

# Adesão ao tratamento para esclerose múltipla com terapias de primeira linha: análise longitudinal retrospectiva

## *Adherence to treatment of multiple sclerosis with first line therapies: retrospective longitudinal analysis*

### Márcio Machado

Farmacêutico. Doutor em Ciências Farmacêuticas. Diretor Associado da Biogen Inc., São Paulo, SP

### Anna Goulart

Graduada em *Marketing*. Consultora especialista na área de Avaliação de Tecnologias em Saúde. Sense Company São Paulo, SP.

### Vanessa Teich.

Engenheira. Pós-graduada em Economia da Saúde. Consultora especialista na área de Avaliação de Tecnologias em Saúde. Sense Company, São Paulo, SP.

**Resumo:** *Objetivo:* Avaliar os níveis de aderência e persistência de indivíduos com esclerose múltipla (EM) tratados com terapias de plataforma no Sistema Único de Saúde (SUS). *Metodologia:* Foi analisada uma coorte retrospectiva, onde a fonte de dados primária foi o DATASUS, utilizando as bases públicas disponíveis e anonimizadas. Para o mapeamento do indivíduo único foi feito um relacionamento determinístico a partir de informações disponíveis, que considera equivalentes os registros iguais em determinada chave. Foram incluídos os indivíduos: a) “naïve” ou recém diagnosticados com EM (CID10 G35); b) iniciando tratamento com: Avonex®, Betaferon®, Rebif® ou Copaxone®; c) acompanhados por 13 a 18 meses (janeiro/2013 a setembro/2014). A aderência foi medida do pelo MPR (do inglês *Medication Possession Ratio*), onde  $MPR > 0,8$  foi considerada “aderente”. A persistência foi definida como o tempo em meses do início da terapia até o primeiro período  $> 30$  dias de espaço entre terapias. *Resultados:* O número total de indivíduos foi de 1.052, sendo Avonex® (N=351, 33,4%); Betaferon® (N=145, 13,8%); Copaxone® (N=264, 25,1%); e Rebif® (N=292, 27,8%). O  $MPR > 0,80$  foi significativamente superior ( $p=0,0253$ ) no grupo Avonex® (71,8%) versus Betaferon® (58,6%), Copaxone® (65,5%), e Rebif® (63,7%). Não foram observadas diferenças significativas na persistência terapêutica entre as terapias. *Discussão:* Os resultados apresentados nesta análise longitudinal retrospectiva de indivíduos com EM tratados com terapias de primeira linha (plataforma) no SUS, condizem com aqueles identificados na literatura científica. *Conclusão:* De um ponto de vista da aderência e persistência terapêutica, Avonex® mostra-se superior ou, no mínimo, equivalente às terapias de primeira linha no SUS.

**Palavras-chave:** Betainterferonas; esclerose múltipla; aderência; persistência.

**Abstract:** *Objective:* To estimate the levels of adherence and persistence of individuals with multiple sclerosis (MS) and treated with platform therapies in Brazil. *Methods:* A retrospective cohort was analyzed, where the primary data source was DATASUS using publicly available and anonymized datasets. A deterministic linkage was conducted to track unique individuals from available information, which considers equivalent those registries coinciding within a specific unique key/code. Included were those individuals who were: a) naïve or recently diagnosed with MS (ICD 10 G35); b) starting treatment with Avonex®, Betaferon®, Rebif® or Copaxone®; c) followed for 13 to 18 months (January 2013 to September 2014). Adherence was measured by the medication possession ratio (MPR), calculated as the proportion of months patients possessed their therapies independently of drug change until the end of the analyzed period, where  $MPR > 0.80$  was considered adherent. Persistence was time in months from initiation date until a 30-day gap in therapy or the last claim during follow-up. *Results:* A total number of 1,052 patients was analyzed: Avonex® (N=351, 33.4%); Betaferon® (N=145, 13.8%); Copaxone® (N=264, 25.1%); and Rebif® (N=292, 27.8%).  $MPR > 0.80$  was significantly higher ( $p=0,0253$ ) in the Avonex® group (71.8%) versus Betaferon® (58.6%), Copaxone® (65.5%), and Rebif® (63.7%). There were no consistent differences in persistence between the groups. *Discussion:* The results described in the present longitudinal retrospective analysis of individuals with MS and treated with first-line therapies in Brazil are similar to those reported in the scientific literature. *Conclusion:* From an adherence and compliance point of view, Avonex® has shown to be superior or at minimal equivalent to other first-line therapies available in Brazil.

**Keywords:** Betainterferon; multiple sclerosis; adherence; persistence.

## Antecedentes

A esclerose múltipla (EM) é uma doença sem cura, debilitante que progride com o tempo.<sup>1</sup> A Organização Mundial da Saúde estima uma prevalência geral de 30 casos de EM por uma população de 100.000 pessoas.<sup>2</sup> Presumindo uma população mundial de 7,4 bilhões,<sup>3</sup> haveria aproximadamente 2,2 milhões de pessoas globalmente com EM.

Um grande avanço na farmacoterapia da esclerose múltipla do tipo remitente recorrente (EMRR) foi a introdução de produtos biológicos, sendo a primeira classe a das betainterferonas (códigos ATC L03AB07 e L03AB08). A primeira betainterferona a ser aprovada para comercialização foi a betainterferona-1b subcutânea (Betaseron®; Chiron Corp., também comercializada como Betaferon® na Europa e no Brasil) que ocorreu em 23 de julho de 1993.<sup>4</sup> O Betaferon® foi seguido pela betainterferona-1a intramuscular (Avonex®; Biogen Inc.), que foi aprovada em 17 de maio de 1996.<sup>5</sup> Finalmente, a betainterferona-1a subcutânea (Rebif®; Serono Inc.) foi aprovado em 7 de março de 2002.<sup>6</sup> Entretanto, apesar de uma razoável experiência clínica de longa duração com esses três medicamentos, bem como a recente entrada no mercado de novas terapias para EMRR – como acetato de glatirâmer, natalizumabe, fingolimode, teriflunomida, fumarato de dimetila, alemtuzumabe, entre outros –, a efetividade terapêutica relativa das betainterferonas permanece em amplo debate. (Nota: em função de confusão potencial causada pela similaridade dos nomes genéricos, as marcas comerciais das betainterferonas serão utilizadas adiante neste artigo).

Recentemente, foi publicada a Portaria nº 27, de 6 de julho de 2016, da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde, onde torna pública a restrição de uso Avonex® no tratamento da esclerose múltipla do subtipo remitente recorrente no Sistema Único de Saúde (SUS).<sup>7</sup> Tal decisão foi baseada no Relatório de Recomendação nº 261, de maio de 2016, da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), que, após avaliar a tecnologia através de análise de monitoramento da incorporação, concluiu o seguinte: “as informações do seguimento por até aproximadamente 10 anos de pacientes em uso de betainterferonas para o tratamento da esclerose múltipla no SUS de-

*monstraram um desempenho estatisticamente inferior do Avonex®. Isso ocorreu de forma consistente em múltiplos desfechos (como permanência no tratamento, tempo até a troca etc.). Tais dados, obtidos em um contexto de vida real, sugerem que não só existe uma efetividade menor, como também não se pode inferir que o Avonex® esteja associado a melhores índices de aderência ao tratamento.”*

Contudo, o próprio Relatório de Recomendação nº 261 da Conitec apresenta uma revisão não sistemática da literatura que buscou avaliar o resultado da aderência ao tratamento com as betainterferonas em estudos publicados. Nesse relatório, foram identificados 12 estudos (com mais de 50.000 pacientes avaliados) comparando diretamente as betainterferonas em distintos tipos de caracterização de ‘aderência’, sendo o chamado *Medication Possession Ratio* (MPR) o desfecho mais estudado na literatura, seguido da ‘persistência’ à terapia. Dentre os 12 estudos citados no Relatório de Recomendação 261 da Conitec, 100% (12 entre 12 estudos) apontaram que Avonex® possui perfis de aderência e persistência superiores ou iguais as demais betainterferonas.<sup>8-19</sup>

Ao identificar a dicotomia dos dois conjuntos de evidências descritos acima (i.e., monitoramento da incorporação *versus* literatura científica), avaliamos as principais discrepâncias entre os referidos grupos de informações e apontamos as seguintes falhas metodológicas no estudo de monitoramento da incorporação das betainterferonas no SUS, sendo:

1. Avaliação de tecnologia não mais existente no SUS no período de tempo analisado (2000-2010):

a) A partir de meados de 2012, houve uma mudança na formulação de Avonex®, passando a ser administrado via caneta autoinjetera. Anteriormente, o mesmo medicamento era fornecido em seringas preenchidas. Existe um conjunto de evidências que demonstra que o novo dispositivo de caneta autoinjetera é associado a maiores níveis de persistência, cumprimento da terapia, adesão e satisfação por parte do paciente.<sup>20-22</sup>

2. Uso de desfecho inapropriado na análise (troca de medicamentos):

a) A análise de monitoramento de incorporação das betainterferonas utilizou o desfecho combinado de troca, interrupção ou surto clínico, sendo que o evento predominantemente observado (>90%) foi a troca por outros medicamentos. O evento ‘troca’ não indica efetividade ou performance terapêutica. Além

disso, nenhum dos eventos utilizados na análise caracteriza o desfecho ‘aderência terapêutica’.

b) Avonex® é um medicamento predominantemente prescrito como primeira linha de tratamento e no estágio de inicial da doença em síndrome clínica isolada (ou CIS - *clinical isolated syndrome*). Isso pode significar que Avonex® esteja mais exposto a trocas por outros medicamentos em relação às demais betainterferonas, desqualificando assim o evento ‘trocas’ como parâmetro para determinar a efetividade das betainterferonas.

c) O mais adequado seria que fosse empregado o desfecho *Medication Possession Ratio (MPR)* que é calculado pela divisão do número de dias/meses de dispensação de medicamentos pelo tempo de observação da análise. Tal desfecho é amplamente aceito na comunidade científica para avaliação de adesão terapêutica através de bancos de dados administrativos, como o DATASUS.<sup>24-26</sup>

3. Vieses históricos presentes no período de tempo analisado (2000-2010):

a) As betainterferonas foram lançadas no mercado em anos diferentes conforme apresentado anteriormente, fazendo, assim, com que as primeiras terapias disponíveis fossem mais expostas à troca por outros medicamentos mais recentes. O estudo de Oleen-Burkey *et al.* (2013), que avaliou o perfil de tratamento de EM no mesmo período de janeiro de 2001 a dezembro de 2010, evidenciou que os tratamentos com Avonex® e Betaferon® tiveram mais usuários no período de 2001 a 2003, e o medicamento Rebif® no período de 2006 a 2008.<sup>27</sup>

b) Além disso, a partir de 2011 disponibilizou-se o tratamento com natalizumabe como opção de segunda linha terapêutica, o que pode significativamente influenciar o perfil de trocas de medicamentos no tratamento de EMRR.

Em luz das falhas metodológicas destacadas acima, apresentamos uma nova análise longitudinal do DATASUS considerando a tecnologia vigente de Avonex® na formulação caneta autoinjatora, tempos de horizontes atuais correspondendo aos anos de 2013 e 2014, análise de pacientes naïve ou recém-diagnosticados, além da utilização de desfechos comumente aplicados nas análises disponíveis na literatura.

## Objetivo

Avaliar os níveis de aderência e persistência de pacientes com esclerose múltipla remitente recorrente (EMRR) tratados com terapias de plataforma no Sistema Único de Saúde brasileiro.

## Metodologia

Coorte retrospectiva de base de dados, no qual a fonte de dados primária foi o DATASUS e o ambiente do Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS (SIA/SUS), utilizando as bases de dados públicas e anonimizadas. Os detalhes a respeito do processo metodológico de *data linkage* para identificação de indivíduos únicos em análises longitudinais através do DATASUS foi descrito anteriormente por Musolino e Vaz, 2013.<sup>28</sup>

A realização de estudos com o uso de dados do mundo real é possível, graças à identificação do indivíduo sob tratamento nas bases de dados do DATASUS. É importante ressaltar que a identificação do indivíduo não possibilita a determinação da identidade do paciente, que se encontra totalmente descaracterizada desde as bases de registro com acesso público. No ambiente ambulatorial (SIA/SUS), a identificação do indivíduo ocorre via relacionamento determinístico a partir da combinação de informações disponíveis, que considera equivalentes os registros iguais em determinada chave.

O relacionamento de registros para o mesmo paciente em bases de dados distintas – *record linkage* – tem sido frequentemente usado como alternativa para combinar dados dos diferentes sistemas de informações em saúde e detectar registros diferentes para uma mesma entidade. No caso, a entidade em análise é o paciente, aqui referido como ‘indivíduo’.

Os critérios de seleção de indivíduos na análise foram os seguintes:

- Indivíduos ‘naïve’ ou recém-diagnosticados com EMRR de acordo com o Código Internacional de Doenças (CID) versão 10 código G35. Foram caracterizados como ‘naïve’ ou recém-diagnosticados aqueles indivíduos que não fizeram uso de nenhuma das terapias disponíveis no SUS para EMRR no período anterior a 12 meses do início de tratamento (data índice).

• Indivíduos iniciando tratamento com uma das seguintes terapias: Avonex®, Betaferon®, Copaxone® e Rebif®, com os códigos correspondentes:

– 06.04.39.009-2 - Avonex® BETAINTERFERONA 1A 6.000.000 UI (30 MCG) INJETAVEL (POR FRASCO-AMPOLA, SERINGA PREENCHIDA OU CANETA PREENCHIDA)

– 06.04.39.011-4 – Betaferon® BETAINTERFERONA 1B 9.600.000 UI (300MCG) INJETAVEL (POR FRASCO-AMPOLA)

– 06.04.52.001-8 – Copaxone® GLATIRAMER 20 MG INJETAVEL (POR SERINGA PREENCHIDA)

– 06.04.39.008-4 – Rebif® BETAINTERFERONA 1A 6.000.000 UI (22 MCG) INJETAVEL (POR SERINGA PREENCHIDA)

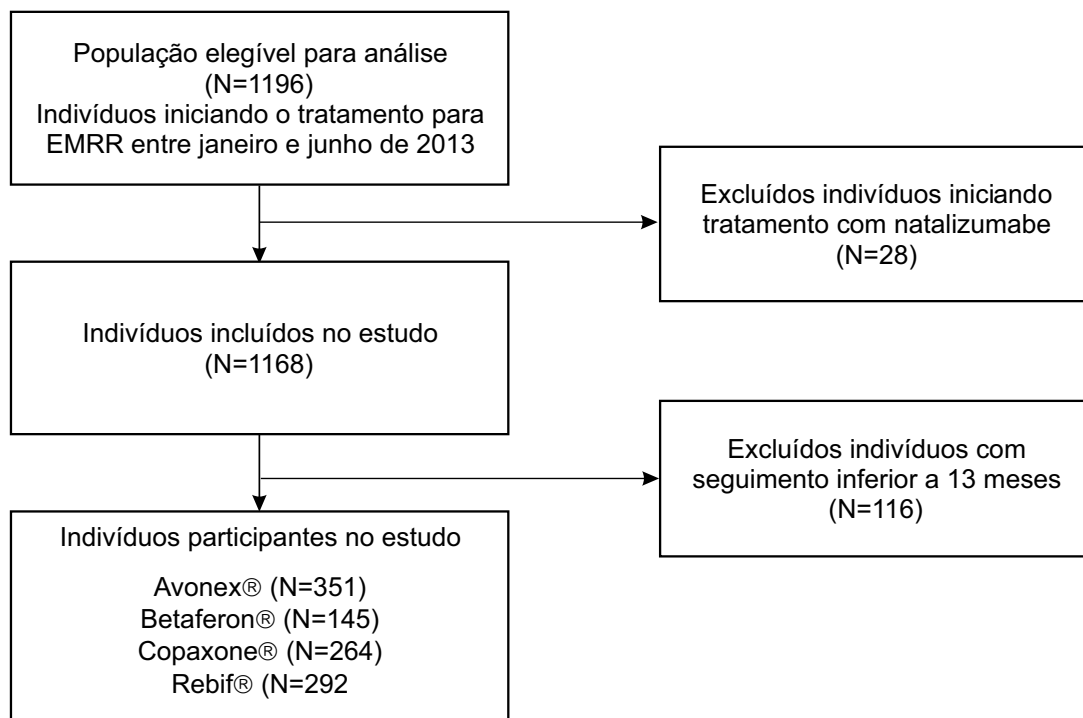
– 06.04.39.010-6 – Rebif® BETAINTERFERONA 1A 12.000.000 UI (44 MCG) INJETAVEL (POR SERINGA PREENCHIDA)

• Indivíduos acompanhados por no mínimo 13 meses, sendo o período de recrutamento da coorte correspondendo de janeiro a junho de 2013 (6 meses) e o seguimento total, de janeiro de 2013 a setembro de 2014 (18 meses). Sendo a data da primeira dispensação de cada terapia definida como período de entrada de indivíduos em cada coorte (data índex).

Foram excluídos os indivíduos iniciando tratamento com natalizumabe por ser uma indicação fora do protocolo clínico e terapêutico oficial, considerando que o medicamento é atualmente recomendado como segunda linha de tratamento. Além disso, foram excluídos pacientes com seguimento de tempo inferior a 13 meses, de forma que todos os pacientes tivessem a mesma chance de apresentar uma adesão alta, sem influência do tempo de acompanhamento disponível na base de dados.

A aderência foi avaliada pela razão de posse de medicamento (do inglês *Medication Possession Ratio - MPR*), que foi estimada com base na proporção de meses em que os indivíduos detinham posse de sua terapia até o final do período de análise.<sup>26</sup> Um indivíduo com uma razão maior que 0,8 (ou seja, 80% do tempo total de seguimento com comprovada dispensação da terapia em questão) foi considerado ‘adrente’ à terapia. A persistência foi definida como o tempo em meses do início da terapia até o primeiro período maior que 30 dias de espaço entre as terapias. O teste de qui-quadrado avaliou a associação entre as terapias nas variáveis categóricas e o teste de Student-T nas variáveis contínuas. Todas as análises foram realizadas por meio do pacote estatístico R, versão 3.1.

**Figura 1.** Fluxograma resultado dos critérios de inclusão e exclusão empregados na análise.



## Resultados

Foi avaliado um total de 1052 indivíduos no período e a distribuição de acordo com as terapias foi: Avonex® (N=351, 33,4%); Betaferon® (N=145, 13,8%); Copaxone® (N=264, 25,1%); e Rebif® (N=292, 27,8%). As características demográficas dos indivíduos analisados estão descritas na Tabela 1. Não foram identificadas diferenças expressivas

entre os grupos comparados em relação a gênero e idade.

O MPR>0.80 foi significativamente superior ( $p=0,0253$ ) no grupo tratado com Avonex® (71,8%) quando comparado com Betaferon® (58,6%), Copaxone® (65,5%), e Rebif® (63,7%). Igualmente, a média do MPR também mostrou-se maior para o tratamento com Avonex® (81,3%) em relação às demais betainterferonas ( $p=0,0032$ ). (Tabela 2)

**Tabela 1.** Características demográficas da amostra analisada.

	Avonex®		Betaferon®		Copaxone®		Rebif®	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Indivíduos	351	-	145	-	264	-	292	-
Masculino	93	26,5	47	32,4	57	21,6	86	29,5
Feminino	258	73,5	98	67,6	207	78,4	206	70,5
Idade (anos)								
<20	25	7,1	5	3,4	18	6,8	25	8,6
20-29	112	31,9	38	26,2	56	21,2	84	28,8
30-39	130	37,0	53	36,6	106	40,2	96	32,9
40-49	58	16,5	39	26,9	61	23,1	61	20,9
50-59	37	10,5	19	13,1	32	12,1	37	12,7
60-69	12	3,4	2	1,4	11	4,2	15	5,1
70 e +	3	0,9	-	-	-	-	2	0,7

**Tabela 2.** Médias e percentuais de *Medication Possession Ratio* (MPR) por tipo de tratamento.

MPR	Avonex®	Betaferon®	Copaxone®	Rebif®	Valor de p
Média	81,3	71,7	76,3	76,9	0,0032
100%	38,2	26,9	36,4	34,2	0,1153
90-99%	21,9	19,3	22,7	20,2	0,8116
80-89%	11,7	12,4	6,4	9,2	0,1114
<b>Total aderente</b>	<b>71,8</b>	<b>58,6</b>	<b>65,5</b>	<b>63,7</b>	<b>0,0253</b>

MPR, *Medication Possession Ratio*.

Não foram observadas diferenças significativas na persistência terapêutica entre as terapias ( $p=0,064$ ). O grupo Avonex® apresentou média de 10,4 meses de persistência, seguido do grupo Copaxone® com 10,3 meses, Rebif® com 10,0 meses e Betaferon® com 8,9 meses. Ao final do tempo

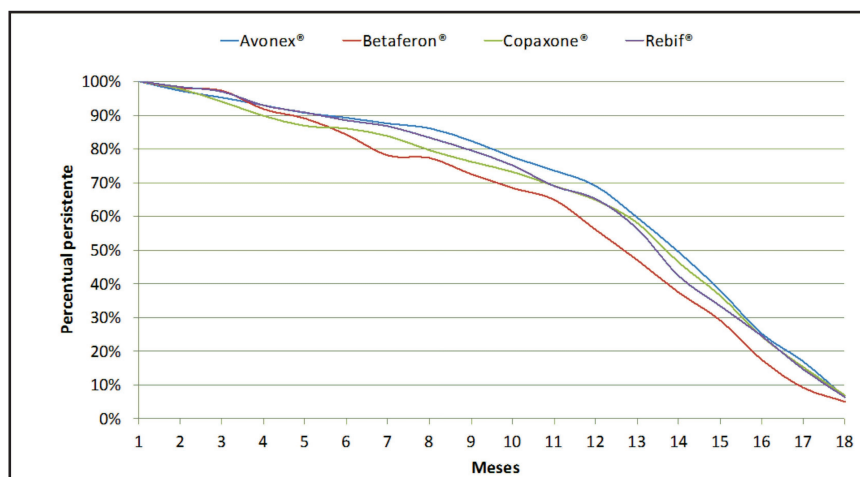
de seguimento dos indivíduos, o percentual dos mesmos caracterizados como persistentes também não foi diferente entre os grupos, sendo apenas 6,82% para Copaxone®, 6,27% para Avonex®, 6,16% para Rebif® e 4,83% para Betaferon®. (Tabela 3)

**Tabela 3.** Percentuais de pacientes persistentes às terapias por mês de tratamento.

Meses	Avonex®		Betaferon®		Copaxone®		Rebif®	
	Total	%	Total	%	Total	%	Total	%
1	351	100,00	145	100,00	264	100,00	292	100,00
2	341	97,15	142	97,93	258	97,73	287	98,29
3	334	95,16	141	97,24	248	93,94	283	96,92
4	326	92,88	133	91,72	237	89,77	271	92,81
5	318	90,60	129	88,97	229	86,74	265	90,75
6	313	89,17	122	84,14	227	85,98	258	88,36
7	307	87,46	113	77,93	221	83,71	253	86,64
8	302	86,04	112	77,24	210	79,55	243	83,22
9	289	82,34	105	72,41	201	76,14	232	79,45
10	272	77,49	99	68,28	193	73,11	219	75,00
11	258	73,50	94	64,83	182	68,94	201	68,84
12	242	68,95	81	55,86	171	64,77	190	65,07
13	209	59,54	68	46,90	153	57,95	164	56,16
14	173	49,29	54	37,24	122	46,21	123	42,12
15	133	37,89	42	28,97	96	36,36	97	33,22
16	88	25,07	25	17,24	64	24,24	71	24,32
17	59	16,81	13	8,97	40	15,15	42	14,38
18	22	6,27	7	4,83	18	6,82	18	6,16

A curva de Kaplan-Meier abaixo mostra o decaimento da persistência terapêutica com as terapias comparadas. É observada uma pequena diferença entre as curvas, porém sem significância estatística.

**Figura 2.** Curva de Kaplan-Meier: Persistência por tipo de tratamento.



## Discussão

Os resultados apresentados nesta análise longitudinal retrospectiva de indivíduos em tratamento de EMRR com terapias de primeira linha (plataforma) no SUS, condizem com aqueles identificados na literatura científica.

Tanto os desfechos MPR > 0,80 quanto à média do MPR apresentaram resultados significativamente melhores no grupo tratado com Avonex® em relação às demais betainterferonas. A variação de ganho (i.e., benefício líquido) em aderência de Avonex® calculado na presente análise foi de 6,3% a 9,6% para o desfecho MPR > 0,80 e de 4,4% a 9,6% para a média do MPR.

Da mesma forma, os estudos sumarizados nos Quadros 4 e 5 no Relatório de Recomendação nº 261 da Conitec também apontam valores numericamente superiores à Avonex® quando avaliados os desfechos MPR > 0,80 e média do MPR.<sup>8, 11-14, 16</sup> A média ponderada do desfecho MPR > 0,80 dos três estudos identificados que envolveram ao todo 43.372 pacientes foi de 48,99% para Avonex®, 40,72% para Betaferon® e 43,06% para Rebif®.<sup>(11, 12, 14)</sup> Já a média ponderada do MPR em cinco estudos envolvendo cerca de 45 mil pacientes foi de 67,08%, 58,31% e 64,61% para Avonex®, Betaferon® e Rebif®, respectivamente.<sup>8, 11-13, 16</sup>

Em relação à persistência terapêutica, a presente análise não demonstrou diferença significativa entre as terapias comparadas, tanto nos desfechos ‘meses de persistência’ quanto na curva de Kaplan-Meier. O que também condiz com os estudos apontados no Relatório de Recomendação nº 261 da Conitec, sendo que, dos seis estudos identificados, observou-se apenas uma diferença de cerca de 5% entre as betainterferonas, onde Avonex® reportou maior valor numérico para o desfecho de persistência terapêutica.<sup>8, 11-13, 15, 19</sup>

É notório o conjunto de evidências existente na literatura a respeito do comportamento de aderência e persistência terapêutica sob o tratamento com betainterferonas em EM. Especialmente, o recente estudo por Hansen *et al.* (2015) que observou uma ampla amostra de pacientes tratados com betainterferonas (N=50.057 pacientes).<sup>12</sup> Esse estudo avaliou o MPR e a persistência dos pacientes com EM

através de análise de base de dados administrativas na Alemanha. O período de seguimento foi de 730 dias (24 meses). Os resultados encontrados foram: Avonex® (42,8%), Betaferon® (40,6%), Rebif® (39,2%) e Copaxone® (37%). É importante destacar que a referida pesquisa não recebeu financiamento externo e os autores declararam não possuir conflitos de interesse.

Além das evidências destacadas acima e também identificadas no Relatório de Recomendação nº 261 da Conitec,<sup>7</sup> tais estudos publicados referentes à aderência e à persistência terapêutica foram avaliados desde um critério de qualidade de informações e possíveis presenças de vieses que pudessem influenciar nos resultados observados. Especificamente, foram apontados no Relatório de Recomendação nº 261 da Conitec os seguintes problemas nos estudos identificados na literatura:<sup>7</sup>

- “Há importante limitação na interpretação dos resultados, pois o declínio cognitivo comum a esses pacientes limita a sua capacidade de recordar as doses recebidas”.
- “Existem dúvidas também em relação a se a menor aderência levaria aos surtos ou se os surtos é que levariam à menor aderência (causalidade reversa)”
- “Ainda, a dispensação do medicamento, base utilizada para cálculo do MPR não necessariamente significa que o paciente fez uso da medicação”.
- “O risco de viés desses estudos foi avaliado de forma combinada. Ressalta-se que houve a participação de pacientes portadores de outros subtipos de esclerose múltipla, tempo de acompanhamento inadequado para o desfecho de interesse (curto), importante taxa de não resposta aos questionários (superior a 50% em algumas referências) e a provável maior participação do profissional junto ao paciente que recebeu injeções intramusculares versus injeções subcutâneas tornam o risco de viés crítico de acordo com a ferramenta de análise de qualidade de estudos observacionais da Cochrane ACROBAT-NRSI”.

Cabe concordar que nenhum tipo de estudo ou metodologia científica é isento de limitações ou influência de erros sistemáticos (i.e., vieses). O próprio estudo conduzido pelo Centro Colaborador do SUS: Avaliação de Tecnologias e Excelência em Saúde (CCATES/UFMG) também apresenta pro-

blemas e limitações que restringem a generalização de seus resultados, sendo, talvez, o mais grave a avaliação de tecnologia não mais existente no SUS conforme apresentado anteriormente (vide Antecedentes).<sup>7</sup>

A presente análise também possui limitações que necessitam ser destacadas.

Como em qualquer análise retrospectiva de base de dados administrativa, os resultados são diretamente dependentes da qualidade das informações inseridas nos sistemas do DATASUS. Existe ainda, a possibilidade de haver duplicações de indivíduos no seguimento longitudinal devido à produção de chaves iguais ao realizar o pareamento determinístico das características únicas dos pacientes. Entretanto, o risco de existirem dois indivíduos com mesmos gênero, data de nascimento, código de endereçamento postal (CEP de residência) e diagnóstico é considerado baixo por se tratar de uma doença de baixa prevalência (aproximadamente 15/100.000 habitantes).<sup>29</sup>

Outro ponto a ser avaliado aqui como limitação é o tempo de seguimento utilizado na presente análise de até 18 meses. Apesar de ser um tempo de exposição pequeno para a doença em questão, não se trata de fator de grande influência nos resultados devido à generalizada baixa aderência terapêutica no tratamento de EMRR, conforme observado em muitos estudos anteriormente comentados aqui. Além disso, destaca-se a interpretação dada ao desfecho persistência, onde utilizamos um período maior de 30 dias entre os tratamentos para caracterizar o indivíduo 'não-persistente'. Neste último caso, a medida empregada é, de certa forma, conservadora e não inclui pacientes que eventualmente deixam de retirar seus medicamentos e tempos depois voltam a ser tratados com o mesmo medicamento. Tal conservadorismo é interpretado como uma medida combinada de aderência-persistência que é o esperado para o tratamento de pacientes com EMRR. Ou seja, que os pacientes façam uso contínuo e sustentado de seus tratamentos.

Além disso, o uso do desfecho MPR, conforme apontado no Relatório de Recomendação n° 261 da Conitec, não necessariamente significa que o paciente fez uso do medicamento. Entretanto é o desfecho mais aplicado em estudos de utilização

de medicamentos ao redor do mundo,<sup>24, 25</sup> e representa melhor o perfil de aceitação do tratamento do que simplesmente a observação do evento de troca do medicamento que está sujeito a múltiplos fatores influenciadores como acesso à informação e novas opções terapêuticas. Ressalta-se que este último desfecho foi empregado na análise de monitoramento da incorporação das betainterferonas descritas no Relatório de Recomendação n° 261 da Conitec.<sup>7</sup>

Finalmente, não foi realizado um teste estatístico para comprovar a homogeneidade de cada subgrupo estudado e não foi investigada a influência de outros fatores potencialmente relevantes (presença/ausência de comorbidades, número de fármacos concomitantes, situação socioeconômica, nível de educação, estado marital etc.) sobre os resultados de adesão calculados.

Apesar de os resultados apresentados na presente pesquisa serem similares aos reportados na literatura, a comparação direta exige cuidados já que os estudos podem apresentar diferenças metodológicas, de fontes de dados e outros períodos de observação. Entretanto, independentemente das diferenças existentes entre esses estudos, há de se observar as congruências e discrepâncias dos resultados observados em cada estudo. O mais importante nesses casos (e recomendado em diversas diretrizes de avaliação de tecnologias ao redor do mundo) é avaliar todo o conjunto de evidência disponível. Neste sentido, são 12 estudos publicados na literatura somados à presente análise longitudinal que indicam resultados favoráveis a Avonex® quanto ao comportamento de aderência terapêutica em pacientes diagnosticados com EMRR versus outras betainterferonas.

## Conclusão

Conclui-se, portanto, que, de um ponto de vista de aderência e persistência terapêutica, Avonex® mostra-se superior ou, no mínimo, equivalente às demais betainterferonas disponíveis no SUS, aceitando a premissa de que outras covariáveis não tenham impacto sobre este desfecho. Assim mesmo, outros diversos estudos disponíveis na literatura científica apontam conclusões semelhantes às da presente análise.

## Referências

1. Kremenchutzky M, Rice GP, Baskerville J, Wingerchuk DM, Ebers GC. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study 9: observations on the progressive phase of the disease. *Brain* 2006;129:584-94.
2. Organização Mundial da Saúde. Atlas: Multiple sclerosis resources in the world. Geneva: World Health Organization, 2008 [Acessado em 8 jul. 2016].
3. Current world population. Disponível em: <http://www.worldometers.info/world-population/> [Acessado em 2 ago. 2016].
4. Estados Unidos da América do Norte. Food and Drug Administration. Drug approval package: Betaseron (Chiron Corp.). Disponível em: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/pre96/103471s0000TOC.cfm](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/pre96/103471s0000TOC.cfm) [Acessado em 2 ago. 2016].
5. Estados Unidos da América do Norte. Food and Drug Administration. *Interferon beta-1a Product Approval Information - Licensing Action 5/17/96*. Tradename: Avonex (Biogen, Inc, Cambridge, MA). disponível em: <http://www.fda.gov/drugs/developmentapprovalprocess/howdrugsaredevelopedandapproved/approvalapplications/therapeuticbiologicapplications/ucm080458.htm> [Acesso em 2 ago. 2016].
6. Estados Unidos da América do Norte. Food and Drug Administration. *Interferon beta-1a Product Approval Information - Licensing Action for Rebif (Serono Inc, Rockland, MA)*. Disponível em: <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/TherapeuticBiologicApplications/ucm080737.htm> [Acesso em 2 ago. 2016].
7. Brasil. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias em Saúde (CONITEC) CNIdTnS. Relatório de Recomendação - Betainterferonas no tratamento da esclerose múltipla remitente-recorrente (EMRR). Brasília: Ministério da Saúde, maio de 2016.
8. Agashivala N, Wu N, Abouzaid S, Wu Y, Kim E, Boulanger L, et al. Compliance to fingolimod and other disease modifying treatments in multiple sclerosis patients, a retrospective cohort study. *BMC Neurology* 2013;13:138.
9. Devonshire V, Lapierre Y, Macdonell R, Ramo-Tello C, Patti F, Fontoura P, et al. The Global Adherence Project (GAP): a multicenter observational study on adherence to disease-modifying therapies in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *European Journal of Neurology* 2011;18(1):69-77.
10. Evans C, Tam J, Kingwell E, Oger J, University of British Columbia MSCN, Tremlett H. Long-term persistence with the immunomodulatory drugs for multiple sclerosis: a retrospective database study. *Clinical Therapeutics* 2012;34(2):341-50.
11. Halpern R, Agarwal S, Dembek C, Borton L, Lopez-Bresnahan M. Comparison of adherence and persistence among multiple sclerosis patients treated with disease-modifying therapies: a retrospective administrative claims analysis. *Patient Prefer Adher*. 2011;5:73-84.
12. Hansen K, Schussel K, Kieble M, Werning J, Schulz M, Friis R, et al. Adherence to Disease Modifying Drugs among Patients with Multiple Sclerosis in Germany: A Retrospective Cohort Study. *Plos One* 2015;10(7).
13. Kleinman NL, Beren IA, Rajagopalan K, Brook RA. Medication adherence with disease modifying treatments for multiple sclerosis among US employees. *Journal of Medical Economics* 2010;13(4):633-40.
14. Lopez-Mendez P, Rio J, Perez-Ricart A, Tintore M, Sastre-Garriga J, Cardona-Pascual I, et al. [Therapy adherence to immunomodulator treatment in patients with multiple sclerosis]. *Revista de Neurologia* 2013;56(1):8-12.
15. Reynolds MW, Stephen R, Seaman C, Rajagopalan K. Persistence and adherence to disease modifying drugs among patients with multiple sclerosis. *Current medical research and opinion* 2010;26(3):663-74.
16. Santolaya Perrin R, Fernandez-Pacheco Garcia Valdecasas M, Artech Eguizabal L, Gema Perez Perez I, Munoz Munoz N, Ibarra Barrueta O, et al. Adherence to treatment in multiple sclerosis. *Farmacia Hospitalaria (Sociedad Espanola de Farmacia Hospitalaria)*, 2012;36(3):124-9.

17. Steinberg SC, Faris RJ, Chang CF, Chan A, Tankersley MA. Impact of adherence to interferons in the treatment of multiple sclerosis: a non-experimental, retrospective, cohort study. *Clinical Drug Investigation* 2010;30(2):89-100.
18. Treadaway K, Cutter G, Salter A, Lynch S, Simsarian J, Corboy J, et al. Factors that influence adherence with disease-modifying therapy in MS. *Journal of Neurology*. 2009;256(4):568-76.
19. Wong J, Gomes T, Mamdani M, Manno M, O'Connor PW. Adherence to multiple sclerosis disease-modifying therapies in Ontario is low. *The Canadian Journal of Neurological Sciences / Le Journal Canadien des Sciences Neurologiques* 2011;38(3):429-33.
20. Hupperts R, Becker V, Friedrich J, Gobbi C, Salgado AV, Sperling B, et al. Multiple sclerosis patients treated with intramuscular IFN-beta-1a autoinjector in a real-world setting: prospective evaluation of treatment persistence, adherence, quality of life and satisfaction. *Expert opinion on drug delivery* 2015;12(1):15-25.
21. Limmroth V, Gerbershagen K. Single-use autoinjector for once-weekly intramuscular injection of IFNbeta-1a. *Expert opinion on drug delivery* 2014;11(12):1969-78.
22. Phillips JT, Fox E, Grainger W, Tuccillo D, Liu S, Deykin A. An open-label, multicenter study to evaluate the safe and effective use of the single-use autoinjector with an Avonex(R) prefilled syringe in multiple sclerosis subjects. *BMC Neurology*. 2011;11:126.
23. Eriksson I, Cars T, Piehl F, Malmstrom R, Wettermark B, von Euler M. Drug utilization patterns in relapsing-remitting multiple sclerosis: a population-based cohort study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2016;25:3-679.
24. Steiner JF, Prochazka AV. The assessment of refill compliance using pharmacy records: methods, validity, and applications. *Journal of Clinical Epidemiology* 1997;50(1):105-16.
25. Cramer JA, Roy A, Burrell A, Fairchild CJ, Fuldeore MJ, Ollendorf DA, et al. Medication compliance and persistence: terminology and definitions. *Value in Health (International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research)*, 2008;11(1):44-7.
26. Kozma CM, Dickson M, Phillips AL, Meletiche DM. Medication possession ratio: implications of using fixed and variable observation periods in assessing adherence with disease-modifying drugs in patients with multiple sclerosis. *Patient Prefer Adherence* 2013;7:509-16.
27. Oleen-Burkey M, Cyhaniuk A, Swallow E. Treatment patterns in multiple sclerosis: administrative claims analysis over 10 years. *Journal of Medical Economics*. 2013;16(3):397-406.
28. Mussolino M, Vaz P. Dados do mundo real: uma ferramenta para tomada de decisões em saúde. *J Bras Econ Saúde* 2013;5(1):2-9.
29. Cristiano E, Rojas J, Romano M, Frider N, Machnicki G, Giunta D, et al. The epidemiology of multiple sclerosis in Latin America and the Caribbean: a systematic review. *Multiple Sclerosis* 2013;19(7):844-54.

**Financiamento:** A pesquisa foi financiada por Biogen Inc.

**Declaração de conflitos de interesse:** Márcio Machado é funcionário da empresa Biogen Inc., produtora e detentora dos direitos de comercialização do medicamento Avonex® indicado para o tratamento de esclerose múltipla remitente recorrente (EMRR). Anna Goulart e Vanessa Teich são consultoras especialistas na área de Avaliação de Tecnologias em Saúde e foram contratadas pela empresa Biogen Inc. para conduzir a presente pesquisa.

*Recebido em 20/11/2016.*

*Aceito para publicação em 10/02/2017.*