



MINISTÉRIO DA SAÚDE
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA
COORDENAÇÃO DE ENSINO E PESQUISA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO
MESTRADO PROFISSIONAL EM AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

CESAR RICARDO SIMIONI CAMPELLO

VALIDAÇÃO EXTERNA DA ANÁLISE DE IMPACTO
ORÇAMENTÁRIO DO MEDICAMENTO FINGOLIMODE NO
TRATAMENTO DA ESCLEROSE MÚLTIPLA SOB A
PERSPECTIVA DO SUS

Rio de Janeiro

2022

CESAR RICARDO SIMIONI CAMPELLO

VALIDAÇÃO EXTERNA DA ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO DO
MEDICAMENTO FINGOLIMODE NO TRATAMENTO DA ESCLEROSE MÚLTIPLA
SOB A PERSPECTIVA DO SUS

Dissertação apresentada como requisito à obtenção do título de Mestre em Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS), ao Programa de Pós-Graduação do Instituto Nacional de Cardiologia, Mestrado Profissional em Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS).

Orientadoras: Prof^a. Dra^a. Márcia Pinto

Prof^a. MSc. Márcia Gisele Santos da Costa

Rio de Janeiro

2022

C193v Campello, Cesar Ricardo Simioni.

Validação externa da análise de impacto orçamentário do medicamento fingolimode no tratamento da esclerose múltipla sob a perspectiva do SUS/ Cesar Ricardo Simioni Campello. – Rio de Janeiro, 2022.

61 f.

Dissertação (Mestrado Profissional em Avaliação de Tecnologias em Saúde) Instituto Nacional de Cardiologia – INC

1. Fingolimode. 2. Impacto orçamentário. 3. Esclerose múltipla I. Título.

CESAR RICARDO SIMIONI CAMPELLO

VALIDAÇÃO EXTERNA DA ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO DO MEDICAMENTO FINGOLIMODE NO TRATAMENTO DA ESCLEROSE MÚLTIPLA SOB A PERSPECTIVA DO SUS

Dissertação apresentada como requisito à obtenção do título de Mestre em Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS), ao Programa de Pós-Graduação do Instituto Nacional de Cardiologia, Mestrado Profissional em Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS).

Aprovada em: 27/05/2022

Banca Examinadora:

Prof.^a. Dr.^a. Márcia Pinto
Orientador (a)
Instituto Nacional de Cardiologia

Prof.^a Ms. Márcia Gisele Santos da Costa
Co-orientador (a)
Instituto Nacional de Cardiologia

Prof.^a. Dr.^a. Marisa da Silva Santos
Membro interno
Instituto Nacional de Cardiologia

Prof.^a. Dr.^a. Milene Rangel da Costa
Membro externo
Universidade Federal do Rio de Janeiro

Prof. Dr. Ivan Ricardo Zimmermann
Membro externo
Universidade de Brasília

Prof. Dr. Ricardo Ribeiro Alves Fernandes
Membro interno (suplente)
Instituto Nacional de Cardiologia

Prof. Dr. Carlos Alberto da Silva Magliano
Membro externo (suplente)
Instituto Nacional de Cardiologia

AGRADECIMENTOS

Agradeço à minha grande amiga Bernardete que sempre me ajudou com o trabalho braçal e muitas vezes intelectual ao longo de todas as etapas do trabalho.

Não posso deixar de lembrar minha família que teve a paciência durante esses anos das horas de estudo e pesquisa, a qual todos puderam participar e aprender sobre a avaliação em tecnologias de saúde, especialmente minhas filhas que foram as alunas mais dedicadas em aprender.

Não posso deixar de agradecer às Profas. Márcia Pinto e Márcia Gisele que tiveram toda a paciência em me ajudar a concluir cada etapa desse trabalho. Mesmo durante a pandemia estivemos juntos, discutindo propostas para melhorar a dissertação. Um agradecimento eterno à vocês duas.

Um beijo enorme para você, minha esposa, que sempre acreditou em mim e esteve ao meu lado nesses 22 anos que estamos juntos, e me desculpe pela minha ausência em muitos momentos em que precisei me concentrar para conduzir o trabalho, mas sei que a sua força em manter unida a nossa família em qualquer circunstância que fosse, fez toda a diferença para me manter tranquilo e confiante em terminar o trabalho. Amo você de todo o meu coração.

Deixo a mensagem de que é possível realizarmos nossos sonhos, não importando o tamanho deles e o quanto demore em ser concluído. Basta apenas esforço, dedicação e principalmente pessoas que acreditem como você que tudo é possível.

RESUMO

Introdução: O tratamento da esclerose múltipla contempla diferentes tipos de medicamentos que tem como objetivo controlar a atividade autoimune responsável pelo quadro clínico. O fingolimode foi a primeira opção via oral de tratamento incorporada ao SUS. Desde sua incorporação, em 2017, vários outros medicamentos foram acrescentados e modificadas as suas linhas de prescrição nos protocolos clínicos de diretrizes terapêuticas.

Objetivos: Realizar a validação externa da análise do impacto orçamentário do medicamento Fingolimode, após a sua incorporação pelo SUS, comparando os gastos reais oriundos de sua incorporação para o tratamento da esclerose múltipla remittente recorrente com as estimativas apresentadas no relatório 257 da CONITEC de 2017.

Método: Levantamento da população alvo validada por demanda aferida por meio da dispensação dos medicamentos no SUS de pacientes portadores de esclerose múltipla, validação dos custos unitários dos medicamentos por meio das compras realizadas pelo Departamento de Logística do Ministério da Saúde, estimativa do *market share* pela prescrição dos medicamentos utilizados no horizonte temporal definido, estimativa dos custos diretos relacionados à administração e monitoramento dos medicamentos e comparação dos valores calculados com o valor total publicado no relatório 257 da CONITEC 2017.

Resultados: Foram identificadas divergências entre os dados coletados de vida real com relação a população definida do estudo, o valor de compra dos medicamentos pelo Departamento de Logística em Saúde do Ministério da Saúde e principalmente no *market share* que apresentou divergências importantes em todos os medicamentos utilizados para o tratamento da esclerose múltipla. O impacto orçamentário calculado na validação para o horizonte temporal de quatro anos do estudo foi de R\$ 851.495.043,00.

Conclusões: A validação da análise do impacto orçamentário ressalta a importância da utilização de dados que sejam os mais próximos da realidade da condição em questão, e a avaliação de aspectos como variação de preços e inserção de novos medicamentos ao mercado, o que por sua vez trará menor discrepância e maior previsibilidade dos dados publicados. A análise resultou em uma economia de R\$ -532.435.571,00 em relação ao estimado no relatório de incorporação

Palavras-chave: Fingolimode; Impacto orçamentário; Validação; Esclerose múltipla

ABSTRACT

Introduction: The treatment of multiple sclerosis includes different types of drugs that aim to control the autoimmune activity responsible for the clinical condition. Fingolimod was the first oral treatment option incorporated in SUS. Since its incorporation in 2017, several other drugs have been added and modified to their prescription lines in clinical protocols of therapeutic guidelines.

Objectives: To carry out the external validation of the budget impact analysis of the drug Fingolimod, after its incorporation by the SUS, comparing the actual expenses arising from its incorporation for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis with the estimates presented in the CONITEC 2017 report 257 for incorporation of the drug.

Method: Survey of the target population validated by demand measured through the dispensing of medicines in the SUS of patients with multiple sclerosis, validation of unit costs of medicines through purchases made by the Department of Health Logistics of the Ministry of Health, estimation of the market share by the prescription of medicines used in the defined time horizon, estimation of direct costs related to the administration and monitoring of medicines and comparison of the calculated values with the total value published in the CONITEC 2017 report 257.

Results: Differences were identified between the data collected from real life in relation to the defined population of the study, the purchase price of medicines by the Department of Health Logistics of the Ministry of Health and especially in the market share that showed important differences in all medicines used for the treatment of multiple sclerosis. The budget impact calculated in the validation for the four-year time horizon of the study was BRL 851,495,043.00.

Conclusions: The validation of the budget impact analysis highlights the importance of using data that are closest to the reality of the condition in question, and the evaluation of aspects such as price variation and insertion of new drugs on the market, which in turn will bring less discrepancy and greater predictability of published data. The analysis resulted in savings of BRL -532,435,571.00 in relation to what was estimated in the incorporation report

Keywords: Fingolimod; Budget impact; Validation; Multiple sclerosis

LISTA DAS ILUSTRAÇÕES

Quadro 1 - Cálculo do custo de administração e monitoramento (PCDT,2015) – Fingolimode.....	44
--	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – População de estudo estimada no relatório de incorporação do fingolimode apresentado à CONITEC em 2017.....	37
Tabela 2 – Cálculo da população alvo do estudo de validação do impacto orçamentário do fingolimode, sob a perspectiva do SUS – 2017 a 2020	38
Tabela 3 – <i>Market Share (em %)</i> da validação externa em comparação com relatório de incorporação.....	40
Tabela 4 – <i>Market Share (%)</i> fingolimode x natalizumabe.....	41
Tabela 5 – Cálculo do custo direto total de cada medicamento – SUS, 2017 a 2020.....	42
Tabela 6 – Custos de administração e de monitoramento dos medicamentos utilizados no tratamento da EMRR.....	44
Tabela 7 – Resultado da validação externa ex-post do impacto orçamentário do medicamento fingolimode.....	45

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIO	Análise de Impacto Orçamentário
ATS	Avaliação de Tecnologias em Saúde
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BPS	Banco de Preços em Saúde
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS
CMED	Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos
CRD	<i>Center for Reviews and Dissemination</i>
DATASUS	Departamento de Informática do SUS
DLOG	Departamento de Logística em Saúde
EDSS	<i>Expanded Disability Status Scale</i>
EM	Esclerose Múltipla
EMRR	Esclerose Múltipla Remitente Recorrente
FIEM	Federação Internacional de Esclerose Múltipla
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
INC	Instituto Nacional de Cardiologia
ISPOR	<i>International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research</i>
MS	Ministério da Saúde
OMS	Organização Mundial da Saúde
PCDT	Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas
SIASUS	Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS
SIHSUS	Sistema de Informações Hospitalares do SUS

SIGTAP Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, medicamentos e OPM do SUS

SUS Sistema Único de Saúde

TSH *Thyroid Stimulating Hormone*

TGO Transaminase Glutâmico Oxalacética

TGP Transaminase Glutâmico Pirúvica

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	14
2. TECNOLOGIAS PARA O TRATAMENTO DA ESCLEROSE MÚLTIPLA	18
2.1 Tecnologia analisada: Fingolimode	18
2.2 Disponibilidades de medicamentos no SUS para o tratamento da esclerose múltipla	20
3. MARCO TEÓRICO E METODOLÓGICO DA PESQUISA: ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO E AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE	25
3.1 Análise de Impacto Orçamentário	26
3.2 Validação de uma AIO	30
3.2.1 Validade externa	31
4. OBJETIVO	33
4.1 Objetivo Geral	33
4.2 Objetivos Específicos	33
5. MÉTODOS	34
5.1 Validação da população-alvo	34
5.2 Participações de mercado (market share)	35
5.3 Custo direto da administração e monitoramento	35
5.3.1 Custos com medicamentos	35
5.3.2 Custos com administração e monitoramento	36
5.4 Horizonte Temporal	37
5.5 Perspectiva	37
5.6 Cálculos do Impacto Orçamentário	37

6. RESULTADOS	38
6.1 População	38
6.2 Participação de mercado dos medicamentos analisados (market share)	41
6.3 Custo direto anual dos medicamentos disponibilizados pelo SUS e utilizados na validação da análise de impacto orçamentário do fingolimode	42
6.4 Cálculo dos custos diretos com a administração e monitoramento dos medicamentos	44
6.5 Validação externa da análise de impacto orçamentário do fingolimode sob a perspectiva do SUS, apresentada em 2017	46
7. DISCUSSÃO	47
8. CONCLUSÃO	52
REFERÊNCIAS	59
APÊNDICES	60
Apêndice a – diferença de custos de tratamento anual dos medicamentos disponíveis no sus em relação ao fingolimode (r\$)	60

1. INTRODUÇÃO

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS) a Esclerose Múltipla (EM) é a doença neurológica desmielinizante de caráter inflamatório e neurodegenerativo mais comum do sistema nervoso central, afetando 2,5 milhões de pessoas no mundo (1).

A Federação Internacional de Esclerose Múltipla (FIEM, 2013) estimou uma prevalência global da EM de 33 casos /100.000 habitantes, em 2013. O número estimado de pessoas com a doença nesse período foi de 2,3 milhões. (2).

A prevalência da EM foi estratificada em três grupos (3) conforme sua latitude: parte norte da Europa e norte da América com variação maior que 30 casos/100.000 habitantes, sudeste da Europa e Estados Unidos com média entre 5-30 casos/100.000 habitantes, e América do Sul com a variação mais baixa sendo menor que 5 casos/100.000 habitantes.

No Brasil, por ser um país continental em que há uma mistura de raças, mas com predomínio de algumas conforme a região de origem, a situação de regionalidade também se observa. Além disso as regiões Sudeste e Sul apresentam o maior número de pacientes diagnosticados com EM (4), o que pode ser um reflexo das diferenças na capacidade de diagnóstico no país.

Estudos realizados no estado de São Paulo (5) mostraram uma prevalência de 15 casos /100.000 habitantes, enquanto em estados do Nordeste, como Pernambuco, a prevalência registrada é de 1,26 casos/100.000 habitantes (6,7). Um estudo de Santa Maria – Rio Grande do Sul mostrou uma prevalência de 27,2 casos/100.000 (8). Em face da diversidade da rede pública nas diferentes regiões do país esses dados de prevalência apresentados na literatura podem não refletir a realidade da população local.

O diagnóstico da EM é baseado nos critérios clínicos e na avaliação neurológica considerando os testes relacionados ao sistema nervoso central. O estudo com exames de imagem como a ressonância magnética permite a detecção

precoce das lesões cerebrais, assim como permite compreender o prognóstico da doença e a resposta às terapêuticas empregadas.

Para a confirmação diagnóstica da EM (9) são considerados os critérios de MacDonald que incluem dados clínicos, exames de imagem, análise do líquido cefalorraquidiano coletado pela punção lombar, e os estudos de potenciais evocados. Com esses dados permite-se avaliar a disseminação no espaço e tempo por meio da identificação das lesões cerebrais e o aparecimento de novas, no mesmo sítio ou em locais diferentes.

O curso clínico da doença é variável e imprevisível distinguindo-se duas formas distintas: i) a primeira, mais comum, é a forma remitente recorrente (EMRR), diagnosticada em 85% dos pacientes. Os sintomas neurológicos se apresentam de forma transitória e os surtos se manifestam de forma imprevisível quanto ao momento e característica de apresentação; e ii) na segunda forma, os sintomas já instalados se intensificam, não havendo remissão, e se manifestando principalmente na parte motora (10).

O tratamento da EM apresentou mudanças substanciais ao longo dos últimos vinte anos com o aumento na quantidade de medicamentos disponíveis, especialmente os medicamentos que alteram o curso natural da doença, que são conhecidos como terapia modificadora de doença (10). Seu principal efeito consiste em reduzir a frequência e a gravidade dos surtos, assim como o desenvolvimento de novas lesões cerebrais e diminuir a velocidade de evolução para a incapacidade física. A incapacidade física é avaliada, desde 1983, pela *Expanded Disability Status Scale* (EDSS) que inclui todos os sistemas funcionais que podem ser acometidos na EM refletindo o quadro clínico em um número (10). A escala pode ser utilizada no acompanhamento em longo prazo desses pacientes havendo pouca diferença entre os observadores.

As diversas opções de medicamentos foram divididas em 1ª e 2ª gerações, sendo a principal diferença entre elas a disponibilização dos medicamentos por via oral como o Fingolimode (11). A maior disponibilização de medicamentos para o tratamento das formas de EM especialmente a forma remitente recorrente trouxe um aumento na carga econômica da doença. Estudos americanos mostram que os

custos dos medicamentos no controle da EM apresentaram um crescimento 5 a 7 vezes maior que a prescrição de medicamentos de classe biológica similar (11).

O tratamento para EM envolve abordagens sobre o estilo de vida, nutrição, atividade física, aspectos emocionais e o uso de medicamentos imunomoduladores (medicamentos modificadores de doenças) (10). Sua função basicamente consiste em atuar sobre o sistema imune diminuindo o número de células de defesa, amenizando a reação inflamatória sobre a mielina que envolve os neurônios. Clinicamente promovem a diminuição da ocorrência dos surtos, retardam a progressão da EM e previnem recaídas (11).

Mesmo com tratamentos adequados muitos pacientes ainda podem desenvolver surtos com apresentações clínicas variadas quanto à gravidade. O surto refere-se a um evento desmielinizante inflamatório agudo no sistema nervoso central (SNC), observado ou relatado pelo paciente com duração de pelo menos 24 horas e com ausência de febre ou infecção. Cada surto é diagnosticado pelo surgimento de um novo sintoma neurológico ou a piora significativa de um sintoma prévio com intervalo mínimo de 30 dias entre um surto novo e o prévio (12).

O quadro clínico tem apresentação variável podendo ter um único sintoma ou mais de um associado. Muitos pacientes se recuperam sem sequelas e a resposta clínica ao tratamento é individual. Deve-se sempre considerar a presença de outros sinais clínicos associados que podem provocar confusão diagnóstica com a presença dos surtos (12).

As manifestações clínicas podem ser desde um quadro leve, moderado ou até a forma grave, e os tratamentos para cada condição são diferentes, com medicamentos de custos diferenciados. Os surtos leves não interferem nas atividades dos pacientes, diferente das formas moderada e grave que apresentam sintomas neurológicos que requerem intervenção medicamentosa e hospitalização (12).

O fingolimode é o primeiro medicamento oral incorporado para o tratamento e controle dos casos de esclerose múltipla na forma remitente recorrente. Tendo em vista que o Ministério da Saúde (MS) não realiza nenhum processo de validação das análises de impacto orçamentário após o processo de incorporação, é importante

avaliar a robustez dessas análises de impacto orçamentário de forma a contribuir para o aperfeiçoamento destas.

O objetivo do presente estudo consiste em validar a análise de impacto orçamentário do processo de incorporação do medicamento fingolimode no SUS com os dados de vida real, pós incorporação.

2. TECNOLOGIAS PARA O TRATAMENTO DA ESCLEROSE MÚLTIPLA

2.1 Tecnologia analisada: Fingolimode

O medicamento fingolimode pertence ao grupo dos imunossuppressores de caráter modificador da doença. A principal ação do medicamento consiste em reter dentro dos linfonodos determinados subgrupos de linfócitos diminuindo a resposta autoimune dessas células. Inicialmente o medicamento atua como agonista do receptor S1P, tornando-se um antagonista funcional muito potente, por atuar internalizando o receptor S1P das células T nos linfonodos. Como resposta, os linfócitos não mais respondem ao efeito gradiente do S1P permanecendo sequestrado dentro dos linfonodos (13).

O fingolimode está disponível na apresentação de cápsula contendo 0,5mg do princípio ativo.

A posologia do medicamento é feita na dose diária de 0,5 mg, por via oral, em uso contínuo, não devendo essa dose ser excedida devido ao maior risco de efeitos colaterais. Seu uso deve ser descontinuado na primeira administração caso sejam indicadas alterações na frequência cardíaca e no eletrocardiograma. O tratamento com o medicamento é reavaliado na vigência de surtos repetidos e de eventuais efeitos colaterais (13).

Foram desenvolvidos estudos de segurança para o medicamento tanto a curto quanto em longo prazo (14,15). Esses estudos mostraram a ação do medicamento sobre o sistema cardiovascular podendo desencadear bloqueios atrioventriculares de 1º grau (mais frequente) ou de 2º grau, tipo Wenckback. Normalmente são transitórios e assintomáticos, mas merecem acompanhamento durante a primeira dose do medicamento. A maioria dos eventos que foram estudados apresentou gravidade leve ou moderada, sendo a maior parte solucionada espontaneamente.

Outros sintomas também são relatados como alterações de pressão arterial, alterações de enzimas hepáticas, edema macular reversível, infecções leves de vias aéreas superiores e inferiores e aumento na resistência das vias aéreas. Também se preconizou a utilização na dose de 1,25 mg, porém houve maior incidência de

efeitos colaterais como encefalite herpética e casos publicados de carcinoma de pele (14,15,16).

Antes de iniciar o tratamento deve ser solicitada a contagem de leucócitos (hemograma), assim como após dois meses de término do tratamento. Devido ao risco descrito na literatura de leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP) (16), e nos casos de presença de sintomas clínicos ou com resultado de ressonância magnética sugestivo da condição patológica deve-se adiar sua administração até que o diagnóstico possa ser excluído. Para isso, um exame de ressonância magnética é realizado na primeira avaliação (16).

Também é recomendada a solicitação das enzimas hepáticas transaminases (TGO/TGP) e as dosagens de bilirrubinas. Na presença de disfunção hepática é recomendado repetir as dosagens (16).

Uma avaliação oftalmológica prévia deve ser solicitada devido ao risco de edema macular. Na evolução do uso do medicamento os pacientes podem relatar a presença de distúrbios visuais para o que se recomenda a realização de novas consultas especializadas (16).

Esses pacientes apresentam-se clinicamente com visão turva ou acuidade visual reduzida, e alguns casos assintomáticos detectados em exames de rotina. A manifestação dos sintomas costuma ocorrer entre 3-4 meses de início da terapia. Geralmente o tratamento é feito pela descontinuação do medicamento havendo melhora espontânea dos sintomas (15,16).

Realiza-se o eletrocardiograma de repouso em duas ocasiões. Uma antes da administração do medicamento, e outra seis horas após o término da administração. A primeira administração do medicamento é feita sob supervisão médica em unidade hospitalar que ofereça suporte em atendimento de complicações cardiovasculares. É realizada a aferição de pressão arterial e frequência cardíaca a cada hora durante o período de 6 horas. Caso o paciente desenvolva os sintomas de arritmias cardíacas deve-se considerar uma observação semelhante na segunda dose (15,16).

Os efeitos colaterais mais comuns descritos na literatura são as bradiarritmias na primeira dose, podendo desencadear bloqueios átrio-ventriculares. Os bloqueios

são assintomáticos, transitórios, com uma duração inferior a 24 horas, não necessitando de tratamento (15,16).

Os quadros infecciosos também são relatados variando desde formas leves até quadros graves. Em caso de inclusão de complicações infecciosas para estudo do medicamento fingolimode somente as formas de infecção grave são consideradas (16).

Outros eventos adversos menores também são descritos, mas não interferem nos custos a serem avaliados, pois estão incluídos nas avaliações de monitoramento dos pacientes após a incorporação. Podemos citar as alterações pressóricas com o desenvolvimento de hipertensão arterial (6,5%), e as alterações na função hepática (1,8 % a 8%) (16).

Espera-se uma melhora sintomática observada pela diminuição da frequência e da gravidade dos surtos, assim como pela redução do número de internações hospitalares. O medicamento deverá ser suspenso em caso de falha terapêutica, ou seja, dois ou mais surtos em doze meses (12), com sintomas de caráter moderado a grave ou mudança na evolução da EDSS (12) em um ponto e presença de progressão significativa da lesão cerebral.

2.2 Disponibilidades de medicamentos no SUS para o tratamento da esclerose múltipla.

Os medicamentos acetato de glatirâmer e as betainterferonas, administrados por via subcutânea ou intramuscular são considerados igualmente eficazes no controle dos surtos e foram apresentados como medicamentos de primeira escolha (1), sendo a escolha determinada pela via de administração e os efeitos adversos relacionados.

O medicamento betainterferona é considerado o fármaco de referência no tratamento da esclerose múltipla. O tratamento tem como objetivo reduzir a atividade da doença controlando sua progressão, reduzir a atrofia cerebral e diminuir a taxa de recorrências (17). As comparações entre as diferentes betainterferonas com doses variadas e por via subcutânea, não mostraram diferenças nos desfechos relacionados à gravidade da doença (18).

O uso do medicamento acetato de glatirâmer na dose de 20 mg/ml tem mostrado importante eficácia no controle dos sintomas (18). Além dessa propriedade, os estudos demonstram considerável nível de segurança no que se refere aos eventos adversos relacionados ao uso contínuo, assim como os efeitos observados após a aplicação (18). Em dezembro de 2018, foi incorporado a dose de 40 mg/ml(19).

No caso de não resposta a esses medicamentos (betainterferonas - alfa, beta ou gama, e o acetato de glatirâmer) está indicando o uso do natalizumabe tendo sido aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) em 2008 e incorporado no Sistema Único de Saúde (SUS) em 2012 (20).

O medicamento fingolimode foi incorporado em 2014 conforme relatório apresentado à CONITEC (21). No Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de 2015, o medicamento foi recomendado para o tratamento da EMRR, em pacientes com surtos incapacitantes sem contra indicação após o uso das betainterferonas e do acetato de glatirâmer, e nos pacientes que tenham contra indicação ao uso do natalizumabe. A principal argumentação da literatura para não o considerar como opção para os medicamentos de primeira linha se deve ao fato do fingolimode não ter sido comparado com os medicamentos da primeira linha de prescrição (15), e as potenciais complicações cardiovasculares relacionadas com a administração da primeira dose.

O paciente que iniciou o tratamento para EMRR com os medicamentos de 1º linha (acetato de glatirâmer ou betainterferonas), que venham a manifestar sintomas de intolerância e reações adversas aos medicamentos ou a falta de adesão ao tratamento tem como opção o medicamento natalizumabe (20,21,22).

Recomenda-se a prescrição do medicamento natalizumabe 300 mg (por via intravenosa, 1 vez ao mês) na falha terapêutica dos medicamentos de primeira escolha anteriormente prescritos. Trata-se de um anticorpo monoclonal que tem como propósito reduzir as lesões cerebrais ativas promovendo clinicamente efeito de redução nos surtos, número de hospitalizações, taxa de progressão dos déficits motores e cognitivos (23).

Em 2017, a CONITEC (22) incorporou o Fingolimode como 1º opção após falha dos medicamentos de 1º linha de tratamento (antes do uso do natalizumabe). Levou-se em consideração na decisão a disponibilidade de um medicamento genérico e questões relacionados a maior adesão ao uso do medicamento, modificando a orientação apresentada no PCDT de 2015.

O acesso à terapia adequada tem no custo dos medicamentos o fator limitante. Os custos dos medicamentos representavam, em 2006 (24,25), 34% dos custos totais, com aumento desse percentual na última década para 75% dos custos totais envolvidos no tratamento global da doença. Observa-se um impacto substancial nos sistemas de saúde que disponibilizam o tratamento para EM (25).

Em 2018, o Ministério da Saúde publicou um novo protocolo no tratamento da esclerose múltipla (26). Nesse protocolo foram incorporados os medicamentos teriflunomida (27) e o fumarato de dimetila (28) para o tratamento da EMRR.

A teriflunomida (27) é um medicamento via oral prescrito na dose de 14 mg uma vez ao dia, funcionando como agente imunomodulador e antiinflamatório. Foi apresentado um estudo de efetividade por comparação direta com a betainterferona 1a sendo essa uma das opções de prescrição de 1ª linha (28). Os resultados do estudo não mostraram diferenças entre os desfechos primários (tempo até a falha do tratamento) e os desfechos secundários (surto, escala de fadiga e satisfação com o tratamento). Foi apresentada maior satisfação global com o tratamento da teriflunomida. Nos aspectos de segurança e efetividade não houve diferença entre os grupos do estudo (27).

O PCDT de 2018 (26) seguiu as recomendações da CONITEC nesse relatório incorporando a teriflunomida como opção de primeira linha de prescrição levando em conta a escolha pelo medicamento devido à via de administração, intervalo ou perfil de eventos adversos.

Já o medicamento fumarato de dimetila (28) teve sua incorporação apreciada pela CONITEC em 2017. Trata-se de uma opção via oral sendo prescrito inicialmente, na dose de uma cápsula de 120 mg duas vezes ao dia. Após sete dias, a dose deve ser aumentada para 240 mg, duas vezes ao dia. Foi apresentada meta-análise de comparação indireta dentre quinze opções de tratamento disponíveis para a esclerose múltipla (29). O estudo mostrou superioridade do fumarato de dimetila a

partir da estimativa de efeito no desfecho recorrência em 24 meses em relação aos tratamentos recomendados como primeira opção de prescrição: betainterferona e acetato de glatirâmer. Já em relação ao fingolimode e ao natalizumabe o desempenho foi inferior (30).

O PCDT de 2018 (26) considerou como primeira linha de prescrição os medicamentos betainterferonas, glatirâmer ou teriflunomida. Os medicamentos de segunda linha seriam prescritos nos casos de intolerância, reações adversas ou falta de adesão aos medicamentos de primeira linha sendo realizada a troca entre eles ou por fumarato de dimetila. Na condição de falha terapêutica ou resposta subótima a troca além de ser realizada entre eles pode ser feita com o medicamento fingolimode.

A opção de terceira linha fica para o medicamento fingolimode caso não tenha sido utilizado como segunda opção. Por fim, no caso de falha de qualquer outro medicamento ou contra indicação ao fingolimode preconiza-se o uso do natalizumabe.

Em 2019, o Ministério de Saúde apresentou outro PCDT para o tratamento da esclerose múltipla (31). Não houve modificações na forma de prescrição dos medicamentos. Foi apresentado somente a não recomendação pela CONITEC do medicamento alentuzumabe.

No ano de 2020, a CONITEC apresentou relatório com as recomendações de prescrição dos medicamentos no tratamento da EM, levando em conta somente três linhas de prescrição (32). Foram apresentadas as seguintes linhas de tratamento.

1° linha: Betainterferonas, acetato de glatirâmer ou teriflunomida ou fumarato de dimetila

2° linha: Fingolimode em substituição no caso de falha a qualquer dos medicamentos acima prescritos.

3° linha: Natalizumabe, sendo que sua prescrição pode ser considerada em primeira linha no caso de alta atividade de doença e sem que tenha sido feito qualquer outro tipo de tratamento com os medicamentos apresentados. Após controle seguir com a sequência apresentada.

3. MARCO TEÓRICO E METODOLÓGICO DA PESQUISA: ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO E AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

A Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) é um processo de investigação das consequências clínicas, econômicas e sociais da utilização das tecnologias em saúde (33). São consideradas nessas avaliações as dimensões de segurança, acurácia, eficácia, efetividade, custos, custo-efetividade e os aspectos de equidade, éticos, culturais e ambientais envolvidos na sua utilização. (34).

No Brasil, as atividades de ATS foram iniciadas na década de 80 (35). Entretanto, somente em 2011 com a Lei nº 12.401 (36) é que a ATS se tornou indispensável na tomada de decisão para incorporação de tecnologias em saúde no SUS. Na mesma época, foi criada a CONITEC. Os estudos de ATS seriam realizados para subsidiar à CONITEC e assessorar o MS nos processos de tomada de decisão sobre a incorporação ou não de tecnologias em saúde no setor público (37).

O processo de decisão para incorporação de uma tecnologia em saúde é diferente entre as agências de ATS. São considerados como diferenças, o tempo decorrido para emissão de parecer favorável ou não à incorporação e o acesso dos pacientes à tecnologia, ou valor de reembolso. (38).

Em países com sistemas públicos de saúde, a ATS é utilizada para garantir a sustentabilidade do sistema. Países como Austrália, Canadá e Reino Unido já utilizam esse modelo desde a década de 80. As decisões em saúde são baseadas nas melhores evidências científicas e na avaliação de um custo aceitável para o país (38).

As conclusões extraídas das avaliações econômicas para o contexto decisório local requerem uma análise crítica do método utilizado, bem como a identificação dos fatores determinantes, para generalização dos resultados.

Dentro do escopo da ATS, a realização de avaliação econômica configura-se como uma ferramenta para apoiar a tomada de decisão, ao incorporar os custos e as consequências de uma intervenção assim como as escolhas para a utilização dos recursos. Estas avaliações econômicas podem ser completas ou parciais (39).

Na avaliação econômica parcial, segundo o Ministério da Saúde (34), a descrição ou a análise dos custos pode conter informações sobre o desempenho de uma determinada tecnologia; no entanto, não há comparação dos custos e das consequências para a saúde entre duas ou mais alternativas.

As análises de impacto orçamentário representam um desses estudos econômicos (40). Uma avaliação econômica completa considera os dados de efetividade e dos custos de duas ou mais intervenções que são comparadas entre si. Três são os estudos de avaliações econômicas completas: custo-efetividade, custo utilidade e custo-benefício (41).

3.1 Análise de Impacto Orçamentário

A análise de impacto orçamentário (AIO) pode ser definida com a avaliação das consequências financeiras advindas da adoção de uma nova tecnologia em saúde, dentro de um cenário qualquer e com presença de recursos limitados (40,41).

A AIO estima as mudanças esperadas nas despesas de um sistema de saúde após a adoção de uma nova intervenção (42). Mesmo que a tecnologia em saúde a ser adotada seja custo efetiva, o tomador de decisão precisa considerar os recursos necessários para sua incorporação. Dentro desse contexto, o impacto orçamentário é mais uma ferramenta de suporte para a incorporação de uma nova tecnologia. (43).

Nos estudos de impacto orçamentário são definidos alguns elementos como: o gasto atual com uma determinada doença, a fração de indivíduos elegíveis para o uso da tecnologia em saúde e os custos diretos da nova intervenção (43,44).

Segundo as recomendações da *International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* (ISPOR) (44), o desenho do estudo de uma AIO consiste na construção de um cenário de referência que representa o contexto epidemiológico atual da doença em questão, incluindo as estimativas do tamanho da população de interesse e os recursos utilizados; e o cenário alternativo que representa os efeitos da nova intervenção no custo e manejo da doença.

Basicamente, o impacto orçamentário de uma doença consiste em multiplicar o número de indivíduos doentes com indicação de tratamento pelos custos dos tratamentos que estão sendo avaliados (45). A diferença de custo entre os cenários corresponde ao impacto orçamentário incremental.

As informações sobre a população de interesse e os custos são organizadas em estratégias de modelagem que podem ser estáticas ou dinâmicas, sendo que a escolha de qual utilizar irá depender do grau de precisão que se pretende obter dentro das condições do mercado, da complexidade da doença e da intervenção em análise (42,43).

Dentro do contexto brasileiro, entende-se que a AIO consiste nos seguintes elementos básicos para sua elaboração: a doença em questão, o novo tratamento em avaliação, a perspectiva da análise, o horizonte temporal em anos e os cenários de comparação (41,42,43).

Dentro da perspectiva de análise entende-se o gestor do orçamento como o principal interessado, seja de um determinado estabelecimento de saúde ou de um sistema de saúde regional ou nacional. No Brasil, no setor público, os grandes interessados são os gestores do SUS (45).

Na avaliação do horizonte temporal, o período recomendado é de três a cinco anos de análise, com as estimativas de impacto relatadas a cada ano. A preferência pela escolha do tempo recai na expectativa de difusão da tecnologia após sua implementação (45).

A construção dos cenários deve se basear nas condições do mercado (42), sendo cada um deles composto de diferentes proporções de uso dentre as diferentes opções terapêuticas, termo conhecido como *market share*.

Devem ser escolhidas as opções terapêuticas utilizadas com o percentual de mercado ocupado por cada uma delas utilizando como preferência fontes oficiais (45). Em virtude da escassez destas informações no contexto brasileiro para determinadas tecnologias, uma opção de coleta desses dados poderia ser feita por meio de um painel de especialistas que consiste na avaliação por um grupo de

profissionais que tratam a condição do estudo através da sua preferência pela utilização da tecnologia (45)

Espera-se que haja, com o tempo, a modificação no volume de prescrição das tecnologias em saúde devido às mudanças que ocorrem pela aprovação de novos medicamentos, e a desincorporação com a entrada de substitutos ou de novos que são acrescentados aos protocolos clínicos. Um fator importante está na incorporação de formulações genéricas que permitem que haja maior disponibilidade do medicamento e com isso o aumento na sua prescrição. (44)

O grupo de tecnologias em saúde a ser incluído no impacto orçamentário deve envolver somente aqueles que tenham seus consumos modificados devido a incorporação de um novo, ao longo do horizonte temporal estudado (41,42). Espera-se que com um novo medicamento disponível sua utilização aumente com o tempo substituindo os medicamentos antigos, principalmente devido à sua maior efetividade.

As intervenções com as respectivas participações no mercado devem ser citadas em ambos os cenários. É importante considerar a velocidade de difusão e a incorporação da nova tecnologia, pois seu efeito pode ter impacto na avaliação da AIO. Muitas variáveis devem ser consideradas como: a disponibilidade de equipamento, treinamento, capacitação de pessoal, o sistema em si e os hábitos dos médicos e pacientes (43).

A estimativa da população é baseada nos seguintes métodos:

a) Método epidemiológico: envolve o estudo de dados oficiais disponíveis atualizados e precisos. Define-se o território de interesse, a população residente e o percentual da população que corresponde à faixa etária de interesse. Após essa avaliação, aplica-se a melhor estimativa da prevalência (ou incidência) para aquele território a fim de se obter o número esperado de indivíduos portadores (ou com episódios) do problema de saúde em estudo. O cálculo do tamanho da população por método epidemiológico pressupõe um acesso ideal ao sistema de saúde, muitas vezes limitado por questões regionais ou de vulnerabilidade das populações alvo (41,42).

b) Método da demanda aferida: é utilizado nos casos em que o gestor dispõe de algum tipo de medida da população de interesse, sendo desnecessário o uso de estimativas por métodos epidemiológicos ou por dados populacionais. É considerada a contagem de pacientes cadastrados, o uso de uma séria histórica em tempo determinado, entre outros (41,42).

Na estimativa da população, há outros fatores que influenciam nos métodos mencionados anteriormente, como a demanda reprimida representada pelos casos em que a população estudada tem indicação para o tratamento, mas devido à restrição orçamentária ou priorização de outros grupos por melhor relação custo-efetividade, tem o acesso à tecnologia negado.

É um consenso entre as diferentes diretrizes que a perspectiva de uma AIO seja feita por aqueles que sejam detentores diretos do orçamento, especialmente por serem esses estudos estritamente financeiros. No caso do Brasil em estudos do SUS, o pagador refere-se ao Ministério da Saúde, Secretarias Estaduais, Municipais ou Hospitais (42).

Usa-se o termo *off label* quando um determinado medicamento ou tecnologias de saúde é utilizado diferente do aprovado em bula ou ao uso de produto não registrado no órgão regulatório de vigilância sanitária no País, que, no Brasil, é a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) (42,43). Ademais, o uso das tecnologias *off-label* pode também influenciar nas estimativas, pois os protocolos que são organizados para o tratamento de determinadas patologias seguem as recomendações embasadas nas melhores evidências disponíveis. O uso *off-label* parece embasar condições não existentes na literatura para sua utilização, entretanto seu uso se justifica quando houve estudos mostrando vantagens em eficácia e segurança ou custo-efetividade sobre as alternativas existentes. O MS considera a prescrição *off-label* e a demanda forçada nas diretrizes dos cálculos do impacto orçamentário.(41,45).

Segundo recomendação do MS os custos diretos devem ser os únicos a serem incluídos na AIO. Os custos diretos refletem a perspectiva de quem se destina o estudo da AIO, ou seja o gestor do orçamento da saúde que desembolsará recursos destinados á incorporação da nova tecnologia de saúde. Nos custos

diretos, são considerados o preço de aquisição da tecnologia, administração ou utilização, testes diagnósticos, monitoramento e tratamento dos eventos adversos, considerando todos os cenários envolvidos na análise (45). A utilização dos custos diretos é um consenso entre as diretrizes oficiais de diferentes países. Alguns países como Austrália e Polônia incluem os custos indiretos à parte, sem fazer parte do cálculo principal e a diretriz irlandesa considera os custos de capital relacionados à infraestrutura necessária para a aquisição de uma nova tecnologia (45)

Numa AIO, os ajustes para a inflação e para taxa de desconto não devem ser empregados (41,42,43,45). A justificativa para o não uso desse indicador justamente ocorre porque uma AIO apresenta um horizonte temporal curto, e essas análises econômicas apresentam o valor financeiro gasto no presente.

As incertezas do modelo dentro de uma AIO são avaliadas através de análise de sensibilidade. Nem sempre é possível avaliar as incertezas com métodos comparativos (45).

Nesse tipo de análise realizam-se alterações em uma ou mais variáveis do modelo dentro de valores determinados, considerando o interesse do gestor da perspectiva da análise.

A análise de sensibilidade envolve situações dentro do melhor e do pior cenário existente para aquela variável. Essa variação é baseada dentro dos cenários realísticos considerando os dados incluídos para a construção do modelo. O processo de validação consiste em apresentar como a variabilidade afeta o modelo apresentado no relatório e quais os fatores que podem ter sido responsáveis pelo desvio em relação aos dados de realidade (46).

As variáveis podem ser apresentadas de vários modos: i) arbitrariamente dentro de percentuais para mais ou menos (utilizado como último recurso), ii) dentro de um intervalo de confiança de estudos realizados, iii) considerando o melhor e o pior cenário conhecido, iv) por estimativas de valores atribuídos à variável estabelecida por um painel de especialistas (painel Delphi).

As modificações podem ser realizadas por alterações nas planilhas, nos modelos de árvore de decisão ou nos modelos dinâmicos.

3.2 Validação de uma AIO

O estudo de validação de uma AIO tem por objetivo prever se o comportamento dos valores estimados realmente oferece credibilidade às estimativas obtidas, permitindo que os tomadores de decisão possam confiar no modelo e nos resultados apresentados (46).

Um modelo com boa credibilidade deve ser transparente, e refletir na sua estrutura, equações, valores dos parâmetros e os pressupostos que foram adotados para o estudo. Estes devem ser validados através de testes que comparam os resultados com os eventos observados na realidade (46).

Não importa quantas validações sejam feitas, sempre existirão incertezas sobre alguns aspectos do modelo. Na literatura (42,44) encontram-se descritos cinco tipos de validação: validação de face (aparente), validade interna (verificação), validade cruzada, validade externa ou validade preditiva. O processo de validação externa *ex-post* de uma AIO é o objeto a ser desenvolvido nesse estudo.

3.2.1 Validade Externa

O objetivo dessa validação é comparar os dados reais com o impacto orçamentário relatado em outros modelos por observação retrospectiva ou prospectiva (37).

Segundo recomendação da ISPOR (44), a validação externa pode ser aplicada ao modelo como um todo ou somente a um dos seus componentes. Os componentes analisados podem ser: a população estimada, incidência da doença, progressão da doença, processos de cuidados e comportamentos, ocorrência de desfechos clínicos, intervenções e os seus efeitos.

O processo de validação externa envolve três etapas (44,46): identificação da fonte de dados, condução da simulação e comparação de resultados.

As fontes de dados podem ser formais e informais e devem preencher dois requisitos: conter dados aplicáveis e ser suficientemente descrita para capacitar a replicação do modelo. A simulação usa informações de fontes com dados de característica da população, protocolos de tratamento e definição dos desfechos (46).

A comparação da simulação dos desfechos com as fontes de dados atuais deve incluir os mesmos métodos estatísticos utilizados no modelo base. O registro deve incluir uma descrição da fonte de dados, a configuração da simulação, as incertezas do estudo e do modelo e a métrica utilizada para avaliar as inconsistências e os resultados. Por fim, deve ser explorada quantitativamente a diferença entre as incertezas do modelo estudado e o atual levantado pela pesquisa das fontes (46).

A validação representa um conjunto de métodos para julgar o quanto um modelo é capaz de fazer previsões relevantes para os tomadores de decisão, determinando o quão bem o modelo faz em sua aplicação prática. (46).

Não há garantias, entretanto, que o modelo atenda amplamente todos os estudos realizados sobre o assunto devido à existência insuficiente de dados para validação, já que sua fonte pode ser limitada ou não representar precisamente o que ocorre durante o estudo. Além disso, o modelo pode não incluir todos os elementos necessários para simular adequadamente um cenário (44,46).

Na validação externa pretende-se compreender a capacidade de os achados serem extrapolados para outras populações e contextos socioeconômicos sem que os pressupostos sejam violados (44,46).

4. OBJETIVO

4.1 Objetivo Geral

Realizar a validação externa *ex-post* da AIO do medicamento fingolimode, após a sua incorporação em 2014 pelo SUS, comparando os gastos reais oriundos de sua incorporação para o tratamento da EMRR com as estimativas da AIO provenientes do parecer para incorporação do medicamento, no período de 2017 a 2020.

4.2 Objetivo Específico

Identificar a população, o *market share*, os custos dos medicamentos e os custos diretos relacionados aos medicamentos utilizados no tratamento da EM validando os dados com o que foi publicado no relatório CONITEC e identificar as possíveis limitações na análise apresentada.

5 MÉTODOS

O processo de validação foi realizado em cinco etapas:

1. Validação da população-alvo.
2. Consulta as compras realizadas pelo Departamento de Logística em Saúde (DLOG) do MS.
3. Pesquisa do *market share*.
4. Identificação, quantificação e valoração dos recursos de saúde para a estimativa do custo direto da administração e monitoramento dos medicamentos recomendados no tratamento da esclerose múltipla.
5. Cálculo e comparação dos resultados da validação com os que foram apresentados no relatório de incorporação do medicamento fingolimode pela CONITEC em 2017.

5.1 Validação da população-alvo

No estudo desenvolvido no relatório 257 da CONITEC em 2017, a população alvo consistiu dos pacientes com a doença e com indicação para a prescrição do medicamento, seguindo o protocolo clínico de diretrizes terapêuticas do Ministério da Saúde publicado em 2015.

Para o cálculo da população no relatório de incorporação foi utilizada a técnica de “*funneling down*” (42), a partir das seguintes etapas:

- 1) Considerar o tamanho total da população: foi considerado que a população inicial é calculada de acordo com a população brasileira estimada dentro do horizonte temporal de cinco anos.
- 2) Para condições crônicas estimar a prevalência e incidência específica.
- 3) Calcular o percentual da população incidente ou prevalente que está sob cuidados médicos.
- 4) Calcular o percentual da população prevalente e incidente com o diagnóstico da condição, sob os cuidados médicos e com a indicação para a prescrição do medicamento.

No processo de validação externa, a população-alvo foi calculada a partir da relação entre o número total de medicamentos dispensados pelo SUS por ano do

horizonte temporal, e o consumo anual por paciente de acordo com a recomendação preconizada em bula. Os dados foram coletados no DATASUS do Ministério da Saúde, por meio do TABNET, no Sistema de Informação Ambulatorial (SIA) que consiste num sistema do SUS que tem o propósito primeiro de ser uma ferramenta para faturamento, pagamento e autorizações de procedimento transformando os dados ambulatoriais em informações relevantes para subsidiar o processo de tomada de decisão em saúde (47).

5.2 Participações de mercado (*market share*)

O modelo adotado de *market share* no relatório da CONITEC não apresentou suas fontes descritas, sendo mencionado como projeções internas de mercado (21).

No processo de validação, o *market share* não foi aplicado aos cálculos, uma vez que trabalhamos com dados reais. O mesmo foi estimado para fins de comparação com o dado utilizado no relatório de incorporação. Portanto, a validação do *market share* adotada correspondeu à quantidade total de cada medicamento consumido por ano do horizonte temporal expressa em percentual. Os dados foram levantados através das informações disponibilizadas no site do DATASUS (www.datasus.gov.br), via TABNET, na base de dados SIA.

Os medicamentos que foram avaliados na validação representam aqueles disponibilizados pelo SUS no tratamento da EM e incluídos no horizonte temporal da análise.

5.3 Custo direto dos medicamentos, administração e monitoramento.

5.3.1 Custos com medicamentos

O preço proposto para incorporação, segundo relatório 257 da CONITEC em 2017, de uma cápsula com 0,5 mg de fingolimode foi de R\$ 65,42.

Os custos totais dos medicamentos para validação foram determinados a partir dos preços unitários de aquisição praticados nas compras feitas pelo DLOG, de acordo com a disponibilidade do dado (período de 2017 a 2020), multiplicados pelo número total de unidades para tratamento em um ano de cada fármaco (conforme posologia descrita em bula).

5.3.2 Custos com administração e monitoramento

No caso dos exames necessários para os procedimentos de administração e monitoramento dos medicamentos ao longo do horizonte temporal foi realizada pesquisa no Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP) (48). Os pressupostos relacionados aos exames necessários para a administração do medicamento e monitoramento seguiram a orientação do PCDT (2015) publicado pelo Ministério da Saúde (22).

Para os diferentes tipos de betainterferonas, os cálculos realizados na administração e monitoramento envolviam os exames orientados pelo PCDT no tratamento da EM, e todos os diferentes tipos seguiam a mesma recomendação. Para a administração do medicamento recomenda-se a realização dos seguintes exames: Hemograma, função hepática (TGO, TGP, gama-gt, dosagem da bilirrubina), dosagem do hormônio da tireóide (TSH) e fosfatase alcalina. Todos esses exames são realizados em quatro ocasiões como controle inicial de tratamento, e ao longo do ano em que o medicamento é administrado. Uma consulta com neurologista foi utilizada para o cálculo. Nos anos de seguimento (o 1º ano após a administração e o 2º ano), é feita somente uma dosagem anual e uma consulta com neurologista. O exame de TSH é solicitado mais uma única vez.

Para o medicamento natalizumabe, a administração é seguida da realização de um exame de hemograma completo no dia da primeira aplicação e nos meses subsequentes contabilizando um total de 13 registros. Aqui se inclui uma consulta com neurologista em cada aplicação contabilizando também 13 consultas. A mesma rotina de solicitação de exames foi estabelecida com o 1º e 2º ano de seguimento do paciente.

A teriflunomida é avaliada com dois exames de hemograma completo, avaliação hepática (TGO, TGP, gama-gt), e dosagem de bilirrubinas. Para cada solicitação dos exames é feita uma avaliação com neurologista contabilizando total de duas consultas.

Fumarato de dimetila em qualquer das doses prescritas são realizadas duas consultas com neurologista e avaliação com duas solicitações de exame de hemograma. Para os dois anos de seguimento contabilizam-se uma solicitação de hemograma e uma consulta com neurologista para cada ano.

Quanto ao acetato de glatirâmer em qualquer das duas apresentações considera-se duas consultas com neurologista no ano da administração do medicamento, e uma consulta para cada ano de seguimento.

5.4 Horizonte Temporal

No relatório de incorporação o horizonte temporal foi de cinco anos. Para efeito do estudo o tempo de avaliação do impacto orçamentário foi de quatro anos, considerando os anos de acompanhamento e disponibilidade dos dados após publicação do relatório em 2017.

5.5 Perspectiva

Foi considerada a perspectiva do SUS como fonte pagadora.

5.6 Cálculo do Impacto Orçamentário

O impacto orçamentário da validação foi calculado somando-se os valores encontrados dos custos anuais dos medicamentos, que correspondem aos custos relacionados ao primeiro ano de administração e os dois anos subsequentes de monitoramento, multiplicando-se pela população total calculada. O valor do impacto orçamentário foi calculado ano a ano e somado ao final para efeito de comparação com os dados publicados no relatório 257 da CONITEC de 2017 identificando a diferença entre os valores estimados e os validados.

6 RESULTADOS

6.1 População

O dado de prevalência da EM utilizado no relatório 257 da CONITEC de 2017 foi de 15/100.000 habitantes (5), com a forma remitente recorrente representando 85% de todos os casos. O relatório adotou a premissa de que 60% dos casos com a indicação de prescrição do medicamento o demandariam via SUS para o horizonte temporal de cinco anos.

Os cálculos da estimativa de população do relatório da CONITEC são apresentados na tabela 1.

Tabela 1 – População de estudo estimada no relatório de incorporação do fingolimode apresentado à CONITEC em 2017

	2017	2018	2019	2020	2021
População brasileira	207.660.919	209.186.802	210.659.013	212.077.375	213.440.458
Prevalência (15:100.000)	31.149	31.378	31.598	31.811	32.016
85% de casos de EMRR	26.476	26.671	26.859	27.040	27.213
60% de acesso ao SUS	15.595	15.709	15.820	15.926	16.029

Fonte: Elaboração própria a partir do relatório CONITEC 2017.

Nota-se uma divergência no cálculo do percentual de atendimentos realizado no SUS, para cada ano de análise. A população alvo (última linha da tabela 1) corresponde a um percentual de cerca de 58% o que representou uma diferença de valor final na análise do impacto orçamentário.

Os cálculos realizados para se determinar a população no estudo de validação externa e a população alvo encontram-se na tabela 2, com os valores apresentados ano a ano.

Tabela 2 – Cálculo da população alvo do estudo de validação do impacto orçamentário do fingolimode, sob a perspectiva do SUS – 2017 a 2020

	2017			2018			2019			2020		
	Total de medicamentos dispensados	Quantidade por paciente anual	População	Total de medicamentos dispensados	Quantidade por paciente anual	População	Total de medicamentos dispensados	Quantidade por paciente anual	População	Total de medicamentos dispensados	Quantidade por paciente anual	População
Fumarato de Dimetila 120 mg/dl (comprimido)	0		0	0		0	4.883	14	349	10.666	14	762
Fumarato de Dimetila 240 mg/dl (comprimido)	0		0	0		0	555.533	552	1006	1.790.978	552	3.245
Acetato de Glatirâmer 20 mg/dl (ampola-SC)	1.123.869	365	3.079	1.149.352	365	3.149	1.020.647	365	351	65.919	365	181
Acetato de Glatirâmer 40 mg/dl (ampola-SC)	0		0	0		0	5.625	144	39	369.230	144	2.564
Teriflunomida (comprimido)	0		0	210	365	1	128.070	365	351	229.091	365	628
Fingolimode (comprimido)	604.937	365	1.657	738.843	365	2.024	1.010.256	365	2.768	1.341.500	365	3.675
Natalizumabe (ampola-EV)	21.603	13	1.662	23.367	13	1.797	23.415	13	1.801	25.700	13	1.977
Beta- Ifn 1B 12.000.000 (ampola-SC)	360.152	182	1.979	376.999	182	2.071	361.812	182	1.988	334.095	182	1.836
Beta- Ifn 1B 9.600.000 (ampola-SC)	195.885	182	1.076	166.061	182	912	135.412	182	744	110.454	182	607
Beta-Ifn 1A 6.000.00 (22 mcg) (caneta seringa – IM)	124.357	144	864	109.423	144	759	95.769	144	665	85.220	144	592
Beta-Ifn 1A 6.000.00 (30 mcg) (caneta seringa – IM)	123.679	52	2.378	116.534	52	2.241	103.919	52	1.998	91870	52	1.767
Total			12.695			12.956			12.060			17.834

Fonte: Elaborada a partir de dados coletados no SIA do DATASUS, via tabnet

O valor zero em algumas lacunas representou que naquele ano nenhum medicamento foi dispensado para uso, devido ao ano em foi incorporado no rol de medicamentos disponíveis. Nota-se que para o medicamento teriflunomida somente ocorreu dispensação a partir de 2018, e para o medicamento fumarato de dimetila nas duas doses, assim como o acetato de glatirâmer na dose de 40 mg/dl a dispensação se deu a partir de 2019.

Observa-se que para o medicamento fingolimode houve um aumento na população ao longo do horizonte temporal, situação que não foi observada com a mesma tendência nos outros medicamentos. As opções de medicamentos via oral incorporadas em 2018 e 2019, também registraram tendência de aumento no número de pacientes em uso. No caso das betainterferonas verifica-se uma redução da população ao longo dos anos avaliados.

Quanto à população total houve um aumento ao longo do horizonte temporal com exceção do ano de 2019 em que se registrou um número menor de medicamentos dispensados, e conseqüentemente da população. O ano de 2020 registrou a maior população do horizonte temporal.

6.2 Participação de mercado dos medicamentos analisados (*market share*)

Na tabela 3 são apresentados os dados de *market share* calculados a partir das compras efetuadas pelo DLOG em comparação com os dados publicados no relatório 257 da CONITEC de 2017.

Tabela 3 - Market share (em %) da validação externa em comparação com relatório de incorporação

Medicamento	2017		2018		2019		2020	
	Validação	Relatório CONITEC	Validação	Relatório CONITEC	Validação	Relatório CONITEC	Validação	Relatório CONITEC
Betainterferona 1A 6.000.000 (22mcg)	4,9	24	4,1	24	3,8	24	1,9	24
Betainterferona 1A 6.000.000UI (30mcg)	4,8	19	4,3	18	4,1	18	2,1	16
Betainterferona 1B (300mcg)	21,8	9	20,3	9	19,5	9	10	9
Fingolimode 0,5mg	23,7	15	27,6	16	39,6	18	30,2	21
Acetato de Glatirâmer 20mg/ml	44	23	42,9	22	5	21	1,5	20
Acetato de Glatiramer 40mg/ml	-	-	-	-	0,2	-	8,3	-
Natalizumabe 300mg	0,8	11	0,9	11	0,9	11	0,6	10
Fumarato de dimetila 120mg	-	-	-	-	0,2	-	0,2	-
Fumarato de dimetila 240mg	-	-	-	-	21,8	-	40,3	-
Teriflunomida 14mg	-	-	0,01	-	5	-	5,2	-

Fonte: compras realizadas pelo DLOG

Foi apresentado o cálculo do *market share* considerando os dados publicados no relatório, assim como os dados calculados na validação. Foram observadas muitas diferenças na participação do mercado de todos os medicamentos apresentados na tabela. Quanto ao fingolimode essa diferença sempre para uma maior participação no mercado ao longo de todo o horizonte temporal, sendo que em 2019 foi encontrado o maior valor. Observando os medicamentos, via oral, fingolimode, fumarato de dimetila e teriflunomida o somatório de sua participação no mercado a partir de 2019 foi maior do que todas as outras opções de aplicação parenteral.

Na tabela 4, destacou-se o comportamento de mercado nas duas opções de medicamentos que foram apresentadas no protocolo de diretrizes clínicas como segunda linha de prescrição. Ambos considerados como boas opções, mas nota-se que a maior tendência foi para o consumo do medicamento fingolimode e com dados bem divergentes do que foi publicado no relatório da CONITEC.

Tabela 4 – Market share (%) fingolimode x natalizumabe

Medicamento	2017 (%)		2018 (%)		2019 (%)		2020 (%)	
	Validação	Relatório CONITEC	Validação	Relatório CONITEC	Validação	Relatório CONITEC	Validação	Relatório CONITEC
Fingolimode 0,5mg	23,7	15	27,6	16	39,6	18	30,2	21
Natalizumabe 300mg	0,8	11	0,9	11	0,9	11	0,6	10

6.3 Custo direto anual dos medicamentos disponibilizados pelo SUS e utilizados na validação da análise de impacto orçamentário do fingolimode

Para o medicamento fingolimode foi observado que o valor de compra pelo DLOG foi de R\$ 54,30 por unidade de comprimido em 2017 (uma redução de R\$ 11,12 em relação ao preço proposto para incorporação – R\$ 65,42). Ao longo do horizonte temporal o preço unitário sofreu outras reduções atingindo o valor de R\$ 52,92 no ano de 2020 (redução de 2,5% em relação ao preço inicial de R\$ 54,30). Os preços dos medicamentos são apresentados na tabela 5.

Nota-se nos demais medicamentos da tabela 5 o mesmo comportamento em relação ao preço de compra dos medicamentos pelo DLOG. No ano de 2019 observa-se uma elevação do preço com medicamento acetato de glatirâmer na dose de 20 mg/dl.

Tabela 5 – Cálculo do custo direto total anual de cada medicamento - SUS, 2017 a 2020

Medicamentos	2017			2018			2019			2020		
	Custo unitário (R\$)	Consumo anual em unidades	Custo total anual (R\$)	Custo unitário (R\$)	Consumo anual em unidades	Custo total anual (R\$)	Custo unitário (R\$)	Consumo anual em unidades	Custo total anual (R\$)	Custo unitário (R\$)	Consumo anual em unidades	Custo total anual (R\$)
Fingolimode	54,30	365	19.819,50	54,14	365	19.761,10	54,00	365	19.710,00	52,92	365	19.315,80
Beta interferonas 1ª (44 mcg)	146,00	144	21.024,00	-	-	-	140,14	144	20.180,16	135,84	144	19.560,96
Beta interferonas 1ª 6.000.000 (30 mcg)	344,44	52	17.910,88	335,83	52	17.463,16	-	-	-	329,11	52	17.113,72
Beta-interferonas 1B (300mcg)	95,50	182	17.381,00	95,50	182	17.381,00	98,30	182	17.890,60	-	-	-
Natalizumabe	2.162,01	13	28.106,13	1.945,80	13	25.295,40	1880,68	13	24.448,84	1880,68	13	24.448,84
Teriflunomida	-	-	-	-	-	-	60,00	365	21.900,00	12,99	365	4.741,35
Fumarato de Dimetila 120 mg	-	-	-	12,22	14	171,08	12,03	14	168,42	11,84	14	165,76
Fumarato de Dimetila 240 mg	-	-	-	24,44	552	13.490,88	24,06	552	13.292,16	23,68	552	13.071,36
Acetato de Glatirâmer 20 mg/dl	53,25	365	19.436,25	51,92	365	18.950,80	84,78	365	30.944,70	-	-	-
Acetato de Glatirâmer 40 mg/dl	-	-	-	-	-	-	120,23	144	17.313,12	-	-	-

Fonte: elaboração própria a partir dos dados de compras do Departamento de Logística do Ministério da Saúde.

Compararam-se os custos anuais, encontrados na validação, dos tratamentos de cada medicamento do rol de prescrição, em relação ao medicamento fingolimode (Apêndice A).

Tendo o custo do tratamento do medicamento fingolimode como referência e comparando com as primeiras opções de prescrição nos protocolos (betainterferona 1A [44 mcg], e natalizumabe), notam-se que os valores encontrados mostraram-se mais caros ao longo de todo o horizonte temporal. Diferença que foi maior para o medicamento natalizumabe. O valor do tratamento das outras opções de betainterferonas e do acetato de glatirâmer na dose de 40 mg /dl, foi mais barato em relação ao fingolimode.

Quanto aos medicamentos via oral que foram incorporados dentro do horizonte temporal os tratamentos sempre se mostraram mais baratos, com exceção da teriflunomida que no primeiro ano de incorporação (2019) o valor foi mais caro, invertendo a relação já a partir do 2º ano de incorporação.

6.4 Cálculo dos custos diretos com a administração e monitoramento dos medicamentos

Para cada medicamento, há uma recomendação para a prescrição correta e segura, seja previamente a sua administração, quanto no período de acompanhamento do uso pelo paciente. Foi considerada a realização de controle clínico e laboratorial, conforme as particularidades pertinentes a cada um. Essa estimativa foi descrita para cada item de exame laboratorial conforme orientação no PCDT de 2015 (22). Recomendações essas que se mantiveram nos demais PCDT publicados até o ano de 2020.

Levando-se em conta a quantidade de exames solicitados e o valor de cada exame segundo a tabela SIGTAP (os custos não variaram no período de 2017 a 2020), foram calculados os custos no momento da 1ª administração assim como no 1º e 2º ano de monitoramento para o medicamento fingolimode (quadro 1).

Quadro 1 - Cálculo dos custos de administração e monitoramento (PCDT, 2015) – Fingolimode

Código dos procedimentos	Procedimento	Administração do medicamento	1º ano monitoramento	2º ano monitoramento	Custos unitários
02.02.02.038-0	Hemograma	1	1	1	R\$ 4,11
02.02.01.064-3	TGO	1	1	1	R\$ 2,01
02.02.01.065-1	TGP	1	1	1	R\$ 2,01
02.02.01.046-5	Gama- GT	0	0	0	R\$ 3,51
02.02.01.020-1	Dosagem de bilirrubinas	1	0	0	R\$ 2,01
03.01.01.007-2	Consulta oftalmológica	1	0	0	R\$ 10,00
02.11.02.003-6	ECG de repouso	2	0	0	R\$ 5,15
03.01.10.003-9	Aferição de pressão arterial e frequência cardíaca	1	0	0	R\$ 5,15
03.01.01.007-2	Consulta cardiologista	1	0	0	R\$ 10,00
03.01.01.007-2	Consulta neurologista	1	1	1	R\$ 10,00
	Total	R\$ 55,59	R\$ 18,13	R\$ 18,13	

TGO = dosagem de transaminase glutâmico oxalacética; TGP = dosagem de transaminase glutâmico pirúvica;

Gama-GT = dosagem de gama-glutamyl-transferase; ECG = eletrocardiograma

Fonte: SIGTAP competência 03/2022

Foi realizado cálculo semelhante para os demais medicamentos (tabela 6).

Tabela 6 – Custos de administração e de monitoramento dos medicamentos utilizados no tratamento da EMRR

	Administração	Monitoramento (1º e 2º ano)	Total
Fingolimode	55,59	36,26	91,85
Beta interferonas 1 A (44 mcg)	111,60	120,56	232,16
Beta-Ifn 1A 6.000.00 (30 mcg)	111,60	120,56	232,16
Beta-interferonas 1B (300mcg)	111,60	120,56	232,16
Natalizumabe	183,43	338,64	522,07
Teriflunomida	51,32	102,64	153,96
Fumarato de Dimetila 120 mg	28,22	56,44	84,66
Fumarato de Dimetila 240 mg	28,22	56,44	84,66
Acetato de Glatirâmer 20 mg/dl	20,00	40,00	60,00
Acetato de Glatirâmer 40 mg/dl	20,00	40,00	60,00

Fonte: SIGTAP competência 03/2022

6.5 Validação externa da análise de impacto orçamentário do fingolimode sob a perspectiva do SUS, apresentada em 2017

O relatório apresentado à CONITEC em 2017 fez uma estimativa de gastos crescentes nos anos subsequentes à incorporação do medicamento fingolimode. Em relação ao procedimento de validação externa *ex-post* foi observado que em todos os anos os valores foram inferiores ao estimado no relatório de incorporação. Nos anos de 2017 e 2018 os valores se mantiveram bem próximos, mas bem inferiores ao que foi descrito no relatório. Já para os anos de 2019 e 2020 nota-se uma queda nos valores do impacto orçamentário, sendo que em 2019 foi registrado o menor valor do estudo. Ainda assim, em ambos os anos os valores foram inferiores ao que foi publicado. Comparando o valor total da AIO da validação externa *ex-post* nota-se que há um déficit incremental de R\$ - 532.435.571,00 com o que foi publicado no relatório (Tabela 7).

Tabela 7 - Resultado da validação externa *ex-post* do impacto orçamentário do medicamento fingolimode

Anos	População elegível	População Relatório	AIO validação (R\$)	AIO relatório CONITEC (R\$)
2017	12.695	15.595	237.755.068,00	343.287.578,00
2018	12.956	15.709	238.813.238,00	346.023.484,00
2019	12.060	15.820	182.760.299,00	348.976.438,00
2020	17.834	15.926	198.166.438,00	353.731.509,00
Total			851.495.043, 00	1.389.930.614,00
Diferença entre o Impacto Orçamentário apresentado e o validado			- 532.435.571,00	

7 DISCUSSÃO

A validação do impacto orçamentário trouxe pontos importantes de discussão no que se refere à incorporação do medicamento fingolimode nos protocolos de tratamento da EMRR oferecidos pelo SUS.

O medicamento fingolimode desde que foi introduzido como a primeira alternativa via oral ocupou parcela significativa no mercado, sendo o seu aumento crescente ao longo dos três primeiros anos, em valores acima do que foi previsto no relatório da CONITEC. Houve uma diminuição da participação do fingolimode no mercado no ano de 2020 com a introdução do fumarato de dimetila 240 mg/dl que é outra opção via oral.

Segundo o PCDT de 2020 (25), o fumarato de dimetila é colocado como uma das primeiras opções na linha de prescrição. Nota-se que os outros medicamentos de primeira linha (Betainterferonas e acetato de glatiramer) também tiveram sua participação de mercado reduzida no ano de 2020. Os valores encontrados de participação do mercado são diferentes do que foi projetado, provavelmente por não estar contemplada a inserção das novas incorporações.

Com relação ao preço unitário do fingolimode, o valor proposto para incorporação foi o praticado na última aquisição pelo MS antes da incorporação (R\$ 65,42) e considerado constante ao longo dos cinco anos de horizonte temporal. No entanto, no horizonte temporal da análise o preço mais alto foi cerca de 17% mais barato (R\$ 54,30) que o proposto. Na AIO de incorporação não foram consideradas as reduções de preço decorrentes das compras por serem centralizadas e com aumento considerável do volume adquirido.

Como só havia dados disponíveis para quatro anos de validação, as comparações com o relatório de incorporação ficaram restritas a este período.

O cálculo da população é um dos pontos cruciais em uma AIO, sendo necessário estimar de modo mais preciso possível o número de pessoas que se beneficiará de uma determinada tecnologia.

A população alvo utilizada no relatório apresentou pontos de divergência com as publicações na literatura referente à distribuição da prevalência populacional da EM no Brasil. O relatório apresentou um estudo do estado de São Paulo, na cidade

de Santos, que considera o valor de 15/100.000 (5) habitantes acometidos pela doença.

Um estudo de revisão sistemática (49) mostrou que no Brasil a prevalência da EM varia de 1,36 casos por 100.000 habitantes na cidade de Recife a 27,20 por 100.000 habitantes na cidade de Santa Maria com média de 8,69 por 100.000 habitantes. O Brasil por ser um país continental, com diferentes capacidades de diagnóstico, e pelo fato da distribuição da EM modificar conforme mudanças de latitude podem justificar as distorções de prevalência do estudo.

Há uma crítica relacionada à publicação da prevalência populacional apresentada no relatório de incorporação da CONITEC/2017 (50). A prevalência apresentada no relatório contraria as primeiras publicações do mesmo grupo realizadas no Estado de São Paulo, cuja prevalência desses estudos foi de 4,2/100.000 habitantes (51), valores que foram questionados devido à forte corrente migratória proveniente do norte da Europa no Estado de São Paulo. Os autores justificaram os novos valores de prevalência pelo fato do aprimoramento do método de diagnóstico e da mudança dos tratamentos dos pacientes com a EM. O método foi reproduzido em outras publicações e realizado no Estado de São Paulo com os dados variando de 6,04 a 17 casos por 100.000 habitantes (51,52).

A população dos pacientes atendidos de EM se aproximou com a população proposta apesar, das críticas apresentadas na literatura quanto a divergência de prevalência da doença na população brasileira. Vale destacar que foram observados erros no cálculo da população-alvo do relatório de incorporação (por exemplo, em 2017 - 60% de 26.476 totalizam 15.886, o que corresponde diferença de 290 pacientes a menos na tabela). Foram estimados menos 1.475 pacientes nestes 5 anos, o que representa um aumento de cerca de R\$ 96 mil no orçamento previsto para incorporação.

Em uma AIO é importante para os tomadores de decisão compreender como os pacientes transitam entre os tratamentos preconizados para as diferentes tecnologias (54), especialmente em pacientes com doenças crônicas na qual muitas vezes pode refletir a capacidade de adesão a uma dada terapia.

Como um dos pilares do tratamento da EM envolve a individualização do tratamento para cada paciente (53), novos medicamentos são estudados considerando outras vantagens em relação às opções anteriores, especialmente no

que se refere ao controle dos efeitos colaterais e da não resposta a alguns tipos de medicamentos.

Por essa razão, vários novos medicamentos têm sido apresentados no rol de opções de prescrição. Ao longo do horizonte temporal estudado foram introduzidos dois novos medicamentos: Teriflunomida (2018) e o Fumarato de Dimetila (2019). Além desses dois medicamentos incorporou-se em 2018 nova apresentação para o acetato de glatirâmer, a dose de 40 mg/dl (55).

Com a entrada desses novos medicamentos, houve alterações no protocolo de tratamento da EM, considerando as novas opções por via oral como medicamento de primeira escolha, mantendo algumas das formas de prescrição anteriormente determinadas (31,32).

A análise do impacto orçamentário apresentada no relatório 257 de incorporação da CONITEC em 2017 avaliou os medicamentos que atuam na fase crônica da doença, cujo uso é contínuo, com o propósito de reduzir a taxa anual de surtos, a progressão da doença e a carga de lesões teciduais (55).

Em relação às orientações para o tratamento da EM apresentado pelos PCDTs (31,32) critica-se a dificuldade de limitação na escolha da melhor opção de prescrição dos medicamentos pela individualização da terapêutica. A recomendação é de iniciar o tratamento com aqueles com perfil de eficácia menor e de maior segurança (Betainterferonas, Acetato de Glatirâmer ou Teriflunomida), e somente após a falha no uso desses medicamentos, o que é evidenciado pelo aumento dos episódios de surtos ou da carga de lesões, é feita a substituição pelo fumarato de dimetila ou fingolimode, ambas as opções por via oral. Por fim, com uma nova falha, substitui-se pelo natalizumabe que apresenta alta eficácia, mas com perfil de segurança diminuído (55).

A descrição do *market share* mostra na realidade como os medicamentos prescritos não seguiram a estimativa do que foi apresentado no relatório de incorporação da CONITEC em 2017. Houve um aumento expressivo do fingolimode em relação aos demais medicamentos do rol de prescrição, superando inclusive a prescrição das betainterferonas como tinha sido proposto previamente (1ª linha de tratamento), seguindo a linha de prescrição do PCDT (15).

Recomenda-se segundo consenso brasileiro considerar o padrão inflamatório próprio de cada paciente e não o escalonamento clássico de medicamentos como apresentado nos protocolos de diretrizes terapêuticas (55).

A consulta pública do relatório de incorporação da CONITEC de 2017 apresenta algumas recomendações que justificam o posicionamento encontrado do *market share*. A via de administração foi uma das razões apresentadas justamente pelo fato do fingolimode ter sua administração realizada por via oral o que facilita a adesão ao tratamento.

Outro ponto levantado está na maior eficácia do fingolimode mostrada na literatura (56,57) em um estudo comparando o acetato de glatirâmer ou as betainterferonas injetáveis com melhora dos sintomas relacionados como fadiga, frequência de surtos, progressão da incapacidade depressão e qualidade de vida, assim como maior satisfação com o tratamento por via oral e menor percentual de descontinuidade de tratamento.

O uso do fingolimode comparado ao medicamento natalizumabe na segunda linha de prescrição mostra um ponto importante de ser apresentado. O medicamento natalizumabe tem mostrado na literatura maior eficácia quando comparado ao medicamento fingolimode seja no controle da frequência dos surtos quanto no controle de atividade da doença (57).

Haviam sido projetados valores bem próximos da prescrição de ambos os medicamentos, o que não foi observado na validação. O uso do natalizumabe atingiu os menores valores de prescrição dentre todas as opções disponíveis (tabela 7). Uma possível associação talvez esteja relacionada ao perfil de segurança do fingolimode em relação ao natalizumabe (58). Foi observada mortalidade de 20% nos pacientes em uso do natalizumabe (58) devido a uma condição infecciosa do cérebro chamada de Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva (LMP). No SUS, os pacientes não tem acesso ao exame de dosagem de anticorpos do vírus JC, cuja solicitação é necessária previamente ao uso do medicamento. A presença dos anticorpos é um sinal de que houve a infecção pelo vírus aumentando o risco dos pacientes de contraírem a LMP (59,60).

Parece haver maior tendência entre os profissionais de saúde na escolha dos medicamentos que tem um melhor perfil de segurança clínico, maior adesão, assim como, o de não esperar a piora clínica e dos exames de imagem nos pacientes acometidos pela doença e com carga de lesão aumentada, para que seja feita a troca dos medicamentos, não seguindo o algoritmo proposto no PCDT.

Também não foi prevista na AIO a introdução de novas opções de medicamentos, inclusive para apresentação por via oral, e também uma mudança

nos algoritmos propostos pelo Ministério da Saúde modificando a orientação da prescrição de 1º linha com a introdução dos medicamentos fumarato de dimetila e teriflunomida, ambas as opções via oral. A introdução desses medicamentos apresentou modificações expressivas no *market share* especialmente do fumarato de dimetila.

Da mesma forma que houve impacto nos percentuais de participação do mercado, notaram-se alterações significativas nos custos de tratamento anual quando comparados ao medicamento fingolimode (Apêndice A). A troca dos medicamentos conforme o perfil de resposta clínica dos pacientes mostrou haver impacto significativo nos valores totais finais da AIO, especialmente no que se refere à introdução dos novos medicamentos a partir do ano de 2018 (26,31,32). A redução do custo anual dos tratamentos apresentou reflexos no valor total da validação do impacto orçamentário do fingolimode.

O percentual do *market share* e os custos dos medicamentos foram os fatores que mais distorceram em relação ao que havia sido proposto no relatório de incorporação da CONITEC. A diferença na prescrição dos medicamentos no tratamento da EM pela introdução de novos medicamentos trouxe modificações expressivas com a apresentação dos dados de vida real. A participação da consulta pública mostra um grande interesse de pacientes e familiares no uso dos medicamentos por via oral. O medicamento fingolimode modificou a forma de tratamento da EM, facilitando a vida do usuário e cuidadores. Pode-se considerar também que as demais opções de medicamentos via oral também tiveram uma participação expressiva no rol de prescrição, seguindo a tendência do medicamento fingolimode.

A dificuldade de prever a introdução de novos medicamentos dentro de um horizontal temporal, previsto na incorporação, e também o comportamento do mercado em relação ao preço dos medicamentos são variáveis difíceis de serem estimadas e portanto, podem contribuir para que haja diferenças importantes quando são utilizados os dados de vida real nos processos de validação.

Em um estudo retrospectivo de AIO de incorporação do medicamento adalimumabe, os resultados mostraram uma distorção significativa entre os dados que haviam sido estimados quando do estudo para incorporação em relação aos dados observados com as estimativas de vida real (61). Esse estudo vem de encontro aos resultados encontrados nesta validação, ou seja, há uma clara

demonstração de que os dados estimados podem ser significativamente maiores que os dados demonstrados nas bases de dados pesquisadas.

Dentre as limitações encontradas no presente trabalho pode-se entender que a estimativa da população foi realizada de modo indireto considerando os dados relacionados ao consumo de medicamentos. Dessa maneira, o mesmo paciente pode ter tido seu medicamento trocado por não adesão ou presença de efeitos colaterais e conseqüentemente ter sido contabilizado também em outro grupo.

8 CONCLUSÃO

O processo de validação da AIO da incorporação do medicamento fingolimode em 2017 no rol de prescrição de tratamento da esclerose múltipla no SUS teve como resultado uma economia da ordem de R\$ 532 milhões em relação ao valor proposto para incorporação no horizonte temporal de quatro anos. Na validação externa *ex-post* ficou claro que dados como variação de preço, inserção de novas tecnologias, modificações na conduta dos prescritores no período da análise, e alterações no market share devem ser contemplados nas análises.

Estes achados poderão contribuir significativamente para o aperfeiçoamento de futuras AIO considerando que as validações representam uma metodologia de boas práticas recomendada pela ISPOR dentro da estrutura analítica construída e contribuem no planejamento dos recursos em saúde.

O processo de validação de uma AIO deve ser realizado periodicamente com as revisões dos seus parâmetros, pois o impacto orçamentário é dinâmico e a clareza e transparência dos dados obtidos oferece credibilidade às estimativas encontradas.

REFERÊNCIAS

1. Machado, S. *et al.* Recomendações – Esclerose Múltipla. Academia Brasileira de Neurologia. 2012. São Paulo. Disponível em: http://www.cadastro.abneuro.org/site/publico_esclerose.asp. Acesso em 20 de setembro de 2019.
2. Atlas da Esclerose Múltipla em 2013 – Mapeamento da Esclerose Múltipla no mundo. Multiple Sclerosis International Federation. Disponível em: <https://www.msif.org/wp-content/uploads/2014/11/Atlas-of-MS-Portuguese-web2.pdf>. Acesso em 10 de abril de 2019.
3. Kurtzke, J.F. A reassessment of the distribution of multiple sclerosis. Part one. *Acta Neurol Scand* 1975 feb ;51 (2): p.110-136.
4. Cristiano, E., Rojas, J.I. and Romano M. The epidemiology of multiple sclerosis in Latin America and the Caribbean: a systematic review. 2012, *Multiple Sclerosis Journal* 19 (7): p. 844-854.
5. Callegaro, D., Goldbaum, M., and Morais, L. The prevalence of multiple sclerosis in the city of Sao Paulo, Brazil. *Acta Neurol. Scand.* 2001; 104:208-213.
6. Ferreira, M., Machado, M. e Vilela, L. Epidemiologia de 118 casos de esclerose múltipla com seguimento de 15 anos no centro de referência do Hospital da Restauração de Pernambuco. *Arq. Neuro-Psiquiatr.* 2004, 62 (4): p. 1027-1032.
7. Fragoso, Y.D. and Peres, M.. Prevalence of multiple sclerosis in the city of Santos, São Paulo. *Rev. Bras. Epidemiol.* 2007;10 (4): p. 479-482.
8. Finkelsztejn, A.M. and Lopes, J.S.. The prevalence of multiple sclerosis in Santa Maria, Rio Grande do Sul, Brazil. *Arq. Neuro-Psiquiatr.* 2014, 72 (2): p. 104-106.
9. Polman, C.H., Reingold, S.C., Edan, G., Filippi, M., Hartung H-P, Kappos, L., and *et al.* Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the “McDonald Criteria”. *Ann Neurol.* 2005 dec; 58 (6): p.840–6.
10. Owens, G.M.. Managed Care Aspects of Managing Multiple Sclerosis. *Am. J. Manag. Care.* 2013; 19(16): S307-S312.
11. Markowitz, C.E.. Multiple Sclerosis Update. *Am J. Manag. Care.* 2013; 19 (16): S294-S300.
12. Alves-Leon, S.V., Rocha, A.J., Nunes, K.F., Machado, S.N., Andrada, N.C.. Projeto Diretrizes. Associação Médica Brasileira. Esclerose Múltipla: Diagnóstico e Tratamento do Surto Agudo. Associação Brasileira de Neurologia, Colégio Brasileiro de Radiologia e Sociedade Brasileira de Neurofisiologia Clínica. Disponível em:

https://diretrizes.amb.org.br/_BibliotecaAntiga/esclerose_mutipla_surto_agudo.pdf. Acessado em 27 de março de 2020.

13. Pelletier, D., Hafler, D. Fingolimod for Multiple Sclerosis. *N. Engl. J. Med.* 2012 jan. ; 366(4): p. 339-347.
14. DiMarco J.P., O'Connor P., Cohen J.A., Reder A.T., Zhang-Auberson L., Tang D., *et al.* First dose effects of fingolimod: Pooled safety data from three phase 3 studies. *Mult Scler Relat Disord.* 2014 Sep; 3(5): p.629–38.
15. Montalban, X., Comi, G., Antel, J., O'Connor, P., de Vera, A., Cremer, M., *et al.* Long-term results from a phase 2 extension study of fingolimod at high and approved dose in relapsing multiple sclerosis. *J Neurol.* 2015 Dec 4 ;262(12): p. 2627–34.
16. Calabresi P.A., Radue, E., Goodin, D., Jeffery, D., Rammohan, K., Reder, A. Safety and efficacy of fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (FREEDOMS II): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol.* 2014; 13: p. 545–56.
17. Comi G, De Stefano N, Freedman MS, Barkhof F, Polman CH, Uitdehaag BM, *et al.* Comparison of two dosing frequencies of subcutaneous interferon beta- 1a in patients with a first clinical demyelinating event suggestive of multiple sclerosis (REFLEX): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Neurol.* 2012;11(1):33-41.
18. Kieseier, B. C. (2011). The Mechanism of Action of Interferon- β in Relapsing Multiple Sclerosis. *CNS Drugs*, 25(6), 491–502.
19. Ziemssen, T., Ashtamker, N., Rubinchick, S., Knappertz, V., Comi, G.. Long-term safety and tolerability of glatiramer acetate 20 mg/ml in the treatment of relapsing forms of multiple sclerosis, *Expert Opinion on Drug Safety.* 2017; 16:2, 247-255.
20. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Esclerose Múltipla. Portaria nº10 de 05 de maio de 2015. Disponível em: <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2015/julho/02/RETIFICA----O-ANEXO-PT-391-DE-5-5-2015---PARA-PUBLICA----O-NO-SITE.pdf>. Acesso em 10 de março de 2019.
21. Brasil. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS - CONITEC nº 257 Março/2017. Fingolimode no tratamento da esclerose múltipla remitente recorrente após falha terapêutica com betainterferona ou glatirâmer. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2017/Relatorio_Fingolimode_EscleroseMultipla_final.pdf. Acesso em 10 de março de 2019.

22. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria nº 391, de 5 maio de 2015, Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Esclerose Múltipla. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Protocolos/PCDT_Retificacao_EscleroseMultipla_06.07.2015.pdf. Acesso em 10 de julho de 2019.
23. Weinstock-Guttman, B., Galetta, S. L., Giovannoni, G., Havrdova, E., Hutchinson, M., Kappos, L., Additional efficacy endpoints from pivotal natalizumab trials in relapsing-remitting MS. *Journal of Neurology*, 2011; 259(5): 898–905.
24. Kobelt, G., Berg, J., Atherly, D., Hadjimichael, O.. Costs and quality of life in multiple sclerosis: a cross-sectional study in the United States. *Neurology*. 2006;66(11):1696-1702.
25. Hartung, D.M., Bourdette, D.N., Ahmed, S.M. e Whitham, R.H. The cost of multiple sclerosis drugs in the US and the pharmaceutical industry – Too big to fail?. *Neurology* 2015; 84: 2185-2192.
26. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Portaria nº 10 de 02 de abril de 2018. Protocolo Clínico de Diretrizes Terapêuticas da Esclerose Múltipla. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Protocolos/ESCLEROSE-MLTIPLA.pdf>. Acesso em 10 de julho de 2019.
27. Brasil. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de tecnologias no SUS (CONITEC). Relatório de Recomendação nº 259 – Teriflunomida para a primeira linha de tratamento da esclerose múltipla remitente recorrente. CONITEC, nº 259, abril 2017. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/Relatorio_Teriflunomida_EMRR_final.pdf. Acesso em 10 de julho de 2019.
28. Brasil. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de tecnologias no SUS (CONITEC). Relatório de Recomendação nº 286 – Fumarato de Dimetila para tratamento da esclerose múltipla remitente recorrente. CONITEC, agosto de 2017. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2017/Relatorio_Fumarato_de_dimetila_Esclerose_Multipla_286_2017_FINAL.pdf. Acesso em 10 de julho de 2019.
29. Tramacere I, Del Giovane C, Salanti G, et al. Immunomodulators and immunosuppressants for relapsing-remitting multiple sclerosis: a network metaanalysis. 2015. *Cochrane Database Syst Rev*.
30. Vermersch, P., Czlonkowska, A., Grimaldi, L.M., Confavreux, C., Comi, G., Kappos, L., et al. Teriflunomide versus subcutaneous interferon beta-1a in patients with relapsing multiple sclerosis: a randomised, controlled phase 3 trial. *Mult Scler*. 2014 Maio;20(6):705–16.
31. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Portaria nº 7 de 3 de julho de 2019. Protocolo Clínico de Diretrizes Terapêuticas da Esclerose Múltipla. Disponível em:

<http://conitec.gov.br/images/Protocolos/PCDT-Esclerose-Mltipla.pdf>. Acesso em 05 de março de 2021.

32. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias em Saúde. Coordenação de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. Relatório de Recomendação nº582 – Protocolo Clínica e Diretriz terapêutica (Esclerose Múltipla). Brasília 2020. Dezembro. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2021/20210409_Relatorio_Recomendacao_582_PCDT_EMRR.pdf. Acesso em 08 de setembro de 2021.

33. Brasil, Ministério da Saúde. Entendendo a Incorporação de Tecnologias em Saúde no SUS – Como se envolver. Série F. Comunicação e Educação em Saúde. 1º edição. Brasília – 2011. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/entendendo_incorporacao_tecnologias_sus_envolver.pdf. Acessado em 10 de março de 2019.

34. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. 2º edição. Brasília – 2014. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_diretriz_avaliacao_economica.pdf. Acesso em 10 de julho de 2019.

35. Brasil, Ministério da Saúde. Avaliação de tecnologias em saúde: seleção de estudos apoiados pelo Decit 1º edição. Brasília - 2016. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/avaliacao_tecnologias_saude_decit.pdf. Acessado em 10 de março de 2019.

36. Brasil. Lei Nº 12.401 de 28 de abril de 2011. Altera a Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, para dispor sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologia em saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2011-2014/2011/Lei/L12401.htm. Acesso em 20 de setembro de 2019.

37. Ministério da Saúde. Departamento de Ciência e Tecnologia, Secretaria de Ciência e Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde (Decit) Informes Técnicos Institucionais. Avaliação de Tecnologias em Saúde: institucionalização das ações no Ministério da Saúde. Rev. Saúde Pública 2006; 40 (4): 743-7.

38. Wildson, T; e Serrota, A.. A comparative analysis of the role and impact of Health Technology Assessment. London: Charles River Associates, 2011. Disponível em: <http://www.efpia.eu/uploads/Modules/Documents/hta-comparison-report-update-july-26-2011-stc.pdf>. Acesso em 10 de julho de 2019.

39. Drummond M, Sculpher M, Torrance G, O'Brien B, Stoddart G. Methods for economic evaluation of health care programmes. 3rd ed. ed. Oxford: Oxford University Press; 2005.

40. Ferreira-Da-Silva, A.L., Ribeiro, R.A., Santos, V.C., Elias, F.T., d'Oliveira, A.L., Polanczyk, C.A. Diretriz para análises de impacto orçamentário de tecnologias em saúde no Brasil. 2012 julho, 28 (7): p.1223-1238.
41. Costa, M.G., Luna, L.C., Leite, P.H., Tura, B.R., Pinto, M. e Santos M.. Revisão e Atualização da Metodologia de Análise de Impacto Orçamentário de Tecnologia de Saúde para o SUS. J.Bras.Econ.Saúde. 2019. Abril. 11(1): 73-86.
42. Mauskopf J., Earnshaw SR, Borgan S, Wolowacz S, Brodtkorb T-H. Budget impact analysis of health care interventions – a practical guide. Adis. 2017 IX, 140 pags.
43. Trueman P, Drummond M, Hutton J. Developing guidance for budget impact analysis. Pharmacoeconomics 2001; 19 (6): p.609 – 621.
44. Mauskopf, J.A., Sullivan, S.D., Annemans, L. Principles of good practice for budget impact analysis: report of the ISPOR Task Force on good research practices – budget impact analysis. Value Health 2007 sep-oct; 10 (5): p.336-47.
45. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas – Análise de Impacto Orçamentário – Manual para o Sistema de Saúde do Brasil. 1º edição. Brasília –DF- 2014. Disponível em:
<https://portalquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2014/novembro/10/Diretrizes-metodologicas-manual-de-analise-de-impacto-orcamentario-cienciasus.pdf>..
Acessado em 10 de março de 2019.
46. Eddy, D.M., Hollingworth, W., Caro, J., Tsevat, J., McDonald, K.M., Wong, J.B.. Model transparency and Validation: A report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Forces-7. Value Health 2012 15; p 843-850.
47. Sistema de Informações ambulatorial do SUS (SAI/SUS). Disponível em:
<http://www.meuprontuario.net/2012/02/21/siasus-sistema-de-informacao-ambulatorial/#:~:text=O%20SISTEMA%20DE%20INFORMA%C3%87%C3%83O%20AMBULATORIAL,tomada%20de%20decis%C3%B5es%20em%20sa%C3%BAde>.
Acesso em 30 de dezembro 2021.
48. Brasil. Ministério da Saúde. Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS. Competência setembro/2019. Disponível em: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>.
Acessado em 20 de setembro de 2019.
49. Pereira, A.B., Lacativa, M.C., Pereira, F.F., Alvarenga, R.M.. Prevalence of multiple sclerosis in Brazil: a systematic review. Multiple Sclerosis and Related Disorders. 2015. 4: 572-579.
50. Gama, P.D. Tigo, L.X. Andrade, C.R.R, Sala, C.R.. Epidemiology study of multiple sclerosis in the city of Sorocoba, Brazil. Arq. Neuropsiquiatr. 2004. 62 (supl. 1), S13.

51. Callegaro, D., DeLolio, C.A., Radvany, J., Tilbery, C.P., Mendonça, R.A., Melo, A.C.. Prevalence of multiple sclerosis in the city of São Paulo, Brazil, in 1990. *Neuroepidemiology*. 1992. 11:11-14.
52. Dias, E., Melges, L.D.M. Multiple sclerosis: a prevalence study in the São Paulo Midwestern state. *Arq. Neuropsiquiatr.* 2006. 654 (Supl.1), s132.
53. Brasil. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de tecnologias no SUS (CONITEC). Relatório de Recomendação nº418. Acetato de Glatirâmer 40 mg/ml no tratamento da esclerose múltipla remitente recorrente. Brasília, 2018. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Relatorio_Glatiramer_EMRR.pdf. Acesso em 10 de março de 2020.
54. Brazil, Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência e Tecnologia de Assuntos Estratégicos. Ordem nº 66 de novembro 6, 2006. Aprova o protocolo clínico de diretrizes terapêuticas – artrite reumatóide. Diário oficial da união. Brasília -DF, 2006. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sctie/2006/prt0066_01_11_2006_comp.html . Acessado em 14 de abril de 2022.
55. Marques, V.D., Passos, G.R., Mendes, M.F., Callegaro, D., Lana-Peixoto, M.A., Comini-Frota, E.R. *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.* 2018;76(8):539-554.
56. Braune, S., Lang, M., Bergmann, A. Efficacy of fingolimod is superior to injectable disease modifying therapies in second-line therapy of relapsing remitting multiple sclerosis. *J.Neurol.* 2016. Feb 8;263(2):327–333.
57. Fox, E., Edwards, K., Burch, G., Wynn, D.R., LaGanke, C., Crayton, H., *et al.* Outcomes of switching directly to oral fingolimod from injectable therapies: Results of the randomized, open-label, multicenter, Evaluate Patient Outcomes (EPOC) study in relapsing multiple sclerosis. *Mult. Scler. Relat. Disord.* 2014. Sep; 3(5):607–619.
58. Barbin, L, Rousseau, C, Jousset, N, Casey, R, Debouverie, M, Vukusic, S, *et al.* Comparative efficacy of fingolimod vs natalizumab. *Neurology.* 2016 Feb 23;86(8):771–8.
59. Gagne-Brosseau M.S., Stobbe, G., Wundes, A., Natalizumab-related PML 2 weeks after negative anti-JCV antibody assay. *Neurology.* 2016 Feb 2;86(5):484–6
60. Khoy, K, Mariotte, D. Defer, G. Petit, G, Toutirais, O. Natalizumab in Multiple Sclerosis Treatment: From Biological Effects to Immune Monitoring. *Front Immunol,* Sep 2020; 11: 549842.
61. Faleiros, D., Alvares-Teodoro, J., Silva, E.N., Godman, B., Pereira, R.G., Andrade, E., Acurcio, F. e Júnior, A. Budget impact analysis of medicines: estimates

values versus real-world evidence and the implications. *Expert Review of Pharmacoeconomics & outcomes research*, 2022 Mar; 22(2): 271-281.

APÊNDICES

APÊNDICE A – DIFERENÇA DE CUSTOS DE TRATAMENTO ANUAL DOS MEDICAMENTOS EM RELAÇÃO AO FINGOLIMODE (R\$)

	2017	2018	2019	2020
Fingolimode	referência	referência	referência	referência
Beta interferonas 1A (44 mcg)	1.205,00	-	470,16	245,16
Beta interferonas 1A 6.000.000 (30 MCG)	- 1.909,00	- 2.297,94	-	- 2.202,08
Beta-interferonas 1B (300mcg)	- 2.439,00	- 2.380,10	- 1.819,40	-
Natalizumabe	8.287,00	5.534,30	4.738,84	5.133,04
Teriflunomida	-	-	2.190,00	- 14.574,45
Fumarato de Dimetila 120 mg	-	- 19.590,02	- 19.541,58	- 19.150,04
Fumarato de Dimetila 240 mg	-	- 6.270,22	- 6.417,84	- 6.244,44
Acetato de Glatirâmer 20 mg/dl	- 383,00	- 810,30	11.234,70	-
Acetato de Glatirâmer 40 mg/dl	-	-	- 2.396,88	-

Legenda: tratamentos mais caros ■ tratamentos mais baratos ■