 mg). Nesse panorama, o cenário principal foi contratado pela probabilidade menor do que 50% do fingolimode deixar de ser dominado e ser custo-efetivo. O gráfico 4 apresenta o resultado da comparação entre o fingolimode e o fumarato de dimetila (120mg + 240 mg) após uma rodada de 1.000 iterações.

**Gráfico 4. Curva de aceitabilidade entre Fingolimode e Fumarato de dimetila.**



Fonte: Dossiê (29)

### 7.3.2 Limitações do modelo de custo efetividade

É importante destacar que a simulação dos custos e consequências dos tratamentos crônicos para o tratamento da EMRR está associada a importantes simplificações da realidade e desafios. Conforme demonstra as conclusões da revisão sistemática (base de dados para avaliação econômica), existe algum grau de incerteza sobre a diferença de eficácia entre o Fingolimode e seus comparadores (Teriflunomida e Fumarato de dimetila) em avaliações de curto prazo (aproximadamente 24 meses) e praticamente nenhuma informação de mundo real de eficácia sustentada relacionada a manutenção dos tratamentos por décadas. Não se sabe ao certo o desempenho dessas tecnologias quando algum dos pacientes tratados desenvolvem a esclerose múltipla secundariamente progressiva (EMSP), o que torna um desafio a inclusão na simulação desse importante desdobramento clínico associado à história natural da EM.

A metanálise em rede usada como fonte de dados na simulação fornece a estimativa de efeitos do fingolimode sobre a prevenção de surtos nos intervalos de 12 (doze) meses e 24 (vinte e quatro) meses. Para o fumarato de dimetila os efeitos estão disponíveis apenas para o período de 24 (vinte e quatro) meses (37). Ao se observar que a capacidade de prevenção de surtos dos tratamentos medicamentosos diminui ao longo do tempo, parece inadequada a extrapolação dos dados de 24 meses para 12 meses, com pena de subestimar o potencial efeito protetivo do fumarato de dimetila.

## 7.4 Análise de impacto orçamentário

Na análise do impacto orçamentário apenas custos os diretos associados aos tratamentos de primeira linha foram considerados e foram extraídos da análise de custo-efetividade para uma projeção de 5 anos a partir de 2025. A estimativa da população alvo foi calculada com base no método de demanda aferida sobre a cobertura (acesso) do SUS aos tratamentos elegíveis para a primeira linha de tratamento entre 2018 e 2023. Ao longo do horizonte temporal os novos pacientes elegíveis foram se agrupando aos que iniciaram o tratamento em anos anteriores a 2025. Para o ano de referência, 2024, foram estimados 3.786 aptos.

No cenário base foi estimada uma taxa de crescimento anual composta para determinar o número de pacientes em uso das Betainterferonas, que apresenta crescimento negativo com a previsão de desuso no horizonte de 5 anos. Os resultados das projeções podem ser melhor analisados na tabela 6.

**Tabela 6. Cenário base com a projeção da população elegível para o tratamento da EMRR em primeira linha**

Cenário atual	2024	2025	2026	2027	2028	2029
Betainterferona 1a 22 mcg	82	73	66	59	53	48
Betainterferona 1a 30 mcg	115	95	79	65	54	45
Betainterferona 1a 44 mcg	226	191	162	137	116	99
Betainterferona 1b 300 mcg	25	21	18	15	13	11
Acetato de glatirâmer 20 mg	0	0	0	0	0	0
Acetato de glatirâmer 40 mg	1.011	1.031	1.051	1.069	1.087	1.103
Fumarato de dimetila	1.885	2.005	2.120	2.230	2.335	2.434
Teriflunomida	443	449	455	460	465	470
<b>Total</b>	<b>3.786</b>	<b>3.866</b>	<b>3.950</b>	<b>4.036</b>	<b>4.123</b>	<b>4.209</b>
População brasileira	217.684.462	219.029.093	220.316.530	221.545.234	222.713.669	223.821.305

Fonte: Dossiê (29)

A partir da população base foi estabelecido o *Market Share*, que representou a cota atribuída a cada medicamento em função dos dados históricos de consumo. Para estimar a parcela atribuível ao fingolimode, optou-se por seguir a tendência de crescimento (grau de difusão) apresentado pelo fumarato de dimetila durante os seus cinco anos de distribuição após a incorporação. A tabela 7 mostra o resultado das projeções de participação de mercado de todos os medicamentos de primeira linha para o tratamento da EMRR e a inclusão do fingolimode.



**Tabela 7. Projeção de Market Share com a incorporação do fingolimode**

Cenário projetado	2025	2026	2027	2028	2029
Fingolimode	12,4%	20,0%	30,0%	45,0%	67,5%
Betainterferona 1a 22 mcg	1,7%	1,3%	1,0%	0,7%	0,4%
Betainterferona 1a 30 mcg	2,2%	1,6%	1,1%	0,7%	0,3%
Betainterferona 1a 44 mcg	4,3%	3,3%	2,4%	1,6%	0,8%
Betainterferona 1b 300 mcg	0,5%	0,4%	0,3%	0,2%	0,1%
Acetato de glatirâmer 20 mg	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Acetato de glatirâmer 40 mg	23,4%	21,3%	18,5%	14,5%	8,5%
Fumarato de dimetila	45,4%	42,9%	38,7%	31,2%	18,8%
Teriflunomida	10,2%	9,2%	8,0%	6,2%	3,6%
<b>Total</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>

Cenário atual	2025	2026	2027	2028	2029
Fingolimode	0%	0%	0%	0%	0%
Betainterferona 1a 22 mcg	1,9%	1,7%	1,5%	1,3%	1,1%
Betainterferona 1a 30 mcg	2,5%	2,0%	1,6%	1,3%	1,1%
Betainterferona 1a 44 mcg	4,9%	4,1%	3,4%	2,8%	2,3%
Betainterferona 1b 300 mcg	0,6%	0,5%	0,4%	0,3%	0,3%
Acetato de glatirâmer 20 mg	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Acetato de glatirâmer 40 mg	26,7%	26,6%	26,5%	26,4%	26,2%
Fumarato de dimetila	51,9%	53,7%	55,3%	56,6%	57,8%
Teriflunomida	11,6%	11,5%	11,4%	11,3%	11,2%
<b>Total</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>

Fonte: Dossiê (29)

A participação do fingolimode foi condicionada a redução da participação no SUS das Interferonas  $\beta$ -1a e  $\beta$ -1b, além do acetato de glatirâmer, medicamentos que se diferenciam pela forma de administração (por via subcutânea ou intramuscular) e com custos de aquisição superiores aos observados para as drogas orais. Os custos anuais provenientes da simulação de custo-efetividade estão ilustrados na tabela 8.

**Tabela 8. Custos anuais dos tratamentos para primeira linha de tratamento da EMRR****Custo por ano de tratamento - Proveniente do modelo**

Custo por paciente por ano	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Fingolimode	R\$ 6.278	R\$ 6.421	R\$ 6.608	R\$ 6.828	R\$ 7.074
Betainterferona 1a 22 mcg	R\$ 31.257	R\$ 31.062	R\$ 30.799	R\$ 30.475	R\$ 30.097
Betainterferona 1a 30 mcg	R\$ 20.674	R\$ 20.647	R\$ 20.617	R\$ 20.576	R\$ 20.522
Betainterferona 1a 44 mcg	R\$ 34.720	R\$ 34.469	R\$ 34.130	R\$ 33.714	R\$ 33.230
Betainterferona 1b 300 mcg	R\$ 21.230	R\$ 21.184	R\$ 21.130	R\$ 21.065	R\$ 20.986
Acetato de glatirâmer 20 mg	R\$ 21.138	R\$ 21.092	R\$ 21.038	R\$ 20.972	R\$ 20.893
Acetato de glatirâmer 40 mg	R\$ 21.569	R\$ 21.516	R\$ 21.454	R\$ 21.380	R\$ 21.290
Fumarato de dimetila	R\$ 5.003	R\$ 5.146	R\$ 5.341	R\$ 5.571	R\$ 5.828
Teriflunomida	R\$ 4.236	R\$ 4.428	R\$ 4.684	R\$ 4.989	R\$ 5.331

Fonte: Dossiê (29)

O impacto orçamentário é resultado da multiplicação dos dados das tabelas 7 e 8, mostrando uma economia total de R\$ 58.068.644 (Cinquenta e oito milhões e sessenta e oito mil e sessenta e quatro reais) conforme a tabela 9.

**Tabela 9. Resultado do impacto orçamentário da incorporação do fingolimode**

Cenários	2025	2026	2027	2028	2029	Total
Cenário atual	45.527.280	89.044.254	132.450.582	176.349.105	220.893.643	664.264.864
Cenário projetado	42.888.891	84.054.797	123.516.128	160.781.866	194.954.539	606.196.220
Incremental	-2.638.389	-4.989.458	-8.934.454	-15.567.238	-25.939.104	-58.068.644

Fonte: Dossiê (29)

Este resultado deve ser visto com cautela. A análise do impacto orçamentário não considerou a diferença entre o ambiente de difusão do fumarato de dimetila e o resultado da análise de custo-efetividade que teve como objetivo de aferir a eficiência clínica e econômica da intervenção em contraste com os seus comparadores. O *Market Share* do fumarato de dimetila pode estar associado ao seu custo de tratamento, inferior ao de todos os medicamentos da classe, a sua eficácia, que representa o melhor benefício clínico, e a comodidade de administração superior por ser de uso oral, comparável apenas a teriflunomida (menos eficaz). No cenário proposto, em que o fingolimode tem eficácia inferior e preço mais alto ao fumarato de dimetila, é incerto que sua difusão implique na futura redução de aproximadamente 40% do *Market Share* deste último ao longo de cinco anos. Por fim, o demandante desconsiderou que a análise de impacto orçamentário consiste em um estudo complementar a análise de custo-efetividade, com o objetivo de estimar ao longo do tempo a factibilidade na realização do orçamento do SUS devido aos custos associados a incorporação de tecnologia em saúde mais efetiva do que o padrão vigente.

#### 7.4.1 Impacto custo de aquisição dos medicamentos de primeira linha

O impacto orçamentário incluiu todos os custos diretos de assistência à saúde, que implica no consumo de parte do orçamento da União, por meio do financiamento do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica, mas também a contrapartida de Estados e Municípios no que se refere aos procedimentos médicos em nível ambulatorial e hospitalar.

Considerando que tanto a intervenção como os comparadores, encontram-se incorporados ao SUS para o tratamento da EMRR em diferentes linhas terapêuticas e existe histórico de compras públicas, recorreu-se aos preços de aquisição para se estimar isoladamente o impacto com a aquisição dos medicamentos de primeira linha. O cálculo obedeceu ao racional da análise de impacto orçamentário, adotando as mesmas premissas relacionadas a população elegível e a parcela destinada a cada medicamento pela estimativa de *Market Share* produzida pelo demandante.

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 (65). 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. As posologias consideradas foram aquelas preconizadas no PCDT de EM, de 2024 (1).

A estimativa atual de gastos com a aquisição de medicamentos para paciente em tratamento com a primeira linha assume que o Ministério da Saúde aloque cerca de trinta e dois milhões de reais do seu orçamento com o tratamento da EMRR de baixa e moderada atividade não refratária ao tratamento inicial. Ao longo de cinco anos, sobretudo, com a diminuição da aquisição dos medicamentos injetáveis que representam o maior custo de aquisição, espera-se que haja uma economia de R\$ 46.490.809 (quarenta e seis milhões e quatrocentos e noventa mil e oitocentos e nove reais) conforme mostrado na tabela 10. O montante despendido com a aquisição de medicamentos corresponde em torno de 67% do impacto orçamentário total.

**Tabela 10. O impacto orçamentário anual com a aquisição dos medicamentos**

Cenários farmacoterapia	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Total
Cenário atual	32.049.504	60.891.611	89.096.666	117.337.253	145.650.452	445.025.486
Cenário projetado	29.597.062	57.175.386	82.576.081	105.185.247	124.000.901	398.534.677
Incremental	-2.452.443	-3.716.225	-6.520.585	-12.152.006	-21.649.551	-46.490.809

Fonte: Elaboração própria

## 8 RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

O *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) recomenda, desde abril de 2012, o fingolimode como opção para o tratamento de doenças altamente ativas, em especial EMRR em adultos (67,68). Há descontos promovidos pelo laboratório no valor do medicamento. Em 13 de fevereiro de 2023 a avaliação do fingolimode para o tratamento da esclerose múltipla recidivante em crianças e jovens foi suspensa do programa de trabalho do NICE. Este tópico passou a ser gerenciado pela política de Medicamentos para Crianças do *National Health System* (NHS) England (69). Em 23 de março de 2024, o NHS informou que encomendaria tratamentos para pacientes com menos de 18 anos de idade quando as condições específicas de comissionamento dentro de uma Avaliação de Tecnologia NICE ou da política clínica do NHS Inglaterra fossem atendidas, de acordo com os critérios estabelecidos e incluía o tratamento da EMRR e o fingolimode (69).

O *Scottish Medicines Consortium* (SMC) aceitou, em abril de 2015, o fingolimode para uso em pacientes adultos com EMRR altamente ativa, apesar de tratamento anterior com pelo menos uma terapia modificadora da doença (não apenas interferon  $\beta$ ) (70).

Na Espanha, recomenda-se a utilização de medicamentos de eficácia moderada para a EMRR: Interferon $\beta$ -1b subcutâneo, Interferon  $\beta$ -1a (subcutâneo ou intramuscular), acetato de glatirâmero, teriflunomida o dimetilfumarato (71). Para os pacientes que não respondem ao tratamento com estes medicamentos, seguindo com surtos e atividade da doença, estão indicados o natalizumabe, fingolimode o alemtuzumabe, segundo fatores dependentes do paciente, tais como gravidade clínica ou a presença de comorbidades. Se costuma reservar o alemtuzumabe para pacientes não candidatos ao natalizumabe ou fingolimode, ou naqueles onde o tratamento com estes dois medicamentos fracassou. Nos casos de evolução clínica rápida e agressiva, recomenda-se terapia inicial com natalizumabe, fingolimode ou alemtuzumabe (71).

O *Canadian Drug Expert Committee* (CDEC) (Comitê Canadense de Especialistas em Medicamentos) (CDEC) recomendou a incorporação do fingolimode com financiamento público do Canadá para o tratamento de pacientes EMRR que atenda a todos os seguintes critérios: (a) falha na resposta a ciclos completos e dosagens adequadamente empregadas de pelo menos um interferon beta e acetato de glatirâmero, ou com contraindicações para essas terapias; (b) duas ou mais recaídas incapacitantes (ataques) no ano anterior; (c) aumento importante no número de lesões T2 (sinal de inflamação e dano tecidual) em uma ressonância magnética (MRI) em comparação com uma ressonância magnética anterior, ou pelo menos uma lesão realçada por gadolínio (sinal de inflamação ativa contínua e lesão tecidual) (72).

Em 2014, a *Pharmaceutical Management Agency* (PHARMAC) da Nova Zelândia, incorporou ao sistema sanitário o fingolimode de forma subsidiada e protegida (apenas o Gilenya até 31 de outubro de 2017). Para seu uso, o diagnóstico de EM deve ser confirmado por um neurologista, por meio de RM. Os pacientes precisam ser portadores de EMRR com pontuação EDSS 0-4 por ao menos 4 semanas, com evidência de lesão em T2 ou com ao menos 1 recaída significativa nos 12 meses anteriores ou 2 recaídas significativas nos últimos 24 meses, podendo usá-lo na primeira linha (73,74). A partir de 1º de fevereiro de 2016, foi permitida a troca entre natalizumabe, fingolimode, fumarato de dimetila e teriflunomida, desde que os critérios de parada do EDSS não sejam atendidos (73) .

Na Austrália, o *Pharmaceutical Benefits Scheme* (PBS) incorporou o fingolimode ao sistema de saúde usando critérios clínicos e de tratamento explícitos. O Preço Dispensado por Quantidade Máxima (DPMQ) é de \$936.59 e o valor de cobrança geral do paciente é de \$31.60 em dólares australianos. Encontra-se no site da PBS o preço para dispensação da quantidade máxima de um produto sob uma determinada regra de prescrição. O DPMQ incorpora o preço do fabricante aprovado e todas as taxas e de distribuição relevantes (atacado e farmácia). Houve um acordo de preços especiais para a incorporação deste medicamento ao sistema de saúde (75).

A *Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Excelencia Clínica* (CONETEC), do governo argentino, recomenda para adultos com EMRR de alta intensidade, cobertura condicional para a cladribina como uma opção de tratamento junto ao alemtuzumabe, natalizumabe, ocrelizumabe e fingolimode (76).

Cloridrato de fingolimode também é indicado pela Academia Brasileira de Neurologia para o tratamento de pacientes com EMRR que apresentem fatores associados a pior prognóstico (23).

## 9 MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov (77) e Cortellis™ (78), a fim de se localizar medicamentos potenciais para o **tratamento da esclerose múltipla remitente recorrente baixa ou moderada atividade, como primeira linha de tratamento**. A busca foi realizada em fevereiro de 2025, utilizando-se as seguintes estratégias de busca:

- (1) Anvisa Ensaios Clínicos: Cid10 G35 (esclerose múltipla), fases de estudo 2, 3, 4 (24)
- (2) ClinicalTrials: *Multiple Sclerosis-Relapsing-Remitting | Not yet recruiting, Recruiting, Active, not recruiting, Completed, Enrolling by invitation studies | Phase: 2, 3, 4 | Interventional studies | Study completion on or after 01/01/2020* (77)
- (3) Cortellis: *Current Development Status (Indication (Multiple sclerosis) Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical or Phase 2 Clinical)) AND Any Text ("Relapsing OR Remitting") AND Any Text ("moderate OR low")* (78)

Foram considerados estudos clínicos de fases 2, 3 ou 4 nas bases de ensaios clínicos que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supracitada. Foram consideradas tecnologias com registro para a indicação clínica nos últimos 5 (cinco) anos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), *European Medicines Agency* (EMA) ou *U.S. Food and Drug Administration* (FDA). Os dados da situação regulatória das tecnologias foram consultados nos sítios eletrônicos das referidas agências sanitárias (24,79,80).

Informações sobre recomendações por agências de avaliação de tecnologias em saúde foram consultadas no Nice (*National Institute for health and care excellence*) (81) e CDA (*Canada's Drug Agency*) (72).

Foram excluídas as tecnologias constantes no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) vigente da Esclerose Múltipla, indicadas para a forma **remitente recorrente de baixa ou moderada atividade, como primeira linha** (Portaria Conjunta SAES/SECTICS nº 08, de 12 de setembro de 2024), a saber: **betainterferonas, glatirâmer, teriflunomida, fumarato de dimetila, azatioprina**. Também foram excluídas tecnologias que foram avaliadas recentemente pela Conitec, seja com

recomendação favorável ou desfavorável à incorporação [**Ocrelizumabe** para tratamento de pacientes adultos com esclerose múltipla remitente-recorrente como alternativa ou contraindicação ao natalizumabe – Relatório de Recomendação da Conitec nº 561 (Portaria SCTIE/MS nº 41, de 21 de setembro de 2020); recomendação de não incorporação] [**Ofatumumabe** em primeira linha de terapia modificadora do curso da doença para o tratamento da esclerose múltipla recorrente - Relatório de Recomendação da Conitec nº 747 (Portaria SCTIE/MS nº 58, de 7 de julho de 2022); recomendação de não incorporação].

Assim, no horizonte considerado nesta análise, detectaram-se 9 tecnologias potenciais tratamento de pacientes com esclerose múltipla remitente-recorrente (Quadro 18).

**Quadro 18: Medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes com esclerose múltipla remitente-recorrente.**

Princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de Eficácia	Aprovação para a população em análise	Recomendação de agência de ATS
Ozanimode	Agonista e modulador do receptor-1 e 5 da esfingosina-1-fosfato	Oral	Fase 4 <sup>a, b</sup>	FDA (2020) EMA (2020)	NICE: desfavorável CDA: -
Ponesimode	Agonista do receptor-1 da esfingosina-1-fosfato	Oral	Fase 4 <sup>b, c</sup>	FDA (2021) EMA (2020)	NICE: favorável CDA: -
Ublituximabe	Anti-CD20	intravenosa	Fase 4 <sup>d</sup>	FDA (2023) EMA (2023)	NICE: favorável CDA: -
Tolebrutinibe	Inibidor BTK	Oral	Fase 3 <sup>c</sup>	FDA: pré-inscrição	NICE: aguardando desenvolvimento CDA: -
Fenebrutinibe	Inibidor BTK	Oral	Fase 3 <sup>b</sup>	-	-
Frexalimabe	Anti-CD20	Intravenosa e Subcutânea	Fase 3 <sup>a</sup>	-	-
Remibrutinibe	Inibidor BTK	Oral	Fase 3 <sup>d</sup>	-	-
Vidofludimus cálcico	Inibidor da DHODH e bloqueador de IL-17	Oral	Fase 3 <sup>d</sup>	-	-
Orelabrutinibe	Inibidor BTK	Oral	Fase 2 <sup>b</sup>	-	-

**Fontes:** Cortellis™ (78); Clinicaltrials.gov (77); EMA (79); Anvisa.(24) e FDA (80). Atualizado em fevereiro de 2025.

**Legenda:** Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; EMA – European Medicines Agency; FDA – U.S. Food and Drug Administration; ATS – avaliação de tecnologias em saúde; Nice - National

Institute for health and care excellence; CDA - Canada's Drug Agency; BTK - tirosina quinase de Bruton; DHODH - diidroorotato desidrogenase; IL – interleucina. <sup>a</sup> Recrutando; <sup>b</sup> Não recrutando mais; <sup>c</sup> Completo; <sup>d</sup> Recrutando.

O **ozanimode** e o **ponesimode** são moléculas pequenas, agonistas do receptor-1 da esfingosina-1-fosfato aprovados no **FDA** para o tratamento de formas recorrentes de esclerose múltipla, incluindo síndrome clinicamente isolada, doença recorrente-remitente e doença progressiva secundária ativa, em adultos. Na **EMA**, estão aprovados para o tratamento de adultos com esclerose múltipla recorrente-remitente com doença ativa, conforme definido por características clínicas ou de imagem. Na Anvisa os medicamentos não estão registrados (24,77–80).

O **ublituximabe** é um anticorpo monoclonal anti-CD20 quimérico de terceira geração. O medicamento está aprovado pelo **FDA** para o tratamento de pacientes adultos com formas recorrentes de esclerose múltipla, incluindo síndrome clinicamente isolada, doença recorrente-remitente e doença progressiva secundária ativa. Na **EMA** está aprovado para o tratamento de pacientes adultos com formas recorrentes de esclerose múltipla com doença ativa definida por características clínicas ou de imagem. Na Anvisa o medicamento não está aprovado (24,77–80).

O **tolebrutinibe** é uma molécula pequena, inibidor de BTK que está em fase de pré-inscrição no FDA para o tratamento de esclerose múltipla recorrente. Os estudos de **fase 3** foram realizados tendo como comparador a teriflunomida. O Brasil possui estudo de fase 3 com a tecnologia, em cooperação estrangeira (24,77,78).

O **fenebrutinibe** é uma molécula pequena, inibidor de BTK, que está em desenvolvimento para o tratamento potencial de doenças autoimunes, incluindo a esclerose múltipla. Em 2020 e 2021 foram iniciados estudos de **fase 3** para esclerose múltipla recorrente para avaliar a eficácia e a segurança do fenebrutinibe em comparação com a teriflunomida, com previsão de conclusão em final de 2025. O Brasil possui estudos de fase 3 com a tecnologia, em cooperação estrangeira (24,77,78)

O **frexalimabe** é um anticorpo monoclonal anti-CD40 que está em desenvolvimento para o tratamento de esclerose múltipla, dentre outras doenças. Um estudo de **fase 3** foi iniciado em dezembro de 2023 para avaliar eficácia e segurança da tecnologia em adultos com formas recorrentes de esclerose múltipla, em comparação com a teriflunomida, com previsão de conclusão em maio de 2027. O Brasil possui estudo de fase 3 com a tecnologia, em cooperação estrangeira (24,77,78).

O **remibrutinibe** é uma molécula pequena, inibidor de BTK que está em desenvolvimento para o tratamento esclerose múltipla recorrente, dentro outras doenças. Em dezembro de 2021 foram iniciados dois estudos de **fase 3**, em pacientes esclerose múltipla recorrente para avaliar a segurança e eficácia do remibrutinibe em comparação com a teriflunomida, com previsão de conclusão em 2030. O Brasil possui estudo de fase 3 com a tecnologia, em cooperação estrangeira (24,77,78).

O **vidofludimus cálcico** é uma molécula pequena, inibidor da diidroorotato desidrogenase (DHODH) e bloqueador de IL-17 (IL-17A e IL-17F) que inibe a biossíntese de pirimidina combinando efeitos neuroprotetores como um ativador de receptor nuclear relacionado 1 de primeira classe, que está em desenvolvimento para o tratamento potencial de doenças autoimunes e inflamatórias, incluindo a esclerose múltipla. Estudos de **fase 3** controlado por placebo estão em andamento para avaliar a eficácia e segurança da tecnologia em pacientes com esclerose múltipla recorrente, com previsão de conclusão em 2026 e 2032 (2, 3).

O **orelabrutinibe** é uma molécula pequena, inibidor de BTK, que está em desenvolvimento para o tratamento da esclerose múltipla, entre outras doenças. Um estudo de **fase 2**, controlado por placebo, foi iniciado em 2021 em pacientes com esclerose múltipla recorrente-remitente para avaliar eficácia, segurança, tolerabilidade, farmacocinética e atividade biológica, com previsão de conclusão em março de 2026 (77,78).

Cabe ressaltar que as tecnologias selecionadas não possuíam critérios específicos com a definição de linha de tratamento e grau de atividade da doença.

Também foram identificadas duas tecnologias com ação prolongada de medicamentos que já estão preconizados no PCDT de Esclerose Múltipla: uma formulação peguilada da betainterferona 1a (sampeginterferon beta-1a), que foi lançada na Rússia em 2024; uma formulação de acetato de glatirâmer (GA Depot), que possui estudo de fase 3 finalizado em 2023, ainda sem resultados disponíveis (77,78).

## 10 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O fingolimode demonstrou superioridade em comparação com o acetato de glatirâmer, interferon beta-1a, interferon  $\beta$ -1b e teriflunomida nos desfechos relacionados à Taxa Anualizada de Surto (TAS) e à frequência de surtos ao longo de 24 meses. No entanto, não foram observadas diferenças significativas no desfecho da progressão da incapacidade ao longo do mesmo período. Quando comparado ao fumarato de dimetila, o fingolimode apresentou resultados semelhantes para esses desfechos avaliados. Quanto à segurança, os eventos adversos graves foram semelhantes entre o fingolimode e os grupos tratados com acetato de glatirâmer, interferon beta-1b e teriflunomida. Entretanto, quando comparado ao interferon beta-1a, o fingolimode apresentou um menor número de eventos adversos graves. A qualidade metodológica dos estudos, avaliada por meio da ferramenta AMSTAR-2, foi classificada como criticamente baixa para dois estudos e alta para um estudo. A certeza da evidência variou conforme os comparadores e desfechos. Na comparação entre fingolimode e interferon  $\beta$ -1a (sem especificação de posologia), foi baixa para TAS, surtos em 24 meses, progressão da incapacidade em 24 meses e eventos adversos graves, mas muito baixa para TAS com doses



específicas de interferon  $\beta$ -1a (22 mcg, 30 mcg ou 44 mcg). Para fingolimode versus interferon  $\beta$ -1b, acetato de glatirâmer ou teriflunomida, a evidência foi moderada para TAS e surtos em 24 meses, mas muito baixa para progressão da incapacidade em 24 meses e eventos adversos graves. Já na comparação com fumarato de dimetila, a evidência foi muito baixa para TAS e baixa para surtos em 24 meses, progressão da incapacidade em 24 meses e eventos adversos graves. É importante destacar que os estudos não fazem distinção quanto ao grau de atividade da doença (baixa, moderada ou alta) e todas as revisões sistemáticas com metanálises incluídas se baseiam em comparações indiretas, o que pode introduzir viés nos resultados.

Os resultados da análise econômica corroboram com os achados da revisão sistemática em revelar uma discreta superioridade clínica do fingolimode em comparação com a teriflunomida 14 mg, mas sugere que o custo do tratamento é mais elevado ao alcançar um incremental de custo-efetividade (ICER) de R\$ 65.937,00/QALY. Quando os resultados são mais amplamente explorados em análise de sensibilidade probabilística condicionada a um limiar de aceitabilidade de R\$ 120.000,00/QALY o fingolimode se mostra custo-efetivo na perspectiva do SUS em um pouco mais da metade dos casos (iterações). Nesse sentido, os resultados da análise de sensibilidade sugerem que deve haver cautela nas interpretações que levam ao entendimento de superioridade clínica e adequabilidade econômica do fingolimode quando comparado a teriflunomida. Na comparação com o fumarato de dimetila (120mg + 240mg), o fingolimode se mostra uma alternativa terapêutica menos eficaz e mais custosa, motivo pelo qual é dominado pelo fumarato de dimetila. O resultado se confirma em certa medida na análise de sensibilidade probabilística que demonstra que a reversão da dominância só poderia ser alcançada na minoria dos cenários alternativos (<50%). Apesar do fingolimode ter sido dominado pelo fumarato de dimetila, a tecnologia se mostrou mais eficaz e custo-efetivo em relação aos demais comparadores.

Todos os resultados da simulação deverão ser considerados com cautela visto que os dados de eficácia são baseados no desempenho dessas tecnologias em ensaios clínicos (ambientes controlados) com duração de seguimento médio de 24 meses, o que pode não necessariamente refletir a efetividade de cada tratamento ao longo dos 30 a 40 anos de curso da EM.

A análise de impacto orçamentário sugere que a incorporação do fingolimode gere uma economia de 2.638.389 (dois milhões e seiscentos e trinta e oito mil reais e trezentos e oitenta e nove reais) no primeiro ano de disponibilização no SUS e uma redução ao final de 5 anos de 58.068.644 (cinquenta e oito milhões e sessenta e oito mil reais e seiscentos e quarenta e quatro reais).

## **11 CONTRIBUIÇÕES DO COMITÊ DE MEDICAMENTOS NA APRECIÇÃO INICIAL**

No Plenário, foi destacado que a proposta visa ampliar as opções terapêuticas de primeira linha para paciente com Esclerose Múltipla Remitente Recorrente de baixa a moderada atividade. Embora o fingolimode se mostre eficaz e, em algumas situações, custo-efetivo, sua dominância em relação a outras tecnologias precisa ser analisada com cautela, pois as evidências disponíveis são indiretas, o que levantou questionamentos sobre sua superioridade.

Quanto à economia gerada pela possível incorporação do fingolimode, foi discutido que o impacto orçamentário considera principalmente a substituição das formulações injetáveis, cujos custos são mais elevados que os do fingolimode. Sobre o fumarato de dimetila, que além de ser amplamente utilizado como primeira linha no SUS, demonstrou superioridade e um custo inferior, o market share se manteve quase constante. A análise de sensibilidade, no entanto, não confirmou totalmente a dominância do fumarato de dimetila, o que exige cautela na interpretação dos dados.

Também foi discutida a Parceria para o Desenvolvimento Produtivo (PDP), que deveria ser considerada na avaliação econômica, especialmente diante da grande variação de preços entre a PDP e os valores de licitação. Em relação ao valor de R\$ 8,71, utilizado nos cálculos, esclareceu-se que este corresponde ao valor praticado atualmente no contrato centralizado do Ministério da Saúde. Por fim, no contexto econômico, o preço do fingolimode é o terceiro menor entre as opções de primeira linha.

## 12 PERSPECTIVA DO PACIENTE

A Chamada Pública nº 07/2025 esteve aberta durante o período de 10/01/2025 a 20/01/2025 e recebeu 251 inscrições. Os representantes titular e suplente foram definidos a partir de sorteio realizado em plataforma digital com transmissão em tempo real e com gravação enviada posteriormente para todos os inscritos.

O representante relatou que teve seus primeiros sintomas em 2012, ao sentir a visão embaçada e sua face paralisada, após reprovação na prova da Ordem dos Advogados do Brasil (OAB). Contudo, atribuiu o sintoma ao momento de tensão vivido pelo episódio da reprovação. Em 2015, passou a sentir de forma mais constante um outro sintoma, a dormência nas mãos e nos pés. Ao realizar consultas e exames, foi detectado um baixo nível de vitamina D em seu organismo, o que o levou ao tratamento de reposição dessa vitamina e após a suplementação, houve uma melhora desses sintomas. Mas não houve uma cessação por completo, já que ao longo dos anos continuou tendo episódios de dormência, como quando sua primeira filha nasceu, em 2018, e quando esteve em isolamento devido à pandemia da Covid-19, em 2019.

Seu primeiro surto foi em agosto de 2022, quando em uma festa de aniversário de criança não conseguiu fazer o movimento de pinça com as mãos com o objetivo de segurar um sanduíche. Então, percebeu que além da dormência, estava apresentando mais sintomas e foi procurar um neurologista. O participante contou que ao realizar ressonâncias magnéticas, sem e com contraste, foi apontada a presença de lesões desmielinizantes. Com isso, foi em busca de neurologista especialista em esclerose múltipla e após a realização de exame de punção lombar, foi confirmado o diagnóstico de esclerose múltipla remitente recorrente. Após seu primeiro surto, teve mais duas ocorrências, nas quais não conseguia digitar e movimentar os dedos.

Desde o diagnóstico já foi recomendado o uso do cloridrato de fingolimode e após o deferimento da Secretaria de Saúde do Estado de Minas Gerais, começou o uso do medicamento em fevereiro de 2023 e desde então não apresentou mais surtos da doença. Passou a ter um estilo de vida mais saudável o que também contribuiu para melhoria de sua qualidade de vida.

Quando questionado sobre a administração do fingolimode, contou que tem sido bem tranquilo fazer o uso diário da cápsula do medicamento, que recebe através da farmácia municipal, de 28 em 28 dias. Sobre os eventos adversos, relatou que não os percebe e que consegue exercer suas funções normalmente, apesar de ter um pouco de fadiga pela própria condição de saúde.


Ao ser questionado sobre o início do tratamento com o cloridrato de fingolimode, contou que teve que se deslocar para a capital Belo Horizonte, pois em seu município não há especialista que poderia fazer o acompanhamento que era necessário, já que foi preciso ficar sete horas sendo monitorado após a primeira dose. Ao não apresentar eventos adversos, foi liberado para fazer uso do medicamento por conta própria.

Foi esclarecido que, apesar do medicamento estar incorporado ao SUS somente em segunda linha de tratamento, há um protocolo complementar no estado de Minas Gerais que oferece o cloridrato de fingolimode para a primeira linha. Assim, o participante consegue acessar o medicamento pelo SUS, após ter passado por um processo administrativo, apresentando os laudos médicos de seis em seis meses.

O vídeo da 139ª Reunião Ordinária pode ser acessado [aqui](#).

## **13 RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC**

Os membros do Comitê de Medicamentos, reunidos na 139ª reunião ordinária realizada em 3 de abril de 2025, deliberaram por unanimidade pela submissão da matéria à consulta pública, com recomendação preliminar desfavorável à incorporação do cloridrato de fingolimode no SUS para o tratamento de primeira linha de pacientes com Esclerose Múltipla Remitente Recorrente (EMRR) de



baixa a moderada atividade, virgens de tratamento (naive) ou em troca entre terapias de primeira linha. A decisão foi baseada na identificação de incertezas econômicas, além de incertezas quanto as evidências que sustentam o posicionamento da tecnologia como primeira linha.

## 14 REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Especializada em Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, de Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Portaria conjunta SAES/SECTICS nº 08, de 12 de setembro de 2024. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Esclerose Múltipla (EM). 08 set 12, 2024.
2. Safiri S, Ghaffari Jolfayi A, Mousavi SE, Nejadghaderi SA, Sullman MJM, Kolahi AA. Global burden of multiple sclerosis and its attributable risk factors, 1990–2019. *Front Neurol*. 25 de outubro de 2024;15:1448377.
3. Vahid Kazemi Moghaddam, Aisha S. Dickerson, Edris Bazrafshan, Seyedeh Nahid Seyedhasani, Fereshteh Najafi, Mostafa Hadei, et al. Socioeconomic determinants of global distribution of multiple sclerosis. *BMC Neurol*. 2021;21(145):11.
4. Handel AE, Williamson AJ, Disanto G, Handunnetthi L, Giovannoni G, Ramagopalan SV. An Updated Meta-Analysis of Risk of Multiple Sclerosis following Infectious Mononucleosis. Jacobson S, organizador. *PLoS ONE*. 1º de setembro de 2010;5(9):e12496.
5. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Especializada em Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, de Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia, de 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. jan 7, 2022.
6. BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS. PORTARIA-CONJUNTA-N-10-ESCLEROSE-MULTIPLA.09.04.2018. 2018.
7. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Especializada à Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, e Insumos estratégicos em Saúde. Portaria Conjunta nº 03, de 05 de fevereiro de 2021. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Esclerose Múltipla. Portaria conjunta nº 03, de 05 de fevereiro de 2021 fev 5, 2021.
8. Naser Moghadasi A. Biosimilars in Treatment of Multiple Sclerosis in Iran. *Arch Iran Med*. 1º de outubro de 2021;24(10):779–82.
9. Hollenbach JA, Oksenberg JR. The immunogenetics of multiple sclerosis: A comprehensive review. *J Autoimmun*. novembro de 2015;64:13–25.
10. Paz-Zulueta M, Parás-Bravo P, Cantarero-Prieto D, Blázquez-Fernández C, Oterino-Durán A. A literature review of cost-of-illness studies on the economic burden of multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord [Internet]*. 1º de agosto de 2020 [citado 21 de fevereiro de 2025];43. Disponível em: [https://www.msard-journal.com/article/S2211-0348\(20\)30238-8/abstract](https://www.msard-journal.com/article/S2211-0348(20)30238-8/abstract)
11. GBD 2016 Multiple Sclerosis Collaborators. Global, regional, and national burden of multiple sclerosis 1990–2016 a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol*. 2 de janeiro de 2029;18:269–85.
12. Tan Guojun XY. A multicenter study to evaluate the disease burden and health economics of inpatients with multiple sclerosis in China. *Mult Scler Relat Disord*. 2022;60:103732–40.
13. Finkelsztejn A. Esclerose Múltipla no Brasil: estudo de custo da doença e de custo-efetividade dos tratamentos disponíveis no país [Tese]. [Porto Alegre]: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2013.

14. Smyrke N, Dunn N, Murley C, Mason D. Standardized mortality ratios in multiple sclerosis: Systematic review with meta-analysis. *Acta Neurol Scand.* março de 2022;145(3):360–70.
15. Dahham J, Rizk R, Kremer I, Evers SMAA, Hiligsmann M. Economic Burden of Multiple Sclerosis in Low- and Middle-Income Countries: A Systematic Review. *PharmacoEconomics.* julho de 2021;39(7):789–807.
16. Brasil. Ministério da Saúde. Informações de Saúde (TABNET) – DATASUS [Internet]. 2025 [citado 3 de janeiro de 2025]. Disponível em: <https://datasus.saude.gov.br/informacoes-de-saude-tabnet/>
17. Kobelt G, Teich V, Cavalcanti M, Canzonieri AM. Burden and cost of multiple sclerosis in Brazil. Moccia M, organizador. *PLOS ONE.* 23 de janeiro de 2019;14(1):e0208837.
18. Cassiano DP, Santos AHR dos, Esteves D de C, Araújo GN de, Cavalcanti IC, Rossi M de, et al. Estudo epidemiológico sobre internações por esclerose múltipla no brasil comparando sexo, faixa etária e região entre janeiro de 2008 a junho de 2019 / Epidemiological study on multiple sclerosis hospitalization in brazil comparing sex, age and region between january 2008 to june 2019. *Braz J Health Rev.* 30 de dezembro de 2020;3(6):19850–61.
19. Archilles Neurology Clinic. Archilles Neurology Clinic. 2025 [citado 4 de janeiro de 2025]. New Ways to Diagnose Multiple Sclerosis (MS): What Patients Need to Know About the 2024 McDonald Criteria. Disponível em: <https://achillesneurology.com/articles/2024-mcdonald-criteria-for-ms-what-patients-need-to-know>
20. 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.* 1º de fevereiro de 2018;17(2):162–73.
21. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol.* fevereiro de 2011;69(2):292–302.
22. Priscila Madeira da Silva Oliveira. Medicamentos biológicos para o tratamento da esclerose múltipla na América Latina: um estudo comparativo de preços, disponibilidade e acesso [Dissertação]. [Niterói]: Universidade Federal Fluminense; 2023.
23. Marques VD, Passos GRD, 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.
24. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Consultas. 2025 [citado 7 de janeiro de 2025]. Consultas - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/696329?nomeProduto=Gilenya&monodroga=S>
25. Novartis Biociências SA. Bula Gilenya. 2025.
26. BPS - Banco de Preços em Saúde [Internet]. [citado 13 de março de 2025]. Disponível em: <https://bps-legado.saude.gov.br/login.jsf>
27. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. 2025 [citado 7 de janeiro de 2025]. Listas de preços. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos/capa-listas-de-precos>

28. Brasil. Ministério da Gestão e Inovação em Serviços Públicos. Painel de preços [Internet]. [citado 8 de janeiro de 2025]. Disponível em: <https://paineldeprecos.planejamento.gov.br/analise-materiais>
29. Vanessa Gomes, Leticia Dias, Laura Murta, Lucas Fahham. Parecer Técnico-Científico - Cloridrato de fingolimode no tratamento da esclerose múltipla remitente recorrente. EMS S/A.; 2024.
30. COMET-INICIATIVE [Internet]. Disponível em: <https://www.comet-initiative.org/>
31. MEDLINE via PubMed [Internet]. [citado 4 de fevereiro de 2025]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>
32. Scopus [Internet]. [citado 4 de fevereiro de 2025]. Disponível em: <https://www.scopus.com>
33. Google Acadêmico [Internet]. [citado 4 de fevereiro de 2025]. Disponível em: <https://scholar.google.com>
34. EMBASE [Internet]. [citado 4 de fevereiro de 2025]. Disponível em: <https://www.embase.com>
35. 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*. 21 de setembro de 2017;j4008.
36. GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 19 de junho de 2004;328(7454):1490.
37. 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 Multiple Sclerosis and Rare Diseases of the CNS Group, organizador. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 4 de janeiro de 2024 [citado 21 de fevereiro de 2025];2024(6). Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD011381.pub3>
38. Cohen JA, Barkhof F, Comi G, Hartung HP, Khatri BO, Montalban X, et al. Oral Fingolimod or Intramuscular Interferon for Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 4 de fevereiro de 2010;362(5):402–15.
39. Khatri B, Barkhof F, Comi G, Hartung HP, 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.
40. Cohen JA, Khatri B, Barkhof F, Comi G, Hartung HP, 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. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. maio de 2016;87(5):468–75.
41. 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*. agosto de 2013;260(8):2023–32.
42. Khatri BO, Pelletier J, Kappos L, Hartung HP, Comi G, Barkhof F, et al. Effect of prior treatment status and reasons for discontinuation on the efficacy and safety of fingolimod vs. interferon  $\beta$ -1a intramuscular: Subgroup analyses of the Trial Assessing Injectable Interferon vs. Fingolimod Oral in Relapsing–Remitting Multiple Sclerosis (TRANSFORMS). *Mult Scler Relat Disord*. maio de 2014;3(3):355–63.

43. 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*. 1º de janeiro de 2018;11:1756286418774338.
44. 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*. outubro de 2020;45:102346.
45. 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.
46. Masjedi SS, Etemadifar M, Zadeh NM, Afzali M. Assessment of fingolimod versus dimethyl fumarate for the treatment of multiple sclerosis; a 24-month follow-up study. *Mult Scler*.
47. Diem L, Daponte A, Findling O, Miclea A, Briner M, Salmen A, et al. Dimethyl fumarate vs fingolimod following different pretreatments: A retrospective study. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflammation*. março de 2020;7(2):e660.
48. Pantazou V, Pot C, Du Pasquier R, Le Goff G, Théaudin M. First-ever treatment in multiple sclerosis. *Rev Neurol (Paris)*. janeiro de 2021;177(1–2):93–9.
49. 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*. março de 2021;27(3):439–48.
50. 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.
51. 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.
52. 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*. 16 de novembro de 2021;4(11):e2134627.
53. 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*. março de 2022;88(3):1268–78.
54. 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 [Internet]*. 10 de julho de 2018 [citado 6 de março de 2025];91(2). Disponível em: <https://www.neurology.org/doi/10.1212/WNL.0000000000005772>
55. Hutchinson M, Fox RJ, Havrdova E, Kurukulasuriya NC, Sarda SP, Agarwal S, et al. Efficacy and safety of BG-12 (dimethyl fumarate) and other disease-modifying therapies for the treatment of relapsing–remitting multiple sclerosis: a systematic review and mixed treatment comparison. *Curr Med Res Opin*. abril de 2014;30(4):613–27.



56. 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.* 1º de maio de 2012;28(5):767–80.
57. 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 Multiple Sclerosis and Rare Diseases of the CNS Group, organizador. Cochrane Database Syst Rev [Internet].* 18 de setembro de 2015 [citado 5 de março de 2025];2015(9). Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD011381.pub2>
58. Landmeyer NC, Bürkner PC, Wiendl H, Ruck T, Hartung HP, Holling H, et al. Disease-modifying treatments and cognition in relapsing-remitting multiple sclerosis: A meta-analysis. *Neurology [Internet].* 2 de junho de 2020 [citado 27 de fevereiro de 2025];94(22). Disponível em: <https://www.neurology.org/doi/10.1212/WNL.0000000000009522>
59. 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.* dezembro de 2020;267(12):3489–98.
60. Pokorski RJ. Long-Term Survival Experience Of Patients With Multiple Sclerosis. 1997;29(2).
61. 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.* dezembro de 2016;16(1):102.
62. BRASIL MINISTÉRIO DA SAÚDE SECRETARIA DE ATENÇÃO ESPECIALIZADA À SAÚDE SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INOVAÇÃO E DO COMPLEXO ECONÔMICO-INDUSTRIAL DA SAÚDE. PORTARIA CONJUNTA SAES/SECTICS Nº 08, DE 12 DE SETEMBRO DE 2024. [Internet]. Ministério da Saúde; 2024 [citado 10 de janeiro de 2025]. Disponível em: [https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2017/relatorio\\_fingolimode\\_esclerosemultipla\\_final.pdf](https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2017/relatorio_fingolimode_esclerosemultipla_final.pdf)
63. Brasil. Ministério da Saúde. Contrato N 50/2023 [Internet]. 2025 [citado 4 de fevereiro de 2025]. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/acao-a-informacao/licitacoes-e-contratos/contratos-dlog/dlog-2023/contrato-no-50-2023-processo-no-25000-111445-2022-69>
64. Brasil. Ministério da Saúde. Contrato Nº 24/2025 [Internet]. 2025 [citado 4 de fevereiro de 2025]. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/acao-a-informacao/licitacoes-e-contratos/contratos-dlog/dlog-2025/contrato-no-024-2025-processo-no-25000-185585-2024-35>
65. BRASIL. Banco Central do Brasil. Cotações Dólar [Internet]. 2025 [citado 18 de fevereiro de 2025]. Disponível em: <https://www.bcb.gov.br/estabilidadefinanceira/historicocotacoes>
66. BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. O uso de limiares de custo-efetividade nas decisões em saúde: Recomendações da Comissão Nacional de Incorporação de tecnologias no SUS. Ministério da Saúde; 2022.
67. National Institute of Health and Care Excellence (NICE). Fingolimod for the treatment of highly active relapsing–remitting multiple sclerosis. London: NICE; 2021 abr p. 41. (Technology appraisal guidance).
68. National Institute of Health and Care Excellence (NICE). Multiple sclerosis in adults: management. London: NICE; 2022 jun p. 55. (Nice guideline). Report No.: 220.

69. National Health System (NHS) England. Commissioning Medicines for Children in Specialised Services [Internet]. London: NHS England; 2024 mar [citado 8 de janeiro de 2025] p. 7. Disponível em: <https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2017/03/commissioning-medicines-for-children-in-specialised-services-v0.3.pdf>
70. Scottish Medicines Consortium (SMC). April 2015 decisions news release. SMC; 2015.
71. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de Ofatumumab (Kesimpta®) en el tratamiento de pacientes adultos con Esclerosis Múltiple Recurrente. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; 2023 jan p. 13. Report No.: 88–2023.
72. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Canadian Drug Expert Committee Final Recommendation – Plain Language Version Fingolimod. CADTH; 2011.
73. Pharmaceutical Management Agency (PHARMAC). PHARMAC\_NZ\_notification-2015-12-04-multiple-sclerosis. PHARMAC; 2016.
74. Pharmaceutical Management Agency (PHARMAC). PHARMAC\_NZ\_consultation-2014-08-07. PHARMAC; 2014.
75. Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS). Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS) \_fingolimod price. PBS; 2025.
76. Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías en Salud (CONETEC). informe\_23\_conetec-cladribine. Buenos Aires: CONETEC; 2025 jun p. 66. (Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias). Report No.: 23.
77. Home | ClinicalTrials.gov [Internet]. [citado 21 de março de 2025]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/>
78. Clarivate Analytics. Thomson Reuters. Cortellis Competitive Intelligence [Internet]. [citado 21 de fevereiro de 2025]. Disponível em: <https://access.clarivate.com/login?app=cortellis&status=nosso>
79. European Medicines Agency (EMA). Search. 2011 [citado 5 de janeiro de 2025]. Search | European Medicines Agency (EMA). Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/search>
80. Food and Drug Administration (FDA). FDA-Approved Drugs. [citado 5 de janeiro de 2025]. Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=022527>
81. NICE website: The National Institute for Health and Care Excellence [Internet]. NICE; 2025 [citado 21 de março de 2025]. Homepage. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/>
82. Cortellis Competitive Intelligence. Clarivate Analytics. Thomson Reuters. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/login.do>. Acesso em 07 de fev. de 2025.
83. EPO. European Patent Office. Disponível em [https://worldwide.espacenet.com/advancedSearch?locale=en\\_EP](https://worldwide.espacenet.com/advancedSearch?locale=en_EP). Acesso em 07 de fev. de 2025.

84. WIPO. World Intellectual Property Organization. Disponível em <https://patentscope.wipo.int/search/en/search.jsf>. Acesso em 07 de fev. de 2025.
85. INPI. Instituto Nacional da Propriedade Industrial. Disponível em <https://gru.inpi.gov.br/pePI/servlet/LoginController?action=login>. Acesso em 07 de fev. de 2025.
86. ORANGE BOOK. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/index.cfm>. Acesso em 07 de fev. de 2025.
87. LEI Nº 9.279, DE 14 DE MAIO DE 1996. Disponível em: [https://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/leis/l9279.htm](https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l9279.htm). Acesso em 07 de fev. de 2025.
88. LEI Nº 10.196, DE 14 DE FEVEREIRO DE 2001. Disponível em: [https://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/leis/leis\\_2001/l10196.htm](https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/leis_2001/l10196.htm). Acesso em 07 de fev. de 2025.

## Anexo 1 - Estratégia de busca apresentados pelo demandante e pelos pareceristas

Estratégia Demandante	Resultados (período)	Estratégia Secretaria Executiva	Resultados (período)
PUBMED (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"))))	2.560(NR)	#1 "Multiple Sclerosis"[Mesh] OR "Multiple Sclerosis" OR MS OR "Disseminated Sclerosis" OR "Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting"[Mesh] OR "Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis" OR "Relapsing Remitting Multiple Sclerosis" OR "Remitting-Relapsing Multiple Sclerosis" OR "Remitting Relapsing Multiple Sclerosis" OR "Acute Relapsing Multiple Sclerosis" OR "insular sclerosis" OR "sclerosis multiplex" OR "RR-multiple sclerosis" OR RRMS  #2 "Fingolimod Hydrochloride"[Mesh] OR Fingolimod OR FTY-720 OR FTY720 OR "FTY 720" OR Gilenya OR Gilenia OR imusera OR lognif  #3 ((clinical[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]) OR clinical trials as topic[MeSH Terms] OR clinical trial[Publication Type] OR random*[Title/Abstract] OR random allocation[MeSH Terms] OR therapeutic use[MeSH Subheading]) OR (((systematic review[ti] OR systematic literature review[ti] OR systematic scoping review[ti] OR systematic narrative review[ti] OR systematic qualitative review[ti] OR systematic evidence review[ti] OR systematic quantitative review[ti] OR systematic meta-review[ti] OR systematic critical review[ti] OR systematic mixed studies review[ti] OR systematic mapping review[ti] OR systematic cochrane review[ti] OR systematic search and review[ti] OR systematic integrative review[ti]) NOT comment[pt] NOT (protocol[ti] OR protocols[ti])) NOT MEDLINE [subset]) OR (Cochrane Database Syst Rev[ta] AND review[pt]) OR systematic review[pt]	1.864 (04/02/25)
PUBMED (ADESÃO)			

<p>((("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"))))</p>	65 (NR)	-	-
EMBASE (SIMPLES)			
multiple sclerosis':ab,ti AND 'fingolimod':ab,ti	5.005(NR)	#1 'multiple sclerosis'/exp OR 'chariot disease' OR 'disseminated sclerosis' OR 'insular sclerosis' OR MS OR 'sclerosis multiplex' OR 'sclerosis, disseminated' OR 'sclerosis, insular' OR 'sclerosis, multiple' OR 'multiple sclerosis' OR 'relapsing remitting multiple sclerosis'/exp OR 'multiple sclerosis, relapsing-remitting'	1.212(04/02/2025 )

		<p>OR 'RR multiple sclerosis' OR 'relapsing-remittent MS' OR 'relapsing-remittent multiple sclerosis' OR 'relapsing-remittent MS' OR 'relapsing-remittent multiple sclerosis' OR 'remittent-relapsing MS' OR 'remittent-relapsing multiple sclerosis' OR 'remittent-relapsing MS' OR 'remittent-relapsing multiple sclerosis' OR 'RR-multiple sclerosis' OR RRMS OR 'relapsing remittent multiple sclerosis'</p> <p>#2 'fingolimod'/exp OR '2 (4 octylphenethyl) 2 aminopropane 1, 3 diol' OR '2 amino 2 (4 octylphenethyl) propane 1, 3 diol' OR '2 amino 2 [2 (4 octylphenyl) ethyl] 1, 3 propanediol' OR '2 amino 2 [2 (4 octylphenyl) ethyl] 1, 3 propanediol hydrochloride' OR '2 amino 2 [2 (4 octylphenyl) ethyl] propane 1, 3 diol' OR '2 amino 2 hydroxymethyl 4 (4 (octyl) phenyl) butanol' OR 'bonaxon' OR 'chantico' OR 'efigalo' OR 'fenoxa' OR 'fimodigo' OR 'fingod' OR 'fingolimod hydrochloride' OR 'fingolimod lauryl sulfate' OR 'fty 720' OR 'fty720' OR 'gilenia' OR 'gilenya' OR 'golpimec' OR 'imusera' OR 'inzolfi' OR 'lognif' OR 'ro 7079904' OR 'ro7079904' OR 'tascenso' OR 'tascenso odt' OR 'tdi 132' OR 'tdi132' OR 'fingolimod'</p> <p>#3 'systematic review'/de OR 'systematic review (topic)/de OR (('comprehensive':ti,ab,kw OR 'mapping':ti,ab,kw OR 'methodology':ti,ab,kw OR 'scoping':ti,ab,kw OR 'systematic':ti,ab,kw) AND ('search':ti,ab,kw OR 'searched':ti,ab,kw OR 'searches':ti,ab,kw OR 'studies':ti,ab,kw) AND ('cinahl':ti,ab,kw OR 'cochrane':ti,ab,kw OR 'embase':ti,ab,kw OR 'psycinfo':ti,ab,kw OR 'pubmed':ti,ab,kw OR 'medline':ti,ab,kw OR 'scopus':ti,ab,kw OR 'web of science':ti,ab,kw OR 'bibliographic review':ti,ab,kw OR 'bibliographic reviews':ti,ab,kw OR 'literature review':ti,ab,kw OR 'literature reviews':ti,ab,kw OR 'literature search':ti,ab,kw OR 'literature searches':ti,ab,kw OR 'qualitative review':ti,ab,kw OR 'qualitative reviews':ti,ab,kw OR 'quantitative review':ti,ab,kw OR 'quantitative reviews':ti,ab,kw)) OR 'comprehensive review':ti,ab,kw OR 'comprehensive</p>	
--	--	---	--

		<p> reviews':ti,ab,kw OR 'comprehensive search':ti,ab,kw OR 'comprehensive searches':ti,ab,kw OR 'critical review':ti,ab,kw OR 'critical reviews':ti,ab,kw OR (('electronic database':ti,ab,kw OR 'electronic databases':ti,ab,kw OR (databases NEAR/3 searched)) AND (eligibility:ti,ab,kw OR excluded:ti,ab,kw OR exclusion:ti,ab,kw OR included:ti,ab,kw OR inclusion:ti,ab,kw)) OR 'evidence assessment':ti,ab,kw OR 'evidence review':ti,ab,kw OR 'exploratory review':ti,ab,kw OR 'framework synthesis':ti,ab,kw OR 'mapping review':ti,ab,kw OR 'meta-review':ti,ab,kw OR 'meta-synthesis':ti,ab,kw OR 'methodology review':ti,ab,kw OR 'mixed methods review':ti,ab,kw OR 'mixed methods synthesis':ti,ab,kw OR (overview NEAR/4 reviews) OR 'prisma':ab OR ('preferred':ti,ab,kw AND reporting:ti,ab,kw) OR 'prognostic review':ti,ab,kw OR 'psychometric review':ti,ab,kw OR 'rapid evidence assessment':ti,ab,kw OR 'rapid literature review':ti,ab,kw OR 'rapid literature search':ti,ab,kw OR 'rapid realist':ti,ab,kw OR 'rapid review':ti,ab,kw OR 'rapid reviews':ti,ab,kw OR 'realist review':ti,ab,kw OR 'review of reviews':ti,ab,kw OR 'scoping review':ti,ab,kw OR 'scoping reviews':ti,ab,kw OR 'scoping study':ti,ab,kw OR 'systematic evidence map':ti,ab,kw OR 'systematic evidence mapping':ti,ab,kw OR 'systematic literature':ti,ab,kw OR 'systematic medline':ti,ab,kw OR 'systematic pubmed':ti,ab,kw OR 'systematic review':ti,ab,kw OR 'systematic reviews':ti,ab,kw OR 'systematic search':ti,ab,kw OR 'systematic searches':ti,ab,kw OR 'systematical literature review':ti,ab,kw OR 'systematical review':ti,ab,kw OR 'systematical reviews':ti,ab,kw OR 'systematically identified':ti,ab,kw OR 'systematically review':ti,ab,kw OR 'systematically reviewed':ti,ab,kw OR 'umbrella review':ti,ab,kw OR 'umbrella reviews':ti,ab,kw OR '13616137':is OR 'cochrane database of systematic reviews'/jt OR 'meta analysis'/de OR 'network meta-analysis'/de OR 'meta analysis (topic)'/de OR 'meta analyses':ti,ab,kw OR 'meta </p>	
--	--	--	--

		analysis':ti,ab,kw OR 'meta analytic':ti,ab,kw OR 'meta analytical':ti,ab,kw OR 'meta analytics':ti,ab,kw OR 'meta analyze':ti,ab,kw OR 'meta analyzed':ti,ab,kw OR 'meta regression':ti,ab,kw OR 'metaanalyses':ti,ab,kw OR 'metaanalysis':ti,ab,kw OR 'metaanalytic':ti,ab,kw OR 'metaanalyze':ti,ab,kw OR 'metaanalyzed':ti,ab,kw OR 'metaregression':ti,ab,kw OR 'network meta analyses':ti,ab,kw OR 'network meta analysis':ti,ab,kw OR 'indirect treatment comparison':ti,ab,kw OR (('indirect':ti,ab,kw OR 'indirectly':ti,ab,kw OR 'mixed':ti,ab,kw) AND ('treatment':ti,ab,kw OR 'treatments':ti,ab,kw OR 'intervention':ti,ab,kw OR 'interventions':ti,ab,kw OR 'therapeutic':ti,ab,kw OR 'therapeutics':ti,ab,kw) AND ('comparison':ti,ab,kw OR 'comparisons':ti,ab,kw) AND ('bayesian':ti,ab,kw AND 'statistical':ti,ab,kw OR 'bayesian statistics':ti,ab,kw)) OR 'adaptive clinical trial (topic)/de OR 'adaptive clinical trial'/de OR 'clinical trial (topic)/de OR 'clinical trial'/de OR 'controlled clinical trial (topic)/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'double blind procedure'/de OR 'early termination of clinical trial'/de OR 'equivalence trial (topic)/de OR 'equivalence trial'/de OR 'intention to treat analysis'/de OR 'multicenter study (topic)/de OR 'multicenter study'/de OR 'non-inferiority trial'/de OR 'phase 1 clinical trial (topic)/de OR 'phase 1 clinical trial'/de OR 'phase 2 clinical trial (topic)/de OR 'phase 2 clinical trial'/de OR 'phase 3 clinical trial (topic)/de OR 'phase 3 clinical trial'/de OR 'phase 4 clinical trial (topic)/de OR 'phase 4 clinical trial'/de OR 'pragmatic trial'/de OR 'randomized controlled trial (topic)/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'superiority trial'/de OR 'multicenter study':ti,ab,kw OR 'phase i':ti,ab,kw OR 'phase ii':ti,ab,kw OR 'phase iii':ti,ab,kw OR 'phase iv':ti,ab,kw OR 'phase 1':ti,ab,kw OR 'phase 2':ti,ab,kw OR 'phase 3':ti,ab,kw OR 'phase 4':ti,ab,kw OR ((randomised OR randomized) NEAR/7 trial*) OR (controlled NEAR/3 trial*) OR (clinical	
--	--	---	--



		NEAR/2 trial*) OR ((single:ti,ab,kw OR doubl*:ti,ab,kw OR tripl*:ti,ab,kw OR treb*:ti,ab,kw) AND (blind*:ti,ab,kw OR mask*:ti,ab,kw)) OR '4 arm':ti,ab,kw OR 'four arm':ti,ab,kw  #4 [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)  #5 #1 AND #2 AND #3 AND #4	
EMBASE (ADESÃO)			
'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' 51 CONFIDENCIAL Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da EMS Pharma. 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')	157 (NR)	-	-
LILACS (SIMPLES)			
("esclerose múltipla" OR "multiple sclerosis" OR "esclerosis multiple") AND ("fingolimode" OR "fingolimod")	28 (NR)	#1 MH:"Multiple Sclerosis" OR "Multiple Sclerosis" OR MS OR "Disseminated Sclerosis" OR MH:"Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting" OR "Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis" OR "Relapsing Remitting Multiple Sclerosis" OR "Remitting-Relapsing Multiple Sclerosis" OR "Remitting Relapsing	29 (04/02/25)

		Multiple Sclerosis" OR "Acute Relapsing Multiple Sclerosis" OR "insular sclerosis" OR "sclerosis multiplex" OR "RR-multiple sclerosis" OR RRMS  #2 MH:"Fingolimod Hydrochloride" OR Fingolimod OR FTY-720 OR FTY720 OR "FTY 720" OR Gilenya OR Gilenia OR imusera OR lognif	
LILACS (ADESÃO)			
("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"))	0 (NR)	-	-
Cochrane Library (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	20 (NR)	#1 MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis] explode all trees #2 MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting] explode all trees #3 ("multiple sclerosis" OR MS OR "sclerosis disseminated" OR "disseminated sclerosis" OR "acute fulminating multiple sclerosis" OR "relapsing remitting multiple sclerosis" OR "remitting relapsing multiple sclerosis" OR "acute relapsing multiple sclerosis"):ti,ab,kw #4 #1 OR #2 OR #3 #5 MeSH descriptor: [Fingolimod Hydrochloride] explode all trees #6 (fingolimod OR "fingolimod hydrochloride" OR FTY-720 OR FTY720 OR "FTY 720" OR Gilenya OR Gilenia OR imusera OR lognif ):ti,ab,kw #7 #5 OR #6 #8 #4 AND #7 #9 Filter Cochrane Review AND Cochrane Protocols	11 (04/02/25)
Cochrane Library (ADESÃO)			
#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	4 (NR)	-	-

<p>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</p>			
GOOGLE ACADÊMICO (100 REGISTROS EXCLUINDO PATENTES E CITAÇÕES)			
-	-	("Multiple Sclerosis" OR MS OR "Disseminated Sclerosis" OR "insular sclerosis" OR "sclerosis multiplex" OR "RR-multiple sclerosis" OR RRMS) AND (Fingolimod OR Gilenya OR Gilenia)	100 (04/02/2025)

Legenda: Elaboração própria. LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde; NR: Não relatado

## Anexo 2 – Patentes vigentes

Para a elaboração desta seção, foram realizadas buscas estruturadas nos campos de pesquisa *Cortellis™ – Clarivate Analytics*<sup>1</sup>, Espacenet (base de dados do Escritório Europeu de Patentes – EPO)<sup>2</sup>, PatentScope (base de dados da Organização Mundial da Propriedade Intelectual – OMPI)<sup>3</sup>; INPI (Instituto Nacional de Propriedade Industrial)<sup>4</sup> e Orange Book (base de dados da *Food and Drug Administration – FDA*)<sup>5</sup>, a fim de localizar potenciais patentes relacionadas ao produto e a formulação dos medicamentos. A busca foi realizada em 26 de dezembro de 2024, utilizando as seguintes estratégias:

- (1) Cortellis e Orange book: foi utilizada a palavra-chave: ["\"fingolimod hydrochloride\""]
- (2) Espacenet; PatentScope: número do depósito do documento de patente internacional.
- (3) INPI: número de depósito do documento de patente nacional.

Foram levados em conta documentos de patente que estão ativos para a tecnologia, oriundos da pesquisa citada, sendo que informações sobre documentos que estão em avaliação ou em domínio público no Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI) foram desconsideradas.

Para a tecnologia cloridrato de fingolimode, foram identificados 3 (três) documentos patentários vigentes na base de patentes do INPI, como demonstrado na Tabela 1.

**TABELA 1.** Patentes vigentes para a tecnologia cloridrato de fingolimode depositadas no INPI.

Número do Depósito no INPI	Título	Titular	Prazo de Validade	Tipo de patente
PI0717570	Composição farmacêutica sólida adequada para administração oral, seu uso e seu processo de produção	Novartis AG (CH)	25/09/2027	Formulação <sup>(a)</sup>
PI0818161	Mistura estável compreendendo agonista de receptores de S1P, sua forma de dosagem final e seu uso	Novartis AG (CH)	09/10/2028	Formulação <sup>(a)</sup>
BR112013024430	Composição farmacêutica sólida para administração oral compreendendo 2-AMINO-2-[2-(4-OCTILFENIL)ETIL]PROPANO-1,3-DIOL E ciclodextrinas, como estabilizante	Novartis AG (CH)	30/03/2032	Formulação <sup>(a)</sup>

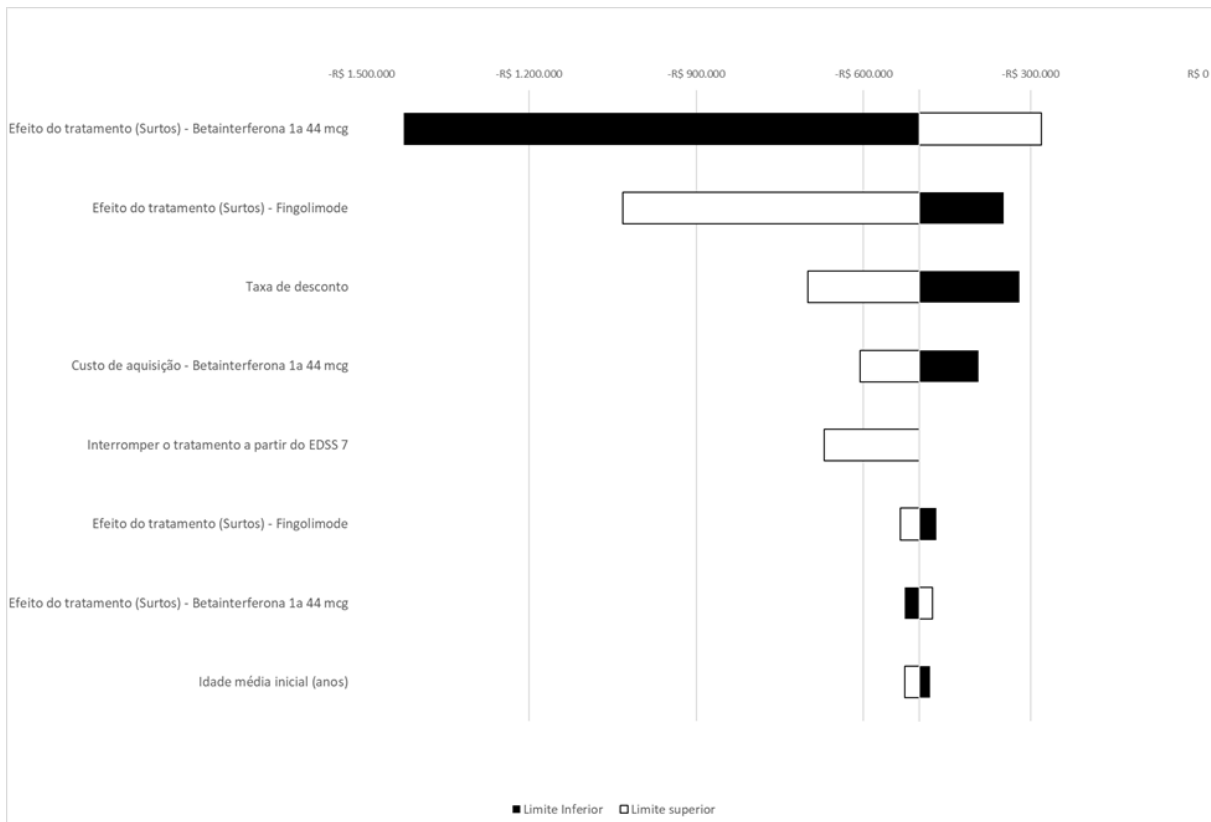
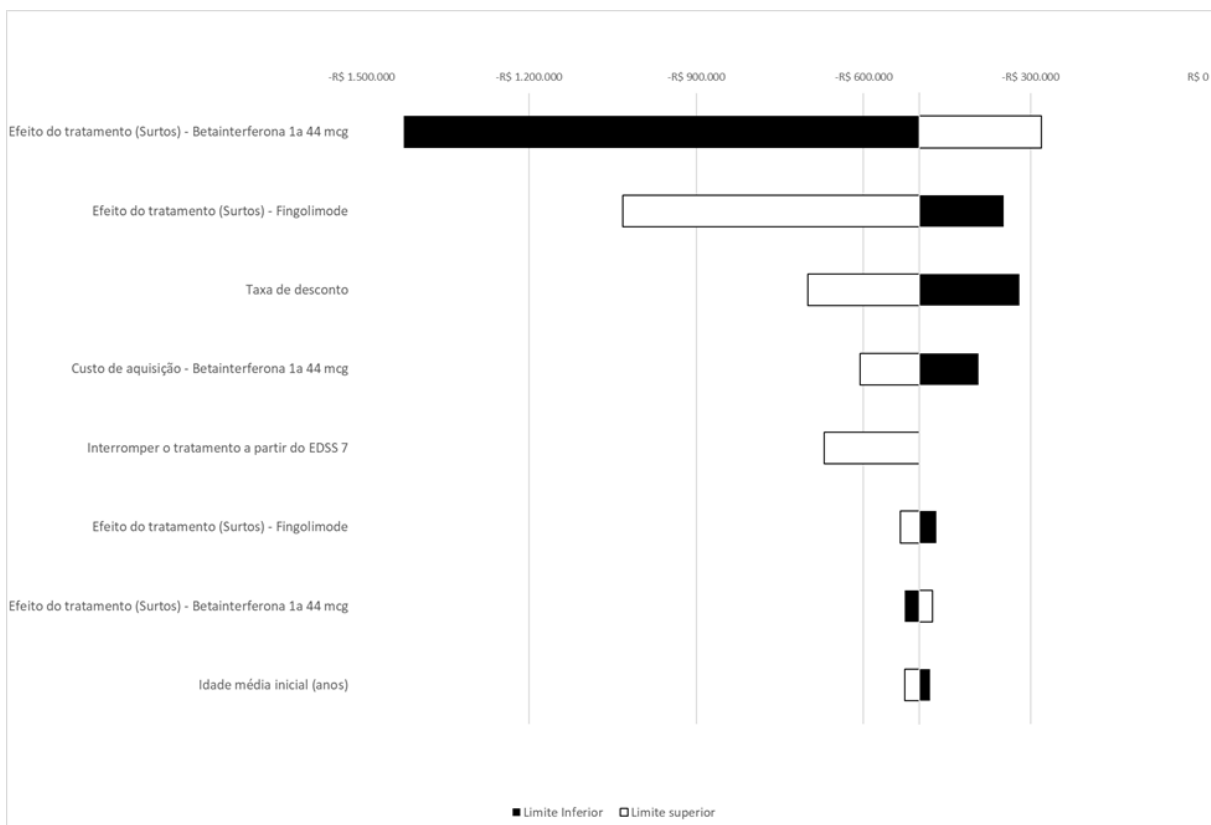
<sup>(a)</sup>Formulação - Formulações de compostos existentes, métodos de preparação de formulação, estágios de processamento do composto "bruto" à formulação finalizada, tecnologias relacionadas à modificação da farmacocinética. FONTE: Cortellis Inteligente<sup>1</sup> e INPI<sup>4</sup>

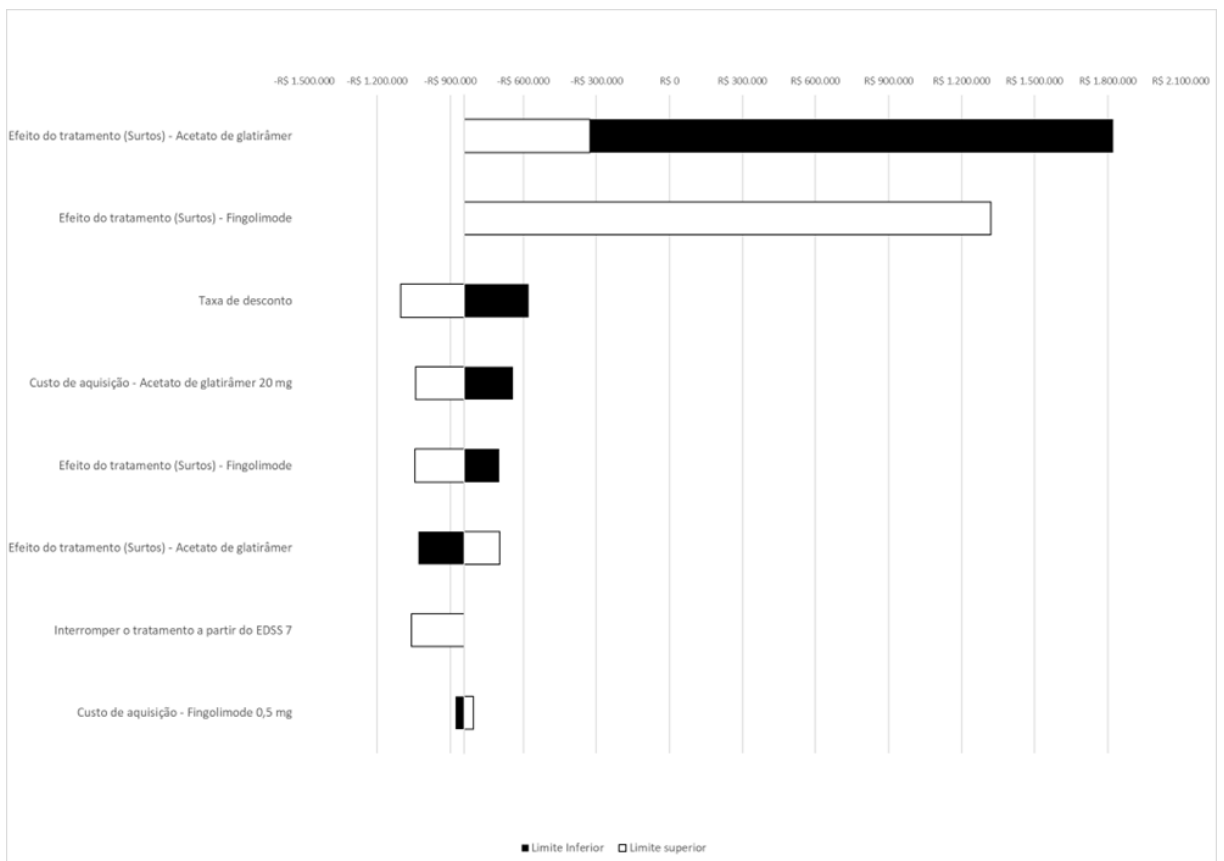
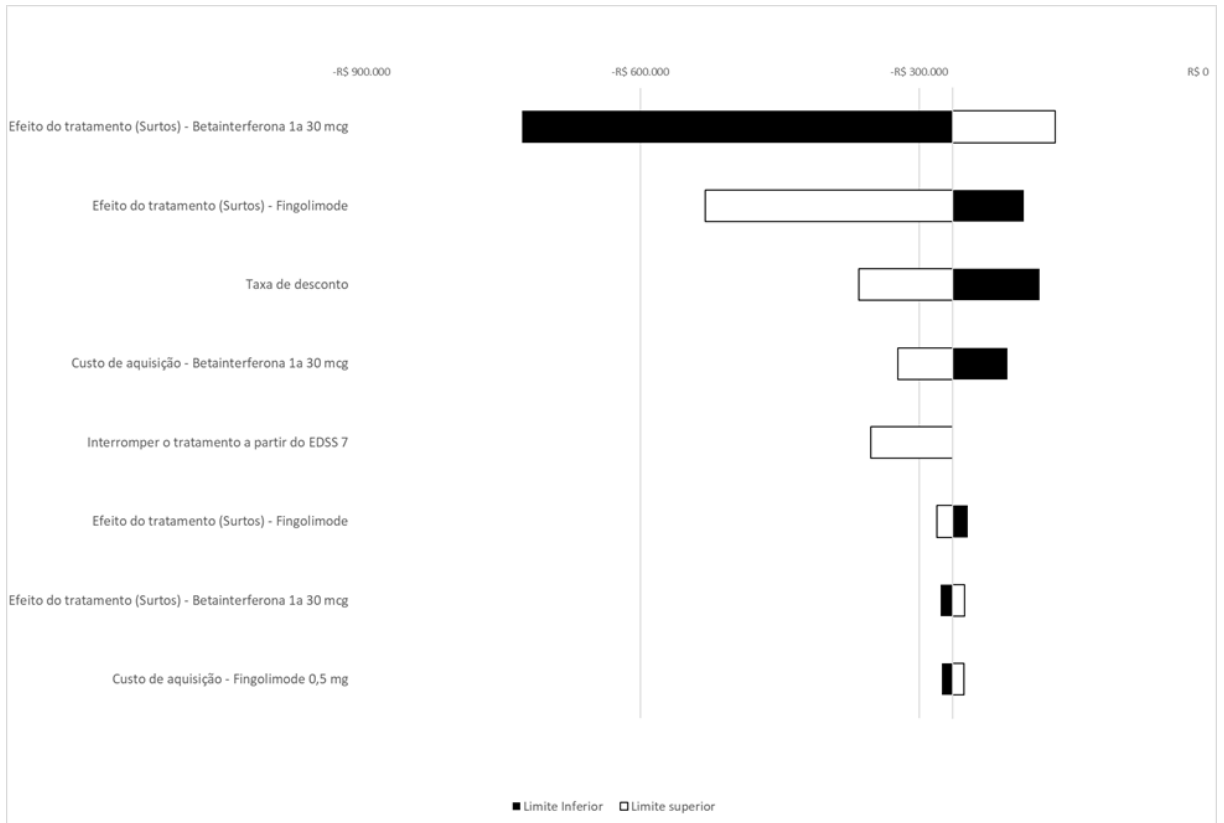
Vale lembrar que, a partir do ato da concessão, se configura o direito exclusivo, que terá sua vigência contada a partir da data do depósito do pedido (art. 40, Lei nº 9.279/1996)<sup>6</sup>, e confere ao titular o direito de impedir terceiro, não autorizado por ele, de produzir, usar, colocar à venda, vender, importar, produto objeto de patente ou processo ou produto obtido por processo patentado, sob pena de sanções civis e penais, de acordo com as prerrogativas e limitações previstas no art. 42 da Lei nº 9.279/1996.

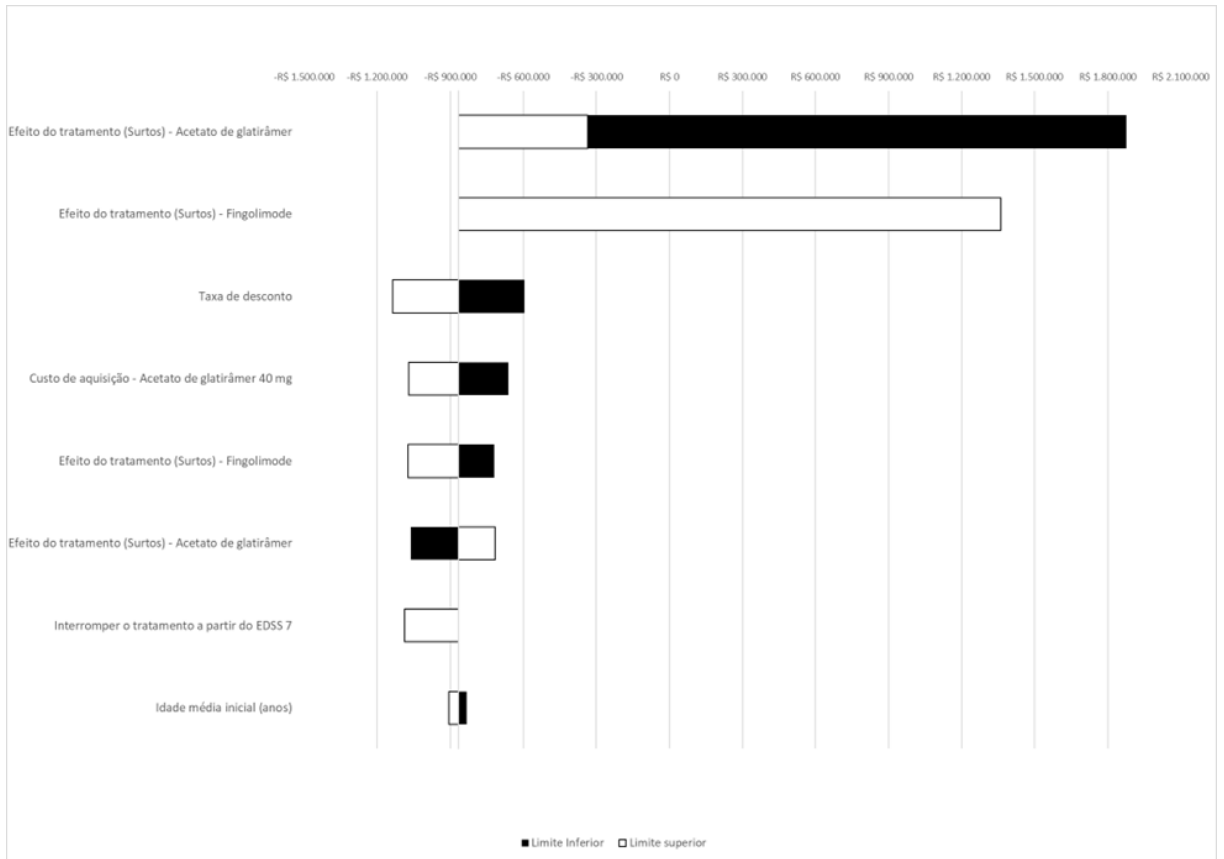
A Lei concede ao titular de uma patente a exclusividade de exploração da sua tecnologia em todo território nacional até que o objeto protegido se torne de domínio público, seja pelo fim da sua vigência, desistência do titular em mantê-la vigente ou por uma decisão transitada em julgado que considere a patente nula<sup>7</sup>.

É sobretudo importante ressaltar nesse contexto que a restrição não se aplica aos atos praticados por terceiros com finalidade experimental, relacionados a estudos ou pesquisas científicas ou tecnológicas, à produção de informações, dados e resultados de testes, visando à obtenção do registro de comercialização, no Brasil ou em outro país, para a exploração e comercialização do produto objeto da patente após a expiração da vigência (incisos II e VII do art. 43 da Lei de Propriedade Industrial – LPI)<sup>6</sup>.

## Anexo 3 - Análise de sensibilidade entre o fingolimode e os comparadores dominados











**MINISTÉRIO DA  
SAÚDE**



**DISQUE SAÚDE 136**