

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EPIDEMIOLOGIA



TESE DE DOUTORADO

**ESCLEROSE MÚLTIPLA NO BRASIL: ESTUDO DE CUSTO DA DOENÇA
E DE CUSTO-EFETIVIDADE DOS TRATAMENTOS DISPONÍVEIS NO
PAÍS**

ALESSANDRO FINKELSZTEJN

Orientador: Prof. Dr. CARISI ANNE POLANCZYK

Porto Alegre, novembro de 2013.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EPIDEMIOLOGIA



TESE DE DOUTORADO

**ESCLEROSE MÚLTIPLA NO BRASIL: ESTUDO DE CUSTO DA DOENÇA
E DE CUSTO-EFETIVIDADE DOS TRATAMENTOS DISPONÍVEIS NO
PAÍS**

ALESSANDRO FINKELSZTEJN

Orientador: Prof.Dr. Carisi Anne Polanczyk

A apresentação desta tese é exigência do
Programa de Pós-graduação em
Epidemiologia, Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, para obtenção do
título de Doutor.

Porto Alegre, Brasil.

2013.

CIP - Catalogação na Publicação

FINKELSZTEJN, ALESSANDRO

ESCLEROSE MÚLTIPLA NO BRASIL: ESTUDO DE CUSTO DA
DOENÇA E DE CUSTO-EFETIVIDADE DOS TRATAMENTOS
DISPONÍVEIS NO PAÍS / ALESSANDRO FINKELSZTEJN. --
2013.

112 f.

Orientadora: CARISI ANNE POLANCZYK.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio
Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-
Graduação em Epidemiologia, Porto Alegre, BR-RS, 2013.

1. ESCLEROSE MÚLTIPLA. 2. CUSTO DA DOENÇA. 3.
CUSTO-EFETIVIDADE. I. POLANCZYK, CARISI ANNE,
orient. II. Título.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dra. YARA DADALTI FRAGOSO – Professora de Medicina e do Programa de Pós-graduação em Neurologia – UNIMES, Universidade Metropolitana de Santos, S.P.

Prof.Dr.PAULO DORNELES PICON – Professor do Departamento de Medicina Interna da Universidade federal do Rio Grande do Sul (UFRGS)

Prof. Dr. RODRIGO ANTONINI RIBEIRO – Professor do Departamento de Epidemiologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS)

MENSAGEM

“Nas grandes batalhas da vida, o primeiro passo para a vitória é o desejo de vencer”

(Mahatma Gandhi)

AGRADECIMENTOS

Ao finalizar mais uma etapa de minha vida, surgem na mente todos aqueles que direta ou indiretamente participaram dos momentos importantes para esta conquista. Eu poderia escrever diversas páginas citando todas as pessoas que lembro terem me ajudado, mas dentre elas há as que naturalmente empregaram mais energia para me impulsionar espiritualmente. Meu agradecimento especial para Juliana, quem me deu Leonardo – minha maior riqueza – e para os portadores de Esclerose Múltipla com quem venho convivendo diariamente e intensamente há pelo menos uma década de minha vida.

SUMÁRIO

Abreviaturas e Siglas

Resumo

Abstract

	Página
1. APRESENTAÇÃO	10
2. INTRODUÇÃO	11
3. REVISÃO DA LITERATURA	14
4. OBJETIVOS	27
5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	28
6. ARTIGO 1	31
7. ARTIGO 2	84
8. CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS	112

ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA: Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil)

CEP: Comitê de Ética em Pesquisa

DMD: droga modificadora de doença

EDSS: Expanded disability scale status (escala de gravidade clínica da EM)

EM: Esclerose Múltipla

EM-RR: Esclerose Múltipla remitente-recorrente

EM-SP: Esclerose Múltipla secundariamente progressiva

EM-PP: Esclerose Múltipla primariamente progressiva

EM-PS: Esclerose Múltipla primariamente progressiva com surto

HCPA: Hospital de Clínicas de Porto Alegre

QALY: Quality adjusted life years

RCEI : Razão custo-efetividade incremental

SUS: Sistema Único de Saúde

TCLE: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

VCAM-1: Vascular cell-adhesion molecule -1

RESUMO

Este é um estudo que envolveu dois objetivos: determinação do custo da Esclerose Múltipla no Brasil, considerando custos diretos e indiretos ao longo de 1 ano de vida; e determinação da relação de custo-efetividade dos tratamentos disponíveis no País em relação ao tratamento sintomático da doença. Foram aplicados questionários a 102 pacientes de um hospital universitário, e foram revisados seus respectivos prontuários. Todos os custos relativos à doença foram computados: consultas médicas, medicações de uso sintomático, terapia com imunomoduladores ou imunossuppressores, internações, exames complementares realizados, custos de cuidadores, tratamento de pulsoterapia em hospital-dia e taxa de aposentadoria. Quanto aos aspectos de custo-efetividade, foi realizada uma modelagem de Markov no sentido de determinar os custos e os ganhos em QALYs de cada um dos tratamentos disponíveis para a EM no Brasil, ou seja, o beta-interferon 1b, beta-interferon 1a intramuscular, beta-interferon 1a sub-cutâneo, acetato de glatiramer, natalizumabe, e fingolimode. O custo geral de cada paciente com EM ao longo de 1 ano foi de R\$ 22.648,12 , sendo que 0,4% foi devido a consultas médicas, 4,04% devido a custo de cuidadores, 0,3% devido a atendimento domiciliar, 1,66% a exames complementares, 0,3% a medicações sintomáticas, 0,3% a tratamento de pulsoterapia em hospital-dia, 0,4% a internações, e 92,3% a medicações específicas para EM (imunomoduladores e imunossuppressores). Quanto aos resultados da análise de custo-efetividade, o caso-base, após 10 anos de tratamento, demonstrou que o natalizumabe foi o medicamento mais custo-efetivo (em QALYs) em relação a todos os demais tratamentos, seguido pelo fingolimode, porém às custas de uma razão custo-efetividade incremental (RCEI) elevada.

ABSTRACT

This is a study with 2 objectives: calculation of the costs (direct and indirect costs) of Multiple Sclerosis (MS) in Brazil during a 1-year period ; and the calculation of the cost-effectiveness of fingolimod in Brazil. A hundred and two questionnaires were applied to MS patients in a tertiary hospital, and their respective medical registries were reviewed. All costs related to the disease were computed: medical consultations, symptomatic medications, immunomodulators or immunosuppressants, admissions, complementary tests, day-hospital use, and rates of retirement. In relation to the cost-effectiveness aspects, there was performed a Markov modeling in order to determine the costs and QALYs gains for every available therapy in Brazil, obviously including fingolimod, that is not reimbursed in our country yet.

The mean annual cost of a MS patient in Brazil is R\$ 22.648,12. The relative participation of each particular cost in the mean annual cost is the following: medical consultations (0,4%), caregivers (4,04%), home care assistance (0,3%), complementary tests (1,66%), symptomatic medications (0,3%), day-hospital use (0,3%), admissions (0,4%), and specific medications for MS (92,3%). In relation to the cost-effectiveness analysis, the base-case after 10-year treatment, demonstrated that natalizumab was the most cost-effective drug when compared to any other treatment for MS, followed by fingolimod. Their respective ICERs were, however, elevated.

APRESENTAÇÃO

Este trabalho consiste na tese de doutorado intitulada **“ESCLEROSE MÚLTIPLA NO BRASIL: ESTUDO DE CUSTO DA DOENÇA E DE CUSTO-EFETIVIDADE DOS TRATAMENTOS NO BRASIL”**, apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, em 12 de novembro de 2013. O trabalho é apresentado em três partes, na ordem que segue:

1. Introdução, Revisão da Literatura e Objetivos
2. Artigos (1 e 2)
3. Conclusões e Considerações Finais.

Documentos de apoio estão apresentados nos anexos.

INTRODUÇÃO

A Esclerose Múltipla (EM) é uma doença crônica, de natureza autoimune, que afeta predominantemente adultos jovens do sexo feminino, numa proporção de 2:1 na maioria dos estudos. Sua prevalência é bastante variável, percebendo-se que as maiores prevalências se localizam em regiões de clima temperado e com temperaturas baixas a maior parte do ano. Regiões como Canadá, Polônia, Escócia, Suécia, Finlândia, por exemplo, possuem as mais altas taxas de prevalência, em torno de 200 casos/100.000 habitantes. O quadro clínico se manifesta na maioria das vezes através de ataques agudos (denominados “surto”), que costumam ocorrer de forma aguda ao longo de horas ou dias, e possuem duração muito variável. Podem regredir espontaneamente ou somente com tratamento medicamentoso. A progressão dos sinais neurológicos e conseqüentemente a progressão das deficiências pode ocorrer devido a algum surto, ou de forma independente do mesmo, ou seja, devido à própria evolução da doença. A fase em que a doença progride apenas através de surtos é conhecida por “surto-remissão” ou “remitente-recorrente”, enquanto a progressão independente do surto é a forma secundariamente progressiva. O diagnóstico é difícil e costuma ser feito através de um conjunto de critérios conhecido por Critérios de McDonald, publicado em 2001, 2005 e 2010 (última publicação). Não há um exame diagnóstico da doença até o momento. Contudo a ressonância magnética constitui-se no método complementar mais útil e decisivo para o diagnóstico da doença, na maioria das vezes. Os achados de áreas de desmielinização só são demonstrados através da ressonância, enquanto a tomografia de crânio não consegue demonstrá-las. Outros métodos complementares, como a punção lombar e o potencial evocado

visual são úteis no diagnóstico diferencial da doença.

O tratamento tem dois objetivos: tratamento do surto e tratamento da história natural da doença. O tratamento do surto se dá com metilprednisolona em altas doses (pulsoterapia), e auxilia na regressão dos sintomas e sinais neurológicos causados pelo surto. Costuma-se administrar metilprednisolona 1 grama ao dia durante 5 dias, podendo ser em regime de internação ou de hospital-dia. É um tratamento amplamente disponível na maioria dos hospitais e clínicas de hospital-dia. O tratamento da história natural da doença se dá através de fármacos imunomoduladores ou imunossupressores. Os imunomoduladores foram instituídos como terapia da EM na década de 90 através de evidências provenientes de ensaios clínicos bem conduzidos. Neste momento histórico surgiram 4 fármacos eficazes na prevenção dos surtos da doença: interferon beta 1a sub-cutâneo (SC), interferon beta 1a intramuscular (IM), interferon beta 1b (SC) e o acetato de glatiramer (SC). Todos esses eram administrados na forma injetável. Em 2008 foi aprovado no Brasil o primeiro anticorpo monoclonal no combate à doença: o natalizumabe, cuja administração é mensal endovenosa (EV). Após, em 2011 foi aprovado o fingolimode, primeiro fármaco via oral no tratamento da EM. Este, por sua vez, é classificado como imunossupressor. Os ensaios clínicos referentes a esse último fármaco mostraram evidências de uma redução de aproximadamente 50% de surtos e 70% de progressão da doença, em relação ao interferon beta 1a.

Com relação à situação desses fármacos quanto ao reembolso pelo Sistema Único de Saúde (SUS), foi publicada uma portaria do Ministério da Saúde em 2010 determinando que todos esses mencionados fossem distribuídos pelo SUS, exceto o fingolimode, que não era aprovado pela Agência Nacional de Saúde (ANVISA)

naquele momento. Atualmente existe uma pressão de diversos setores para a aprovação de incorporação dessa medicação pelo SUS, dentre eles: grupos de portadores da doença, agremiações médicas, e a própria indústria farmacêutica. Contudo não existem estudos de farmacoeconomia publicados a respeito do tema no Brasil. Além disto, também não existem estudos amplos a respeito do custo da doença no Brasil. Considerando que existem essas pressões, que o fingolimode é o primeiro medicamento via oral para a doença, que a EM consitui-se numa doença de alto custo no Brasil, e que urge um tratamento de maior comodidade terapêutica, é fundamental que se realizem estudos de custo da doença e de custo-efetividade do fingolimode no País.

Baseado no que foi comentado, foi planejado e conduzido este estudo, sendo esses os seus principais objetivos:

- determinar os custos da doença no Brasil, sob a perspectiva do SUS
- determinar a relação de custo-efetividade dos tratamentos para EM disponíveis no Brasil

REVISÃO DE LITERATURA

SOBRE A ESCLEROSE MÚLTIPLA – FISIOPATOLOGIA, QUADRO CLÍNICO E DIAGNÓSTICO

Fisiopatologia da EM (2 artigos): a EM é uma doença autoimune cujo mecanismo fisiopatológico essencial é a inflamação dos oligodendrócitos, que são as células produtoras de mielina, a bainha que recobre os axônios. Ao promover uma redução da cobertura da mielina ao longo dos axônios das mais diversas vias neuronais no SNC, há uma lentificação da velocidade de condução elétrica ao longo dos axônios envolvidos, podendo reduzir em até 70 vezes. Isto faz com que haja uma redução funcional desses axônios, o que leva à disfunção clínica. A inflamação do oligodendrócito inicia pelo estímulo e diferenciação de células T CD4 auto-reativas contra a proteína básica da mielina em células T helper (Th) em 3 tipos: Th1, Th2 e Th17. O balanço entre esses 3 tipos celulares juntamente com as células T reguladoras (T-reg) é que causará um ambiente celular e molecular pró-inflamatório. As células Th1 e Th17 são as principais no estímulo inflamatório, bem como as interleucinas secretadas pelas mesmas. Atualmente pensa-se que as células Th1 sejam peças-chave na formação de placas de desmielinização na medula, enquanto as Th17 o sejam na formação de placas no cérebro (JADIDI-NIARAGH 2011). Com relação às T-reg, elas possuem uma função natural de proteger contra a inflamação. Contudo quando estão em menor número ou em menor atividade, permitem que haja inflamação. Na EM costuma haver uma menor taxa de atividade dessas células, e não uma redução de sua quantidade.

Essas placas são reações inflamatórias que ocorrem ao longo das vênulas, havendo a formação de um infiltrado perivenular, com ruptura da barreira hematoencefálica (KORN 2008).

Quadro Clínico da EM (FINKELSZTEJN 2008): doença mais comum em mulheres dos 20 aos 40 anos, a EM pode se manifestar de diversas formas, mas costuma haver predileção por algumas vias neuronais. Os surtos mais comuns são os de neurite óptica e alterações da sensibilidade nos membros, seguidos de hemiparesia. Pode haver também alterações de marcha ou de coordenação, ou ainda distúrbios esfinterianos ou cognitivos agudos (mais raros). O quadro clássico é o de uma mulher com perda aguda de visão (neurite óptica), o que costuma ocorrer em metade dos casos. A doença se manifesta através de ataques agudos (surtos), podendo deixar sequelas ou não. Ao longo dos anos ocorre uma diminuição dos surtos, às custas de maior progressão independente de surtos e maior carga de sequelas. Ao longo da doença, 70% dos pacientes sem tratamento irão apresentar disfunção cognitiva, ainda que leve, porém suficiente para determinar perda de trabalho e dificuldades em tarefas mais complexas. Sem tratamento, após 15 anos de doença, 50% irão necessitar de cadeira de rodas (MILLER 2005).

Diagnóstico da EM: a EM não possui um marcador biológico que possa ser diagnóstico. As lesões desmielinizantes da RM também não são exclusivas da EM, podendo ser encontradas em outras doenças. Devido a isso, foram criados critérios diagnósticos para a doença. Atualmente o diagnóstico se baseia nos Critérios de McDonald 2010 (POHLMAN 2011), sendo mundialmente utilizado para essa

finalidade. Esse critério é baseado fundamentalmente no quadro clínico e nas imagens da RM, sendo que atualmente pode-se dar o diagnóstico de EM já na primeira manifestação da doença, desde que haja lesões desmielinizantes em estágios diferentes de evolução.

TRATAMENTO DA EM: o tratamento da EM é dividido em tratamento de suporte e tratamento específico (também denominado “tratamento modificador de doença”). O tratamento de suporte é voltado para os sintomas de fadiga, depressão, incontinência urinária, redução da libido, espasticidade, dentre outros. Vários fármacos são de uso rotineiro nos pacientes com EM: baclofeno, oxibutinina, fluoxetina, sertralina, citalopram, amantadina, e analgésicos. O tratamento específico da EM é conhecido por terapia (ou droga) modificadora de doença (DMD). Dentre os fármacos aprovados no Brasil estão: interferons beta, acetato de glatiramer, fingolimode, natalizumabe. Os não-aprovados para o tratamento da EM até o momento, mas que já o são em alguns países são: alemtuzumabe, teriflunomida, BG-12 e laquinimode.

Dentre os aprovados para o tratamento da EM no País, os interferons beta são produzidos por 3 laboratórios diferentes, com apresentações diferentes, doses, intervalos, e via de administração diferentes entre si. O mecanismo de ação do fármaco, por sua vez, é semelhante entre os três representantes: inibição da secreção de interleucinas pró-inflamatórias com resultante redução da quimiotaxia voltada à inflamação e consequente desmielinização (JACOBS 1996). O acetato de glatiramer, além de exercer os efeitos de redução da secreção de interleucinas pró-inflamatórias, promove o aumento da secreção de interleucinas anti-inflamatórias e pró-regeneração da mielina. Daí o mecanismo propagado de neuroproteção do glatiramer (JOHNSON 1995). O natalizumabe, por sua vez, inibe a ligação dos linfócitos através do

bloqueio da ligação das integrinas alfa4-beta1 e alfa4-beta7 na superfície dos linfócitos à superfície endotelial vascular no cérebro e medula (moléculas de adesão – VCAM-1), impedindo a migração para o parênquima e posterior inflamação (POLMAN 2006). O fingolimode é um imunossupressor que, por sua vez, inibe a saída dos linfócitos dos linfonodos em direção à corrente sanguínea, reduzindo o número de glóbulos brancos na periferia (COHEN 2010).

AVALIAÇÃO DOS PRINCIPAIS ESTUDOS DE CUSTO DA DOENÇA

- 1) FLECHENECKER 2004: É um estudo de revisão antigo (de 2004) que se propôs a revisar 5 tipos de estudos publicados até aquele momento: estudos de custo da doença, custo do surto, custo-efetividade dos interferons beta, custo-efetividade do acetato de glatiramer, e custo-efetividade do mitoxantrone (este último não é utilizado atualmente no tratamento da EM). A revisão dos estudos de custo da doença demonstrou que havia 4 estudos de boa qualidade: o estudo alemão (HENRIKSSON 2001), o sueco (KOBELT 2001), o do Reino Unido (KOBELT 2000), e o italiano (AMATTO 2002). Na Alemanha, 6 centros estudaram um total de 737 pacientes. Na Suécia e no Reino Unido houve a inclusão de 413 e 619 pacientes respectivamente. O custo final médio por paciente/ano na Alemanha foi de €3.438,00 (US\$28.422,30). Ao se extrapolar este custo para a população total de portadores de EM na Alemanha, atingiu-se valor de €4 bilhões (US\$3,4 bilhões), sob a perspectiva da sociedade. Os custos indiretos representaram 43% do custo total. O cuidado informal dos portadores representou 12%. O custo com a medicação (DMDs) representou 7% do total. Como já era

esperado, os custos aumentaram com o aumento da incapacidade, aumentando de €14.210,00 (US\$12.078,50) em pacientes com EDSS < 3,5 a €6.430,00 (US\$30.965,50) (EDSS 4,0 -6,0), e a €1.230,00 (US\$52.045,50) nos casos mais graves (EDSS>6,0). Resultados similares foram obtidos os estudos sueco e do Reino Unido, sendo o custo total nesses países de €5.890,69 (US\$5.007,08) e €6.127,90 (US\$43.821,50) respectivamente, após conversão para euros, conforme taxa de conversão mencionada no artigo. O estudo italiano, por sua vez, avaliou 566 pacientes em 44 centros, obtendo o custo médio indireto por paciente/ano de €4.015,00 (US\$3.974,85), e o custo médio direto de €1.102,00 (US\$1.090,98). Novamente verificou-se que os custos aumentavam com o aumento do EDSS, principalmente nas fases progressivas da doença. Flechenecker, através desta revisão, ressalta a importância dos custos indiretos e informais, recomendando que sejam incluídos em qualquer estudo de avaliação econômica. O próximo item avaliado por Flechenecker foi o custo do surto. Citou 2 estudos: Grima (2000) e O'Brien (2003). O primeiro é um estudo canadense de 44 pacientes, obtendo-se um custo médio de surto de US\$2.132,00 por paciente, determinado basicamente pelos custos indiretos. O último é um estudo americano realizado em banco de dados e modelagem, obtendo-se o seguinte resultados: o surto mais complexo custou US\$12.870,00 (principalmente pelo cuidado hospitalar), US\$1.847,00 para o surto de complexidade intermediária, e US\$ 243,00 (complexidade pequena).

- 2) BERG 2006: é um estudo de custo da doença na Suécia, com base nos dados de 2005, com objetivo de estimar o custo geral e os custos por gravidade da

doença. Os autores enviaram um questionário pelo correio à maior associação de pacientes com doenças neurológicas do país. Faziam parte do questionário questões relativas aos aspectos demográficos, clínicos e sobre todos os recursos de saúde utilizados, com objetivo de calcular os custos nos 12 meses anteriores à aplicação do questionário. Além disto, o questionário compreendia também uma escala de qualidade de vida – EQ-5D. Os custos foram estimados com base em tabelas de preços de insumos no país, e ajustados pela inflação para o ano de 2005. Responderam 1339 pacientes (correspondendo a 75% dos questionários enviados). As análises demonstraram que 40,8% estavam empregados, e o EDSS médio da amostra foi 5.1 . O custo anual médio geral da amostra foi de €3.601,00 (US\$68.609,28) sendo os custos diretos responsáveis por 68% do total. Quando avaliado por gravidade de doença, os resultados variaram de €16.000,00 (US\$20.480,00) (EDSS 0-1) a €16.000,00 (US\$148.480,00) (EDSS 8-9).

- 3) KOBELT 2006: é um estudo de custo da doença na Holanda, com base nos dados de 2005, com objetivo de estimar o custo geral e os custos por gravidade da doença. Os autores enviaram um questionário pelo correio à maior associação de pacientes com doenças neurológicas do país. Faziam parte do questionário questões relativas aos aspectos demográficos, clínicos e sobre todos os recursos de saúde utilizados, com objetivo de calcular os custos nos 12 meses anteriores à aplicação do questionário. Além disto, o questionário compreendia também uma escala de qualidade de vida – EQ-5D. Os custos foram estimados com base em tabelas de preços de insumos no

país, e ajustados pela inflação para o ano de 2005. Responderam 1549 pacientes (correspondendo a 52% dos questionários enviados). As análises demonstraram que 37,5% estavam empregados, e o EDSS médio da amostra foi 4,0 . O custo anual médio geral da amostra foi de €29.400,00 (US\$37.632,00) sendo os custos diretos responsáveis por 54% do total. Quando avaliado por gravidade de doença, os resultados variaram de €9.000,00 (US\$11.520,00) (EDSS 0-1) a €78.000,00 (US\$99.840,00) (EDSS 8-9).

- 4) KOBELT 2006: este estudo compreendeu 13186 pacientes de toda a Europa, com objetivo de calcular o custo médio geral por paciente/ano. Os valores calculados foram de: €18.000,00 (US\$23.040,00) (casos leves), €36.000,00 (US\$46.080,00) (casos moderados) e €62.000,00 (US\$79.360,00) (casos graves), para o ano de 2005.
- 5) KOBELT 2006: este estudo obteve respostas de 921 pacientes italianos, com objetivo de calcular o custo médio geral por paciente/ano. O custo geral médio da amostra foi de €38.800,00 (US\$49.664,00).

Os demais estudos citados na tabela abaixo são de autoria de Kobelt, todos publicados em 2006, tendo sido igualmente planejados e executados, ou seja, apresentavam a mesma metodologia e a mesma forma de análise. Na verdade, a realização de todos esses estudos fez parte de um projeto que tinha como objetivo criar um mapa de custo-efetividade na Europa, para que houvesse menos heterogeneidade nos estudos, de forma a serem comparáveis entre si. Desta forma, poder-se-ia comparar os diversos valores nos diversos países estudados. Os estudos

realizados nos países: Bélgica, Espanha, Áustria, Alemanha, Suíça e Reino Unido seguem a mesma metodologia geral dos já comentados individualmente, variando principalmente o tamanho amostral. Por fim, Kobelt conseguiu ainda estudar a relação de custo-efetividade dos tratamentos para EM no mercado americano, também seguindo os mesmos padrões dos estudos europeus. Para uma maior comodidade na leitura, decidiu-se apresentar cada um desses estudos em tabela, conforme tabela 1, onde estão sumarizados os principais estudos de custo da EM.

Tabela 1. Sumário dos achados dos estudos de custo de doença em vários países da Europa (adaptada de SHARAC 2010)

Estudo	País	Amostra (n)	Proporção de custos diretos	Custo por paciente/ano (US\$ - valores de 2008)
MCCRONE 2008	Reino Unido	1942	18,9%	64.969,60
SOBOCKI 2007	Europa	NA	66,0%	61.571,02
CASADO 2007	Espanha	211	NA	10.827,38
PRESCOTT 2007	EUA	10.099	NA	14.728,00
TAYLOR 2007	Austrália	100	57,5%	31.783,00
KOBELT 2006(1)	Europa	13.186	NA**	19.324,68 – casos leves 38.649,36 – casos moderados 66.563,26 – casos graves
KOBELT 2006(2)	Itália	921	47,5%	41.362,69

KOBELT 2006(3)	Alemanha	2973	39,6%	77.271,48
KOBELT 2006(4)	Suíça	1101	26,8%	65.386,72
KOBELT 2006(5)	Áustria	1019	42,9%	78.614,48
KOBELT 2006(6)	Espanha	1848	36,3%	81.799,76
KOBELT 2006(7)	Reino Unido	2048	22,5%	79.857,94
BERG 2006	Suécia	1339	28,3%	90.590,88
KOBELT 2006(9)	Holanda	1549	28,5%	56.865,78
KOBELT 2006(10)	Bélgica	799	37,0%	61.710,06
KOBELT 2006(11)	EUA	1909	47,3%	52.830,00

**NA=Não Avaliado

AVALIAÇÃO DOS ESTUDOS DE CUSTO-EFETIVIDADE

Na literatura publicada, há um excelente estudo de revisão (SHARAC, 2010) dos estudos de custo-efetividade publicados até aquele momento, tendo sido verificados 19 estudos, porém apenas 6 deles com metodologia bem aplicada e consequentemente com resultados mais confiáveis. Na tabela abaixo, estão sumarizados os principais estudos. Verifica-se uma grande discrepância da proporção dos custos diretos entre os estudos. Tal situação se deve devido à grande variabilidade quanto ao valor dos custos indiretos entre os estudos.

Tabela 2. Sumário dos achados dos principais estudos de custo-efetividade em Esclerose Múltipla (adaptada de SHARAC 2010)

Estudo	País	População estudada	Horizonte temporal	Tratamento	Comparador(es)	Resultados Custo(US\$)/QALY
Kobelt 2003	Suécia	EM-RR ou EM-SP	10 anos	IFN beta 1b	Cuidado usual	64.242,00
Chilcott 2003	Reino Unido	EM-RR ou EM-SP	20 anos	IFN beta 1b IFN beta 1a SC IFN beta 1a IM Glatiramer	Cuidado usual	86.127,00 124.034,00 73.127,00 168.539,00
Prosser 2004	EUA	EM-RR	10 anos	IFN beta 1b IFN beta 1a IM Glatiramer	Cuidado usual	Nenhuma terapia se mostrou custo-efetiva (em torno de US\$2.000.000,00 por QALY)
Bell 2007	EUA	EM-RR	Toda a vida	IFN beta 1b IFN beta 1a SC IFN beta 1a IM Glatiramer	Cuidado usual	310.691,00 416.301,00 303.968,00 258.465,00
Gani 2008	Reino Unido	EM-RR “altamente ativa”	30 anos	natalizumabe	IFN beta 1a IM e glatiramer	Custo por QALY do natalizumabe em relação aos seguintes comparadores: Manejo sintomático (cuidado usual)=£8.200,00 (US\$16.318,00) IFN beta 1a IM =£2300,00 (US\$4.577,00) Glatiramer =£2000,00

							(US\$3.980,00)	
Kobelt	Suécia	EM-RR	ou	20 anos	natalizumabe	IFN beta 1b	Natalizumabe	foi
2008		EM-SP				IFN beta 1a IM	dominante em todas as	
						Glatiramer	análises – custo	
							£3830,00	
							(US\$7.621,70)	menor
								e aumento de QALYs
								(0,34)

- 1) KOBELT 2003: o estudo de Kobelt, publicado em 2003, teve como objetivo estudar a relação de custo-efetividade do interferon beta 1b em relação à história natural, ou seja, aos cuidados usuais no tratamento da doença. O estudo compreendeu pacientes com EM-RR e EM-SP, em um horizonte temporal de 10 anos. O valor final foi de £38.700,00 (US\$64.242,00).
- 2) CHILCOTT 2003: este estudo também compreendeu pacientes com EM-RR e EM-SP, porém num horizonte temporal de 20 anos. Comparou as 4 principais medicações no tratamento da EM até aquele momento (interferon beta 1a SC, interferon beta 1a IM, interferon beta 1b, e acetato de glatiramer) em relação ao tratamento usual. Os valores calculados foram, respectivamente, US\$ 73.127,00 (interferon beta 1a IM), US\$ 86.127,00 (interferon beta 1b), US\$ 124.034,00 (interferon beta 1a SC), US\$ 168.539,00 (acetato de glatiramer).
- 3) PROSSER 2004: este foi um estudo com resultados muito discrepantes até então. Foram estudados pacientes com EM-RR num horizonte temporal de 10 anos, envolvendo 3 medicamentos (interferon beta 1a IM, interferon beta 1b, e acetato de glatiramer) comparando-se com o cuidado usual. Os valores

aproximados foram de US\$ 2.000.000,00 para cada um dos DMDs estudados, sendo todos dominados.

- 4) BELL 2007: este autor estudou em 2007 o mercado americano, comparando-se os 4 imunomoduladores tradicionais (interferon beta 1a SC, interferon beta 1a IM, interferon beta 1b, e acetato de glatiramer) em relação ao cuidado usual, num horizonte temporal de várias décadas, calculando os seguintes valores finais: US\$ 258.465,00 (acetato de glatiramer), US\$ 303.968,00 (interferon beta 1a IM), US\$ 310.691,00 (interferon beta 1b), e US\$ 416.301,00 (interferon beta 1a SC).
- 5) GANI 2008: este estudo teve como objetivo estudar a relação de custo-efetividade do natalizumabe em relação ao interferon beta 1a IM e ao acetato de glatiramer, num horizonte temporal de 30 anos em pacientes com EM-RR de características de maior gravidade (denominada de EM-RR “altamente ativa”). O valor de custo-efetividade do natalizumabe quando comparado ao glatiramer foi de: £ 2.000,00 (US\$3.980,00). Ao ser comparado ao interferon beta, o valor da RCEI do natalizumabe foi de £ 2.300,00 (US\$4.577,00).
- 6) KOBELT 2006: este estudo demonstrou que o natalizumabe, ao ser estudado num horizonte temporal de 20 anos, na Suécia, obteve RCEI dominante em todas as análises, pois apresentou custo inferior e maior QALY em relação aos comparadores.

Verifica-se que não há dados de custo-efetividade estudados de forma abrangente no Brasil, sendo que os estudos apresentados possuem custos elevados por QALY. Um deles em particular – Prosser (PROSSER, 2004) – demonstrou um custo aproximado

de US\$ 2 milhões por QALY, o que é extremamente elevado e discrepante da maior parte dos demais estudos. Além disto, há apenas estudos sobre os imunomoduladores tradicionais e o natalizumabe, não se encontrando sobre o fingolimode.

OBJETIVOS

1. Objetivos

Objetivo Geral

- estudar os aspectos farmacoeconômicos da Esclerose Múltipla no Brasil e de sua mais nova terapia oral

Objetivos Específicos

- determinar os custos da doença no Brasil, sob a perspectiva da sociedade
- determinar a relação de custo-efetividade do fingolimode no tratamento da EM no Brasil

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bell C, Graham J, Earnshaw S, Oleen-Burkey M, Castelli-Haley J, Johnson K. Cost-effectiveness of four immunomodulatory therapies for relapsing-remitting multiple sclerosis: a Markov model based on long-term clinical data. *J Manag Care Pharm* 2007;13(3):245-261.
2. Casado V, Romero L, Gubieras L et.al. Na approach to estimating the intangible costs of multiple sclerosis according to disability in Catalonia, Spain. *Mult Scler* 2007;13:800-804.
3. Chilcott J, NcCabe C, Tappenden P, O'Hagan A, Cooper NJ, Abrams K et.al. Modelling the cost effectiveness of interferon beta and glatiramer acetate in the management of multiple sclerosis. *BMJ* 2003;326:1-6.
4. Finkelsztejn A, Chaves MLF, Stefani MA. *Rotinas em Neurologia e Neurocirurgia*. Porto Alegre: ARTMED; 2008.
5. Gani R, Giovannoni G, Bates D, Kemball B, Hughes S, Kerrigan J. Cost-effectiveness analyses of natalizumab (Tysabri) compared with other disease-modifying therapies for people with highly active relapsing-remitting multiple sclerosis in the UK. *Pharmacoeconomics* 2008;26(7):617-627.
6. Jadidi-Niaragh F, Mirshafiey A. Th17 cell, the new player of neuroinflammatory process in multiple sclerosis. *Scand Journal of Immunology* 2011;74:1-13.
7. Kobelt G, Berg j, Lindgen P et.al. Costs and quality of life of multiple sclerosis in Italy. *Eur J Health Econ* 2006;7 Suppl.2: S45-54.

8. Kobelt G, Berg J, Lindgren P. et.al. Costs and quality of life of multiple sclerosis in Germany. *Eur J Health Econ* 2006;7 Suppl.2: S34-44.
9. Kobelt G, Berg J, Lindgren P. et.al. Costs and quality of life of multiple sclerosis in Switzerland. *Eur J Health Econ* 2006;7 Suppl.2: S86-95.
10. Kobelt G, Berg J, Lindgren P. et.al. Costs and quality of life of multiple sclerosis in Austria. *Eur J Health Econ* 2006;7 Suppl.2: S14-23.
11. Kobelt G, Berg J, Lindgren P. et.al. Costs and quality of life of multiple sclerosis in Spain. *Eur J Health Econ* 2006;7 Suppl.2: S65-74.
12. Kobelt G, Berg J, Lindgren P. et.al. Costs and quality of life of multiple sclerosis in the United Kingdom. *Eur J Health Econ* 2006;7 Suppl.2: S96-104.
13. Kobelt G, Berg J, Lindgren P. et.al. Costs and quality of life of multiple sclerosis in Sweden. *Eur J Health Econ* 2006;7 Suppl.2: S75-85.
14. Kobelt G, Berg J, Lindgren P. et.al. Costs and quality of life of multiple sclerosis in the Netherlands. *Eur J Health Econ* 2006;7 Suppl.2: S55-64.
15. Kobelt G, Berg J, Lindgren P. et.al. Costs and quality of life of multiple sclerosis in Belgium. *Eur J Health Econ* 2006;7 Suppl.2: S24-33.
16. Kobelt G, Berg J, Atherly D, et.al. Costs and quality of life in multiple sclerosis: a cross-sectional study in the United States. *Neurology* 2006;66:1696-1702.
17. Korn T. Pathophysiology of multiple sclerosis. *J Neurol* 2008;255 (Suppl 6): 2-6.

18. McCrone P, Heslin M, Knapp M et.al. Multiple Sclerosis in the UK: service use, costs, quality of life and disability. *Pharmacoeconomics* 2008;26:847-860.
19. Miller D, Barkhof F, Montalban X, Thompson A, Filippi M. Clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis, part I: natural history, pathogenesis, diagnosis and prognosis. *Lancet Neurol* 2005;4: 281-288.
20. Pohlman C, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M. Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: Revisions to the McDonald Criteria. *Ann Neurol* 2011; 69:292-302.
21. Prescott JD, Factor S, Pill M et.al. Descriptive analysis of the direct medical costs of multiple sclerosis in 2004 using administrative claims in a large Nationwide database. *J Manag Care Pharm* 2007;13:44-52.
22. Prosser LA, Kuntz KM, Bar-Or A, Weinstein M. Cost effectiveness of interferon beta-1a interferon beta-1b, and glatiramer acetate in newly diagnosed non-primary progressive multiple sclerosis. *Value in Health* 2004;7:554-568.
23. Sharac J, McCrone P, Sabes-Figuera R. Pharmacoeconomic considerations in the treatment of multiple sclerosis. *Drugs* 2010;70(13):1677-1691.
24. Sobocki P, Pugliatti M, Lauer K et.al. Estimation of the cost of MS in Europe: extrapolation from a multinational cost study. *Mult Scler* 2007;13:1054-1064.
25. Taylor B, McDonald E, Fantino B, et.al. The cost of multiple sclerosis in Australia. *J Clin Neurosci* 2007;14:532-539.

ARTIGO 1

O CUSTO DA ESCLEROSE MÚTIPLA NO BRASIL

COSTS OF MULTIPLE SCLEROSIS IN BRAZIL

ALESSANDRO FINKELSZTEJN, doutorando em Epidemiologia pela UFRGS;

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL (UFRGS)

O CUSTO DA ESCLEROSE MÚLTIPLA NO BRASIL

Autores: Finkelsztejn¹ A, Polanczyk² CA, Stella³ S, Cristovam⁴ RA, Cristovam⁵ GSM, Passos⁶ G, Finkelsztejn⁷ JMS, Soares⁸ R.

- 1- Neurologista, Hospital de Clínicas de Porto Alegre
- 2- Coordenadora do IATS-Instituto de Avaliação de Novas Tecnologias
Coordenadora do IATS
- 3- Médico
- 4- Médico
- 5- Médica
- 6- Médico
- 7- Médica
- 8- Farmacêutica

Instituição: Hospital de Clínicas de Porto Alegre

RESUMO

A Esclerose Múltipla (EM) é uma doença autoimune que afeta usualmente adultos jovens entre 20 e 40 anos de idade. A EM costuma manifestar-se na forma de ataques agudos ou surtos de sintomas neurológicos como: redução aguda da visão em um olho (neurite óptica), hemiparesia, distúrbios da sensibilidade, defeitos de coordenação, prejuízo cognitivo e disfunção miccional. À medida que a doença progride, os surtos tornam-se menos frequentes, e os déficits neurológicos costumam

progredir de forma independente. Há quatro subtipos de EM, baseado na sua forma de progressão: EM-RR (remitente-recorrente), EM-SP (secundariamente progressiva), EM-PP (primariamente progressiva) e EM-OS (primariamente progressiva com surto). As formas EM-RR e EM-SP compreendem quase 90% do total de casos.

A prevalência da doença é bastante variável ao redor do mundo, revelando uma tendência geográfica de taxas elevadas à medida que há afastamento da Linha do Equador. As mais elevadas prevalências ocorrem nas seguintes localidades: Canadá, EUA, Alemanha, Reino Unido, Suécia, Polônia, Rússia e alguns outros países, com taxas variando de 50 a 200 casos/100.000 habitantes.

No Brasil, há poucos estudos de prevalência. Os estudos publicados revelam taxas que variam de 1,3 a 27,2 casos/100.000 habitantes (FINKELSZTEJN 2014, in press). Contudo assumiu-se que a prevalência média nacional é de 15 casos/100.000 habitantes. O tratamento da EM divide-se em: a) tratamento dos surtos com altas doses de corticosteroides endovenosos; b) tratamento da história natural da doença com os imunomoduladores ou imunossupressores. Os representantes disponíveis no mercado brasileiro são: acetato de glatiramer (Copaxone), interferon beta 1a (Rebif e Avonex), interferon beta 1b (Betaferon), natalizumabe (Tysabri) e fingolimode (Gilenya). Essas terapias, contudo, possuem custo elevado, sendo o tratamento da EM um dos principais orçamentos do Ministério da Saúde.

Foram aplicados questionários a 102 pacientes de um hospital universitário, e foram revisados seus respectivos prontuários. Todos os custos relativos à doença foram computados: consultas médicas, medicações de uso sintomático, terapia com imunomoduladores ou imunossupressores, internações, exames complementares

realizados, custos de cuidadores, tratamento de pulsoterapia em hospital-dia e taxa de aposentadoria.

O custo geral de cada paciente com EM ao longo de 1 ano foi de R\$ 22.648,12 , sendo que 0,4% foi devido a consultas médicas, 4,04% devido a custo de cuidadores, 0,3% devido a atendimento domiciliar, 1,66% a exames complementares, 0,3% a medicações sintomáticas, 0,3% a tratamento de pulsoterapia em hospital-dia, 0,4% a internações, e 92,3% a medicações específicas para EM (imunomoduladores e imunossupressores).

INTRODUÇÃO

A Esclerose Múltipla (EM) é uma doença autoimune que afeta adultos jovens, principalmente entre 20 e 40 anos. A EM se manifesta através de surtos ou ataques agudos de sintomas neurológicos, como: redução aguda de acuidade visual (conhecida por neurite óptica), hemiparesia, distúrbios da sensibilidade, defeitos da coordenação, dificuldades cognitivas, e disfunção urinária. À medida que a doença progride, a frequência dos surtos diminui, e os déficits neurológicos passam a progredir de forma independente. Há 4 subtipos de EM: EM-RR (recorrente-remitente), EM-PP (primariamente progressiva), EM-PS (primariamente progressiva com surto), e EM-SP (secundariamente progressiva). Os subtipos EM-RR e EM-SP compreendem 90% de todos os casos (COMPSTON 2008).

No Brasil há poucos estudos de prevalência da doença. Os estudos publicados revelam taxas que variam de 1,3 a 27,2 casos/100.000 habitantes (CALLEGARO 1992; CALLEGARO 2001; ROCHA 2001; FERREIRA 2004; FRAGOSO 2007; RIBEIRO 2011; LANA-PEIXOTO 2012; FINKELSZTEJN 2014 – in press).

Contudo devido à grande extensão territorial brasileira, considera-se que a prevalência média nacional seja de 15 casos/100.000 habitantes.

O tratamento da EM divide-se em duas estratégias: a) tratamento do surto (com doses altas de corticosteróides); e b) tratamento da história natural da doença (com imunossuppressores ou com DMDs – drogas modificadoras de doença). Os representantes disponíveis no mercado brasileiro são: acetato de glatiramer, beta-interferon 1a sub-cutâneo (SC), beta-interferon 1a intramuscular (IM), beta-interferon 1b, natalizumabe e fingolimode.

O sistema público de saúde do Brasil (SUS – Sistema Único de Saúde) caracteriza-se pelo dogma do livre acesso da população a qualquer medicação aprovada para uma doença específica. Neste cenário, desde 2001 existe um programa nacional de distribuição de medicamentos para o tratamento da EM (PROTÓCOLOS E DIRETRIZES CLÍNICAS – MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010). Todas as medicações citadas, exceto o fingolimode (recentemente aprovado pela ANVISA), são disponíveis gratuitamente. Esses tratamentos, contudo, possuem custo elevado, sendo o tratamento da EM um dos dez de maior orçamento do País. Os dados referentes ao custo da doença no Brasil são escassos (FERREIRA DA SILVA 2010; SILVA 2013). Por isto, o objetivo deste estudo foi estimar os custos da doença no Brasil, através da coleta dados de pacientes com EM atendidos em hospital terciário nos 12 meses anteriores à data da coleta.

MÉTODOS

DELINEAMENTO DO ESTUDO E SELEÇÃO DE PACIENTES

Este é um estudo transversal delineado para avaliar o custo médio anual de uma coorte de pacientes com um diagnóstico confirmado de Esclerose Múltipla remitente-recorrente (EM-RR), primariamente progressiva (EM-PP) ou secundariamente progressiva (EM-SP).

Os pacientes recrutados e incluídos no estudo eram provenientes do ambulatório de Esclerose Múltipla do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. O ambulatório é especializado no cuidado aos portadores de Esclerose múltipla e outras doenças desmielinizantes. Atualmente, a coorte consiste de 220 pacientes com diagnóstico de Esclerose Múltipla conforme Critério de McDonald de 2005 (MCDONALD 2005). Os pacientes são acompanhados por uma equipe multidisciplinar (neurologista, psicólogo, neuropsicólogo, e dentista) e o tratamento segue as recomendações válidas de diretrizes e de consensos, com a revisão periódica dos protocolos clínicos. Os pacientes estáveis são avaliados a cada 3-6 meses. Por ser um centro de referência, 70% dos pacientes são provenientes de unidades básicas de saúde ou de outros hospitais; o restante é proveniente do próprio Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

A amostra selecionada foi de conveniência, recrutada a partir de um cadastro fornecido pelo sistema informatizado do hospital. A partir deste cadastro, foram revisados os prontuários eletrônicos de cada paciente com o objetivo de verificar os critérios de inclusão e exclusão. Os critérios de inclusão foram: idade maior de 18 anos, diagnóstico de Esclerose Múltipla há pelo menos 1 ano da data da inclusão no estudo, e diagnóstico de EM confirmado pelo Critério de McDonald de 2005 (MCDONALD 2005). Os critérios de exclusão foram: pacientes com alteração cognitiva importante com dificuldade de recordar fatos e datas importantes

relacionados à sua doença, bem como a presença de outras doenças neurológicas incapacitantes concomitantes. Do total da coorte, foram selecionados 102 pacientes.

ASPECTOS ÉTICOS

Este estudo foi registrado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (CEP/HCPA) sob o número 09-633. Todos os participantes do estudo assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) antes da sua inclusão.

COLETA DOS DADOS

Para cada paciente foi aplicado um questionário (Apêndice A) contendo as seguintes informações: perfil socioeconômico (ex. renda, situação previdenciária), história clínica (hospitalizações nos últimos 12 meses, consultas médicas e não-médicas realizadas nos últimos 12 meses, exames laboratoriais e radiológicos realizados nos últimos 12 meses, uso de imunomoduladores ou imunossuppressores, uso de outros fármacos – no último ano) e estado de saúde atual.

Após aplicar o questionário, era avaliada a incapacidade neurológica através de exame físico utilizando a escala de EDSS (KURTZKE 1982).

Após a realização do exame físico, o investigador revisava os registros hospitalares de cada indivíduo no estudo, com objetivo de preencher o terceiro grupo de questões, relacionadas ao tipo e quantidade de recursos usados pelos pacientes durante o ano anterior à data da inclusão no estudo: tratamento específico para EM, tratamento sintomático para espasticidade, depressão, dor, fadiga, disfunção esfíncteriana, e surto de EM (metilprednisolona). Neste grupo de questões, o número e o tipo de visita a especialistas, consultas e sessões com setor de reabilitação, e os exames

realizados, dentre os diversos setores (ambulatório, internação, hospital-dia) foram também registrados.

AValiação dos custos

Os recursos econômicos foram quantificados no ano de 2013 e classificados em custos diretos e indiretos (RASCATI 2009). Os custos unitários dos recursos foram obtidos a partir de fontes públicas: os custos dos exames laboratoriais e radiológicos, e das consultas médicas e não-médicas foram obtidos através de pesquisa no banco de dados de livre acesso denominado SIGTAP pertencente ao DATASUS (<http://sigtap.datasus.gov.br>) (acessado em 13/04/2013). Os custos dos fármacos (de qualquer natureza) foram obtidos através do Banco de Preços da Saúde, banco de dados de livre acesso do Datasus (http://portal.saude.gov.br/portal/saude/Gestor/area.cfm?id_area=939). Os custos das internações foram calculados a partir dos valores pagos por guias de reembolso pelo SUS para determinado código de doença (Datasus). Quanto aos custos indiretos, somente o valor das aposentadorias foi computado no cálculo de nosso estudo.

Os custos unitários foram multiplicados pela frequência de uso em cada sub-amostra para obter o custo médio do recurso. Mais tarde o custo médio das sub-amostras foram somados para calcular o custo médio por paciente e estratificado por EDSS.

No apêndice A estão demonstrados os custos unitários de cada recurso (exames laboratoriais, exames radiológicos, outros exames, e consultas especializadas) utilizado pelos pacientes, conforme o banco de dados SIGTAP do DATASUS. Esses custos unitários são valores tabelados pelo Ministério da Saúde, não refletindo exatamente o custo real.

Na tabela 1 estão demonstrados os custos mensais de cada medicação específica para o tratamento da EM, conforme Banco de Preços da Saúde, do DATASUS (http://portal.saude.gov.br/portal/saude/Gestor/area.cfm?id_area=939, acessado em 13/04/2013).

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Este é um estudo descritivo. Médias, desvios-padrão e porcentagens foram utilizadas para apresentar os dados. Na discriminação dos recursos utilizados e seus respectivos custos foram utilizados os valores médios anuais por paciente. Utilizou-se também o teste de qui-quadrado para tendências, quando indicado.

RESULTADOS

Características da amostra

Um total de 102 pacientes foram selecionados e incluídos na análise, entre abril de 2009 e fevereiro de 2010. Do total, 83 (81,3%) foram classificados como EM-RR, 18 (17,7%) como EM-SP, e 1 (1%) como EM-PP. Com relação ao sexo, 67,6% eram mulheres. As características demográficas e clínicas da população estudada encontram-se nas tabelas 2 e 3, respectivamente.

Tabela 1. Custo unitário e mensal dos fármacos usados no tratamento da EM (Banco de Preços da Saúde, acessado em 13/04/2013)

Medicamento	Custo unitário	Custo mensal
Interferon beta 1a IM	R\$ 517,80	R\$ 2.216,18
Interferon beta 1b	R\$ 159,83	R\$ 2.397,45
Interferon beta 1a SC	R\$ 215,78	R\$ 2.589,36

Acetato de glatiramer	R\$ 67,16	R\$ 2.014,80
Natalizumabe	R\$ 2.534,28	R\$ 2.534,28
Fingolimode	-	R\$ 2.477,60

Tabela 2. Aspectos demográficos da coorte

Variáveis	Parâmetros	Valores
Idade (anos)		média e
		(DP)
		42,5 (11,6)
Estado civil		N (%)
	Solteiro(a)	30,5%
	Casado(a)	48,0%
	Divorciado(a)	17,6%
	Viúvo(a)	3,9%
Nível educacional		N (%)
	Fundamental incompleto	22,5%
	Fundamental completo	15,7%
	Médio incompleto	9,8%
	Médio completo	31,4%
	Superior incompleto	6,9%
	Superior completo	12,7%
	Pós-graduação	1,0%

Renda mensal média (R\$)	-	Média e (DP) R\$2.348,30 (2.402,53)
Proporção de aposentados e não- aposentados	Aposentados Não-aposentados	N (%) 48,5% 51,5%

Tabela 3. Características clínicas da coorte

Gravidade da Doença	
EDSS	Média (DP) 3,94 (2,33)
Número de pacientes por categorias de EDSS - n(%)	
EDSS 0-1,5	18 (18,2)

EDSS 2-3,5	37 (37,4)
EDSS 4-5,5	11 (11,1)
EDSS 6-7,0	23 (23,2)
EDSS 7.5-9	10 (10,1)
Tratamento com DMD	n (%)
Em uso de alguma DMD	79 (79)
DMD em Uso	n (%)
Acetato de Glatiramer	27 (34,2)
Interferon beta 1a IM	22 (27,8)
Interferon beta 1b	21 (26,6)
Interferon beta 1a SC	6 (7,6)
Mitoxantrone	1 (1,3)
Natalizumabe	2 (2,5)

A tabela 3 demonstra a distribuição dos pacientes por tratamento. O EDSS médio era 3,94 (DP=2,33). Em nossa coorte, 79,0% estavam usando alguma DMD. Acetato de Glatiramer, Interferon beta 1a IM e Interferon beta 1b foram as DMDs mais utilizadas, representando 88,6% de todas as DMDs em uso. O Acetato de Glatiramer foi a DMD mais prescrita, em 34,2% dos casos. Interferon beta 1a IM demonstrou tendência de ser mais utilizado em pacientes com menor gravidade da doença (EDSS

0-3,5). Natalizumabe foi utilizado num menor número de pacientes (2,5%), principalmente devido à sua aprovação mais recente no País, e pela indicação no Protocolo Nacional de Tratamento da EM como sendo de segunda linha; em particular, o natalizumabe foi usado em nossa amostra por pacientes com doença com EDSS maior que 4,0. Verifica-se também que 66,7% dos pacientes apresentavam-se em estágios considerados mais leves da doença, ou seja, em condições de deambulação independente (até EDSS=5,5 , inclusive).

Com relação à situação previdenciária dos pacientes avaliados, 48,5% já estavam aposentados na data da entrevista. Ao se calcular a proporção de aposentados de acordo com a gravidade da doença, verificou-se que à medida que a doença avançava aumentava a proporção de aposentados, conforme verificado na tabela 4.

Tabela 4. Indivíduos aposentados, por gravidade/estágio da doença

Categoria de EDSS	Aposentadoria	(%)
Leve (0-3,5)	Aposentados	25,5
	Não-aposentados	74,5
	Odds: 1,0 $\chi^2_{=23,69}$ (p<0,00001)	
Moderado (4-6,5)	Aposentados	73,1
	Não-aposentados	26,9
	Odds: 8,1 $\chi^2_{=23,69}$ (p<0,00001)	
Grave (7-9,5)	Aposentados	87,5

	Não-aposentados	12,5
	Odds: 26,3 $\chi^2_{=23,69}$ (p<0,00001)	
Total de aposentados independente do EDSS	Aposentados	48.5
	Não-aposentados	51.5

Ao se calcular a idade média dos indivíduos na data da sua aposentadoria, conforme a gravidade/estágio da doença, percebe-se uma redução progressiva da idade à medida que a doença se agravava, conforme verifica-se na tabela 5.

Tabela 5. Idade média na aposentadoria, por gravidade da doença

Categoria de EDSS	Idade na aposentadoria (anos)
	Média (DP)
Leve (0-3,5)	43,0 (7,4)
Moderado (4-6,5)	41,2 (6,5)
Grave (7-9,5)	38,4 (8,8)

Ao ser avaliada a empregabilidade dos indivíduos, verifica-se um nítido aumento da proporção de demissões de acordo com a gravidade da doença, conforme tabela 6.

Tabela 6. Perda de emprego por gravidade da doença

Categoria de EDSS	Perda do emprego	N (%)

Leve (0-3,5)	Perderam emprego	28 (52,8)
	Continuaram no emprego	25 (47,2)
Odds: 1,0 $\chi^2_{=7,94}$ (p<0,004)		
Moderado (4-6,5)	Perderam emprego	20 (80,0)
	Continuaram no emprego	5 (20,0)
Odds: 3,5 $\chi^2_{=7,94}$ (p<0,004)		
Grave (7-9,5)	Perderam emprego	14 (87,5)
	Continuaram no emprego	2 (12,5)
Odds: 6,25 $\chi^2_{=7,94}$ (p<0,004)		

Com relação às internações ocorridas durante o período avaliado, verificou-se que 23,9% dos pacientes pesquisados internaram pelo menos uma vez, sendo que esta proporção aumentava conforme a gravidade/estágio da doença (tabela 7). Dentre as causas de internação, a maioria ocorreu devido ao surto da doença, com objetivo de realização de pulsoterapia com corticóides em altas doses (tabela 8).

Tabela 7. Internações por gravidade da doença

Categoria de EDSS	Indivíduos internados (últimos 12 meses)
Leve (0-3,5)	21,5%
Moderado (4-6,5)	24,0%
Grave (7-9,5)	31,2%
Total de internações independente do EDSS	23,9%

Tabela 8. Causas de internação conforme estágio da doença

Categoria de EDSS	Causas de Internações	Número de internações
Leve (0-3,5)	Surto de Esclerose Múltipla	8
	Hérnia de disco	1
	Prótese de joelho	1
	Parto	1
Moderado (4,0-6,5)	Surto de Esclerose Múltipla	4
	Trombose venosa profunda	1

Grave (7,0-9,5)	Surto de Esclerose Múltipla	0
	Infecção urinária	1
	Trombose venosa profunda	1
	Dispnéia	1
	Cefaléia	1
	Realização de ciclo de mitoxantrone	1

As consultas com profissionais da saúde no período avaliado (12 meses) foram quantificadas e avaliadas conforme o estágio da doença. Houve um aumento no número médio de consultas médicas e com os demais profissionais de saúde, à medida que a doença progredia ao estágio moderado (EDSS entre 4,0 e 6,5). Contudo paradoxalmente no estágio grave (EDSS entre 7,0 e 9,5) essas médias se reduziram, tanto no que se refere às consultas médicas, quanto com os demais profissionais de saúde (tabela 9).

Tabela 9. Número de consultas médicas e com outros profissionais da saúde

Categoria de EDSS	Consultas com profissionais da saúde	Média de consultas	Total de consultas
Leve (0-3,5)	Médico	8,26	471
	Total de profissionais	15,2	866
Moderado (4-6,5)	Médico	10,3	268
	Total de profissionais	16,3	424

Grave (7-9,5)	Médico	5,5	94
	Total de profissionais	10,2	173
Total geral de	Médico	8,3	833
consultas	Total de profissionais	14,6	1463

Quanto aos custos da coorte no que se refere à utilização de drogas modificadoras de doença (DMDs) no período avaliado de 12 meses, bem como os custos conforme o estágio da doença, estão demonstrados na tabela 10.

Tabela 10. Custo anual das drogas modificadoras de doença (DMD) conforme estágio da doença (conforme utilização real dos fármacos pela coorte)

DMD	EDSS 0-3.5 (n=45)		EDSS 4-6.5 (n=24)		EDSS 7-9 (n=10)	
	Número de usuários	Custo anual (R\$)	Número de usuários	Custo anual (R\$)	Número de usuários	Custo anual (R\$)
Interferon beta 1a IM	15	398.912,40	8	212.753,28	0	0
Interferon beta 1b	15	431.541,00	3	86.308,20	3	86.308,20
Acetato de glatiramer	12	290.131,20	10	241.776,00	5	120.888,00
Interferon beta 1a SC 22	2	53.444,16	0	0	0	0
Interferon beta 1a SC 44	1	31.072,32	1	31.072,32	1	31.072,32
Mitoxantrone	0	0	0	0	1	648,00

Natalizumabe	0	0	2	75.527,04	0	0
Total	R\$ 1.205.101,08			R\$ 647.436,84		R\$ 238.916,52
Custo médio paciente/ano	R\$ 21.142,12			R\$ 24.901,41		R\$ 14.053,91
Custo médio geral paciente/ano				R\$ 20.032,48		

A tabela 10 demonstra que 79 pacientes estavam usando DMDs, representando 79% da amostra avaliada. A proporção de usuários de DMDs por gravidade da doença foi de 79% nos casos leves (EDSS 0-3,5), 92,3% nos casos moderados (EDSS 4,0-6,5), e de 58,8% nos casos graves (EDSS 7,0-9,5). Percebe-se um aumento da proporção de utilização de DMDs no grupo moderado em relação ao grupo com doença leve, enquanto paradoxalmente ocorria uma redução de uso de DMDs em casos graves.

O custo direto médio geral de um paciente foi de R\$ 22.648,12 durante 12 meses de tratamento médico: 92,3% deste custo foi devido ao tratamento com DMDs, 0,4% devido ao custo com consultas especializadas, 0,4% devido ao gasto com internações hospitalares, 0,3% com outros fármacos, e 1,66% devido aos exames complementares (laboratório e imagem), enquanto 0,3% com pulsoterapia em hospital-dia. Importante ressaltar o valor expressivo do custo com cuidador, representando 4,04% do total dos custos diretos. Quando os pacientes foram

analisados por gravidade de doença, o custo médio direto com DMDs por paciente comportou-se de forma inversamente relacionada ao nível de EDSS ou gravidade (vide figura 2). Os pacientes com doença leve (EDSS 0 - 3,5) e doença moderada (EDSS 4,0 – 6,5) geraram os maiores custos: R\$ 21.142,12 e R\$ 24.901,41 , respectivamente.

Após calcular-se os custos da doença na coorte, realizou-se análise de sub-grupos comparando os usuários de DMD com os não-usuários quanto aos demais custos excetuando-se os custos com as DMDs, no intuito de se estimar o custo da história natural da doença. O grupo de usuários de DMD apresentou um custo anual médio por paciente de R\$ 896,36 , enquanto nos não-usuários (história natural) este valor foi de R\$ 2.654,52.

Tabela 11. Custos diretos com a doença em 12 meses

Recurso utilizado	Custo anual (R\$)	Percentual do custo total
Consultas médicas	8.330,00	0,4 %
Consultas com demais profissionais da saúde especializados	6.300,00	0,3 %
Cuidador	91.621,84*	4,04%
Atendimento domiciliar	7.589,58**	0,3%

Exames complementares	37.466,04	1,66 %
Medicações sintomáticas	6.153,50**	0,3 %
Pulsoterapia em hospital-dia	6.336,00**	0,3 %
Internações	9.561,27	0,4 %
Tratamento com DMD	2.091.453,97	92,3 %
Custo total	2.264.812,20	100%
Custo médio por paciente/ano	22.648,12	

*ajustado pela correção do salário mínimo do período de 2009 a 2013 no estado do RS – 40,87%

**ajustado pela inflação do período – 53,48%

DISCUSSÃO

O presente estudo conseguiu analisar dados bastante relevantes a respeito de uma coorte de pacientes com Esclerose Múltipla em nosso País. Como já foi mencionado na introdução do estudo, os trabalhos nesta área são escassos, apesar dos elevados custos do tratamento desta doença, e conseqüentemente do seu impacto orçamentário.

Nossa amostra forneceu dados importantes a respeito dos custos médicos diretos dos portadores de Esclerose Múltipla no Brasil. Um dos fatores mais importantes de nosso estudo é o de que ele retrata a distribuição atual de pacientes manejados e tratados em um Centro de Referência em Esclerose Múltipla, fornecendo informações atualizadas sobre aspectos muito importantes para os gestores da saúde no País.

Demonstrou-se que a principal parcela dos custos é representada pelo uso de DMDs. Em nossa amostra, representou 92,3% do total dos custos diretos, ultrapassando o que fora observado em alguns centros italianos, que obtiveram valor de 87% do custo total representado pelas DMDs (BERTO 2011), e 77% (RUSSO 2003). Contudo esse maior valor observado em nossa amostra pode estar superestimado devido aos custos indiretos não terem sido obtidos de forma fidedigna, principalmente nos casos mais graves.

Ao se calcular os custos das DMDs por gravidade da doença, verificou-se que os custos com esses fármacos foram menores em pacientes com maior gravidade da doença (EDSS 7,0-9,5), pois este subgrupo foi quem menos utilizou DMDs, perfazendo 58,8% dos casos, tendência que foi reportada em outros estudos (PATTI 2011, CASADO 2006).

Em nosso estudo, o custo direto anual médio por paciente tratado foi de R\$ 22.648,12 (US\$ 11.461,02 e €7.455,68) (taxa de conversão da data de 13/04/2013, Banco Central do Brasil: <http://www4.bcb.gov.br/pec/conversao/conversao.asp>) , e 92,3% foi atribuído às DMDs. Este custo médio parece estar alinhado com o custo em diversos outros países (BERTO 2011, PATTI 2011, CASADO 2006). O estudo italiano de Berto (BERTO, 2011) previamente publicado, demonstrou valor do custo

médio anual por paciente de €9.269,00 , o que é bastante próximo ao nosso custo. Este estudo também privilegiou os custos diretos, assim como o nosso. O estudo de Russo (RUSSO, 2004) demonstrou um valor médio anual de €8.788,00 (US\$10.721,36), também bastante semelhante ao nosso.

Ao comparar os resultados dos estudos italianos e do nosso estudo com os estudos conduzidos no Reino Unido (KOBELT 2006) e na Alemanha (KOBELT 2006), verifica-se que há muitas diferenças metodológicas, como o número de questionários respondidos: 2793 (estudo alemão) e 2048 (estudo inglês), a metodologia para obtenção de todos os custos diretos, e a metodologia para obtenção de todos os custos indiretos. O estudo alemão demonstrou os seguintes valores finais: custos médicos diretos: €17.165,00 (US\$21.971,20) ; custos não-médicos diretos: €5.922,00 (US\$7.580,16); e custos indiretos (perda de produtividade): €16.911,00 (21.646,08) . Este mesmo estudo demonstrou o valor médio anual com DMDs de €9.227,00 (US\$11.810,56). O valor total médio anual por paciente foi € 39.998,00 (US\$51.197,44) (KOBELT 2006). O estudo inglês, por sua vez, demonstrou: custos médicos diretos: £6.810,00 (US\$12.598,50); custos não-médicos diretos: £12.298,00 (US\$22.751,30) ; e custos indiretos (perda de produtividade): £11.174,00 (US\$20.671,90). Este mesmo estudo demonstrou o valor médio anual com DMDs de £1.745,00 (US\$3.228,25). O valor total médio anual por paciente foi £30.316,00 (US\$56.084,60) (KOBELT 2006). Em termos de conversão para a moeda brasileira, os custos totais anuais representam R\$92.054,53 e R\$103.446,83, respectivamente no Reino Unido e na Alemanha, o que corresponde a 4 vezes maior (Reino Unido) e a 4,5 maior (Alemanha) que o custo no Brasil. Em termos de percentual de participação, os custos médicos diretos representam 22% do custo total no Reino

Unido e 42,9% na Alemanha. A pequena participação dos custos médicos diretos no Reino Unido se deve principalmente pelo pouco uso das DMDs, pois somente 20,6% as utilizam, enquanto na Alemanha esta proporção alcança 50,3%. Essas diferenças são muito grandes, e podem corresponder à falta de informações corretas em nosso estudo a respeito de perda de produtividade e de custos não-médicos diretos. Há uma tendência a pensarmos que no Brasil o custo com a EM é muito menor que em outros países de primeiro mundo, mas deve-se analisar com cautela devido a essas importantes diferenças metodológicas dos estudos publicados. Novas metodologias de coleta de dados sobre perda de produtividade e custos não-médicos devem ser desenvolvidas no sentido de auxiliar a obtenção desses dados de forma fidedigna, para que o custo real da EM no Brasil seja calculado. De qualquer forma, os resultados obtidos no nosso estudo serão úteis aos gestores no planejamento dos tratamentos farmacológicos com as DMDs.

Com relação à aposentadoria e empregabilidade da nossa amostra, 48,5% estavam aposentados na época da coleta dos dados, sendo o valor mensal médio recebido de R\$860,95. Esse percentual é semelhante ao encontrado e publicado previamente em outro estudo brasileiro, que demonstrou 47,7% de aposentados na amostra estudada (FRAGOSO 2010). Chamou-nos a atenção que apesar de existir no Brasil uma lei específica que dá direito à aposentadoria ao portador de EM, 51,5% da amostra não estava aposentada no momento da coleta dos dados. Este fato pode ser causado por vários fatores, dentre eles: ausência ou irregularidade nos pagamentos das contribuições à seguridade social, dificuldade em fazer a Lei ser respeitada pelo INSS (Instituto Nacional de Seguridade Social), desconhecimento da lei de aposentadoria por parte dos portadores de EM, percepção dos portadores de que a

aposentadoria representaria algo negativo em suas vidas, dentre outras. Essa análise vai além deste estudo, mas serve como base para estudos futuros em nosso País.

Este estudo possui algumas limitações. Primeiro, sendo um estudo retrospectivo, baseado em recordação dos pacientes acompanhados em nosso Centro de Referência, traz à luz apenas uma parte dos custos, principalmente os realizados no nível médico ou hospitalar, em detrimento de órteses e equipamentos usualmente comprados pelos pacientes ou seus familiares. Isto está alinhado com a proposta de nosso estudo no sentido de estimar os custos médicos diretos da EM, mas pode ter subestimado o custo direto real. Segundo, devido à natureza da coleta dos dados, o estudo aprofundou a análise dos custos médicos diretos, não conseguindo estimar os indiretos na sua totalidade, os quais costumam ser substanciais, principalmente nas fases mais avançadas da doença, conforme a literatura médica (KOBELT, 2006). Mesmo tendo sido planejado coletar tais informações, deparamo-nos com uma má qualidade das respostas durante a etapa de entrevistas, pois havia o viés da lembrança de todos os eventos relacionados no último ano.

O custo médico direto anual em nosso estudo foi largamente influenciado pelo custo das DMDs, sendo os exames complementares, as consultas com especialistas, a reabilitação, as internações e as demais medicações utilizadas representantes de uma pequena proporção do custo total (7,7%). Nos últimos anos vários fármacos para o tratamento da Esclerose Múltipla tem surgido, com foco na via oral, sendo que no mercado mundial e brasileiro já vem sendo comercializado desde 2011 o fingolimode. Seu uso vem-se intensificando, bem como outros fármacos orais já

foram aprovados em outros países e ainda aguardam aprovação pela ANVISA. Resta comentar que o próprio natalizumabe teve um aumento na sua utilização no mundo e no Brasil nos últimos anos. Apesar dessa tendência, restarão ainda alguns anos em que as DMDs tradicionais manterão uma significativa participação de mercado, pois há uma importante proporção de pacientes que possui quadro clínico estável com esses tratamentos. Portanto, em alguns poucos anos o cenário de tratamento da Esclerose Múltipla será modificado pela comercialização dos novos fármacos, principalmente os orais, e novos estudos de custo deverão ser realizados, retratando uma nova era no tratamento desta doença.

REFERÊNCIAS

1. Berg J, Lindgren P, Fredrikson S. Costs and quality of life of multiple sclerosis in Sweden. *Eur J Health Econom (Suppl 2)* 2006;7:S75-S85.
2. Berto P, Amato MP, Bellantonio P, Bortolon F, Cavalla P, Florio C et.al. The direct cost of patients with multiple sclerosis: a survey from Italian MS centres. *Neurol Sci* 2011;32:1035-1041.
3. Callegaro D, Lolio CA, Radvany J et.al. Prevalence of multiple sclerosis in the city of Sao Paulo, Brazil, in 1990. *Neuroepidemiology* 1992;11:11-14.
4. Callegaro D, Goldbaum M, Tilbery CP. et.al. The prevalence of multiple sclerosis in the city of Sao Paulo, Brazil, 1997. *Acta Neurol Scand* 2001;104:208-213.

5. Cohen JA, Barkhof F, Comi G, et.al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *NEJM* 2010;362:402-415.
6. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet* 2008;372:1502-1517.
7. Ferreira MLB, Machado MIM, Vilela ML, et.al. Epidemiologia de 118 casos de esclerose múltipla com seguimento de 15 anos no Centro de referência do Hospital da Restauração de Pernambuco. *Arq Neuropsiq* 2004;62(4):1027-132.
8. Ferreira da Silva AL, Finkelsztejn A, Ribeiro R, Polanczyk CA. Value of budget impact analysis based on epidemiologic data: insight from multiple sclerosis in Sao Paulo, Brazil. *Value Health*2010;13:388.
9. Finkelsztejn A, Lopes JS, Noal J, Finkelsztejn JM. The prevalence of Multiple Sclerosis in Santa Maria, state of Rio Grande do Sul, Brazil. *Arq Neuropsiquiatr* 2013; em editoração.
10. Fragoso YD, Peres M. Prevalence of multiple sclerosis in the city of Santos, SP. *Rev Bras Epidemiol* 2007;10(4):479-482.
11. Henriksson F, Fredrikson S, Masterman T, Jonsson B. Costs, quality of life and disease severity in multiple sclerosis: a cross-sectional study in Sweden. *Eur Journal of Neurology* 2001;8:27-35.
12. Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, et.al. Intramuscular interferon beta 1-a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1996;39:285-294.
13. Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA et.al. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in multiple sclerosis. *Neurology* 1995;45:1268-1276.

14. Kobelt G, Berg J, Lindgren P, Kerrigan J, Russell N, and Nixon R. Costs and quality of life of multiple sclerosis in the United Kingdom. *Eur J Health Econ* 2006;7:S96-S104.
15. Kobelt G, Berg J, Lindgren P, and Jonsson B. Costs and quality of life of multiple sclerosis in Europe: method of assessment and analysis. *Eur J Health Econ* 2006;7:S5-S13.
16. Kobelt G, Berg J, Lindgren P, Berger K, Elias WG, Flachenecker P et al. Costs and quality of life of multiple sclerosis in Germany. *Eur J Health Econ* 2006;7:S34-S44.
17. Kobelt G, Berg J, Lindgren P, et al. Costs and quality of life in multiple sclerosis in The Netherlands. *Eur J Health Econ (Suppl 2)* 2006;7:S55-S64.
18. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in Multiple Sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 1983;33:1444-52.
19. Lana-Peixoto MA, Frota, ERC, Campos GB, Monteiro LP on behalf of the Brazilian Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis. The prevalence of multiple sclerosis in Belo Horizonte, Brazil. *Arq Neuropsiquiatr* 2012;70(2):102-107.
20. Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, Weinshenker BG. Multiple Sclerosis. *NEJM* 2000;343:938-952.
21. O'Connor P, Filippi M, Arnason B, et al. 250 or 500 µg interferon beta 1-b versus 20 mg glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis: a prospective, randomized, multicentre study. *Lancet Neurol* 2009;8:889-897.

22. Patti F, Amato MP, Trojano M, Solaro C, Pappalardo A, Zipoli V et.al. Multiple sclerosis in Italy: cost-of-illness study. *Neurol Sci* 2011;32:787-794.
23. Pohlman CH, O'Connor CW, Havrdova E, et.al. A randomized placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *NEJM* 2006;354:899-910.
24. Prisms Study Group. Randomized double-blind placebo controlled study of interferon beta 1-a in relapsing/remitting multiple sclerosis. *Lancet* 1998;352:1498-1504.
25. Rascati KL. Introdução à farmacoeconomia. Artmed, Porto Alegre, 2009.
26. Ribeiro SBF, Maia DF, Ribeiro JB et.al. Clinical and epidemiological profile of patients with multiple sclerosis in Uberaba, Minas Gerais, Brazil. *Arq Neuropsiq* 2011;69(2-A):184-187.
27. Rocha FC, Herrera LC, Morales RR et.al. and The Brazilian Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis. Multiple sclerosis in Botucatu, Brazil. A population study. *Mult Scler* 2002;8(Suppl):S41-S42.
28. Svendsen B, Myhr KM, Nyland H, and Aarseth JH. The cost of multiple sclerosis in Norway. *Eur J Health Econ* 2012;13:81-91.
29. Silva NL, Takemoto MLS, Damasceno B, et al. Burden of Multiple Sclerosis and Unmet Needs in Brazil: cost of illness study. *ISPOR 4th Latin America Conference 2013*, 12-14 September 2013; Abstract #43555.
30. Silva NL, Takemoto MLS, Damasceno B, et al. Burden of Multiple Sclerosis and Unmet Needs in Brazil: health care resource utilization. *ISPOR 4th Latin America Conference 2013*, 12-14 September 2013; Abstract #43559.

31. The IFBN Multiple Sclerosis Study Group. Interferon beta 1-b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology* 1993;43:655-661.
32. Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas, Ministério da Saúde 2010.

Apêndice A. Questionário de informações socioeconômicas e clínicas

INFORMAÇÕES GERAIS

Participante número

1	Identificação do entrevistador	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
2	Data da entrevista	<input type="text"/> <input type="text"/> dia mês ano

Consentimento e Identificação		
3	O consentimento informado foi assinado?	1 Sim 2 Não <input type="checkbox"/> caso negativo, proceder leitura
4	Hora do início da entrevista	<input type="text"/> <input type="text"/> : <input type="text"/> <input type="text"/> horas minutos

PARTE 1: ENTREVISTA

5	Primeiro nome	<input type="text"/>
6	Ultimo nome	<input type="text"/>
7	Telefone	1 Trabalho <input type="checkbox"/>
		2 Casa <input type="text"/>
		3 Vizinho / familiar
		4 celular
		5 não tem telefone / não sabe informar

8	Endereço	_____
	Cidade	_____
	Estado	
	CEP	
	Email	

Participante número | | | | |

INFORMAÇÕES DEMOGRÁFICAS		
9	Sexo	1 Masculino 2 Feminino
10	Qual sua idade?	Anos
11	Data de nascimento	 Dia Mês Ano
12	Qual sua cor / raça?	1 branca 2 preta 3 amarela / oriental 4 parda / mulato 5 indígena 9 ignorado
13	Qual seu estado marital?	1 Solteiro 2 Casado / amasiado 3 Viúvo 4 separado /divorciado
14	Até qual série o senhor (a) frequentou a escola?	1 Nunca foi à escola 2 Primeiro grau incompleto 3 Primeiro grau completo 4 Segundo grau incompleto 5 Segundo grau completo 6 Terceiro grau incompleto 7 Terceiro grau completo 8 Pós graduação
15	Qual é sua atividade profissional principal nos últimos 12 meses?	1 Funcionário publico 2 Trabalhador com carteira assinada 3 Autônomo 4 Estudante 5 Dona de casa (pular para questão 18) 6 Aposentado (pular para questão 18) 7 Desempregado (pular para questão 18) 8 Voluntário

16	Descreva o que faz em seu trabalho :	9 Outros(especificar) _____ _____ _____ não preencher CBO
17	Qual é a sua renda média mensal? (em reais)	_ _ _ _ _ _ _ não incluir decimais
18	Qual é a renda da sua família ? (em reais)	_ _ _ _ _ _ _ não incluir decimais

Participante número

19	Quais destes itens você possui? E quantos? Posse de itens 0; 1; 2; 3; 4 ou+	Quantidade					
		Itens	Não tem	1	2	3	4ou+
	Televisão em cores						<input type="text"/>
	Rádio						<input type="text"/>
	Banheiro						<input type="text"/>
	Automóvel						<input type="text"/>
20	Empregada com carteira assinada						<input type="text"/>
21	Aspirador de pó						<input type="text"/>
22	Máquina de lavar roupas/ tanquinho						<input type="text"/>
23	Vídeo cassete ou DVD ?						<input type="text"/>
24	Geladeira						<input type="text"/>
25	Freezer duplex ou separado						<input type="text"/>

HISTÓRIA PESSOAL		
26	Você já fumou cigarro em toda sua vida?	1 Não (pular para 31) 2 Sim e eu fumo atualmente <input type="text"/> 3 Sim, mas parei de fumar
27	Se fuma ou fumou, por quanto tempo?	(1) menos de 10 anos (2) 11 a 20 anos (3) 21 a 30 anos <input type="text"/> (4) 31 a 40 anos (5) mais de 41 anos (0) nunca fumou
28	Quantos cigarros em média você fuma ou fumava por dia?	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> cigarros / dia

29	Se você parou de fumar, há quanto tempo isso ocorreu?	(1) menos de 1 ano (2) 1 a 2 anos (3) 3 a 5 anos (4) 6 a 10 anos (5) 11 a 20 anos (6) mais de 20 anos (0) não parou / nunca fumou	<input type="checkbox"/>
30	(Somente para fumantes) Em algum momento, algum médico ou profissional de saúde lhe aconselhou a parar de fumar?	1 Sim 2 Não 0 nunca fumou	<input type="checkbox"/>

Dados econômicos: serviços, medicações, internações, etc.

31	Durante os últimos 12 meses (360 dias), quantas vezes você visitou o médico?		Número de vezes <input type="text"/>
32	Nos últimos 12 meses , quantas vezes consultou com: a) enfermeira _____ b) nutricionista _____ c) fisioterapeuta _____ d) dentista _____ e) psicólogo _____ f) Medicina alternativa _____		Número de vezes a) <input type="text"/> b) <input type="text"/> c) <input type="text"/> d) <input type="text"/> e) <input type="text"/> f) <input type="text"/>
33	Nos últimos 12 meses , durante as consultas, quantas vezes você estava acompanhado por outra pessoa?	Caso não tenha acompanhante, pular para questão 36	Numero de vezes <input type="text"/>
34	Seu acompanhante está empregado?	1 Sim 2 Não	<input type="checkbox"/>
35	Qual a renda mensal atual de seu acompanhante?		R\$ _____
36	Quanto tempo (horas e minutos) durou, em média, as consultas realizadas neste local, incluindo o tempo de transporte de ida e volta para sua casa, sala de espera e a consulta propriamente dita?		<input type="text"/> : <input type="text"/> horas minutos

Participante número <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>				
37	Qual o meio de transporte que o senhor utiliza para ir nas consultas?	1 Ônibus 2 metrô 3 trem 4 carro 5 ambulância 6 ônibus da prefeitura 0 nenhum (caminha)	<input type="checkbox"/>	
38	Qual a distância média entre sua residência e o local das consultas?		<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> km	
39 A	Qual o meio de transporte que o senhor utiliza para ir buscar medicamentos, realizar exames e marcar consultas?	1 Ônibus 2 metrô 3 trem 4 carro 5 ambulância 6 ônibus da prefeitura 0 nenhum (caminha)	<input type="checkbox"/>	
39B	Quantas vezes por mês ? <input type="text"/> <input type="text"/> S 44B			
40	Qual a distância média entre sua residência e o local para fazer exames, marcar consultas ou buscar medicamentos?		<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> km	
41	Durante os últimos 12 meses (360 dias), quantas vezes você esteve em um setor de emergência (pronto-socorro)?	Caso não tenha consultas de emergência, pular para questão 43	Numero de vezes <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	
42	Quanto tempo (horas e minutos) durou em média esses atendimentos de emergência, incluindo o tempo de transporte de ida e volta para sua casa, sala de espera e a consulta propriamente dita?		<input type="text"/> <input type="text"/> : <input type="text"/> <input type="text"/> horas minutos	
43	Durante os últimos 12 meses você esteve internado em algum hospital?	1 Sim 2 Não (pular para questão 45)	<input type="checkbox"/>	

44	Quais foram as causas e quantos dias duraram cada uma dessas internações? _____ _____ _____ _____	<p style="text-align: center;">Não preencher o CID</p> CID-10 <input type="text"/> dias CID-10 <input type="text"/> dias CID-10 <input type="text"/> dias	
45	Em suas atividades diárias (trabalho, atividades domiciliares ou escola), quantos dias ou horas você perdeu de por causa de problemas de saúde nos últimos 30 dias ?	<input type="text"/> dias <input type="text"/> horas	Total em horas <input type="text"/>
46	Quanto gastou com esses atendimentos domiciliares nos últimos 3 meses ?		R\$ <input type="text"/>
47	Nos últimos 3 meses , você necessitou de ajuda de um cuidador?	1 Sim 2 Não(pular para questão 49)	<input type="checkbox"/>
48	Quanto gastou com esse cuidador?		R\$ <input type="text"/>

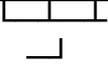
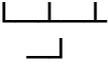
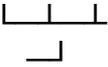
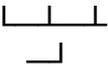
MEDICAÇÕES

número <input type="text"/>		Participante	
49	Você está tomando algum medicamento prescrito por seu médico?	1 Sim 2 Não	
50	Você tomou algum medicamento prescrito por seu médico nos últimos 12 meses?	1 Sim 2 Não	

Complete a tabela seguinte de acordo com as respostas dadas pelo paciente referentes às medicações em uso ATUALMENTE.

Nome da medicação (de preferência o princípio ativo)	Dose diária total	Por Quanto Tempo Usa ou Usou	Como a medicação foi obtida?
51	M63 A <input type="text"/> <input type="text"/>		1 SUS 2 Farmacia particular

	M63 B		3 Farmácia popular 4 Parente / amigo 5 Outra fonte? _____ — 6 Não sabe	<input type="checkbox"/>
52	M64 A <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> M64 B		1 SUS 2 Farmácia particular 3 Farmácia popular 4 Parente / amigo 5 Outra fonte? _____ — 6 Não sabe	<input type="checkbox"/>
53	M65 A <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> M65 B		1 SUS 2 Farmácia particular 3 Farmácia popular 4 Parente / amigo 5 Outra fonte? _____ — 6 Não sabe	<input type="checkbox"/>
54	M66 A <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> M66 B		1 SUS 2 Farmácia particular 3 Farmácia popular 4 Parente / amigo 5 Outra fonte? _____ — 6 Não sabe	<input type="checkbox"/>
55	M67 A		1 SUS 2 Farmácia	

	 M67 B		particular 3 Farmácia popular 4 Parente / amigo 5 Outra fonte? _____ — 6 Não sabe	
56	M68 A  M68 B 1 mg 2 µg 3 U		1 SUS 2 Farmácia particular 3 Farmácia popular 4 Parente / amigo 5 Outra fonte? _____ — 6 Não sabe	
57	M69 A  M69 B 1 mg 2 µg 3 U		1 SUS 2 Farmácia particular 3 Farmácia popular 4 Parente / amigo 5 Outra fonte? _____ — 6 Não sabe	
58	M70 A  M70 B 1 mg 2 µg 3 U		1 SUS 2 Farmacia particular 3 Farmácia popular 4 Parente / amigo 5 Outra fonte? _____ — 6 Não sabe	

Nome da medicação (de preferência o princípio ativo)	Dose diária total	Participante número <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Como a medicação foi obtida?
59	M71 A <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> M71 B 1 mg 2 µg U 3	1 SUS 2 Farmácia particular 3 Farmácia popular 4 Parente / amigo 5 Outra fonte? _____ 6 Não sabe <input type="checkbox"/>
60	M72 A <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> M72 B 1 mg 2 µg U 3	1 SUS 2 Farmácia particular 3 Farmácia popular 4 Parente / amigo 5 Outra fonte? _____ 6 Não sabe <input type="checkbox"/>
61	M73 A <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> M73 B 1 mg 2 µg U 3	1 SUS 2 Farmácia particular 3 Farmácia popular 4 Parente / amigo 5 Outra fonte? _____ 6 Não sabe <input type="checkbox"/>
62	M74 A <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> M74 B 1 mg 2 µg U 3	1 SUS 2 Farmácia particular 3 Farmácia popular 4 Parente / amigo 5 Outra fonte? _____ 6 Não sabe <input type="checkbox"/>
63	M75 A	1 SUS

	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> M75 B 1 mg 2 µg U 3	2 Farmácia particular 3 Farmácia popular 4 Parente / amigo 5 Outra fonte? _____ 6 Não sabe	<input type="checkbox"/>
64	M76 A <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> M76 B 1 mg 2 µg U 3	1 SUS 2 Farmácia particular 3 Farmácia popular 4 Parente / amigo 5 Outra fonte? _____ 6 Não sabe	<input type="checkbox"/>
65 Quanto o senhor gastou em média para comprar medicamentos nos últimos 30 dias?		R\$ <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	

CUSTOS INDIRETOS

Perguntas <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>		Participante número	
66	Você já perdeu seu emprego (ou deixou de desenvolver atividades remuneradas) por causa da Esclerose Múltipla ou de suas complicações?	1 Sim 2 Não 0 nunca trabalhou	<input type="checkbox"/>
67	Você já conseguiu licença médica devido a Esclerose Múltipla ou suas complicações?	1 Sim 2 Não (pular para questão 69) 0 nunca trabalhou	<input type="checkbox"/>
68	Quantos dias de licença nos últimos 3 meses?		Numero <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
69	Você se aposentou mais cedo por causa da Esclerose Múltipla ou de suas complicações?	1 Sim 2 Não (pular para questão 71) 0 nunca trabalhou	<input type="checkbox"/>

70	Com que idade se aposentou?		<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> ano s
71	Com quantos anos o senhor (a) começou a exercer atividades remuneradas?		<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> ano s
72	Quantos anos trabalhou com carteira assinada?		<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> ano s

PARTE 2: INFORMAÇÕES OBTIDAS DO PRONTUÁRIO DO PACIENTE

Participante número <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> Data <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> Número do prontuário _____ Unidade de coleta de dados _____			
73	Quantas consultas médicas foram registradas nos últimos 12 meses? <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>		
74	Peso	Não há dados <input type="checkbox"/>	Anotar o último valor aferido <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> kg
75	Altura	Não há dados <input type="checkbox"/>	Anotar o último valor aferido <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> cm
76	IMC	Não há dados <input type="checkbox"/>	Anotar o último valor aferido <input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> <input type="text"/> kg/m ²
77	Número de internações	Não há dados <input type="checkbox"/>	Anotar o último valor aferido <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> cm
78	Número de dias de internação em cada uma delas nos últimos 12 meses	Não há dados <input type="checkbox"/>	Anotar o último valor aferido <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> cm
79	Fez pulsoterapia quantas vezes nos últimos 12 meses ?	Não há dados <input type="checkbox"/>	Anotar o último valor aferido <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
80	As sessões de pulsoterapia foram em hospital-dia ?	Não há dados <input type="checkbox"/>	Quantas medidas nos últimos 12 meses? <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> Último resultado sistólica <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> mmHg Último resultado diastólica <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> mmHg

81	Glicemia de jejum	Não há dados <input type="checkbox"/>	Quantos testes nos últimos 12 meses? <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Último resultado <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> mg/dl
82	Hemograma nos últimos 12 meses	Não há dados <input type="checkbox"/>	Quantos testes nos últimos 12 meses? <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Último resultado <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> mg/dl

Participante número

83		Não há dados <input type="checkbox"/>	<p>Quantos testes nos últimos 12 meses?</p> <p style="text-align: center;"><input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/></p> <p>Último resultado: <input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> %</p> <p>Valor de referência</p> <p style="text-align: center;"><input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/></p> <p style="text-align: center;"><input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> <input type="text"/></p> <p style="text-align: center;">Mínimo Máximo</p>
84	Creatinina	Não há dados <input type="checkbox"/>	<p>Quantos testes nos últimos 12 meses?</p> <p style="text-align: center;"><input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/></p> <p>Último resultado</p> <p style="text-align: center;"><input type="text"/> , <input type="text"/> mg/g</p>
85		Não há dados <input type="checkbox"/>	<p>Quantos testes nos últimos 12 meses?</p> <p style="text-align: center;"><input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/></p> <p>Último resultado</p> <p style="text-align: center;"><input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> mg/dl</p>
86	Colesterol total	Não há dados <input type="checkbox"/>	<p>Quantos testes nos últimos 12 meses?</p> <p style="text-align: center;"><input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/></p> <p>Último resultado</p> <p style="text-align: center;"><input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> mg/dl</p>
87	HDL Colesterol	Não há dados <input type="checkbox"/>	<p>Quantos testes nos últimos 12 meses?</p> <p style="text-align: center;"><input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/></p> <p>Último resultado</p> <p style="text-align: center;"><input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> mg/dl</p>
88	Triglicerídeos	Não há dados <input type="checkbox"/>	<p>Quantos testes nos últimos 12 meses?</p> <p style="text-align: center;"><input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/></p> <p>Último resultado</p> <p style="text-align: center;"><input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> mg/dl</p>

89	TGO / AST	Não há dados <input type="checkbox"/>	Quantos testes nos últimos 12 meses? <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Último resultado <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> U/L
90	TGP / ALT	Não há dados <input type="checkbox"/>	Quantos testes nos últimos 12 meses? <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Último resultado <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> U/L
91	VSG	Não há dados <input type="checkbox"/>	Quantos testes nos últimos 12 meses? <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Último resultado <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> U/L
92	FAN	Não há dados <input type="checkbox"/>	Quantos testes nos últimos 12 meses? <input type="checkbox"/> Último resultado <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> , <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> ml/min
93	VDRL	Não há dados <input type="checkbox"/>	Quantos testes nos últimos 12 meses? <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
94	FTA-Abs	Não há dados <input type="checkbox"/>	Quantos testes nos últimos 12 meses? <input type="checkbox"/> Último resultado <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Unidade 1 µg/ min 2 mg/ 24 hs 3 mg/g creatinina 0 não há unidade registrada <input type="checkbox"/>

95	TSH	Não há dados <input type="checkbox"/>	Quantos testes nos últimos 12 meses? <input type="checkbox"/> Último resultado <input type="text"/> Unidade 1 mg/ 24 horas 2 mg/ dl 0 não há unidade registrada <input type="checkbox"/>
96	Eletrocardiograma	Não há dados <input type="checkbox"/>	Quantos testes nos últimos 12 meses? <input type="text"/>

Participante número <input type="text"/>			
97	Ressonância Magnética cerebral nos últimos 12 meses	Não há dados <input type="checkbox"/>	Quantos testes nos últimos 12 meses? <input type="text"/>
98	Ressonância Magnética de coluna cervical nos últimos 12 meses	Não há dados <input type="checkbox"/>	Quantos testes nos últimos 12 meses? <input type="text"/>
99	Ressonância Magnética de coluna torácica nos últimos 12 meses	Não há dados <input type="checkbox"/>	Quantos testes nos últimos 12 meses? <input type="text"/>
100	Potencial Evocado Visual nos últimos 12 meses	Não há dados <input type="checkbox"/>	Quantos testes nos últimos 12 meses? <input type="text"/>
101	Punção Lombar nos últimos 12 meses	Não há dados <input type="checkbox"/>	Quantos testes nos últimos 12 meses? <input type="text"/>
102	Citológico diferencial no líquido nos últimos 12 meses	Não há dados <input type="checkbox"/>	Quantos testes nos últimos 12 meses? <input type="text"/>
103	Glicorraquia nos últimos 12 meses	Não há dados <input type="checkbox"/>	Quantos testes nos últimos 12 meses? <input type="text"/>
104	Proteinorraquia nos últimos 12 meses	Não há dados <input type="checkbox"/>	Quantos testes nos últimos 12 meses? <input type="text"/>
105	Densitometria óssea	Não há dados <input type="checkbox"/>	Quantos testes nos últimos 12 meses? <input type="text"/>

Participante número

COMPLICAÇÕES DA ESCLEROSE MÚLTIPLA				
106	Fraturas	1 Sim 2 Não 9 Não há informações	<input type="checkbox"/>	
107	Infecções Urinárias de repetição	1 Sim 2 Não 9 Não há informações	<input type="checkbox"/>	
108	Incontinência urinária	1 Sim 2 Não 9 Não há informações	<input type="checkbox"/>	
109	Depressão	1 Sim 2 Não 9 Não há informações	<input type="checkbox"/>	
110	Alterações de memória, raciocínio ou desempenho cognitivo	1 Sim 2 Não 9 Não há informações	<input type="checkbox"/>	
111	Disfunção erétil	1 Sim 2 Não 0 Não se aplica (mulher) 9 Não há informações	<input type="checkbox"/>	
112	Outras - quais	1 Sim 2 Não 9 Não há informações	<input type="checkbox"/>	

Demais DIAGNÓSTICOS				
113	DIAGNÓSTICO 1 _____	não preencher CID-10 <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>		
113	DIAGNÓSTICO 2 _____	não preencher CID-10 <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>		
114	DIAGNÓSTICO 3 _____	não preencher CID-10 <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>		
115	DIAGNÓSTICO 4	não preencher		

		CID-10 <input type="text"/>	
116	DIAGNÓSTICO 5	não preencher CID-10 <input type="text"/>	
117	DIAGNÓSTICO 6	não preencher CID-10 <input type="text"/>	
118	DIAGNÓSTICO 7	não preencher CID-10 <input type="text"/>	
119	DIAGNÓSTICO 8	não preencher CID-10 <input type="text"/>	

Apêndice B. Recursos utilizados e os respectivos custos unitários (R\$)

Recurso utilizado	Custo unitário (R\$)
Exame	Valor
Hemograma	4,11
Glicose	1,85
Creatinina	1,85
Colesterol total	1,85
HDL	3,15
Triglicerídios	3,51
TGO	2,01
TGP	2,01
VSG	2,73
FAN	17,16
VDRL	2,83
Fta-Abs	10,00
TSH	8,96
Eletrocardiograma	5,15
RM de crânio	268,75
RM da coluna cervical	268,75
RM da coluna torácica	268,75

Potencial Evocado Visual	4,06
Citologico diferencial – liquor	1,89
Glicorraquia	1,89
Proteinorraquia	1,40
Densitometria óssea	55,10
anticorpos anti-HIV	10,00
Consulta médica especializada e de outros profissionais da saúde especializados	10,00
Pulsoterapia em hospital-dia	264,00*

*ajustado para valor presente, extraído de FINKELSZTEJN, 2007

ARTIGO 2

**ESTUDO DE CUSTO-EFETIVIDADE DO FINGOLIMODE NO
TRATAMENTO DA ESCLEROSE MÚLTIPLA NO BRASIL**

**COST-EFFECTIVENESS OF FINGOLIMOD FOR MULTIPLE SCLEROSIS
IN BRASIL**

ALESSANDRO FINKELSZTEJN, doutorando em Epidemiologia pela UFRGS;

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL (UFRGS)

ESTUDO DE CUSTO-EFETIVIDADE DO FINGOLIMODE NO TRATAMENTO DA ESCLEROSE MÚLTIPLA NO BRASIL

Autores: Finkelsztejn¹ A, Polanczyk² CA, Stella³ S, Cristovam⁴ RA, Cristovam⁵ GSM, Passos⁶ G, Finkelsztejn⁷ JMS, Soares⁸ R.

- 1- Neurologista, Hospital de Clínicas de Porto Alegre
- 2- Coordenadora do IATS-Instituto de Avaliação de Novas Tecnologias
Coordenadora do IATS
- 3- Médico, especializado em análise econômica na saúde
- 4- Médico, especializado em pesquisa clínica e banco de dados
- 5- Médica, especializado em pesquisa clínica e banco de dados
- 6- Médico, especializado em pesquisa clínica e banco de dados
- 7- Médica, especializado em pesquisa clínica e banco de dados
- 8- Farmacêutica, especializada em pesquisa clínica e banco de dados

Hospital de Clínicas de Porto Alegre

RESUMO

A Esclerose Múltipla (EM) é uma doença autoimune que afeta usualmente adultos jovens entre 20 e 40 anos de idade. A EM costuma manifestar-se na forma de ataques agudos ou surtos de sintomas neurológicos como: redução aguda da visão em um olho (neurite óptica), hemiparesia, distúrbios da sensibilidade, defeitos de coordenação, prejuízo cognitivo e disfunção miccional. À medida que a doença progride, os surtos tornam-se menos frequentes, e os déficits neurológicos costumam progredir de forma independente. Há quatro subtipos de EM, baseado na sua forma de progressão: EM-RR (remitente-recorrente), EM-SP (secundariamente

progressiva), EM-PP (primariamente progressiva) e EM-OS (primariamente progressiva com surto). As formas EM-RR e EM-SP compreendem quase 90% do total de casos.

A prevalência da doença é bastante variável ao longo do mundo, revelando uma tendência geográfica a taxas elevadas à medida que há afastamento da Linha do Equador. As mais elevadas prevalências ocorrem nas seguintes localidades: Canadá, EUA, Alemanha, Reino Unido, Suécia, Polônia, Rússia e alguns outros países, com taxas variando de 50 a 200 casos/100.000 habitantes.

No Brasil, há poucos estudos de prevalência. Os estudos publicados revelam taxas que variam de 1.3 a 27.2 casos/100.000 habitantes. Contudo assumiu-se que a prevalência média nacional é de 15 casos/100.000 habitantes. O tratamento da EM divide-se em : a) tratamento dos surtos com altas doses de corticosteroides endovenosos; b) tratamento da história natural da doença com os imunomoduladores ou imunossupressores. Os representantes disponíveis no mercado brasileiro são: acetato de glatiramer (Copaxone), interferon beta 1a (Rebif e Avonex), interferon beta 1b (Betaferon), natalizumabe (Tysabri) e fingolimode (Gilenya). Essas terapias, contudo, possuem custo elevado, sendo o tratamento da EM um dos principais orçamentos do Ministério da Saúde. Foram aplicados questionários a 102 pacientes de um hospital universitário, e foram revisados seus respectivos prontuários. Todos os custos relativos à doença foram computados: consultas médicas, medicações de uso sintomático, terapia com imunomoduladores ou imunossupressores, internações, exames complementares realizados, custos de cuidadores, tratamento de pulsoterapia em hospital-dia e taxa de aposentadoria. Quanto aos aspectos de custo-efetividade, foi realizada uma modelagem de Markov no sentido de determinar os custos e os

ganhos em QALYs de cada um dos tratamentos disponíveis para a EM no Brasil, incluindo obviamente o fingolimode, que ainda não foi incorporado para a lista de reembolso. Os resultados demonstraram que o natalizumabe foi mais custo-efetivo, ou seja, foi dominante nas análises do caso-base, com RCEI de R\$ 500.305,51 e custo por QALY de R\$ 40.773,95.

INTRODUÇÃO

A Esclerose Múltipla (EM) é uma doença neurológica que acomete adultos jovens, usualmente entre 20-40 anos, provocando déficits neurológicos diversos, que costumam acumular-se no organismo levando a um quadro de piora progressiva. Sua prevalência é variável, com estudos cujos resultados variam de 1,36 a 27,2 casos/100.000 habitantes (FERREIRA 2004; FINKELSZTEJN 2013), mas há um consenso de que no Brasil a prevalência média seja em torno de 15 casos/100.000 habitantes. A EM costuma manifestar-se em surtos ou ataques agudos, podendo haver remissão espontânea com resolução completa ou parcial. Contudo costuma-se utilizar corticoides em doses altas na forma injetável, o que aumenta a chance de uma resolução com sequelas menos graves (NOSEWORTHY 2000). Dada a população-alvo e sua idade economicamente ativa, a doença promove um impacto bem significativo na economia da sociedade, tanto pelas elevadas taxas de absenteísmo no trabalho e aposentadorias, quanto pelos custos elevados do tratamento, principalmente das drogas modificadoras de doença (DMDs), que podem chegar a corresponder a 80-90% dos custos totais de um tratamento dependendo do estágio da doença e dos custos locais/regionais (PATTI 2011). Os fármacos modificadores de doença disponíveis mundialmente desde a década de 90 são: interferon beta 1a IM

(Avonex), interferon beta 1b (Betaferon), interferon beta 1a SC (Rebif) e acetato de glatiramer (Copaxone). Esses fármacos promovem uma redução média de 30% da taxa de surtos da doença (JACOBS 1996, IFBN 1993, JOHNSON 1995, PRISMS 1998). Costumam ser fármacos pouco eficazes e de administração laboriosa, por serem todos na forma injetável (SC=sub-cutânea e IM=intramuscular). O Brasil possui um programa nacional de dispensação de fármacos para doenças denominadas de “alto custo” desde 2001, dentre essas a Esclerose Múltipla. Todos os fármacos citados são disponíveis pelo sistema público de saúde, denominado *Sistema Único de Saúde (SUS)* no Brasil há pelo menos 12 anos. Nos demais países, desde 2008 tem surgido novos fármacos, como o natalizumabe (Tysabri), aprovado pela Anvisa em 2008

(http://www7.anvisa.gov.br/datavisa/Consulta_Produto/rconsulta_produto_internet.asp), e o fingolimode (Gilenya) (http://www7.anvisa.gov.br/datavisa/Consulta_Produto/rconsulta_produto_internet.asp), aprovado em 2011. Esses novos fármacos surgiram com grande potencial terapêutico, pois possuem maior eficácia no controle da EM, chegando a 70% de redução de surtos e 50% de redução de progressão de incapacidade física (COHEN 2010, POLMAN 2006). Desses, apenas o natalizumabe foi incluído para dispensação no SUS, o que ocorreu em 2010, com a atualização do protocolo nacional de tratamento da EM (PROTÓCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS – MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010). O fingolimode, por sua vez, apesar de aprovado pela Anvisa desde 2011, não foi até o momento incorporado no protocolo de tratamento nacional pelo SUS. É recomendável que, para que esse programa nacional de dispensação de fármacos para doenças de “alto custo” continue sendo

custo-efetivo e sobreviva de forma saudável em meio ao desafiador mercado da saúde, estudos de avaliação econômica dos novos fármacos sejam realizados. Até a nossa última revisão bibliográfica (22 set 2013) não havia sido publicado qualquer estudo de custo ou de custo-efetividade no Brasil envolvendo as novas drogas para EM. Neste sentido, propõe-se este estudo de custo-efetividade do fingolimode no tratamento da EM em nosso País.

MÉTODOS

População-alvo: adultos com diagnóstico de Esclerose Múltipla do tipo recorrente-remitente (EM-RR) através dos Critérios de McDonald 2010 (McDONALD 2010), ou seja, acima de 18 anos, com indicação de tratamento com droga modificadora de doença (DMD).

Perspectiva do estudo: a perspectiva do estudo foi a do SUS

Intervenções: medicamentos atualmente disponibilizados pelo SUS através dos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) publicado em 2010 (PROTOCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS – MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010), acrescido de fingolimode, que está registrado pela Anvisa. São distribuídos pelo SUS os seguintes fármacos: interferon beta1a (Avonex), interferon beta1a (Rebif 44), interferon beta 1a (Rebif 22), interferon beta 1b (Betaferon), acetato de glatiramer (Copaxone), natalizumabe (Tysabri), azatioprina e metilprednisolona. A metilprednisolona não foi utilizada como comparador, pois é administrada apenas no tratamento do surto. A azatioprina, por sua vez, é

considerada pouco eficaz no tratamento da EM, sendo recomendada apenas aos pacientes com intolerância a todos os demais fármacos modificadores de doença. A azatioprina atualmente representa uma pequena fatia de mercado, com muito poucos usuários.

Comparador: história natural (apenas tratamento sintomático)

Horizonte temporal: o horizonte de tempo estabelecido para este estudo foi de 10 anos.

Taxa de desconto: a taxa de desconto utilizada foi de 5% ao ano, conforme Diretrizes do Ministério da Saúde para Estudos Farmacoeconômicos.

Desfechos avaliados: taxa de surtos e progressão da doença verificada através da escala de EDSS.

Medida da efetividade: a efetividade foi medida em QALYs.

Estimativa de recursos e seus custos: os custos dos fármacos disponíveis pelo SUS foram pesquisados no Banco de Preços do Ministério da Saúde (http://portal.saude.gov.br/portal/saude/Gestor/area.cfm?id_area=939, acessado em 13/04/2013). O menor valor registrado em alguma negociação foi utilizado nos cálculos. Os custos de pulsoterapia são baseados no estudo de Finkelsztein, 2007 (FINKELSZTEJN 2007) que calculou R\$ 172,41 para 3 sessões (3 dias de

tratamento com metilprednisolona 1 grama ao dia) de pulsoterapia em hospital-dia. Este valor foi corrigido pela inflação acumulada no período até abril de 2013 (53,87%), representando atualmente R\$ 264,00.

Taxa cambial, data da precificação e taxa de conversão: foi escolhido o dia 13/04/2013 para acesso ao banco de preços do MS, e para conversão de taxa cambial. O dólar americano U\$\$ equivalia a R\$1.80.

Descrição do modelo: desenvolveu-se um modelo de Markov (BRIGGS, 2006; GLICK,2007; MUENNIG,2008; RASCATI,2010) para a realização da modelagem na avaliação da relação de custo-efetividade dos 6 fármacos atualmente aprovados para o tratamento da Esclerose Múltipla Remitente-Recorrente: fingolimode, natalizumabe, acetato de glatiramer (Copaxone), interferon beta 1b (Betaferon), interferon beta 1a(Avonex) e interferon beta 1a(Rebif). Foi incluído também um comparador representado pela história natural da doença. O curso clínico (surto e progressão) da doença foi modelado baseado na escala de EDSS (KURTZKE 1982). Especificamente, foram modelados 5 estados transicionais conforme faixas de EDSS (figura 1):

- (1)EDSS 0-2.5 : pouca ou nenhuma limitação na mobilidade
- (2)EDSS 3-5.5 : limitação moderada na mobilidade
- (3)EDSS 6.0-7.5 : necessita auxílio de muleta, andador ou cadeira de rodas
- (4)EDSS 8.0-9.5 : restrito ao leito
- (5)EDSS 10 : morte

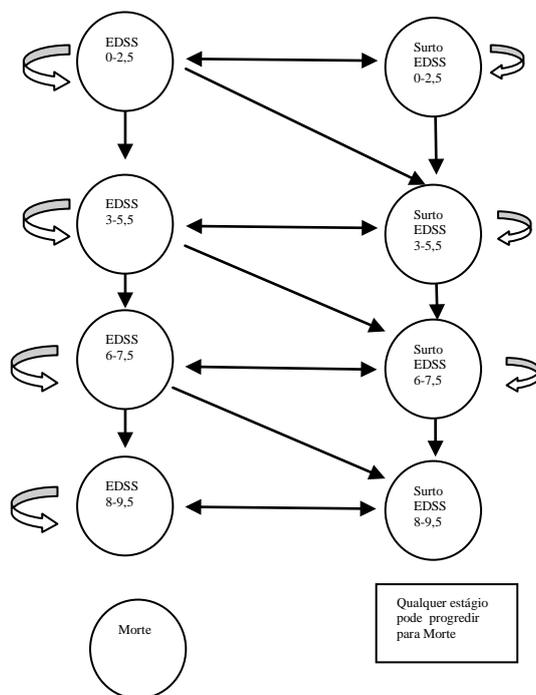


Figura 1. Representação esquemática do modelo de Markov

As transições entre os estados de saúde ocorreram em períodos de 3 meses (ciclo), sendo que foram percorridos 40 ciclos (horizonte temporal de 10 anos). Os

custos e os desfechos foram estimados pela perspectiva da sociedade e descontados a uma taxa anual de 5%. Todos os custos foram apresentados em R\$ (reais) e tomou-se como base a data de 13/04/2013 referente ao acesso aos respectivos bancos de dados. A história natural da EM, a eficácia clínica dos fármacos modificadores de doença, as taxas de mortalidade, e as utilidades foram obtidos a partir da literatura publicada (BELL 2007, IFBN 1993, JOHNSON 1995, JACOBS 1996, PRISMS 1998, COHEN 2010, POLMAN 2006). Os custos foram obtidos a partir de banco de dados de domínio público do Datasus (<http://sigtap.datasus.gov.br> e http://portal.saude.gov.br/portal/saude/Gestor/area.cfm?id_area=939). Os recursos utilizados, bem como a distribuição inicial dos pacientes conforme gravidade da doença foram obtidos a partir de estudo próprio realizado pelos autores do artigo analisando uma coorte de 102 pacientes com diagnóstico de EM num hospital escola, e verificando todos os itens utilizados no ano anterior à coleta de dados. Os parâmetros do modelo sofreram variações simuladas durante as análises de sensibilidade.

Premissas do modelo: foram adotadas algumas premissas para a modelagem do caso-base:

- 1) Os pacientes poderiam iniciar o tratamento com DMD em qualquer nível de EDSS, exceto o nível 10 ;
- 2) Os pacientes poderiam apenas progredir ou manter-se no mesmo estágio de EDSS a cada ciclo, mas nunca passar para estágio de menor gravidade
- 3) A troca entre DMDs não seria permitida no modelo ;

- 4) Os surtos ocorreriam a uma mesma taxa independentemente do nível de EDSS ;
- 5) A taxa de mortalidade manter-se-ia sempre a mesma a cada ciclo ;
- 6) Os pacientes seguiam usando os fármacos DMDs mesmo quando a doença progredia ;

Parâmetros do modelo: os parâmetros do modelo foram extraídas de diversas fontes primárias e secundárias, explicitadas na tabela abaixo.

Tabela 1. Premissas (variáveis) do Modelo

VARIÁVEL	VALOR	REFERÊNCIA
Custo do Avonex	R\$ 6.648,54	Banco de Preços da
Custo do Betaferon	R\$ 7.192,35	Saúde – acesso em
Custo do Copaxone	R\$ 6.044,40	13/04/2013
Custo do Rebif	R\$ 8.311,84	
Custo do Gilenya	R\$ 7.432,80	
Custo do Natalizumab	R\$ 8.135,03	
Probabilidade de Surto com Avonex	(RR= 0,81) 0,190760605 (3 meses)	JACOBS 1996
Probabilidade de Surto com Betaferon	(RR=0,66) 0,155434567	IFBN 1993

	(3 meses)	
Probabilidade de surto com Surto Copaxone	(RR=0,70) 0,164854844	JOHNSON 1995
	(3 meses)	
Probabilidade de surto com Rebif	(RR=0,68) 0,160144705	PRISMS 1998
	(3 meses)	
Probabilidade de surto com Gilenya	(RR=0,48) 0,113043321	KAPPOS 2010
	(3 meses)	
Probabilidade de surto com Natalizumab	(RR=0,315) 0,096557837	POHLMAN 2006
	(3 meses)	
Probabilidade de surto com história natural	0,0755 (mês) 0,23550692	BELL 2007
	(3 meses)	
Probabilidade de progressão do EDSS com Avonex	RR=0,56	JACOBS 1996
Probabilidade de progressão do EDSS com Betaferon	RR=0,50	IFBN 1993
Probabilidade de progressão do EDSS com Copaxone	RR=1,00	JOHNSON 1995
Probabilidade de progressão	RR=0,50	PRISMS 1998

do EDSS com Rebif		
Probabilidade de progressão	RR=0,70	KAPPOS 2010
do EDSS com Gilenya		
Probabilidade de progressão	RR=0,58	POHLMAN 2006
do EDSS com Natalizumab		
Probabilidade de adesão com Avonex	0,88	COHEN 2010
Probabilidade de adesão com Betaferon	0,88	O'CONNOR 2009
Probabilidade de adesão com Copaxone	0,90	OLIVEIRA 2008
Probabilidade de adesão com Rebif	0,90	PRISMS 1998
Probabilidade de adesão com Avonex Gilenya	0,81	KAPPOS 2010
Probabilidade de adesão com Natalizumab	0,92	POHLMAN 2006
pEDSSavonex* 1-2	0,00745584	
pEDSSavonex* 2-3	0,01543752	
pEDSSavonex* 3-4	0,00601944	
pEDSSavonex* 4-5	0,00159936	
pEDSSbetaferon* 1-2	0,00665700	
pEDSSbetaferon* 2-3	0,01378350	

pEDSSbetaferon* 3-4	0,00537450	
pEDSSbetaferon* 4-5	0,00142800	
pEDSScopaxone* 1-2	0,00133140	
pEDSScopaxone* 2-3	0,02756700	
pEDSScopaxone* 3-4	0,01074900	
pEDSScopaxone* 4-5	0,00285600	
pEDSSrebif *1-2	0,00665700	
pEDSSrebif *2-3	0,01378350	
pEDSSrebif*3-4	0,00537450	
pEDSSrebif* 4-5	0,00142800	Cálculos derivados
pEDSSgilenya* 1-2	0,00931980	de BELL 2007
pEDSSgilenya* 2-3	0,01929690	
pEDSSgilenya* 3-4	0,00752430	
pEDSSgilenya* 4-5	0,00199920	
pEDSSnatalizumab* 1-2	0,00772212	
pEDSSnatalizumab* 2-3	0,01598886	
pEDSSnatalizumab* 3-4	0,00623442	
pEDSSnatalizumab* 4-5	0,00165648	
pEDSShistnatural* 1-2	0,004438 (mês)	
		BELL 2007
	0,0133140	
	(3 meses)	
pEDSShistnatural* 2-3	0,009189 (mês)	

	0,0275670 (3 meses)
pEDSShistnatural* 3-4	0,003583 (mês)
	0,0107490 (3 meses)
pEDSShistnatural* 4-5	0,000952 (mês)
	0,0028560 (3 meses)

*probabilidade de progressão do EDSS entre os diversos estágios e de acordo com o tratamento em uso

Programa estatístico: foi utilizado o programa Treeage v.2013.

Método de Análise: foi analisado o caso-base e comparadas as alternativas de tratamento. Após, foram realizadas análises de sensibilidade com as variáveis custo das DMDs, adesão, e taxa de desconto.

Efeitos do tratamento com DMDs: os efeitos dos tratamentos com DMDs foram estimados ajustando (por redução percentual) as probabilidades de surto e de progressão da doença usadas no braço de história natural. As taxas de surto e de progressão da doença foram obtidas através dos resultados dos ensaios clínicos

pivotalis (JOHNSON 1995, JACOBS 1996, PRISMS 1998, IFBN 1993, POHLMAN 2006, COHEN 2010). Para amenizar as diferenças inerentes entre os diversos ensaios clínicos, assumiu-se uma população fixa de pacientes para a análise do caso-base, ou seja, todos os pacientes entraram no modelo com base numa distribuição fixa de EDSS, conforme tabela 2.

Tabela 2. Distribuição dos pacientes conforme nível de EDSS na coorte avaliada

Nível de EDSS	Proporção de indivíduos na coorte (%)	Fonte
0-2,5	37,5	
3,0-5,5	29,2	Coorte de pacientes do Hospital de Clínicas
6,0-7,5	25,0	
8,0-9,5	8,3	(n=102) de Porto Alegre-
10	0,0	RS

Utilidades: as utilidades foram obtidas a partir de um estudo populacional americano que definiu as utilidades para cada nível de EDSS e que vem servindo de base para muitos estudos em farmacoeconomia (PROSSER 2003). Os valores utilizados correspondentes a cada estágio de gravidade e ao surto estão demonstrados na tabela 3.

Tabela 3. Valores dos índices de utilidade conforme nível de EDSS

Nível de EDSS	Índice de utilidade	Fonte
0-2,5	0,954	PROSSER 2003
3,0-5,5	0,870	
6,0-7,5	0,769	
8,0-9,5	0,491	
10	0,0	
Surto	-0,302	

Análises de Sensibilidade: para testar a robustez das premissas do modelo, foram realizadas análises de sensibilidade univariadas aumentando-se e diminuindo-se os valores dos parâmetros mais relevantes do modelo. As variações plausíveis dos valores foram obtidas da literatura ou variando-se os valores em até 25% em ambas as direções. Os parâmetros testados foram: custos das DMDs, adesão e taxa de surto. Os resultados das análises de sensibilidade foram classificadas da mais sensível à menos sensível, através de um diagrama de tornado.

RESULTADOS

Análise do caso-base

Os valores de custo e QALYs referente às DMDs do caso-base são mostradas nas tabelas 4,5 e 6. O modelo sugere que o natalizumabe é a DMD mais custo-efetiva. Os custos totais por paciente após modelagem de 10 anos de horizonte temporal demonstraram os seguintes valores: R\$184.457,87 ,R\$197.909,97 ,R\$203.522,59 ,R\$212.761,78 ,R\$248.313,37 e R\$248.985,51 respectivamente para

acetato de glatiramer, interferon beta 1a IM, fingolimode, interferon beta 1b, natalizumabe, e interferon beta 1a SC (tabela 4). O ganho em QALYs foi discreto e semelhante em todos os tratamentos realizados: 0,17, 0,22, 0,33, 0,32, 0,45 , e 0,31, respectivamente para acetato de glatiramer, interferon beta 1a IM, fingolimode, interferon beta 1b, natalizumabe, e interferon beta 1a SC , quando comparados à história natural. Uma comparação mais detalhada demonstrou que os pacientes que usaram natalizumabe, fingolimode e glatiramer tiveram um leve ganho a mais em termos de QALYs. As relações custo-efetividade incrementais (RCEIs) das DMDs em relação à história natural demonstraram valores de : R\$ 948.717,64 por QALY (glatiramer), R\$ 794.245,86 por QALY (interferon beta 1a IM), R\$ 546.502,12 por QALY (fingolimode), R\$ 592.455,93 por QALY (interferon beta 1b), e R\$ 500.305,53 (natalizumabe), e R\$ 728.418,16 (interferon beta 1a SC).

Tabela 4. Análise de custo-efetividade do caso-base (horizonte de 10 anos): todos versus história natural

	Custo total (R\$)	Custo incremental	LIFE YEARS	QALYs	Diferença de efetividade (Δ QALY)	Razão custo/efetividade incremental (Δ custo/Δ QALY)
História Natural	23.175,88	-	7,71	5,63	-	-
Acetato de Glatiramer	184.457,87	161.282,00	7,71	5,80	0,17	948.717,64
Interferon beta 1a IM	197.909,97	174.734,09	7,74	5,85	0,22	794.245,86
Fingolimode	203.522,59	180.346,69	7,73	5,97	0,33	546.505,12
Interferon beta 1b	212.761,78	189.585,90	7,74	5,95	0,32	592.455,93

beta 1b						
Natalizumabe	248.313,37	225.137,49	7,74	6,09	0,45	500.305,53
Interferon	248.985,51	225.809,63	7,74	5,94	0,31	728.418,16
beta 1a SC						

Tabela 5. Análise de custo-efetividade do caso-base (horizonte de 10 anos): um fármaco versus o outro imediatamente de menor custo

	Custo total (R\$)	Custo incremental	LIFE YEARS	QALYs	Efetividade incremental (QALY)	Razão incremental/efetividade incremental (Δ custo/ Δ QALY)	custo
História Natural	23.175,88	-	7,71	5,63	-	-	
Fingolimode	203.522,59	5.612,62	7,73	5,97	0,12	46.771,83	
Interferon beta 1a IM	197.909,97	13.452,09	7,74	5,85	0,05	269.041,80	
Natalizumabe	248.313,37	44.790,78	7,74	6,09	0,12	373.256,50	
Acetato de Glatiramer	184.457,87	161.282,00	7,71	5,80	0,17	948.717,64	
Interferon beta 1a SC	248.985,51	672,14	7,74	5,94	-0,14	-4.801,00	
Interferon beta 1b	212.761,78	9.239,19	7,74	5,95	-0,02	-461.959,50	

Tabela 6. Análise de custo-efetividade do caso-base (horizonte de 10 anos): natalizumabe versus história natural

	Custo total (R\$)	Custo incremental	LIFE YEARS	QALY	Efetividade incremental (QALY)	Razão incremental/efetividade incremental (Δ custo/ Δ QALY)	custo
História natural	23.175,88	-	7,71	5,63	-	-	
Natalizumabe	248.313,37	225.137,48	7,74	6,09	0,45	500.305,51	

Análise de Sensibilidade

As análises de sensibilidade univariadas demonstraram resultados sensíveis a variações nos custos das DMDs, nas taxas de surto de cada DMD e na adesão a cada medicamento.

DISCUSSÃO

Achados do estudo

Os resultados do estudo atual mostraram diferenças na relação custo-efetividade entre as DMDs, após modelagem de 10 anos de tratamento. As RCEIs das DMDs em relação à história natural demonstram valores elevados, conforme verificado nas tabelas 4,5 e 6. Em termos gerais, as análises do caso-base demonstraram que os pacientes em uso de natalizumabe tiveram uma melhor relação de custo-efetividade em relação aos demais tratamentos, quando comparados à história natural. A administração de natalizumabe é realizada a cada 4 semanas de

forma endovenosa, necessitando de utilização de hospital-dia. Os custos referentes à sua administração não foram computados neste estudo devido à falta de informação referente a esse dado em nosso país. Contudo recomenda-se o estudo deste custo associado, no sentido de refinar a avaliação de custo-efetividade dos tratamentos, ao se obter informações mais precisas. Ao se analisar somente o caso-base, verifica-se que os demais tratamentos, exceto o natalizumabe, são considerados dominados. Nesse caso, percebe-se claramente que interferon beta 1b e interferon beta 1a SC são dominados em absoluto, pois promovem redução de QALYs quando comparados um-a-um. Neste sentido, o estudo atual poderia recomendar inclusive a reavaliação desses dois últimos fármacos quanto à sua disponibilidade pelo SUS.

As análises de sensibilidade demonstraram que os resultados do modelo foram robustos quando algumas variáveis foram modificadas ao longo de um espectro de valores.

Ao compararmos o estudo atual com outros estudos de custo-efetividade publicados, depara-se com uma dificuldade importante, pois entre esses há diferenças nos comparadores, na metodologia, nas premissas do modelo, no cenário, e nos parâmetros utilizados. O estudo de Prosser publicado em 2004 (PROSSER 2004) avaliou através de estudo de custo-efetividade o benefício em QALYs de 10 anos de tratamento com DMDs, comparando 3 DMDs entre si : interferon beta 1a IM, interferon beta 1b e acetato de glatiramer. Concluiu que após 10 anos de tratamento houve ganho adicional de apenas 0,03 QALY, ou seja, 11 dias de vida plena, a uma razão de custo-efetividade incremental de US\$ 2.218.000,00/QALY (mulheres) e US\$ 1.838.000,00 (homens).

Outro estudo, publicado em 2003 por Chilcott (CHILCOTT 2003), avaliou os custos no manejo dos surtos e da incapacidade e utilizou um banco de dados de pacientes da Inglaterra, e conduziu um estudo de custo-utilidade que concluiu que o custo/QALY para cada uma das DMDs ao longo de 20 anos variou de £42.000,00 (US\$69.720,00) a £98.000,00 (US\$162.680,00).

O estudo de Bell (BELL 2007) analisou a probabilidade de surto ao longo de várias décadas, e comparou os 4 imunomoduladores (interferon beta 1a IM, interferon beta 1b, interferon beta 1a SC e acetato de glatiramer) com o manejo dos sintomas. Bell concluiu que os custos incrementais por QALY foram: US\$258.465,00 (acetato de glatiramer), US\$303.968,00 (interferon beta 1a IM), US\$310.691,00 (interferon beta 1b), e US\$416.301,00 (interferon beta 1a SC).

Guo, em 2009 publicou (GUO 2009) um estudo de custo-efetividade medindo como desfechos: surto prevenido/evitado e dias livres sem surto. Após realizar uma modelagem de 4 anos, comparando interferon beta 1a IM com interferon beta 1b concluiu que a razão de custo-efetividade incremental foi de US\$10.755,00 por surto evitado, e de US\$ 232,00 por dia livre sem surto.

Castelli-Haley em 2009 (CASTELLI-HALEY 2009) publicou um estudo usando banco de dados retrospectivo de uma coorte usando DMDs e comparou os usuários de acetato de glatiramer com os de interferon beta 1b. Concluiu que os usuários de acetato de glatiramer tinham menor taxa de surto nos primeiros 2 anos, bem como menor custo médico direto.

Gani, em 2008 (GANI 2008), publicou um estudo de custo-efetividade comparando natalizumabe com as demais DMDs tradicionais (interferon beta 1a IM, interferon beta 1b, interferon beta 1a SC e acetato de glatiramer) num horizonte

temporal de 30 anos. Gani demonstrou que o natalizumabe foi mais custo-efetivo em relação aos demais tratamentos, com uma razão de custo-efetividade incremental de £2.300,00 (US\$4.577,00) por QALY.

De uma forma geral, a maioria dos estudos de avaliação econômica, incluindo o estudo atual, resultaram em RCEIs bem acima do valor de US\$ 50.000,00/QALY , muito utilizado como referência. Essas RCEIs muito elevadas eram reflexo das seguintes características referentes à Esclerose Múltipla: natureza crônica da doença, sobrevida muito pouco afetada pela doença, benefícios modestos em QALYs promovidos pelos tratamentos com DMDs, e o alto custo desses tratamentos.

As principais conclusões deste estudo foram: 1) todos os tratamentos avaliados possuem elevada RCEI, ou seja, possuem custo muito elevado e pouca diferença em desfechos quando comparados à história natural; 2) os tratamentos com interferon beta 1b e interferon beta 1a SC são ditos “dominados” na análise de custo-efetividade, devendo ser reavaliados quanto à sua permanência na lista do SUS.

Limitações

Em primeiro lugar, deve-se ressaltar que o modelo do estudo atual foi construído baseado na combinação de dados provenientes de diversos ensaios clínicos, para se obter informações sobre todos os parâmetros utilizados nos cálculos. Esses estudos comparavam cada uma das DMDs para EM com o grupo placebo, sendo este não-homogêneo, o que representa a primeira limitação importante do nosso estudo. A segunda limitação é que não existe um ensaio clínico comparando todas as DMDs entre si. A terceira limitação é que o horizonte temporal do nosso estudo – assim como de vários outros estudos de custo-efetividade – se estendeu

além da duração dos ensaios clínicos pivotais testando as diversas DMDs, existindo uma falta de consenso sobre os efeitos desses tratamentos por períodos maiores que 2 anos. As análises de curto-prazo, por sua vez, evitariam o problema de tentar extrapolar dados clínicos, mas falhariam em fazer juz à longa duração da doença e sua progressão ao longo do tempo. A quarta limitação é que os dados referentes às utilidades foram obtidos a partir de estudo de Prosser (PROSSER 2003), realizado numa população americana, pois não há dados publicados a respeito de utilidades na EM no Brasil. Por fim, outras duas limitações foram: a utilização do pressuposto de que os pacientes não poderiam trocar de tratamento durante 10 anos, e o fato do estudo atual não ter contemplado os efeitos adversos das DMDs, bem como o custo de seus tratamentos.

Contribuições deste estudo

Apesar das limitações do modelo atual, este é o primeiro estudo de custo-efetividade das diferentes estratégias no tratamento da EM no Brasil. Além disto, é um estudo inovador pois compara as novas terapias disponíveis (natalizumab e fingolimod) com as DMDs tradicionais (interferon beta 1a IM, interferon beta 1b, interferon beta 1a SC e acetato de glatiramer). Enquanto o estudo atual poderá ser utilizado pelos gestores da saúde para um melhor planejamento da alocação de recursos no tratamento da EM no Brasil, os médicos devem escolher o tratamento mais apropriado baseado nas características individuais da doença em seu paciente.

Fonte de financiamento

Este estudo foi realizado com verba própria dos pesquisadores, sem qualquer fonte de auxílio financeiro.

Conflitos de interesse

Os autores não tem conflitos de interesse a declarar.

REFERÊNCIAS

1. Banco de Preços da Saúde [internet]; [acessado em 13/04/2013]. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/saude/Gestor/area.cfm?id_area=939
2. Bell C, Graham J, Earnshaw S, Oleen-Burkey M, Castelli-Haley J, Johnson K. Cost-effectiveness of four immunomodulatory therapies for relapsing-remitting multiple sclerosis: a Markov model based on long-term clinical data. *J Manag Care Pharm* 2007;13(3):245-261.
3. Boster A, Bartoszek MP, O'Connell C, Pitt D, Racke M. Efficacy, safety, and cost-effectiveness of glatiramer acetate in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord* 2011;4(5):319-332.
4. Briggs A, Claxton K, Sculpher M. Decision modeling for health economic evaluation. 1st ed. New York:Oxford University Press inc.;2006.
5. Castelli-Haley J, Oleen-Burkey MA, Lage MJ, Johnson KP. Glatiramer acetate and interferon beta 1-b: a study of outcomes among patients with multiple sclerosis. *Adv Ther* 2009;26(5):552-562.

6. Chilcott J, McCabe C, Tappenden P, O'Hagan A, Cooper NJ, Abrams K et.al. Modelling the cost effectiveness of interferon beta and glatiramer acetate in the management of multiple sclerosis. *BMJ* 2003;326:1-6.
7. Cohen JA, Barkhof F, Comi G, et.al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *NEJM* 2010;362:402-415.
8. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet* 2008;372:1502-1517.
9. Datasus [internet];[acessado em 13/04/2013]. Disponível em: <http://sigtap.datasus.gov.br>
10. Flachenecker P, Rieckmann P. Health outcomes in multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol* 2004;17:257-261.
11. Gani R, Giovannoni G, Bates D, Kemball B, Hughes S, Kerrigan J. Cost-effectiveness analyses of natalizumab (Tysabri) compared with other disease-modifying therapies for people with highly active relapsing-remitting multiple sclerosis in the UK. *Pharmacoeconomics* 2008;26(7):617-627.
12. Glick HA, Doshi JA, Sonnad SS, Polsky D. Economic evaluation in clinical trials. 1st ed. New York: Oxford University Press inc.;2007.
13. Goldberg LD, Edwards NC, Fincher C, Doan QV, AL-Sabbagh A, Meletiche DM. Comparing the cost-effectiveness of disease-modifying drugs for the first-line treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. *JMCP* 2009;15(7):543-555.
14. Guo S, Bozkaya D, Ward A, et.al. Treating relapsing multiple sclerosis with subcutaneous versus intramuscular interferon beta 1a: modeling the clinical and economical implications. *Pharmacoeconomics* 2009;27(1):39-53.
15. Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, et.al. Intramuscular interferon beta 1-a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1996;39:285-294.

16. Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA et.al. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in multiple sclerosis. *Neurology* 1995;45:1268-1276.
17. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in Multiple Sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 1983;33:1444-52.
18. Muennig P. Cost-effectiveness analysis in health – a practical approach. 2th edition. San Francisco:Wiley; 2008.
19. Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, Weinshenker BG. Multiple Sclerosis. *NEJM* 2000;343:938-952.
20. O'Connor P, Filippi M, Arnason B, et.al. 250 or 500 µg interferon beta 1-b versus 20 mg glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis: a prospective, randomized, multicentre study. *Lancet Neurol* 2009;8:889-897.
21. Philips CJ, Humphreys I. Assessing cost-effectiveness in the management of multiple sclerosis. *ClinicoEconomics and Outcomes Research* 2009;1:61-78.
22. Pohlman CH, O'Connor CW, Havrdova E, et.al. A randomized placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *NEJM* 2006;354:899-910.
23. Prisms Study Group. Randomized double-blind placebo controlled study of interferon beta 1-a in relapsing/remitting multiple sclerosis. *Lancet* 1998;352:1498-1504.
24. Prosser LA, Kuntz KM, Bar-Or A, Weinstein M. Cost effectiveness of interferon beta-1a, interferon beta-1b, and glatiramer acetate in newly diagnosed non-primary progressive multiple sclerosis. *Value in Health* 2004;7:554-568.
25. Rascati KL. Introdução à farmacoeconomia. 1ª ed. Porto Alegre:Artmed;2010.

26. Sanchez-de la Rosa R, Sabater E, Casado MA. Cost analysis of glatiramer acetate VS. fingolimod for the treatment of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis in Spain. *Health Economics Review* 2013;3:13-17.
27. Sharac J, McCrone P, Sabes-Figuera R. Pharmacoeconomic considerations in the treatment of multiple sclerosis. *Drugs* 2010;70(13):1677-1691.
28. Smyth K. Cost-effectiveness analyses of treatments for multiple sclerosis – Are they clinically relevant ? *Neurology* 2011;77:317-318.
29. The IFBN Multiple Sclerosis Study Group. Interferon beta 1-b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology* 1993;43:655-661.
30. Yamamoto D, Campbell JD. Cost-effectiveness of multiple sclerosis disease-modifying therapies: a systematic review of the literature. *Autoimmune diseases* 2012:784364.

CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os conceitos de farmacoeconomia são relativamente novos e ainda bem recentes no Brasil. Contudo com o crescente avanço de novas terapias de alto custo, urge que sejam estudadas do ponto-de-vista farmacoeconômico. Estudos de custo e de custo-efetividade devem ser realizados rotineiramente, e devem ser revisados periodicamente. Essas informações serão úteis aos gestores da saúde em qualquer região onde esteja sendo conduzido o estudo. Tal importância torna-se ainda maior quando a doença em questão for de caráter crônico, devido à manutenção de tratamento por períodos longos. O estudo atual deverá originar periodicamente atualizações sobre o tema, auxiliando os gestores da saúde no Brasil a empregar seus recursos naquelas terapias de maior impacto a um menor custo, no tratamento da Esclerose Múltipla.