

Alerta

# Monitoramento do HORIZONTE TECNOLÓGICO

# 01  
2022

OZANIMODE PARA O TRATAMENTO DA  
ESCLEROSE MÚLTIPLA



### **SUPERVISÃO**

Vania Cristina Canuto Santos - Ministério da Saúde  
Clementina Corah Lucas Prado - Ministério da Saúde  
Luciene Fontes Schluckebier Bonan - Ministério da Saúde

### **ELABORAÇÃO**

Cristiane Rocha de Oliveira (Enfermeira, NATS/INTO/MS)  
Diana Lima dos Santos (Economista, ISC/ UFBA)  
Grasiela Martins da Silva (Enfermeira, NATS/INTO/MS)  
Kelli Carneiro de Freitas Nakata (Farmacêutica, NATS/ SES-MT)  
Luisa Daige Marques (Farmacêutica, NATS/ SES-MT)  
Maria Cristina de Camargo (Enfermeira, UEFS)  
Quenia Cristina Dias Morais (Enfermeira, NATS/INTO/MS)  
Rosa Camila Lucchetta (Pesquisadora, NATS/UFPR e NATS/HAOC)  
Verônica Clemente (Enfermeira, NATS/INTO/MS)

### **REVISÃO INTERNA**

Thaís Conceição Borges - Ministério da Saúde  
Tacila Pires Mega - Ministério da Saúde  
Aline do Nascimento - Ministério da Saúde

### **PROJETO GRÁFICO**

Patricia Gandara - Ministério da Saúde

### **CONTATOS**

Tel.: (61) 3315-3502

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

Site: [conitec.gov.br/index.php/monitoramento-de-tecnologias](http://conitec.gov.br/index.php/monitoramento-de-tecnologias)

## **APRESENTAÇÃO**

Este documento foi elaborado com base nas evidências disponíveis, com a finalidade de informar a sociedade quanto aos potenciais impactos de tecnologias emergentes (em estágio de desenvolvimento) para o tratamento da esclerose múltipla. O material não é um guia de prática clínica e não representa posicionamento do Ministério da Saúde quanto à utilização das tecnologias em saúde abordadas.

## **CONFLITO DE INTERESSES**

Os autores declaram não possuir conflito de interesses com o tema.

## SUMÁRIO

|   |           |
|---|-----------|
| <b>1. A TECNOLOGIA</b>  | <b>9</b>  |
| 1.1 Descrição da tecnologia   | 9         |
| 1.2 Condição clínica  | 10        |
| <b>2. INFORMAÇÕES REGULATÓRIAS</b>  | <b>13</b> |
| 2.1 Informações sobre registro  | 13        |
| 2.2 Avaliações por agências de avaliação de tecnologias em saúde e Instituições de Saúde Internacionais | 15        |
| <b>3 PANORAMA DE DESENVOLVIMENTO</b>  | <b>17</b> |
| 3.1 Estratégia de busca   | 17        |
| 3.2. Estudos identificados  | 18        |
| 3.3 Resultados dos ensaios clínicos   | 21        |
| <b>4. PANORAMA DA TECNOLOGIA</b>  | <b>24</b> |
| <b>5. CONSIDERAÇÕES FINAIS</b>  | <b>25</b> |
| <b>REFERÊNCIAS</b>  | <b>27</b> |
| <b>APÊNDICE 1 - Estratégias de busca nas bases de dados</b>   | <b>31</b> |

## 1. A TECNOLOGIA

### 1.1 Descrição da tecnologia

Ozanimode, disponibilizado comercialmente pelo nome Zeposia®, é um modulador de receptores de esfingosina 1-fosfato-S1P com alta afinidade de ligação aos subtipos S1P1 e S1P5 que atuam na regulação do tráfego de linfócitos, importantes células do sistema imunitário <sup>1</sup>.

A indicação original do medicamento é para o tratamento de adultos que apresentem tipos recorrentes da Esclerose Múltipla (EM), tais como: a síndrome clinicamente isolada, doença recorrente-remitente e doença progressiva secundária ativa. Também é utilizado no manejo da colite ulcerativa moderada a severamente ativa <sup>1,2</sup>.

Efeitos indesejados provenientes do uso de ozanimode como a nasofaringite, infecções respiratórias e urinárias, linfopenia, hipertensão, hipotensão, edema periférico, cefaleia e aumento dos níveis das enzimas hepáticas são frequentemente notificados. O medicamento é contraindicado em casos de doenças hepáticas graves, cardíacas, gestação, infecção ativa, neoplasia maligna e imunidade comprometida<sup>1</sup>.

O mecanismo de ação de ozanimode na EM não é totalmente compreendido, todavia, pode evitar a neurodegeneração e processos inflamatórios do Sistema Nervoso Central. Isto porque, a estimulação dos receptores de esfingosina 1-fosfato-S1P (S1P1 e S1P5) compromete a migração de linfócitos dos órgãos linfóides periféricos para a circulação, bem como, para o cérebro e medula espinhal impedindo os danos habituais da doença<sup>1,2</sup>.

Ozanimode é apresentado em cápsulas orais de 0,23 mg, 0,46 mg e 0,92 mg. Aconselha-se a administração inicial em escalonamento de dose para que problemas cardíacos secundários sejam evitados (*vide* tabela 1). O mesmo esquema de uso se estende ao reinício do tratamento após interrupção<sup>1</sup>.

Tabela 1. Escalonamento de dose

| DOSE DE OZANIMODE        | DIA         |
|--------------------------|-------------|
| 1 cápsula/dia de 0,23 mg | 1- 4        |
| 1 cápsula/dia de 0,46 mg | 5-7         |
| DOSE DE MANUTENÇÃO       |             |
| 1 cápsula/dia de 0,92 mg | 8 em diante |

## 1.2 Condição clínica

A Esclerose Múltipla (EM) é uma doença desmielinizante, incurável, inflamatória e imunomediada do sistema nervoso central (SNC), que acomete principalmente jovens adultos na faixa etária dos 20 a 50 anos. Sua etiologia não é clara, contudo, envolve fatores genéticos e ambientais não estabelecidos que seriam os responsáveis pelas diferentes manifestações da doença, bem como, pelo comportamento responsivo aos tratamentos medicamentosos <sup>3</sup>.

Embora a EM não seja uma doença comum, sua prevalência global cresceu significativamente, registrando um aumento de 10,4% entre os anos de 1990 e 2016. A prevalência mundial, em 2016, era de 30,1 casos por 100.000 habitantes. No mesmo período, a América do Norte e o norte da Europa computaram uma prevalência padronizada por idade superior a 120 casos por 100.000 habitantes. Já na Austrália as prevalências foram moderadas (60-120 por 100.000). Países do Norte da África e Oriente Médio, América Latina, Ásia, Oceania, Caribe e África Subsaariana apresentaram < 60 casos por 100.000 habitantes <sup>4</sup>.

No Brasil a prevalência média é de 8,69/100.000 habitantes podendo variar entre as regiões do país <sup>4</sup>.

As lesões no Sistema Nervoso Central - SNC decorrentes da perda da bainha de mielina causam diferentes manifestações clínicas, como a perda da visão, comprometimento motor, fadiga, parestesias, perda de sensibilidade, dificuldade na articulação das palavras, espasticidade, e disfunção da bexiga. A severidade dessas manifestações são variáveis de um indivíduo para outro, podendo ser expressas na forma fulminante/aguda ou crônica progressiva <sup>3,5</sup>.

Uma vez que não há exames ou testes específicos para a identificação da EM o diagnóstico se dá através dos chamados critérios de McDonald. Esse modelo se baseia no número de surtos, lesões com evidência clínica objetiva e auxílio de critérios adicionais como disseminação no espaço, manifestações clínicas, exame de neuroimagem, a exemplo da ressonância magnética, e exame de líquido podem ser particularmente úteis para a definição diagnóstica. De uma forma geral, o diagnóstico é firmado quando se tem notificação de dois ou mais sintomas que durem mais que 24 horas e ocorram no espaço mínimo de um mês entre si <sup>6,7,8</sup>.

A frequência com que as crises acontecem e permanecem, diferenciam a Esclerose Múltipla em remitente-recorrente (EM-RR), primariamente progressiva (EM-PP), Síndrome Clinicamente Isolada (*Clinically Isolated Syndrome* - CIS) e secundariamente progressiva (EM-SP) <sup>6,9</sup>.

A esclerose múltipla remitente-recorrente (EM-RR) também chamada de surto-remissão é a forma mais comum da doença e caracteriza-se por crises que acontecem ao acaso gerando novos sintomas ou agravamento daqueles já existentes <sup>8</sup>. Na EM-RR o paciente pode experimentar recuperação total das recidivas ou sequelas e déficit residual na recuperação. O curso da doença é variável, no entanto, com o tempo, mais que 80% dos casos passam a ser do tipo crônica progressiva <sup>6</sup>.

O tratamento medicamentoso consiste principalmente na melhora clínica do paciente com a redução da ocorrência de surtos e abrandamento da gravidade dos sintomas. Neste sentido, corticosteroides em pulsoterapia são utilizados para acelerar a recuperação e retirar o paciente das crises. Ademais, modificadores do curso da doença devem ser ofertados a todos os portadores

de EM-RR clinicamente definidos de forma a prevenir recaídas, diminuir o comprometimento neurológico cumulativo e limitações, além de reduzir inflamação e lesão cerebral <sup>6,8</sup>.

Embora não haja consenso quanto a ordem de escolha das categorias de terapia modificadora da doença deve-se levar em consideração fatores relacionados ao prognóstico do indivíduo, assim como seus valores e preferências, além de questões ligadas ao medicamento, a exemplo do seu perfil de segurança, custo, disponibilidade e via de administração <sup>8,9</sup>.

No Sistema Único de Saúde (SUS) o algoritmo de tratamento farmacológico da EMRR está preconizado em linhas de tratamento orientada pela atividade da doença<sup>6</sup>. Tais medicamentos compõe as listas do SUS através do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF), são eles:

**Para baixa ou moderada atividade da doença:**

- **1ª linha:** Beta-interferonas, glatirâmer ou teriflunomida ou fumarato de dimetila ou azatioprina, em casos de toxicidade (intolerância, hipersensibilidade ou outro evento adverso), falha terapêutica ou falta de adesão a qualquer medicamento da primeira linha de tratamento, é permitida a troca por outra classe de medicamento de primeira linha. A azatioprina é considerada uma opção menos eficaz e só deve ser utilizada em casos de pouca adesão às formas parenterais; (intramuscular, subcutânea ou endovenosa).
- **2ª linha:** Fingolimode, em casos de falha terapêutica, reações adversas ou resposta sub ótima a qualquer medicamento da primeira linha de tratamento, é permitida a troca por fingolimode.
- **3ª linha:** Natalizumabe, em casos de falha terapêutica no tratamento da segunda linha ou contra indicação ao fingolimode indica-se o natalizumabe.

**Para alta atividade da doença:**

- **1ª linha:** Natalizumabe, indicado como primeira opção de tratamento para pacientes com EMRR em alta atividade da doença, com comprovação por meio de relatório médico e exame de neuroimagem (ressonância magnética), sejam eles virgens de tratamento ou estejam

em qualquer outra linha de tratamento.

- **2ª linha:** Alentuzumabe, em casos de falha terapêutica no tratamento ou contraindicação presente em bula ao natalizumabe, indica-se o alentuzumabe.

Após o tratamento e controle da fase de alta atividade da doença, o paciente pode ser realocado para qualquer outra linha de tratamento da EM de baixa ou moderada atividade.

Frente aos variados sintomas e manifestações da EM-RR, o tratamento deve ser individualizado contando também com intervenções não farmacológicas que abrangem o apoio de multiprofissionais como, psicólogos, fisioterapeutas, médicos e outros. Tal conduta busca reduzir as incapacidades instaladas pelo agravo e melhorar a qualidade de vida do paciente <sup>6,9</sup>.

## **2. INFORMAÇÕES REGULATÓRIAS**

### **2.1 Informações sobre registro**

#### **Status regulatório do medicamento no Brasil**

O medicamento ozanimode, até o momento, não possui registro sanitário junto à autoridade brasileira competente, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA <sup>10</sup>.

#### **Status regulatório do medicamento em outros países**

Consulta a agências regulatórias internacionais realizadas até 20/12/2021 revelaram que o medicamento ozanimode possui registro sanitário para o tratamento da esclerose múltipla recorrente-remitente em alguns países da América, Europa e Oceania conforme demonstra o quadro 1 abaixo.

Nos Estados Unidos da América e na União Europeia o ozanimode possui registro sanitário também para a indicação colite ulcerativa ativa moderada a grave em adultos.

Quadro 1 - Status regulatório do medicamento ozanimode segundo agência reguladora consultada.

| Agência Reguladora/País   | Status regulatório do produto  | Via de acesso   |
|---|--|---|
| Food and Drug Administration FDA <sup>a</sup><br>(Estados Unidos)                                   | Aprovado desde 25/03/2020 sob o nome comercial Zeposia <sup>®</sup> nas apresentações cápsula 0,23mg, 0,46 mg e 0,92mg para o titular Celgene Inc. | <a href="https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=BasicSearch.process">https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=BasicSearch.process</a>                       |
| Health Canada <sup>b</sup><br>(Canadá)  | Aprovado desde 10/02/2020 sob o nome comercial Zeposia <sup>®</sup> nas apresentações cápsula 0,23mg, 0,46 e 0,92mg, para o titular Celgene Inc.   | <a href="https://hpr-rps.hres.ca/reg-content/regulatory-decision-summary-detail.php?linkID=RDS00718">https://hpr-rps.hres.ca/reg-content/regulatory-decision-summary-detail.php?linkID=RDS00718</a>         |
| European Medicines Agency EMA <sup>c</sup><br>(Europa)  | Aprovado desde 20/05/2020 (ID do registro EMEA / H / C / 004835) para o titular Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG                                   | <a href="https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zeposia#authorisation-details-section">https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zeposia#authorisation-details-section</a>               |
| Pharmaceuticals and Medical Devices Agency - PMDA <sup>d</sup><br>(Japão)                           | Registro não localizado  | <a href="https://www.pmda.go.jp/english/review-services/reviews/approved-information/drugs/0002.html">https://www.pmda.go.jp/english/review-services/reviews/approved-information/drugs/0002.html</a>       |
| L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et Des Produits de Santé ANSM <sup>e</sup><br>(França) | Aprovado desde 20/05/2020 via EMA  | <a href="http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/index.php#result">http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/index.php#result</a>   |
| Therapeutic Goods Administration - TGA <sup>f</sup><br>(Austrália)                                  | Aprovado desde 9/01/2018 sob o nome comercial Zeposia <sup>®</sup> , em nome de Celgene Pty Ltd  | <a href="https://tga-search.clients.funnelback.com/s/search.html?query=ozanimod&amp;collection=tga-artg">https://tga-search.clients.funnelback.com/s/search.html?query=ozanimod&amp;collection=tga-artg</a> |
| Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency-  | Aprovado desde 01/01/2021 (N <sup>o</sup> autorização: PLGB /15105/0115)/  | <a href="https://www.medicines.org.uk/emc/product/11908/smcp#AUTHDATE">https://www.medicines.org.uk/emc/product/11908/smcp#AUTHDATE</a>   |

|  |  |   |
|--|--|---|
| MHRA <sup>g</sup><br>(Reino Unido)   | em nome da Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltda |   |
| Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica - ANMAT <sup>h</sup><br>(Argentina) | Não registrado                                       | <a href="https://servicios.pami.org.ar/vademecum/views/consultaPublica/listado.zul;jsessionId=71C8554876A78E13660B2ED22102B763?volver">https://servicios.pami.org.ar/vademecum/views/consultaPublica/listado.zul;jsessionId=71C8554876A78E13660B2ED22102B763?volver</a> |
| Instituto Nacional de Vigilancia de medicamentos e Alimentos - INVIMA <sup>i</sup><br>(Colômbia)           | Não registrado                                       | <a href="http://consultaregistro.invima.gov.co:8082/Consultas/consultas/consreg_encabcum.jsp">http://consultaregistro.invima.gov.co:8082/Consultas/consultas/consreg_encabcum.jsp</a>   |
| Danish Medicines Agency DMA <sup>j</sup> (Dinamarca)   | Aprovado desde 20/05/2020 via EMA                    | <a href="http://produktresume.dk/AppBuilder/search">http://produktresume.dk/AppBuilder/search</a>   |

Legenda:

<sup>a</sup> Food and Drug Administration (FDA): Agência Federal do Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos Estados Unidos; <sup>b</sup> Health Canada: Departamento de políticas de saúde do Governo do Canadá; <sup>c</sup> European Medicines Agency EMA: Agência Europeia de Medicamentos; <sup>d</sup> Pharmaceuticals and Medical Devices Agency - PMDA: Agência de Produtos Farmacêuticos e Dispositivos Médicos do Japão; <sup>e</sup> L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et Des Produits de Santé -ANSM: Agência Nacional de Segurança de Medicamentos e Produtos de Saúde da França; <sup>f</sup> Therapeutic Goods Administration: Unidade reguladora de produtos de saúde-departamento de saúde da Austrália; <sup>g</sup> Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency-MHRA: Agência Reguladora de Medicamentos e Produtos de Saúde do Reino Unido; <sup>h</sup> Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica - ANMAT: Administração Nacional de Medicamentos, Alimentos e Tecnologia Médica da Argentina; <sup>i</sup> Instituto Nacional de Vigilancia de medicamentos e Alimentos - INVIMA: Instituto Nacional de Vigilancia de medicamentos e Alimentos da Colômbia; <sup>j</sup> Danish Medicines Agency DMA: Agência Dinamarquesa de Medicamentos.

## 2.2 Avaliações por agências de avaliação de tecnologias em saúde e Instituições de Saúde Internacionais

Com o objetivo de identificar avaliações sobre o uso do ozanimode para o tratamento da esclerose múltipla, foram consultados os sítios eletrônicos de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS), bem como de órgãos governamentais ou institutos internacionais que realizam ATS. A pesquisa, realizada em 22 de dezembro de 2021, incluiu as seguintes instituições:

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) e National

Institute for Health Research Innovation Observatory (NIHRIO) - Inglaterra;

- Health Technology Wales (HTW) - País de Gales;
- National Institute of Health (NIH) - Estados Unidos da América;
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) - Canadá;
- Scottish Medicines Consortium (SMC) - Escócia;
- National Health and Medical Research Council (NHMRC) e Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) - Austrália;
- Federal Institute for Drugs and Medical Devices (BfArM) - Alemanha;
- Austrian Institute for Health Technology Assessment (AIHTA) - Áustria;
- European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA);
- Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS) - Colômbia;
- Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) - Argentina;
- Agency for Care Effectiveness (ACE) - Singapura.

Foram encontradas três avaliações que incluíram o uso do ozanimode para o tratamento da esclerose múltipla, elaboradas pelas agências National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) e Scottish Medicines Consortium (SMC). O Quadro 2 apresenta as principais características das avaliações identificadas.

**Quadro 2.** Avaliação do uso de ozanimode para o tratamento da esclerose múltipla segundo agências de ATS e Instituições de Saúde Internacionais.

| Instituição  | Data de publicação / atualização | Tipo de documento | Parecer/Recomendação <sup>a</sup>   |
|--|----------------------------------|-------------------|---|
| National Institute for Health and Care Excellence (NICE) <sup>11</sup> | 9 de junho de 2021               | Guidelines        | <p>- Ozanimode não é recomendado, dentro da sua autorização de introdução no mercado, para o tratamento da esclerose múltipla recorrente-remitente em adultos com características clínicas ou de imagem de doença ativa.</p> <p>- As evidências de ensaios clínicos mostram que o ozanimode reduz o número de recidivas e lesões cerebrais em comparação com o interferon beta-1a. No entanto, o efeito do ozanimode na progressão da deficiência não é claro.</p> <p>- As estimativas de custo-efetividade são mais altas do que o NICE normalmente considera um uso aceitável dos recursos do NHS. Portanto, ozanimode não é recomendado.</p> |

|  |                         |            |   |
|--|-------------------------|------------|---|
| Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) <sup>12</sup> | 10 de junho de 2021     | Guidelines | <ul style="list-style-type: none"> <li>- O CADTH Canadian Drug Expert Committee (CDEC) recomenda que o ozanimode não seja reembolsado pelo tratamento de pacientes com esclerose múltipla recorrente-remitente (EMRR) para diminuir a frequência das exacerbações clínicas.</li> <li>- As evidências de ensaios clínicos mostram que o ozanimode reduz o número de recidivas em comparação com o interferon beta-1a. No entanto, o efeito do ozanimode na progressão da deficiência não é claro.</li> <li>- Não há evidências suficientes para determinar se o ozanimode oferece quaisquer benefícios clínicos significativos em comparação com outros tratamentos modificadores de doenças esclerose múltipla recorrente-remitente.</li> <li>- Dada a incerteza na eficácia clínica do ozanimode em relação a outras terapias modificadoras da doença (DMT), a relação custo-eficácia do ozanimode é altamente incerta.</li> </ul> |
| Scottish Medicines Consortium (SMC) <sup>13</sup>                          | 08 de fevereiro de 2021 | Guidelines | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ozanimode é aceito para uso restrito em NHSScotland no tratamento de pacientes adultos com esclerose múltipla recorrente-remitente (EMRR) com doença ativa, conforme definido por características clínicas ou de imagem. A restrição significa que o ozanimode pode ser usado para tratar pacientes adequados ou que solicitem um tratamento oral.</li> <li>- Esta decisão leva em consideração um desconto confidencial oferecido pela empresa farmacêutica que melhora a relação custo-benefício do ozanimode.</li> </ul>  |

Legenda:

a: Status atualizado até 22/12/2021.

### 3 PANORAMA DE DESENVOLVIMENTO

#### 3.1 Estratégia de busca

A estratégia de busca foi composta por duas etapas. A primeira objetivou identificar os registros de estudos clínicos de ozanimode para o tratamento de esclerose múltipla no *ClinicalTrials.gov* e no Cortellis. A busca no Cortellis foi realizada em 17 de novembro de 2021 com os termos ‘ozanimod’ e ‘multiple sclerosis’. Já a busca no ClinicalTrials foi realizada em 20 de dezembro

de 2021 com os termos ‘ozanimod’, ‘Zeposia’ e ‘RPC1063’. Foram incluídos ensaios clínicos, randomizados ou não, a partir da fase 2, em que o ozanimode tenha sido utilizado para o tratamento da esclerose múltipla. Não houve restrição quanto ao idioma. Não foram incluídas análises *post hocs*, *pool analysis* ou extensão de ensaio clínico randomizado - ECR.

Na segunda etapa, foi realizada busca nas bases Medline e PMC (via PubMed), Embase (via Portal Periódicos Capes) e Cochrane Library com o objetivo de localizar estudos publicados e não publicados referentes aos ensaios clínicos conduzidos que utilizaram o ozanimode no tratamento da esclerose múltipla. Desta forma, foram construídas estratégias de busca utilizando termos controlados e seus respectivos sinônimos (Apêndice 1). Estas buscas foram realizadas em 20 de dezembro de 2021.

### **3.2. Estudos identificados**

A busca por registro de estudos clínicos com ozanimode resultou na identificação de 5 protocolos, sendo 3 para esclerose múltipla (1 ensaio clínico randomizado (ECR) de fase 2, NCT01628393 e 2 ECRs de fase 3, NCT02047734 e NCT02294058). Os três estudos estão concluídos e com resultados.

As principais características dos estudos sobre ozanimode para tratamento da esclerose múltipla são apresentadas no Quadro 2. Todos os estudos foram financiados pela Celgene.

Apresentamos resultados para os desfechos primários dos estudos, bem como aqueles relativos à segurança dos tratamentos, a saber: número total de lesões realçadas por gadolínio em imagem de ressonância magnética cerebral, taxa anualizada de surto ajustada, eventos adversos e eventos adversos graves. A seguir sumarizamos a definição para estes desfechos reportadas pelos estudos, quando disponível:

- Número total de lesões realçadas por gadolínio em imagem de ressonância magnética cerebral: Foi baseado no número cumulativo de lesões em T2 novas ou em aumento desde o baseline e durante o período de

tratamento;

- Taxa anualizada de surto ajustada: O desfecho foi avaliado durante o tratamento com base em dados confirmados de surtos definidos pelo protocolo (ou seja, um novo surto ou piora de sintomas neurológicos atribuíveis à esclerose múltipla persistente por >24 h, não atribuível a fatores clínicos de confusão, e imediatamente precedido por um estado neurológico estável ou melhorando por  $\geq 30$  dias). O surto foi confirmado quando acompanhado de piora neurológica (ou seja, aumento da pontuação EDSS  $\geq 0,5$  na pontuação geral, 2 pontos em um sistema funcional pontuação da escala, ou 1 ponto em dois ou mais sistemas funcionais pontuações da escala);

- Eventos adversos: Qualquer ocorrência médica desfavorável que não tenha necessariamente uma relação causal com o produto sob investigação. Foram considerados eventos desde à primeira dose do medicamento em estudo até 28 dias após a última dose do medicamento em estudo;

- Eventos adversos graves: Qualquer ocorrência ou efeito médico indesejável que resulte em morte, ponha em risco a vida, exija hospitalização ou prolongamento da hospitalização existente. O investigador avaliou a gravidade dos eventos adversos como leve, moderado ou grave. Foram considerados eventos desde à primeira dose do medicamento em estudo até 28 dias após a última dose do medicamento em estudo.

**Quadro 2.** Resumo das características dos estudos com ozanimode para o tratamento de esclerose múltipla.

| Identificadores e país   | Fase e desenho de estudo | População                                 | Grupos em comparação   | Tempo de acompanhamento | Desfecho primário   | Status, início e previsão de término                                    |
|--|--------------------------|---|--|-------------------------|---|---|
| NCT01628393<br>RADIANCE - Part A<br>Multicêntrico<br>(21 países) | II<br>ECR                | Esclerose múltipla recorrente<br>N = 258  | Braço 1: Interferon Beta-1a, intramuscular, semanalmente;<br>Braço 2: Ozanimode 0,5 mg, oral, diariamente;<br>Braço 3: Ozanimode 1 mg, oral, diariamente.  | 24 semanas              | Número total de lesões realçadas por gadolínio em imagem de RM cerebral | Concluído e com resultados<br>Início: 18/09/2012<br>Término: 11/05/2016 |
| NCT02047734<br>RADIANCE - Part B<br>Multicêntrico<br>(13 países) | III<br>ECR               | Esclerose múltipla recorrente<br>N = 1320 | Braço 1: Placebo;<br>Braço 2: Ozanimode 0,5 mg, oral, diariamente;<br>Braço 3: Ozanimode 1 mg;<br>Braço 4: Placebo/Ozanimode 0,5 mg, oral, diariamente;<br>Braço 5: Placebo/Ozanimode 1 mg, oral, diariamente. | 24 meses                | Taxa anualizada e ajustada de surto                                     | Concluído e com resultados<br>Início: 3/12/2013<br>Término: 13/04/2017  |
| NCT02294058<br>SUNBEAM<br>Multicêntrico<br>(20 países)           | III<br>ECR               | Esclerose múltipla recorrente<br>N = 1346 | Braço 1: Interferon Beta-1a, intramuscular, semanalmente;<br>Braço 2: Ozanimode 0,5 mg, oral, diariamente;<br>Braço 3: Ozanimode 1 mg, oral, diariamente.  | 12 meses                | Taxa anualizada e ajustada de surto                                     | Concluído e com resultados<br>Início: 03/12/2014<br>Término: 22/12/2016 |

Legenda:

a: Status atualizado até 12/2021.

ECR: Ensaio clínico randomizado; RM: ressonância magnética; NCT: *number ClinicalTrial*.

### 3.3 Resultados dos ensaios clínicos

Nas buscas descritas anteriormente foram encontrados resultados para os 3 ECRs identificados no ClinicalTrials e Cortellis, sendo 3 registros com resultados no próprio ClinicalTrials, 4 artigos científicos e 12 resumos de congresso que atenderam aos critérios de inclusão. Os principais resultados destes estudos são apresentados a seguir:

#### **NCT01628393 (RADIANCE - Part A)**

Entre 2012 e 2014, 258 participantes foram randomizados para receber placebo (n= 88), ozanimode 0,5 mg (n= 87) e ozanimode 1 mg (n= 83) <sup>14-23</sup>. Os resultados apresentados a seguir demonstram que ozanimode foi mais eficaz que o placebo por significativamente evitar lesões que realçam com gadolínio e surtos, com um perfil de segurança tolerável pelos indivíduos com esclerose múltipla.

#### Eficácia:

O número cumulativo médio de lesões que realçam com gadolínio nas semanas 12-24 foi de 11,1 (desvio-padrão - DP, 29,9) com placebo em comparação com 1,5 (DP 3,7) com ozanimode 0,5 mg (odds ratio - OR, 0,16, IC 95% 0,08-0,30; p <0,0001) e 1,5 (DP 3,4) com ozanimode 1 mg (OR 0,11, IC 95% 0,06-0,21; p <0,0001) <sup>14-23</sup>.

Aos 2 anos de extensão, a porcentagem de participantes que estavam livres de lesões que aumentavam o gadolínio variou de 86,5% a 94,6%. A taxa anualizada de surto não ajustada durante a extensão cega (semana 24 - fim do tratamento) foi de 0,32 para ozanimode 0,5 mg → ozanimode 0,5 mg, 0,18 para ozanimode 1 mg → ozanimode 1 mg, 0,30 para placebo → ozanimode 0,5 mg, e 0,18 para placebo → ozanimode 1 mg. Nenhum bloqueio atrioventricular de segundo grau ou superior ou infecção oportunista grave foi relatado <sup>14-23</sup>.

#### Segurança:

Três eventos adversos graves não relacionados ao tratamento foram relatados em pacientes que receberam 0,5 mg de ozanimode: neurite óptica, disfunção

autônômica somatoforme e metaplasia escamosa cervical (relacionada ao HPV). Não foram relatados eventos adversos infecciosos ou cardíacos graves, e nenhum caso de edema macular surgiu <sup>14-23</sup>.

Os eventos adversos mais comuns nos grupos de ozanimode 0,5 mg e 1 mg em comparação com o placebo foram nasofaringite (11 vs. 5 vs. 12), cefaleia (5 vs. 3 vs. 8) e infecções do trato urinário (6 vs. 2 vs. 2) <sup>14-23</sup>.

A redução máxima na frequência cardíaca média pelo monitoramento Holter durante as primeiras 6 h em participantes tratados com ozanimode foi inferior a 2 batimentos por minuto (bpm) em comparação com a linha de base, com nenhum paciente tendo uma frequência cardíaca horária mínima inferior a 45 bpm. Eletrocardiogramas e Holter de 24 horas não mostraram aumento na incidência de bloqueio atrioventricular ou pausa sinusal com ozanimode <sup>14-23</sup>.

#### **NCT02047734 (RADIANCE - Part B)**

Entre 2013 e 2015, 1.313 pacientes foram randomizados para receberem ozanimode 1 mg (n= 433), ozanimode 0,5 mg (n= 439) e interferon beta-1a (n= 441) <sup>24-27</sup>. Os resultados apresentados a seguir demonstram que ozanimode foi mais eficaz que interferon beta-1a por significativamente evitar surtos, com um perfil de segurança favorável.

#### Eficácia:

As taxas anualizadas de surto ajustadas foram de 0,17 (IC 95% 0,14-0,21) com ozanimode 1,0 mg, 0,22 (IC 95% 0,18-0,26) com ozanimode 0,5 mg e 0,28 (IC 95% 0,23-0,32) com interferon beta-1a, com risco relativo versus interferon beta-1a de 0,62 (IC 95% 0,51-0,77; p <0,0001) para ozanimode 1 mg e 0,079 (IC 95% 0,65 a 0,96; p = 0,0167) para ozanimode 0,5 mg <sup>24-27</sup>.

#### Segurança:

A incidência de eventos adversos emergentes do tratamento foi maior no grupo de interferon beta-1a (365 [83,0%] de 440 participantes) do que no grupo de ozanimode 1 mg (324 [74,7%] de 434) ou no grupo ozanimode 0,5 mg (326 [74,3%] de 439) <sup>24-27</sup>.

Mais participantes no grupo de interferon beta-1a tiveram eventos adversos emergentes do tratamento que levaram à descontinuação do tratamento do que nos grupos de ozanimode <sup>24-27</sup>.

As incidências de infecções e eventos adversos graves emergentes do tratamento foram semelhantes entre os grupos de tratamento. Não foram relatados casos de redução sintomática da frequência cardíaca relacionada ao ozanimode e nenhum caso de bloqueio atrioventricular de segundo ou terceiro grau <sup>24-27</sup>.

### **NCT02294058 (SUNBEAM)**

Entre 2014 e 2015, 1.346 participantes foram randomizados para receberem ozanimode 1 mg (n = 447), ozanimode 0,5 mg (n = 451) ou interferon beta-1a (n = 448) <sup>28-32</sup>. Os resultados apresentados a seguir demonstram que ozanimode foi mais eficaz que interferon beta-1a por significativamente evitar surtos, com um perfil de segurança favorável.

#### Eficácia:

As taxas anualizadas e ajustadas de surto foram de 0,35 (IC de 95% 0,28-0,44) para interferon beta-1a, 0,18 (IC de 95% 0,14-0,24) para ozanimode 1 mg (risco relativo [RR] de 0,52 [IC de 95% 0,41-0,66] vs interferon beta-1a; p <0,0001), e 0,24 (IC de 95% 0,19-0,31) para ozanimode 0,5 mg (RR 0,69 [IC de 95% 0,55-0,86] vs. interferon beta-1a; p = 0,0013) <sup>28-32</sup>.

#### Segurança:

Poucos participantes tratados com ozanimode descontinuaram o tratamento devido a eventos adversos (13 [2,9%] que receberam ozanimode 1 mg; 7 [1,5%] que receberam ozanimode 0,5 mg; e 16 [3,6%] que receberam interferon beta-1a).

Nenhuma bradicardia clinicamente significativa de primeira dose ou bloqueio atrioventricular de segundo ou terceiro grau foi relatada.

A incidência de eventos adversos graves foi baixa e semelhante entre os grupos

(13 [2,9%] participantes que receberam ozanimode 1 mg; 16 [3,5%] que receberam ozanimode 0,5 mg; e 11 [2,5%] que receberam interferon beta-1a). Nenhuma infecção oportunista grave ocorreu em participantes tratados com ozanimode<sup>28-32</sup>. Destaca-se alguns eventos adversos ocorrendo em pelo menos 2% dos participantes tratados com ozanimode e com incidência pelo menos 1% maior do que no grupo interferon beta-1a, a saber: nasofaringite, cefaleia. Infecção do trato respiratório superior, aumento de alanina aminotransferase, dor nas costas, aumento de gama-glutamilttransferase, infecção viral de trato respiratório, infecção de trato urinário, hipercolesterolemia, hipertensão, faringite, rinite e dor do abdômen superior.

#### 4. PANORAMA DA TECNOLOGIA

**Quadro 2.** Forças e fraquezas do ozanimode para o tratamento de esclerose múltipla.

| Forças   | Fraquezas   |
|--|---|
| <p>Seu uso oral por meio de cápsulas com frequência de administração de 1 vez ao dia pode contribuir com a adesão ao tratamento.</p> <p>A possibilidade de armazenamento em temperaturas de até 25°C pode facilitar o processo logístico de armazenagem e distribuição.</p> <p>Pode ser utilizado como primeira ou segunda linha de tratamento para esclerose múltipla remitente-recorrente ativa.</p> <p>O uso do ozanimode não exige tecnologias adicionais, a exemplo de testes ou terapia medicamentosa concomitante.</p> <p>Ozanimode pode ter um melhor perfil de segurança para bradiarritmia em relação ao fingolimode<sup>33</sup>.</p> | <p>Indução dose-dependente de linfocitopenia importante no sangue periférico em 6 horas após a primeira administração.</p> <p>Probabilidade de apresentar custo de tratamento elevado em relação a outras drogas modificadoras da doença na esclerose múltipla. No Reino Unido o preço de tabela do ozanimode é £ 1.373 (NICE)<sup>11</sup> por embalagem de manutenção de 28 cápsulas.</p> <p>Produto com pouco tempo no mercado farmacêutico e, portanto, efeitos e segurança a longo prazo ainda não conhecidos.</p> <p>Pode aumentar o risco de hipertensão em 1,76 em pacientes com esclerose múltipla<sup>33</sup>.</p> <p>Até o momento não há estudos de comparação direta de ozanimode com outros agentes modificadores da doença além do beta-interferon 1 A.</p> |

## 5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O manejo clínico da esclerose múltipla recorrente-remitente tem por objetivo diminuir recaídas e atrasar a progressão da doença. Para tanto, medicamentos tidos como modificadores do curso da doença, a exemplo de betainterferonas, glatirâmer, teriflunomida, fumarato de dimetila, fingolimode, natalizumabe e ozanimode, são amplamente utilizados.

As evidências levantadas apontam que o ozanimode reduz o número de recidivas e lesões cerebrais quando comparado a betainterferona. Por outro lado, seu efeito na progressão da incapacidade não está bem estabelecido uma vez que não demonstrou melhoras para esse desfecho nos ensaios clínicos recuperados. Os efeitos colaterais mais comuns relacionados ao seu uso são nasofaringite e linfopenia.

Agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde como as do Reino Unido e Canadá encontraram incertezas na razão de custo-efetividade entre ozanimode e outras terapias modificadoras da doença ou estimativas de custo-efetividade acima do limiar estabelecido e não recomendaram o uso de ozanimode no sistema nacional de saúde. Já a agência escocesa recomendou uso restrito de ozanimode para um nicho específico de pacientes mediante acordo comercial sigiloso com o fabricante do produto.

O ozanimode é de uso oral com exigência de apenas uma dose diária. O medicamento pode ser usado na primeira ou segunda linha de tratamento da esclerose múltipla recorrente-remitente e parece ter um melhor perfil de segurança para bradiarritmia em relação ao fingolimode. Entretanto, parece ter um custo elevado em relação a outros agentes modificadores da doença na esclerose múltipla. Ademais, por tratar-se de um medicamento novo, seus efeitos e sua segurança a longo prazo não estão completamente estabelecidos.

Apesar do ozanimode ter demonstrado eficácia superior a fumarato de dimetila e glatirâmer, bem como ter apresentado resultados promissores na redução do número de recidivas e lesões cerebrais; esses resultados foram obtidos, por meio de análise indireta publicada (<https://doi.org/10.2217/cer->

2020-0267) e comparação direta com betainterferona. Esses pontos trazem algumas incertezas; por um lado o questionamento se a betainterferona seria o comparador ideal e, por outro a ausência de estudos head-to-head de alta qualidade para conhecer a relação de eficácia e segurança entre ozanimode e outras opções disponíveis no SUS.

## REFERÊNCIAS

1. Bristol Myers Squibb. Resumo das informações de zeposia, 2021. Disponível em: <https://www.medicines.ie/medicines/zeposia-0-23-mg-0-46-mg-and-0-92-mg-hard-capsules-35140/spc#tabs>
2. Agência Europeia de Medicamentos (EMA). Informações do produto (Zeposia), 2021. Disponível em: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zeposia-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zeposia-epar-product-information_en.pdf)
3. HAUSER, S. L.; GOODIN, D. Esclerose Múltipla e Outras Doenças Desmielinizantes. In: BRAUNWALD, E. et al. Medicina Interna de Harisson. 18. ed. Porto Alegre: Artmed Editora. (2013).
4. GBD 2016 Multiple Sclerosis Collaborators. Global, regional, and national burden of multiple sclerosis 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 2019 Mar;18(3):269-285. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30443-5. Epub 2019 Jan 21. PMID: 30679040; PMCID: PMC6372756.  
Olek, Michael J, Ram N Narayan, Elliot M Frohman, and Teresa C Frohman.. Manifestations of multiple sclerosis in adults. UpToDate. 2021. Disponível em: <file:///C:/Users/luisamarques/Desktop/Manifestations%20of%20multiple%20sclerosis%20in%20adults%20-%20UpToDate.pdf >. Acesso em: 22/02/2022
5. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas. Esclerose Múltipla. Secretaria de Atenção Saúde. Brasília: Ministério da Saúde; 2021. Disponível em: [https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticaspcdt/arquivos/2021/esclerose\\_multipla\\_portaria\\_conunta\\_pcdt.pdf](https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticaspcdt/arquivos/2021/esclerose_multipla_portaria_conunta_pcdt.pdf)
6. MCDONALD et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines from the International Panel on the Diagnosis of Multiple Sclerosis. *Ann. Neurol.* 50, 121-127 (2001).
7. COMINI-FROTA et al. Guideline for multiple sclerosis treatment in Brazil: Consensus from the neuroimmunology scientific department of the Brazilian academy of Neurology. *Arq. Neuropsiquiatr.* 75, 57-65 (2017).
8. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos Esplanada. Relatório de Recomendação: Natalizumabe 300mg (Tysabri®) para Esclerose Múltipla Remitente Recorrente em segunda linha de tratamento. (2013).
9. Agência Nacional de Vigilância Sanitária [homepage na internet]. Consulta a medicamentos registrados [acesso em 20 dez 2021]. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/>
10. National Institute for Health and Care Excellence. Ozanimod for treating relapsing-remitting multiple sclerosis [Internet]. Reino Unido: NICE;

2021. Report ta706. Disponível em: Ozanimod for treating relapsing-remitting multiple sclerosis. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta706/resources/ozanimod-for-treatingrelapsingremitting-multiple-sclerosis-pdf-82611076465861>
11. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Drug reimbursement recommendation Ozanimod (Zeposia) [Internet]. Canadá: CADTH; 2021. Project number SR0652-000. Disponível em: <https://www.cadth.ca/ozanimod>
  12. Scottish Medicines Consortium. Decision Explained Medicine: ozanimod (brand name: Zeposia®) [Internet]. Escócia: SMC; 2021. SMC2309. Disponível em: <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/5749/ozanimod-zeposia.pdf>
  13. Efficacy and Safety Study of Ozanimod (RPC1063) in Relapsing Multiple Sclerosis Patients (RADIANCE) - NCT01628393. *ClinicalTrials.gov*, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01628393?term=ozanimod%2C+Zeposia%2C+RPC1063&type=Intr&phase=123&draw=2&rank=3> (2021).
  14. Cohen JA, Arnold DL, Comi G, et al. Safety and efficacy of the selective sphingosine 1-phosphate receptor modulator ozanimod in relapsing multiple sclerosis (RADIANCE): a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Neurol* 2016; 15: 373-381.
  15. Cohen JA, Comi G, Arnold DL, et al. Efficacy and safety of ozanimod in multiple sclerosis: Dose-blinded extension of a randomized phase II study. *Mult Scler J* 2019; 25: 1255-1262.
  16. Cohen. Efficacy and safety of ozanimod from the 2-year blinded extension of RADIANCE: A randomized, double-blind, placebo-controlled Phase 2 trial in relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler J* 2016; 22: 595-596.
  17. Cohen. Efficacy and safety of ozanimod: Results from the 2-year blinded extension of RADIANCE, a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial in relapsing multiple sclerosis. *Neurology*; 88, <https://www.embase.com/a/#/search/results?subaction=viewrecord&id=L616551362&from=export> (2017)
  18. Comi. Efficacy results of the phase 2 portion of the radiance trial: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of oral RPC1063 in adults with relapsing multiple sclerosis. *Neurology*; 84, <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L71922544&from=export> (2015).
  19. Meadows. Ozanimod (RPC1063) reduces plasma levels of neurofilament light chain (NFL) in patients with relapsing multiple sclerosis (RMS): Results from radiance part a, a randomized, placebo-controlled, phase 2 study. *Neurology*; 90, <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L622310009&from=export> (2018)

20. Cohen. Phase 2 results of the RADIANCE trial: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of oral RPC1063 in relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler J* 2014; 20: 497-500
21. Selman. Results from the 48-week blinded extension of radiance: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial of oral ozanimod in relapsing multiple sclerosis. *Neurology*; 86, <https://www.embase.com/a/#/search/results?subaction=viewrecord&id=L72250304&from=export> (2016).
22. Selman. Safety and tolerability results of the phase 2 portion of the radiance trial: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of oral RPC1063 in relapsing multiple sclerosis. *Neurology*; 84, <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L71922546&from=export> (2015).
23. Efficacy and Safety Study of Ozanimod in Relapsing Multiple Sclerosis (RADIANCE) - NCT02047734. *ClinicalTrials.gov*, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02047734?term=ozanimod%2C+Zeposia%2C+RPC1063&type=Intr&phase=123&draw=2&rank=5> (2021).
24. Cohen JA, Comi G, Selman KW, et al. Safety and efficacy of ozanimod versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis (RADIANCE): a multicentre, randomised, 24-month, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2019; 18: 1021-1033.
25. Hartung. Efficacy of Ozanimod versus Interferon beta-1a by DMT treatment experience and EDSS categorisation from a multicenter, randomised, double-blind, phase-3 study of relapsing Multiple Sclerosis. *Eur J Neurol* 2018; 25: 69.
26. Cohen. Clinical and magnetic resonance imaging results from radiance part b, a multicenter, randomized, double-blind, phase 3 trial of ozanimod versus intramuscular interferon B-1a in relapsing multiple sclerosis (RMS). *Neurology* 2018; 90: Supplement 1.
27. Study of Ozanimod (RPC1063) in Relapsing Multiple Sclerosis (MS) (SUNBEAM) - NCT02294058. *ClinicalTrials.gov*, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02294058?term=ozanimod%2C+Zeposia%2C+RPC1063&type=Intr&phase=123&draw=2&rank=4> (2020).
28. Comi G, Kappos L, Selman KW, et al. Safety and efficacy of ozanimod versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis (SUNBEAM): a multicentre, randomised, minimum 12-month, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2019; 18: 1009-1020.
29. Comi. Ozanimod demonstrates efficacy and safety in a multicenter, randomized, double-blind, double-dummy, active-controlled phase 3 trial of relapsing multiple sclerosis (sunbeam). *Neurology* 2018; 90: Supplement 1.
30. Comi. Ozanimod demonstrates efficacy and safety in a phase 3 trial of relapsing multiple sclerosis (SUNBEAM). *Mult Scler J* 2018; 24: 20-21.

31. Comi. Ozanimod demonstrates efficacy and safety in a phase 3 trial of relapsing multiple sclerosis (SUNBEAM). *Mult Scler J* 2017; 23: 73-74.
32. Zhao Z, Lv Y, Gu ZC, Ma CL, Zhong MK. Risk for Cardiovascular Adverse Events Associated With Sphingosine-1-Phosphate Receptor Modulators in Patients With Multiple Sclerosis: Insights From a Pooled Analysis of 15 Randomised Controlled Trials. *Front Immunol.* 2021 Dec 7;12:795574. doi: 10.3389/fimmu.2021.795574. PMID: 34950154; PMCID: PMC8688957.

## APÊNDICE 1 - Estratégias de busca nas bases de dados

### Estratégia de busca na base Clinicaltrials.gov

Data: 20/12/2021

N= 5 registros

ozanimod, Zeposia, RPC1063 | Interventional Studies | Phase 2, 3, 4

### Estratégia de busca na base de dados MEDLINE e PMC (via PubMed)

Data: 20/12/2021

N= 69 registros

| Busca | Estratégia  | Resultados |
|-------|---|------------|
| #3    | #1 AND #2   | 69         |
| #2    | "multiple sclerosis"[TIAB] OR "multiple sclerosis"[MH]                              | 91.062     |
| #1    | ozanimod[TIAB] OR ozanimod[Supplementary Concept] OR Zeposia[TIAB] OR RPC1063[TIAB] | 133        |

### Estratégia de busca na base de dados EMBASE

Data: 20/12/2021

N= 175 registros

| Busca | Estratégia   | Resultados |
|-------|--|------------|
| #4    | #3 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim) | 175        |

|    |  |         |
|----|--|---------|
| #3 | #1 AND #2  | 313     |
| #2 | 'multiple sclerosis'/exp OR 'multiple sclerosis' | 164,685 |
| #1 | 'ozanimod'/exp OR 'ozanimod'                     | 503     |

### Estratégia de busca na base de dados Cochrane Library

Data: 20/12/2021

N= 84 registros

| Busca | Estratégia  | Resultados |
|-------|---|------------|
| #5    | #4 / Filtro: trials                                     | 81         |
| #4    | (#1 OR #19) AND #20                                     | 84         |
| #3    | ozanimod OR Zeposia OR RPC1063                          | 134        |
| #2    | MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis] explode all trees | 3.791      |
| #1    | "multiple sclerosis"                                    | 11.411     |

### Estratégia de busca na base Cortellis

Data: 17/11/2021

N= 21 registros

ozanimod, multiple sclerosis