

Brasília, DF | Agosto de 2025

Relatório de Recomendação

Medicamento

Nº 1027

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

2025 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

Elaboração do relatório

NATS - IMS/UERJ

Coordenação: Cid Manso de Mello Vianna

Gabriela Bittencourt Gonzalez Mosegui

Tácio Lima

Marcus Paulo da Silva Rodrigues

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)

Munique Gonçalves Guimarães – CMTS/DGITS/SECTICS/MS

Perspectiva do Paciente

COORDENAÇÃO DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Luiza Nogueira Losco

Aérica de Figueiredo Pereira Meneses

Andrea Brígida de Souza

Melina Sampaio de Azevedo Barros

Análise qualitativa das contribuições recebidas por meio da consulta pública

COORDENAÇÃO DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Luiza Nogueira Losco

Marina Kuebler Silva

Andrija Oliveira Almeida

Clarice Moreira Portugal

Andrea Brígida de Souza

Revisão

COORDENAÇÃO GERAL DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Teresa Raquel Tavares Serejo

Luciana Costa Xavier

Annemeri Livinalli

Coordenação



Priscila Gebrim Louly - CGATS/DGITS/SECTICS/MS
Luciana Costa Xavier -- CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Supervisão

Luciene Fontes Schluckebier Bonan - DGITS/SECTICS/MS
Clementina Corah Lucas Prado - 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	37
Tabela 2 Custo anual do tratamento da EMMRR por nível de incapacidade	37
Tabela 3 Custo-efetividade do fingolimode vs betainterferons alfa e β e Glatirâmer	38
Tabela 4. Resultados de custo-efetividade do Fingolimode vs teriflunomida.....	39
Tabela 5. Resultados de custo-efetividade do (Fingolimode vs Fumarato de dimetila)	39
Tabela 6. Resultado da análise de custo-efetividade entre o fingolimode e a teriflunomida, em reais.....	43
Tabela 7. Resultado da análise de custo-efetividade entre o fingolimode e o fumarato de dimetila, em reais.....	43
Tabela 8. Cenário base com a projeção da população elegível para o tratamento da EMRR em primeira linha	47
Tabela 9. Projeção de Market Share com a incorporação do fingolimode: cenário atual e o projetado	48
Tabela 10. Custos anuais dos tratamentos para primeira linha de tratamento da EMRR	49
Tabela 11. Resultado do impacto orçamentário da incorporação do fingolimode.....	49
Tabela 12. Resultado do impacto orçamentário da incorporação do fingolimode 50% contrato (R\$ 8,71) + 50% PDP (R\$31,75).....	50
Tabela 13.O impacto orçamentário anual com a aquisição dos medicamentos.....	51
Tabela 14.O impacto orçamentário anual com a aquisição dos medicamentos (50% contrato e 50% PDP).....	51
Tabela 15- Caracterização geral dos respondentes que enviaram contribuições na Consulta Pública nº 42/2025.	58
Tabela 16 Patentes vigentes para a tecnologia cloridrato de fingolimode depositadas no INPI.	87

Erro! Indicador não definido.QUADROS

Quadro 1. Ficha técnica da tecnologia	11
Quadro 2 Preço da tecnologia proposta (R\$/Cápsula)	15
Quadro 3 Pergunta PICOS feita pelo demandante	16
Quadro 4. Pergunta PICOS revisada.	17
Quadro 5. Estudos apresentados pelo demandante e razões para exclusão.....	21
Quadro 6. Revisões Sistemáticas adicionais incluídas na revisão da estratégia de busca.	21
Quadro 7. Características dos estudos analisados pelo demandante e incluídos neste parecer.	22
Quadro 8. Estudos incluídos após refinamento da estratégia de busca e pesquisa nas bases de dados.	22
Quadro 9. Avaliação de qualidade de revisões sistemáticas com meta-análises incluídas, AMSTAR-2.	24
Quadro 10. Avaliação da certeza das evidências (GRADE): Fingolimode comparado ao interferon β -1a	26
Quadro 11. Avaliação da certeza das evidências (GRADE): Fingolimode comparado ao interferon β -1b.....	28
Quadro 12. Avaliação da certeza das evidências (GRADE): Fingolimode comparado ao acetato de glatirâmer	29
Quadro 13. Avaliação da certeza das evidências (GRADE): Fingolimode comparado a teriflunomida.....	31
Quadro 14. Avaliação da certeza das evidências (GRADE): Fingolimode comparado a fumarato de dimetila.....	32
Quadro 15. Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante.	34
Quadro 16. Probabilidade de surtos, risco relativo de mortalidade e utilidade por estado da EDSS.....	36
Quadro 17. Parâmetros de eficácia do tratamento com os MMCDs	36
Quadro 18: Medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes com EMRR.....	54
Quadro 19 - Argumentos favoráveis à incorporação do cloridrato de fingolimode ao SUS para a primeira linha de tratamento da EMRR presentes nas contribuições recebidas da CP Nº 42/2025.....	59
Quadro 20- Trechos ilustrativos de opiniões dos participantes da CP nº 42/2025 sobre efeitos positivos/facilidades e efeitos negativos/dificuldades relacionados à tecnologia avaliada.	63
Quadro 21- Efeitos positivos e facilidades/efeitos negativos e dificuldades de outras tecnologias para o tratamento da esclerose múltipla remitente recorrente, de baixa a moderada atividade, segundo as contribuições recebidas da CP nº 42/2025.....	66
Quadro 22 Avaliação das evidências anexadas na consulta pública.	68

FIGURAS

Figura 1. Fluxograma de seleção dos estudos conduzida pelo demandante.18

Figura 2. Fluxograma de seleção dos estudos revisados.19

Figura 3. Representação esquemática do modelo de Markov proposto pelo demandante. Fonte: Dossiê (29).....35

Figura 4- Outros medicamentos utilizados para o tratamento da EMRR, segundo os participantes da CP nº 42/2025.65

Figura 5- Mapa temático das contribuições recebidas referentes à Consulta Pública nº 42/2025 - da esclerose múltipla remittente recorrente, de baixa a moderada atividade, em troca entre os medicamentos de primeira linha ou naive.67

GRÁFICO

Gráfico 1. Análise de sensibilidade entre Fingolimode e Teriflunomida.40

Gráfico 2. Análise de sensibilidade entre Fingolimode e Fumarato de dimetila41

Gráfico 3. Curva de aceitabilidade Fingolimode e Teriflunomida42

Gráfico 4. Curva de aceitabilidade entre Fingolimode e Fumarato de dimetila.....42

Gráfico 5. Análise de sensibilidade entre Fingolimode e Teriflunomida.44

Gráfico 6. Análise de sensibilidade entre Fingolimode e Fumarato de dimetila.45

Gráfico 7. Curva de aceitabilidade Fingolimode e Teriflunomida46

Gráfico 8. Curva de aceitabilidade entre Fingolimode e Fumarato de dimetila.....46

SUMÁRIO

1	APRESENTAÇÃO	1
2	CONFLITOS DE INTERESSE	1
3	RESUMO EXECUTIVO	2
4	INTRODUÇÃO	6
4.1	Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença	6
4.2	Diagnóstico e estadiamento da doença	7
4.3	Tratamento recomendado	8
5	FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA	10
5.1	Características gerais	10
5.2	Preço proposto para incorporação	15
6	EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	15
6.1	Evidências apresentadas pelo demandante	15
6.2	Caracterização dos estudos incluídos	20
6.3	Evidência Clínica	23
6.3.1	Efeitos desejáveis da tecnologia	23
6.3.1.1	Taxa anual de surtos	23
6.3.1.2	Surto ao longo de 24 meses	23
6.3.1.3	Progressão da incapacidade ao longo de 24 meses	23
6.3.2	Efeitos indesejáveis da tecnologia	24
6.3.2.1	Eventos adversos graves	24
6.4	Avaliação da qualidade metodológica (AMSTAR-2)	24
6.4.1	Certeza geral das evidências (GRADE)	25
7	EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS	33
7.1	Avaliação econômica	33
7.1.1	Metodologia e Pressupostos	35
7.1.2	Resultados	37
7.1.2.1	Cenário Base	37
7.1.2.2	Cenário com aquisição de 50% via PDP	42

7.1.3 Limitações do modelo de custo efetividade.....	46
7.2 Análise de impacto orçamentário.....	47
7.2.1 Cenário base	47
7.2.2 Cenário com aquisição de 50% via PDP.....	48
7.2.3 Impacto custo de aquisição dos medicamentos de primeira linha	48
8 RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS.....	51
9 MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	53
10 CONTRIBUIÇÕES DO COMITÊ DE MEDICAMENTOS NA APRECIÇÃO INICIAL	56
11 PERSPECTIVA DO PACIENTE.....	56
12 RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC	57
13 CONSULTA PÚBLICA.....	58
13.1 Método de análise de dados qualitativos	58
13.2 Análise	58
13.3 Contribuições para o tópico evidências científicas.....	68
13.4 Contribuições para o tópico evidências econômicas.....	69
14 CONSIDERAÇÕES FINAIS	71
15 CONTRIBUIÇÕES DO COMITÊ DE MEDICAMENTOS NA APRECIÇÃO FINAL.....	72
16 RECOMENDAÇÃO FINAL.....	723
17 REFERÊNCIAS	74
Anexo 1 - Estratégia de busca apresentados pelo demandante e pelos pareceristas	79
Anexo 2 – Patentes vigentes.....	87
Anexo 3 - Análise de sensibilidade entre o fingolimode e os comparadores dominados do demandante.	89

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 empresa 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/UFF.

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 virgens de tratamento (naive) com Esclerose Múltipla Remitente Recorrente (EMRR), baixa a moderada atividade, ou 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 no 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 contraindicação 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 naives ou na troca entre os medicamentos de primeira linha, quando comparado ao interferon β -1a, interferon β -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 β -1a, interferon β -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 β -1a (em diferentes doses), interferon β -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 β -1a, interferon β -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 β -1a, interferon β -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 β -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 β -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 β -1b, acetato de glatirâmer ou teriflunomida), variou de moderada (surto 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 (surto 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% a 67,5%) e redução percentual do uso do fumarato de dimetila (45,4% a 18,8%), tecnologia mais eficaz e associada a um menor custo de tratamento.

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 β -1b subcutâneo, Interferon β -1a (subcutâneo ou intramuscular), acetato de glatirâmero, teriflunomida o dimetilfumarato.

Monitoramento do Horizonte Tecnológico: Foram localizadas 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 β -1a, interferon β -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 foi 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 contribui 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 destaca-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 o preço comercializado com o produto obtido por 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 virgens de tratamento (naive) com Esclerose Múltipla Remitente Recorrente (EMRR), baixa a moderada atividade, ou em troca entre os medicamentos de primeira linha, por considerar que existe incertezas econômicas do seu uso frente as terapias existentes.

Consulta Pública: Entre as 593 contribuições recebidas, 98% manifestaram-se favoravelmente à incorporação do cloridrato de fingolimode. Entre os argumentos apresentados, foram destacados: a efetividade do tratamento, sua comodidade posológica, a ampliação do acesso ao medicamento na primeira linha de tratamento, a segurança do tratamento, a redução de custos para o SUS, a ampla indicação de uso e o aumento da qualidade de vida dos pacientes. Sobre os efeitos negativos e dificuldades, foram referidos os eventos adversos, a necessidade de monitoramento após a primeira aplicação, a dificuldade de acesso para a primeira linha de tratamento, a presença de falhas terapêuticas e as dificuldades de distribuição. No que diz respeito à experiência com outras tecnologias, os participantes citaram a redução da progressão e o controle da doença, a qualidade de vida e a facilidade de acesso pelo SUS como efeitos positivos e facilidades. Os eventos adversos, a dificuldade de administração e armazenamento e falha terapêutica foram elencados como efeitos negativos.

Discussão da Conitec na apreciação final: O Comitê de medicamentos considerou superestimada a projeção de 80% de uso inicial do fingolimode, visto que na prática clínica brasileira ainda há uso significativo de outras terapias. As evidências mostraram resultados semelhantes ao fumarato de dimetila, mas com baixa certeza. No campo econômico, destacou-se que o impacto orçamentário pode ser maior do que o previsto, devido às diferenças de preços entre PDP e pregão, e que a aquisição parcial via PDP já inviabiliza a custo-efetividade. Assim, o Comitê manteve a recomendação inicial desfavorável à incorporação do fingolimode como primeira linha, diante das incertezas clínicas e econômicas.

Recomendação final da Conitec: Os membros do Comitê de Medicamentos, em sua 143ª Reunião Ordinária, realizada no dia 07/08/2025, deliberaram por maioria simples pela recomendação de não incorporar o 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.

Compêndio Econômico	
Preço Cmed (PMVG 18%)	cloridrato de fingolimode 0,5 mg: R\$ 99,33/cápsula
Preço final proposto para incorporação	cloridrato de fingolimode 0,5 mg: R\$ 8,71/cápsula
Desconto sobre preço CMED (PMVG 18%)	91,2%
Custo anual de tratamento por paciente	R\$ 6.278,00 (50% PDP R\$ 10.482,00)
Custo anual com aquisição *	R\$ 1.525.992 (R\$ 8,71) R\$ 3.544.296 (50% PDP)
RCEI final	Teriflunomida: com o preço proposto pelo demandante (R\$ 8,71) o resultado foi de R\$ 65.937/QALY; com preço negociado na PDP (R\$ 31,75) o resultado foi de R\$ 242.872/QALY Fumarato de dimetila: com ambos os preços fingolimode foi dominado
População estimada	480 pacientes no 1º ano e 2.841 no 5º ano
Impacto Orçamentário	Com o preço proposto pelo demandante (R\$ 8,71): - R\$ 2.638.389 (economia) em 1 ano e - R\$ 58.068.644 (economia) em 5 anos Com o preço da PDP (50% das compras R\$ 31,75) e o preço do demandante (50% das compras R\$ 8,71): - R \$ 620.405 (economia) em 1 ano e R\$ 7.151.197 (incremental) em 5 anos

*Considerando 480 pacientes no primeiro ano.

4 INTRODUÇÃO

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

A Esclerose Múltipla (EM) é uma doença autoimune crônica, neurodegenerativa 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, paresia ou parestesia 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, paresia, 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 ≥ 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 (1).

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 exibe: (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 conforme consta no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de EM do Ministério da Saúde (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 consequente 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 β -1b, acetato de glatirâmer, interferon β -1a peguilado, 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 PCDT 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

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Cloridrato de fingolimode
Nome comercial	Gilenya
Apresentação	Cápsula dura com 0,56 mg de cloridrato de fingolimode, equivalente a 0,5 mg de cloridrato de fingolimode
Detentor do registro	NOVARTIS BIOCIENTIAS S.A
Fabricante	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)
Indicação aprovada na Anvisa	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
Indicação proposta	Pacientes com EMRR em primeira linha de tratamento, em troca entre os medicamentos de primeira linha ou naives
Posologia e Forma de Administração	Uma cápsula de 0,5 mg, uma vez ao dia. Via oral
Patente	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 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 descontinuem 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 (R\$/Cápsula)

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

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. 2 - Lista de preços publicada em 05/01/2025 (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 (29) 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

População	Pacientes adultos com EMRR em primeira linha de tratamento, em troca entre os medicamentos de primeira linha ou naíves.
Intervenção (tecnologia)	Cloridrato de fingolimode
Comparador	Interferon β -1a, interferon β -1b, acetato de glatirâmer, teriflunomida e fumarato de dimetila.
Desfechos (<i>Outcomes</i>)	<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.
Desenho de estudo	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.

População	Pacientes adultos com EMRR de baixa ou moderada atividade, virgens de tratamento (naíves).
Intervenção	Cloridrato de fingolimode (primeira linha de tratamento)
Comparador	Interferon β -1a, interferon β -1b, acetato de glatirâmer, teriflunomida, fumarato de dimetila ou azatioprina.
Desfechos (<i>Outcomes</i>)	Desfechos Primários (Críticos): Taxa Anual de Surtos Progressão da incapacidade Número de novas e/ou lesões ativas por ano (ressonância magnética T2/T1) Eventos adversos graves Desfechos secundários (Importantes): Transição de curso remitente para progressivo 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). Adesão ao tratamento Surtos em 24 meses Qualquer evento adverso ou eventos adversos comuns
Desenho de estudo	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 *naíves* ou em troca entre os medicamentos de primeira linha, quando comparado ao Interferon β -1a, interferon β -1b, acetato de glatirâmer, teriflunomida e a fumarato de dimetila?

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 *naíves* ou na troca entre os medicamentos de primeira linha, quando comparado ao interferon β -1a, interferon β -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 (*naíves*), empregando o cloridrato de fingolimode, em comparação direta ou indireta com os medicamentos interferon β -1a, interferon β -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 β -1a, interferon β -1b, acetato de glatirâmer, teriflunomida ou fumarato de dimetila.

Critérios 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.

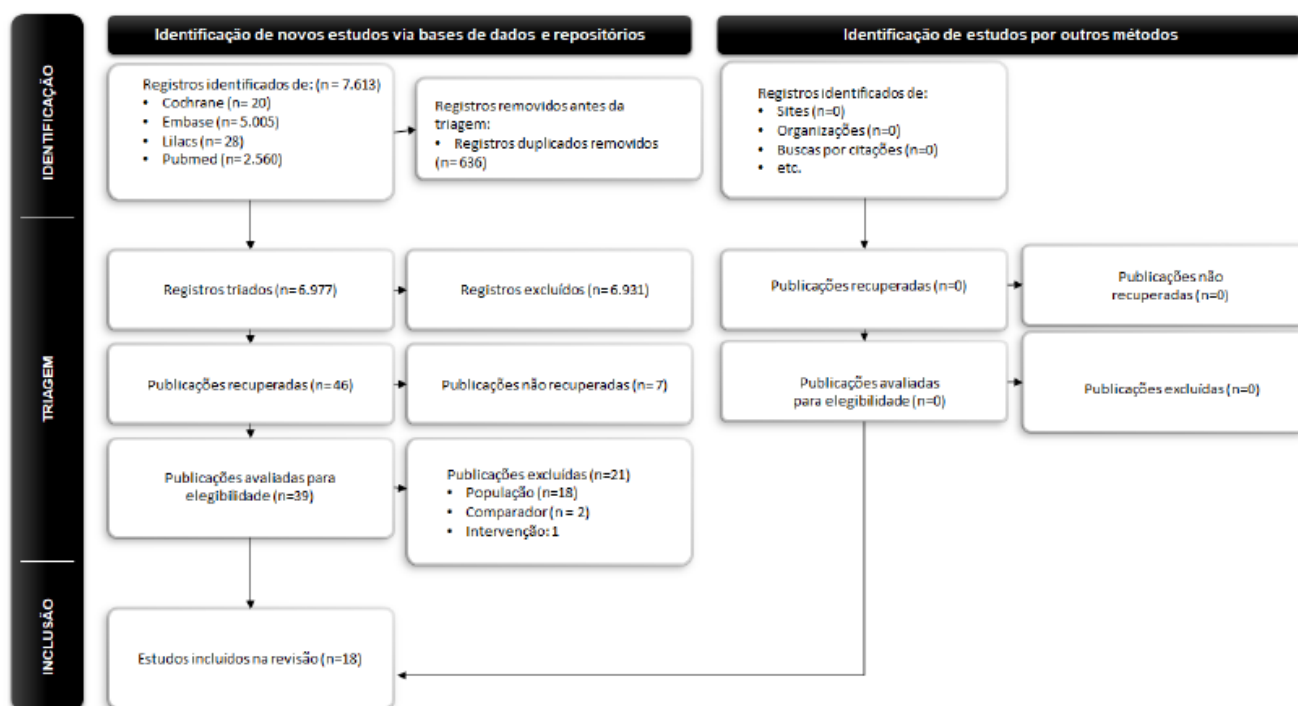


Figura 1. Fluxograma de seleção dos estudos conduzida pelo demandante.

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.

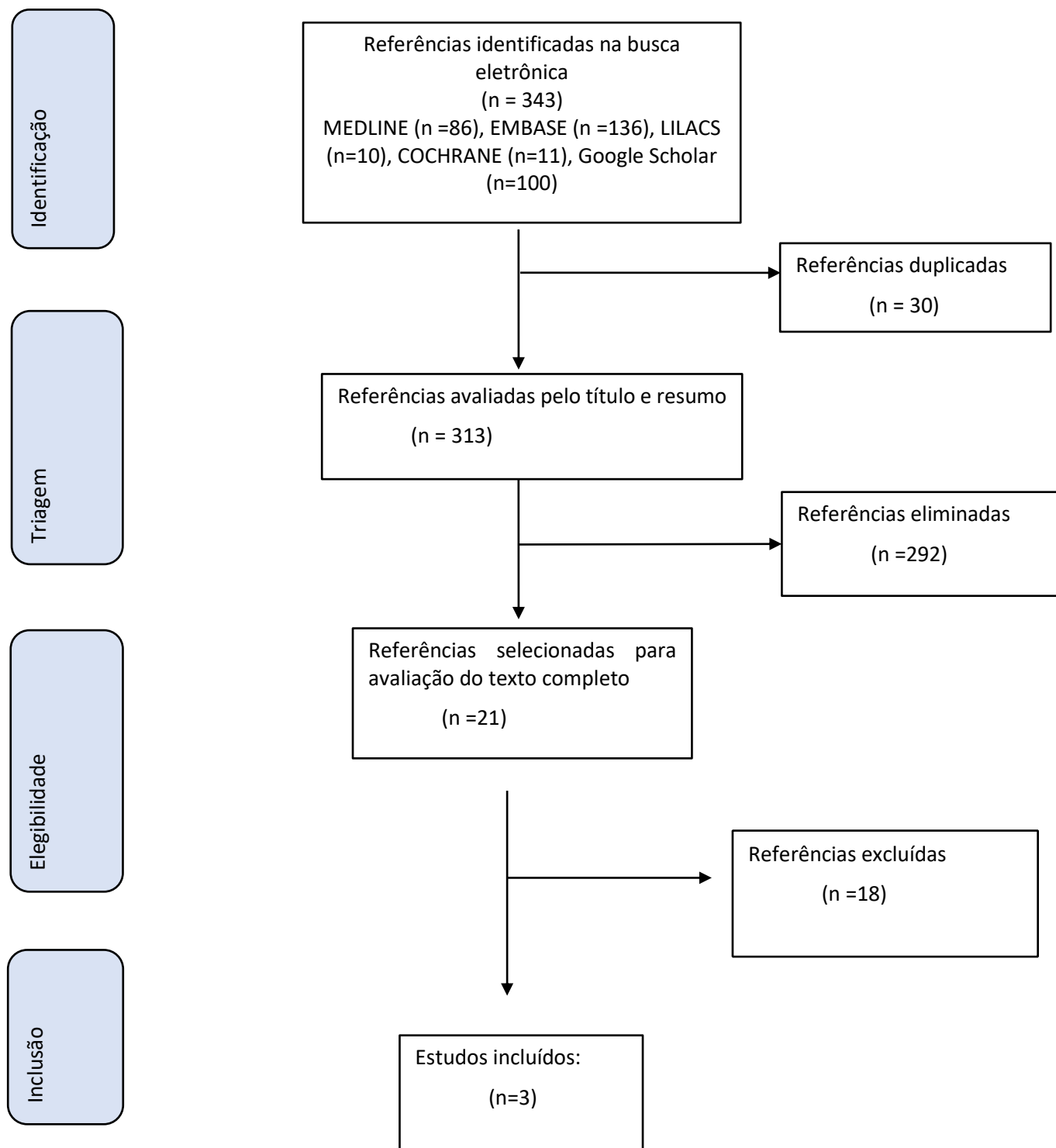


Figura 2. Fluxograma de seleção dos estudos revisados.

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).

6.2 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.

Estudos selecionados	Incluído neste parecer	Motivo(s) da exclusão
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.

Estudo (Autor, ano)	País	Desenho do estudo	População (n)	Intervenção	Comparador	Desfechos	Financiamento
Gonzalez-Lorenzo et al., 2024 (37)	NA	Revisão sistemática com metanálise indireta de ensaios clínicos randomizados	Pacientes adultos (≥ 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.

Autor, ano	País, cenário	Desenho	População (n)	Intervenção	Comparador	Desfechos	Financiamento
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)

6.3 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.

6.3.1 Efeitos desejáveis da tecnologia

6.3.1.1 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 β -1a (RR: 0,63 [IC 95%: 0,53-0,75]), interferon β -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 β -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 β -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)]).

6.3.1.2 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 β -1a (RR: 0,64 [IC 95% 0,54-0,75]), interferon β -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)]).

6.3.1.3 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 fumarato 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 fumarato de dimetila 240 mg x2/dia (RR: 0.74 [(IC 95% 0.49 - 1.12)]).

6.3.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia

6.3.2.1 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 β -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 β -1a. (OR: 0,71 [IC 95% 0,51-0,99]).

6.4 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).

6.4.1 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 β -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 β -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 β -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 (GRADE): Fingolimode comparado ao interferon β -1a

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)			
Taxa Anualizada de Surtos (TAS) - Interferon beta 1-a (sem especificação de posologia)										
1(**)	RSMAR	não grave	não grave*	muito grave ^a	não grave	nenhum	RR 0,63 (IC95% 0,53-0,75)	⊕⊕○○ Baixa	CRÍTICO	
Taxa Anualizada de Surtos (TAS) - Interferon beta 1-a (22mcg, 3x semana - SC)										
1(***)	RSMAR	muito grave ^b	não grave*	grave ^c	não grave	nenhum	RR 1,67 (IC95% 1,32-2,10)	⊕○○○ Muito baixa	CRÍTICO	
Taxa Anualizada de Surtos (TAS) - Interferon beta 1-a (30mcg, 1x semana - IM)										
1(***)	RSMAR	muito grave ^b	não grave*	grave ^c	não grave	nenhum	RR 1,93 (IC95% 1,59-2,34)	⊕○○○ Muito baixa	CRÍTICO	
Taxa Anualizada de Surtos (TAS) - Interferon beta 1-a (44mcg, 3x semana - SC)										
1(***)	RSMAR	muito grave ^b	não grave*	grave ^c	não grave	nenhum	RR 1,55 (IC95% 1,26-1,90)	⊕○○○ Muito baixa	CRÍTICO	
Surtos em 24 meses										
1(**)	RSMAR	não grave	não grave*	muito grave ^a	não grave	nenhum	RR 0,64 (IC95% 0,54- 0,75)	⊕⊕○○ Baixa	IMPORTANTE	
Progressão da incapacidade										

1(**)	RSMAR	não grave	não grave*	grave ^a	grave ^d	nenhum	RR 0,74 (IC95% 0,55-1,00)	⊕⊕○○ Baixa	CRÍTICO
Eventos adversos graves									
1(**)	RSMAR	não grave	não grave*	muito grave ^a	não grave	nenhum	OR 0,71 (IC95% 0,51- 0,99)	⊕⊕○○ 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 (GRADE): Fingolimode comparado ao interferon β-1b

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)		
Taxa Anualizada de Surtos (TAS)									
1	RSMAR	não grave	não grave*	grave ^a	não grave	nenhum	RR 0,58 (IC95% 0,36-0,93)	⊕⊕⊕○ Moderada	CRÍTICO
Surtos em 24 meses									
1	RSMAR	não grave	não grave*	grave ^a	não grave	nenhum	RR 0,64 (IC95% 0,56-0,73)	⊕⊕⊕○ Moderada	IMPORTANTE
Progressão da incapacidade									
1	RSMAR	não grave	não grave*	grave ^a	grave ^b	nenhum	RR 0,89 (IC95% 0,67-1,19)	⊕⊕○○ Baixa	CRÍTICO
Evento adverso grave									
1	RSMAR	não grave	não grave*	grave ^a	grave ^b	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. Referência: Gonzalez-Lorenzo et al. (2024) (37).

Quadro 12. Avaliação da certeza das evidências (GRADE): Fingolimode comparado ao acetato de glatirâmer

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)		
Taxa Anualizada de Surtos (TAS)									
1	RSMAR	não grave	não grave*	grave ^a	não grave	nenhum	RR 0,74 (IC95% 0,61-0,90)	⊕⊕⊕○ Moderada	CRÍTICO
Surtos em 24 meses									
1	RSMAR	não grave	não grave*	grave ^a	não grave	nenhum	RR 0,64 (IC95% 0,55-0,75)	⊕⊕⊕○ Moderada	IMPORTANTE
Progressão da incapacidade									
1	RSMAR	não grave	não grave*	grave ^a	grave ^b	nenhum	RR 0,93 (IC95% 0,70-1,22)	⊕⊕○○ Baixa	CRÍTICO
Evento adverso grave									
1	RSMAR	não grave	não grave*	grave ^a	grave ^b	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. Referências: Gonzalez-Lorenzo et al. (2024) (37)

Quadro 13. Avaliação da certeza das evidências (GRADE): Fingolimode comparado a teriflunomida

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)		
Taxa Anualizada de Surtos (TAS)									
1	RSMAR	não grave	não grave*	grave ^a	não grave	nenhum	RR 0,72 (IC95% 0,56-0,93)	⊕⊕⊕○ Moderada	CRÍTICO
Surtos em 24 meses									
1	RSMAR	não grave	não grave*	grave ^a	não grave	nenhum	RR 0,65 (IC95% 0,55-0,78)	⊕⊕⊕○ Moderada	IMPORTANTE
Progressão da incapacidade									
1	RSMAR	não grave	não grave*	grave ^a	grave ^b	nenhum	RR 0,90 (IC95% 0,67-1,20)	⊕⊕○○ Baixa	CRÍTICO
Evento adverso grave									
1	RSMAR	não grave	não grave*	grave ^a	grave ^b	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. Gonzalez-Lorenzo et al. (2024) (37).

Quadro 14. Avaliação da certeza das evidências (GRADE): Fingolimode comparado a fumarato de dimetila

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)		
Taxa Anualizada de Surtos (TAS)									
1(**)	RSMAR	muito grave ^a	não grave [*]	grave ^b	grave ^c	nenhum	RR 1,19 (IC95% 0,97-1,46)	⊕○○○ Muito Baixa	CRÍTICO
Surtos em 24 meses									
1(***)	RSMAR	não grave	não grave [*]	grave ^a	grave ^c	nenhum	RR 0,87 (IC95% 0,74-1,02)	⊕⊕○○ Baixa	IMPORTANTE
Progressão da incapacidade (Fumarato de dimetila 240mg 2xdia)									
1(**)	RSMAR	não grave	não grave [*]	grave ^b	grave ^c	nenhum	RR 1,05 (IC95% 0,81-1,36)	⊕⊕○○ Baixa	CRÍTICO
Progressão da incapacidade (Sem especificação de posologia)									
1(***)	RSMAR	não grave	não grave [*]	grave ^a	grave ^c	nenhum	RR 0,87 (IC95% 0,74-1,02)	⊕⊕○○ Baixa	CRÍTICO
Evento adverso grave									
1(**)	RSMAR	não grave	não grave [*]	grave ^b	grave ^c	nenhum	OR 0,82 (IC95% 0,52-1,30)	⊕⊕○○ Baixa	CRÍTICO

Fonte: Elaboração própria Legenda: RSMAR: Revisão sistemática com meta-análise em rede. (**) Hutchinson et al. (2014) (55). (***) Gonzalez-Lorenzo et al. (2024) (37). Para a análise, foi selecionado apenas o estudo com a maior qualidade metodológica. 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. Referências: Gonzalez-Lorenzo et al. (2024) (37) e Hutchinson et al. (2014) (55).

7 EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

A avaliação econômica e o impacto orçamentário apresentadas a seguir consideram as informações fornecidas pelo demandante (29) 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
Tipo de estudo	Custo-efetividade	Adequado. Desfechos principais (QALY e AV) Inadequado. Desfecho Secundário (Incidência de Surtos)
Alternativas comparadas (Tecnologia/intervenção X Comparador)	Fingolimode versus medicamentos Interferon β -1a, interferon β -1b, acetato de glatirâmer, teriflunomida e fumarato de dimetila	Adequado.
População em estudo e Subgrupos	Pacientes adultos portadores de esclerose múltipla remitente recorrente sem histórico de doença ativa, virgens de tratamento ou em troca entre os medicamentos de primeira linha.	Adequado
Desfecho(s) de saúde utilizados	Progressão da incapacidade em estágios da escala EDSS e ocorrência anual de surtos.	Adequado.
Horizonte temporal	Toda a vida a partir de 44 anos	Adequado.
Taxa de desconto	Taxa de 5%	Adequado.
Perspectiva da análise	Sistema Único de Saúde do Brasil (SUS)	Adequado.
Medidas da efetividade	Anos de vida ajustados pela qualidade -QALY	Adequado.
Estimativa de recursos despendidos e de custos	Custos diretos com aquisição dos Medicamentos Modificadores do Curso da Doença (MMCD) e para o tratamento dos surtos.	Adequado
Unidade monetária utilizada, data e taxa da conversão cambial (se aplicável)	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,
Método de modelagem	Modelo de Markov.	Adequado.
Pressupostos do modelo	O modelo parte das premissas que não haverá mudança entre os 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.	Parcialmente adequado. O racional estrutural do modelo não considera 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.
Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio	Análise de sensibilidade determinística e probabilística	Adequadas.

Fonte: Elaboração própria

7.1.1 Metodologia e Pressupostos

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 β -1a, interferon β -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.

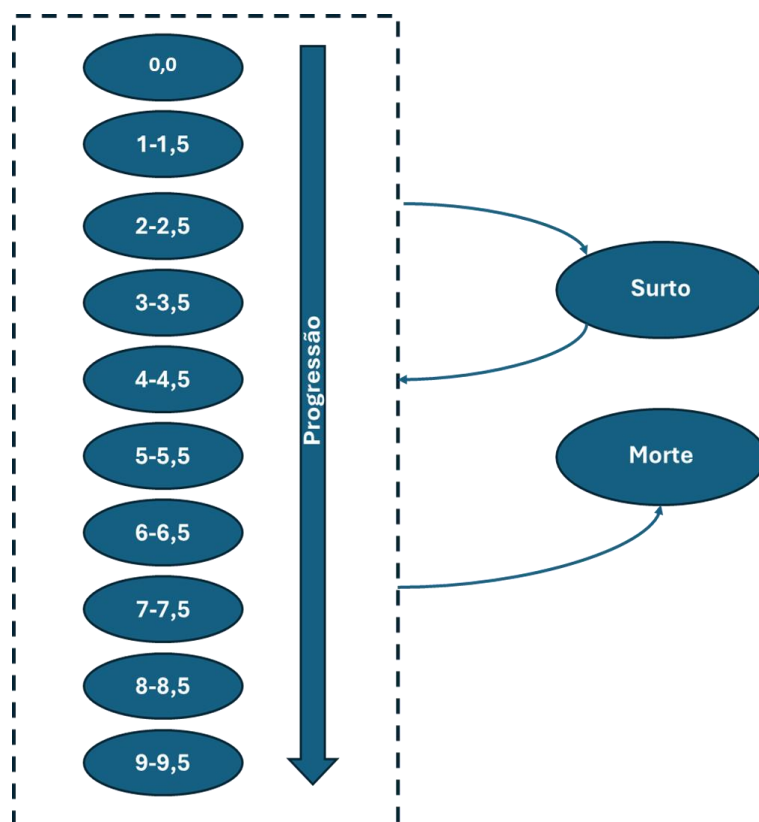


Figura 3. Representação esquemática do modelo de Markov proposto pelo demandante. Fonte: Dossiê (29)

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 (decrécimo) 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	Escore 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 alt (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) (1).

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 (62,63).

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 (64)

7.1.2 Resultados

7.1.2.1 Cenário Base

Os resultados apresentados refletem os desfechos em custo e efetividade do modelo para os primeiros 6 (seis) ciclos e preço de aquisição do fingolimode proposto pelo demandante (R\$ 8,71) (29). 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 β -1^a (todas dosagens), interferon β -1b e acetato de glatirâmer (tabela 3).

Tabela 3 Custo-efetividade do fingolimode vs betainterferons alfa e β 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
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
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
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
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
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

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)			R\$ 65.937
RCEI (R\$ /AV ganho)			R\$ 194.499
RCEI (R\$ /surto evitado)			R\$ 17.501

Fonte: Dossiê (29)

A análise do fingolimode e o fumarato de dimetila revela um desempenho global diferente dos anteriores. Embora haja uma superioridade de eficácia marginal, não é uma opção custo-efetiva como tratamento de primeira linha da EMRR sob um limiar de aceitabilidade de R\$ 120.000,00/QALY, conforme demonstra a tabela 6.

Tabela 5. 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	6,92	6,91	0,01
AV	14,64	14,67	-0,04
Surtos	3,71	4,63	-0,91
RCUI (R\$ /AVAQ ganho)			R\$ 1.861.047
RCEI (R\$ /AV ganho)			Dominado
RCEI (R\$ /surto evitado)			R\$ 18.866

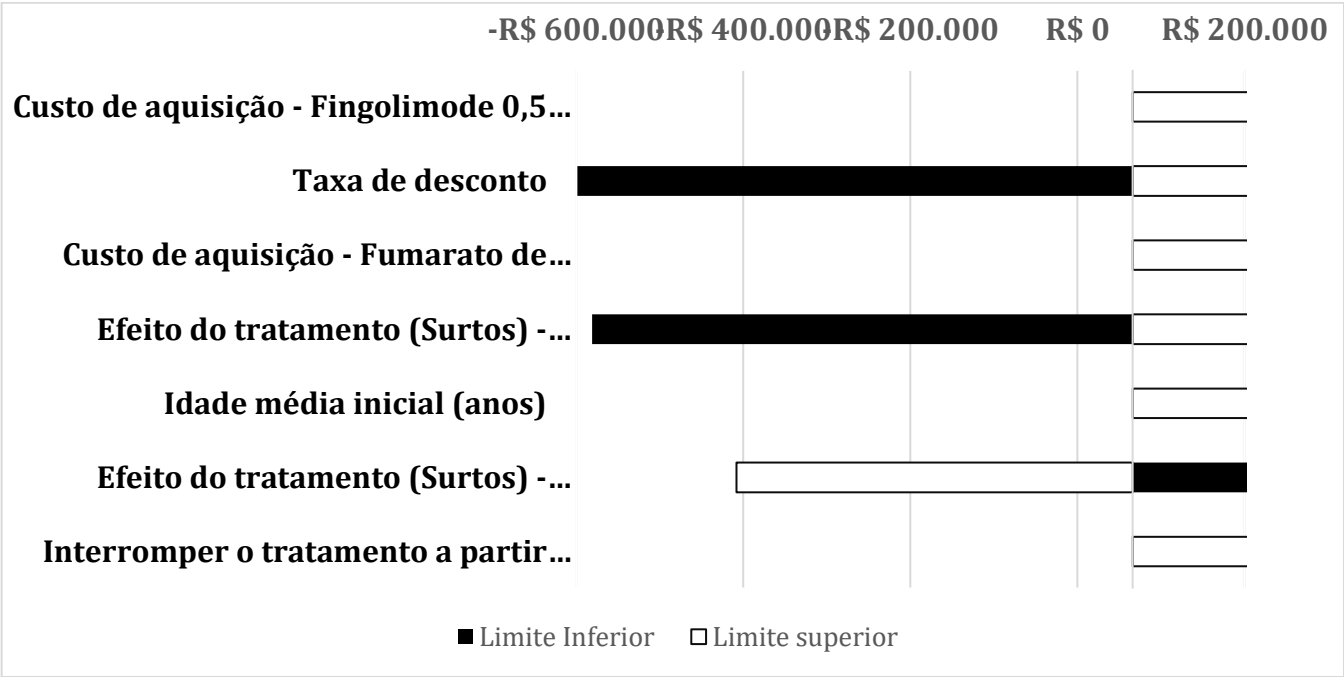
Fonte: Dossiê (29)

7.1.2.1.1 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 β -1a, interferon β -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 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 tornado abaixo.

Gráfico 1. Análise de sensibilidade entre Fingolimode e Teriflunomida.

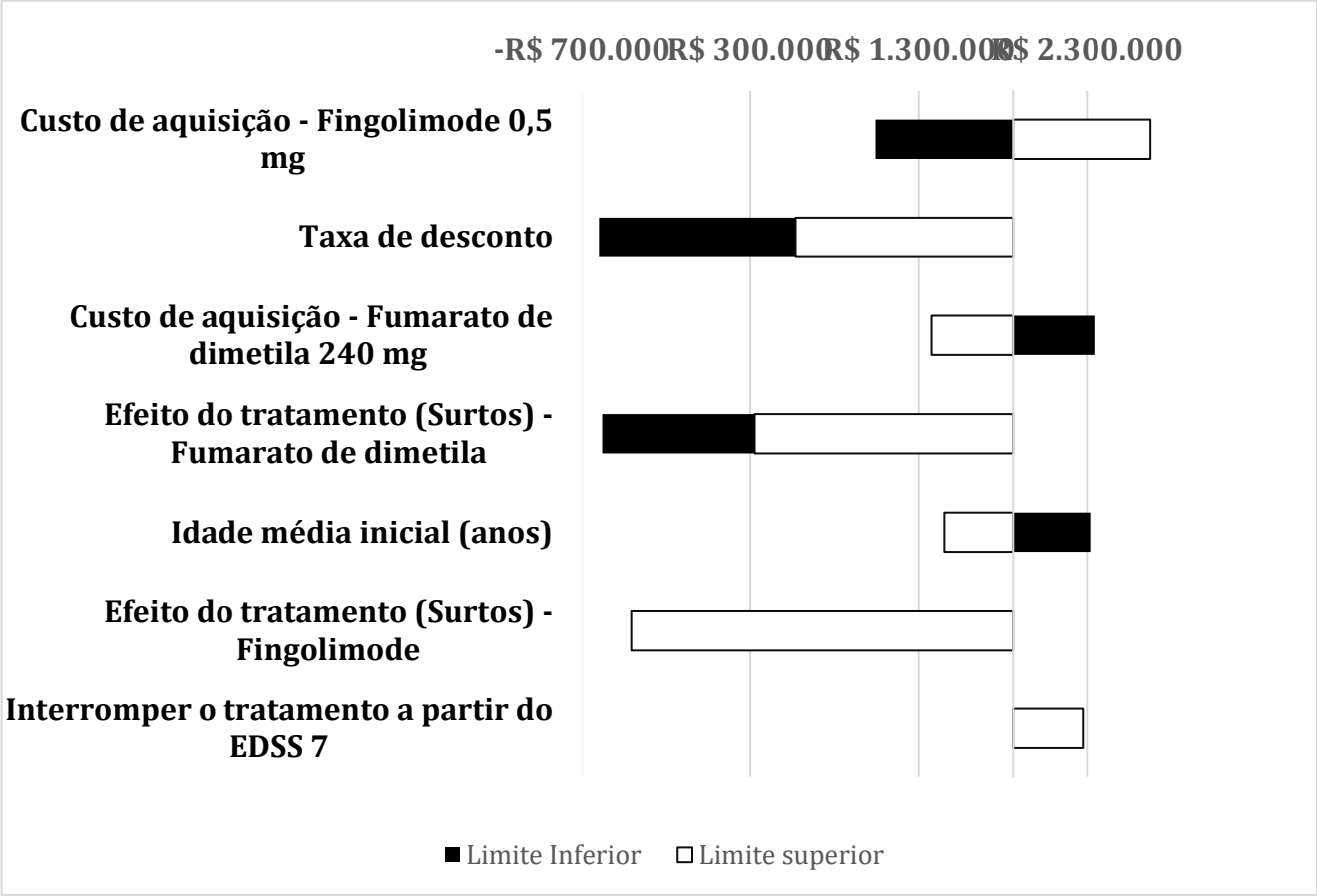


Fonte: Dossiê (29)

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.

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 que estiveram associadas a uma ampla variação do ICER.

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

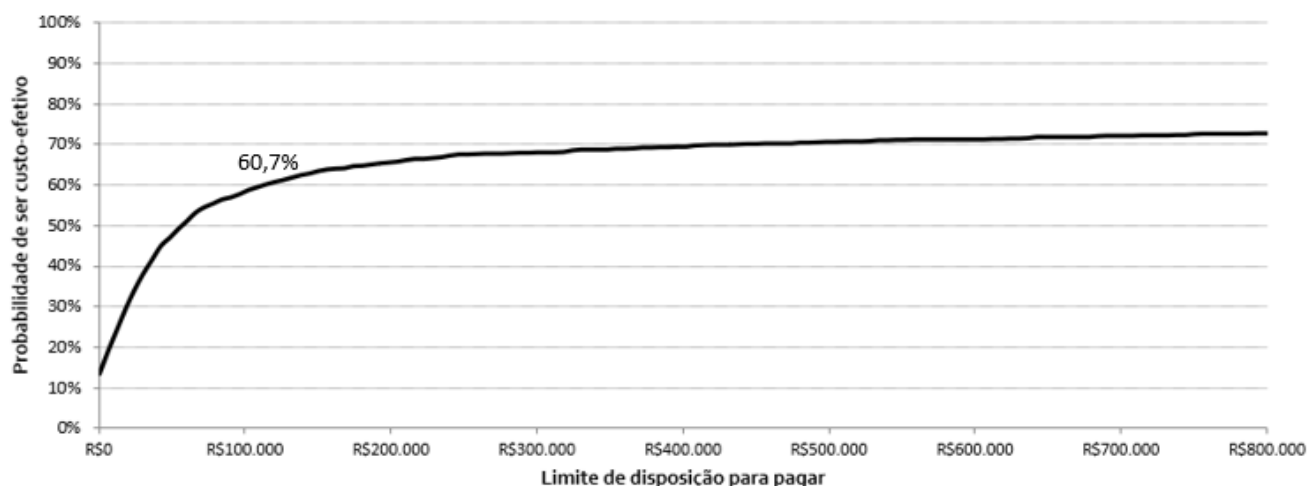


Fonte: Dossiê (29)

7.1.2.1.2 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 (60,7%) do fingolimode ser custo-efetivo quando comparado com a teriflunomida sob um limiar de aceitabilidade de R\$ 120.000,00/QALY.

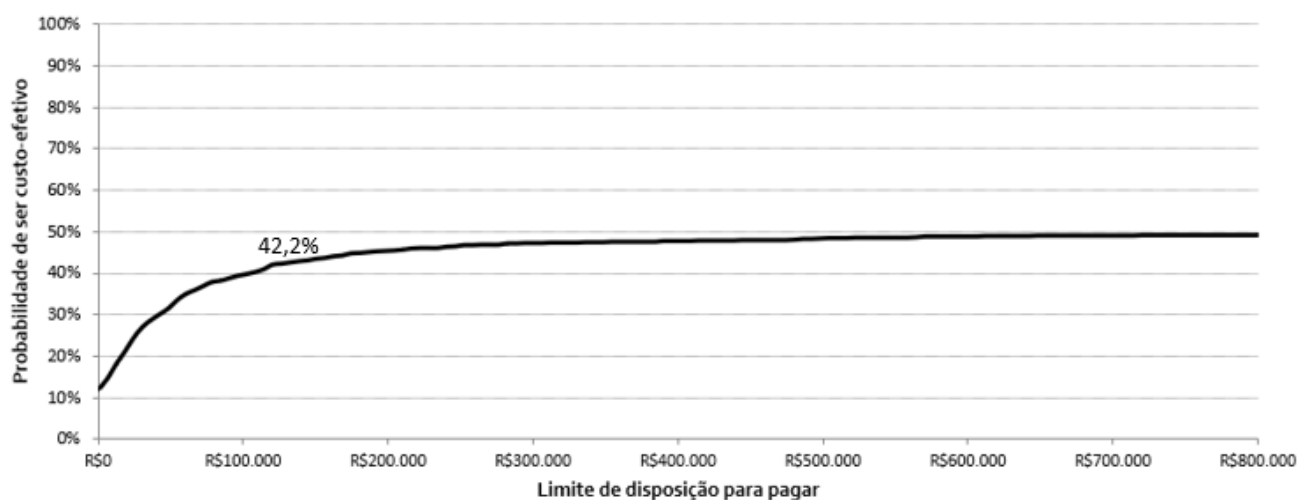
Gráfico 3. Curva de aceitabilidade Fingolimode e Teriflunomida



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)

7.1.2.2 Cenário com aquisição de 50% via parceria para o desenvolvimento produtivo (PDP)

Esta análise foi realizada no período da consulta pública, em atendimento à solicitação dos membros do comitê de medicamentos da Conitec na reunião inicial. Elaborou-se um cenário alternativo onde a incorporação assumiu que metade da aquisição por parte do SUS seria proveniente da compra com valor unitário de R\$ 8,71, preço estabelecido em contrato, e outra metade da aquisição advinda de Parceria de Desenvolvimento Produtivo (PDP) com o preço unitário de

R\$ 31,75, correspondente ao TED nº 08/2025, conforme informado no despacho do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde, datado de 04 de agosto de 2025, e encaminhado em resposta ao ofício nº 71/2025/CGATS/DGITS/SECTICS/MS (65). Nessas condições, o cloridrato de fingolimode se mostrou uma opção não custo-efetiva em comparação com a teriflunomida, conforme a tabela 6.

Tabela 6. Resultado da análise de custo-efetividade entre o fingolimode e a teriflunomida, em reais.

Desfechos	Fingolimode	Teriflunomida	Incremental
Custo total	R\$ 188.652	R\$ 119.995	R\$ 68.656,69
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)			R\$ 242.872
RCEI (R\$ /AV ganho)			R\$ 716.414
RCEI (R\$ /surto evitado)			R\$ 64.461

Fonte: Dossiê (29)

A incorporação do valor de R\$ 31,75 mudou o contexto geral da análise original e fez com que o fingolimode se mantivesse como uma tecnologia dominante frente aos medicamentos de uso injetável (betainterferona 1a 22 mcg, betainterferona 1a 44 mcg, betainterferona 1a 30 mcg, betainterferona 1b 300 mcg, acetato de glatirâmer 20 mg, acetato de glatirâmer 40 mg), mas menos custo-efetivo do que a teriflunomida como tratamento de primeira linha da EMRR sob um limiar de aceitabilidade de R\$ 120.000,00/QALY.

Embora o fingolimode tenha se mostrado uma opção não custo-efetiva em comparação ao fumarato de dimetila, foi realizada uma segunda avaliação incorporando as mesmas premissas utilizadas para o confronto com a teriflunomida. Utilizou-se para se derivar o preço unitário médio, metade do preço de aquisição do SUS de valor estabelecido em contrato vigente e outra metade associada a Parceria de Desenvolvimento Produtivo. A tabela 7 apresenta os resultados dessa nova análise.

Tabela 7. Resultado da análise de custo-efetividade entre o fingolimode e o fumarato de dimetila, em reais

Desfechos	Fingolimode	Fumarato de dimetila	Incremental
Custo total	R\$ 188.652	R\$ 121.393	R\$ 67.258,19
AVAQ	6,92	6,91	0,01
AV	14,64	14,67	-0,04
Surtos	3,71	4,63	-0,91
RCUI (R\$ /AVAQ ganho)			R\$ 7.260.039
RCEI (R\$ /AV ganho)			Dominado
RCEI (R\$ /surto evitado)			R\$ 73.597

Fonte: Dossiê (29)

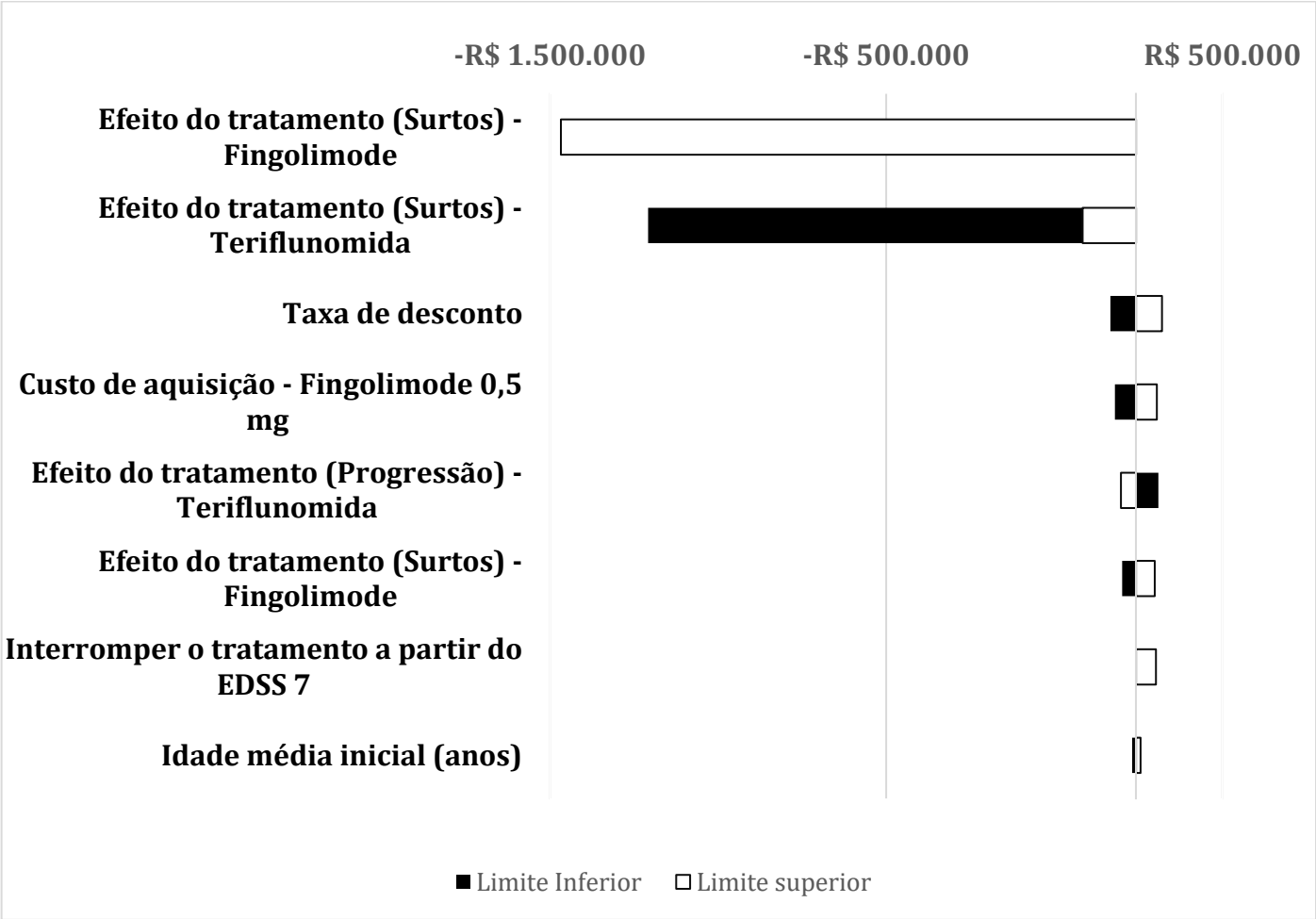
O resultado da simulação com os novos valores apresentado na tabela 7 reforçam que o preço de aquisição é a variável que mais impacta na ineficiência econômica do fingolimode quando confrontado com o fumarato de dimetila no contexto de tratamento de primeira linha para EMRR de baixa a moderada atividade.

O desfecho (surto evitado) 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 (decrêscimos) 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).

7.1.2.2.1 Análise de sensibilidade determinística

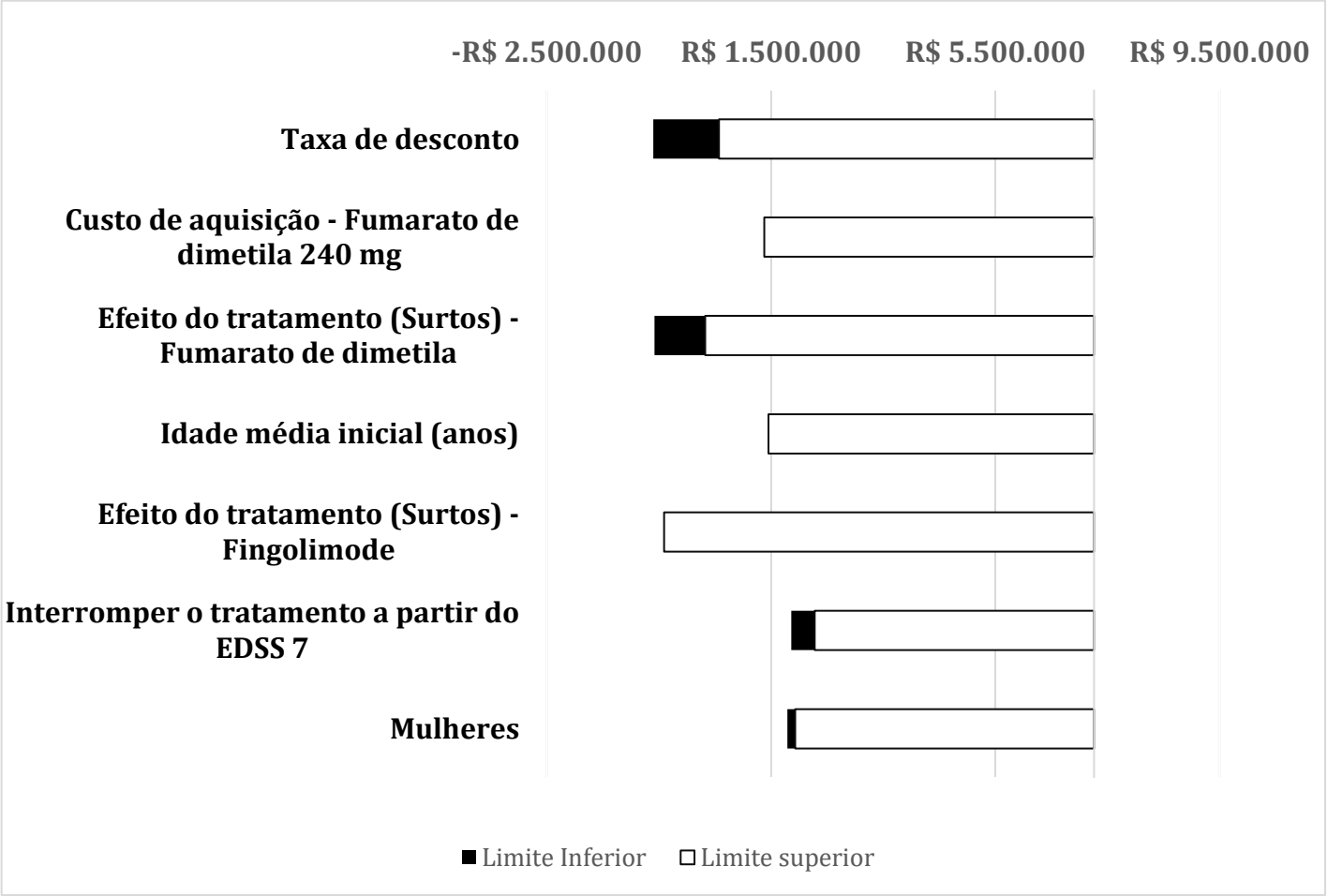
A análise das incertezas relacionadas aos parâmetros de simulação do fingolimode e teriflunomida expressa os parâmetros mais relevantes ordenados de forma hierárquica conforme o diagrama de tornado abaixo. O impacto do tratamento não número de surtos pelo fingolimode e pela teriflunomida foram as variáveis que mais impactaram no valor da RCEI.

Gráfico 5. Análise de sensibilidade entre Fingolimode e Teriflunomida.



O gráfico 6 a seguir mostra a comparação do fingolimode com o fumarato de dimetila. As variáveis clínicas relativas ao número de surtos têm maior impacto positivo sobre a RCEI, enquanto as outras variáveis não têm influência sobre esta razão.

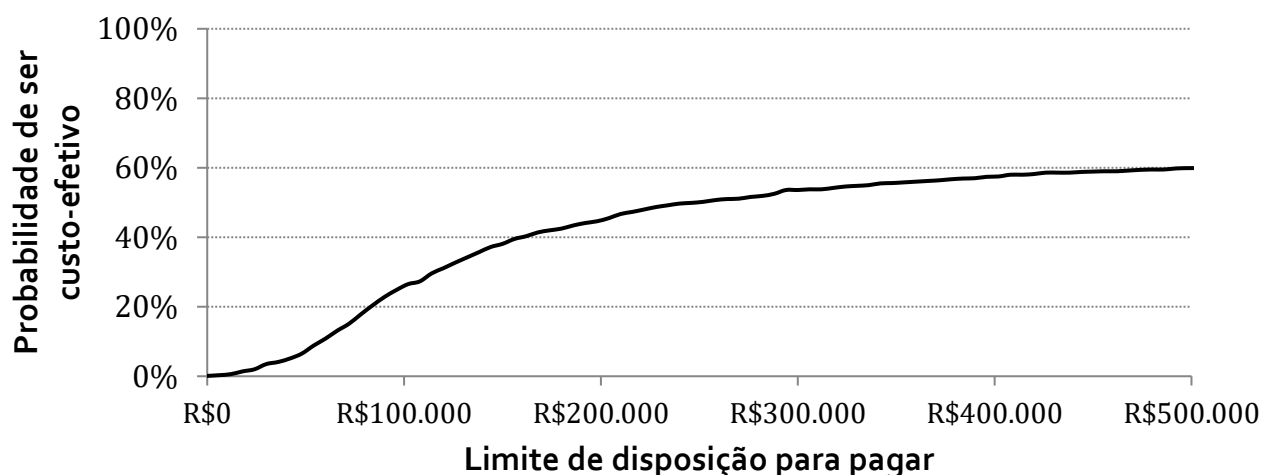
Gráfico 6. Análise de sensibilidade entre Fingolimode e Fumarato de dimetila.



7.1.2.2.2 Análise de sensibilidade probabilística

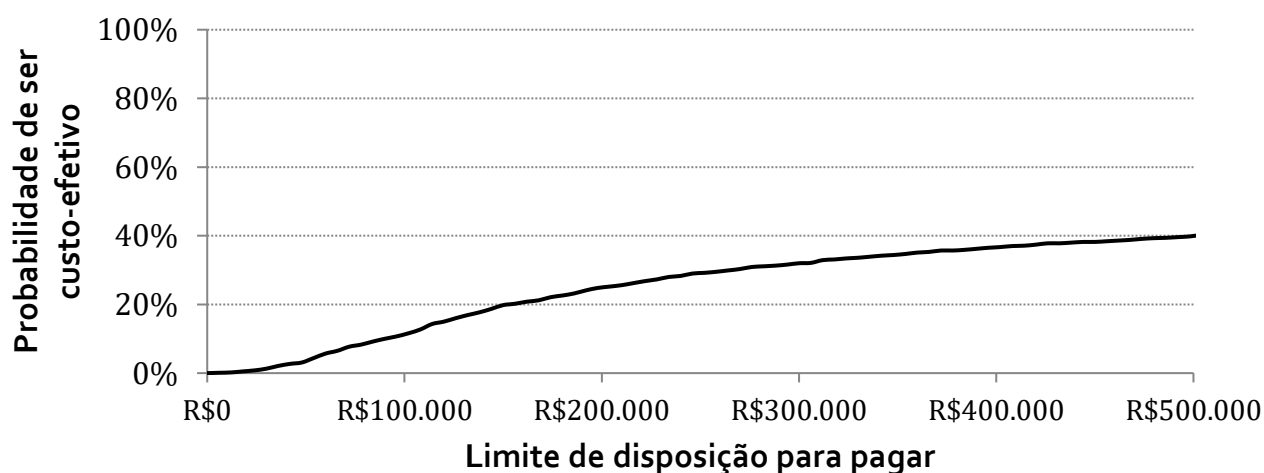
Foi realizada uma análise de sensibilidade probabilística composta por 1.000 iterações. O gráfico 7 demonstra a probabilidade (32,5%) do fingolimode ser custo-efetivo quando comparado com a teriflunomida sob um limiar de aceitabilidade de R\$ 120.000,00/QALY, significativamente menor do que no cenário base.

Gráfico 7. Curva de aceitabilidade Fingolimode e Teriflunomida



No gráfico 8 tem-se a curva de aceitabilidade para a comparação entre o fingolimode e o fumarato de demetila. Assim como para a teriflunomida, a probabilidade do fingolimode ser custo efetivo para um liminar de R\$ 120.000,00/QALY reduziu-se para 15,3%.

Gráfico 8. Curva de aceitabilidade entre Fingolimode e Fumarato de dimetila.



7.1.3 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.

7.2 Análise de impacto orçamentário

Na análise do impacto orçamentário apenas os custos 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.

7.2.1 Cenário base

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 8.

Tabela 8. 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
Total	3.786	3.866	3.950	4.036	4.123	4.209
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 9 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 9. Projeção de Market Share com a incorporação do fingolimode: cenário atual e o projetado

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%
Total	100%	100%	100%	100%	100%

Fonte: Dossiê (29)

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%
Total	100%	100%	100%	100%	100%

Fonte: Dossiê (29)

A participação do fingolimode foi condicionada a redução da participação no SUS das Interferonas β -1a e β -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 10.

Tabela 10. 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 11.

Tabela 11. Resultado do impacto orçamentário da incorporação do fingolimode

Cenários	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	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 ao seu custo de tratamento, inferior ao de todos os medicamentos da classe, a sua eficácia, que representava o melhor benefício clínico no momento da incorporação, e a comodidade de administração superior por ser de uso oral, comparável apenas a teriflunomida (menos eficaz). Além disso, a simulação com o preço de aquisição de R\$ 8,71, mostra economia na adoção do fingolimode, porém pressupõe que a combinação entre uma alta taxa de adoção da nova tecnologia e uma redução acentuada do Market Share de medicamentos de primeira linha de uso injetável. Esses últimos, por serem mais custosos e estarem associadas a uma redução de demanda de 50%, no melhor dos cenários, explicam em grande medida a possível economia orçamentária. No cenário proposto, em que o fingolimode tem eficácia semelhante 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.

7.2.2 Cenário com aquisição de 50% via PDP

Esta análise foi realizada no período da consulta pública, em atendimento à solicitação dos membros do comitê de medicamentos da Conitec na reunião inicial. Uma análise de impacto orçamentária com o montante adquirido de 50% do custo do fingolimode no valor ofertado de R\$ 8,71 e os outros 50% seriam percebidos por meio da PDP em vigor mostrou uma mudança nos resultados do cenário-base, conforme pode ser visualizado na tabela 12.

Tabela 12. Resultado do impacto orçamentário da incorporação do fingolimode 50% contrato (R\$ 8,71) + 50% PDP (R\$31,75).

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	44.906.875	89.366.602	133.840.049	178.742.338	224.560.198	671.416.061
Incremental	-620.405	322.347	1.389.467	2.393.233	3.666.555	7.151.197

Fonte: Dossiê (29)

Esta simulação considerou somente a alteração no valor unitário do fingolimode e ao invés da economia encontrada no cenário-base, a projeção de custos do fingolimode com um preço médio de R\$ 20,23 estaria associada com um gasto aproximadamente R\$ 7 milhões.

7.2.3 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).

Ao longo de cinco anos, sobretudo, com a diminuição da aquisição dos medicamentos injetáveis que representam o maior custo de aquisição e a aquisição do fingolimode a um preço unitário de R\$ 8,71, espera-se que haja uma economia de R\$ 60.232.960 (sessenta milhões e duzentos e trinta e dois mil e novecentos e sessenta reais) conforme mostrado na tabela 13.

Tabela 13.O impacto orçamentário anual com a aquisição dos medicamentos

Cenário farmacoterapia	2025	2026	2027	2028	2029	Total
Cenário atual	33.396.762	64.046.046	93.360.755	121.691.894	149.045.583	461.541.040
Cenário projetado	30.777.089	58.836.373	83.953.305	105.449.721	122.291.593	401.308.081
Incremental	-2.619.673	-5.209.673	-9.407.450	-16.242.173	-26.753.991	-60.232.960

Fonte: Elaboração própria

A economia na aquisição de medicamentos para paciente em tratamento com a primeira linha é revertida quando se estima a compra do fingolimode com um preço médio R\$ 20,23, resultante de 50% do montante sendo adquirido mediante compra por licitação (R\$ 8,71) e os outros 50% por meio de PDP (R\$31,75). Nessa perspectiva, o custo somente com a aquisições de medicamentos passa a representar um gasto para o Ministério da Saúde de aproximadamente cinco milhões de reais.

Tabela 14.O impacto orçamentário anual com a aquisição dos medicamentos (50% contrato e 50% PDP)

Cenário farmacoterapia	2025	2026	2027	2028	2029	Total
Cenário atual	33.396.762	64.046.046	93.360.755	121.691.894	149.045.583	461.541.040
Cenário projetado	32.795.073	64.148.178	94.277.225	123.410.193	151.897.252	466.527.921
Incremental	-601.689	102.132	916.471	1.718.299	2.851.669	4.986.881

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 (66,67). 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 (68). 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 (67).

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 β) (69).

Na Espanha, recomenda-se a utilização de medicamentos de eficácia moderada para a EMRR: Interferonβ-1b subcutâneo, Interferon β-1a (subcutâneo ou intramuscular), acetato de glatirâmero, teriflunomida o dimetilfumarato

(70). Para os pacientes que não respondem ao tratamento com estes medicamentos, seguindo com surtos e atividade da doença, estão indicados o natalizumabe, fingolimode ou 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 (69).

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 glatirâmer, 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) (71).

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 (72,73). 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 (74).

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 (75).

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 (76) e Cortellis™ (77), 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 (76)
- (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") (77)

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 (24,78,79).

Informações sobre recomendações por agências de avaliação de tecnologias em saúde foram consultadas no Nice (National Institute for health and care excellence) (80) e CDA (Canada's Drug Agency) (71).

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 EMRR.

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

Fontes: Cortellis™ (76); Clinicaltrials.gov (75); EMA (79); Anvisa.(24) e FDA (78). **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. ^a Recrutando; ^b Não recrutando mais; ^c Completo; ^d 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 (24,75–78).

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 (24,75–78).

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 (24,75,76).

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 (24,75,76)

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 (24,75,76).

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 (24,75,76).

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 (75,76).

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 (75,76).

10 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.

11 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 contribui 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 percebem 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.

12 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.

13 CONSULTA PÚBLICA

13.1 Método de análise de dados qualitativos

Na análise qualitativa das contribuições recebidas no contexto da Consulta Pública (CP) nº 42/2025, foi utilizada a abordagem metodológica de codificação e categorização temática, sendo desenvolvida, gerenciada e operacionalizada com auxílio do software de Análise de Dados Qualitativos (SADQ) NVivo®.

13.2 Análise

No contexto da Consulta Pública nº 42/2025, aberta pela Conitec entre 30/5/2025 e 18/6/2025, por meio de formulário eletrônico e autoaplicável, foram recebidas 593 contribuições. Houve participação de 60% (n=358) de pacientes, 24% (n=144) de familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, 8% (n=45) de interessados no tema, 7% (n=39) de profissionais de saúde, 1% (n=6) de organização da sociedade civil e 0% (n=1) de empresa fabricante da tecnologia avaliada. Entre os respondentes, a maior parte se identificou como mulher cisgênero (70%), com idade entre 25 e 39 anos (55%), se autodeclarou branca (70%) e oriunda da região Sudeste (55%), conforme indicado na Tabela 12.

Tabela 15- Caracterização geral dos respondentes que enviaram contribuições na Consulta Pública nº 42/2025.

Características dos respondentes		n(593)	%
Sexo	Homem cisgênero	168	28
	Mulher cisgênero	414	70
	Mulher transgênero	1	0
	Outros	10	2
Idade	Menor de 18	36	6
	18 a 24	27	5
	25 a 39	293	49
Faixa etária (em anos)	40 a 59	196	33
	60 ou mais	32	5
	Sem informação	9	2
Cor	Amarelo	6	1
	Branco	416	70
	Indígena	2	0
	Pardo	136	23
	Preto	33	6
Região brasileira	Norte	28	5
	Nordeste	71	12
	Sul	121	20
	Sudeste	328	55
	Centro-Oeste	45	8

Fonte: CP nº 42/2025, Conitec.

A análise qualitativa das contribuições da CP nº 42/2025 considerou três eixos temáticos: 1) Opiniões sobre a recomendação inicial da Conitec; 2) Experiência com o cloridrato de fingolimode para o tratamento da EMRR; e 3) Experiência com outras tecnologias para o tratamento da EMRR.

Entre os respondentes, 98% (n=580) manifestaram-se favoravelmente à incorporação do cloridrato de fingolimode como tratamento de primeira linha. Os principais argumentos para a incorporação da tecnologia foram: 1) efetividade do tratamento, especialmente com relação ao controle das crises e à redução da progressão da doença; 2) a comodidade posológica, por ser tratar de um medicamento com apresentação oral, de poucas doses diárias e que não necessita de refrigeração, o que foi indicado também como uma forma de aumentar a qualidade de vida dos pacientes; 3) a ampliação do acesso à primeira linha de tratamento pelo SUS, a fim de se evitar o surgimento de lesões que comprometem a saúde e a qualidade de vida do paciente; 4) a segurança do tratamento, sendo relatado que o medicamento apresenta poucos eventos adversos ou eventos adversos de fácil manejo; 5) a redução de custos para o SUS, tanto diretos pela economia no impacto orçamentário quanto pela redução das complicações hospitalares decorrentes dos surtos; e 6) a ampla indicação de uso, tendo também a possibilidade da utilização do medicamento em distintas faixas etárias, como em crianças a partir dos dez anos (Quadro 19).

Quadro 19 - Argumentos favoráveis à incorporação do cloridrato de fingolimode ao SUS para a primeira linha de tratamento da EMRR presentes nas contribuições recebidas da CP Nº 42/2025.

Categorias		Trechos ilustrativos de contribuições
Efetividade	Controle das crises	“Como é um medicamento comprovadamente eficaz para controle dos surtos, incorporar o fingolimode na lista de medicamentos de primeira linha permite que os pacientes tenham menos falhas terapêuticas e, portanto, menos probabilidade de sequelas.” (Paciente) “Fingolimode é uma excelente opção para início de tratamento de pacientes com esclerose múltipla que não preenchem critérios para doença de alta atividade, gerando bom controle da doença, sem surtos, sem sequelas aos pacientes.” (Profissional de saúde)
	Controle da progressão da doença	“O paciente deve iniciar o tratamento com medicações que tenham mais eficácia no controle da progressão da doença e redução do número de surtos, pois cada surto pode resultar em danos irreversíveis. Assim, o Fingolimode deve ser incorporado na primeira linha de tratamento porque tem mais eficácia em comparação com o protocolo atual de primeira linha. Além disso, por ser uma medicação oral, o Fingolimode promove mais adesão ao tratamento a longo prazo e melhora da qualidade de vida dos pacientes.” (Paciente) “O cloridrato de fingolimode me manteve seis anos sem surto, sem progressão da doença, sem novas manchas na ressonância e com uma qualidade de vida que eu não havia experimentado com outro tratamento. Já é sabido que quanto mais eficaz for o remédio, logo após o diagnóstico, isso pode mudar o curso da doença e possibilita que o paciente tenha maior sucesso no curso do tratamento.” (Paciente)

Comodidade posológica	Aumento da qualidade de vida	“É uma medicação de média eficácia das que temos hoje no SUS. Traria qualidade de vida às pessoas que possuem EM. Modifica o curso da doença e previne incapacidades em pessoas jovens.” (Paciente) “Minha filha foi diagnosticada com esclerose múltipla com 22 anos e há 18 anos foi convidada a participar da pesquisa médica como paciente de prova, e a qualidade de vida dela mudou radicalmente ao não precisar tomar injeções diárias. Há 8 anos a medicação está aprovada como eficaz. Gostaria muito que todos os esclerosados possam ter a mesma experiência que eu e levar uma vida “normal” sendo aprovada a proposta de ser incluído no SUS como primeira opção de tratamento (dependendo de cada caso).” (Familiar, amigo ou cuidador de paciente) “[...] Comodidade no uso e logística simplificada: Por ser um medicamento oral e que não necessita de refrigeração, ele representa uma opção muito mais prática, especialmente para pacientes que vivem em regiões com dificuldades logísticas ou em situações onde a refrigeração não é garantida [...]” (Paciente) “O medicamento oferece aos pacientes qualidade de vida, poder sair com ele na mochila. Ele oferece qualidade de vida. Este medicamento mudou minha história com a Esclerose Múltipla. Foi um remédio que consegui exercer o meu trabalho, fazer as viagens que precisava sem ficar preocupado em ter que voltar rápido para fazer infusão. Um medicamento com uma resposta ótima para a doença.” (Paciente) “Para começar, quem gosta de ficar se picando? Ainda mais 3 vezes por semana como e o caso dos interferons, sem contar que fica cheio de hematomas pelos braços, pernas e barriga. Sem contar que são de baixa eficácia. Gente comprimido é vida.” (Paciente)
Ampliação de acesso para 1ª linha de tratamento		“Meu estágio já estava avançado e não iria responder as medicações de primeira linha, sendo necessário entrar direto com ele, o que me demandou mais tempo para retirada pois tinha que entrar com o processo explicando o motivo de já iniciar o tratamento com a medicação de segunda linha. O que talvez tivesse ocorrido de forma mais rápida se o mesmo já estivesse incluso na 1ª linha. A medicação tem controlado tão bem os surtos que se os pacientes de atividade baixa ou moderada tivessem acesso poderiam ter um tratamento mais eficaz e quem sabe assim teríamos menos afastamentos do trabalho por surtos, menos demandas de atendimento na rede em decorrência da instabilidade da doença. Enfim, pessoas mais funcionais.” (Paciente) “Medicamento em questão já é incorporado ao SUS, e é muito benéfico aos pacientes, e estando no PCDT em primeira linha de tratamento mais pacientes ainda com diagnóstico de EMRR baixa a moderada poderiam se beneficiar da terapia sem ter que escalar drogas menos potentes que não controlam a doença efetivamente e podem trazer ainda eventos adversos que atrapalham a qualidade de vida do paciente como eventos gastrointestinais graves, ou Rash cutâneo.” (Profissional de saúde) “O paciente deve iniciar o tratamento com medicações que tenham mais eficácia no controle da progressão da doença e redução do número de surtos, pois cada surto pode resultar em danos irreversíveis. Assim, o Fingolimode deve ser incorporado na primeira linha de tratamento porque tem mais eficácia em comparação com o protocolo atual de primeira linha. Além disso, por ser uma medicação oral, o Fingolimode promove mais adesão ao tratamento a longo prazo e melhora da qualidade de vida dos pacientes.” (Paciente) “A EMRR não raramente tem diagnóstico tardio, tanto na saúde suplementar e ainda mais no âmbito do SUS, fato que pode ocasionar a perda de uma janela de tratamento importante ao paciente. Por incidir na faixa dos 20 aos 40 anos de idade com maior incidência, tem-se o adulto jovem no auge de sua vida produtiva acometido por uma doença que traz sérios

	impactos nas mais diversas esferas de sua existência. Portanto, entendo ser razoável ter disponível uma opção terapêutica em 1ª linha que o devolva à sua capacidade econômica e social, sendo segura e eficaz para evitar surtos e a rápida progressão da doença. Melhor ainda se for associada à fácil adesão de 1 tomada diária, VO, e não acarretar significativo impacto orçamentário para o Sistema. Pelos motivos expostos acima, sou completamente favorável que Fingolimode seja oferecido como 1ª linha de tratamento a pacientes com esclerose múltipla remitente recorrente, de baixa e moderada atividade no SUS.” (Profissional de saúde)
Segurança do tratamento	“Ótimo remédio, sem efeitos colaterais e muito prático para tomar.” (Paciente) “Este medicamento não provoca tantos efeitos colaterais, e se ganha tempo na interrupção dos sintomas da Esclerose Múltipla, já que é uma doença degenerativa e vai piorando com o tempo.” (Familiar, amigo ou cuidador de paciente) “É uma medicação de maior eficácia e com menores efeitos colaterais. Ideal para quem está iniciando o tratamento para EM.” (Paciente)
Redução de custo	“[...] É um remédio de uso oral e domiciliar, o que reduz o custo (direto e indireto) de ida a centro especializados em infusão, muitos dos quais localizados em capitais, o que requer recursos dos pacientes ou custeio deste deslocamento por prefeituras e consórcios municipais de saúde [...]” (Interessado no tema) “O Cloridrato de Fingolimode possui vantagens em comparação aos demais medicamentos presentes atualmente na 1ª linha para tratamento da Esclerose Múltipla Remitente-Recorrente. Vantagens: seu custo é mais barato (em comparação aos interferons), a forma de administração é mais fácil (forma oral), possui menos reações indesejáveis/adversas em comparação aos interferons. Por isso deve ser incorporado ao SUS para tratamento de 1ª linha pacientes com esclerose múltipla remitente recorrente, de baixa e moderada atividade, em troca entre os medicamentos de 1ª linha.” (Profissional de saúde) “Considerando a demonstrada superioridade do fingolimode na redução da atividade inflamatória (surtos) em comparação com múltiplas terapias de primeira linha (interferonss, acetato de glatirâmer, teriflunomida), seu perfil de segurança gerenciável, a conveniência da administração oral e, crucialmente, o impacto orçamentário com previsão de economia substancial para o SUS, a incorporação do cloridrato de fingolimode para o tratamento de primeira linha de pacientes com EMRR de baixa a moderada atividade, virgens de tratamento ou em troca entre terapias de primeira linha, é cientificamente justificável e estrategicamente vantajosa. A disponibilidade do fingolimode no SUS como primeira linha representaria um avanço no tratamento da EMRR, oferecendo uma opção eficaz, com potencial de melhor adesão e, fundamentalmente, economicamente favorável ao sistema público de saúde. As incertezas apontadas devem ser ponderadas frente aos benefícios clínicos e econômicos claros, sugerindo que uma reavaliação da recomendação preliminar favorável é pertinente.” (Profissional de saúde)
Ampla indicação de uso	“A esclerose múltipla é uma doença cruel que avança silenciosamente especialmente entre os jovens cada dia sem o tratamento certo aumenta o risco de danos irreversíveis., O Fingolimode precisa ser opção de primeira linha no SUS porque dá esperança mais cedo é o único remédio oral aprovado para crianças a partir de 10 anos com eficácia superior aos tratamentos atuais respeita a dignidade do paciente trocando injeções dolorosas e seus efeitos colaterais por um comprimido simples tomado em casa é economicamente viável custando menos que os injetáveis usados hoje como primeira escolha e muda vidas controlando a progressão da doença e protegendo a autonomia de quem ainda pode viver com independência. Incorporar esse medicamento não é só uma decisão técnica é garantir aos pacientes a chance de lutar com mais dignidade menos dor e mais futuro.” (Organização da sociedade civil) “É um ótimo medicamento que pode ser receitado para pacientes a partir dos 10 anos de idade, moderada eficácia. Custo mais baixo em relação aos medicamentos de 1º linha. Não precisa ser armazenado sobre refrigeração. Faço uso do medicamento a mais de 2 anos e me sinto muito bem.” (Familiar, amigo ou cuidador de pacientes)

	“Adesão melhor ao medicamento, por ser administrado via oral e não de forma injetável, como os medicamentos de 1a linha. Custo menor que os atuais medicamentos de 1a linha. Pode ser usado a partir dos 10 anos de idade e previne incapacidades em jovens.” (Familiar, amigo ou cuidador de pacientes)
--	--

Fonte: CP Nº 42/2025, Conitec.

Além dos citados acima, também foram mencionados, porém com menor frequência, outros argumentos para a ampliação da incorporação do fingolimode, como o medicamento ser moderno, seguro, compatível com a presença do vírus JC e que pode ajudar a reduzir a necessidade de trocas de terapias devido à falha medicamentosa. Também foi citada a necessidade de atualização do Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica (PCDT) da EMRR, para que seja incluído o fingolimode como tratamento de primeira linha.

Seis participantes (1% das respostas enviadas) indicaram que o cloridrato de fingolimode não deve ser incorporado no SUS para primeira linha de tratamento da EMRR, entre eles, havia um único argumento em defesa da permanência desse medicamento na segunda linha de tratamento, pois não teria a efetividade dos outros tratamentos para a primeira linha. Com relação aos participantes que não tinham opinião formada sobre a recomendação preliminar da Conitec (n=7; 1%), apenas um respondente apresentou argumento contrários à incorporação da tecnologia, indicando que sua amiga apresentou taquicardia após seu uso.

Entre os respondentes, 38% (n=225) informaram já ter tido experiência com o cloridrato de fingolimode para o tratamento da EMRR (67%, n=151 como pacientes; 17%, n=38, como cuidador ou responsável e 16%, n=36 como profissional de saúde). Sobre a experiência com a tecnologia, **poucos participantes discriminaram se a experiência que tiveram ocorreu em primeira ou nas demais linhas de tratamento. De toda forma**, foram ressaltados como efeitos positivos e facilidades a sua efetividade para o tratamento da EMRR, relacionada à redução da progressão da doença, ao controle de surtos e ao surgimento de novas lesões; a sua comodidade para ser administrado e armazenado, em comparação às outras opções disponíveis no SUS, devido ao fato de ser um comprimido de apenas uma dose diária; a sua segurança, pela ocorrência de poucos eventos adversos ou de eventos adversos de fácil manejo; e o aumento da qualidade de vida dos pacientes (Quadro 2).

Sobre os efeitos negativos e dificuldades relacionados à tecnologia avaliada, 33% (n=75) dos respondentes que declararam ter tido experiência com a tecnologia relataram não perceber esses efeitos no uso do medicamento. Entre os que citaram efeitos negativos ou dificuldades, foram apontados os eventos adversos (como redução da imunidade, braquicardia, queda de cabelo, alterações hepáticas, aumento de grau óptico, dores e infecções), a necessidade de monitoramento após a primeira aplicação, a dificuldade de acesso para a primeira linha de tratamento, a presença de falhas terapêuticas e de dificuldades de distribuição (como falta do medicamento nas farmácias e a quantidade de comprimidos em cada caixa ser menor do que a necessidade mensal). Houve também uma menção à alteração no planejamento familiar, pelo fato do medicamento poder comprometer o desenvolvimento do feto durante a gestação (Quadro 20).

Quadro 20- Trechos ilustrativos de opiniões dos participantes da CP nº 42/2025 sobre efeitos positivos/facilidades e efeitos negativos/dificuldades relacionados à tecnologia avaliada.

Efeitos	Categorias	Trechos ilustrativos de contribuições
Efeitos positivos e facilidades	Efetividade	“Não tive mais qualquer surto desde que iniciei a utilização do cloridrato de fingolimode, que foi o único medicamento para esclerose múltipla remitente recorrente que fiz uso, e estado sem avanço da doença nos exames de acompanhamento que realizo.” (Paciente) “Minha filha aos 16 anos, foi diagnosticada com Esclerose Múltipla Recorrente Remitente em 2024, em meio a um surto da doença, está fazendo uso da medicação desde setembro de 2024. Desde quando começou a usar a medicação os sintomas e queixas diminuíram 98%.” (Cuidador ou responsável) “O medicamento é um comprimido e isso facilita muito a vida da pessoa com EM. Estou em uso do fingolimode desde 10/2019 e desde então, sem manchas novas na ressonância, reduziu drasticamente o número de surtos e não houve progressão da doença.” (Paciente) “Pacientes reduziram significativamente os surtos e tiveram um controle adequado da sua condição.” (Profissional de saúde)
	Comodidade posológica	“A alternativa de uma medicação oral à medicação injetável me trouxe uma melhor qualidade de vida, já que tenho fobia de agulhas, e principalmente por ser a Esclerose Múltipla uma doença incurável na qual devemos prezar prioritariamente pela qualidade de vida.” (Paciente) “O remédio é muito fácil de tomar, visto que se trata de um comprimido a ser tomado uma vez por dia. Antes usar o Fingolimode, usava medicação injetável e precisava tomar injeções a cada 3 dias, o que muito incômodo e, por vezes, dolorido. O Fingolimode não me causou qualquer efeito colateral.” (Paciente) “Fácil administração e controle. Não há a necessidade de aplicações com injeção e/ou infusão. Alta eficácia.” (Cuidador ou responsável)
	Segurança	“A segurança do fingolimode é mundialmente conhecida. Além disso, outros pontos favoráveis trazidos por médicos que tratam há muito tempo seus pacientes: sua eficácia para frear a doença por longo período, melhora na qualidade de vida pelo fato de ser administrado via oral, sem necessidade de maiores cuidados no transporte, sem efeitos colaterais na rotina.” (Profissional de saúde) “Experiência positiva, para solicitar e receber a medicação em farmácia de alto custo. O medicamento é seguro, eficaz e de fácil uso.” (Paciente) “Diferente de muitos tratamentos de primeira linha que são injetáveis (como interferons e acetato de glatirâmer), o fingolimode é administrado por via oral, o que melhora a adesão ao tratamento e a qualidade de vida dos pacientes. Estudos demonstraram que o fingolimode reduz significativamente a taxa de surtos e a progressão da incapacidade em comparação com terapias tradicionais. O medicamento mostrou um efeito neuroprotetor, com redução significativa da atrofia cerebral, um marcador importante da progressão da EM. Apesar de exigir monitoramento inicial (como ECG e função hepática), o perfil de segurança do fingolimode é bem estabelecido após anos de uso clínico.” (Profissional de saúde)

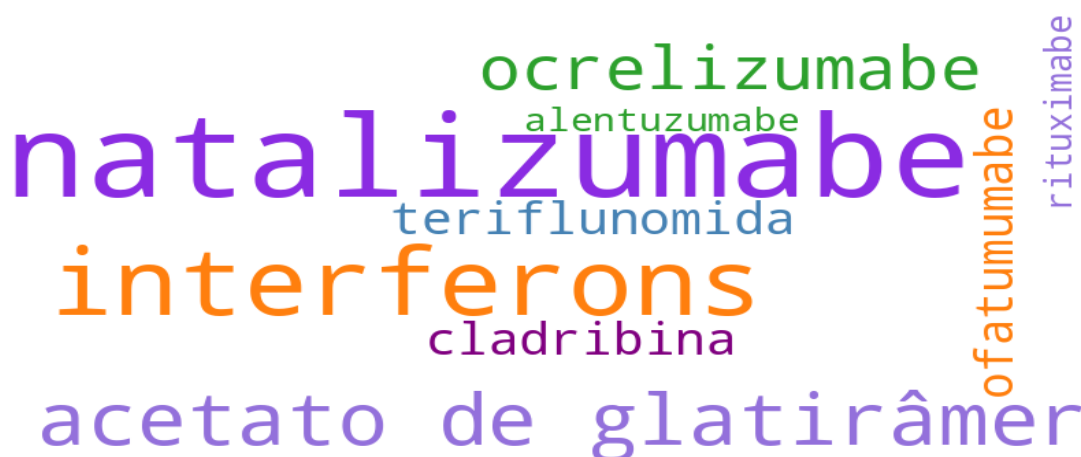
	Aumento da qualidade de vida	“Inúmeros. Já tive vários pacientes que utilizaram e tiveram sua doença controlada, prevenindo surtos e gerando uma melhora da qualidade de vida.” (Profissional de saúde) “Qualidade de vida, consegui ter a minha liberdade de antes.” (Paciente) “Não deixa com que a doença esclerose múltipla avance, deixando o paciente que usa estabilizado, podendo viver de forma normal e realizar todas as atividades do dia a dia.” (Cuidador ou responsável)
Efeitos negativos e dificuldades	Eventos adversos	“Durante o uso tive muitos furúnculos pelo corpo e após 7 meses de uso ao refazer os exames de sangue de rotina, verificou-se que eu estava em linfopenia. Médico suspendeu imediatamente.” (Paciente) “Possui mais reações adversas do que o Acetato de Glatirâmer, como alterações de taxas hepáticas e diminuição da imunidade. Além de ter que tomar a primeira dose em ambiente de internação hospitalar. Tive que tomar a vacina da herpes zóster também, o que foi um custo alto, pois a vacina não é gratuita para minha faixa etária.” (Paciente) “[...] Em minha experiência clínica, os principais eventos negativos relatados ou observados estão alinhados com o que já é descrito em bula e na literatura especializada, e geralmente são manejáveis com protocolos adequados de monitoramento. O primeiro ponto de atenção é o risco de bradicardia ou bloqueios atrioventriculares que podem ocorrer logo após a administração da primeira dose. Por esse motivo, é obrigatória a monitorização cardíaca nas primeiras horas do tratamento, especialmente em pacientes com histórico de doenças cardiovasculares. Ainda que esse protocolo seja seguro e viável na prática clínica, ele demanda estrutura assistencial específica, o que pode representar uma barreira inicial em alguns contextos de saúde pública.” (Profissional de saúde)
	Necessidade de monitoramento	“De uma forma geral a droga é bem tolerada, ponto de observação é monitoramento para primeira dose.” (Profissional de saúde) “Necessidade de monitorização cardiovascular durante a primeira tomada. Linfopenia relativa durante o seguimento.” (Profissional de saúde) “Necessidade de realizar a primeira dose em ambiente controlado sob supervisão médica. No entanto, esta característica não impede ou limita seu uso, uma vez que qualquer outra medicação para a esclerose múltipla tem suas particularidades, como no caso de medicações subcutâneas requer consultas de rotina para orientar a autoaplicação e vigilância de possíveis efeitos colaterais, e as medicações injetáveis que necessitam ser realizadas periodicamente em centros de infusão.” (Profissional de saúde)
	Dificuldade de acesso	“O não acesso a medicação pode incapacitar, pessoas ativas, que poderiam seguir com suas atividades do dia a dia, de forma independente.” (Paciente) “A dificuldade é que para você ter acesso a este medicamento, você precisa iniciar com outros tipos de medicamentos por um período e estes medicamentos são de eficácia inferior ao Fingolimode, sendo assim existe o risco da doença avançar.” (Paciente) “Só consegui ele como tratamento quando me mudei para o estado São Paulo. Em Minas quando entrei com processo, me informaram que eu só poderia ter acesso se tivesse uma falha terapêutica com os de primeira linha, remédios injetáveis, com bastantes efeitos colaterais e porcentagem de eficácia bem menor ao do fingolimode.” (Paciente)

	Falhas terapêuticas	“Falência terapêutica com o uso da medicação e necessidade de troca.” (Profissional de saúde) “O ponto negativo foi que o remédio não conseguiu conter o avanço da doença em mim. Conheço pessoas que usam a medicação há bastante tempo e estão com a doença controlada.” (Paciente) “Minha Esclerose Múltipla é bem agressiva e não foi suficiente depois de algum tempo de uso.” (Paciente)	
	Dificuldades de distribuição	Insuficiência da quantidade mensal	“A única coisa que vejo de forma negativa é que a caixa tem apenas 28 comprimidos sendo que os meses têm 30 / 31 dias.” (Paciente) “Como a caixa tem 28 comprimidos e só é liberada uma por mês, pode ser que em determinada época do ano o paciente fique um tempo sem medicamento. Além disso, o tratamento com este medicamento inviabiliza ter filhos, pois pode dar má formação no feto.” (Paciente) “A única dificuldade é quando o medicamento falta ou tem falha na distribuição.” (Profissional de saúde)

Fonte: CP Nº 42/2025, Conitec.

A respeito de outras tecnologias para o tratamento em primeira linha da EMRR, 69% (n=411) dos respondentes indicaram já ter tido experiência com outras opções de tratamento para esta condição de saúde. Como pode ser observado na Figura 4, os medicamentos citados, por ordem de frequência, foram: natalizumabe, interferons (incluindo as citações como interferons no geral, betainterferona 1a, betainterferona 1a recombinante e betainterferona 1b), fumarato de dimetila, acetato de glatirâmer, ocrelizumabe, cladribina, teriflunomida, ofatumumabe, alentuzumabe e rituximabe. Entre outras formas de terapia, também foram citadas a plasmaferese e pulsoterapia em associação com o uso de corticoides.

Figura 4- Outros medicamentos utilizados para o tratamento da EMRR, segundo os participantes da CP nº 42/2025.



Fonte: CP Nº 42/2025, Conitec.

Nesse sentido, nas contribuições sobre a experiência com outras tecnologias para o tratamento da EMRR, a efetividade do tratamento - com a redução da progressão e o controle da doença, a qualidade de vida, a facilidade de acesso pelo SUS e a comodidade posológica (caso do fumarato de dimetila), foram referidas como efeitos positivos e

facilidades. Já entre os efeitos negativos ou dificuldades estão os eventos adversos (como queda de cabelo, diminuição da imunidade, infecções, dor ou alegria no local de aplicação, coceira, vermelhidão, alterações gastrointestinais, náuseas, dores de cabeça e no corpo e fadiga), a dificuldade para administração e armazenamento e a falha terapêutica (Quadro 21).

Quadro 21- Efeitos positivos e facilidades/efeitos negativos e dificuldades de outras tecnologias para o tratamento da esclerose múltipla remitente recorrente, de baixa a moderada atividade, segundo as contribuições recebidas da CP nº 42/2025.

Efeitos	Categorias	Tecnologias	Trechos ilustrativos de contribuições
Efeitos positivos e facilidades	Efetividade	natalizumabe, fumarato de dimetila, ocrelizumabe, acetato de glatirâmer e interferons	“Controle da evolução da doença e não tive nenhum novo surto desde o início do tratamento com Natalizumabe.” (Paciente, sobre natalizumabe) “Controle da doença, reversão de surtos sem grandes sequelas, oportunidade de uma vida melhor.” (Paciente sobre natalizumabe e ocrelizumabe) “Controle de sintomas e redução da progressão na esclerose múltipla.” (Profissional de saúde sobre natalizumabe, ocrelizumabe, teriflunomida, interferons e cladribina oral)
	Aumento da qualidade de vida	natalizumabe, interferons, teriflunomida, ofatumumabe, acetato de glatirâmer e fumarato de dimetila	“Qualidade de vida. Doença controlada.” (Paciente, sobre natalizumabe) “Possibilidade de tratamento da doença, garantindo qualidade de vida.” (Paciente, sobre betainterferona 1a e teriflunomida)
	Facilidade de acesso	acetato de glatirâmer, betainterferona 1a recombinante, natalizumabe	“Conseguí retirar pelo SUS.” (Paciente sobre betainterferona 1b e acetato de glatirâmer) “Fácil acesso através do plano de saúde.” (Paciente, sobre natalizumabe)
	Comodidade posológica	fumarato de dimetila	“Tratamento ótimo, fácil de armazenar, controle e estabilização da doença.” (Paciente, sobre fumarato de dimetila)
Efeitos negativos e dificuldades	Eventos adversos	fumarato de dimetila, acetato de glatirâmer, natalizumabe, teriflunomida, ocrelizumabe, betainterferona	“Iniciei meu tratamento de EMRR com o fumarato de dimetila, porém tive diversos efeitos colaterais (vermelhidão, coceira, dor no estômago) e tive 1 surto (parestesia nos membros) durante o tratamento.” (Paciente, sobre fumarato de dimetila) “Tive bastantes efeitos colaterais (febre, erupção cutânea, resfriado) e o modo de uso era muito ruim (três injeções por semana).” (Paciente, sobre betainterferona) “As injeções frequentes causavam dor algumas vezes, além do fato da medicação ter que ser mantida refrigerada, o que é uma fonte de preocupação.” (Paciente, sobre acetato de glatirâmer)
	Dificuldade de administração	interferons, acetato de glatirâmer, natalizumabe	“Eu tive evolução da doença e era horrível a forma de aplicação do medicamento.” (Paciente, sobre interferons)

			“A aplicação era com injeções e ardiam muito. Tinha que manter refrigerado. E acabou não surtindo o efeito desejado que era parar a doença.” (Paciente, sobre acetato de glatirâmer)
	Falha terapêutica	fumarato de dimetila, acetato de glatirâmer, natalizumabe, interferons, teriflunomida,	“Doença continuou avançando e foi necessário a troca da medicação.” (Paciente, sobre fumarato de dimetila) “A doença evoluiu, tive várias crises de neurite óticas e fiquei com sequelas visuais.” (Paciente, sobre acetato de glatirâmer) “Não controlou progressão da doença. Apareceu nova lesão.” (Paciente, sobre teriflunomida)

Fonte: CP Nº 42/2025, Conitec.

Assim, os principais temas abordados nas contribuições recebidas referiram-se a argumentos favoráveis à ampliação da incorporação do cloridrato de fingolimode ao SUS, como primeira linha de tratamento para a EMRR, de baixa e moderada ativa, sugerindo que as suas principais vantagens estão relacionadas à eficácia se usado no início do tratamento, havendo a possibilidade de controle das crises e da progressão da doença e, como consequência, a redução das sequelas das lesões. Além disso, um dos diferenciais apontados em relação às tecnologias já incorporadas ao SUS para a primeira linha, é a comodidade posológica, na qual há ganho em qualidade de vida para o paciente por ser apresentação em comprimido com uma tomada diária. A maior parte dos respondentes que mencionou ter experiência com o fingolimode não discriminou em qual linha de tratamento se deu o uso. Contudo, os participantes que informaram ter feito uso do medicamento como primeiro tratamento para a EMRR, apontaram que a indicação de uso se deu por motivos de gravidade da doença. Com relação às dificuldades com a tecnologia avaliada, os eventos adversos, apesar de serem citados, foram relacionados à facilidade de serem superados. As contribuições indicam que o cloridrato de fingolimode concorre para a efetividade no controle da doença e o aumento da qualidade de vida dos pacientes, conforme sintetizado na Figura 5.

Figura 5- Mapa temático das contribuições recebidas referentes à Consulta Pública nº 42/2025 - da esclerose múltipla remitente recorrente, de baixa a moderada atividade, em troca entre os medicamentos de primeira linha ou naïve.



Fonte: CP Nº 42/2025, Conitec.

13.3 Contribuições para o tópico evidências científicas

As contribuições nesse tópico se concentraram em destacar os resultados do estudo de Masjedi et al. (2021) (46), um ensaio clínico randomizado (ECR) conduzido ao longo de 24 meses em pacientes recém-diagnosticados com esclerose múltipla, sem especificar de forma clara se os participantes apresentavam o tipo remitente-recorrente da doença (EMRR). Além disso, os desfechos avaliados (progressão da incapacidade, lesões cerebrais e reações adversas) mostraram-se semelhantes entre o uso de Fingolimode e o de Fumarato de Dimetila. Com relação à bibliografia anexada na CP, o quadro a seguir apresenta as justificativas para a exclusão de cada referência ou indica se o texto já foi contemplado na análise realizada.

Quadro 22 Avaliação das evidências anexadas na consulta pública.

Documento	Justificativa
Masjedi et al. (2021) (46)	Excluído: trata-se de um ensaio clínico randomizado (ECR) conduzido durante 24 meses em pacientes recém-diagnosticados com esclerose múltipla, cujo objetivo foi comparar a eficácia e segurança do Fingolimode e o Fumarato de Dimetila. Contudo, o estudo não explicita claramente se os participantes apresentavam esclerose múltipla remitente-recorrente (EMRR).
Ziemssen et al. (2022)(81)	Excluído: trata-se de um estudo observacional prospectivo, não intervencional com objetivo de avaliar a eficácia e segurança do fingolimode em pacientes com esclerose múltipla remitente-recorrente (EMRR) ao longo de 5 anos de acompanhamento.
Samjoo et al. (2021) (82)	Excluído: trata-se de uma revisão sistemática com meta-análise em rede. A população estudada foi pacientes remitentes da esclerose múltipla (RMS), categoria que engloba esclerose múltipla remitente-recorrente (RRMS) e formas secundárias progressivas episódios recidivantes.

Gonzalez-Lorenzo et al., 2024) (37)	Incluída: A revisão sistemática com meta-análise em rede incluída pelo demandante e pareceristas foi categorizada como evidência indireta no contexto da avaliação GRADE, o que impactou negativamente sua qualidade global. Embora a heterogeneidade das populações incluídas tenha contribuído para essa classificação, o principal fator determinante foi a natureza indireta das comparações realizadas. Outra limitação identificada foi a ausência de informações detalhadas sobre as posologias utilizadas e o status de atividade da doença nos participantes. Ressalta-se que a população abordada neste parecer apresentava esclerose múltipla remitente-recorrente (EMRR) com atividade baixa a moderada, o que pode ter implicações na generalização dos resultados.
Cohen et al 2016 (40); Khatri et al., 2011 (39); Cree et al., 2018 (43); Hunter et al., 2020 (44); Fox et al., 2014 (45)	Excluídos: Estudos submetidos pelo demandante foram excluídos segundo os critérios previamente estabelecidos na estratégia PICOS revisada. Como critérios de inclusão, foram priorizadas revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados (ECRs), acompanhadas de meta-análise direta ou indireta. Na ausência desses tipos de estudo, foram consideradas elegíveis revisões sistemáticas sem meta-análise e ensaios clínicos randomizados de fase III. Dessa forma, estudos observacionais foram excluídos a priori, uma vez que revisões baseadas em ECRs já oferecem evidências suficientemente robustas para a estratégia de busca delineada.
Cohen et al., 2010 (38)	O ensaio clínico randomizado TRANSFORMS foi incluído nas revisões sistemáticas analisadas pelos pareceristas; contudo análises secundárias (<i>post-hoc</i>) e subgrupos específicos do estudo foram excluídos da síntese de evidências, em consonância com os critérios metodológicos predefinidos.
Hunter et al., 2020 (44)	Excluído: O estudo PREFERMS, um ensaio clínico aberto de fase IV, não foi incluído nas revisões sistemáticas nem considerado pelos pareceristas. Cabe destacar que ensaios clínicos de fase IV, por seu delineamento não cego e usualmente menos controlado, possuem menor grau de evidência quando comparados aos ensaios clínicos randomizados (ECRs) de fases I a III.
Masjedi et al. (2021) (46)	Excluído: O estudo foi excluído por não cumprir os critérios estabelecidos pela estratégia PICOS, pois avaliava pacientes com esclerose múltipla de forma ampla, sem especificidade para o subtipo esclerose múltipla remitente-recorrente (EMRR). Por fim, as demais revisões sistemáticas avaliadas pelos pareceristas, apesar de publicadas anteriormente à revisão de González et al. (2024), incluíram análises de desfechos e comparações ausentes neste estudo mais recente, contribuindo, portanto, para o enriquecimento da base de evidências utilizada na avaliação.
Singer (2013)	Excluído: comentário sobre o uso de fingolimode em pacientes com esclerose múltipla
Nikitina et al. (2024) (83)	Excluído: estudo observacional retrospectivo fundamentado na análise de relatos espontâneos de farmacovigilância registrados na base europeia EudraVigilance.
Ganhadeiro; Oliveira; Reis (2023)(84)	Excluído: trata-se de uma revisão narrativa da literatura realizada com base em estudos envolvendo pacientes com diagnóstico de Esclerose Múltipla, incluindo subgrupos específicos como indivíduos pediátricos (10-17 anos) e pacientes afro-americanos.
Ziemssen et al. (2022) (81)	Excluído: estudo observacional prospectivo, não intervencional, com objetivo de avaliar a eficácia e segurança do fingolimode em pacientes com esclerose múltipla remitente-recorrente (EMRR)
Freeman et al. (2022):(85)	Excluído: revisão narrativa da literatura que discute as evidências científicas acerca do uso precoce de terapias de alta eficácia em pacientes recém-diagnosticados com esclerose múltipla remitente-recorrente (RRMS).
Spelman et al. (2021): (86)	Excluído: estudo de coorte que analisou dados de pacientes provenientes dos registros nacionais de esclerose múltipla (EM) da Dinamarca e da Suécia.

Fonte: Elaboração própria

13.4 Contribuições para o tópico evidências econômicas

Daqueles que enviaram contribuições e anexaram evidências, somente o demandante apresentou comentários sobre a avaliação dos modelos econômicos apresentados de custo-efetividade e de impacto orçamentário. Ele argumenta que a avaliação crítica do dossiê de fingolimode submetido à Conitec, considerando os resultados determinísticos, o

fingolimode seria uma tecnologia dominada pelo fumarato de dimetila. Esta afirmativa não seria verdadeira, uma vez que, o modelo parametrizado conforme as alterações realizadas pelos pareceristas em especial, referente aos valores de perda de utilidade por surto de esclerose múltipla mostram a superioridade do fingolimode em relação ao fumarato de dimetila quanto ao desfecho de anos vida ajustados por qualidade (AVAQ).

De fato, com a parametrização corrigida com o decréscimo do valor de utilidade de 0,07 para 0,09 nas ocorrências de surto nos primeiros seis ciclos, o modelo demonstra uma ligeira penalização na eficácia do fumarato de dimetila, o que em contrapartida, gera mais vantagem no aspecto efetividade para o fingolimode (0,01 QALY). É importante registrar que, ainda com essa vantagem em favor da tecnologia demandada, o posicionamento inicial mantém-se inalterado quanto a ineficiência econômica do fingolimode frente ao fumarato de dimetila. Ao apresentar uma relação de custo-efetividade incremental superior ao limiar de R\$ 120.000,00/QALY, a tecnologia ainda seria considerada uma estratégia não custo-efetiva. Além disso, a análise de sensibilidade probabilística sustenta a estimativa que o fingolimode só poderia ser considerado custo-efetivo em menos de 50% dos casos com base sob um limiar de aceitabilidade de R\$ 120.000,00/QALY, conforme mostra a atualização da tabela 6 no relatório.

Uma vez que, a qualidade da evidência foi questionada durante a 139ª Reunião da Conitec, o que poderia comprometer a validade dos achados da avaliação econômica, o demandante optou por apresentar uma análise complementar, onde se consideraram apenas os custos de tratamento em uma análise de custo-minimização.

A análise de custo-minimização apresentada para um horizonte temporal de dois anos, incorpora o custo com a aquisição dos medicamentos, mas não estima os demais custos diretos, como os custos ambulatoriais e os custos hospitalares associados aos estados de progressão de incapacidade e aqueles relacionados ao tratamento dos surtos. Ao desconsiderar esses elementos, o modelo apresenta um contexto em que os custos são amenizados e se mostra desconectado da perspectiva do Ministério da Saúde. Mesmo assim, essa análise adicional do demandante confirma o entendimento de que, entre os medicamentos de uso oral, o fingolimode é o que apresenta o maior custo de aquisição e corrobora com os achados da análise de sensibilidade.

Ainda de acordo com o demandante, a afirmação de que o fingolimode é inferior ao fumarato de dimetila é baseada em uma parametrização incorreta do modelo econômico. Ao contrário, a nova parametrização forneceu vantagem competitiva em termos de eficácia ao fingolimode, uma vez que existe uma discreta, mas incerta superioridade na frequência de surtos nos tratamentos com fumarato de dimetila. A maior frequência média de eventos combinada com o rebaixamento da medida de utilidade para os eventos de surtos nos primeiros 6 (seis) ciclos foram as responsáveis pela ínfima superioridade do fingolimode. Considerando a parametrização original, em que o decréscimo de utilidade seria uniformemente parametrizado em 0,07, o cenário principal de comparação altera e o fingolimode se torna menos efetivo e passa a ser dominado como mostrado na tabela 6 do primeiro relatório de recomendação. Isso, por si só, revela a falta de robustez do modelo, uma vez que gera resultados diferentes com alterações em apenas um parâmetro. Diante

dessa motivada reavaliação foi possível observar ainda que, a variável que representa o desconto no escore de utilidade, que uma importante fonte de incerteza relevada agora, não foi incorporada na análise de sensibilidade do modelo.

O demandante aceita que a redução de aproximadamente 40% no market share do fumarato de dimetila ao longo de cinco anos pode ser considerada exagerada, embora quanto menos o fingolimode ocupar mercado maior será o custo incremental. O fingolimode além de ser mais custoso, não apresenta clara superioridade terapêutica em relação ao fumarato de dimetila. O ponto de divergência reside no resultado do cenário-base da análise de impacto orçamentário que mostra economia na adoção do fingolimode. Essa economia esperada pressupõe uma improvável combinação entre uma alta taxa de adoção da nova tecnologia e uma redução acentuada ($\geq 50\%$) do market share de medicamentos de primeira linha de uso injetável. Esse cenário que sugere a perda de relevância clínica dessas tecnologias mais custosas explica em grande medida o resultado de redução de custos defendido pelo demandante.

O demandante, como proposta para que sejam contornadas as discussões sobre a efetividade o fingolimode e o fumarato de dimetila, sugere uma análise alternativa, onde se consideraram apenas os custos de aquisição de medicamentos, removendo assim o impacto das evidências clínicas sobre os resultados, bem como, novos cenários de market share, na tentativa de responder as críticas dos pareceristas. Esta análise limitada aos custos de aquisição é inapropriada, uma vez que a EMRR se caracteriza por ser uma doença crônica associada a desfechos em saúde que impactam, além do componente especializado da assistência farmacêutica, outros blocos de financiamento do Sistema de Saúde. Ao invés disso, foi realizada análise complementar que incorporou o cenário de aquisição mista (50% contrato e 50% PDP) para se estimar com maior propriedade como seria afetado o orçamento com a expansão da compra de fingolimode em função de sua inclusão na primeira linha de tratamento. Esse novo cenário mostrou que ao invés de uma redução dos gastos, muito em função da obsolescência das alternativas injetáveis, haveria um aumento dos gastos, uma vez que o preço médio unitário do fingolimode (R\$ 20,23) resultante do valor médio de aquisições por meio de contrato e por PDP compensaria a redução simultânea do Market Share de tecnologias concorrentes menos e mais custosas.

14 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O fingolimode demonstrou superioridade em comparação com o acetato de glatirâmer, interferon beta-1a, interferon β -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 β -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 β -1a (22 mcg, 30 mcg ou 44 mcg). Para fingolimode versus interferon β -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). A construção de um cenário alternativo com o preço unitário de R\$ 20,23 (50% PDP) revelou que nessas condições o fingolimode passa a não ser custo-efetivo quando comparado a teriflunomida.

Na comparação com o fumarato de dimetila (120mg + 240mg), o fingolimode se mostra uma alternativa não custo-efetiva. O resultado se manteve quando foi avaliado o custo do tratamento do fingolimode incorporando o preço praticado na PDP (R\$31,75). A análise de sensibilidade probabilística demonstra que a reversão da ineficiência do fingolimode só poderia ser alcançada na minoria dos cenários alternativos (<50%) se adotado o mínimo valor unitário para o fingolimode (R\$ 8,71). A despeito do fingolimode ter se mostrado ineficiente frente ao fumarato de dimetila, a tecnologia se mostrou mais eficaz e custo-efetiva em relação aos demais comparadores no cenário base.

A análise de impacto orçamentário sugere que a incorporação do fingolimode ao preço de R\$ 8,71 gere 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 58.068.644 (cinquenta e oito milhões e sessenta e oito mil reais e seiscentos e quarenta e quatro reais). Com a aquisição de 50% do medicamento via PDP, a economia no primeiro ano é de 620 mil reais e um gasto adicional em torno de 7 milhões em cinco anos.

15 DISCUSSÃO DA CONITEC NA APRECIÇÃO FINAL

No Comitê de medicamentos, foi discutido que a estimativa de que 80% dos pacientes iniciariam tratamento com esse medicamento estaria superestimada, já que na prática clínica brasileira ainda há um decréscimo lento de uso dos interferons, enquanto glatirâmer e teriflunomida se mantêm constantes e o fumarato de dimetila apresenta tendência de crescimento. Sobre as evidências discutiu-se que comparado ao fumarato de dimetila, os resultados foram semelhantes, porém a certeza da evidência foi menor devido à amplitude dos intervalos de confiança. No âmbito econômico, destacou-se que o impacto orçamentário pode ser maior do que o estimado inicialmente, especialmente em

função da diferença entre os preços praticados via Parceria para o Desenvolvimento Produtivo (PDP) e pregão. A incorporação como primeira linha poderia gerar incertezas adicionais e o market share inicial de 12% pode estar subestimado. Além disso, considerando a aquisição com o preço atualmente negociado via PDP, torna a análise não custo efetiva. Dessa forma, o Comitê de Medicamentos manteve a recomendação inicial, desfavorável à incorporação do fingolimode como primeira linha de tratamento, tendo como principais razões as incertezas clínicas e econômicas identificadas durante a apreciação.

16 RECOMENDAÇÃO FINAL

Os membros do Comitê de Medicamentos, em sua 143ª Reunião Ordinária, realizada no dia 07/08/2025, deliberaram por maioria simples pela recomendação de não incorporar o 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.

17 REFERÊNCIAS

1. 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
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. Tratamento do surto de esclerose múltipla em hospital-dia estudo de custo-minimização [Dissertação]. [Porto Alegre]: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2007.
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, Hilgsmann 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. 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. Brasil. Ministério da Saúde. 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/cmmed/precos/capa-listas-de-precos>
28. Painel de Preços. BRASIL [Internet]. 2025 [citado 7 de janeiro de 2025]. Disponível em: <https://paineldeprescos.planejamento.gov.br/>
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 β -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, Zanghi 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. Contrato N 50/2023 [Internet]. 2025 [citado 4 de fevereiro de 2025]. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/aceso-a-informacao/licitacoes-e-contratos/contratos-dlog/dlog-2023/contrato-no-50-2023-processo-no-25000-111445-2022-69>
63. Brasil. Ministério da Saúde. Contrato N° 24/2025 [Internet]. 2025 [citado 4 de fevereiro de 2025]. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/aceso-a-informacao/licitacoes-e-contratos/contratos-dlog/dlog-2025/contrato-no-024-2025-processo-no-25000-185585-2024-35>
64. BRASIL. Banco Central do Brasil. Cotações Dólar [Internet]. 2025 [citado 18 de fevereiro de 2025]. Disponível em: <https://www.bcb.gov.br/estabilidadefinanceira/historicocotacoes>
65. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos Coordenação-Geral do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica. Solicitação de Informações para o processo de Avaliação de Tecnologia em Saúde. 2025.
66. National Institute of Health and Care Excellence (NICE). Multiple sclerosis in adults: management. London: NICE; 2022 jun p. 3. (Information for the Public).
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 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>
69. Scottish Medicines Consortium (SMC). SMC_fingolimod__gilenya__final_march_2015_amended_070415_for_website. Scotland: SMC; 2015 mar p. 11. Report No.: 1038/15.
70. 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.
71. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Canadian Drug Expert Committee Final Recommendation – Plain Language Version Fingolimod. CADTH; 2011.
72. Pharmaceutical Management Agency (PHARMAC). PHARMAC_NZ_consultation-2014-08-07. PHARMAC; 2014.
73. Pharmaceutical Management Agency (PHARMAC). PHARMAC_NZ_notification-2015-12-04-multiple-sclerosis. PHARMAC; 2016.
74. Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS). Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS) _fingolimod price. PBS; 2025.
75. 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.
76. Home | ClinicalTrials.gov [Internet]. [citado 21 de março de 2025]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/>
77. 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>
78. 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>
79. 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>
80. 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/>
81. Ziemssen T, Lang M, Schmidt S, Albrecht H, Klotz L, Haas J, et al. Long-term real-world effectiveness and safety of fingolimod over 5 years in Germany. *J Neurol*. junho de 2022;269(6):3276–85.
82. Samjoo IA, Worthington E, Drudge C, Zhao M, Cameron C, Häring DA, et al. Efficacy classification of modern therapies in multiple sclerosis. *J Comp Eff Res*. abril de 2021;10(6):495–507.
83. Nikitina V, Santi Laurini G, Montanaro N, Motola D. Safety of fingolimod in patients with relapsing remitting multiple sclerosis: A descriptive analysis of data from the EudraVigilance database. *J Neurol Sci*. agosto de 2024;463:123132.
84. Ganhadeiro FMB, Oliveira CRV, Reis BCC. O benefício do uso de fingolimode em pacientes portadores de Esclerose Múltipla. *Rev Eletrônica Acervo Méd*. 15 de abril de 2023;23(4):e12504.
85. Freeman L, Longbrake EE, Coyle PK, Hendin B, Vollmer T. High-Efficacy Therapies for Treatment-Naïve Individuals with Relapsing–Remitting Multiple Sclerosis. *CNS Drugs*. dezembro de 2022;36(12):1285–99.
86. Spelman T, Magyari M, Piehl F, Svenningsson A, Rasmussen PV, Kant M, et al. Treatment Escalation vs Immediate Initiation of Highly Effective Treatment for Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: Data From 2 Different National Strategies. *JAMA Neurol*. 1º de outubro de 2021;78(10):1197.

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] #4 #1 AND #2 AND #3	1.864 (04/02/25)
PUBMED (ADESÃO)			
((("Multiple Sclerosis"[Mesh] OR "Multiple Sclerosis, Relapsing-	65 (NR)	-	-

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"))))			
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' OR 'RR multiple sclerosis' OR 'relapsing-remittent MS' OR 'relapsing-remittent multiple sclerosis' OR 'relapsing-	1.212(04/02/2025)

		remitting MS' OR 'relapsing-remitting multiple sclerosis' OR 'remittent-relapsing MS' OR 'remittent-relapsing multiple sclerosis' OR 'remitting-relapsing MS' OR 'remitting-relapsing multiple sclerosis' OR 'RR-multiple sclerosis' OR RRMS OR 'relapsing remitting multiple sclerosis' #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' #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 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 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 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	29 (04/02/25)

		"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 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	4 (NR)	-	-

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			
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*¹, Espacenet (base de dados do Escritório Europeu de Patentes – EPO)², PatentScope (base de dados da Organização Mundial da Propriedade Intelectual – OMPI)³; INPI (Instituto Nacional de Propriedade Industrial)⁴ e Orange Book (base de dados da *Food and Drug Administration* – FDA)⁵, 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 16 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 ^(a)
PI0818161	Mistura estável compreendendo agonista de receptores de S1P, sua forma de dosagem final e seu uso	Novartis AG (CH)	09/10/2028	Formulação ^(a)
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 ^(a)

^(a)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 Inteligente¹ e INPI⁴

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)⁶, 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 patenteado, 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 nula⁷.

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)⁶.

Anexo 3 - Análise de sensibilidade entre o fingolimode e os comparadores dominados do demandante.

