

Isabela Maia Diniz

ESCLEROSE MÚLTIPLA: GASTOS EM MEDICAMENTOS DO
COMPONENTE ESPECIALIZADO, SERVIÇOS AMBULATORIAIS
E HOSPITALARES EM UMA COORTE DE DEZESSEIS ANOS.

Universidade Federal de Minas Gerais
Programa de Pós-Graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica

Belo Horizonte

2017

Isabela Maia Diniz

ESCLEROSE MÚLTIPLA: GASTOS EM MEDICAMENTOS DO
COMPONENTE ESPECIALIZADO, SERVIÇOS AMBULATORIAIS
E HOSPITALARES EM UMA COORTE DE DEZESSEIS ANOS.

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para obtenção do grau de Mestra em Medicamentos e Assistência Farmacêutica (Área de Concentração em Farmacoeconomia).

Orientador: Prof. Dr. Augusto Afonso Guerra Junior.

Universidade Federal de Minas Gerais
Programa de Pós-Graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica
Belo Horizonte
2017

D585e Diniz, Isabela Maia.
Esclerose múltipla: gastos em medicamentos do componente especializado, serviços ambulatoriais e hospitalares em uma coorte de dezesseis anos / Isabela Maia Diniz. – 2017.
80 f. : il.

Orientador: Augusto Afonso Guerra Junior.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Farmácia, Programa de Pós-Graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica.

1. Esclerose múltipla – Teses. 2. Farmacoeconomia – Teses. 3. Saúde pública – Teses. 4. Hospitais – Serviços de ambulatório – Teses. 5. Medicamentos – Teses. I. Guerra Junior, Augusto Afonso. II. Universidade Federal de Minas Gerais. Faculdade de Farmácia. III. Título.

CDD:616.834



FOLHA DE APROVAÇÃO

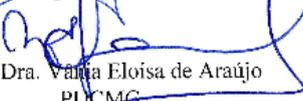
ESCLEROSE MÚLTIPLA: GASTOS EM MEDICAMENTOS DO COMPONENTE ESPECIALIZADO, SERVIÇOS AMBULATORIAIS E HOSPITALARES EM UMA COORTE DE DEZESSEIS ANOS.

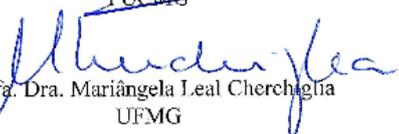
ISABELA MAIA DINIZ

Dissertação submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em MEDICAMENTOS E ASSISTENCIA FARMACEUTICA, como requisito para obtenção do grau de Mestra em MEDICAMENTOS E ASSISTÊNCIA FARMACÉUTICA, área de concentração MEDICAMENTOS E ASSISTÊNCIA FARMACÉUTICA.

Aprovada em 18 de agosto de 2017, pela banca constituída pelos membros:


Prof. Dr. Augusto Afonso Guerra Junior - Orientador
UFMG


Profa. Dra. Vânia Eloísa de Araújo
PUCMG


Profa. Dra. Mariângela Leal Cherchiglia
UFMG

Belo Horizonte, 18 de agosto de 2017.

AGRADECIMENTOS

A Deus, por se fazer presente e me dar a oportunidade de conhecer e conviver com pessoas incrivelmente especiais e essenciais, as quais me ajudaram a superar os desafios que surgiram durante minha caminhada.

Aos meus pais, pelo amor incondicional, pelo exemplo de vida e dedicação.

Ao meu irmão, pelo carinho e apoio em todos os momentos.

Ao meu namorado, pelo companheirismo, amizade e compreensão, principalmente nos dias difíceis.

Aos amigos que fiz durante esses dois anos, pelas boas reflexões, momentos de apoio e troca.

Ao Prof. Augusto Guerra, pelo exemplo de profissionalismo e orientação cuidadosa.

RESUMO

A esclerose múltipla é uma doença multifatorial crônica, caracterizada por inflamação, desmielinização e gliose. O sistema único de saúde fornece tanto medicamentos, quanto serviços hospitalares e ambulatoriais para o tratamento dessa doença. Informações clínicas e financeiras relativas a esses procedimentos são registradas no Sistema de Informação Ambulatorial e no Sistema de Informação Hospitalar. A integração entre estes e o Sistema de Informação sobre Mortalidade, pelo método de relacionamento determinístico probabilístico, bem como a construção de um banco centrado no paciente contribui para a melhoria na qualidade dos dados registrados e permite o seguimento longitudinal da assistência ao indivíduo. Foram analisados os gastos públicos com o tratamento da Esclerose Múltipla no Brasil, entre 2000 e 2015, a partir de uma coorte histórica. A análise descritiva dos dados, bem como a construção de um modelo de regressão linear múltipla que objetivou avaliar a associação entre o gasto médio anual por paciente e as variáveis clínicas e demográficas da população, foram conduzidas. A adequação do modelo foi verificada a partir de uma análise de resíduos e o nível de significância adotado foi de 5%. Foram identificados 28.401 pacientes, sendo que 23.082 foram analisados. A maioria dos pacientes era do sexo feminino (73,3%), residia na região sudeste (58,9%), tinha idade média de 36,8 (\pm 12,2) anos e iniciou o tratamento com uma das betainterferonas (78,9%). O gasto total nos dezesseis anos de seguimento foi de mais de 2 bilhões de dólares, enquanto que o gasto médio anual por paciente representou US \$ 13.544,40 (\pm 4.607,05). No melhor modelo ajustado ($p < 0,001$), cerca de 41% da variabilidade do gasto médio anual por paciente foi explicada pela região de residência; medicação utilizada, uso não exclusivo de medicamentos, ano de início de tratamento, registro de comorbidade e presença de eventos indicativos de falha no tratamento, tais como surto, troca da medicação e óbito. A Esclerose Múltipla é uma doença crônica que se destaca pelo alto custo atrelado ao seu tratamento. No contexto de um cenário econômico de recursos escassos, evidente no setor da saúde, este estudo pode contribuir para a tomada de decisões de investimento ou desinvestimento de terapias utilizadas no tratamento da esclerose múltipla.

Palavras-chave: esclerose múltipla, farmacoeconomia, gastos públicos, coorte, serviços hospitalares e ambulatoriais, medicamentos.

ABSTRACT

Multiple sclerosis is a chronic multifactorial disease, characterized by inflammation, demyelination and gliosis. The Brazilian public health system provides pharmacological treatment; hospital and outpatient care for treatment of this disease. Clinical and financial information regarding these procedures was recorded in the Outpatient Information System and the Hospital Information System. The integration between these and the Mortality Information System, through the probabilistic deterministic linkage method, as well as the construction of a patient-centered bank contributes to the improvement in the quality of the recorded data and allows the longitudinal follow-up of the assistance to the individual. Public expenditure on the treatment of Multiple Sclerosis in Brazil, between 2000 and 2015, was analyzed from a historical cohort. The descriptive analysis of the data, as well as the construction of a multiple linear regression model that aimed to evaluate the association between the average annual expenditure per patient and the clinical and demographic variables of the population, were conducted. The adequacy of the model was verified from a residue analysis and the level of significance adopted was 5%. A total of 28,401 patients were identified, of which 23,082 were analyzed. The majority of the patients were female (73.3%), lived in the southeast (58.9%), had a mean age of 36.8 (\pm 12.2) years and started treatment with one of the interferons beta (78,9%). Total expenditure at sixteen years of follow-up was more than \$ 2 billion, while the average annual expenditure per patient was \$ 13,544.40 (\pm 4,607.05). In the best fit model ($p < 0.001$), about 41% of the annual mean expenditure variability per patient was explained by the region of residence; medication used, non-exclusive use of medication, year of initiation of treatment, record of comorbidity and presence of events indicative of treatment failure, such as relapse, switching of medication and death. Multiple Sclerosis is a chronic disease that stands out because of the high cost associated with its treatment. In the context of an economic scenario of scarce resources, evident in the health sector, this study may contribute to the decision of investment or disinvestment of therapies used in the treatment of multiple sclerosis.

Key words: multiple sclerosis, pharmacoconomics, public spending, cohort, hospital and outpatient services, drugs.

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SIMBOLOS.

AIH	<i>Autorização de Internação Hospitalar</i>
APAC	<i>Autorização de Procedimentos de Alta Complexidade/Custo</i>
BHE	<i>Barreira hematoencefálica</i>
BPA	<i>Boletim de Produção Ambulatorial</i>
CEAF	<i>Componente especializado da assistência farmacêutica</i>
CID-10	<i>Décima revisão da classificação internacional de doenças</i>
CNES	<i>Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde</i>
CNS	<i>Cartão Nacional de Saúde</i>
CONITEC	<i>Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SU</i>
CPF	<i>Cadastro de Pessoa Física</i>
DMT	<i>Terapias modificadoras da doença, do inglês “Disease modifying therapies”</i>
EDSS	<i>Escala Expandida do Estado de Incapacidade, do inglês “Expanded Disability Status Scale”</i>
EM	<i>Esclerose Múltipla</i>
EMPP	<i>Esclerose Múltipla Primária Progressiva</i>
EMPR	<i>Esclerose Múltipla Progressiva com Surtos</i>
EMRR	<i>Esclerose Múltipla Remitente-Recorrente</i>
EMSP	<i>Esclerose Múltipla Secundária Progressiva</i>
FDA	<i>Administração de Alimentos e Medicamentos dos Estados Unidos, do inglês “Food and Drug Administration”</i>
FPO	<i>Ficha de Programação Orçamentária</i>
GAP	<i>Gasto anual por paciente</i>
GMAP	<i>Gasto médio anual por paciente</i>
HLA	<i>Antígeno leucocitário humano</i>
IBGE	<i>Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística</i>
IM	<i>Intramuscular</i>
INF β -1a	<i>Beta interferona 1^a</i>
INF β -1b	<i>Beta interferona 1b</i>
JC	<i>Vírus Jonh Cunningham</i>
LCR	<i>Líquido cefalorraquidiano</i>

LEMP	<i>Leucoencefalopatia multifocal progressiva</i>
LME	<i>Laudo para solicitação, avaliação e autorização de Medicamentos</i>
mg	<i>Miligrama</i>
MHC	<i>Complexo Principal de Histocompatibilidade</i>
MS	<i>Ministério da Saúde</i>
NMSS	<i>Sociedade de Esclerose Múltipla Norte-Americana, do inglês “National Multiple Sclerosis Society”</i>
OPM	<i>Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais</i>
PCDT	<i>Protocolo Clínico de Diretrizes Terapêuticas</i>
PEV	<i>Potenciais evocados visuais</i>
PP	<i>Primária progressiva</i>
PPP	<i>Paridade do Poder de Compra do inglês “Purchasing Power Parity”</i>
PR	<i>Progressiva com surtos</i>
RR	<i>Remitente-recorrente</i>
RM	<i>Ressonância Magnética</i>
SC	<i>Subcutânea</i>
SIA	<i>Sistema de Informação Ambulatorial</i>
SIH	<i>Sistema de Informação Hospitalar</i>
SIM	<i>Sistema de Informação de Mortalidade</i>
SP	<i>Secundária progressiva</i>
SNC	<i>Sistema Nervoso Central</i>
SUS	<i>Sistema Único de Saúde</i>
UFMG	<i>Universidade Federal de Minas Gerais</i>
µg	<i>Micrograma</i>

SUMÁRIO

1 CONSIDERAÇÕES INICIAIS	8
1.1 A Esclerose Múltipla	8
1.1.1 Etiopatogenia e Epidemiologia da Doença	8
1.1.2 Evolução Clínica e Sintomas	9
1.1.3 Diagnóstico	12
1.1.4 Tratamento	14
1.2 Assistência a pacientes com Esclerose Múltipla no SUS	18
1.3 Sistemas de Informação no SUS	21
1.3 Gastos com o tratamento da Esclerose Múltipla	23
2 JUSTIFICATIVA	25
3 OBJETIVOS	26
3.1 Objetivo Geral	26
3.2 Objetivos Específicos	26
4 MÉTODOS	27
4.1 Delineamento do Estudo	27
4.2 População do Estudo	27
4.3 Fonte de Dados	28
4.4 Análise de gastos	29
4.4.1 Análise do perfil populacional	29
4.4.2 Análise do cenário de gastos	30
4.5 Análise Estatística	30
5 RESULTADOS	32
6 DISCUSSÃO	41
7 LIMITAÇÕES	44
8 CONSIDERAÇÕES FINAIS	45
9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	46
APENDICE	53

1 CONSIDERAÇÕES INICIAIS

1.1 A Esclerose Múltipla

1.1.1 Etiopatogenia e Epidemiologia da Doença

A Esclerose Múltipla (EM) é uma doença crônica multifatorial, caracterizada por inflamação, desmielinização e gliose principalmente na matéria branca do Sistema Nervoso Central (SNC). As células mononucleares inflamatórias atravessam o endotélio das vênulas e migram para o parênquima liberando múltiplas citocinas pró-inflamatórias, intermediários reativos, radicais livres e enzimas proteolíticas, as quais coletivamente lesam os oligodendrócitos e bloqueiam a condução dos impulsos nervosos. Verifica-se a presença de auto anticorpos específicos contra a mielina em degeneração, ao passo que os macrófagos removem a mielina danificada. Alguns oligodendrócitos que sobrevivem podem se diferenciar e remielinizar parcialmente os axônios. À medida que as lesões evoluem, ocorre proliferação proeminente dos astrócitos, com formação de cicatrizes (gliose). Em lesões altamente inflamatórias pode ocorrer destruição axônica, e nos casos avançados morte neuronal, fatores estes que contribuem para a incapacidade neuronal irreversível (HAUSER & GOODIN, 2013; NETTER & ROYDEN, 2014).

A etiologia da Esclerose Múltipla não é bem compreendida, podendo envolver fatores genéticos e ambientais. Um estudo realizado pelo Consórcio Internacional Genético de Esclerose Múltipla identificou os alelos IL2RA e IL7RA, bem como os do locus HLA (antígeno leucocitário humano), como fatores de risco hereditários para a EM (IMSGC *et al.*, 2007). Enquanto que, Beecham *et al.* (2013) identificaram 48 novas variantes de susceptibilidade, totalizando 110 variantes associadas ao risco de Esclerose Múltipla em 103 loci discretos fora Complexo Principal de Histocompatibilidade (MHC). Outros estudos identificaram fatores ambientais com maior probabilidade de associação com a Esclerose Múltipla, dentre esses incluem: déficit de vitamina D, exposição à luz solar, tabagismo e agentes infecciosos, como o vírus Epstein-Barr, o citomegalovírus, o herpes vírus tipo 6 e herpes vírus tipo

7 (ANNIBALI *et al.*, 2015; KAKALACHEVA & LÜNEMANN, 2011; MILO & KAHANA, 2010; OLIVAL *et al.*, 2013).

Estima-se que, no mundo, o número de pessoas vivendo com a patologia esteja entre 2,0 a 2,5 milhões. A doença é desigualmente distribuída nas regiões do planeta, sendo mais alta na Europa e América do Norte e em menor proporção na região da África Subsaariana e na Ásia Oriental (MSIF, 2013). Dados de uma revisão sistemática recente mostram que a prevalência no Brasil variou de 1,36 por 100 mil habitantes na região nordeste a 27,2 por 100 mil na região sul, apresentando uma prevalência média de 8,69 / 100.000 habitantes (PEREIRA *et al.*, 2015). Considerando uma população brasileira estimada em 207 milhões de habitantes (IBGE, 2017), é possível prever que existam aproximadamente 18 mil pessoas com Esclerose Múltipla no Brasil considerando a prevalência média encontrada por Pereira *et al.*, 2015.

A EM afeta geralmente adultos jovens entre 20 e 50 anos de idade, com pico aos 30 anos, sendo uma importante causa de incapacidade e podendo gerar impacto sobre o bem-estar econômico e social das pessoas, bem como de seus familiares e parceiros (ANNIBALI *et al.*, 2015; MILO & KAHANA, 2010; MSIF, 2013). Em média, a Esclerose Múltipla é duas vezes mais comum entre mulheres do que entre homens. A razão para essa diferença não é totalmente compreendida, apesar de ser provável que esteja associado à de fatores socioambientais, com diferenças genéticas subjacentes (MSIF, 2013). Em relação à Etnia, a Esclerose Múltipla tem sido mais frequente em brancos, sendo considerada rara em afrodescendentes, orientais e indígenas (OLIVEIRA & SOUZA, 1998).

1.1.2 Evolução Clínica e Sintomas

A evolução da doença, gravidade e sintomas não são uniformes, podendo apresentar-se de formas benignas até formas de evolução extremamente agressivas (MACHADO *et al.*, 2012). O quadro clínico se manifesta, na maior parte das vezes, por surtos ou ataques agudos, podendo entrar em remissão de forma espontânea ou com o uso de corticosteroides (BRASIL, 2015). Pode-se entender por surtos a ocorrência, recorrência ou agravamento de sintomas de disfunção neurológica com

duração igual ou superior a 24 horas, precedendo um período de estabilidade clínica de no mínimo 30 dias. Após o surto, ocorre estabilização do quadro clínico com recuperação completa ou parcial. Todas as alterações neurológicas que ocorrem dentro de um mês pós-surto pertencem ao mesmo evento. (MACHADO et al., 2012). Os sintomas podem ser graves ou parecer tão triviais que o paciente pode não procurar assistência médica por meses ou anos. Espasticidade, neurite óptica, diplopia, paresia ou parestesia de membros, disfunções de coordenação e equilíbrio, mielites, disfunções esfinterianas e cognitivo-comportamentais, de forma isolada ou em combinação, são os principais sintomas (BRASIL, 2015; HAUSER & GOODIN, 2013).

A observação de que a evolução da doença segue determinados padrões clínicos levou à realização de uma pesquisa, em 1996, pelo Comitê Consultivo da Sociedade de Esclerose Múltipla Norte-Americana (NMSS) no intuito de desenvolver um consenso sobre definições e terminologias utilizadas para descrever os cursos clínicos da Esclerose Múltipla de acordo com a ocorrência de surtos e progressão (LUBLIN & REINGOLD, 1996). O modelo proposto em 1996 classificava a Esclerose Múltipla nos seguintes cursos clínicos (LUBLIN *et al.*, 2014): remitente-recorrente, secundária progressiva, primária progressiva e progressiva recidivante, esta última também denominada progressiva com surtos (**Figura 1**).

Contudo, o modelo foi revisado em 2014, e a partir de um consenso, foi sugerido o abandono da forma clínica progressiva recidivante por ser considerada vaga e se sobrepor aos outros cursos clínicos. Lublin *et al.* (2014) também descreveram e sugeriram a inclusão, como fenótipo da doença, a “Síndrome Clinicamente Isolada” que consiste na primeira manifestação clínica que apresenta características de desmielinização inflamatória sugestiva de Esclerose Múltipla, mas incapaz de cumprir os critérios de disseminação no tempo.

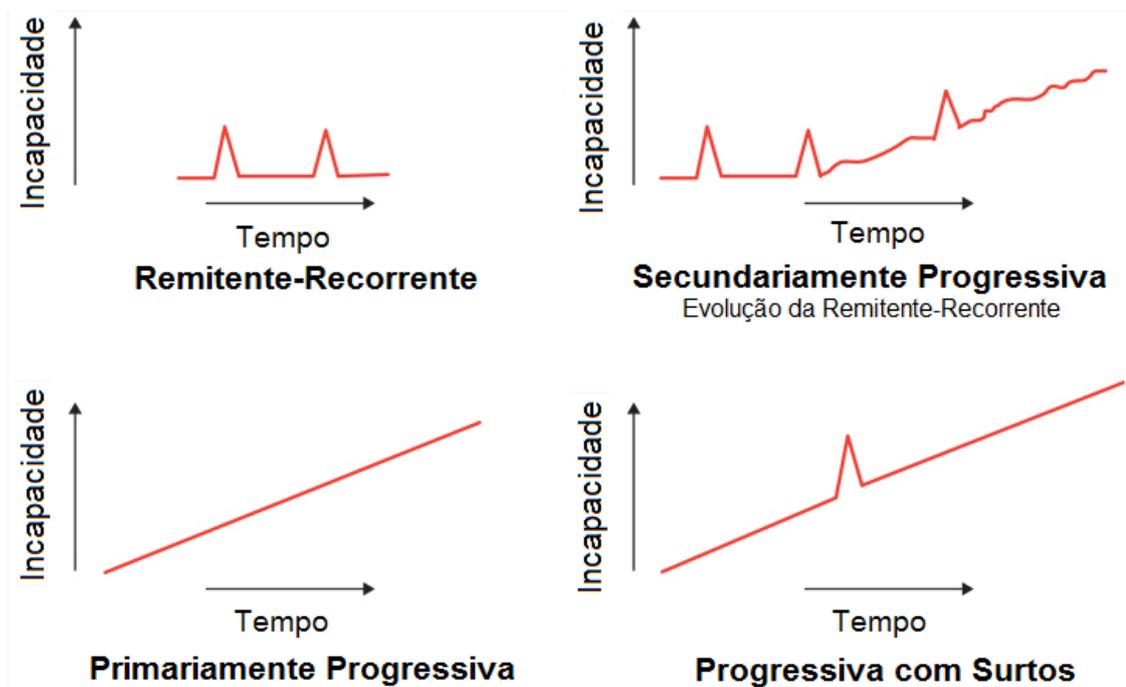


Figura 1 – Diferentes cursos clínicos da Esclerose Múltipla (Adaptado e Traduzido de Lublin *et al.* (2014) in Hersh & Fox (2014))

A forma remitente-recorrente (EMRR) ou surto-remissão é caracterizado por ataques agudos de sinais e sintomas neurológicos, novos ou recorrentes, com duração de alguns dias a vários meses. Os surtos são seguidos de recuperação completa ou parcial e separados por períodos variáveis de condição neurológica estável sem atividade clínica da doença (HURWITZ, 2009; MILO & KAHANA, 2010). É a forma predominante entre pacientes com EM podendo acometer até 85% dos indivíduos diagnosticados (HAUSER & GOODIN, 2013; MSIF, 2013).

A esclerose múltipla secundariamente progressiva (EMSP) é descrita como uma evolução da forma EMRR, e na maioria dos casos é diagnosticada retrospectivamente por histórico de piora gradual após um curso da doença reincidente inicial, com ou sem exacerbações agudas durante o curso progressivo (LUBLIN *et al.*, 2014). A EMSP produz maior grau de deficiência neurológica fixa do que a EMRR. Para um paciente com EMRR o risco de apresentar a forma secundária progressiva é de 2% ao ano (HAUSER & GOODIN, 2013). Até à data, não há exames imunológicos, de imagem ou critérios patológicos clínicos claros para determinar o

ponto em que a EMRR converte em EMSP; a transição geralmente é gradual (LUBLIN *et al.*, 2014).

A esclerose múltipla primária progressiva (EMPP) responde por 15% dos casos, e ao contrário da EMRR atinge igualmente ambos os sexos e uma faixa etária tardia com idade média de 40 anos. Tais pacientes não manifestam surtos, mas sim um declínio funcional constante desde o início da doença (HAUSER; GOODIN, 2013). O diagnóstico desta forma é mais difícil, pois não há os critérios clássicos de disseminação temporal, sendo necessária uma progressão de 12 meses para seu estabelecimento (MACHADO *et al.*, 2012).

Outra contribuição realizada por Lublin *et al.* (2014) foi a incorporação da atividade da doença como modificador dos fenótipos da Esclerose Múltipla. Estes podem ser categorizados como recidivantes ou progressivos, mas não fornecem informações sobre o estado atual da doença. A atividade, na esclerose múltipla, pode ser determinada pela instauração de episódios clínicos ou por aumento das lesões nos exames de imagem, e reflete a existência de um processo neurodegenerativo ou inflamatório ativo, o qual pode afetar o prognóstico, bem como a terapia a ser implementada. (LUBLIN *et al.*, 2014).

1.1.3 Diagnóstico

A definição diagnóstica de Esclerose Múltipla é complexa, uma vez que não existe marcador ou teste diagnóstico específico (MACHADO *et al.*, 2012). Ao longo da história, vários parâmetros foram esquematizados e propostos a fim de orientar e facilitar o diagnóstico da doença. Em 1965, foram propostos os critérios de Schumacher, os quais eram baseados em exames clínicos, com avaliação do histórico do paciente, dos sintomas e da disseminação temporal dos surtos (SCHUMACHER *et al.*, 1965). Em 1983, os critérios de Poser incorporaram evidência paraclínica para subsidiar o diagnóstico, principalmente, exames laboratoriais (POSER, *et al.*, 1983). Em 2001, foram publicados os critérios de McDonald após um Painel Internacional sobre Esclerose Múltipla realizado em 2000, sendo reforçada a necessidade de demonstração objetiva da disseminação das lesões no tempo e no espaço. A

ressonância magnética ganhou importância como exame de imagem para subsidiar a evidência paraclínica, em conjunto à métodos clínicos de diagnóstico e outros exames (MCDONALD *et al.*, 2001). Novas evidências conduziram a revisões em 2005 e 2010 no intuito de simplificar os critérios de McDonald, preservando sua sensibilidade e especificidade diagnóstica (POLMAN *et al.*, 2011; POLMAN *et al.*, 2005).

Em geral, o diagnóstico da Esclerose Múltipla é baseado na documentação de dois ou mais episódios sintomáticos que devem durar mais de 24 horas e ocorrer de forma distinta, separados por no mínimo um mês (HAUSER & GOODIN, 2013), ou seja, disseminados no tempo e no espaço (POLMAN *et al.*, 2011). Exames radiológicos e laboratoriais, incluindo ressonância magnética (RM), análise do líquido cefalorraquidiano (LCR) e potenciais evocados visuais (PEV), podem em conjunto as evidências clínicas, serem essenciais para compor o diagnóstico. Esses exames proporcionam diferentes tipos de informação, apresentando sensibilidade e especificidade distintas (MCDONALD *et al.*, 2001).

A ressonância magnética revolucionou o diagnóstico da EM. São detectadas anormalidades típicas em mais de 95% dos pacientes, embora 90% das lesões visualizadas por RM sejam assintomáticas. O aumento da permeabilidade vascular por ruptura da barreira hematoencefálica (BHE) é detectado por extravasamento de gadolínio intravenoso para dentro do parênquima, o qual contribui para evidenciar o número, a localização e o formato das lesões (HAUSER & GOODIN, 2013). Durante o diagnóstico é essencial excluir outras doenças de apresentação semelhante à Esclerose Múltipla (POLMAN *et al.*, 2011). Nesse sentido, exames laboratoriais podem ser utilizados como diagnóstico diferencial de doenças que apresentam quadros radiológicos semelhantes aos da EM tais como deficiência de vitamina B12, neurosífilis (neurossífilis) ou infecção pelo HIV (BRASIL, 2015).

Anormalidades no líquido cérebro-espinhal encontradas em pacientes com esclerose múltipla consistem em pleocitose de células mononucleares e aumento no nível de IgG, que provem da síntese intratecal (HAUSER & GOODIN, 2013). O Protocolo Clínico de Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Esclerose Múltipla de 2015 exige o exame de líquor apenas no sentido de afastar outras doenças (BRASIL, 2015). Por sua vez, os potenciais evocados (PE) avaliam a função das vias aferentes (visuais, auditivas e somatossensoriais) ou eferentes (motoras) do SNC, a partir da medida de

potenciais elétricos. Anormalidades em uma ou mais modalidades de PE ocorrem em 80 a 90% dos pacientes com EM (HAUSER & GOODIN, 2013). O potencial evocado visual pode fornecer evidência objetiva de uma lesão do nervo óptico que pode não ser evidente em uma ressonância magnética (CALABRESI, 2004).

Após o estabelecimento do diagnóstico, a Escala Expandida do Estado de Incapacidade (*Expanded Disability Status Scale* - EDSS) pode ser utilizada para o estadiamento da doença, bem como a monitorização do paciente (BRASIL, 2015). Essa escala foi proposta por Kurtze (1983) e permite quantificar o comprometimento neuronal dentro de oito sistemas funcionais: piramidal, cerebelar, tronco cerebral, sensitivo, vesical, intestinal, visual, mental e outras funções agrupadas (KURTZE, 1983). O escore final da escala pode variar de 0 (normal) a 10 (morte), sendo que a pontuação aumenta 0,5 ponto conforme o grau de incapacidade do paciente (BRASIL, 2015).

1.1.4 Tratamento

O tratamento medicamentoso da esclerose múltipla divide-se em: uso de agentes modificadores, tratamento de episódios agudos e terapia sintomática (HAUSER & GOODIN, 2013). Até recentemente apenas as formas EMRR e EMSP eram tratadas (BRASIL, 2015; SEGAL & STÜVE, 2016). Em março de 2017, a agência regulatória dos Estados Unidos aprovou a comercialização do ocrelizumabe para tratamento da forma EMPP após a publicação de resultados de um estudo que demonstrou superioridade do medicamento em comparação ao placebo (MONTALBAN *et al.*, 2017).

A Portaria nº 97 de 22 de março de 2001 estabeleceu o primeiro Protocolo Clínico de Diretrizes Terapêuticas (PDCT) para o tratamento da Esclerose Múltipla no Brasil, que teve o objetivo de estabelecer critérios de diagnóstico e tratamento, garantindo a prescrição segura e eficaz dos medicamentos preconizados: glatirâmer, betainterferona 1a e betainterferona 1b (BRASIL, 2001). Em 2010, a portaria nº 493 incluiu no PCDT outros três medicamentos para tratamento da EM: azatioprina,

natalizumabe e metilprednisolona (BRASIL, 2010). A revisão mais recente ocorreu em 2015, no qual a portaria nº 391 incorporou o uso do fingolimode (BRASIL, 2015).

Em 2016, o Ministério da Saúde tornou pública a decisão de restrição de uso da betainterferona intramuscular 1A 6.000.000 UI (30 mcg) no tratamento da esclerose múltipla após recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), que publicou um relatório demonstrando a inferioridade da formulação intramuscular quando comparada as demais betainterferonas de via de administração subcutânea (BRASIL, 2016). Em 2017, a CONITEC divulgou dois outros relatórios, os quais subsidiaram a decisão do Ministério da Saúde de incorporar a teriflunomida para a primeira linha de tratamento da EMRR (MS, 2017), bem como a aprovação do uso do fingolimode após falha terapêutica com betainterferona ou glatirâmer, por meio das Portarias nº 19/2017 e 14/2017, respectivamente.

No mundo, o tratamento da doença é muito mais amplo e inclui, além dos medicamentos já relacionados, o uso de betapeginterferona 1a, dimetilfumarato, teriflunomida, mitoxantrona, alemtuzumabe, daclizumabe, ocrelizumabe fampridina e para os episódios agudos, hormônio adrenocorticoesteróide e prednisona. Novos medicamentos estão estudo de fase III, tais como: cladribine, ofatumumabe, rituximabe, siponimode (BAF312), mastinibe, fumarato de diroximel (ALKS-8700), laquinimode, ponesimode (ACT-12880) e ozanimode (MSS, 2016; NMSS, 2016; MS, 2017).

Os glicocorticóides são utilizados para tratar os surtos, fornecendo benefício clínico, em curto prazo, ao reduzir a intensidade e duração dos episódios agudos. Os efeitos colaterais incluem retenção hídrica, perda de potássio, ganho ponderal, distúrbios gástricos, acne e labilidade emocional (HAUSER & GOODIN, 2013). A metilprednisolona intravenosa 1000 mg/dia, durante 3 a 5 dias, é o tratamento preconizado no Brasil atualmente, sendo compatível com o procedimento ambulatorial de pulsoterapia I (por aplicação) presente na tabela de procedimentos do SIA/SUS desde 1999 (BRASIL, 2010; BRASIL, 1999). A metilprednisolona desempenha um papel importante no tratamento da esclerose múltipla, atuando de várias maneiras a fim de diminuir o ciclo inflamatório: amortece a cascata de citocinas inflamatórias, inibe a ativação de células T, diminui o extravasamento de células imunes para o sistema nervoso central, facilita a apoptose de células imunitárias ativadas, e

indiretamente diminui os efeitos citotóxicos do óxido nítrico e do fator alfa de necrose tumoral (SLOKA & STEFANELLI, 2005).

As terapias modificadoras da doença (DMT) visam reduzir as células imunes circulantes, suprimir a adesão dessas ao epitélio, e conseqüentemente reduzir a migração para o parênquima e a resposta inflamatória decorrente. (TABANSKY *et al.*, 2015). A betainterferona (INF- β) é uma interferona de classe I originalmente identificada por suas propriedades antirretrovirais, e segundo o último protocolo clínico publicado, constitui junto ao glatirâmer, a primeira linha de tratamento de esclerose múltipla no Brasil. Além dessas, o natalizumabe e o fingolimode podem ser consideradas terapias modificadoras da doença e são fornecidos no Sistema Único de Saúde brasileiro (BRASIL, 2015; HAUSER & GOODIN, 2013).

A produção das betainterferonas envolve tecnologia recombinante: a INF- β -1a é produzida em células de ovário de hamster chinês e a INF- β -1b é extraída de células bacterianas de *Escherichia Coli* (ANNIBALI *et al.*, 2015). As quatro apresentações comercializadas possuem esquemas de administração distintos: INF- β -1a 30 μ g por via intramuscular uma vez na semana, INF- β -1a 22 μ g subcutânea três vezes na semana, INF- β -1a 44 μ g subcutânea três vezes na semana, e INF- β -1b 300 μ g subcutânea em dias alternados (BRASIL, 2015; HAUSER & GOODIN, 2013). As betainterferonas reduzem a frequência dos episódios e melhoram as medidas de gravidade da doença. Os principais efeitos adversos incluem sintomas gripais (febre, calafrios e mialgias), anormalidades leves nos exames laboratoriais de rotina (elevação de enzimas hepáticas e leucopenia), e desenvolvimento de anticorpos neutralizantes. A INF- β subcutânea também provoca reações no local da injeção, tais como dor, eritema, endurecimento, ou raramente, necrose cutânea (HAUSER & GOODIN, 2013).

O acetato de glatirâmer é um polipeptídeo randômico sintético, constituído de quatro aminoácidos (ácido L-glutâmico, L-lisina, L-alanina e L-tirosina), e assim como as betainterferonas atua na redução da taxa de ataques (sejam medidos clinicamente ou por ressonância magnética), bem como na redução de medidas de gravidade da doença (HAUSER & GOODIN, 2013). É preconizada a administração de glatirâmer 20 mg, por via subcutânea, uma vez ao dia (BRASIL, 2015). Ocorrem reações no local

de injeção, além de rubor, constipação, dispneia, palpitações cardíacas e ansiedade após a injeção (HAUSER & GOODIN, 2013).

O natalizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado dirigido contra a subunidade alfa (α_4) da integrina, uma molécula de adesão celular expressa na superfície dos linfócitos. Dessa forma, o natalizumabe impede a ligação dessas células ao epitélio das vênulas do parênquima, impedindo assim a entrada dessas células no SNC. O natalizumabe diminui acentuadamente a taxa de ataques e melhora significativamente todas as medidas de gravidade da doença (HAUSER & GOODIN, 2013).

No mundo, foi aprovado como uma terapia intravenosa em 2004, mas foi rapidamente retirado do mercado depois que três pacientes foram diagnosticados com leucoencefalopatia multifocal progressiva (LEMP), devido à infecção pelo vírus da JC (vírus John Cunningham ou vírus poliomia). Essa infecção não é restrita ao uso do natalizumabe, apesar de ser mais comum durante a utilização deste, podendo ocorrer durante a terapia com outros imunossupressores, tais como o fingolimode, alemtuzumabe, micofenolato de mofetila e fumarato de dimetila. A LEMP pode ser fatal ou resultar em incapacidade grave em pacientes imunossuprimidos. Após investigação subsequente, com o surgimento de novas pesquisas e estudos que avaliaram a segurança, a terapia com natalizumabe foi reintroduzida em 2006 (BRASIL, 2015; TABANSKY *et al.*, 2015).

A introdução de medicamentos orais foi um avanço no tratamento da esclerose múltipla, visto que estas formulações são fáceis de administrar e aumentam a adesão do paciente. O Fingolimode foi a primeira medicação oral aprovada pelo FDA em 2010 (TABANSKY *et al.*, 2015). Ele consiste em um inibidor da esfingolisina-1-fosfato, que impede a saída dos linfócitos dos órgãos linfoides secundários, como o linfonodo e o baço. Seu mecanismo de ação inclui provavelmente o sequestro dos linfócitos na periferia, impedindo que estes alcancem o SNC, embora não esteja descartada a sua ação em nível central, visto que o fingolimode atravessa a BHE. Assim como os demais medicamentos, o fingolimode reduz a taxa de surtos e melhora todas as medidas de gravidade da doença (HAUSER & GOODIN, 2013).

O uso de imunossupressores não é a primeira opção no tratamento da esclerose múltipla, contudo essas têm sido utilizadas quando outros métodos não

alcançam sucesso na estabilização dos sintomas (CIEM, 2016). Em uma revisão sistemática recente, não foram encontrados dados de qualidade suficiente que evidencie uma relação de risco-benefício favorável com o tratamento utilizando azatioprina, imunossupressor preconizado no protocolo clínico brasileiro (FILIPPINI *et al.*, 2013).

Independente de qual agente terapêutico seja escolhido, o tratamento deve ser modificado quando houver falha terapêutica ou intolerância à eventos adversos graves. Os benefícios esperados com o tratamento são melhora sintomática, diminuição da frequência e da gravidade das recorrências, e redução do número de internações hospitalares (BRASIL, 2015).

Para todos os pacientes é conveniente estimular a atenção para um estilo de vida saudável, incluindo a manutenção de uma aparência otimista, dieta equilibrada e atividade física regular, quando tolerável (HAUSER & GOODIN, 2013). Nesse sentido, diversas intervenções medicamentosas ou não são preconizadas para retardar ou melhorar os sintomas direta ou indiretamente relacionados à doença. Em uma visão multidisciplinar, o tratamento engloba diversos outros profissionais ligados a fonoaudiologia, fisioterapia, terapia ocupacional e psicologia. (OLIVEIRA & SOUZA, 1998).

Em um estudo realizado em 2013, pela Federação Internacional de Esclerose Múltipla, a fisioterapia estava disponível em quase todos (99%) os 100 países que forneceram dados sobre os serviços de reabilitação. A reabilitação cognitiva, por sua vez, foi o serviço de reabilitação menos disponível em todo o mundo, estando à disposição em apenas 48% dos países, apesar de problemas cognitivos afetarem entre 40% e 70% das pessoas com EM. (MSIF, 2013)

1.2 Assistência a pacientes com Esclerose Múltipla no SUS

No Brasil, desde a promulgação da Constituição de 1988, o direito a saúde é universal. Para tanto, foi criado o Sistema Único de Saúde (SUS) que tem por objetivo a assistência as pessoas por intermédio de ações de promoção, proteção e recuperação da saúde com a realização integrada das ações assistenciais e das

atividades preventivas, bem como assistência terapêutica integral inclusive farmacêutica (BRASIL, 1990). Nesse contexto, os pacientes diagnosticados com Esclerose Múltipla inseridos no SUS acessam os serviços de saúde em todos os níveis de assistência. Além dos serviços oferecidos pelo SUS, os pacientes também podem optar por um atendimento privado de saúde, realizado ou não por meio de um convênio com um plano, a denominada saúde suplementar (BRASIL, 1990; OLIVEIRA & PASSADOR, 2016).

O grupo terapêutico mais relevante no tratamento da Esclerose Múltipla são os medicamentos modificadores da doença, que visam retardar a progressão e a incapacidade em longo prazo. Esses medicamentos compõem o componente especializado da assistência farmacêutica (CEAF), que busca a garantia da integralidade do tratamento medicamentoso, em nível ambulatorial, cujas linhas de cuidado estão definidas em Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas publicados pelo Ministério da Saúde (BRASIL, 2013). Os PCDT têm o objetivo de estabelecer claramente os critérios de diagnóstico de cada doença, o algoritmo de tratamento com as respectivas doses adequadas e os mecanismos para o monitoramento clínico em relação à efetividade e a supervisão de possíveis efeitos adversos (MS, 2016).

O CEAF é dividido em três grupos conforme complexidade do tratamento, garantia da integralidade e manutenção do equilíbrio financeiro entre as esferas de gestão do SUS. O grupo 1 contempla medicamentos sob financiamento pelo Ministério da Saúde, sendo o grupo 1A de aquisição centralizada e o grupo 1B de transferência de recursos e aquisição pelas Secretarias Estaduais de Saúde. Já os medicamentos do grupo 2 são financiados, adquiridos e distribuídos pelo Estado e Distrito Federal por meio das respectivas secretarias de saúde. O grupo 3 contempla medicamentos que estão sob responsabilidade municipal, mas detém financiamento tripartite conforme regras do Componente Básico da Assistência Farmacêutica, definido em ato normativo específico (BRASIL, 2013).

Os medicamentos do componente especializado preconizados para tratamento da Esclerose Múltipla pertencem, em sua maioria ao grupo 1A, sendo apenas a Azatioprina pertencente ao grupo 2, conforme **Quadro 1** (MS, 2016). Esses

medicamentos compõem a Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS (BRASIL, 2013).

Quadro 1 – Medicamentos modificadores para tratamento da esclerose múltipla segundo grupo do componente especializado (BRASIL, 2015; MS, 2016).

Medicamentos Modificadores da Doença	Grupo
Azatioprina 50 mg comprimido – oral	2
Betainterferona 1a 6.000.000 UI (22mcg) injetável– subcutânea	1a
Betainterferona 1a 6.000.000 UI (30mcg) injetável– intramuscular	1a
Betainterferona 1a 12.000.000 UI (44mcg) injetável– subcutânea	1a
Betainterferona 1b 9.600.000 UI (300mcg) injetável– subcutânea	1a
Fingolimode 0,5 mg cápsula – oral	1a
Glatirâmer 20 g injetável – subcutânea	1a
Natalizumabe 300 mg injetável – endovenoso	1a

A execução do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica envolve as etapas de solicitação, avaliação, autorização, dispensação e renovação da continuidade do tratamento (BRASIL, 2013). O paciente diagnosticado com esclerose múltipla ou responsável deve solicitar em unidade de saúde designada pelo gestor estadual o acesso a esses medicamentos.

A montagem de um processo administrativo é etapa primordial, no qual o solicitante deve apresentar os seguintes documentos: cópia do cartão nacional de saúde (CNS), do documento de identidade e do comprovante de residência, laudo para solicitação, avaliação e autorização de Medicamentos do CEAF (LME), prescrição médica e outros documentos exigidos nos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT). A solicitação é avaliada por um profissional da área da saúde, e quando adequado o procedimento deve ser autorizado para posterior dispensação (MS, 2016).

Além da terapia medicamentosa, os indivíduos diagnosticados com Esclerose Múltipla têm disponíveis no SUS outros serviços, sejam ambulatoriais ou hospitalares,

que auxiliam no tratamento da doença e na melhoria da qualidade de vida, além de propiciarem um tratamento integral incluindo a terapia de possíveis comorbidades (OLIVEIRA & PASSADOR, 2016).

Ao longo dos anos, as ações e procedimentos fornecidos pelo Sistema Único de Saúde brasileiro se dispuseram em dois blocos, sendo um relativo à atenção básica, e o outro, que contempla as ações de média e alta complexidade ambulatorial e hospitalar (BRASIL, 2007). Quando se analisa a composição do financiamento do Ministério da Saúde, a Média e Alta Complexidade concentra a maior parte dos recursos financeiros resultando na maior parcela do financiamento federal. Essa concentração do capital ocorre em virtude do uso de tecnologias de ponta e de profissionais qualificados nesse segmento (PESCUMA JUNIOR & MENDES, 2015).

1.3 Sistemas de Informação no SUS

Dentre os instrumentos necessários à gerência eficaz das organizações, a informação é um insumo de grande importância, na medida em que, é adequada para fortalecer o processo de tomada de decisões (MS, 2010). Os sistemas de informação em saúde fazem parte da estrutura organizacional do SUS e contêm dados estatístico-epidemiológicos e clínico-administrativos que contribuem para que a gestão da saúde, em qualquer nível, cumpra suas finalidades institucionais (BRASIL, 2011). Entre tais sistemas, destacam-se: o Sistema de Informações Ambulatoriais (SIA/SUS), o Sistema de Informações Hospitalares (SIH/SUS) e o Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM/SUS).

O Ministério da Saúde (MS) implantou o Sistema de Informação Hospitalar (SIH/SUS) por meio da Portaria GM/MS nº 896/1990. A Autorização de Internação Hospitalar (AIH) é o instrumento de registro utilizado por todos os gestores e prestadores de serviços SUS e apresenta como característica a proposta de pagamento por valores fixos dos procedimentos médico hospitalares onde estão inseridos os materiais que devem ser utilizados, os procedimentos que são realizados, os profissionais de saúde envolvidos e estrutura de hotelaria. Nos procedimentos

eletivos, o fluxo inicia-se com uma consulta/atendimento na rede de saúde no âmbito do SUS onde o profissional assistente emite, obrigatoriamente, o Laudo para Solicitação de AIH (MS, 2015).

O Sistema de Informação Ambulatorial (SIA) foi implantado nacionalmente em 1995, visando o registro dos atendimentos realizados no âmbito ambulatorial, por meio do Boletim de Produção Ambulatorial (BPA). Ao longo dos anos, o SIA vem sendo aprimorado para ser efetivamente um sistema que gere informações referentes ao atendimento ambulatorial e que possa subsidiar os gestores estaduais e municipais no monitoramento dos processos de planejamento, programação, regulação, avaliação e controle dos serviços de saúde (MS, 2010).

O SIA/SUS é composto pelo módulo de produção que tem como instrumentos de coleta de dados o Boletim de Produção Ambulatorial (BPA) e a Autorização de Procedimentos de Alta Complexidade/Custo (APAC) e por um módulo de programação que tem como instrumento de coleta de dados a Ficha de Programação Orçamentária (FPO). Em seu processamento, são utilizados outros bancos de dados, como é o caso do Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde (CNES) (BRASIL, 2011).

No período de 2003 a 2007, o Ministério da Saúde desenvolveu estudos visando à revisão das tabelas de procedimentos dos Sistemas de Informação Ambulatorial e Hospitalar (SIA e SIH). A estrutura de codificação dessas tabelas passou de 08 (oito) para 10 (dez) dígitos e seus procedimentos foram unificados em uma única tabela, denominada de “Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais (OPM) do SUS” (MS, 2010).

Esses sistemas, em geral, são utilizados apenas para trâmites administrativos e contábeis nos órgãos governamentais. Apesar do esforço para se criar uma identificação única de cada usuário do SUS, por meio do Cartão Nacional de Saúde, esses sistemas ainda não funcionam de forma integrada, tendo, inclusive, gestores diferentes. Dessa forma para um mesmo indivíduo, é possível encontrar múltiplos registros dentro de um mesmo sistema, ou em sistemas distintos. Cada sistema de informações abrange apenas uma dimensão específica do cuidado ou evento relativo à saúde e não permite que os indivíduos sejam facilmente rastreados em sua trajetória no SUS (CHERCHIGLIA *et al.*, 2007).

Outro sistema igualmente importante, mas que apresenta uma vertente mais epidemiológica, é o Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM/SUS), o qual pode ser utilizado para o planejamento e avaliação das ações de saúde, incluindo a construção de indicadores que permitem monitorar e comparar a evolução em saúde de uma determinada população. No entanto, os dados gerados pelo SIM ainda apresentam limitações decorrentes da subnotificação e de deficiências na emissão da declaração de óbito (SIVIERO *et al.*, 2013).

1.3 Gastos com o tratamento da Esclerose Múltipla

A Esclerose Múltipla é uma doença que se destaca pelo seu relevante impacto na qualidade de vida dos pacientes, bem como o alto custo associado ao seu tratamento. Em 2015, o Instituto QuintilesIMS publicou um Relatório que destaca diferentes aspectos do uso de medicamentos nos Estados Unidos, abrangendo especialmente os gastos globais, o custo por paciente e perspectivas para 2020. De acordo com esse relatório, o gasto com DMT para tratamento da Esclerose Múltipla representou a oitava maior despesa com medicamentos nos EUA em 2014 e 2015 (AITKEN *et al.*, 2015).

Em um estudo transversal realizado no Brasil, o gasto médio anual com o tratamento da EM foi de aproximadamente US\$ 19 mil. O uso de terapias modificadores da doença correspondeu à maioria dos gastos diretos, especialmente entre aqueles pacientes com níveis mais baixos de deficiência, representando cerca de 90% dos custos totais para pacientes com EM leves e moderadas (SILVA *et al.*, 2016).

Kolasa (2013) realizou uma revisão sistemática da literatura que objetivou medir os custos atrelados ao tratamento da Esclerose Múltipla. Foram incluídos 17 estudos, dos quais 16 eram retrospectivos baseados em questionários e 1 baseava-se em registros de pacientes. Na maioria dos estudos, o período de acompanhamento não foi superior a três meses. Despesas com medicamentos representaram em média 45,7% dos custos diretos, enquanto que 21,7% eram gastos com aparelhos

ortopédicos e adaptações necessárias devido a doença, 15,2% em cuidados hospitalares, 13,0% em atendimento ambulatorial e 4,3% em exames e procedimentos. Os estudos incluídos apresentaram custos para 14 diferentes países, sendo que o custo direto total por ano por indivíduo variou de US\$ 13.921,00 a US\$ 54.600,00, apresentando média de US\$ 41.133,00 (KOLASA, 2013).

Hawton e Green (2015) conduziram um estudo e demonstraram que os gastos com tratamento são maiores em pacientes que apresentam surtos em comparação à pacientes que não apresentaram recaída nos últimos seis meses, sendo que esse valor aumenta substancialmente quando o episódio necessita de internação hospitalar. Grande parte das avaliações de custo efetividade realizam modelagem a longo prazo, contudo utilizam dados de estudos primários em Esclerose Múltipla conduzidos por um curto período de tempo, devido à escassez de estudos realizados por um longo período de acompanhamento (GARATTINI, GHISLANDI & COSTA, 2015).

2 JUSTIFICATIVA

A Esclerose Múltipla é uma doença crônica que se destaca pelo enorme impacto na qualidade de vida em adultos, bem como pelo alto custo atrelado ao seu tratamento. No Brasil, os dados sobre a doença são escassos e inexistente um estudo de coorte nacional que avalie gastos com o tratamento da EM. No contexto de um cenário econômico de recursos escassos, evidente no setor da saúde, esse trabalho pode contribuir na determinação de prioridades de financiamento e pesquisa, ressaltando a importância da Esclerose Múltipla no cenário nacional, bem como ser utilizado em análises econômicas completas.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Analisar os gastos públicos com o tratamento medicamentoso, hospitalar e ambulatorial dos pacientes diagnosticados com Esclerose Múltipla no período de 2000 a 2015 que foram atendidos pelo Componente Especializado da Assistência Farmacêutica do Sistema Único de Saúde.

3.2 Objetivos Específicos

- I. Descrever e analisar os gastos segundo o perfil demográfico e clínico dos pacientes com esclerose múltipla incluídos no estudo.
- II. Descrever e analisar os gastos segundo as categorias: medicamentos modificadores da doença, tratamento dos episódios agudos, exames diagnóstico e de monitoramento, aparelhos ortopédicos e reabilitação, outros serviços ambulatoriais e outros serviços hospitalares.
- III. Descrever a evolução das despesas de acordo com o ano de acompanhamento (1º ano de tratamento, 2º ano de tratamento, etc).
- IV. Verificar a associação entre o gasto anual médio por paciente e as variáveis clínicas e demográficas da população do estudo.

4 MÉTODOS

4.1 Delineamento do Estudo

Estudo prospectivo não concorrente (coorte histórica) parte integrante da pesquisa intitulada “Avaliação epidemiológica, econômica e de trajetórias assistenciais de procedimentos de alto custo no SUS: utilização de base de dados centrada no paciente a partir da integração de registros dos sistemas de informação em saúde”. Em 2015, a pesquisa foi aprovada pela Comissão de ética de Pesquisas da UFMG, parecer nº 1.072.253. Os indivíduos incluídos na coorte foram acompanhados durante o período entre janeiro de 2000 a dezembro de 2015.

4.2 Seleção dos Pacientes

A população do estudo foi composta por pacientes que realizaram o tratamento para Esclerose Múltipla com medicamentos modificadores da doença fornecidos pelo Componente Especializado da Assistência Farmacêutica no Sistema Único de Saúde entre 2000 e 2015.

Foram considerados elegíveis os pacientes que:

- (i) Receberam um ou mais dos seguintes medicamentos para tratamento de Esclerose Múltipla: betainterferona 1a subcutânea (INF β -1a SC), betainterferona 1a intramuscular (INF β -1a IM), betainterferona 1b (INF β -1b SC) glatirâmer, natalizumabe, fingolimode ou azatioprina.
- (ii) Foram diagnosticados com Esclerose Múltipla (G35), de acordo com a décima revisão da classificação internacional de doenças (CID-10).
- (iii) Entraram na coorte no período de janeiro de 2000 a janeiro de 2015.

A data de entrada foi definida como o primeiro registro de faturamento da APAC relacionada aos códigos dos procedimentos descritos no critério (i). A data de saída foi definida como a maior data de registro de cobrança para cada indivíduo.

Foram excluídos do estudo:

- (i) Pacientes cujos dados apresentavam indícios de erros durante o relacionamento probabilístico determinístico
- (ii) Pacientes que não permaneceram na coorte por pelo menos um 12 de observação.

Todos os pacientes foram acompanhados até a ocorrência do óbito ou até o final do estudo (censura).

4.3 Fonte de Dados

Os pacientes que cumpriram os critérios de inclusão foram identificados e seus dados coletados em uma base nacional centrada no paciente construída a partir do método de relacionamento determinístico probabilístico, que objetivou a integração dos registros ambulatoriais (SIA/SUS), hospitalares (SIH/SUS) e de mortalidade (SIM/SUS) no Sistema Único de Saúde. O método unificou os registros de um mesmo paciente utilizando campos identificadores para o pareamento tais como (1) cadastro de pessoa física, (2) nome completo, (3) sexo, (4) data de nascimento, (5) código do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) do município de residência e (6) logradouro de residência. A integração dos sistemas e a construção de um banco de dados centrado no paciente contribuiu para a melhoria na qualidade dos dados registrados e permitiu o seguimento longitudinal da assistência ao indivíduo. Os procedimentos metodológicos adotados para o relacionamento foram os mesmos descritos em Pereira *et al.* (2017). Os valores monetários foram ajustados conforme

índice da “Paridade do Poder de Compra” (PPP) definido pelo Banco Mundial (WORLD BANK, 2017).

4.4 Análise de gastos

A análise dos gastos foi realizada na perspectiva do Sistema Único de Saúde e limitou-se aos gastos médicos diretos obtidos na base de dados construída pelo relacionamento determinístico probabilístico. O gasto anual por paciente (GAP) foi calculado somando-se os valores financeiros referentes a utilização de medicamentos, serviços ambulatoriais e hospitalares para cada ano de acompanhamento. O gasto médio anual por paciente (GMAP), determinado pela medida de tendência central do GAP, foi calculado e distribuído para cada variável de interesse.

4.4.1 Análise do perfil populacional

A descrição da população do estudo considerou a análise de dados demográficos e clínicos apresentados no tempo $t = 0$, ou seja, no início do tratamento medicamentoso para as variáveis de sexo, idade, região de residência, primeiro medicamento utilizado e período de entrada na coorte. Também foram sumarizados dados das principais comorbidades, indícios de falha no tratamento e principais causas de óbito.

Considerou-se como provável falha no tratamento a ocorrência de surto, troca de terapia medicamentosa e/ou óbito. Para definição de surto foram utilizados como marcadores a utilização de Metilprednisolona por Pulsoterapia I ou o procedimento hospitalar “Tratamento de Surto de Esclerose Múltipla”, conforme descrição na tabela unificada de procedimentos do SUS. Para identificação das comorbidades utilizou-se o método algorítmico desenvolvido por Hude Quan *et al.* (2005), que comparou a codificação desenvolvida com o índice de comorbidades de Charlson (1987) e

Elixhauser (1998) utilizando como base o CID secundário conforme a 10ª revisão da Classificação Internacional de Doenças (CID-10).

4.4.2 Análise do cenário de gastos

Os gastos foram classificados nos seguintes grupos: medicamentos modificadores da doença, tratamento dos episódios agudos (surtos), exames de diagnóstico e monitoramento, aparelhos ortopédicos e reabilitação, outros serviços ambulatoriais e outros serviços hospitalares. O gasto total e a frequência relativa foram calculados para cada categoria.

Para mensuração da evolução dos gastos segundo o ano de acompanhamento (1º ano de tratamento, 2º ano de tratamento, e assim sucessivamente), o gasto médio anual por paciente foi calculado para cada uma das categorias.

4.5 Análise Estatística

A análise descritiva dos dados foi realizada calculando a distribuição de frequências para as variáveis categóricas e medidas de variabilidade e tendência central para as variáveis contínuas. Foi realizado um modelo de regressão linear multivariada para avaliar as associações entre o gasto médio anual por paciente e as variáveis clínicas e demográficas da população. As variáveis foram incluídas no modelo utilizando o método de seleção *Backward*. A adequação do modelo foi verificada a partir de uma análise de resíduos e o nível de significância adotado foi de 5%.

Foi realizada uma análise adicional considerando que existem dois tipos de pacientes no sistema único de saúde: (i) o usuário do SUS que acessa vários serviços oferecidos os quais incluem medicamentos, procedimentos ambulatoriais e hospitalares, e (ii) o paciente que utiliza o SUS apenas para obter medicamentos constantes no componente especializado e realiza o restante do tratamento no

sistema de saúde suplementar. A construção desse segundo modelo objetivou realizar uma análise de sensibilidade. Todas as análises foram realizadas utilizando R Program 3.4.0 e RStudio 1.0.143.

5 RESULTADOS

Foram identificados e incluídos no estudo 28.401 pacientes que utilizavam pelo menos um dos DMTs para tratamento da Esclerose Múltipla no período de 2000 a 2015. Destes, não foram considerados elegíveis 95 (0,33%) pacientes cujos dados indicavam erro durante o método de relacionamento determinístico-probabilístico e 5.224 pacientes que não permaneceram na coorte por pelo menos doze meses. Ao final, foram analisados dados de 23.082 pacientes (**Figura 2**).

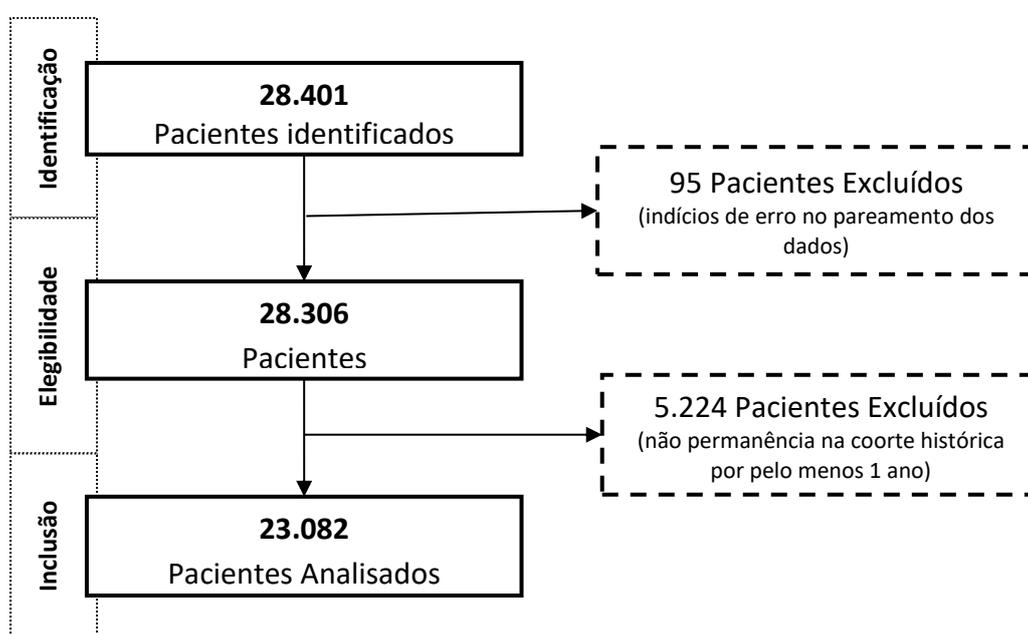


Figura 2 – Fluxograma mostrando as inclusões e exclusões de pacientes da coorte histórica.

A maioria dos pacientes incluídos no estudo eram do sexo feminino (73,3%), residiam na região sudeste (58,9%), apresentavam idade média de 36,8 (\pm 12,2) anos e iniciaram o tratamento utilizando uma das betainterferonas (78,9%). O primeiro DMT prescrito foi descontinuado e a medicação alterada em 9.835 pacientes (42,6%). Quando avaliados as comorbidades e óbitos, foi verificado que 5.088 (22,0%) pacientes apresentam a história de pelo menos uma comorbidade durante o período do estudo, na qual outras doenças neurológicas, paralisia e artrite reumatoide são as mais frequentes. Foram registrados 1.135 (4,9 %) óbitos e a principal causa declarada foi a própria doença (38,6%). O gasto total com medicamentos, serviços ambulatoriais

e hospitalares nos dezesseis anos da coorte foi de \$ 2.308.393.465,60, enquanto que o gasto médio anual por paciente foi de \$ 13.544,40 (\pm 4.607,05). A distribuição do GMAP segundo as variáveis clínicas e demográficas da população pode ser observada na **Tabela 1**.

Tabela 1 - Gasto médio anual por paciente (GMAP) com internações hospitalares, ambulatoriais e medicamentos do componente especializado distribuídos de acordo com as variáveis clínicas e demográficas da população.

Variáveis		N (%)	GMAP (\$, SD)
Coorte		23082 (100,00)	13.544,40 (\pm 4.607,05)
Sexo	Feminino	16919 (73,30)	13.537,81 (\pm 4.590,97)
	Masculino	6163 (26,70)	13.561,23 (\pm 4.664,22)
Idade, anos	0 – 17	833 (3,61)	12.295,33 (\pm 4.001,04)
	18 – 25	3359 (14,55)	13.270,51 (\pm 4.449,04)
	26 – 35	6988 (30,27)	13.346,65 (\pm 4.573,04)
	36 – 45	6216 (26,93)	14.273,69 (\pm 4.836,83)
	46 – 55	4163 (18,04)	13.478,47 (\pm 4.806,85)
	56 – 65	1280 (5,55)	12.322,51 (\pm 4.319,04)
	Maiores de 65	243 (1,05)	12.103,21 (\pm 4.366,05)
Região de residência	Sudeste	13605 (58,94)	13.834,53 (\pm 4.985,88)
	Sul	4458 (19,31)	12.644,44 (\pm 4.376,67)
	Nordeste	2644 (11,45)	12.727,25 (\pm 4.636,75)
	Centro Oeste	2025 (8,77)	13.964,30 (\pm 4.688,50)
	Norte	350 (1,52)	11.233,12 (\pm 4.363,80)
Primeiro DMT prescrito	INF β -1a SC (Rebif [®])	7881 (34,14)	16.913,10 (\pm 6.799,14)
	INF β -1a IM (Avonex [®])	5450 (23,61)	11.522,19 (\pm 4.489,08)
	INF β -1b SC (Betaferon [®])	4886 (21,17)	12.661,66 (\pm 4.251,33)
	Glatiramer (Copaxone [®])	3953 (17,13)	9.659,48 (\pm 3.772,44)
	Azatioprina	672 (2,91)	4.822,24 (\pm 2.652,35)
	Natalizumabe (Tysabri [®])	144 (0,62)	8.668,26 (\pm 4.651,24)
	Associações de DMT	96 (0,42)	10.909,2 (\pm 5.090,78)
Período de entrada na coorte	2000 a 2003	4611 (19,98)	18.239,78 (\pm 7.959,18)
	2004 a 2007	5039 (21,83)	14.943,18 (\pm 7.411,10)
	2008 a 2011	8070 (34,96)	11.528,00 (\pm 5.574,57)
	2011 a 2015	5362 (23,23)	8.324,58 (\pm 3.268,17)
Eventos	Censura	11888 (51,50)	12.810,40 (\pm 4.218,30)
	Falha no tratamento, global	11194 (48,50)	14.098,78 (\pm 5.099,70)
	Falha no tratamento por surto	2171 (9,41)	12.664,85 (\pm 5.684,52)
	Falha no tratamento por troca	9835 (42,60)	14.215,30 (\pm 5.133,79)
	Falha no tratamento por óbito	1135 (4,92)	13.800,46 (\pm 5.837,92)

	Variáveis	N (%)	GMAP (\$, SD)
CID-10 Óbito	Esclerose múltipla (G35)	438 (38,59)	10.475,94 (± 6.316,14)
	Infarto agudo do miocárdio (I219)	37 (3,26)	15.299,95 (± 4.984,23)
	Outros transtornos do trato urinário (N390)	26 (2,29)	14.993,01 (± 6.573,97)
	Outras septicemias (A419)	25 (2,20)	12.344,86 (± 5.435,85)
	Pneumonia não especificada (J189)	24 (2,11)	19.197,85 (± 6.675,30)
	Outras Causas	585 (51,54)	12.923,32 (± 4.309,42)
Comorbidades	Outras Desordens Neurológicas	1959 (28,04)	11.680,16 (± 5.532,18)
	Paralisia	1312 (18,77)	12.166,62 (± 5.564,66)
	Artrite Reumatoide	912 (13,05)	12.412,63 (± 6.516,65)
	Doença Hepática	543 (7,77)	16.164,83 (± 5.823,15)
	Insuficiência Renal	461 (6,60)	16.897,48 (± 7.955,72)
	Neoplasia sem metástase	343 (4,90)	11.802,91 (± 5.642,63)
	Psicose	321 (4,59)	14.142,52 (± 5.216,06)
	Depressão	122 (1,75)	12.029,42 (± 4.999,55)
	Outros	1357 (19,42)	13.379,96 (± 6.949,39)

O gasto com DMT representou 99% do gasto total, e a maioria dos pacientes (56,1%) acessou o SUS apenas para obter medicamentos do componente especializado. A dispensação de medicamentos modificadores da doença foi o procedimento mais frequente, representando 69% do total de registros.

INFβ-1a SC foi o medicamento mais utilizado, uma vez que foi prescrito para 10.312 (44,7%) pacientes, sendo que 7.881 (34,1%) iniciaram o tratamento com este DMT e 2.431 (10,5%) pacientes passaram a utilizar o .INFβ-1a SC ao longo da coorte, após alterações no tratamento inicial com outros DMT. As outras duas betainterferonas, INFβ-1a IM e INFβ-1b SC, foram utilizadas respectivamente por 7.905 (34,2%) e 6.566 (28,4%) pacientes durante os dezesseis anos, e em conjunto com a INFβ-1a SC, representaram os medicamentos mais prescritos. Glatirâmer foi segundo medicamento mais utilizado (35,2%, n=8.124), seguido de Natalizumabe (8,2%, n=1.894), Azatioprina (7,7%, n=1.794) e Fingolimode (2,8%, n=635).

Foram avaliados os demais serviços ambulatoriais e hospitalares, os exames de diagnóstico e de monitoramento apresentaram maior frequência relativa (47%), apesar do gasto com estes procedimentos representar apenas 14% do gasto total.

Ressonância magnética foi o exame mais utilizado na coorte, aparecendo em 47,5% dos registros nessa categoria (**Figura 3**).

Ao analisar as demais categorias, foi verificado que a fisioterapia (52,9%) é o serviço com maior frequência relativa em “aparelhos ortopédicos e reabilitação”, assim como a utilização de anti-epiléticos (11,5%), consultas clínicas (9,2%) e relaxantes musculares periféricos (8,5%) na categoria “outros serviços ambulatoriais”. Em “outros serviços hospitalares”, tratamento clínico hospitalar (50,9%) e cirurgias (30,0%) foram os serviços mais frequentes.

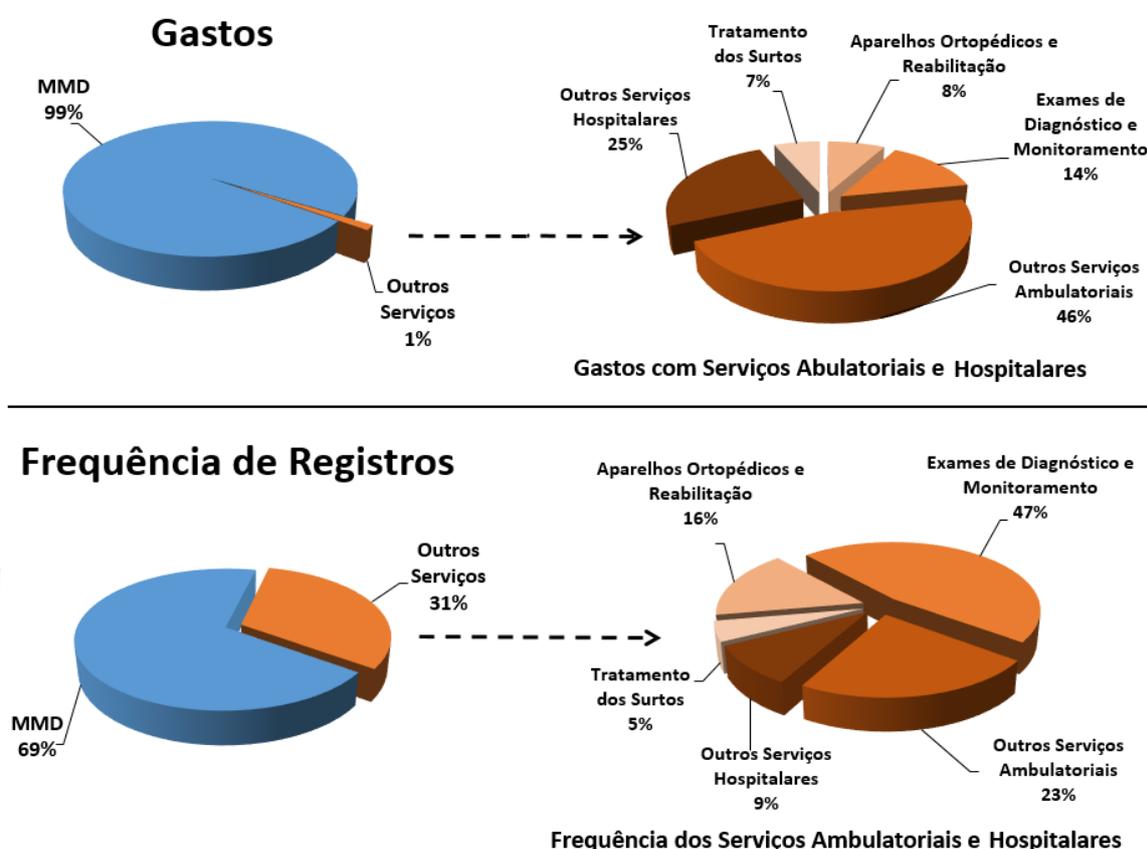


Figura 3 – Gasto Total e Frequência Relativa de medicamentos modificadores da doença e outros serviços na coorte.

Ao analisar a evolução dos gastos segundo o tempo e acompanhamento na coorte (**Figura 4**), foi verificado uma redução do gasto médio anual por paciente com medicamentos modificadores da doença ao longo dos anos, assim como para outros serviços ambulatoriais. Em contrapartida, os gastos com tratamento dos episódios

agudos apresentaram aumento, principalmente após o 8º ano. As despesas com outros serviços hospitalares foram as que mais sofreram aumento ao longo dos anos de acompanhamento. Os gastos com exames de diagnóstico e monitoramento, bem como com aparelhos ortopédicos e de reabilitação se mostraram estáveis durante o período.

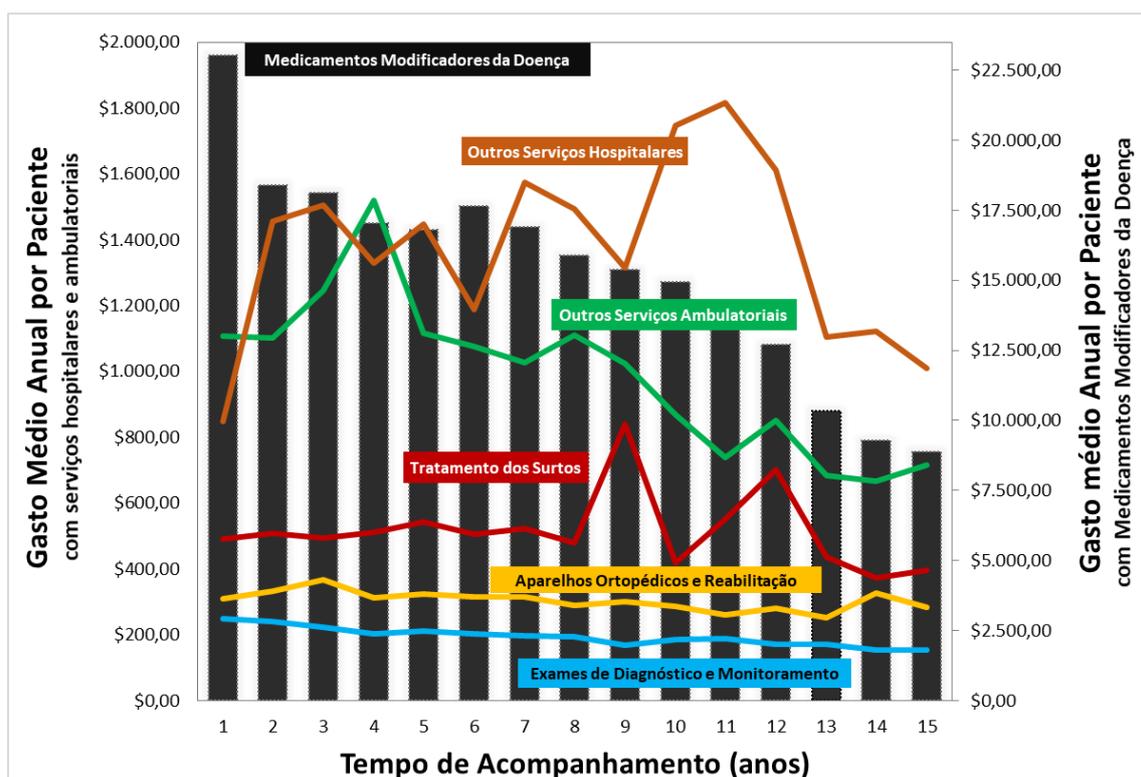


Figura 4 – Gasto médio anual por paciente e tempo de acompanhamento em anos, ajustado pelo índice PPP do Banco Mundial.

No melhor modelo ajustado ($p < 0.001$), aproximadamente 40% ($R^2 = 0.414$) da variabilidade do gasto médio anual por paciente pode ser explicado pela região de residência do paciente; assim como pelo primeiro medicamento prescrito na coorte; ano de início do tratamento; registro de comorbidade durante o período de acompanhamento; tempo de tratamento, presença de algum evento (morte, surto e/ou troca do medicamento) e se o paciente é um usuário não-exclusivo de medicamentos, ou seja, se ele acessa o SUS para utilizar outros procedimentos além da dispensação de medicamentos do componente especializado.. Os resultados do modelo estão descritos na **Tabela 2**.

Tabela 2 – Modelo de regressão linear múltipla do gasto médio anual por pacientes com Esclerose Múltipla, 2000 a 2015*.

Variáveis Preditivas	B	Erro Padrão	Intervalo de Confiança	Valor de p
Intercepto	1304988,85	26487,31	1253071,91 / 1356905,80	< 0,001
Sul	1154,97	325,08	517,80 / 1792,14	< 0,001
Nordeste	1111,26	332,51	459,52 / 1763,00	0,001
Sudeste	2113,80	316,87	1492,72 / 2734,87	< 0,001
Centro-Oeste	2484,60	338,38	1821,35 / 3147,85	< 0,001
Betainterferona 1a subcutânea (Rebif®)	3424,85	105,48	3218,10 / 3631,59	< 0,001
Betainterferona 1b subcutânea (Betaferon® or Extavia®)	-1265,80	116,53	-1494,21 / -1037,39	< 0,001
Glatirâmer (Copaxone®)	-1911,12	121,26	-2148,79 / -1673,45	< 0,001
Natalizumabe (Tysabri®)	1360,16	489,80	400,12 / 2320,20	0,005
Azatioprina	-11171,99	241,61	-11645,56 / -10698,42	< 0,001
Outras combinações de DMT	109,67	599,54	-1065,46 / 1284,80	0,855
Usuário não exclusivo de medicamentos	-1776,16	85,82	-1944,36 / -1607,95	< 0,001
Ano de início do tratamento	-642,68	13,16	-668,47 / -616,89	< 0,001
Tempo de tratamento	225,71	15,07	196,16 / 255,26	< 0,001
Registro de comorbidade	-1114,99	103,50	-1317,85 / -912,13	< 0,001
Falha no tratamento por surto	-185,88	221,64	-620,32 / 248,56	0,402
Falha no tratamento por troca do DMT	-1461,22	89,17	-1635,99 / -1286,44	< 0,001
Falha no tratamento por óbito	1272,28	272,69	737,79 / 1806,76	< 0,001
Falha no tratamento por surto e troca do DMT	-1361,59	185,25	-1724,69 / -998,49	< 0,001
Falha no tratamento por surto e óbito	3332,47	633,88	2090,02 / 4574,92	< 0,001
Falha no tratamento por troca do DMT e óbito	-1483,43	304,06	-2079,41 / -887,45	< 0,001
Falha no tratamento por surto, troca do DMT e óbito	-46,95	513,00	-1052,47 / 958,56	0,927

* 309 (1,3 %) outliers foram excluídos do modelo após análise de resíduos.

Utilizar betainterferona 1a subcutânea e natalizumabe no início do tratamento aumentou o gasto médio anual por paciente quando comparado aos pacientes que utilizaram a betainterferona intramuscular. Enquanto que, utilizar INF β -1b SC, glatirâmer ou azatioprina reduziu o gasto comparado ao uso da INF β -1a IM, considerando as demais variáveis constantes. O aumento no gasto médio anual por paciente é inversamente proporcional ao ano de início do tratamento, mas diretamente proporcional ao tempo de tratamento.

Quando analisadas as possíveis falhas de tratamento, a presença de algum evento, em geral, reduzir o GMAP, exceto para os pacientes que chegaram ao óbito ($p < 0,001$) e os que apresentaram registro de pelo menos um surto seguido de óbito durante o período de acompanhamento ($p < 0,001$). Aparentemente a “troca do DMT” acarreta em uma redução no gasto médio anual por paciente, visto que a presença desse evento apresentou um impacto negativo para os pacientes que trocaram a medicação, em comparação àqueles que não trocaram.

Pacientes da região sul, nordeste, sudeste e centro-oeste apresentaram GMAP maior em comparação aos pacientes da região norte. Os residentes do centro-oeste e do sudeste ($p < 0,001$) contribuíram mais para este aumento do que aqueles que vivem nas outras regiões, mantidas as demais variáveis constantes.

Na análise de sensibilidade, a qual considerou apenas os pacientes usuários não exclusivos de medicamentos, ou seja, que utilizam o sistema único de saúde para outros serviços ambulatoriais e hospitalares e não somente a dispensação de medicamentos do componente especializado, o melhor modelo ajustado ($p < 0,001$) demonstrou que 39% ($R^2 = 0,3909$) da variabilidade do gasto médio anual por paciente pode ser explicado pelas mesmas variáveis preditivas utilizadas no primeiro modelo. Os resultados da análise de sensibilidade constam na **Tabela 3**.

Tabela 3 – Análise de sensibilidade do modelo de regressão linear múltipla de pacientes usuários não exclusivos de medicamentos, 2000 a 2015.

Variáveis Preditivas	B	Erro Padrão	Intervalo de Confiança	Valor de p
Intercepto	418308,91	40095,05	339714,58 / 496903,25	< 0,001
Sul	1140,54	456,98	244,77 / 2036,31	0,013
Nordeste	1172,09	469,29	252,18 / 2092,00	0,013
Sudeste	2207,01	444,56	1335,57 / 3078,44	< 0,001
Centro-Oeste	2533,99	476,36	1600,22 / 3467,76	< 0,001
Betainterferona 1a subcutânea (Rebif®)	3339,06	168,06	3009,62 / 3668,50	< 0,001
Betainterferona 1b subcutânea (Betaferon® or Extavia®)	-1271,27	177,93	-1620,06 / -922,49	< 0,001
Glatirâmer (Copaxone®)	-1818,78	194,16	-2199,37 / -1438,19	< 0,001
Natalizumabe (Tysabri®)	1323,96	712,59	-72,86 / 2720,79	0,063
Azatioprina	-10752,26	327,20	-11393,64 / -10110,88	< 0,001
Outras combinações de DMT	431,51	862,06	-1258,30 / 2121,32	0,617
Ano de início do tratamento	-203,30	19,92	-242,34 / -164,27	< 0,001
Tempo de tratamento	662,99	22,32	619,23 / 706,75	< 0,001
Registro de comorbidade	-963,50	123,29	-1205,18 / -721,83	< 0,001
Falha no tratamento por surto	325,99	252,01	-168,00 / 819,97	0,196
Falha no tratamento por troca do DMT	-1206,93	142,43	-1486,12 / -927,75	< 0,001
Falha no tratamento por óbito	2374,36	367,85	1653,31 / 3095,41	< 0,001
Falha no tratamento por surto e troca do DMT	-1107,08	210,63	-1519,97 / -694,20	< 0,001
Falha no tratamento por surto e óbito	5436,56	686,84	4090,21 / 6782,91	< 0,001
Falha no tratamento por troca do DMT e óbito	-559,85	406,86	-1357,39 / 237,68	0,169
Falha no tratamento por surto, troca do DMT e óbito	2032,09	551,43	951,19 / 3113,00	< 0,001

Os resultados na análise de sensibilidade são similares ao modelo original para quase todas as variáveis (DMT, região de residência, ano de início de tratamento, tempo de tratamento e registro de comorbidades), variando apenas a dimensão do valor do coeficiente beta. Contudo, é importante ressaltar que quando analisados os eventos que apontam indícios de falha de tratamento, é possível verificar que, ao contrário do primeiro modelo, a presença de algum evento, em geral, aumentou o gasto médio anual, exceto para aqueles pacientes que trocaram a medicação ao menos uma vez ($p < 0.001$).

6 DISCUSSÃO

Os resultados encontrados na análise do perfil populacional estão condizentes com a etiologia e epidemiologia da doença. Já se é conhecido que a Esclerose Múltipla acomete mais mulheres com idade entre 20 e 50 anos, apresentando pico por volta dos 30 anos (MSIF, 2013). Quando avaliamos a utilização de medicamentos, é notável que quase oitenta por cento dos pacientes iniciaram o tratamento com uma das betainterferonas, resultado este condizente com o protocolo clínico e diretrizes terapêuticas (PCDT) da Esclerose Múltipla. Até 2017, estas em conjunto ao glatirâmer, eram as únicas DMT fornecidas pelo SUS para tratamento de primeira linha da EM.

Natalizumabe foi incluído em 2010 e fingolimode em 2014, para tratamento de 2° e 3° linha respectivamente (BRASIL, 2001; BRASIL, 2010; BRASIL, 2015). Moccia *et al.* (2017) realizaram uma coorte de 10 anos na Itália e demonstraram que INF β -1a SC foi o medicamento mais prescrito (32,1%), seguido de INF β -1a IM (19,7%) e INF β -1b SC (16,6%%). Este mesmo estudo também observou que 53,4% dos pacientes descontinuaram o tratamento e alteraram o medicamento (MOCCIA, 2017), resultado semelhante aos 42,6% encontrados na nossa coorte.

Ao longo dos últimos anos, os pesquisadores destacaram a alta prevalência de comorbidade na população diagnosticada com Esclerose Múltipla. Estudos apontam a associação entre EM e as seguintes comorbidades: epilepsia, câncer, doenças cardiorrespiratórias, ansiedade e depressão, psicose, outras doenças autoimunes e transtorno bipolar (MARRIE *et al.*, 2015). Segundo Tseng *et al.* (2016), estudos epidemiológicos anteriores já demonstraram a associação entre a artrite reumatoide e a esclerose múltipla, os quais parecem estar relacionados pela presença de auto anticorpos imunológicos e fundos genéticos comuns. Esse grupo de pesquisa conduziu um estudo de coorte a partir da análise do Banco de Dados Nacional de Pesquisa de Seguro de Saúde em Taiwan, e demonstraram um aumento da incidência de artrite reumatoide em pacientes com EM, quando comparado ao grupo controle. Houve uma correlação positiva entre o diagnóstico de artrite reumatoide em pacientes previamente diagnosticados com EM. A força desta associação permaneceu

estatisticamente significativa após o ajuste para o sexo, idade e histórico de tabagismo (razão de risco: 1,78, 95% de intervalo de confiança = 1,24-2,56, $p = 0,002$).

Os gastos com o tratamento de pacientes diagnosticados com Esclerose Múltipla são influenciados por fatores clínicos e demográficos. Quando se trata de análises econômicas, o gasto médio anual por paciente pode variar segundo o local de realização do estudo, a política de saúde do país e tipo de metodologia empregada. Apesar disso, vários estudos apresentam valores semelhantes aos registrados nessa coorte (\$ 13.544), como os resultados encontrados por Prescott *et al.* (2007) e Silva *et al.* (2016): \$ 12,879 e \$ 19,012,32, respectivamente.

Quando analisamos os resultados da regressão linear múltipla, em relação à região de residência, os gastos mais elevados estavam associados a estados mais desenvolvidos, onde há maior número de profissionais qualificados e melhor estrutura organizacional, resultando em maior disponibilidade de médicos, hospitais, ambulatórios e recursos financeiros. Essas regiões são as mais ricas e apresentam o melhor Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) no Brasil (PNUD, IPEA & FJP; 2017). Enquanto que a maior despesa relacionada com o uso de INF β -1a SC ou natalizumabe no início do tratamento tem relação direta com o valor de compra e financiamento destes medicamentos. INF β -1a SC apresenta valor unitário mais alto (preço de aquisição do governo) em nosso banco de dados e, conseqüentemente, a troca de qualquer outro medicamento na coorte leva a uma diminuição no custo relativo.

Kolbet *et al.* (2006) também demonstraram que a utilização de DMT é o serviço que representa a maior parcela dos gastos diretos com o tratamento da esclerose múltipla, seguido de consultas médicas e fisioterapia (KOLBET *et al.*, 2006). Esse fato pode ser explicado pelo alto custo desses medicamentos, bem como, em especial no SUS, a alta proporção de pacientes que acessam o sistema de saúde apenas para a obtenção do medicamento, utilizando a saúde suplementar para o acompanhamento da doença e outras necessidades médicas. No entanto, medicamentos de alto custo não estão incluídos nesta modalidade de assistência à saúde, por exemplo, nenhum DMT é fornecido por planos privados de saúde, daí a alta proporção de pacientes que acessam SUS apenas para ter direito a esses medicamentos.

No primeiro modelo de regressão, com todos os pacientes da coorte, a presença de qualquer evento, em geral, reduziu o gasto médio anual por paciente, enquanto na análise de sensibilidade, a ocorrência de qualquer evento aumentou GMAP, indicando que, de fato, quanto mais complicações o paciente apresentar, maior o gasto com os mesmos no SUS. É importante ressaltar que no primeiro modelo, os pacientes que utilizam apenas o medicamento no SUS dificultam a visualização da influência dos eventos no GMAP, uma vez que o valor dos DMT é muito superior aos dos demais procedimentos. Quando eliminamos essa população na análise de sensibilidade, essa interferência foi minimizada.

Recentemente, tem muito se discutido acerca da incorporação de medicamentos para pacientes com EM no SUS, principalmente após a restrição do uso da INF β -1a IM, incorporação da teriflunomida para a primeira linha de tratamento e aprovação do uso do fingolimode após falha terapêutica com betainterferona e glatirâmer (BRASIL, 2016; BRASIL, 2017). Os modelos de análise de gastos, assim como os construídos neste trabalho, podem contribuir para uma previsão mais precisa das despesas futuras ajudando os sistemas de saúde a se adaptarem as recentes mudanças.

7 LIMITAÇÕES

Uma das limitações desse estudo está relacionada a coleta de dados, uma vez que, as análises foram realizadas a partir de dados coletados retrospectivamente de uma base integrada de registros administrativos extraídos de sistemas desenvolvidos pelo SUS. É importante considerar a possibilidade de dados incorretos causados por erros na alimentação ou na existência de sub-registros que podem culminar na sub ou superestimação das análises realizadas. Também cabe observar que os sistemas utilizados, SIA e SIH, têm o propósito de registrar a produção, cobrança e pagamento de procedimentos e, portanto, apresentam lacunas de informação quanto a características clínicas da doença, tais como valores da escala EDSS, curso clínico e razões que motivaram as trocas de medicamentos. Essas imitações são comuns a todos as bases de dados de sistemas administrativos.

Na tentativa de minimizar possíveis inconsistências, após a coleta dos dados, foi realizada uma inspeção amostral com posterior limpeza e padronização, constituindo etapas importantes para garantir a qualidade dos dados coletados. Conseqüentemente, acreditamos que nossas descobertas são robustas.

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

No sistema de saúde público do Brasil, os medicamentos modificadores da doença compreendem quase todos os gastos diretos totais do tratamento da esclerose múltipla. Em todo o mundo, novas tecnologias de saúde estão sendo disponibilizadas para o tratamento da EM, as quais são geralmente mais caras do que os tratamentos existentes, impondo um desafio aos orçamentos destinado à saúde. Como resultado, destaca-se a importância de estudos de avaliação de gastos que podem ser utilizadas em análises futuras de custo-efetividade entre as tecnologias emergentes e as já consolidadas no mercado. O modelo de regressão proposto neste trabalho pode ajudar nesse processo e chama atenção para a necessidade de avaliar o desempenho real dos DMT nos sistemas públicos de saúde. Com base nesses resultados é possível tomar decisões de investimento ou desinvestimento, bem como fomentar futuras negociações de preços.

9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AITKEN, M *et al.* **Medicines Use and Spending in the U.S.:** A Review of 2015 and Outlook to 2020. [s.i.]: Ims Institute For Healthcare Informatics, 2015.

ANNIBALI, V. *et al.* IFN- β and multiple sclerosis: From etiology to therapy and back. **Cytokine & Growth Factor Reviews**, v. 26, n. 2, p.221-228, 2015

BEECHAM, A. H.*et al.* Analysis of immune-related loci identifies 48 new susceptibility variants for multiple sclerosis. **Nature Genetics**, v. 45, n. 11, p.1353-1360, 2013.

BRASIL. **Lei nº 8080, de 19 de setembro de 1990.** Dispõe sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e o funcionamento dos serviços correspondentes e dá outras providências. Brasília,1990.

BRASIL. **Portaria nº 97, de 22 de março de 2001.** Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Esclerose Múltipla. Brasília: Diário Oficial da União, 23 de março de 2001. v.58-E p. 114

BRASIL, Conselho Nacional de Secretários de Saúde (Org.). **Assistência de Média e Alta Complexidade no SUS.** Brasília: Conass, 2007. 248 p.

BRASIL. **Portaria nº 493, de 23 de setembro de 2010.** Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Esclerose Múltipla. Brasília: Diário Oficial da União, 24 de setembro de 2010. v. I, p. 153.

BRASIL, Conselho Nacional de Secretários de Saúde (Org.). **Assistência de Média e Alta Complexidade no SUS.** Coleção para entender a gestão do SUS 2011.Brasília: Conass, 2011. 224 p.

BRASIL. Portaria nº 1554, de 30 de julho de 2013. **Dispõe Sobre As Regras de Financiamento e Execução do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica no âmbito do Sistema Único de Saúde (sus).** Brasília, 2013.

BRASIL. **Portaria nº 391, de 5 de maio de 2015.** Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Esclerose Múltipla. Brasília: Diário Oficial da União, 6 de maio de 2015. v. I, p. 40.

BRASIL. **Portaria nº 27, de 06 de julho de 2016.** Torna pública a decisão de restrição de uso da betainterferona intramuscular 1A 6.000.000 UI (30 mcg) no tratamento da esclerose múltipla do subtipo Remitente Recorrente no SUS, conforme adequação do Protocolo do Ministério da Saúde, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS: Diário Oficial da União, 8 de julho de 2016. v. I, p. 35

BRASIL. **Portaria nº 19, de 19 de abril de 2017.** Torna pública a decisão de incorporar a teriflunomida para o tratamento da esclerose múltipla remitente recorrente, no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS: Diário Oficial da União, 24 de abril de 2017. v. I, p. 57

BRASIL. **Portaria nº 14, de 13 de março de 2017.** Torna pública a decisão de incorporar o fingolimode no tratamento da esclerose múltipla remitente recorrente após falha terapêutica com betainterferona ou glatirâmer, conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS: Diário Oficial da União, 14 de março de 2017. v. I, p. 53

CALABRESI, P. Diagnosis and management of multiple sclerosis. **Am Fam Physician**, v. 10, n. 70, p.1935-1944, 2004.

CHARLSON, Mary E. *et al.* A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. **J Chronic Dis.**, v. 40, n. 5, p.373-383, 1986.

CHERCHIGLIA, M. L. *et al.* A construção da base de dados nacional em Terapia Renal Substitutiva (TRS) centrada no indivíduo: aplicação do método de *linkage* determinístico-probabilístico. **Rev. Bras. Estud. Popul.**, v. 24, n. 1, p.163-167, 2007.

CIEM, Centro de Investigação em Esclerose Múltipla de Minas Gerais. **Tratamento.** Disponível em: <<http://www.ciem.com.br/tratamento-da-esclerose-multipla>>. Acesso em 03 de maio de 2016.

ELIXHAUSER, Anne *et al.* Comorbidity Measures for Use with Administrative Data. **Medical Care**, v. 36, n. 1, p.8-27, 1998.

FILIPPINI, G. *et al.* Immunomodulators and immunosuppressants for multiple sclerosis: a network meta-analysis. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v 6, p. 157, 2013.

GARATTINI, L.; GHISLANDI, F.; COSTA, M. R. Cost-Effectiveness Modeling in Multiple Sclerosis: Playing Around with Non-Healthcare Costs? **Pharmacoeconomics**, v. 33, n. 12, p.1241-1244, 2015.

HAUSER, S. L.; GOODIN, D. S. Esclerose Múltipla e Outras Doenças Desmielinizantes. In: BRAUNWALD, E.*et al.* **Medicina Interna de Harisson**. 18. ed. Porto Alegre: Artmed Editora, 2013. p. 3395-3409.

HAWTON, A. J.; GREEN, C. Multiple sclerosis: relapses, resource use, and costs. **The European Journal of Health Economics**, p.1-10, 2015.

HERSH, C. M.; FOX, R. J. **Multiple Sclerosis**. 2014. Disponível em: <http://www.clevelandclinicmeded.com/medicalpubs/diseasemanagement/neurology/multiple_sclerosis/>. Acesso em: 07 de maio de 2016.

HURWITZ, B. The diagnosis of multiple sclerosis and the clinical subtypes. **Ann Indian Acad Neurol**, v. 12, n. 4, p.226-230, 2009.

QUAN, H. *et al.* Coding algorithms for defining comorbidities in ICD-9-CM and ICD-10 administrative data. **Medical Care**, v. 43, n. 11, p.1130-1139, 2005.

IBGE. **Projeção da população do Brasil e das Unidades da Federação**. Disponível em: <<http://www.ibge.gov.br/apps/populacao/projecao/>>. Acesso em: 29 de maio de 2017.

KAKALACHEVA, K., LÜNEMANN, J. D. Environmental triggers of multiple sclerosis. **Febs Letters**, v. 585, n. 23, p.3724-3729, 2011.

KOLASA, K. How much is the cost of multiple sclerosis--systematic literature review. **PrzeeglEpidemiol.**, v. 1, n. 67, p.75-85, 2013.

KOBELT, G. *et al.* Costs and quality of life in multiple sclerosis: A cross-sectional study in the United States. **Neurology**, [s.l.], v. 66, n. 11, p.1696-1702, 12 jun. 2006.

KURTZKE, J.F. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: An expanded disability status scale (EDSS). **Neurology**, v. 33, p. 1444-1452, 1983.

IMSGC *et al.* Risk Alleles for Multiple Sclerosis Identified by a Genomewide Study. **New England Journal of Medicine**, v. 357, n. 9, p.851-862, 2007.

LUBLIN, F. D., REINGOLD, S. C. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. **Neurology**, v. 4, p 907-911, 1996.

LUBLIN, F. D. *et al.* Defining the clinical course of multiple sclerosis: The 2013 revisions. **Neurology**, v. 83, n. 3, p.278-286, 2014.

MACHADO, S. *et al.* Recomendações esclerose múltipla. São Paulo: **Omnifarma**, 2012. 112 p.

MARRIE, Ruth Ann *et al.* A systematic review of the incidence and prevalence of comorbidity in multiple sclerosis: Overview. **Multiple Sclerosis Journal**, [s.l.], v. 21, n. 3, p.263-281, 26 jan. 2015

MCDONALD, W. I.*et al.* Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the Diagnosis of Multiple Sclerosis. **Ann Neurol**, v. 50, p.121-127, 2001.

MILO, R; KAHANA, E. Multiple sclerosis: Geoeidemiology, genetics and the environment. **AutoimmunityReviews**, v. 9, n. 5, p.387-394, 2010.

MOCCIA, Marcello *et al.* Healthcare Costs for Treating Relapsing Multiple Sclerosis and the Risk of Progression: A Retrospective Italian Cohort Study from 2001 to 2015. **Plos One**, [s.l.], v. 12, n. 1, p.169-489, 5 jan. 2017

MSIF, Federação Internacional de Esclerose Múltipla. Atlas da EM 2013: Mapeamento da Esclerose Múltipla no Mundo. Londres: Summers **Editorial & Design**, 28 p, 2013.

MS, Ministério da Saúde. **Sistema de Informação Ambulatorial**: Manual Técnico Operacional. Brasília: Ministério da Saúde, 2010. 69 p.

MS, Ministério da Saúde. **Sistema de Informação Hospitalar**: Manual Técnico Operacional do Sistema. Brasília: Ministério da Saúde, 2015. 87 p.

MS, Ministério da Saúde. **Componente Especializado da Assistência Farmacêutica**. Disponível em: <<http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/secretarias/sctie/daf/ceaf>>. Acesso em: 15 maio 2016.

MS, Ministério da Saúde. **Teriflunomida para primeira linha de tratamento da esclerose múltipla remitente recorrente**. Brasília: Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, 2017. 45 p.

MSS, Multiple Sclerosis Society. **Treatments in the pipeline**. Disponível em: <<https://www.mssociety.org.uk/ms-research/treatments-in-the-pipeline>>. Acesso em: 26 de abril de 2016.

NETTER, F. H; ROYDEN, J. (Ed.). Esclerose Múltipla e Outros Transtornos Autoimunes do sistema Nervoso Central. In: NETTER, H. *et al.* **Coleção Netter de Ilustrações Médicas: Sistema Nervoso - Cérebro - Parte I**. 2. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2014. Cap. 10. p. 247-272.

NMSS, National Multiple Sclerosis Society. **Treating MS - Medications**. Disponível em: <<http://www.nationalmssociety.org/Treating-MS/Medications>>. Acesso em: 03 de maio de 2016.

OLIVAL, G. S. *et al.* Multiple sclerosis and herpes virus interaction. **Arq. Neuro-psiquiatria**, v. 71, n. 9, p.727-730, 2013.

OLIVEIRA, E. M. L.; SOUZA, N. A. Esclerose Múltipla. **Neurociências**, São Paulo, v. 3, n. 6, p.114-118, 1998.

OLIVEIRA, Lilian Ribeiro de; PASSADOR, Claudia Souza. The Brazilian Unified National Health System: Proposal of a Cost-effectiveness Evaluation Model. **Bar - Brazilian Administration Review**, [s.l.], v. 13, n. 2, p.40-120, 2016.

PEREIRA, A. G. *et al.* Prevalence of multiple sclerosis in Brazil: A systematic review. **Multiple Sclerosis And Related Disorders**.v. 4, n. 6, p.572-579, nov. 2015.

PEREIRA, Ramon *et al.* Unified health database creation: 125 million brazilian cohort from information systems of hospital, outpatient, births, notifications and mortalities. **International Journal For Population Data Science**, [s.l.], v. 1, n. 1, p.1-225, 18 abr. 2017

PESCUMA JUNIOR, A.; MENDES, A. O Fundo Nacional de Saúde e a prioridade da Média e Alta Complexidade. **Argumentum**, v. 7, n. 2, p.161-177, 2015.

PNUD, Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento; IPEA, Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada; FJP, Fundação João Pinheiro. **Atlas de desenvolvimento humano no Brasil**. Acesso em 20 de julho de 2017. Disponível em: <<http://www.atlasbrasil.org.br/2013/pt/ranking>>

POLMAN, C. H. *et al.* Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 Revisions to the McDonald criteria. **Annals of Neurology**, v. 58, n. 6, p.840-846, 2005

POLMAN, C. H. *et al.* Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria. **Annals of Neurology**, v. 69, n. 2, p.292-302, 2011

POSER C. M. *et al.* New diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines for research protocols. **Ann Neurol**, v. 13, p. 227–231, 1983.

PRESCOTT, Jeff D. *et al.* Descriptive Analysis of the Direct Medical Costs of Multiple Sclerosis in 2004 Using Administrative Claims in a Large Nationwide Database. **Journal Of Managed Care Pharmacy**, [s.l.], v. 13, n. 1, p.44-52, jan. 2007.

SCHUMACHER, G. A. *et al.* Problems of Experimental Trials of Therapy in Multiple Sclerosis: Report by the Panel on the Evaluation of Experimental Trials of Therapy in Multiple Sclerosis. **Annals Of The New York Academy Of Sciences**, v. 122, n. 1, p.552-568, 1965

SEGAL, B. M., STÜVE, O. Primary progressive multiple sclerosis - why we are failing. **The Lancet**, v. 387, n. 10023, p.1032-1034, 2016.

SILVA, N. L. *et al.* Cost analysis of multiple sclerosis in Brazil: a cross-sectional multicenter study. **Bmc Health Services Research**, v. 16, n. 1, p.102-124, 24 2016.

SIVIERO, P. *et al.* Indicador de subnotificação de óbitos no Sistema de Informação de Mortalidade no Brasil obtido de pacientes que morreram por doença renal crônica terminal: mensuração baseada nas Autorizações de Procedimentos de Alta Complexidade de 2000 a 2004. **Cad. saúde colet.**, v. 21, n. 1, p. 92-95, mar. 2013.

SLOKA, J., STEFANELLI, M. The mechanism of action of methylprednisolone in the treatment of multiple sclerosis. **Multiple Sclerosis**, v. 11, n. 4, p.425-432, 1 ago. 2005.

TABANSKY, I.*et al.* Advancing drug delivery systems for the treatment of multiple sclerosis. **Immunol Res**, p.1-12, 2015

TSENG, Chia-chun *et al.* Increased incidence of rheumatoid arthritis in multiple sclerosis. **Medicine**, [s.l.], v. 95, n. 26, p.39-99, jun. 2016.

WORLD BANK. **International Comparison Program database**. Disponível em: <<http://data.worldbank.org/indicator/PA.NUS.PPP?end=2016&locations=BR&start=2000>>. Acesso em: 20 jul. 2017.

APENDICE

Original Article / Manuscript

The long-term costs for treating Multiple Sclerosis in a 16-year retrospective cohort study in Brazil

Abstract

Background

Multiple Sclerosis is a disease that appreciably impacts on the quality of life of patients and is associated with high expenditure. Thus, we objective to analyze public spending with the disease to guide stakeholders in future investment and disinvestment decisions. Multiple sclerosis is a chronic multifactorial disease, characterized by inflammation, demyelination and gliosis. The Brazilian public health system provides pharmacological treatment; hospital and outpatient care for multiple sclerosis that are recorded in national information systems. The construction of a patient-centered registry for longitudinal follow-up contributes to the quality improvement of the recorded data in the long term.

Methods and Findings

We retrospectively analyzed the public Brazilian spending with Multiple Sclerosis between 2000 and 2015 using the patient-centered registry obtained through deterministic-probabilistic record linkage of the Outpatient Information System, Hospital Information System and Mortality Information System. Descriptive data analysis and multiple linear regression model was performed to evaluate the associations between the mean annual cost per patient and the clinical and demographic variables. The suitability of the model was verified from a residue analysis and the level of significance adopted was 5%. 28,401 patients were identified and 23,082 patients had analyzed. The majority of the patients were female (73.3%), lived in the southeast region (58.9%), had a mean age of 36.8 (\pm 12.2) years and

started treatment using one of the interferons beta (78.9%). The total spending in the sixteen years of the follow-up was US \$ 2,308,393,465.60, and the mean annual expenditure per patient was US \$ 13,544.40 (\pm 4,607.05). In the best fitter model ($p < 0.001$), about 41% of the variability of the mean annual cost per patient was explained by the region of residence; medication used (intention to treat); if the patient was a non-exclusive user of medicines, i.e., used SUS for other procedures other than high-cost drug dispensing; year of treatment start; and presence of events (death. relapse. change of treatment and/or comorbidity).

Conclusions

In the public health system of Brazil, disease modifying therapies represent almost all of the total direct costs of multiple sclerosis treatment. All around the world, new and emerging health technologies to treat of MS impose a challenge to health budgets, highlighting the need for cost-effectiveness studies comparing these technologies to those already available. Our regression model of costs may help in this process, and calls attention to the need to access the real world performance of DTM available in SUS to disinvestment and price reduction.

Introduction

Multiple sclerosis (MS) is a chronic multifactorial disease, characterized by inflammation, demyelination and gliosis, mainly in the white matter of the Central Nervous System. In most cases, the disease is manifested by neurologic acute symptoms that can be severe or seem so trivial that the patient may not seek medical care for months or years, usually followed by period of relieve or absence of symptoms; hence, the relapse-remitting characteristic. Spasticity, optic neuritis, diplopia, paresis or paresthesia of limbs, dysfunctions of coordination and balance, myelitis, sphincter and cognitive-behavioral dysfunctions, alone or in combination, are the main symptoms [1]. It was estimated that in Brazil the average prevalence of the disease is 8.69 / 100,000 inhabitants [2]. Most cases occur in young adults between 20 and 50 years of age, being more frequent in whites and twice as common among women [3].

In general, the diagnosis of MS is based on the occurrence of two or more symptomatic episodes that should last more than 24 hours each and with different symptoms, separated by at least one month [1,4]. Radiological and laboratory exams, including magnetic resonance imaging, cerebrospinal fluid analysis and visual evoked potentials, which together contribute to the clinical evidence, are essential for the diagnosis of MS[5-7].

In Brazil, since the enactment of the Federal Constitution of 1988, the right to health is universal. Thus, the Brazilian public health system, Sistema Único de Saúde - SUS, provides pharmacological treatment; hospital and outpatient care for each Brazilian citizen [8], including multiple sclerosis patients. In addition to the services offered by the SUS, patients can also choose to contract with private health plans (supplementary health) [9]. The pharmacological options, in SUS, comprise disease modifying therapies (DMT), usually high cost drugs including the beta interferons as well as methylprednisolone for the treatment of relapses; as well as medicines for symptomatic relief [1].

In Brazil until 2010, DMT consisted of glatiramer acetate, interferon beta 1a and 1b and azathioprine. In the following years, natalizumab and fingolimod were added as treatment options [7,10,11]. DMT dispensing in SUS is conditioned on compliance to the Clinical Guideline of Ministry of Health, which is updated by the National Commission for Technology Incorporation in SUS, CONITEC. This makes it easier to track patient level information for these patients. As a result, dispensing information regarding DMT and outpatient procedures, such as treatment for relapses and physiotherapy, are routinely recorded in the SUS Outpatient Information System. Hospital procedures, such as treatment for relapses and complications are recorded in the SUS Hospital Information System. The integration of these databases, and the Mortality Information System, allows the construction of a robust patient-centered registry for long term longitudinal follow-up of these patients [12].

MS is a disease that stands out for its appreciable impact on quality of life, as well as the high cost associated with its treatment [13]. Kolasa (2013) carried out a systematic review of the literature that aimed to measure the costs of Multiple Sclerosis treatment. Seventeen studies from 14 countries were included, of which 16 were retrospective studies based on questionnaires and one was based on patient records. In most studies, the follow-up period

did not exceed three months. The total direct cost per year per individual ranged from US \$ 13,921 to US \$ 54,600, presenting an average of US \$ 41,133. Expenses with medicines accounted for 45.7% of direct costs, while 21.7% were spent on orthopedic appliances and adaptation measures, 15.2% in hospital care, 13.0% in outpatient care and 4.3% in exams [14].

In a cross-sectional study conducted in Brazil, the total mean annual cost was US \$ 19,012. The cost of DMTs contributed the majority of direct expenditure, especially among those patients with lower levels of disability, accounting for approximately 90% of the total costs for mild and moderate MS patients [13]. Hawton and Green demonstrated that treatment expenditures are higher in patients who have outbreaks compared to patients who have not relapsed in the last six months, and expenditure increased substantially when relapses required hospital admission [15]. Most published cost effectiveness evaluations of the treatments for MS use long-term modeling; however, they use data from primary studies in conducted for a short period only because of the paucity of studies performed over a long follow-up period [16].

In Brazil, despite ongoing constraints and the high cost of DMTs, the long-term spending on patients with MS within SUS is unknown. In 2015, The QuintilesIMS Institute published a Report that highlight different aspects of the use of medicines in the United States (US), specially spanning overall spending and patient cost exposure. According to a recent report from QuintilesIMS Institute, the spend on DMTs for MS represented the eighth largest drug spending in US in 2014/2015 [17], endorsing the need to analyse these costs in Brazil for future policy analysis. Consequently, we believe it is mandatory to analyze SUS spending in patients with MS in Brazil to guide stakeholders in future investment and disinvestment decisions. We also hope our results will be useful to aid future cost-effectiveness analysis of multiple sclerosis.

Methods

Study Design and Population

We retrospectively analyzed the spending with MS between 2000 and 2015 using the patient-centered registry obtained through deterministic-probabilistic record linkage of the Outpatient Information System, Hospital Information System and Mortality Information Systems in SUS. The methodological procedures adopted for the relationship were the same ones described by Pereira *et al.* [18]. The monetary values were adjusted according to the purchasing power parity index (PPP) of the World Bank [19].

Patients were included if they were diagnosed with Multiple Sclerosis (G35) according to the tenth revision of the international classification of diseases (ICD-10) and started DMT between January 2000 and January 2015. During this period, the following DMT drugs were available through SUS: three presentations of interferon beta (β INF), two subcutaneous (SC) and one intramuscular (IM); glatiramer; natalizumab; fingolimod and azathioprine. We excluded from the study individuals whose data showed signs of errors during deterministic-probabilistic record linkage and patients who did not remain in the cohort for at least one year of observation. All patients were followed until the death or until December 2015 (right censoring).

Costs Analysis

The cost analysis took the perspective of the Brazilian Ministry of Health and was limited to the direct medical costs contained within the registry information systems. Costs were classified in the following groups: DMT, treatment of relapses, diagnostic and monitoring exams, orthopedic appliances and rehabilitation, other outpatient services and other hospital services. The total cost and the relative frequency were calculated for each category. To describe the evolution of expenditures according to the year of follow-up (1st year of treatment, 2nd year of treatment, and so on), the average annual cost per patient was calculated for each of the groups.

The total annual cost per patient was calculated by adding the amount spent on high-cost drugs, outpatient and hospital services for each follow-up year. The mean annual cost per patient, determined by the central tendency measure of the individual annualized costs, was calculated for each variable of interest. These were gender, age, region of residence, and the medicines used for multiple sclerosis at the start of treatment and calendar period in which the patient entered the registry. We also summarized data on the main comorbidities, and occurrence of relapses, change of drug during the follow-up period and cause of death. Relapse was defined by the occurrence of methylprednisolone dispensing and/or pulse steroid therapy and/or hospital relapse treatment. For the identification of comorbidities, we used the algorithm developed by Hude Quan *et al.* (2005) [20].

Statistical Analysis

Descriptive data analysis was performed calculating the frequency distribution for categorical variables and measures of central tendency and variability for continuous variables. A multiple linear regression model was performed to evaluate the associations between the mean annual cost per patient and the clinical and demographic variables. The suitability of the model was verified from a residue analysis and the level of significance adopted was 5%. We performed an additional analysis considering that there are two types of patients in the SUS: (i) the user of the public health system who accesses various services offered which include outpatient and hospital procedures, and (ii) the patient who uses SUS only to get high-cost drugs and perform the remainder of the treatment through their private health plans. The second multiple regression model was constructed from the data of the first group (i) and aimed to perform a sensitivity analysis. All analyzes was performed using R Program 3.4.0 and RStudio 1.0.143. This research was approved by the Research and Ethics Committee of the Universidade Federal de Minas Gerais (nº 1.072.253).

Results

We identified 28,401 patients within the dispensing registry who had at least one of the DMTs for the treatment in the period 2000 to 2015. Of these, we excluded 95 (0.33%) patients whose

data indicated an error during the deterministic-probabilistic record linkage and 5,224 patients who did not remain in the cohort for at least one year. At the end, 23,082 patients were analyzed (Figure 1).

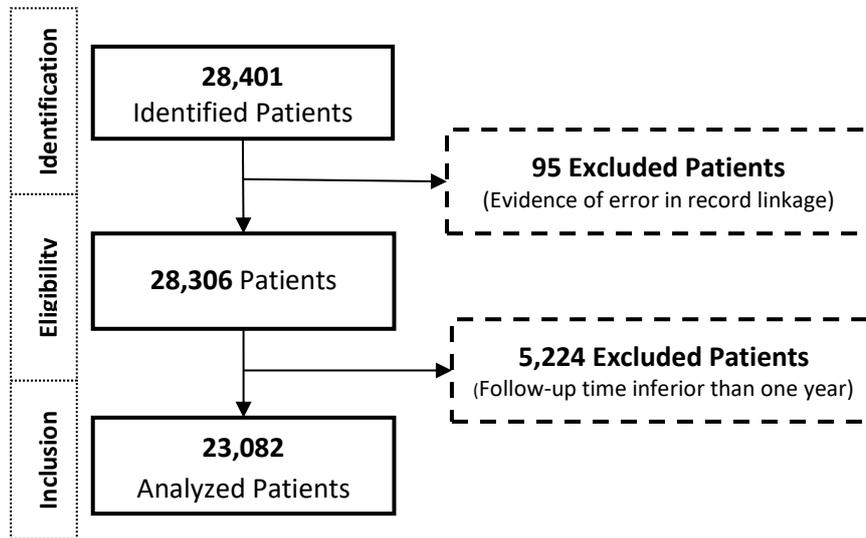


Fig 1 – Patient disposition flow diagram. Patient disposition flow diagram showing patients included and excluded from the study cohort.

The majority of the patients included in the study were female (73.3%), lived in the southeast region (58.9%), had a mean age of 36.8 (\pm 12.2) years and started treatment using one of the beta interferons (78.9%). The first prescribed DMT was discontinued and changed in 9,835 patients (42.6%). When we analyzed the comorbidities and deaths, we verified that 5,088 (22.0 %) patients had a history of one or more comorbidities during the study period, in which other neurological diseases, paralysis and rheumatoid arthritis were the most frequent. We found that 1,135 (4.9 %) deaths were recorded and the main declared cause was the disease itself (38.59). The total spending on drugs, outpatient and hospital services in the sixteen years of the follow-up was US \$ 2,308,393,465.60, and the mean annual expenditure per patient was US \$ 13,544.40 (\pm 4,607.05). The annual cost per patient with high-cost drugs, hospital and outpatient services, distributed according to the clinical and demographic variables of the population are reported in table 1.

Table 1 - Mean annual cost per patient according to clinical and demographic variables, DMT drug at study entry and sequence of events for the 23,082 MS patients. Brazil: 2000-2015.

Variables		N (%)	Mean annual cost per patient (US \$, SD)
Cohort		23082 (100.00)	13.544.40 (± 4.607.05)
Gender	Female	16919 (73.30)	13,537.81 (± 4,590.97)
	Male	6163 (26.70)	13,561.23 (± 4,664.22)
Age	0 – 17	833 (3.61)	12,295.33 (± 4,001.04)
	18 – 25	3359 (14.55)	13,270.51 (± 4,449.04)
	26 – 35	6988 (30.27)	13,346.65 (± 4,573.04)
	36 – 45	6216 (26.93)	14,273.69 (± 4,836.83)
	46 – 55	4163 (18.04)	13,478.47 (± 4,806.85)
	56 – 65	1280 (5.55)	12,322.51 (± 4,319.04)
	> 65	243 (1.05)	12,103.21 (± 4,366.05)
Geographic region	Southeast	13605 (58.94)	13,834.53 (± 4,985.88)
	South	4458 (19.31)	12,644.44 (± 4,376.67)
	Northeast	2644 (11.45)	12,727.25 (± 4,636.75)
	Midwest	2025 (8.77)	13,964.30 (± 4,688.50)
	North	350 (1.52)	11,233.12 (± 4,363.80)
DMT (at start of treatment)	Subcutaneous interferon beta 1 ^a (Rebif™)	7881 (34.14)	16,913.10 (± 6,799.14)
	Intramuscular interferon beta 1 ^a (Avonex™)	5450 (23.61)	11,522.19 (± 4,489.08)
	Subcutaneous interferon beta 1 (Betaferon™ or Glatiramer (Copaxone™)	4886 (21.17)	12,661.66 (± 4,251.33)
	Azathioprine	3953 (17.13)	9,659.48 (± 3,772.44)
	Natalizumab (Tysabri™)	672 (2.91)	4,822.24 (± 2,652.35)
	Natalizumab (Tysabri™)	144 (0.62)	8,668.26 (± 4,651.24)
	Other DMT Combinations	96 (0.42)	10,909.20 (± 5,090.78)
Period of study entry	2000 a 2003	4611 (19.98)	18,239.78 (± 7,959.18)
	2004 a 2007	5039 (21.83)	14,943.18 (± 7,411.10)
	2008 a 2011	8070 (34.96)	11,528.00 (± 5,574.57)
	2012 a 2015	5362 (23.23)	8,324.58 (± 3,268.17)
Events	Censorship	11888 (51.50)	12,810.40 (± 4,218.30)
	Treatment failure (global)	11194 (48.50)	14,098.78 (± 5,099.70)
	Treatment failure (relapses)	2171 (9.41)	12,664.85 (± 5,684.52)
	Treatment failure (switched the medication)	9835 (42.60)	14,215.30 (± 5,133.79)
	Treatment failure (death)	1135 (4.92)	13,800.46 (± 5,837.92)
Cause of Death (ICD-10)	Multiple Sclerosis (G35)	438 (38.59)	10,475.94 (± 6,316.14)
	Acute myocardial infarction (I219)	37 (3.26)	15,299.95 (± 4,984.23)
	Other disorders of the urinary tract (N390)	26 (2.29)	14,993.01 (± 6,573.97)
	Other septicemia (A419)	25 (2.20)	12,344.86 (± 5,435.85)
	Pneumonia unspecified (J189)	24 (2.11)	19,197.85 (± 6,675.30)
	Other Causes	585 (51.54)	12,923.32 (± 4,309.42)
Comorbidity	Paralysis	1312 (18.77)	12,166.62 (± 5,564.66)
	Rheumatoid arthritis/collagen vascular diseases	912 (13.05)	12,412.63 (± 6,516.65)
	Liver disease	543 (7.77)	16,164.83 (± 5,823.15)
	Renal failure	461 (6.60)	16,897.48 (± 7,955.72)
	Psychoses	321 (4.59)	14,142.52 (± 5,216.06)
	Depression	122 (1.75)	12,029.42 (± 4,999.55)
	Other neurological disorders	1959 (28.04)	11,680.16 (± 5,532.18)
	Others Comorbidities	1357 (19.42)	13,379.96 (± 6,949.39)

The cost of DMTs accounted for 99% of the total cost, and most patients (56.1%) used SUS only to have access to high-cost drugs. DMT dispensing accounted for 69% of all procedures captured in the registry. Diagnostic examinations and monitoring were the services most frequently used (47%), although spending on these procedures represented only 14% of the total cost. Magnetic resonance imaging was the most common examination, representing the higher relative frequency in this category (45.5%) (Fig 2).

When we analyzed the other categories, we verified that physiotherapy (52.9%) was the service with the highest relative frequency in "orthopedic appliances and rehabilitation", as was the case with the use of antiepileptic drugs (11.5%), clinical consultations (9.2%) and use of peripheral muscular relaxants (8.5%) in the category "other outpatient services". In "other hospital services", clinical hospital care (50.9%) and surgeries (30.0%) were the most frequent services.

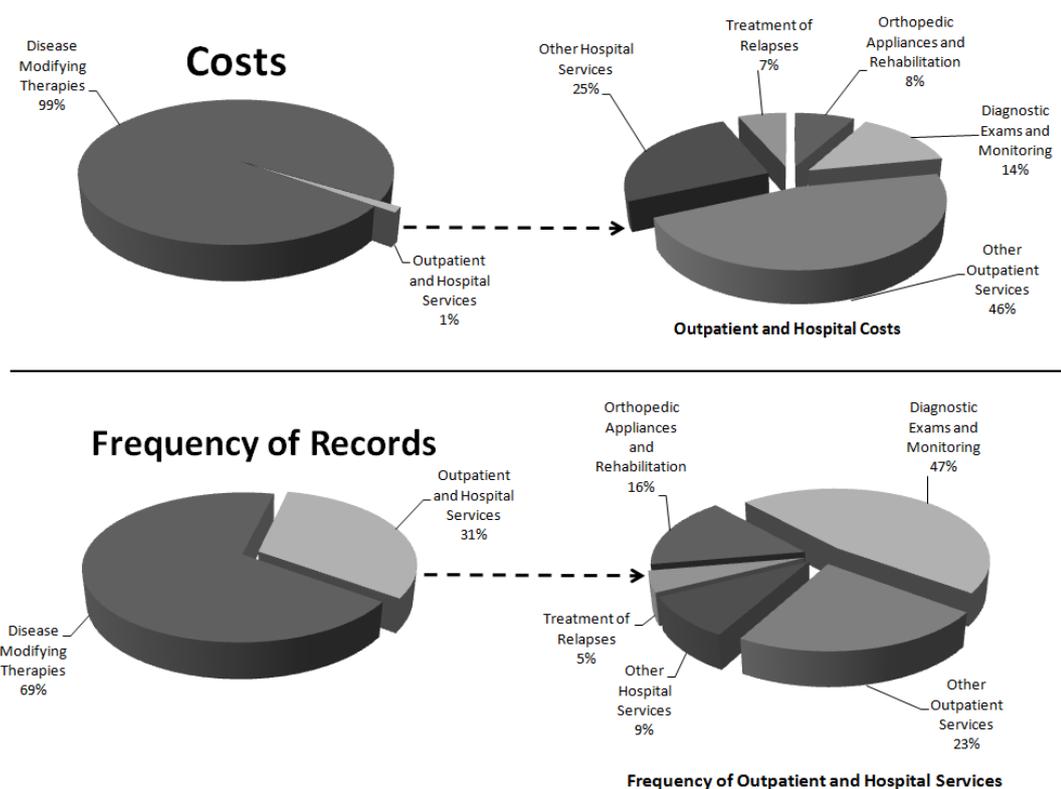


Fig 2 – Total cost and relative frequency of services in MS cohort.

During the follow-up years, there was a decrease in the mean annual cost per patient with DMTs. In contrast, spending on hospital services and the treatment of relapses showed a growth trend over the years (Fig 3).

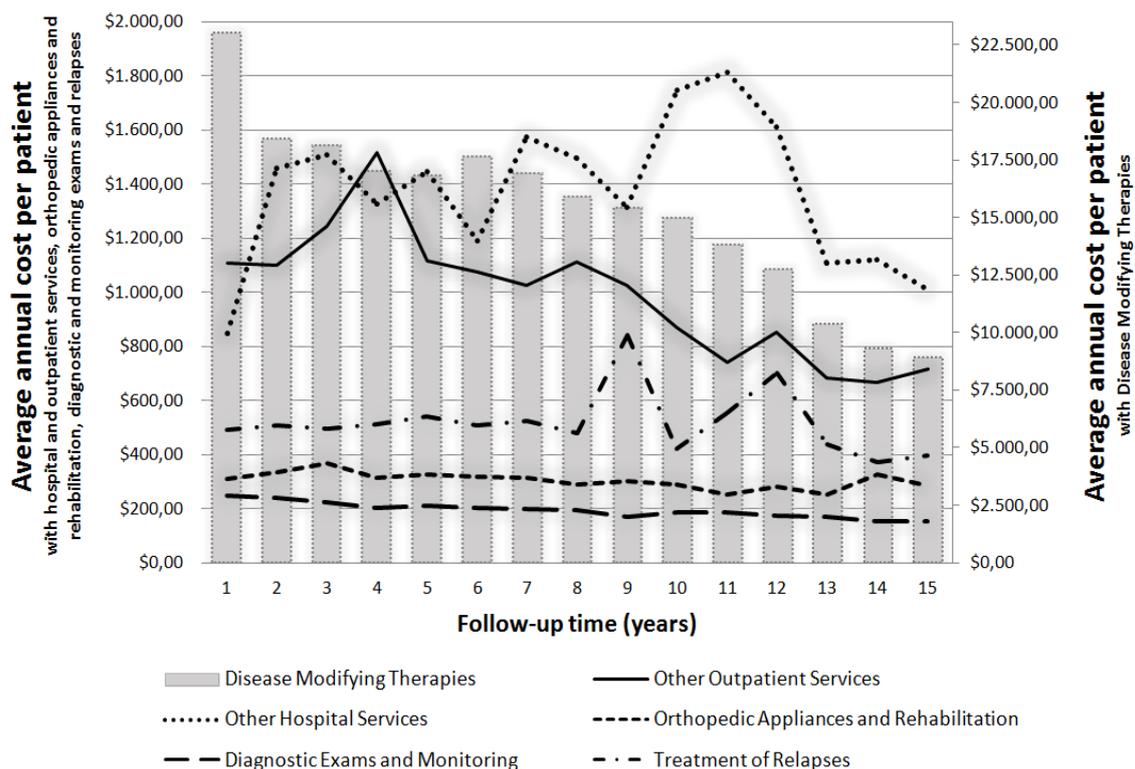


Fig 3 – Average annual cost per patient and follow-up time, adjusted by PPP index.

In the best fit model ($p < 0.001$), approximately 40% ($R^2 = 0.414$) of the variability of the mean annual cost per patient was explained by the region of residence; medication used (intention to treat); if the patient was a non-exclusive user of medicines, i.e., used SUS for other procedures beyond high-cost drugs dispensed; year of the start of treatment; and presence of events (death, relapse, change of treatment and/or comorbidity) (Table 2).

Table 2 – Multiple linear regression model with multiple sclerosis patients included in the cohort, 2000 to 2015, Brazil*.

Predictive variables	B	Standard Error	Confidence interval	p value
Intercept	1304988.85	26487.31	1253071.91 / 1356905.80	< 0.001
South	1154.97	325.08	517.80 / 1792.14	< 0.001
Northeast	1111.26	332.51	459.52 / 1763.00	0.001
Southeast	2113.80	316.87	1492.72 / 2734.87	< 0.001
Midwest	2484.60	338.38	1821.35 / 3147.85	< 0.001
Intramuscular interferon beta 1a (Rebif™)	3424.85	105.48	3218.10 / 3631.59	< 0.001
Subcutaneous interferon beta 1b (Betaferon™ or Extavia™)	-1265.80	116.53	-1494.21 / -1037.39	< 0.001
Glatiramer (Copaxone™)	-1911.12	121.26	-2148.79 / -1673.45	< 0.001
Natalizumab (Tysabri™)	1360.16	489.80	400.12 / 2320.20	0.005
Azathioprine	-11171.99	241.61	-11645.56 / -10698.42	< 0.001
Other DMT Combinations	109.67	599.54	-1065.46 / 1284.80	0.855
Non-exclusive user of medicines	-1776.16	85.82	-1944.36 / -1607.95	< 0.001
Year of treatment start	-642.68	13.16	-668.47 / -616.89	< 0.001
Treatment time	225.71	15.07	196.16 / 255.26	< 0.001
Registry of comorbidity	-1114.99	103.50	-1317.85 / -912.13	< 0.001
Treatment failure by relapse	-185.88	221.64	-620.32 / 248.56	0.402
Treatment failure by switched medication	-1461.22	89.17	-1635.99 / -1286.44	< 0.001
Treatment failure by death	1272.28	272.69	737.79 / 1806.76	< 0.001
Treatment failure by relapse and switched medication	-1361.59	185.25	-1724.69 / -998.49	< 0.001
Treatment failure by relapse and death	3332.47	633.88	2090.02 / 4574.92	< 0.001
Treatment failure by switched medication and death	-1483.43	304.06	-2079.41 / -887.45	< 0.001
Treatment failure by relapse, switched medication and death	-46.95	513.00	-1052.47 / 958.56	0.927

* 309 (1,3 %) outliers were excluded from the model after residue analysis

Using SC β INF-1a and natalizumab at the start of treatment increased the mean annual cost per patient compared to patients using IM β INF-1a. Having used SC β INF-1b, glatiramer or azathioprine, reduced the cost compared to the use of IM β INF-1a, with the other variables constant. The increase in the mean annual cost per patient was inversely proportional to the year of start of treatment, but directly proportional to the time of treatment.

When analyzing treatment failures, in general the presence of any event reduced mean annual expenditure, when compared to patients who did not experience an event, except for patients who died ($p < 0.001$) and had at least one relapse and died during the follow-up ($p = 0.001$), considering the other variables as constant. Whenever “switched medication” happened, there was a reduction in the annual mean cost per patient, since the patients who presented those events in comparison to the others, had a proportionally negative impact on the cost.

Patients living in the south, northeast, southeast and midwest regions of Brazil had an average annual cost per patient higher than the patients in the northern region of Brazil. Patients in the midwest region ($p < 0.001$) contributed most to this increase in comparison to others. Patients who used hospital and outpatient services, in addition to high-cost medicines, had lower annual costs per patient than patients who accessed SUS only to obtain drug treatment ($p < 0.001$). In the sensitivity analysis, focusing on patients that used SUS for more than just medication access, the best fit model ($p < 0.001$) showed that about 39% ($R^2 = 0.3909$) of the variability of the mean annual cost per patient was explained by the same predictive variables of the first model (Table 3).

Table 3 – Sentitivity analysis of multiple linear regression model with non-exclusive user of medicines. 2000 to 2015.

Predictive variables	B	Standard Error	Confidence interval	p value
Intercept	418308.91	40095.05	339714.58 / 496903.25	< 0.001
South	1140.54	456.98	244.77 / 2036.31	0.013
Northeast	1172.09	469.29	252.18 / 2092.00	0.013
Southeast	2207.01	444.56	1335.57 / 3078.44	< 0.001
Midwest	2533.99	476.36	1600.22 / 3467.76	< 0.001
Intramuscular interfeon beta 1a (Rebif™)	3339.06	168.06	3009.62 / 3668.50	< 0.001
Subcuaneous interfeon beta 1b (Betaferon™ or Extavia™)	-1271.27	177.93	-1620.06 / -922.49	< 0.001
Glatiramer (Copaxone™)	-1818.78	194.16	-2199.37 / -1438.19	< 0.001
Natalizumab (Tysabri™)	1323.96	712.59	-72.86 / 2720.79	0.063
Azathioprine	-10752.26	327.20	-11393.64 / -10110.88	< 0.001
Other DMT Combinations	431.51	862.06	-1258.30 / 2121.32	0.617
Year of treatment start	-203.30	19.92	-242.34 / -164.27	< 0.001
Treatment time	662.99	22.32	619.23 / 706.75	< 0.001
Registry of comorbidity	-963.50	123.29	-1205.18 / -721.83	< 0.001
Treatment failure by relapse	325.99	252.01	-168.00 / 819.97	0.196
Treatment failure by switched medication	-1206.93	142.43	-1486.12 / -927.75	< 0.001
Treatment failure by death	2374.36	367.85	1653.31 / 3095.41	< 0.001
Treatment failure by relapse and switched medication	-1107.08	210.63	-1519.97 / -694.20	< 0.001
Treatment failure by relapse and death	5436.56	686.84	4090.21 / 6782.91	< 0.001
Treatment failure by switched medication and death	-559.85	406.86	-1357.39 / 237.68	0.169
Treatment failure by relapse. switched medication and death	2032.09	551.43	951.19 / 3113.00	< 0.001

The results in the analysis with the restricted group were very similar to the original model for almost all variables (DMT, region of residence, year of treatment start, treatment time and registry of comorbidities), changing only the value of the beta coefficient. However, when analyzing the events that may indicate some failure of the treatment, we verified that unlike the first model, in general the occurrence of any event increased the mean annual expenditure, except for patients who switched medication at least once ($p < 0.001$). Treatment failure by relapse ($p = 0.196$), or by medication switching and death ($p = 0.169$), were not significant compared to censorship.

Discussion

The costs of treating patients diagnosed with multiple sclerosis were influenced by clinical and demographic factors. When we analyze the mean annual cost per patient, the value varies according to the region, health policy and type of methodology employed. Several studies presented similar values to those recorded in our cohort (US \$ 13,544), such as the results found by Prescott et al (US \$ 12,879) and Silva *et al* (US \$ 19,012.32) [13,21].

Almost eighty percent of the patients started treatment with one of the beta interferons, which is in accordance with the Brazilian clinical protocol funded within SUS. Until 2017 these drugs and glatiramer were the only ones provided by the Brazilian public health in the first line of treatment of multiple sclerosis [7,11,12]. This was also observed by Moccia *et al.* that showed SC β INF-1a was the most prescribed drug in the 10-year Italian cohort (32.1%), followed by IM β INF-1a (19.7%) and SC β INF-1b (16.6% %). This same study also observed that 53.4% of the patients discontinued the treatment and switched medication, which was similar to our findings (42.6%) [23].

Studies have also shown that DMTs represent the greater proportion of direct costs within the treatment of multiple sclerosis, followed by medical consultations and physiotherapy, the latter the most frequent procedure [22]. The high proportion of costs for drug treatment can

be explained by the high cost of these medicines and the fact that a high proportion of patients did not use SUS for MS follow-up and any other medical needs.

When analyzing the results of multiple linear regression, the greatest expense associated that the use of SC INF β -1a or natalizumab at the start of treatment has a direct relationship with the high cost of these medicines to the Brazilian Ministry of Health. SC INF β -1a has the highest unit value (government acquisition price) in our database, and consequently the exchange for any other drug in the cohort leads to a decrease in the relative cost. Regarding the region of residence, higher costs were associated with more developed states where there is a greater number of qualified professionals and better organizational structure, resulting in higher availability of doctors, hospitals, outpatient clinics and financial resources. These regions are the richest and present the best Human Development Index (HDI) in Brazil [24].

In Brazil, all citizens are covered by SUS, however they can purchase individual or work class health plans for outpatient and hospital care [9]. Usually high-cost drugs are not included in this modality of health assistance, for instance, no DMT is provided by private health plans, hence the high proportion of patients accessing SUS only to have access to these medicines in this cohort, having no record of relapse treatment or other medical assistance in SUS Information Systems. In the first regression model, with all patients in the cohort, the presence of any event reduced the mean annual cost per patient, while in the sensitivity analysis with patients accessing SUS for more than DMT, the occurrence of any event increased the annual mean cost per patient, indicating that, in fact, the more complicated the patient, the higher the overall cost of treatment.

Recently, there have been debates about medicine incorporation for patients with MS within SUS [25-27]. First-generation DMTs IFN β and glatiramer acetate were incorporate in SUS in 2001 as the first line of treatment; natalizumab was incorporated in 2010 as second line and fingolimod was incorporated in 2014 as third line treatment [7,10,11]. However, a recent decision has the disinvestment in IM INF-1a SUS, due to its proven inferiority compared to other pharmaceutical interferon presentations [25]. In 2017, teriflunomide was incorporated as first line option for treatment of remitting-relapse multiple sclerosis after recommendation of CONITEC [26]. Following this, fingolimode was also approved for second line of treatment

[27]. Hopefully, spending analyses such as ours contributes to more accurate prediction of future expenditures and helps adapt to these recent changes. We will be monitoring this in the future.

One of the limitations of this study is related to the fact that the information systems used to compose the registry under study are for administrative purposes. This means that some clinical information is missing, such as time of diagnosis, Expanded Disability Status Scale (EDSS) and reasons for DTM switching. This is the same though for most administrative databases. It is also important to consider the possibility of incorrect data being feed into the system that may culminate in the sub or overestimation of costs. In an attempt to minimize possible inconsistencies, after the data collection, a sample inspection was performed with subsequent cleaning and standardization, important stages to guarantee the quality of the collected data. Consequently, we believe our findings are robust.

Conclusions

In the public health system of Brazil, DMTs comprise almost all of the total direct costs of multiple sclerosis treatment. Around the world, new and emerging health technologies are becoming available to treat of MS. These are typically more expensive than existing treatment, imposing a challenge to health budgets. As a result, highlighting the need for cost-effectiveness studies compared to available technologies. We believe our regression model of costs may help in this process, and calls attention the need to access the real world performance of DTM within public healthcare systems. This can be for investment and disinvestment decisions as well as for future price negotiations within public systems.

References

1. Hauser SL, Goodin DS. Multiple Sclerosis and Other Demyelinating Diseases. In: Longo DL *et al.* Harrison's Principles of Internal Medicine. 18. ed. New York: McGraw-Hill, 2012. 3610 p
2. da Gama Pereira AB, Sampaio Lacativa MC, da Costa Pereira FF, Papais Alvarenga RM. Prevalence of multiple sclerosis in Brazil: A systematic review. *Mult Scler Relat Disord.* 2015;4(6):572-9. Epub 2015/11/23. doi: 10.1016/j.msard.2015.08.004. PubMed PMID: 26590664.
3. Browne P, Chandraratna D, Angood C, Tremlett H, Baker C, Taylor BV, *et al.* Atlas of Multiple Sclerosis 2013: A growing global problem with widespread inequity. *Neurology.* 2014;83(11):1022-4. Epub 2014/09/10. doi: 10.1212/WNL.0000000000000768. PubMed PMID: 25200713; PubMed Central PMCID: PMC4162299.
4. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, *et al.* Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol.* 2011;69(2):292-302. Epub 2011/03/10. doi: 10.1002/ana.22366. PubMed PMID: 21387374; PubMed Central PMCID: PMC3084507.
5. McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, *et al.* Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2001;50(1):121-7. Epub 2001/07/18. PubMed PMID: 11456302
6. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology.* 1983;33(11):1444-52. Epub 1983/11/01. PubMed PMID: 6685237.
7. Secretaria de Atenção à Saúde, Ministério da Saúde, República Federativa do Brasil. Portaria nº 391, de 5 de maio de 2015. Diário Oficial da União. Brasília, DF: Imprensa Nacional; 2015. p. 40.

8. de Oliveira L, Passador CS. The Brazilian Unified National Health System: Proposal of a Cost-effectiveness Evaluation Model. *BAR, Braz. Adm. Rev.* 2016;13(2):e40120. Epub 2016/07/25. doi: 10.1590/1807-7692bar2016140120.
9. Atos do Poder Legislativo, República Federativa do Brasil. Lei nº 8080, de 19 de setembro de 1990. Diário Oficial da União. Brasília, DF: Imprensa Nacional; 1990. p. 1–2.
10. Secretaria de Atenção à Saúde, Ministério da Saúde, República Federativa do Brasil. Portaria nº 97, de 22 de março de 2001. Diário Oficial da União. Brasília, DF: Imprensa Nacional; 2001. p. 114.
11. Secretaria de Atenção à Saúde, Ministério da Saúde, República Federativa do Brasil. Portaria nº 493, de 23 de setembro de 2010. Diário Oficial da União. Brasília, DF: Imprensa Nacional; 2010. p. 153.
12. Cherchiglia ML *et al.*. A construção da base de dados nacional em Terapia Renal Substitutiva (TRS) centrada no indivíduo: aplicação do método de linkage determinístico-probabilístico. *Rev. Bras. Estud. Popul.* 2007;24(1):163-167.
13. da Silva NL, Takemoto ML, Damasceno A, Fragoso YD, Finkelsztejn A, Becker J, *et al.* Cost analysis of multiple sclerosis in Brazil: a cross-sectional multicenter study. *BMC Health Serv Res.* 2016;16:102. Epub 2016/03/25. doi: 10.1186/s12913-016-1352-3. PubMed PMID: 27009599; PubMed Central PMCID: PMC4806464.
14. Kolasa K. How much is the cost of multiple sclerosis--systematic literature review. *Przegl Epidemiol.* 2013;67(1):75-9, 157-60. Epub 2013/06/12. PubMed PMID: 23745380.
15. Hawton AJ, Green C. Multiple sclerosis: relapses, resource use, and costs. *Eur J Health Econ.* 2016;17(7):875-84. Epub 2015/10/07. doi: 10.1007/s10198-015-0728-3. PubMed PMID: 26438399.
16. Garattini L, Ghislandi F, Da Costa MR. Cost-Effectiveness Modeling in Multiple Sclerosis: Playing Around with Non-Healthcare Costs? *Pharmacoeconomics.* 2015;33(12):1241-4. Epub 2015/08/22. doi: 10.1007/s40273-015-0322-7. PubMed PMID: 26293887.

17. Aitken M, Kleinrock M, Pennente K, Lyle J, Nass D, Caskey L. Medicines Use and Spending in the U.S. A Review of 2015 and Outlook to 2020 [Internet]. IMS Institute for Healthcare Informatics; 2016. Available from: <http://www.imshealth.com/en/thought-leadership/quintilesims-institute/reports/medicines-use-and-spending-in-the-us-a-review-of-2015-and-outlook-to-2020>
18. Pereira R *et al.*. Unified health database creation: 125 million brazilian cohort from information systems of hospital, outpatient, births, notifications and mortalities. *International Journal for Population Data Science*, (2017);1(1):1-225. doi: <http://dx.doi.org/10.23889/ijpds.v1i1.225>. ISSN 2399-4908.
19. World Bank, International Comparison Program database [cited 2017 Jul 20] Available from: <http://data.worldbank.org/indicator/PA.NUS.PPP?end=2016&locations=BR&start=2000>
20. Quan H, Sundararajan V, Halfon P, Fong A, Burnand B, Luthi JC, *et al.* Coding algorithms for defining comorbidities in ICD-9-CM and ICD-10 administrative data. *Med Care*. 2005;43(11):1130-9. Epub 2005/10/15. PubMed PMID: 16224307.
21. Prescott JD, Factor S, Pill M, Levi GW. 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(1):44-52. Epub 2007/02/03. doi: 10.18553/jmcp.2007.13.1.44. PubMed PMID: 17269836.
22. Kobelt G, Berg J, Atherly D, Hadjimichael O. Costs and quality of life in multiple sclerosis: a cross-sectional study in the United States. *Neurology*. 2006;66(11):1696-702. Epub 2006/06/14. doi: 10.1212/01.wnl.0000218309.01322.5c. PubMed PMID: 16769943.
23. Moccia M, Palladino R, Lanzillo R, Carotenuto A, Russo CV, Triassi M, *et al.* Healthcare Costs for Treating Relapsing Multiple Sclerosis and the Risk of Progression: A Retrospective Italian Cohort Study from 2001 to 2015. *PLoS One*. 2017;12(1):e0169489. Epub 2017/01/06. doi: 10.1371/journal.pone.0169489. PubMed PMID: 28056103; PubMed Central PMCID: PMC5215923.

24. Atlas de desenvolvimento humano no Brasil [cited 2017 Jul 20] Available from:
<http://www.atlasbrasil.org.br/2013/pt/ranking>
25. Secretaria de Atenção à Saúde, Ministério da Saúde, República Federativa do Brasil. Portaria nº 27, de 08 de julho de 2016. Diário Oficial da União. Brasília, DF: Imprensa Nacional; 2016. p. 35.
26. Secretaria de Atenção à Saúde, Ministério da Saúde, República Federativa do Brasil. Portaria nº 19, de 24 de abril de 2017. Diário Oficial da União. Brasília, DF: Imprensa Nacional; 2017. p. 57.
27. Secretaria de Atenção à Saúde, Ministério da Saúde, República Federativa do Brasil. Portaria nº 14, de 14 de março de 2017. Diário Oficial da União. Brasília, DF: Imprensa Nacional; 2017. p. 53..

PLOS ONE

The long-term costs for treating Multiple Sclerosis in a 16-year retrospective cohort study in Brazil --Manuscript Draft--

Manuscript Number:	PONE-D-17-34162
Article Type:	Research Article
Full Title:	The long-term costs for treating Multiple Sclerosis in a 16-year retrospective cohort study in Brazil
Short Title:	The long-term costs for treating Multiple Sclerosis in a cohort study
Corresponding Author:	Isabela Maia Diniz Universidade Federal de Minas Gerais Belo Horizonte, BRAZIL
Keywords:	Multiple Sclerosis; pharmacoeconomics; Public spending; cohort; hospital and outpatient services; Disease modifying therapies; drugs; interferon beta; glatiramer; natalizumab; Fingolimod; azathioprine; multiple linear regression model
Abstract:	<p>Abstract</p> <p>Background Multiple Sclerosis (MS) is a disease that appreciably impacts on the quality of life of patients and is associated with high expenditure. MS is a chronic multifactorial disease, characterized by inflammation, demyelination and gliosis. The Brazilian public health system provides pharmacological treatment; hospital and outpatient care for patients with MS. However, we are not aware of any previous publications assessing total costs in patients with a long follow-up within the Brazilian healthcare system. Consequently, the objective is to analyze public spending on patients with MS to guide stakeholders in future investment and disinvestment decisions.</p> <p>Methods and Findings We retrospectively analyzed public Brazilian spending on patients with MS between 2000 and 2015 using the patient-centered registry of all patients in the public health system (SUS) obtained through deterministic-probabilistic record linkage of the Outpatient Information System, Hospital Information System and Mortality Information System. Descriptive data analysis and a multiple linear regression model was performed to evaluate the associations between the mean annual cost per patient and the clinical and demographic variables. The suitability of the model was verified from a residue analysis and the level of significance adopted was 5%.</p> <p>Results 28,401 patients were identified and 23,082 patients had analyzed. The majority of the patients were female (73.3%), lived in the southeast region (58.9%), had a mean age of 36.8 (\pm 12.2) years and started treatment using one of the interferons beta (78.9%). The total spending in the sixteen years of the follow-up was US \$ 2,308,393,465.60, and the mean annual expenditure per patient was US \$ 13,544.40 (\pm 4,607.05). In the best fitter model ($p < 0.001$), approximately 40% of the variability of the mean annual cost per patient was explained by the region of residence; medication used (intention to treat); if the patient was a non-exclusive user of medicines, i.e., used SUS for other procedures other than high-cost drug dispensing; year of treatment start; and presence of events (death; Relapse; change of treatment and/or comorbidity).</p> <p>Conclusions In the public health system of Brazil, disease modifying therapies represent almost all of the total direct costs of multiple sclerosis treatment. Around the world, new and emerging health technologies to treat of MS impose a challenge to health budgets, highlighting the need for cost-effectiveness studies comparing these technologies to those already available. Our regression model may help in this process, and calls attention to the need to access the real world performance of new therapies available in SUS, with the potential for disinvestment and/ or price reductions if needed.</p>

Order of Authors:	Isabela Maia Diniz
	Augusto Afonso Guerra Júnior
	Livia Lovato Pires de Lemos
	Kathiaja M Souza
	Brian Godman
	Marion Bennie
	Björn Wettermark
	Francisco de Assis Acurcio
	Juliana Alvares
	Eli Iola Gurgel Andrade
	Mariangela Leal Cherchiglia
	Vânia Eloisa de Araújo
Opposed Reviewers:	
Additional Information:	
Question	Response
<p>Financial Disclosure</p> <p>Please describe all sources of funding that have supported your work. This information is required for submission and will be published with your article, should it be accepted. A complete funding statement should do the following:</p> <p>Include grant numbers and the URLs of any funder's website. Use the full name, not acronyms, of funding institutions, and use initials to identify authors who received the funding.</p> <p>Describe the role of any sponsors or funders in the study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript. If the funders had no role in any of the above, include this sentence at the end of your statement: "<i>The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.</i>"</p> <p>However, if the study was unfunded, please provide a statement that clearly indicates this, for example: "<i>The author(s) received no specific funding for this work.</i>"</p> <p>* typeset</p>	<p>The author(s) received no specific funding for this work.</p>
Competing Interests	The authors have declared that no competing interests exist

<p>You are responsible for recognizing and disclosing on behalf of all authors any competing interest that could be perceived to bias their work, acknowledging all financial support and any other relevant financial or non-financial competing interests.</p> <p>Do any authors of this manuscript have competing interests (as described in the PLOS Policy on Declaration and Evaluation of Competing Interests)?</p> <p>If yes, please provide details about any and all competing interests in the box below. Your response should begin with this statement: <i>I have read the journal's policy and the authors of this manuscript have the following competing interests:</i></p> <p>If no authors have any competing interests to declare, please enter this statement in the box: <i>"The authors have declared that no competing interests exist."</i></p> <p>* typeset</p>	
<p>Ethics Statement</p> <p>You must provide an ethics statement if your study involved human participants, specimens or tissue samples, or vertebrate animals, embryos or tissues. All information entered here should also be included in the Methods section of your manuscript. Please write "N/A" if your study does not require an ethics statement.</p> <p>Human Subject Research (Involved human participants and/or tissue)</p> <p>All research involving human participants must have been approved by the authors' Institutional Review Board (IRB) or an equivalent committee, and all clinical investigation must have been conducted according to the principles expressed in the Declaration of Helsinki. Informed consent, written or oral, should also have been obtained from the participants. If no consent was given, the reason must be explained (e.g. the data were analyzed</p>	<p>This research was approved by the Research and Ethics Committee of the Universidade Federal de Minas Gerais (nº 1.072.253).</p>

<p>anonymously) and reported. The form of consent (written/oral), or reason for lack of consent, should be indicated in the Methods section of your manuscript.</p> <p>Please enter the name of the IRB or Ethics Committee that approved this study in the space below. Include the approval number and/or a statement indicating approval of this research.</p> <p>Animal Research (Involved vertebrate animals, embryos or tissues)</p> <p>All animal work must have been conducted according to relevant national and international guidelines. If your study involved non-human primates, you must provide details regarding animal welfare and steps taken to ameliorate suffering; this is in accordance with the recommendations of the Weatherall report, "The use of non-human primates in research." The relevant guidelines followed and the committee that approved the study should be identified in the ethics statement.</p> <p>If anesthesia, euthanasia or any kind of animal sacrifice is part of the study, please include briefly in your statement which substances and/or methods were applied.</p> <p>Please enter the name of your Institutional Animal Care and Use Committee (IACUC) or other relevant ethics board, and indicate whether they approved this research or granted a formal waiver of ethical approval. Also include an approval number if one was obtained.</p> <p>Field Permit</p> <p>Please indicate the name of the institution or the relevant body that granted permission.</p>	
<p>Data Availability</p> <p>PLOS journals require authors to make all data underlying the findings described in their manuscript fully available, without restriction and from the time of publication, with only rare exceptions to</p>	<p>Yes - all data are fully available without restriction</p>

<p>address legal and ethical concerns (see the PLOS Data Policy and FAQ for further details). When submitting a manuscript, authors must provide a Data Availability Statement that describes where the data underlying their manuscript can be found.</p> <p>Your answers to the following constitute your statement about data availability and will be included with the article in the event of publication. Please note that simply stating 'data available on request from the author' is not acceptable. If, however, your data are only available upon request from the author(s), you must answer "No" to the first question below, and explain your exceptional situation in the text box provided.</p> <p>Do the authors confirm that all data underlying the findings described in their manuscript are fully available without restriction?</p>	
<p>Please describe where your data may be found, writing in full sentences. Your answers should be entered into the box below and will be published in the form you provide them, if your manuscript is accepted. If you are copying our sample text below, please ensure you replace any instances of XXX with the appropriate details.</p> <p>If your data are all contained within the paper and/or Supporting Information files, please state this in your answer below. For example, "All relevant data are within the paper and its Supporting Information files."</p> <p>If your data are held or will be held in a public repository, include URLs, accession numbers or DOIs. For example, "All XXX files are available from the XXX database (accession number(s) XXX, XXX)." If this information will only be available after acceptance, please indicate this by ticking the box below.</p> <p>If neither of these applies but you are able to provide details of access elsewhere, with or without limitations, please do so in the box below. For example:</p> <p>"Data are available from the XXX Institutional Data Access / Ethics Committee for researchers who meet the criteria for access to confidential data."</p> <p>"Data are from the XXX study whose authors may be contacted at XXX."</p>	<p>All relevant data are within the paper and its Supporting Information files</p>