

Avaliação de Desempenho de Tecnologias no SUS

Natalizumabe no Tratamento
da Esclerose Múltipla
Remitente Recorrente



Conitec

Dgitis

2021 MINISTÉRIO DA SAÚDE

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

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

DISTRIBUIÇÃO E INFORMAÇÕES

MINISTÉRIO DA SAÚDE

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

Supervisão:

Vania Cristina Canuto Santos

Elaboração:

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

Kathiaja Miranda Souza
Farmacêutica
Doutora em Ciências

Túlio Tadeu Rocha Sarmento
Farmacêutico

Pâmela Santos Azevedo
Farmacêutica

Revisão Técnica:

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

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

Francisco de Assis Acúrcio
Médico
*Professor Doutor – Faculdade de Farmácia da
UFMG*

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

DECLARAÇÃO DE POTENCIAIS CONFLITOS DE INTERESSE

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

RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Natalizumabe.

Indicação: Tratamento da Esclerose Múltipla Remitente Recorrente.

Caracterização da tecnologia: O natalizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado inibidor seletivo de molécula de adesão que se liga à subunidade $\alpha 4\beta 1$ da integrina. Esta ligação bloqueia a interação entre a integrina e seu receptor cognato, a molécula-1 de adesão às células vasculares (VCAM-1), expressa na superfície do endotélio vascular, e ligantes como a fibronectina e a osteopontina.

Objetivo: Realizar análise de sobrevida dos tratamentos da EMRR, comparando o natalizumabe às demais terapias modificadoras de doença, na perspectiva do SUS.

Métodos: Coorte aberta retrospectiva referente ao período de janeiro de 2000 a dezembro de 2015 de pacientes com EMRR com 18 anos ou mais, diagnosticados de acordo com CID-10 (G35) e com indicação de uso das terapias modificadoras de doença (TMDs). O desfecho considerado para avaliar a efetividade das terapias modificadoras das doenças foi a falha terapêutica, caracterizada como troca do medicamento inicial por outro medicamento de EMRR ou ocorrência de surto. A persistência no tratamento não foi avaliada devido ao curto período de acompanhamento dos pacientes em uso de natalizumabe.

Resumo dos resultados: Foram analisados dados de 22.876 pacientes. A maioria iniciou tratamento com betainterferona 1a subcutâneo (35,4%), seguido por betainterferona 1a intramuscular (24,5%), betainterferona 1b subcutâneo (22,1%), acetato de glatirâmer (17,3%) e natalizumabe (0,7%). A incidência de falha terapêutica após o início do tratamento com as TMDs foi de 25,5%. Este evento foi mais comum em pacientes em uso de β INF-1a IM, medicamento que esteve associado a 30,3% de todas as falhas terapêuticas desta coorte. Já a proporção de surtos e óbitos, por sua vez, foi menor em pacientes utilizando o natalizumabe. O tempo mediano de sobrevida até a falha terapêutica de todos os medicamentos, estimado pela análise de Kaplan-Meier, foi de 87 meses (IC95% 82-95). Não foi possível determinar a sobrevida do natalizumabe, provavelmente devido ao menor tempo de acompanhamento, já que este medicamento só foi incorporado ao SUS em 2010. No entanto, ao realizar a análise de riscos proporcionais de Cox, o natalizumabe demonstrou maior risco de não ocorrência de falha terapêutica quando comparado às terapias de primeira linha (HR= 3,69; 1,94- 6,72).

Conclusão: Devido ao menor tempo de acompanhamento [24,5 meses (DP: 12,5)] dos indivíduos utilizando o natalizumabe, em comparação às demais tecnologias avaliadas, não foi possível estimar o tempo de sobrevida mediano até falha terapêutica deste medicamento. Logo, embora os resultados com o natalizumabe pareçam animadores, os dados ainda são muito incipientes e maiores períodos de acompanhamento são necessários.

ABSTRACT

Technology: Natalizumab

Use: Treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS).

Characteristics of technology: Natalizumab is a humanized monoclonal antibody, selective inhibitor of adhesion molecule that binds to the $\alpha4\beta1$ subunit of the integrin. This link blocks the interaction between integrin, ligands (such as fibronectin and osteopontin) and its cognate receptor, vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1), expressed on the surface of vascular endothelium.

Objective: Perform a survival analysis of EMRR treatments, comparing natalizumab to other disease-modifying therapies from the perspective of SUS.

Methods: A retrospective open cohort referring to the period from January 2000 to December 2015 of patients with EMRR aged 18 years or older, diagnosed according to ICD-10 (G35) and with indication for the use of disease-modifying therapies (TMD). The main outcome considered to assess the effectiveness of TMDs was therapeutic failure. Treatment persistence has not been evaluated due to the short follow-up period of patients using natalizumab.

Summary of the results: Data from 22,876 patients were analyzed, most of whom started treatment with subcutaneous beta-interferon 1a (35.4%), followed by intramuscular beta-interferon 1a (24.5%), subcutaneous beta-interferon 1b (22.1%), glatiramer acetate (17.3%) and natalizumab (0.7%). The incidence of therapeutic failure after starting treatment with TMDs was 25.5%. This event was more common in patients using β INF-1a IM, a drug that was associated with 30.3% of all therapeutic failures in our cohort. The proportion of outbreaks and deaths was lower in patients using natalizumab. The median survival time to therapeutic failure of all drugs, estimated by the Kaplan-Meier analysis, was 87 months (95% CI 82-95). It was not possible to determine the survival of natalizumab, probably due to the short follow-up time. However, when performing Cox's proportional risk analysis, natalizumab showed a higher risk of non-occurrence of therapeutic failure when compared to first-line therapies (HR = 3.69; 1.94-6.72).

Conclusion: Due to the shorter follow-up time of individuals using natalizumab, it was not possible to estimate the median survival time until therapeutic failure of this medication. Therefore, although the results with natalizumab seem encouraging, the data still very incipient and longer periods of follow-up are needed.

RESÚMEN

- Tecnología:** Natalizumab.
- Indicación:** Tratamiento de envío recurrente de esclerosis múltiple.
- Características de la tecnología:** Natalizumab es un inhibidor selectivo de anticuerpos monoclonales humanizados de molécula de adhesión que se une a la subunidad $\alpha 4\beta 1$ de la integrina. Este enlace bloquea la interacción entre la integrina y su receptor afín, la molécula de adhesión celular vascular 1 (VCAM-1), expresada en la superficie del endotelio vascular, y ligandos como la fibronectina y la osteopontina.
- Objetivo:** Realice un análisis de supervivencia de los tratamientos EMRR, comparando natalizumab con otras terapias modificadoras de la enfermedad desde la perspectiva del SUS.
- Métodos:** Cohorte abierta retrospectiva que se refiere al período comprendido entre enero de 2000 y diciembre de 2015 de pacientes con EMRR de 18 años o más, diagnosticados de acuerdo con ICD-10 (G35) y con indicación para el uso de terapias modificadoras de la enfermedad. El resultado considerado para evaluar la efectividad de los TMD fue el fracaso terapéutico. La persistencia del tratamiento no se ha evaluado debido al corto período de seguimiento de los pacientes que usan natalizumab.
- Resumen de los resultados:** Se analizaron los datos de 22,876 pacientes, la mayoría de los cuales comenzaron el tratamiento con beta-interferón subcutáneo 1a (35.4%), seguido de beta-interferón 1a intramuscular (24.5%), beta-interferón subcutáneo 1b (22.1%), acetato de glatiramer (17.3%) y natalizumab (0.7%). La incidencia de fracaso terapéutico después de comenzar el tratamiento con TMD fue del 25,5%. Este evento fue más común en pacientes que usan β INF-1a IM, un medicamento que se asoció con el 30.3% de todas las fallas terapéuticas en esta cohorte. La proporción de brotes y muertes, a su vez, fue menor en pacientes que usaron natalizumab. La mediana del tiempo de supervivencia hasta el fracaso terapéutico de todas las drogas, estimada por el análisis de Kaplan-Meier, fue de 87 meses (IC del 95%: 82-95). No fue posible determinar la supervivencia de natalizumab, probablemente debido al corto tiempo de seguimiento. Sin embargo, al realizar el análisis de riesgo proporcional de Cox, natalizumab demostró un mayor riesgo de no ocurrencia de falla terapéutica en comparación con las terapias de primera línea (HR = 3.69; 1.94-6.72).
- Conclusión:** Debido al tiempo de seguimiento más corto de las personas que usaron natalizumab, no fue posible estimar la mediana del tiempo de supervivencia hasta el fracaso terapéutico de este medicamento. Por lo tanto, aunque los resultados con natalizumab parecen alentadores, los datos siguen siendo muy incipientes y se necesitan períodos de seguimiento más largos.

SUMÁRIO	
1. CONTEXTO.....	9
2. INTRODUÇÃO.....	10
2.1. Esclerose Múltipla.....	10
2.2. Sobrevida e incapacidade.....	11
2.3. Tratamento.....	11
3. OBJETIVO.....	13
4. MÉTODOS.....	14
5. RESULTADOS.....	16
5.1. Características da população.....	16
5.2. Falha terapêutica.....	18
5.3. Análise de Sensibilidade.....	20
6. CONCLUSÕES.....	22
REFERÊNCIAS.....	23

1. CONTEXTO

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

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

Assim, dada a importância do tema, o CCATES, por meio da parceria com o Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS), realizou o monitoramento de tecnologias disponibilizadas no SUS, com foco no natalizumabe, medicamento utilizado no tratamento da EMRR.

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

2. INTRODUÇÃO

2.1. Esclerose Múltipla

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

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

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

mais observados são fadiga, neurite óptica, diplopia, parestesia ou alterações sensitivas e motoras de membros, disfunções de coordenação e equilíbrio, dor neuropática, disfunções esfinterianas e cognitivo-comportamentais, de forma isolada ou em combinação (HAUSER; GOODIN, 2013; BRASIL, 2015).

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

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

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

2.2. Sobrevida e incapacidade

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

2.3. Tratamento

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

As TMDs objetivam retardar a progressão da EM e prevenir as recaídas, de modo a diminuir as células imunes circulantes ou impedir que essas células cruzem a barreira hematoencefálica, reduzindo assim a resposta inflamatória (TABANSKY et al, 2015). Atualmente, de acordo com o Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica (PCDT) da EM de 2019, a estratégia de tratamento farmacológico dos pacientes com EMRR, disponibilizada pelo SUS, abrange os seguintes medicamentos (Quadro 1) (BRASIL, 2019):

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

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

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

- 3. OBJETIVO** Avaliar a efetividade do natalizumabe frente às demais terapias modificadoras de doença no tratamento da EMRR, utilizando dados de vida real, na perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS).

4. MÉTODOS

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

Foram incluídos nesta coorte todos os indivíduos com prescrição e primeira dispensação de natalizumabe e das demais TMDs entre 01 de janeiro de 2000 e 31 de dezembro de 2014, com idade superior a 18 anos e que tenham sido diagnosticados com EMRR de acordo com o código G35 da Classificação Internacional de Doenças 10ª Revisão (CID-10). Todos os indivíduos foram acompanhados por pelo menos um ano, entre 01 de janeiro de 2000 e 31 de dezembro de 2015. Ressalta-se que o natalizumabe passou a ser disponibilizado no SUS apenas a partir do ano de 2010, por isso, seu tempo de acompanhamento na coorte foi menor que dos demais medicamentos avaliados. Todos os indivíduos foram acompanhados até o final da coorte (censura à direita). Foram excluídos todos os indivíduos com entrada declarada na coorte antes do ano 2000; com menos de seis meses de registro de dispensação consecutivos e em uso de associação de medicamentos TMDs.

O desfecho considerado para avaliar a efetividade das TMDs foi a falha terapêutica, definida como: troca do medicamento inicial por outro medicamento de EMRR; ocorrência de surto (classificado como o registro de dispensação de metilprednisolona, pulsoterapia ou internação hospitalar para tratamento de surto); óbito; e censura (abandono ou interrupção). A persistência no tratamento não foi avaliada devido ao menor período de acompanhamento dos pacientes em uso de natalizumabe, cujo tempo médio de acompanhamento foi de 24,5 (12,5) meses (variação de 6 meses a 53 meses).

A função de sobrevida para estimar o tempo até falha terapêutica das TMDs e seu respectivo intervalo de confiança (IC 95%) foram calculados por meio do método de Kaplan-Meier. Para comparar a sobrevida entre os diversos grupos

utilizou-se o teste de log-rank. Já os resultados expressos pelo risco de falha terapêutica (Hazard Ratio, HR) foram obtidos por meio do modelo de riscos proporcionais de Cox, tendo como referência os demais grupos em estudo. Por fim, foi realizada uma análise de sensibilidade contemplando apenas indivíduos com registros de internação, considerados como proxy para indicar presença de alta atividade da doença nos pacientes. Outro proxy para alta atividade foi a utilização de natalizumabe em algum momento da coorte.

Para estimar os escores de propensão, utilizou-se modelos de regressão logística que levaram em consideração características como: idade, período de

entrada na coorte, presença de comorbidades no início do tratamento, região de residência e sexo. Ademais, realizou-se o método pareamento do vizinho mais próximo (*nearest neighbor matching within caliper*), com uma diferença máxima fixada de 0,2 entre os escores de propensão para selecionar pacientes com características basais homogêneas.

Para realização das análises estatísticas utilizou-se o software R versão 3.4.1 e R Foundation for Statistical Computing versão 3.5.2, considerando nível de significância de 5%. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Paulo – CEP/UNIFESP (CAAE: 81043417.6.0000.5505; nº parecer: 2.468.332).

5. RESULTADOS 5.1. Características da população

Foram identificados 27.446 pacientes com EMRR que realizaram o tratamento com pelo menos uma das TMDs no período de 2000 a 2015. De acordo com os critérios de elegibilidade, foram incluídos 22.876 pacientes com EMRR para análise dos dados (Figura 1). A maior parte dos pacientes iniciou o tratamento com β INF-1a SC (35,4%), seguido por β INF-1a IM (24,5%), β INF-1b SC (22,1%), acetato de glatirâmer (17,3%) e natalizumabe (0,7%). A média de idade dos pacientes incluídos (DP) foi de 37,6 (\pm 11,3) anos, sendo a maioria do sexo feminino (73,3%).

Figura 1: Fluxograma de inclusão de pacientes com Esclerose Múltipla Remitente Recorrente na coorte.

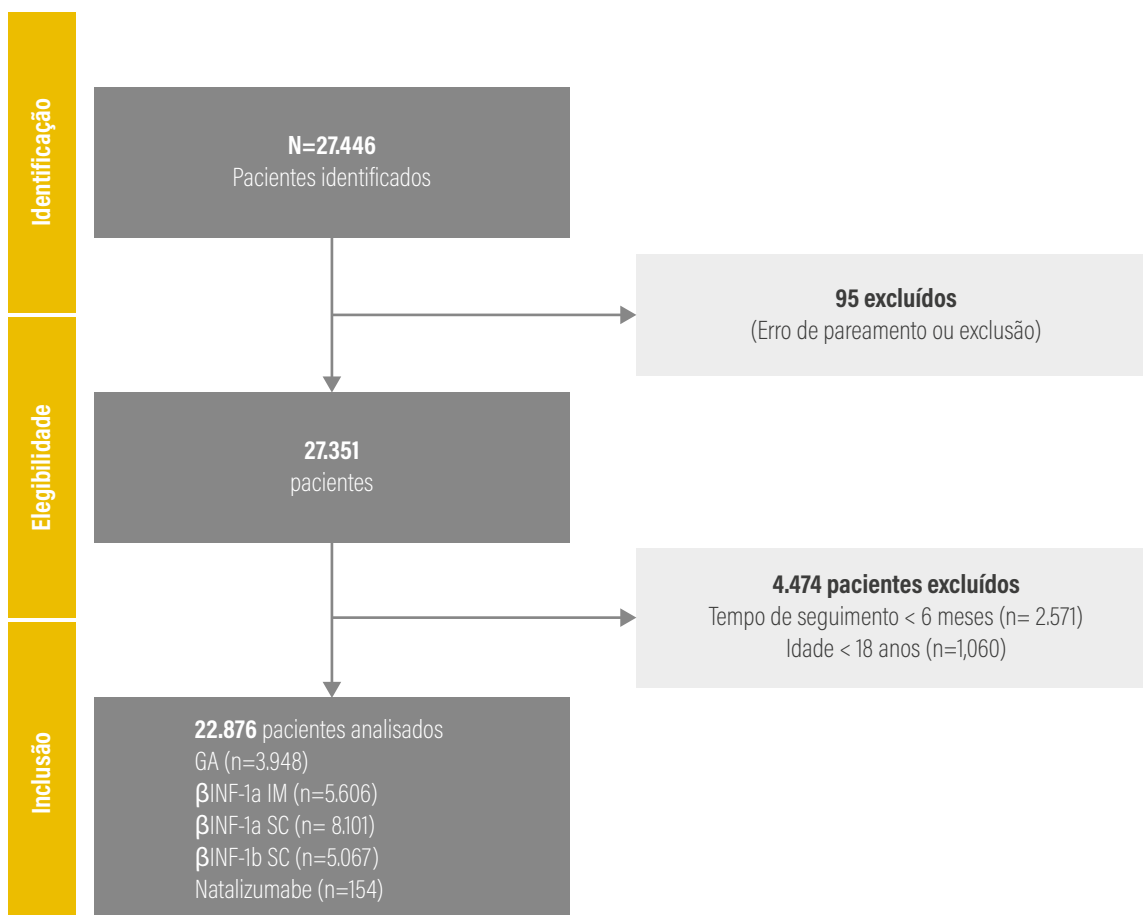


Tabela 1: Características dos pacientes incluídos na coorte, 2000 - 2015.

	DMT inicial						P-valor
	Total n=22.876	Natalizumabe N= 155	β INF- 1a IM n= 5.606	β INF- 1b SC n= 5.067	GA n= 3.948	β INF- 1a SC n= 8.101	
Sexo*							<0,0001 ^a
Feminino, n (%)	16.773 (73,3)	110 (71,4)	4.163 (74,3)	3.565 (70,4)	3.015 (76,4)	5.920 (73,1)	
Masculino, n (%)	6.103 (26,7)	44 (28,6)	1.443 (25,7)	1.502 (29,6)	933 (23,6)	2.181 (26,9)	
Idade*							<0,0001 ^b
Média (DP)	37,6 (\pm 11,3)	37,4 (\pm 11,1)	37,1 (\pm 11,2)	38,2 (\pm 11,2)	37,3 (\pm 11,3)	38,0 (\pm 11,4)	
Mediana (Q1-Q3)	37 (29-46)	36 (29-45)	36 (28-45)	38 (29-46)	36 (28-45)	37 (29-46)	
Faixa etária, n (%)*							<0,0001 ^a
18-25	3.455 (15,1)	17 (11,1)	880 (15,7)	710 (14,1)	619 (15,7)	1.229 (15,2)	
26-35	7.212 (31,5)	56 (36,4)	1.858 (33,1)	1.512 (29,8)	1.332 (33,7)	2.454 (30,3)	
36-45	6.398 (28,0)	43 (27,9)	1.564 (27,9)	1.483 (29,3)	1.046 (26,5)	2.262 (27,9)	
46-55	4.268(18,7)	27 (17,5)	934 (16,7)	1.026 (20,2)	676 (17,2)	1.605 (19,8)	
56-65	1.313 (5,7)	10 (6,5)	317 (5,7)	285 (5,6)	242 (6,1)	459 (5,7)	
> 65	230 (1,0)	1 (0,6)	53 (0,9)	51 (1,0)	33 (0,8)	92 (1,1)	
Período de entrada na coorte, n (%) *							<0,0001 ^a
2000-2003	4.709 (20,6)	-	428 (7,6)	1.420 (28,1)	286 (7,2)	2.575 (31,8)	
2004-2007	5.011 (21,9)	-	1.362 (24,3)	1.031 (20,4)	899 (22,8)	1.719 (21,2)	
2008-2011	8.032 (35,1)	28 (18,2)	2.172 (38,8)	1.847 (36,5)	1.667 (42,2)	2.318 (28,6)	
2011-2015	5.124 (22,4)	126 (81,8)	1.644 (29,3)	769 (15,0)	1.096 (27,8)	1.489 (18,4)	
Região de residência, n (%)*							<0,0001 ^a
Norte	355 (1,6)	1 (0,6)	52 (0,9)	93 (1,8)	34 (0,9)	175 (2,2)	
Nordeste	2.715 (11,9)	21 (13,6)	591 (10,5)	613 (12,1)	404 (10,2)	1.086 (13,4)	
Centro-oeste	2.051 (9,0)	16 (10,4)	420 (7,5)	509 (10,0)	326 (8,2)	780 (9,6)	
Sudeste	13.382 (58,4)	111 (72,1)	3.266 (58,2)	2.987 (59,0)	2.345 (59,5)	4.673 (57,7)	
Sul	4.373 (19,2)	5 (3,3)	1.277 (22,8)	865 (17,1)	839 (21,2)	1.387 (17,1)	

5.2. Falha terapêutica

A incidência de falha terapêutica após o início do tratamento com as TMDs foi de 25,5%. Este evento foi mais comum em pacientes em uso de β INF-1a IM,

medicamento que esteve associado a 30,3% de todas as falhas terapêuticas desta coorte. Já a proporção de surtos e óbitos, por sua vez, foi menor em pacientes utilizando o natalizumabe (Tabela 2).

Tabela 2: Falha terapêutica entre os pacientes com Esclerose Múltipla Remitente Recorrente incluídos na coorte, 2000-2015, Brasil.

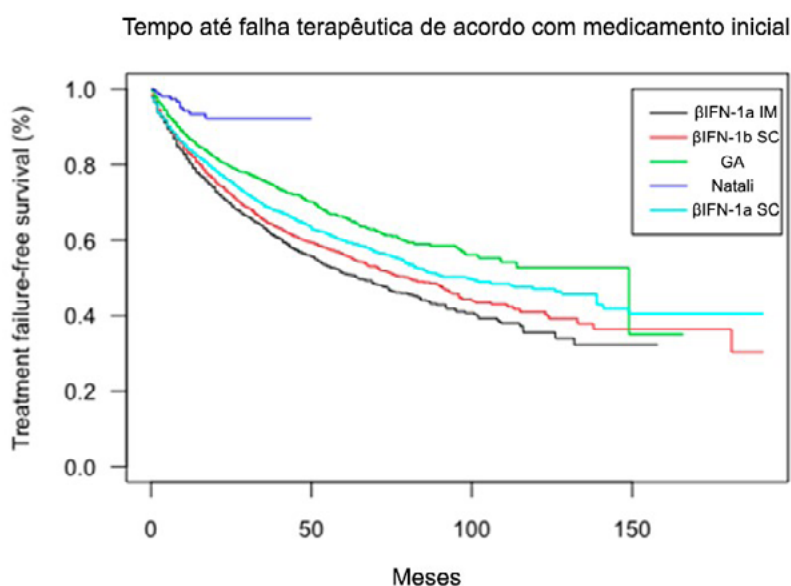
TMD inicial	DMT inicial					
	Total n=22.876	Natalizumabe N=154	β INF-1a IM n= 5.606	β INF-1b SC n= 5.067	GA n= 3.948	β INF-1a SC n= 8.101
Falha terapêutica, n (%)*	5.821 (25,5)	10 (6,5)	1.697 (30,3)	1.371 (27,1)	806 (20,4)	1.937 (23,9)
Surto, n (%)	938 (4,1)	5 (3,2)	177 (3,2)	251 (5,0)	181 (4,6)	324 (4,0)
Troca de medicamento, n (%)	4.844 (21,2)	5 (3,3)	1.516 (27,0)	1.111 (21,9)	616 (15,6)	1.596 (19,7)
Óbito, n (%)	39 (0,2)	0	4 (0,1)	9 (0,2)	9 (0,2)	17 (0,2)

Abreviações: Nataliz: Natalizumabe; β INF-1a IM, Interferon beta-1a intramuscular; β INF-1b SC, Interferon beta-1b subcutâneo; β INF-1a SC, Interferon beta-1a subcutâneo; GA, Acetato de glatirâmer.

O tempo mediano de sobrevida até a falha terapêutica de todos os medicamentos, estimado pela análise de Kaplan-Meier, foi de 87 meses (IC95% 82-95). Dentre as TMDs analisadas, os pacientes

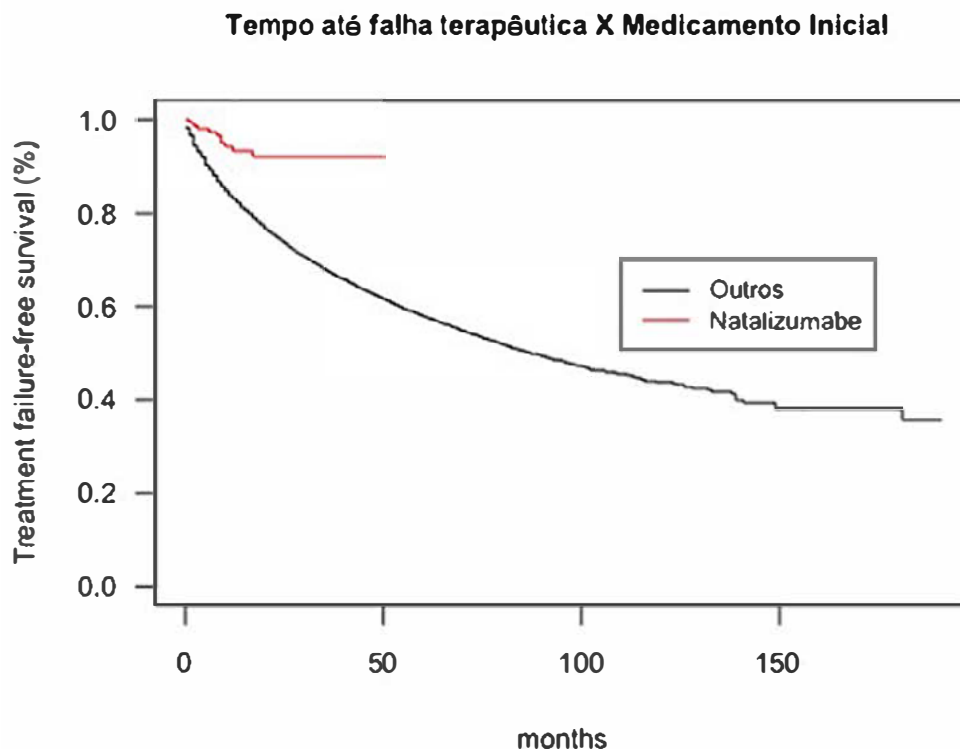
em uso de acetato de glatirâmer apresentaram melhor sobrevida mediana até ocorrência de falha terapêutica (149 meses; IC 95% 109-NA), seguido pela β INF-1a SC (99 meses; IC95% 85-126) e β INF-1b SC (80 meses; IC95% 71-92). Essa diferença foi estatisticamente significativa ($p < 0,0001$) (Figura 2). Contudo, não foi possível determinar a mediana de sobrevida do natalizumabe, provavelmente devido ao menor tempo de acompanhamento [24,5 meses (DP: 12,5)] e número de indivíduos na coorte, uma vez que natalizumabe passou a ser disponibilizado no SUS apenas no ano de 2010 e como quarta linha de tratamento da EMRR. E o primeiro registro de dispensação de Natalizumabe nesta coorte ocorreu somente em 2011. Outra hipótese, corroborada pela regressão de Cox, é a maior efetividade do natalizumabe, no entanto estudos com maior tempo de acompanhamento seriam necessários para confirmar essa possibilidade.

Figura 2: Tempo de sobrevida até falha terapêutica de acordo com a TMD inicial.



Ao realizar a análise de riscos proporcionais de Cox, o natalizumabe demonstrou maior risco de não ocorrência de falha terapêutica quando comparado às terapias de primeira linha (HR= 3,69; 1,94- 6,72) (Figura 3) no período observado.

Figura 3: Comparação da sobrevivência até falha terapêutica entre natalizumabe e terapias de primeira linha.



Adicionalmente, foi realizado pareamento por escore de propensão 1:1 entre os grupos analisados para estimar o risco de falha terapêutica. Para o pareamento, levou-se em consideração idade, região de residência, período de entrada na coorte, sexo e comorbidades (Tabela 3).

Tabela 3: Regressão de Cox do desfecho falha terapêutica com TMD em pacientes com EMRR após pareamento por escore de propensão, 2000 a 2015, Brasil.

Grupos de tratamento	HR (95% CI)	HR (95% CI) ajustada ^a
Avonex vs. Natali	3,37 (1,65-6,87)	3,76 (1,81-7,80)
Betafer vs. Natali	4,45 (2,24-8,86)	4,67 (2,34-9,30)
Glatir vs. Natali	3,71 (1,83-7,50)	3,75 (1,85-7,6)
Rebif vs. Natali	3,73 (1,85-7,52)	4,26 (2,09-8,7)

^a -Ajustado por presença de comorbidades após início do tratamento

Conforme observado, natalizumabe foi superior, com importante magnitude de efeito, aos demais tratamentos, após o pareamento por variáveis que poderiam, potencialmente, interferir nos resultados.

5.3. Análise de Sensibilidade

A fim de investigar o risco de falha terapêutica entre pacientes com alta atividade da doença, foram incluídos na coorte somente pacientes com registro de internação hospitalar, utilizada como

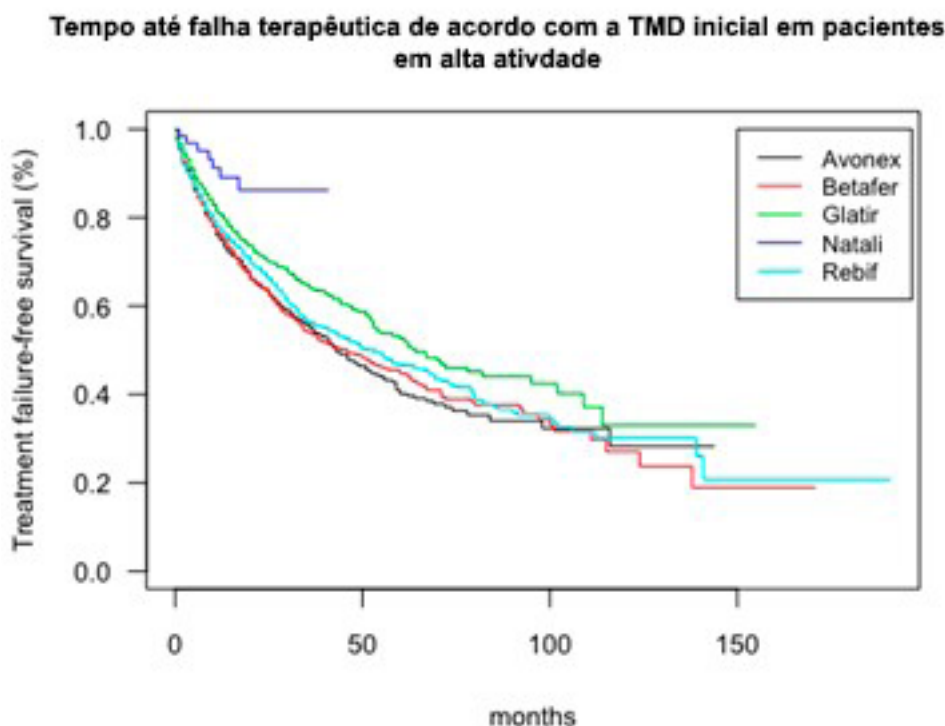
proxy para ocorrência de surtos e alta atividade da EMRR (Tabela 4).

Dentre as TMDs analisadas, observou-se que natalizumabe apresentou menor risco de falha terapêutica (HR: 2,86) (1,36 - 6,00).

Tabela 4: Falha terapêutica entre os pacientes em alta atividade com Esclerose Múltipla Remitente Recorrente incluídos na coorte, 2000-2015, Brasil.

TMD inicial	Total	Natalizumabe	β INF-1a IM	β INF-1b SC	GA	β INF-1a SC
Número de pacientes (n)	n=7448	N=64	n= 1.635	n= 1.867	n= 1.257	n= 2.225
Falha terapêutica, n (%)	2.506 (33,6)	7 (11)	574 (35,1)	637 (34,1)	359 (28,7)	829 (37,2)

Figura 4: Tempo de falha terapêutica de acordo com a TMD inicial (utilizando registro de internações hospitalares como proxy para alta atividade)



Ainda com o intuito de investigar possíveis pacientes com alta atividade da doença, realizou-se análise de sensibili-

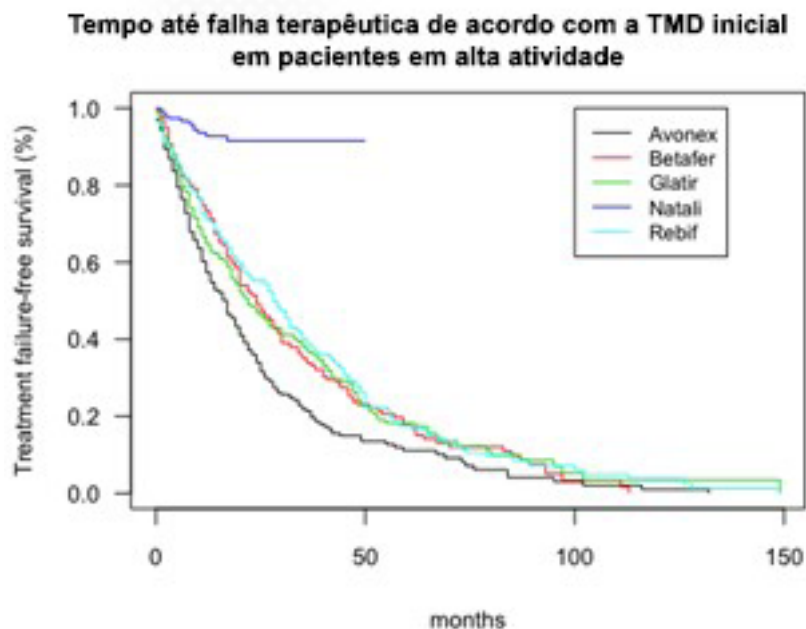
dade considerando-se somente os pacientes que utilizaram natalizumabe em algum momento da coorte (Tabela 5).

Tabela 5: Falha terapêutica entre os pacientes com alta atividade incluídos na coorte que utilizaram natalizumabe, 2000-2015, Brasil.

TMD inicial	Total	Natalizumabe	β INF-1a IM	β INF-1b SC	GA	β INF-1a SC
	n=1.826	n=154	n= 412	n= 431	n= 334	n= 495
Falha terapêutica, n (%)	977 (53,5)	11 (7,2)	277 (67,2)	231 (53,6)	200 (59,9)	258 (52,1)

Observou-se nesse caso que o risco de falha terapêutica com os demais medicamentos, comparado ao natalizumabe, foi muito superior e a mediana de tempo até falha reduziu significativamente.

Figura 5: Tempo de falha terapêutica de acordo com a TMD inicial utilizando o uso de natalizumabe como proxy para alta atividade.



Mediana de tempo até falha terapêutica:

Avonex: 17 meses (13 - 19)

Betaferon: 24 meses (20 - 28)

Glatiramer: 22 (19 - 28)

Rebif: 28 (26 - 32)

Natalizumabe: NA

Teste log-rank: < 0,0001

HR: 8,06 (4,40 - 14,60)

HR ajust: 12,13 (6,12 - 24,01)

6. CONCLUSÕES

Com este relatório foi possível analisar o risco de falha terapêutica dos medicamentos utilizados no tratamento da EMRR, tendo o natalizumabe alcançado melhores resultados quando comparado às TMDs de primeira linha. Contudo, é importante chamar atenção para o pequeno número de indivíduos em uso de natalizumabe incluídos nesta coorte. Além disso, devido ao menor tempo de acompanhamento dos indivíduos utilizando o natalizumabe, em comparação às demais tecnologias avaliadas, não foi possível estimar o tempo de sobrevivência mediano até falha terapêutica deste medicamento. Portanto, embora os resultados com o natalizumabe pareçam animadores, os dados ainda são muito incipientes e maiores períodos de acompanhamento são necessários para confirmar a extensão da efetividade do natalizumabe.

REFERÊNCIAS

- Abdi H. The Bonferonni and Šidák Corrections for Multiple Comparisons. *Encycl Meas Stat.* 2007;103–7.
- ABEM. O que é Esclerose Múltipla? [Internet]. Associação Brasileira de Esclerose Múltipla. 2016. Available from: <http://abem.org.br/esclerose/o-que-e-esclerose-multipla/>
- Annibali V, Mechelli R, Romano S, Buscarinu MC, Fornasiero A, Umeton R, et al. IFN- β and multiple sclerosis: From etiology to therapy and back. *Cytokine Growth Factor Rev* [Internet]. 2015;26(2):221–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cytogfr.2014.10.010>
- Bayer S.A., BETAFERON - betainterferona 1b. Bula profissional. Anvisa; 2019.
- Belgian, M. S., Sherri Giger, M. B. A., Director, M. S., Pfohl, D. C., & MSCN, M. (2013). Multiple Sclerosis International Federation (MSIF). Italy: Multiple Sclerosis International Federation.
- Benjamini Y, Hochberg Y. Controlling the False Discovery Rate: A Practical and Powerful Approach to Multiple Testing. *J R Stat Soc.* 1995;57(1):289–300.
- Biogen Brasil, Produtos Farmacêuticos Ltda AVONEX - betainterferona 1a. Bula profissional Anvisa; 2017.
- Biogen Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda, TYSABRI - natalizume. Bula profissional. Anvisa; 2018.
- Brasil. Portaria conjunta nº 7, de 3 de julho de 2019. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Esclerose Múltipla. Disponível em: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2019/outubro/10/PCDT-Esclerose-M--ltipla.pdf>
- Comini-Frota ER, Vasconcelos CCF, Mendes MF. Guideline for multiple sclerosis treatment in Brazil: Consensus from the neuroimmunology scientific department of the Brazilian academy of Neurology. *Arq Neuropsiquiatr.* 2017;75(1):57–65.
- De Oliveira, Enedina Maria Lobato; DE SOUZA, Nilton Amorim. Esclerose múltipla. *NEUROCIÊNCIAS*, p. 114, 1998.

- Fragoso, Y. D. et al. The effects of long-term exposure to disease-modifying drugs during pregnancy in multiple sclerosis. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 115, 154–159 (2013).
- Fragoso, Y. D. et al. Long-term effects of exposure to disease-modifying drugs in the offspring of mothers with multiple sclerosis: A retrospective chart review. *CNS Drugs* 27, 955–961 (2013).
- Gajofatto A, Benedetti MD. Treatment strategies for multiple sclerosis: When to start, when to change, when to stop? *World J Clin Cases.* 2015;3(7):545.
- Gajofatto, A., Bianchi, M. R., Deotto, L. & Benedetti, M. D. Are natalizumab and fingolimod analogous second-line options for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis? A clinical practice observational study. *Eur. Neurol.* 72, 173–180 (2014).
- Genzyme do Brasil LTDA, AUBAGIO - teriflunomida. Bula profissional. Anvisa; 2018.
- Hauser, S. L.; Goodin D. Esclerose Múltipla e Outras Doenças Desmielinizantes. In: BRAUNWALD, E. et al. *Medicina Interna de Harisson.* 18. ed. Porto Alegre: Artmed Editora. 2013. 3395–3409 p.
- Huisman, E. et al. Systematic literature review and network meta-analysis in highly active relapsing-remitting multiple sclerosis and rapidly evolving severe multiple sclerosis. *BMJ Open* 7, 1–10 (2017).
- Lunde, Hanne Marie Bøe et al. Survival and cause of death in multiple sclerosis: a 60-year longitudinal population study. *Journal Of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, [s.l.]*, v. 88, n. 8, p.621-625, 1 abr. 2017. *BMJ.* <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp-2016-315238>.
- Mendes, Maria Fernanda et al. Fadiga na forma remitente recorrente da esclerose múltipla. *Arquivos de Neuro-psiquiatria, [s.l.]*, v. 58, n. 2, p.471-475, jun. 2000. *FapUNIFESP (SciELO).* <http://dx.doi.org/10.1590/s0004-282x2000000300012>.
- Merck S.A., REBIF - betainterferona 1a. Bula profissional Anvisa; 2017.
- Milo, Ron; Kahana, Esther. Multiple sclerosis: Geoepidemiology, genetics and the environment. *Autoimmunity Reviews, [s.l.]*, v. 9, n. 5, p.387-394, mar. 2010. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2009.11.010>.
- Pereira et al. Prevalence of multiple sclerosis in Brazil: A systematic review. *Mult Scler Relat Disord [Internet].* 2015;4(6):572–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.msard.2015.08.004>
- Preziosa, P. et al. Effects of Natalizumab and Fingolimod on Clinical, Cognitive, and Magnetic Resonance Imaging Measures in Multiple Sclerosis. *Neurotherapeutics* (2019) doi:10.1007/s13311-019-00781-w.
- Prosperini, L. et al. Real-world effectiveness of natalizumab and fingolimod compared with self-injectable drugs in non-responders and in treatment-naïve patients with multiple sclerosis. *J. Neurol.* 264, 284–294 (2017).
- Sandi, Dániel et al. Mortality in Hungarian patients with multiple sclerosis between 1993 and 2013. *Journal Of The Neurological Sciences, [s.l.]*, v. 367, p.329-332, ago. 2016. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2016.06.035>.
- Sloka JS, Stefanelli M. The mechanism of action of methylprednisolone in the treatment of multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2005;11(4):425–32.
- Tabansky I, Stern JNH, Goldstein J, Jegannathan V, Wright P, Sands W, et al. Advancing drug delivery systems for the treatment of multiple sclerosis. *Immunol Res.* 2015;63(1–3):58–69.

- Teva Farmacêutica Ltda., COPAXONE - acetato de glatirâmer. Bula profissional. Anvisa; 2019.
- Torkildsen, N Grytten et al. Survival and cause of death in multiple sclerosis: results from a 50-year follow-up in Western Norway. *Multiple Sclerosis Journal*, [s.l.], v. 14, n. 9, p.1191-1198, 16 jul. 2008. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1177/1352458508093890>.
- Totaro et al. Efficacy of Natalizumab and Fingolimod in Relapsing Remitting Multiple Sclerosis in Real World Clinical Setting. *J. Neurol. Neurophysiol.* 06, (2015).
- Tripathi A, Pandey A. Post-Hoc Comparison in Survival Analysis: An Easy Approach. *J Biosci Med.* 2017;05(03):112–9.
- Weber-Schoendorfer, C. & Schaefer, C. Multiple sclerosis, immunomodulators, and pregnancy outcome: A prospective observational study. *Mult. Scler.* 15, 1037–1042 (2009).

DISQUE
SAÚDE
136



MINISTÉRIO DA
SAÚDE

**Governo
Federal**



Conitec

Dgitis