

# Avaliação de Desempenho de Tecnologias no SUS

---

Medicamentos disponíveis como primeira  
linha de tratamento da Esclerose Múltipla  
no Sistema Único de Saúde



**Conitec**

**Dgitis**

### 2021 MINISTÉRIO DA SAÚDE

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

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da área técnica. Este estudo é parte integrante do Projeto “Estudos para subsidiar as incorporações por recomendação da Conitec e decisões judiciais relacionadas às tecnologias em saúde” que tem o apoio do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde e tem por objetivo subsidiar a tomada de decisão, mas não expressa decisão formal para fins de incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

### DISTRIBUIÇÃO E INFORMAÇÕES

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde  
Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde  
Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar  
CEP: 70.058-900 – Brasília/DF Tel.: (61) 3315-3466  
Site: <http://conitec.gov.br/>  
E-mail: [conitec@saude.gov.br](mailto:conitec@saude.gov.br)

### Supervisão:

Vania Cristina Canuto Santos

### Elaboração:

CENTRO COLABORADOR DO SUS:  
AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS E EX-  
CELÊNCIA EM SAÚDE – CCATES

Kathiaja Miranda Souza  
*Farmacêutica*  
*Doutora em Ciências*

Túlio Tadeu Rocha Sarmiento  
*Farmacêutico*

Pâmela Santos Azevedo  
*Farmacêutica*

### Revisão Técnica:

Isabella de Figueiredo Zuppo  
*Farmacêutica*  
*Mestra em Medicamentos e Assistência Farma-  
cêutica – UFMG*

Augusto Afonso Guerra Júnior  
*Farmacêutico*  
*Professor Doutor – Faculdade de Farmácia da  
UFMG*

Juliana Alvares-Teodoro  
*Farmacêutica*  
*Professora Doutora – Faculdade de Farmácia da  
UFMG*

### **DECLARAÇÃO DE POTENCIAIS CONFLITOS DE INTERESSE**

Nenhum dos autores recebe qualquer patrocínio da indústria ou participa de qualquer entidade de especialidade ou de pacientes que possa representar conflitos de interesse.

## RESUMO EXECUTIVO

- Tecnologia:** Betainterferonas 1a, Betainterferona 1b e Acetato de glatirâmer.
- Indicação:** Tratamento da Esclerose Múltipla Remitente Recorrente (EMRR).
- Caracterização da tecnologia:** As betainterferonas, produzidas por tecnologia de DNA recombinante ou engenharia genética, atuam na infrarregulação da expressão de MHC (do inglês, major histocompatibility complex) em células apresentadoras de antígeno, na diminuição das citocinas pró-inflamatórias, na inibição da proliferação de células T, e na limitação do trânsito de células inflamatórias no SNC. O acetato de glatirâmer, por sua vez, é um polipeptídeo randômico sintético que atua na indução de células T supressoras e no equilíbrio entre citocinas pró-inflamatórias.
- Objetivo:** Avaliar o desempenho dos medicamentos de primeira linha disponíveis para o tratamento da EMRR fornecidos pelo SUS.
- Métodos:** Coorte aberta retrospectiva referente ao período de janeiro de 2000 a dezembro de 2015 de pacientes com EMRR com 18 anos ou mais, diagnosticados de acordo com CID-10 (G35) e com indicação de uso de um dos medicamentos de primeira linha, glatirâmer ou uma das três apresentações das betainterferonas. Para medir a efetividade, foi avaliada a falha do tratamento e a persistência no primeiro e segundo anos após a entrada da coorte.
- Resumo dos resultados:** Foram analisados dados de 22.722 pacientes, sendo que a maioria iniciou tratamento com betainterferona 1a subcutâneo (35,6%), eram mulheres (73,3%), da região Sudeste (58,4%), e tinham idade mediana de 37 anos (29-46). Aproximadamente 25% dos pacientes experimentaram falha terapêutica durante o tempo de seguimento, sendo mais frequente em pacientes que utilizaram betainterferona intramuscular. O acetato de glatirâmer apresentou os melhores resultados de persistência.
- Conclusão:** A análise de desempenho realizada sugere que o acetato de glatirâmer está associado a melhores resultados, quando comparado às betainterferonas, na redução de falha terapêutica e na maior persistência ao tratamento. Além disso, os resultados sugerem que a betainterferona 1a intramuscular está associada a maior falha terapêutica em relação aos demais medicamentos de primeira linha no tratamento da EMRR.

## ABSTRACT

- Technology:** Interferon-Beta 1a, Interferon-Beta 1b and glatiramer acetate.
- Use:** Treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS).
- Characteristics of technology:** Beta-interferons, produced by recombinant DNA technology or genetic engineering, act regulating the MHC (major histocompatibility complex) expression in antigen presenting cells, decreasing pro-inflammatory cytokines, inhibiting of T cell proliferation, and limiting the transit of inflammatory cells in the CNS. Glatiramer acetate, in turn, is a synthetic random polypeptide that acts in the induction of suppressor T cells and in the equilibrium between pro-inflammatory cytokines.
- Objective:** To estimate the effectiveness and persistence of use after 12 and 24 months of follow-up for the first-line drugs for the treatment of EMRR provided by SUS.
- Methods:** Retrospective open cohort referring to the period from January 2000 to December 2015 of patients with EMRR aged 18 years or older, diagnosed according to ICD-10 (G35) and with indication for the use of one of the first line drugs, glatiramer or one of the three presentations of beta-interferons. To measure effectiveness, we assessed the treatment failure and persistence in the first and second years after entering the cohort.
- Summary of the results:** Altogether, data from 22,722 patients were analyzed. The majority started treatment with subcutaneous beta-interferon 1a (35.6%), were women (73.3%), from the Southeast region (58.4%), and, in addition, had a median age of 37 years (29- 46). Some patients (25.6%) experienced treatment failure during the cohort, more frequently in patients using intramuscular beta-interferon. Glatiramer acetate showed the best persistence results.
- Conclusion:** Through the analyzes carried out it was possible to conclude that glatiramer acetate is associated with better effects when compared to betainterferones in reducing therapeutic failure and greater treatment persistence. In addition, the results suggest that intramuscular beta-interferon 1a is associated with a greater therapeutic failure compared to other first-line drugs in the treatment of RRMS.

## RESÚMEN

**Tecnología:** Betainterferonas 1a, Betainterferona 1b y acetato de glatiramer.

**Indicación:** Tratamiento de la esclerosis múltiple recurrente recurrente (EMRR).

**Caracterización de la tecnología:** los interferones beta, producidos por tecnología de ADN recombinante o ingeniería genética, actúan en la falta de regulación de la expresión de MHC (en inglés, complejo principal de histocompatibilidad) en células presentadoras de antígeno, disminución de citocinas proinflamatorias, inhibición de la proliferación celular T, y limitar el tránsito de células inflamatorias en el SNC. El acetato de glatiramer, a su vez, es un polipéptido sintético aleatorio que actúa en la inducción de células T supresoras y en el equilibrio entre las citocinas proinflamatorias.

**Objetivo:** Evaluar el desempeño de los medicamentos de primera línea disponibles para el tratamiento de la EMRR proporcionada por SUS.

**Métodos:** cohorte abierta retrospectiva que se refiere al período comprendido entre enero de 2000 y diciembre de 2015 de pacientes con EMRR de 18 años o más, diagnosticados de acuerdo con ICD-10 (G35) y con indicación para el uso de uno de los medicamentos de primera línea, glatiramer o una de las tres presentaciones de betainterferonas. Para medir la efectividad, se evaluaron el fracaso del tratamiento y la persistencia en el primer y segundo año después de ingresar a la cohorte.

**Resumen de resultados:** se analizaron los datos de 22,722 pacientes, la mayoría de los cuales comenzaron el tratamiento con beta-interferón subcutáneo 1a (35.6%), eran mujeres (73.3%), de la región sudeste (58.4%) y mediana de edad. 37 años (29-46). Aproximadamente el 25% de los pacientes experimentaron fallas terapéuticas durante el período de seguimiento, siendo más frecuente en pacientes que usaron beta-interferón intramuscular. El acetato de glatiramer mostró los mejores resultados de persistencia.

**Conclusión:** El análisis de rendimiento realizado sugiere que el acetato de glatiramer se asocia con mejores resultados, en comparación con las betainterferonas, en la reducción del fracaso terapéutico y una mayor persistencia en el tratamiento. Además, los resultados sugieren que el beta-interferón 1a intramuscular se asocia con un mayor fracaso terapéutico en comparación con otros medicamentos de primera línea en el tratamiento del EMRR.

<b>SUMÁRIO</b>	
1. CONTEXTO.....	8
2. INTRODUÇÃO.....	9
2.1. Esclerose Múltipla.....	9
2.2. Sobrevida e incapacidade.....	10
2.3. Tratamento.....	10
3. OBJETIVO.....	12
4. MÉTODOS.....	13
5. RESULTADOS.....	15
5.1. Características da população.....	15
5.2. Falha terapêutica.....	17
5.3. Persistência em 12 e 24 meses.....	18
5.4. Análise de Sensibilidade.....	19
6. CONCLUSÕES.....	22
REFERÊNCIAS.....	23

## 1. CONTEXTO

O CCATES é um núcleo de cooperação técnico-científica que integra a Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias de Saúde (REBRATS) e tem, dentre outras atribuições, a função de elaborar estudos independentes a fim de subsidiar a tomada de decisão. Um dos objetivos do projeto “Estudos para subsidiar as incorporações por recomendação da Conitec e decisões judiciais relacionadas às tecnologias em saúde” que tem o apoio do Departamento de Gestão, Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, é a elaboração de relatórios de monitorização de tecnologias incorporadas ao SUS.

Dentre os medicamentos disponibilizados pelo Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) estão aqueles utilizados para o tratamento da Esclerose Múltipla Remitente Recorrente (EMRR). Atualmente, estão disponíveis no Sistema Único de Saúde oito medicamentos, divididos em linhas de tratamento para tratar a EMRR. Diante disso, obter informações a respeito da efetividade do tratamento da EMRR no Brasil mediante uma coorte histórica nacional é uma ferramenta importante para auxiliar os gestores na avaliação do impacto dessas tecnologias sobre os indivíduos e o Sistema.

Assim, dada a importância do tema, o CCATES, por meio da parceria com o Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS), realizou o monitoramento de tecnologias disponibilizadas no SUS, com foco nos medicamentos utilizados na primeira linha de tratamento da EMRR (betainterferonas 1a, betainterferona 1b e acetato de glatirâmer registrados no DATASUS).

Este relatório possui caráter informativo, portanto as recomendações e conclusões apresentadas não refletem, necessariamente, a opinião dos gestores do Sistema Único de Saúde.



## 2. INTRODUÇÃO

### 2.1. Esclerose Múltipla

A Esclerose Múltipla (EM) é uma doença crônica, imuno-modulada, inflamatória, desmielinizante e neurodegenerativa, que envolve a substância branca e cinzenta do Sistema Nervoso Central (SNC). Se caracteriza por episódios de disfunção neurológica que podem entrar em remissão ou progredir. Sua etiologia ainda não é muito bem compreendida, com estudos epidemiológicos apontando fatores genéticos e ambientais como possíveis causas da doença (MILO e KAHANA, 2010). Até o momento, as interações entre esses fatores demonstram ser a principal razão para as variações fenotípicas na EM, bem como as diferentes respostas a medicamentos (HAUSER et al, 2013; GAJOFATTO et al, 2015; COMINI-FROTA et al, 2017).

A EM geralmente ocorre em adultos jovens, com idade entre 20 e 50 anos, sendo raros os casos em que se inicia fora dessa faixa etária. A incidência da EM é, em média, duas vezes maior em mulheres e pessoas brancas, apresentando menor frequência na população afrodescendente, oriental e indígena (DE OLIVEIRA; DE SOUSA, 1998; MSIF, 2013; ANNIBALI et al, 2015). No Brasil, a prevalência média de EM é de 8,69/100.000 habitantes e varia de acordo com a região de residência do paciente, sendo menor no nordeste - 1,36 por 100 mil habitantes - e maior na região sul - 27,2 por 100 mil habitantes (PEREIRA et al, 2015). A Associação Brasileira de Esclerose Múltipla (ABEM) estima que existam 35.000 brasileiros vivendo com a doença atualmente (ABEM, 2016).

A EM é uma doença de curso variável em sua evolução e gravidade, podendo apresentar-se de formas menos ativas até formas de evolução extremamente agressivas. O quadro clínico se manifesta, na maior parte das vezes, por surtos ou ataques agudos (agravamento de sintomas de disfunção neurológica), podendo entrar em remissão espontaneamente ou com o uso de corticosteroides (pulsoterapia) (HAUSER; GOODIN, 2013; MACHADO et al, 2012; NETTER; ROYDEN, et al, 2014). Algumas vezes os sintomas podem ser graves, outras vezes podem parecer tão triviais que o paciente não sinta necessidade de buscar assistência médica por meses ou anos. Os sintomas mais observados são fadiga, neurite óptica, di-

plopia, paresia ou alterações sensitivas e motoras de membros, disfunções de coordenação e equilíbrio, dor neuropática, disfunções esfíncterianas e cognitivo-comportamentais, de forma isolada ou em combinação (HAUSER; GOODIN, 2013; BRASIL, 2015).

Ademais, a EM pode ser classificada em três formas principais de evolução clínica, mediante a atividade (presença de recidiva clínica e nos achados de imagem) e a progressão da doença (MACHADO, 2012; NEUROLOGY TL, 2012; LUBLIN et al, 2014):

- (a) Esclerose Múltipla Remitente Recorrente (EMRR), caracterizada por surtos autolimitados de disfunção neurológica com recuperação completa ou parcial. Aproximadamente 85% dos pacientes com EM são inicialmente diagnosticados com EMRR;
- (b) Esclerose Múltipla Secundariamente Progressiva (EMSP), caracterizada como uma evolução natural da forma EMRR. Estima-se que ocorre em 80% dos casos após 10 a 15 anos da doença, e;
- (c) Esclerose Múltipla Primariamente Progressiva (EMPP), que se apresenta com declínio constante na função neurológica no início da doença, sem aparecimentos de surtos. Ocorre usualmente em pacientes entre 50 e 60 anos e representa 10% a 15% de todos os casos de EM.

Atualmente, já estão disponíveis no SUS, por meio do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica, os medicamentos utilizados para o tratamento da forma remitente-recorrente da doença. Essas opções estão subdivididas em quatro linhas terapêuticas e englobam as seguintes alternativas: betainterferonas, acetato de glatirâmer, teriflunomida, fumarato de dimetila, fingolimode e natalizumabe.

## 2.2. Sobrevida e incapacidade

Dados sobre a doença na população brasileira ainda são incipientes, fazendo-se necessária a realização de pesquisas que avaliem a sobrevida e a expectativa de vida dos pacientes com EMRR no Brasil. Contudo, estudos realizados em países europeus indicam que o tempo mediano de sobrevida após o início da EMRR varia entre 35 e 41 anos (LUNDE et al, 2017; SANDI et al, 2016; TORKILDSEN et al, 2008). Além da menor expectativa de vida, outro fator que impacta na vida dos pacientes é a incapacidade gerada pela doença. Em estudo realizado no Brasil, Mendes e colaboradores (2000) estimou que 67,4% dos pacientes com EMRR têm de conviver com quadros de fadiga grave, sintoma que interfere diretamente na produtividade dos indivíduos (MENDES et al, 2000).

## 2.3. Tratamento

O tratamento farmacológico na EM objetiva a melhora clínica, a redução de comorbidades e a atenuação de sintomas. Desse modo, o tratamento farmacológico da EM envolve tanto o tratamento dos episódios de surto, por meio dos corticosteroides como a metilprednisolona, quanto o tratamento com Terapias Modificadoras da Doença (TMD) (SLOKA; STEFANELLI, 2005).

As TMD objetivam retardar a progressão da EM e prevenir os surtos, reduzindo as células imunes circulantes ou impedindo que essas células cruzem a barreira hematoencefálica, atenuando assim a resposta inflamatória (TABANSKY et al, 2015). Atualmente, de acordo com o Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica (PCDT) da EM de 2019, a estratégia de tratamento farmacológico dos pacientes com EMRR é dividida em quatro linhas de tratamento e abrange os seguintes medicamentos (Quadro 1) (BRASIL, 2019):

**Quadro 1:** Terapias modificadoras da doença disponibilizadas pelo Sistema Único de Saúde para o tratamento de Esclerose Múltipla Remitente Recorrente

Medicamento	Via de administração	Dose inicial	Principais efeitos adversos*
INF- $\beta$ -1a**	Via intramuscular	30 $\mu$ g, 1x semana	Mialgia, febre, calafrios, sudorese, astenia, cefaleia e náusea
INF- $\beta$ -1a	Via subcutânea	22 $\mu$ g (6 MUI), 3x semana	
		44 $\mu$ g (12 MUI), 3x semana	
INF- $\beta$ -1b***	Via subcutânea	0,30 mg (9.6 MUI), em dias alternados	
Acetato de Glatirâmer	Via subcutânea	20 mg, 1x ao dia 40 mg, 3 x semana	Infecção, gripe, dispneia, náusea, artralgia, dorsalgia, astenia, dor torácica e algia
Teriflunomida	Via oral	14 mg, 1x ao dia	Cefaleia, diarreia, náusea, alopecia e aumento das transaminases hepáticas
Fumarato de dimetila	Via oral	120 mg, 2x ao dia por 7 dias e 240 mg, 2x ao dia	Rubor e eventos gastrointestinais (diarreia, náuseas, dor abdominal, dor abdominal superior)
Fingolimode	Via oral	0,5 mg, 1x ao dia	Tosse com catarro, dor no peito, dor nas costas, febre, vômitos, náuseas, diarreia, bradicardia
Natalizumabe	Via intravenosa	300 mg, a cada 4 semanas	Dor de cabeça, fadiga, artralgia, infecção do trato urinário e respiratório inferior, gastroenterite, vaginite, depressão, dor nas extremidades, desconforto abdominal, diarreia e erupções cutâneas

\*Fontes: BIOGEN, 2017; 2018; MERCK, 2017; GENZYME, 2018; BAYER, 2019; TEVA, 2019.

\*\* Interferona-beta 1a.

\*\*\*Interferona-beta 1b

### **3. OBJETIVO**

Avaliar o desempenho dos medicamentos de primeira linha disponíveis para o tratamento da EMRR fornecidos pelo SUS, em função do tempo até a falha terapêutica. Além disso, avaliar a persistência no tratamento com os medicamentos de primeira linha nos dois primeiros anos após a entrada na coorte (período de 2000 a 2015).

## 4. MÉTODOS

Este estudo foi elaborado por meio de uma coorte retrospectiva de abrangência nacional construída a partir de três bases de dados do DATASUS: de Autorização de Procedimentos de Alta Complexidade do Sistema de Informação Ambulatorial (APAC/SIA), de Autorização de Internação Hospitalar do Sistema de Informação Hospitalar (AIH/SIH) e de Declaração de Óbito do Sistema de Informação sobre Mortalidade (DO/SIM) (GUERRA JUNIOR et al, 2018).

Foram incluídos nesta coorte todos os indivíduos com prescrição e primeira dispensação, por meio do CEAF, das TMD de primeira linha (Quadro 2), idade superior a 18 anos, diagnóstico CID-10 G35 e registro mínimo de seis meses de dispensação de medicamentos. O tempo de seguimento foi de janeiro de 2000 a dezembro de 2015 (16 anos de seguimento) e a primeira dispensação de TMD registrada até dezembro de 2014, definida como a data limite de entrada da coorte, configurando um seguimento mínimo de 12 meses (um ano). Todos os indivíduos foram acompanhados até o final da coorte (censura à direita).

**Quadro 2.** Terapias modificadoras da doença consideradas como primeira linha no tratamento da EMRR.

Medicamento	Dose	Via de administração
Betainterferona 1B ( $\beta$ INF-1b SC)	9.600.000 Ui (300 mcg)	Subcutânea
Betainterferona 1A ( $\beta$ INF-1a SC)	12.000.000 UI (44 mcg)	Subcutânea
Betainterferona 1A ( $\beta$ INF-1a SC)	6.000.000 (22 mcg)	Subcutânea
Betainterferona 1A ( $\beta$ INF-1a IM)	6.000.000 UI (30 mcg)	Intramuscular
Acetato de glatirâmer (GA)	20 mg	Subcutânea

O tempo de sobrevida do tratamento até falha terapêutica e o intervalo de confiança (IC 95%) foram calculados por meio do método de Kaplan-Meier e as sobrevidas entre os grupos de tratamento foram comparados pelo teste de log-rank. Para a estimativa do risco de falha terapêutica (*Hazard Ratio*, HR) e respectivo IC 95% entre os medicamentos de primeira linha (GA;  $\beta$ INF-1a IM;  $\beta$ INF-1a SC; e  $\beta$ INF-1b SC) foi

utilizado modelo de riscos proporcionais de Cox. Ademais, um modelo multivariado foi adotado para investigar o impacto das características da linha de base na ocorrência do evento. Foram exploradas as variáveis sexo, idade, data de entrada na coorte, região de residência e comorbidades. Adicionalmente, investigou-se o impacto do aparecimento de comorbidades após o início do tratamento na análise de sobrevida. Um valor de  $p < 0,20$  foi considerado para inclusão da variável no modelo multivariado, assim como variável clínica relevante para o estudo. Já os resultados expressos pelo risco de falha terapêutica (HR) foram obtidos por meio do modelo de riscos proporcionais de Cox, tendo como referência os demais grupos em estudo.

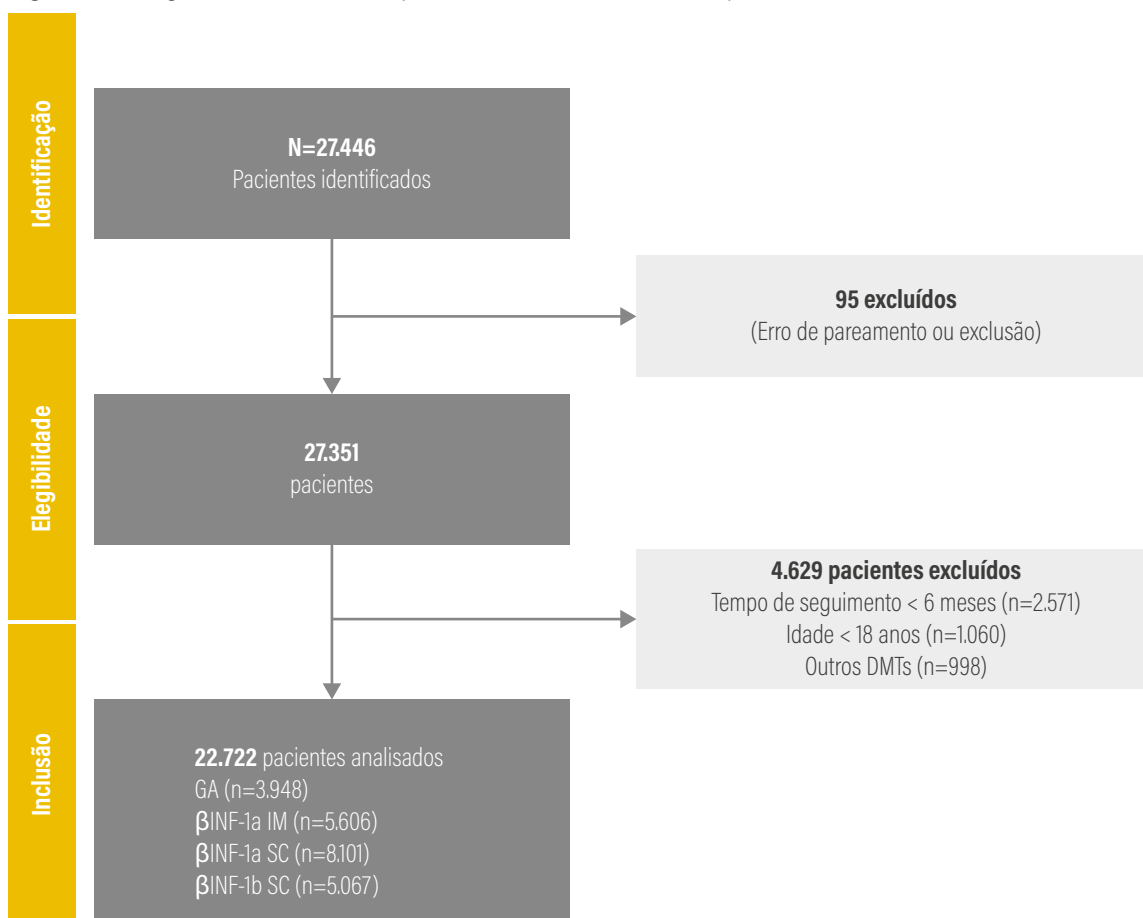
A falha terapêutica foi considerada como desfecho primário para avaliar a efetividade das TMD. Estabeleceu-se como falha terapêutica o que ocorreu primeiro dentre os seguintes eventos: troca do medicamento; óbito; ou ocorrência de surto, este último definido como o registro de dispensação de metilprednisolona, pulsoterapia ou internação hospitalar para tratamento de surto.

As análises estatísticas foram realizadas utilizando-se o software R versão 3.4.1 e R Foundation for Statistical Computing versão 3.5.2, considerando nível de significância de 5%. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Paulo – CEP/UNIFESP (CAAE: 810434176.0000.5505; nº parecer: 2.468.332).

## 5. RESULTADOS 5.1. Características da população

Foram identificados 27.446 pacientes com EMRR que realizaram pelo menos um tratamento com as TMD de primeira linha no período de 2000 a 2015. De acordo com os critérios de elegibilidade, foram incluídos 22.722 pacientes com EMRR para análise dos dados (Figura 1). A maior parte dos pacientes iniciou o tratamento com  $\beta$ INF-1a SC (35,6%); seguido por  $\beta$ INF-1a IM (24,7%);  $\beta$ INF-1b SC (22,3%) e acetato de glatirâmer (17,4%).

Figura 1: Fluxograma de inclusão de pacientes com esclerose múltipla remitente-recorrente na coorte. Brasil: 01/01/2000 a 31/12/2015.



O tempo médio de acompanhamento (DP) para essa coorte foi 68,7 (45,9) meses (variação de 6 meses a 192 meses), a mediana de idade dos pacientes incluídos foi de 37 anos (29-46

anos) e 73,3% da população era do sexo feminino. Além do mais, a maior parte dos pacientes eram provenientes da região sudeste (58,4%) (Tabela 1).

**Tabela 1:** Características dos pacientes incluídos na coorte, 2000 - 2015.

	DMT inicial				
	Total n=22.722	βINF- 1a IM n= 5.606	βINF- 1b SC n= 5.067	GA n= 3.948	βINF- 1a SC N= 8.101
<b>Sexo*</b>					
Feminino, n (%)	16.663 (73,3)	4.163 (74,3)	3.565 (70,4)	3.015 (76,4)	5.920 (73,1)
Masculino, n (%)	6.059 (26,7)	1.443 (25,7)	1.502 (29,6)	933 (23,6)	2.181 (26,9)
<b>Idade*</b>					
Média (DP)	376 (±11,3)	371 (±11,2)	382 (±11,2)	373 ( 11,3)	38,0 ( 11,4)
Mediana (Q1-Q3)	37 (29-46)	36 (28-45)	38 (29-46)	36 (28-45)	37 (29-46)
<b>Faixa etária, n (%)*</b>					
18-25	3.438 (15,1)	880 (15,7)	710 (14,1)	619 (15,7)	1.229 (15,2)
26-35	7.156 (31,5)	1.858 (33,1)	1.512 (29,8)	1.332 (33,7)	2.454 (30,3)
36-45	6.355 (28,0)	1.564 (27,9)	1.483 (29,3)	1.046 (26,5)	2.262 (27,9)
46-55	4.241 (18,7)	934 (16,7)	1.026 (20,2)	676 (17,2)	1.605 (19,8)
56-65	1.303 (5,7)	317 (5,7)	285 (5,6)	242 (6,1)	459 (5,7)
> 65	229 (1,0)	53 (0,9)	51 (1,0)	33 (0,8)	92 (1,1)
<b>Período de entrada na coorte, n (%) *</b>					
2000-2003	4.709 (20,7)	428 (7,6)	1.420 (28,1)	286 (7,2)	2.575 (31,8)
2004-2007	5.011 (22,1)	1.362 (24,3)	1.031 (20,4)	899 (22,8)	1.719 (21,2)
2008-2011	8.004 (35,2)	2.172 (38,8)	1.847 (36,5)	1.667 (42,2)	2.318 (28,6)
2011-2015	4.998 (22,0)	1.644 (29,3)	769 (15,0)	1.096 (27,8)	1.489 (18,4)
<b>Região de residência, n (%)*</b>					
Norte	354 (1,6)	52 (0,9)	93 (1,8)	34 (0,9)	175 (2,2)
Nordeste	2.694 (11,9)	591 (10,5)	613 (12,1)	404 (10,2)	1.086 (13,4)
Centro-oeste	2.035 (9,0)	420 (7,5)	509 (10,0)	326 (8,2)	780 (9,6)
Sudeste	13.271 (58,4)	3.266 (58,2)	2.987 (59,0)	2.345 (59,5)	4.673 (57,7)
Sul	4.368 (19,2)	1.277 (22,8)	865 (17,1)	839 (21,2)	1.387 (17,1)
<b>Pacientes SUS, n (%)*</b>	<b>9.516 (41,9)</b>	<b>2.012 (35,9)</b>	<b>2.468 (48,7)</b>	<b>1.571 (39,8)</b>	<b>3.465 (42,8)</b>

\* valor-p < 0,0001. Pacientes SUS: Considerou-se pacientes que utilizaram o sistema público de saúde para acessar a maioria dos serviços oferecidos, incluindo procedimentos ambulatoriais e hospitalares.



## 5.2. Falha terapêutica

Durante todo o período de acompanhamento, 25,6% dos pacientes experimentaram falha terapêutica após iniciar o tratamento com os medicamentos de primeira linha. Destes, pacientes sob uso

de  $\beta$ INF-1a IM apresentaram maior taxa de eventos (30,3%) comparados àqueles utilizando os demais medicamentos. Entretanto, a proporção de surtos e óbitos foi menor em pacientes utilizando a  $\beta$ INF-1a IM (Tabela 2).

**Tabela 2:** Falha terapêutica entre os pacientes com EMRR incluídos na coorte, 2000-2015, Brasil.

	DMT inicial				
	Total n=22.722	$\beta$ INF- 1a IM n= 5.606	$\beta$ INF- 1b SC n= 5.067	GA n= 3.948	$\beta$ INF- 1a SC N= 8.101
Falha terapêutica, n (%)*	5.811 (25,6)	1.697 (30,3)	1.371 (27,1)	806 (20,4)	1.937 (23,9)
Surto, n (%)	933 (4,1)	177 (3,2)	251 (5,0)	181 (4,6)	324 (4,0)
Troca de medicamento, n (%)	4.839 (21,3)	1.516 (27,0)	1.111 (21,9)	616 (15,6)	1.596 (19,7)
Óbito, n (%)	39 (0,2)	4 (0,1)	9 (0,2)	9 (0,2)	17 (0,2)

Abreviações: TMD, Terapia modificadora da doença;  $\beta$ INF-1a IM, Interferon beta-1a intramuscular;  $\beta$ INF-1b SC, Interferon beta-1b subcutâneo;  $\beta$ INF-1a SC, Interferon beta-1a subcutâneo; GA, Acetato de glatirâmer. \* valor-p < 0,0001.

A sobrevida mediana até a ocorrência de falha terapêutica para os medicamentos de primeira linha foi de 88 meses (IC95% = 83–96 meses). Tiveram uma pior sobrevida até falha terapêutica os pacientes atendidos exclusivamente pelo SUS (63 meses; IC95% = 59-68) e aque-

les que utilizaram o medicamento INF-1a IM (65 meses; IC95% = 60-75) (Figura 2). Além disso, pacientes do sexo feminino tiveram tempo médio de sobrevida inferior aos do sexo masculino (88 meses; IC95% = 83-96).

Dentre as TMD de primeira linha, pacientes em uso de acetato de glatirâmer apresentaram maior sobrevida mediana até ocorrência de falha terapêutica (150 meses; IC 95% = 110-NA), seguido pela  $\beta$ INF-1a SC (100 meses; IC95% = 86-127) e  $\beta$ INF-1b SC (81 meses; IC95% = 72-93). Essa diferença foi estatisticamente significativa (p<0,0001) e maiores detalhes podem ser observados na Figura 2.

Os resultados inferiores associados ao uso de  $\beta$ INF-1a IM foram confirmados nos modelos de regressão de Cox, em que se observou maior risco de falha terapêutica quando comparada às demais betainterferonas e ao acetato de glatirâmer (p<0,0001). Maiores detalhes são demonstrados na tabela 3.

**Figura 2:** Estimativa de Kaplan-Meier do tempo até falha terapêutica de todos os pacientes de acordo a TMD inicial.

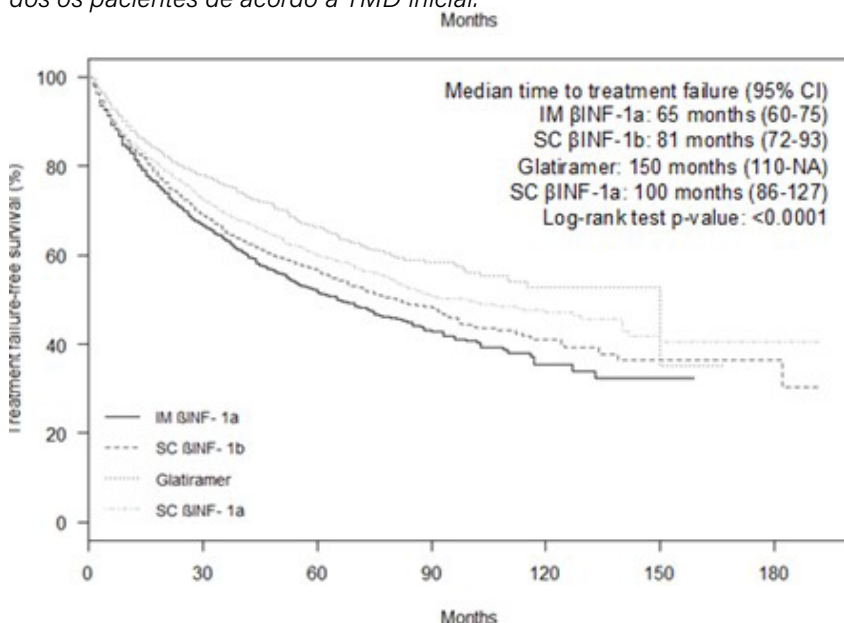


Tabela 3: Modelos de regressão de Cox univariada e multivariada, com preditores de falha terapêutica em pacientes com EMRR incluídos na coorte, 2000 a 2015, Brasil.

Variáveis*	Univariada		Multivariada	
	HR (IC 95%)	P-valor	HR (IC 95%)	P-valor
<b>Sexo (Feminino)</b>	1,07 (1,01-1,14)	0,022	1,08 (1,02-1,14)	0,011
<b>Idade na entrada da coorte</b>	0,99 (0,99 - 0,99)	<0,0001	0,99 (0,98-0,99)	<0,0001
<b>Período de entrada na coorte</b>				
2000-2003	-		-	
2004-2007	0,78 (0,73 -0,84)	<0,0001	0,79 (0,7351-0,8574)	<0,0001
2008-2011	0,62 (0,57 -0,66)	<0,0001	0,63 (0,5812-0,6735)	<0,0001
2011-2015	0,66 (0,62 -0,72)	<0,0001	0,70 (0,63-0,76)	<0,0001
<b>Comorbidades na linha de base</b>	1,28 (1,18-1,39)	<0,0001	1,29 (1,18-1,40)	<0,0001
<b>Comorbidades após início do tratamento*</b>				
Paralisia	1,52 (1,37-1,67)	<0,0001	1,20 (1,09 -1,33)	0,0007
Artrite reumatoide	2,13 (1,90-2,4)	<0,0001	1,66 (1,42-1,86)	<0,0001
Insuficiência renal	1,87 (1,61-2,17)	<0,0001	1,36 (1,17-1,59)	<0,0001
Outras desordens neurológicas	1,48 (1,36-1,61)	<0,0001	1,18 (1,08-1,29)	0,0003

### 5.3. Persistência em 12 e 24 meses

A persistência de uso das betainterferonas, definida como o uso ininterrupto em monoterapia destes medicamentos em 12 e 24 meses, respectivamente, variou entre 57,5% e 58,6% durante os pri-

meiros 12 meses de tratamento. Após 24 meses de tratamento, a taxa de persistência reduziu a valores entre 34,3% e 36,4%. O acetato de glatirâmer, por outro lado, apresentou uma taxa de persistência de 62,3% após 12 meses de tratamento e, após 24 meses, esta taxa reduziu para 40,1% dos pacientes (Tabela 4).

**Tabela 4:** Persistência do tratamento de primeira linha entre os pacientes com EMRR incluídos no estudo, 2000-2015, Brasil.

	DMT inicial				
	Total n=22.722	$\beta$ INF- 1a IM n= 5.606	$\beta$ INF- 1b SC n= 5.067	GA n= 3.948	$\beta$ INF- 1a SC N= 8.101
<b>Persistência 12 meses*</b>					
Persistente, n (%)	13.328 (58,7)	3.287 (58,6)	2.924 (57,7)	2.458 (62,3)	4.659 (57,5)
Não persistente, n (%)	9.394 (41,3)	2.319 (41,4)	2.143 (42,3)	1.490 (37,7)	3.442 (42,5)
Interrupção, n (%)	5.417 (23,8)	1.123 (20,0)	1.320 (26,1)	880 (22,3)	2.094 (25,8)
Troca de medicamento, n (%)	2.594 (11,4)	812 (14,4)	559 (11,0)	325 (8,2)	898 (11,1)
Abandono do tratamento, n (%)	1.383 (6,1)	384 (7,0)	264 (5,2)	285 (7,2)	450 (5,6)
<b>Persistência 24 meses*</b>					
Persistente, n (%)	8.198 (36,1)	1.986 (35,4)	1.845 (36,4)	1.585 (40,1)	2.782 (34,3)
Não persistente, n (%)	14.524 (63,9)	3.620 (64,6)	3.222 (63,6)	2.363 (59,9)	5.319 (65,7)
Interrupção, n (%)	7.708 (33,9)	1.568 (30,0)	1.867 (36,8)	1.254 (31,8)	3.019 (37,3)
Troca de medicamento, n (%)	3.598 (15,8)	1.148 (20,5)	808 (15,9)	449 (11,4)	1.193 (14,7)
Abandono do tratamento, n (%)	3.218 (14,2)	904 (16,1)	547 (10,8)	660 (16,7)	1.107 (13,7)

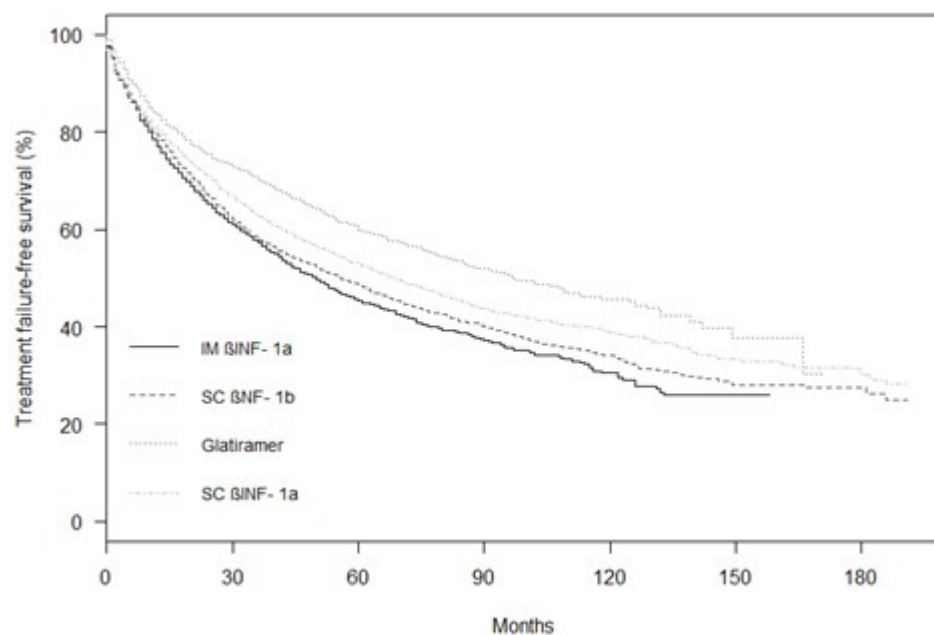
Abreviações: TMD, Terapia modificadora da doença;  $\beta$ IFN-1a IM, Interferon beta-1a intramuscular;  $\beta$ IFN-1b SC, Interferon beta-1b subcutâneo;  $\beta$ IFN-1a SC, Interferon beta-1a subcutâneo; GA, Acetato de glatirâmer; SUS, Sistema Único de Saúde. \* valor-p < 0,0001.

## 5.4. Análise de Sensibilidade

A análise de sensibilidade para o desfecho de falha terapêutica, em que não se impôs limite de tempo para considerar troca de medicamento, evidenciou os mesmos resultados da análise principal, ou seja, que o uso de IFN-1a IM está relacionado à menor sobrevida mediana até falha terapêutica quando comparada às demais beta-interferonas e ao acetato de glatirâmer. A sobrevida mediana até falha terapêutica global foi 64 meses

(IC95% = 62-67) ( $p < 0,0001$ ) e para cada um dos TMD foi de: de 50 meses (IC95% = 46-53) para a  $\beta$ IFN-1a IM; 56 meses (IC95% = 52-61) para pacientes em uso de  $\beta$ IFN-1b SC; 97 meses (IC95% = 87-113) para o glatirâmer; e 69 meses (IC95% = 65-73) para indivíduos utilizando  $\beta$ IFN-1a SC. No mesmo sentido, as análises de regressão de Cox ajustadas indicam maior risco de falha terapêutica para indivíduos utilizando  $\beta$ IFN-1a IM em relação às demais TMD (Tabela 5).

**Figura 3:** Estimativa de Kaplan-Meier do tempo até falha terapêutica de pacientes com EMRR de acordo a TMD inicial incluídos na coorte, 2000 a 2015, Brasil.



**Tabela 5:** Análise de sensibilidade sem limite de tempo para considerar troca de medicamento: Regressão de Cox não ajustada e ajustada de falha terapêutica com TMD para pacientes com EMRR incluídos na coorte, 2000 a 2015, Brasil.

Grupo de tratamento	HR (IC 95%) não ajustado	P-valor	HR (IC 95%) ajustado <sup>a</sup>	P-valor
βINF- 1a IM	Intercepto	-	-	-
βINF-1b SC	0,93 (0,88-0,98)	0,01	0,78 (0,72-0,84)	<0,0001
GA	0,65 (0,61-0,70)	<0,0001	0,61 (0,56-0,66)	<0,0001
βINF-1 <sup>a</sup> aSC	0,83 (0,79-0,87)	<0,0001	0,71 (0,66-0,76)	<0,0001

Ao comparar pacientes considerados SUS-exclusivos, ou seja, pacientes que não utilizam o sistema somente para a retirada do medicamento, mas, também procedimen-

tos ambulatoriais e hospitalares com aqueles não-exclusivos, observou-se que a sobrevivência mediana até falha terapêutica foi pior em pacientes SUS-exclusivos (Quadro 3).

**Quadro 3:** Mediana de tempo até falha terapêutica de pacientes com EMRR de acordo a TMD inicial incluídos na coorte estratificado por acesso ao SUS (log-rank  $p < 0,0001$ ).

Grupo de tratamento	Pacientes SUS exclusivos	Pacientes SUS não exclusivos
βINF- 1a IM	48 meses (IC 95% 44 -54)	82 meses (IC 95% 72 -109)
βINF-1b SC	64 meses (IC 95% 55 -75)	97 meses (IC 95% 86 -NA)
GA	96 meses (IC 95% 66 -NA)	150 meses (IC 95% 150 -NA)
βINF-1 <sup>a</sup> aSC	69 meses (IC 95% 59 -78)	140 meses (IC 95% 120 -NA)

Na análise de sensibilidade entre os pacientes SUS-exclusivos, observou-se maiores probabilidades de persistência para os indivíduos utilizando acetato de glatirâmer após 12 e 24 meses em relação à  $\beta$ INF-1a IM. Constatou-se também maior persistência após 24 meses entre os indivíduos em uso de  $\beta$ INF-1b SC em relação à  $\beta$ INF-1a IM (Tabela 6).

O proxy utilizado para identificar os pacientes que são SUS exclusivo, ou seja, que não possuem planos de saúde representam 41,9% da população estudada. Ressalta-se que esse número pode estar subestimado, considerando que adotamos metodologia conservadora para estimar o número desses pacientes.

**Tabela 6:** Análise de sensibilidade restrita a pacientes SUS exclusivos: Regressão logística não ajustada e ajustada de persistência às TMD para pacientes com EMRR incluídos na coorte, 2000 a 2015, Brasil.

Grupo de tratamento	Persistência em 12 meses				Persistência em 24 meses			
	OR (95% CI) não ajustado	P-valor	OR (95% CI) ajustado	P-valor	OR (95% CI) não ajustado	P-valor	OR (95% CI) ajustado	P-valor
$\beta$ INF- 1a IM	intercepto	-	-	-	intercepto	-	-	-
$\beta$ INF-1b SC	0,95 (0,96-1,13)	0,27	1,07 (0,94-1,20)	0,32	1,01 (0,90-1,14)	0,83	1,15 (1,01-1,30)	0,03
GA	1,22 (1,06-1,40)	<0,01	1,19 (1,03-1,36)	0,01	1,27 (1,11-1,45)	<0,001	1,25 (1,09-1,43)	<0,0001
$\beta$ INF-1 <sup>a</sup> SC	0,91 (0,81-1,02)	0,12	1,10 (0,98-1,24)	0,12	0,92 (0,82-1,03)	0,15	1,1 (0,98-1,24)	0,12

*a* Ajustado por idade, sexo, comorbidades, região de residência e período de entrada na coorte.

**Abreviações:** EMRR, esclerose múltipla remitente-recorrente; OR, odds ratio; IC, intervalo de confiança; TMD, Terapia modificadora da doença;  $\beta$ INF-1a IM, Interferon beta-1a intramuscular;  $\beta$ INF-1b SC, Interferon beta-1b subcutâneo;  $\beta$ INF-1a SC, Interferon beta-1a subcutâneo; GA, Acetato de glatirâmer; SUS, Sistema Único de Saúde.

## 6. CONCLUSÕES

Este relatório permitiu uma análise do tempo até falha terapêutica e a persistência de tratamento em 12 e 24 meses com as terapias modificadoras da doença usadas na primeira linha no tratamento da EMRR. Observou-se que o acetato de glatirâmer está associado a melhores resultados, em relação às betainterferonas, na redução de falha terapêutica e maior persistência ao tratamento. Ao avaliar as betainterferonas, os resultados sugerem que a  $\beta$ IFN-1a IM está associada a maior falha terapêutica e menor persistência em relação aos demais medicamentos de primeira linha no tratamento da EMRR.

## REFERÊNCIAS

- Abdi H. The Bonferonni and Šidák Corrections for Multiple Comparisons. *Encycl Meas Stat.* 2007;103–7.
- ABEM. O que é Esclerose Múltipla? [Internet]. Associação Brasileira de Esclerose Múltipla. 2016. Available from: <http://abem.org.br/esclerose/o-que-e-esclerose-multipla/>
- Annibali V, Mechelli R, Romano S, Buscarinu MC, Fornasiero A, Umeton R, et al. IFN- $\beta$  and multiple sclerosis: From etiology to therapy and back. *Cytokine Growth Factor Rev* [Internet]. 2015;26(2):221–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cytogfr.2014.10.010>
- Bayer S.A., BETAFERON - betainterferona 1b. Bula profissional. Anvisa; 2019.
- Benjamini Y, Hochberg Y. Controlling the False Discovery Rate: A Practical and Powerful Approach to Multiple Testing. *J R Stat Soc.* 1995;57(1):289–300.
- Biogen Brasil, Produtos Farmacêuticos Ltda AVONEX - betainterferona 1a. Bula profissional Anvisa; 2017.
- Biogen Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda, TYSABRI - natalizume. Bula profissional. Anvisa; 2018.
- Brasil. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria no 391, de 5 de maio de 2015. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Esclerose Múltipla. Brasília: Diário Oficial da União. (2015).
- Brasil. Portaria conjunta nº 7, de 3 de julho de 2019. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Esclerose Múltipla. Disponível em: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2019/outubro/10/PCDT-Esclerose-M--ltipla.pdf>
- Comini-Frota ER, Vasconcelos CCF, Mendes MF. Guideline for multiple sclerosis treatment in Brazil: Consensus from the neuroimmunology scientific department of the Brazilian academy of Neurology. *Arq Neuropsiquiatr.* 2017;75(1):57–65.
- De Oliveira, Enedina Maria Lobato; DE SOUZA, Nilton Amorim. Esclerose múltipla. *NEUROCIÊNCIAS*, p. 114, 1998.

- Fragoso, Y. D. et al. The effects of long-term exposure to disease-modifying drugs during pregnancy in multiple sclerosis. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 115, 154–159 (2013).
- Fragoso, Y. D. et al. Long-term effects of exposure to disease-modifying drugs in the offspring of mothers with multiple sclerosis: A retrospective chart review. *CNS Drugs* 27, 955–961 (2013).
- Gajofatto, A; Benedetti, M. Treatment strategies for multiple sclerosis: When to start, when to change, when to stop? *World J. Clin. Cases* 3, 545 (2015).
- Genzyme do Brasil LTDA, AUBAGIO - teriflunomida. Bula profissional. Anvisa; 2018.
- GUERRA JUNIOR, Augusto Afonso et al. Building the National Database of Health Centred on the Individual: Administrative and Epidemiological Record Linkage - Brazil, 2000-2015. *International Journal Of Population Data Science*, [s.l.], v. 3, n. 1, p.1-10, 14 nov. 2018. Swansea University. <http://dx.doi.org/10.23889/ijpds.v3i1.446>.
- 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. 3395–3409 p.
- Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Thompson AJ, Wolinsky JS, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis The 2013 revisions. 2014.
- Lunde, Hanne Marie Bøe et al. Survival and cause of death in multiple sclerosis: a 60-year longitudinal population study. *Journal Of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, [s.l.], v. 88, n. 8, p.621-625, 1 abr. 2017. BMJ. <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp-2016-315238>.
- Machado et al. *Recomendações Esclerose Múltipla*. São Paulo: Omnifarma (2012).
- Mendes, Maria Fernanda et al. Fadiga na forma remitente recorrente da esclerose múltipla. *Arquivos de Neuro-psiquiatria*, [s.l.], v. 58, n. 2, p.471-475, jun. 2000. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0004-282x2000000300012>.
- Merck S.A., REBIF - betainterferona 1a. Bula profissional Anvisa; 2017.
- Milo, Ron; Kahana, Esther. Multiple sclerosis: Geoepidemiology, genetics and the environment. *Autoimmunity Reviews*, [s.l.], v. 9, n. 5, p.387-394, mar. 2010. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2009.11.010>.
- MSFI. Federação Internacional de Esclerose Múltipla. Atlas da EM 2013: Mapeamento da Esclerose Múltipla no Mundo. Londres: Summers Editorial & Design; 2013. p. 28.
- Netter, F. H; Royden, J. (Ed. ). *Esclerose Múltipla e Outros Transtornos Autoimunes do sistema Nervoso Central*. in In: NETTER, H. et al. *Coleção Netter de Ilustrações Médicas: Sistema Nervoso -Cérebro -Parte I*. 2. ed. Rio de Janeiro: Elsevier. 247–272 (2014).
- Neurology TL. Setting new standards in multiple sclerosis care and research. *Lancet Neurol* [Internet]. 2012;11(10):835. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70214-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70214-4).
- Pereira et al. Prevalence of multiple sclerosis in Brazil: A systematic review. *Mult Scler Relat Disord* [Internet]. 2015;4(6):572–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.msard.2015.08.004>
- Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, et al. Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis : 2010 Revisions to the McDonald Criteria. 2011.
- Sandi, Dániel et al. Mortality in Hungarian patients with multiple sclerosis



- sis between 1993 and 2013. *Journal Of The Neurological Sciences*, [s.l.], v. 367, p.329-332, ago. 2016. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2016.06.035>.
- Sloka JS, Stefanelli M. The mechanism of action of methylprednisolone in the treatment of multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2005;11(4):425–32.
- Tabansky I, Stern JNH, Goldstein J, Jegannathan V, Wright P, Sands W, et al. Advancing drug delivery systems for the treatment of multiple sclerosis. *Immunol Res*. 2015;63(1–3):58–69.
- Teva Farmacêutica Ltda., COPAXONE - acetato de glatirâmer. Bula profissional. Anvisa; 2019.
- Torkildsen, N Grytten et al. Survival and cause of death in multiple sclerosis: results from a 50-year follow-up in Western Norway. *Multiple Sclerosis Journal*, [s.l.], v. 14, n. 9, p.1191-1198, 16 jul. 2008. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1177/1352458508093890>.
- Tripathi A, Pandey A. Post-Hoc Comparison in Survival Analysis: An Easy Approach. *J Biosci Med*. 2017;05(03):112–9.

DISQUE  
SAÚDE  
**136**



MINISTÉRIO DA  
SAÚDE

**Governo  
Federal**



**Conitec**

**Dgitis**