

Betainterferona 1a 30 mcg intramuscular no tratamento de primeira linha de pacientes com esclerose múltipla recorrente-remitente

Avaliação econômica

Maio de 2019

SUMÁRIO

1	Avaliação econômica	4
1.1	Objetivo	4
1.2	População-alvo	4
1.3	Horizonte da análise.....	4
1.4	Perspectiva	4
1.5	Comparadores	5
1.6	Taxa de desconto	5
1.7	Desfechos considerados.....	5
1.8	Modelo econômico	6
1.9	Dados de eficácia.....	7
1.9.1	Características da população	7
1.9.2	História natural da doença	8
1.9.3	Surtos relacionados a EM.....	11
1.9.4	Descontinuação do tratamento	12
1.9.5	Mortalidade.....	12
1.9.6	Utilidade	13
1.10	Dados de Custo.....	13
1.10.1	Custo de tratamento	14
1.10.2	Custo de monitoramento	14
1.10.3	Custo de manejo dos surtos relacionados a EM	15
1.11	Resultados	15

1.11.1	Cenário base	16
1.12	Análise de sensibilidade	16
1.12.1	Análise de sensibilidade probabilística	16
2	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	18

1 AVALIAÇÃO ECONÔMICA

1.1 Objetivo

Realizar uma análise de custo-efetividade da betainterferonas 1a 30 mcg (IFN-30) no tratamento de primeira linha de pacientes com esclerose múltipla recorrente-remitente (EMRR). A opção por uma análise de custo-efetividade segue a tendência das submissões em EMRR feitas à Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC), (1,2) onde este tipo de análise foi considerada como um opção adequada, sendo justificada pela cronicidade da doença

Dessa forma, a presente submissão à Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) segue o padrão formal de avaliação econômica em EMRR instituído pelo órgão oficial do Ministério da Saúde para avaliações de tecnologias em saúde, a CONITEC.

1.2 População-alvo

Pacientes adultos com EMRR não tratados previamente.

1.3 Horizonte da análise

O horizonte de tempo considerado na análise foi o tempo de vida, sendo considerado um tempo de acompanhamento de 50 anos, com pacientes em idade inicial média de 38 anos, sendo aproximadamente 71% do sexo feminino. (3,4)

As características demográficas dos pacientes foram definidas de acordo com as características basais dos pacientes incluídos nos estudos DEFINE e COFIRM (3,4) , que, apesar de avaliarem outro tratamento ativo para EMRR (fumarato de dimetila, também submetido à avaliação para incorporação do rol da ANS), apresentam a mesma população de interesse que esta proposta de submissão.

1.4 Perspectiva

Foi adotada a perspectiva do sistema suplementar de saúde (SSS) como fonte pagadora de serviços de saúde.

1.5 Comparadores

A proposta de incorporação pretende posicionar o medicamento como uma alternativa de tratamento, em primeira linha, da EMRR, entre os procedimentos de reembolso obrigatório da ANS.

Atualmente o natalizumabe é o único medicamento para esclerose múltipla (EM) de reembolso obrigatório incluído no *rol* de procedimentos da ANS, sob o procedimento “Terapia imunobiológica endovenosa”. No entanto, seu uso está restrito a pacientes que falharam a pelo menos um tratamento prévio com betainterferonas ou acetato de glatirâmer, assim, pacientes com EMRR, não tratados previamente, não apresentam as características necessárias para o tratamento no SSS. Desta forma, não há, atualmente, um comparador ativo para a indicação proposta neste documento.

Sendo assim, o comparador selecionado é:

- Não tratamento (equivalente ao placebo nos estudos clínicos).

A intervenção adotada no modelo econômico foi a IFN-30.

1.6 Taxa de desconto

Uma taxa de desconto anual de 5% para custos e desfechos foi aplicada, de acordo com as recomendações das Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde, publicado pelo Ministério da Saúde. (5)

1.7 Desfechos considerados

O desfecho de saúde considerado foi:

- Anos de vida ajustados por qualidade (AVAQ).

Os desfechos econômicos contemplados foram custos médicos diretos, considerando os custos com recursos médicos utilizados diretamente no tratamento do paciente, incluindo custos com medicamentos, monitoramento, manejo de eventos adversos (EAs) e surtos relacionados a EM.

1.8 Modelo econômico

Um modelo de Markov foi desenvolvido em Microsoft Excel® (Microsoft Corporation, Redmond, WA), com o objetivo de simular a evolução natural da doença. Os dois principais desfechos relacionados a EMRR são a progressão sustentada da incapacidade e a incidência de surtos relacionados a ela, sendo a redução destes desfechos o principal objetivo dos estudos em EM. Desta forma, este modelo busca representar os seguintes eventos:

- Incidência de surtos;
- Progressão da incapacidade;
- Evolução da EMRR para EMSP;
- Mortalidade;
- Incidência de EAs;
- Descontinuação do tratamento.

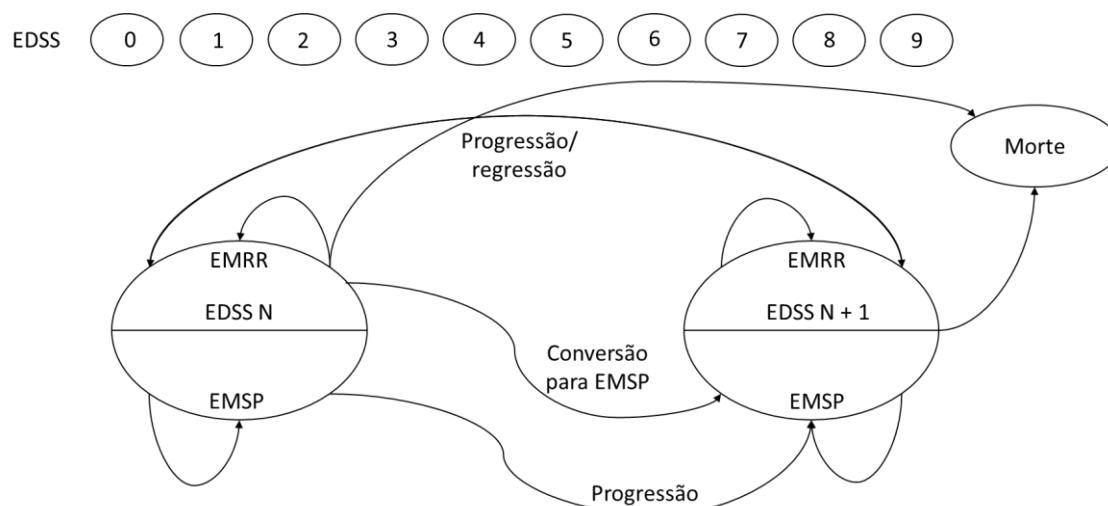
Os estados definidos para a matriz de transição foram definidos com base no escore de EDSS (EDSS 0-9), tanto para EMRR, quanto para EMSP, sendo todos os parâmetros que definem o modelo relacionados a esta escala.

Os pacientes iniciam o modelo distribuídos por EDSS de acordo com a distribuição de linha de base, conjugada, encontrada nos estudos DEFINE e CONFIRM (3,4). A cada ciclo do modelo, definido como anual, os pacientes podem permanecer no estado em que se encontram, regredir ou progredir seu EDSS, em EMRR ou EMSP, descontinuar o tratamento, evoluir para EMSP ou vir a óbito. A probabilidade de transição basal (para pacientes não tratados) foi definida de acordo com a história natural da doença e o efeito do tratamento, aplicado ao dado basal, que permite a redução dos desfechos relacionados a EM. Pacientes que atingem um certo escore de EDSS (≥ 7) (6) e aqueles que apresentam intolerância ao tratamento passam para um estado de não tratamento e continuam a evoluir pelos estados de EDSS de acordo com a história natural da doença. Assume-se que o tratamento não influencia diretamente a mortalidade dos pacientes, porém, seu efeito quanto a progressão da doença pode proporcionar um aumento na sobrevida, uma vez que a mortalidade é diretamente relacionada ao estado de EDSS.

Custos e valores de utilidade próprios foram aplicados diretamente aos estados de EDSS no qual o modelo se baseia. Desta forma, pacientes em cada estado de EDSS receberão custos e valores

de qualidade de vida adequados ao grau de comprometimento decorrente da doença em que se encontram.

A Figura 1 apresenta uma representação esquemática do modelo econômico da IFN-30.



EMRR: Esclerose múltipla recorrente-remittente; EMSP: Esclerose múltipla secundariamente progressiva; EDSS: Expanded disability status scale.

Figura 1. Estrutura do modelo de Markov.

1.9 Dados de eficácia

1.9.1 Características da população

Os dados demográficos da população modelada (idade média, distribuição de homens e mulheres e escore EDSS) foram definidas de acordo com dados conjugados, para a população ITT, dos estudos DEFINE e CONFIRM, conforme descrito previamente, e estão apresentadas na Tabela 1 (3,4).

Tabela 1. Características demográficas da população modelada. (3,4)

Parâmetros (em linha de base)	Valor
Idade (anos)	38
% Homens (em EM-RR)	29%
EDSS	
0-0,5	5,1%

1-1,5	8,5%
2-2,5	34,1%
3-3,5	22,9%
4-4,5	20,6%
5-5,5	8,6%
6-6,5	0,1%
7-7,5	0,0%
8-8,5	0,0%
9-9,5	0,0%

1.9.2 História natural da doença

Transição entre estados de EDSS – EMRR

Para a parametrização das transições entre estados EDSS, em pacientes com EMRR, dados conjugados dos estudos DEFINE/CONFIRM foram combinados ao conjunto de dados do *British Columbia Multiple Sclerosis* (BCMS). Este banco de dados canadense foi estabelecido em 1980 e registra prospectivamente o EDSS dos pacientes acompanhados. Estima-se que 80% da população com EM, na Columbia Britânica, esteja representada neste conjunto de dados. (7)

A Tabela 2 apresenta a matriz de transição entre estados de EDSS para pacientes com EMRR.

Tabela 2. Matriz de transição entre estados de EDSS – EMRR.

EDSS*	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
0	31%	29%	31%	7%	2%	0%	0%	0%	0%	0%
1	18%	23%	42%	13%	4%	1%	1%	0%	0%	0%
2	6%	13%	48%	21%	9%	1%	2%	0%	0%	0%
3	2%	5%	27%	29%	21%	4%	12%	1%	0%	0%
4	0%	1%	11%	22%	35%	10%	17%	3%	1%	0%
5	0%	0%	3%	9%	25%	29%	27%	4%	2%	0%
6	0%	0%	0%	3%	3%	4%	74%	11%	4%	0%

7	0%	0%	0%	0%	1%	0%	12%	69%	16%	2%
8	0%	0%	0%	0%	0%	0%	2%	6%	90%	2%
9	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	1%	17%	82%

* Linhas: estado de origem; Colunas: estado de destino.

Transição entre estados de EDSS – EMSP

A Tabela 3 apresenta a matriz de transição entre estados de EDSS para pacientes com EMSP. Os dados foram derivados do *London Ontario Dataset*, banco de dados que reúne informações de pacientes com EM mantido pelo *London Health Sciences Centre-University Campus*, na cidade de London, Canadá. O banco de dados, criado em 1972, acompanha pacientes da região de Ontario, em visitas com intervalo de até 1 ano, presenciais ou por telefone. (8) O tempo mínimo de acompanhamento no banco de dados é de 16 anos.

Tabela 3. Matriz de transição entre estados de EDSS – EMSP.

EDSS*	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
0	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
1	0%	77%	15%	8%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
2	0%	0%	64%	27%	6%	2%	1%	0%	0%	0%
3	0%	0%	0%	63%	25%	8%	3%	0%	1%	0%
4	0%	0%	0%	0%	49%	35%	14%	1%	2%	0%
5	0%	0%	0%	0%	0%	63%	32%	2%	3%	0%
6	0%	0%	0%	0%	0%	0%	76%	19%	4%	0%
7	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	80%	19%	1%
8	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	93%	7%
9	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	100%

* Linhas: estado de origem; Colunas: estado de destino.

Probabilidade de transição para EMSP por estado de EDSS

As probabilidades anuais de progressão de EMRR para EMSP foram obtidas do *London Ontario Dataset* e estão apresentadas na Tabela 4.

Tabela 4. Probabilidade de transição para EMSP por EDSS.

EDSS	Probabilidade
0	0,0%
1	0,3%
2	3,2%
3	11,7%
4	21,0%
5	29,9%
6	23,7%
7	25,4%
8	15,3%
9	100,0%

Efeito do tratamento

Os dados que representam o efeito relativo do tratamento, em relação a placebo, foram obtidos a partir da metanálise de Hamidi *et al.*, 2018. (9) Os riscos relativos (RR) foram aplicados multiplicativamente aos dados da história natural da doença apresentados previamente.

A Tabela 5 apresenta os valores de RR utilizados para cada uma das transições presentes no modelo econômico. Para placebo e para progressão na forma secundariamente progressiva, assumiu-se um *hazard ratio* de 1,00.

Tabela 5. Efeitos do tratamento aplicados aos dados da história natural da doença. (9)

Parâmetro	IFN-30	Placebo
Progressão – EMRR	0,80	1,00
Progressão – EMSP	1,00	1,00
Progressão de EMRR para EMSP	1,00	1,00

1.9.3 Surtos relacionados a EM

O *London Ontario Dataset* não registra surtos ocorridos após 2 anos do início do acompanhamento. Dessa forma, não pode ser utilizado para a estimativa da taxa anualizada de surtos por estado de EDSS. Assim como em outras avaliações econômicas para EMRR, submetidos à CONITEC, a taxa anualizada de surtos por EDSS foi estimada a partir de dados do *UK MS Survey* combinado a dados de Patzold e colaboradores (1982). (10,11) Os dados utilizados no modelo econômico podem ser vistos na Tabela 6.

Tabela 6. Taxa de surtos anualizada por EDSS (pacientes sem tratamento).

EDSS	Probabilidade de surto
0	73%
1	74%
2	69%
3	72%
4	71%
5	60%
6	51%
7	50%
8	50%
9	50%

1.9.4. Efeito do tratamento

Assim como para a história natural da doença, os efeitos relativos do tratamento, em relação a placebo, foram obtidos do estudo de Hamidi *et al.*, 2018. (9) Os RR foram aplicados multiplicativamente aos dados da história natural da doença apresentados previamente.

A Tabela 7 apresenta os valores de RR utilizados para o cálculo da redução do número de surtos por paciente.

Tabela 7. Efeitos do tratamento – Taxa de surtos.(9)

Parâmetro	IFN-30	Placebo
-----------	--------	---------

Taxa de surtos	0,82	1,00
-----------------------	------	------

1.9.4 Descontinuação do tratamento

Usualmente, a descontinuação do tratamento quando o paciente atinge um certo estado de EDSS (usualmente 7, em EMRR) é definida por diretrizes de tratamento da doença. Além da descontinuação por progressão da doença, o modelo incorpora ainda a descontinuação por intolerância ao tratamento, falta de eficácia ou outros motivos que podem ter levado o paciente a interrupção da medicação.

Os dados de descontinuação foram extraídos diretamente de estudos clínicos e estão apresentados na Tabela 8.

Tabela 8. Taxas de descontinuação anual (12).

Parâmetro	Probabilidade anual de descontinuação
IFN-30	5,00%
Placebo	0,00%

1.9.5 Mortalidade

A mortalidade foi definida de acordo com a idade do paciente, baseada na média ponderada entre homens e mulheres, e a probabilidade de morte anual, extraída da Tábua de Mortalidade Brasileira, publicada pelo IBGE, em 2017. (13) Além disso, foi utilizado um multiplicador à probabilidade de morte da população geral, de acordo com o estado de EDSS em que se encontra o paciente. Desta forma, a redução da progressão indiretamente afeta a sobrevivência dos pacientes, uma vez que, assume-se, que não há relação direta entre o tratamento e a mortalidade.

O multiplicador utilizado por estado de EDSS, baseia-se em análise de Pokorski (1997).

A Tabela 9 apresenta os multiplicadores utilizados por estado de EDSS.

Tabela 9. Multiplicadores de mortalidade para EMRR. (14)

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------

EMR	1,00	1,43	1,60	1,64	1,67	1,84	2,27	3,10	4,45	6,45
-----	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------

EMR: Esclerose múltipla recorrente.

1.9.6 Utilidade

Os dados de utilidade, por estado de EDSS, utilizados para o cálculo do desfecho AVAQ foram extraídos de um estudo local, que avaliou entre outras coisas, a qualidade de vida dos pacientes com EM através da aplicação do instrumento EQ-5D (15). Para EMSP, assumiu-se uma utilidade 0,02 pontos menor do que as estimadas para EMRR, com base em estudos desenvolvidos internamente pela Biogen no Reino Unido (dados não publicados). Para as variações de EDSS para pacientes com ou sem surto, utilizou-se a diferença média de EDSS entre pacientes com e sem surto com EDSS menor que 6 e entre pacientes com EDSS maior ou igual a 6, de acordo com dados obtidos pelo estudo brasileiro de Kobelt *et al.* (dados não publicados).

A Tabela 10 e a Tabela 11 apresentam os valores de utilidade utilizados no modelo econômico.

Tabela 10. Utilidades – sem ocorrência de surtos.

Parâmetro	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
EMRR	0,77	0,72	0,64	0,57	0,49	0,49	0,45	0,44	0,20	-0,04
EMSP	0,75	0,70	0,62	0,55	0,47	0,47	0,43	0,42	0,18	-0,06

Tabela 11. Utilidades – com ocorrência de surtos.

Parâmetro	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
EMRR	0,68	0,63	0,55	0,48	0,40	0,40	0,44	0,44	0,20	-0,04
EMSP	0,66	0,61	0,53	0,46	0,38	0,38	0,42	0,42	0,18	-0,06

1.10 Dados de Custo

O modelo incluiu os seguintes custos médicos diretos relacionados a EMRR:

- Custo de aquisição de medicamentos;
- Custo de monitoramento dos pacientes tratados;
- Custo de acompanhamento por estado de EDSS;
- Custo de manejo dos surtos relacionados a EM.

1.10.1 Custo de tratamento

Para a avaliação econômica adotou-se o preço de fábrica (PF), com a inclusão de impostos (ICMS 18%), conforme a Tabela 12. Os custos unitários foram extraídos da lista de preços da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamento, com atualização de janeiro/2019.

Não foi associado custo ao braço comparador, uma vez que o comparador adotado é o não tratamento, dado a não existência de reembolso para terapias de primeira linha no SSS.

Os custos anuais de tratamento foram definidos de acordo com as recomendações presentes no PCDT atualmente vigente de EM. (16)

Tabela 12. Custo do medicamento.

Medicamento	Apresentação	PF 18%	Doses por ano	Custo anual
IFN-30	30 mcg/0,5 mL x 4 frascos de vidro	R\$ 5.375,87	52	R\$ 69.886,31

1.10.2 Custo de monitoramento

A Tabela 13 apresenta os custos de monitoramento utilizados para a IFN-30. O detalhamento destes custos pode ser visto no ANEXO 1.

Tabela 13. Custo de monitoramento.

Descrição	Custo anual
Ano 1	R\$ 1.165,76
Anos subsequentes	R\$ 518,16

Um custo adicional de acompanhamento, relacionado ao estado de EDSS em que se encontra o paciente, foi incorporado ao modelo. Este custo é independente do paciente estar ou não em tratamento. Estes custos foram definidos de acordo com dados de um estudo local, conduzido pelo demandante, que avaliou, entre outras coisas, os custos envolvidos no manejo dos pacientes com EM. Estes custos foram definidos com base em dados do estudo de Kobelt *et al*, (15) que avaliou custos globais de acompanhamento relacionados ao estado de EDSS do paciente (internações, visitas a emergência, consultas, exames e medicação não relacionada ao tratamento da EM). (17) Estes custos foram segmentados de acordo com o estado de EDSS em que se encontra o paciente. Como o estudo foi realizado sob a perspectiva do SUS, utilizaram-

se os dados de consumo de recursos de saúde (não publicados) e realizou-se um microcusteio para adaptar os custos à perspectiva do SSS.

Os custos anuais por EDSS estão apresentados na Tabela 14.

Tabela 14. Custo por EDSS.

EDSS	Custo anual
0	R\$ 30.044
1	R\$ 30.044
2	R\$ 30.044
3	R\$ 30.044
4	R\$ 44.366
5	R\$ 44.366
6	R\$ 44.366
7	R\$ 51.314
8	R\$ 51.314
9	R\$ 51.314

1.10.3 Custo de manejo dos surtos relacionados a EM

O custo de tratamento dos surtos de EM foram definidos com base no estudo local de custo da doença realizado por Kobelt *et al.* (15) No estudo, foram coletados dados de consumo de recursos por pacientes com surtos (dados não publicados) e, por meio da metodologia de microcusteio, calculou-se o custo total do manejo de surtos sob a perspectiva do pagador privado, assumindo um valor médio de R\$ 13.901,34.

1.11 Resultados

Os resultados comparativos das estratégias alternativas de tratamento foram medidos pela razão de custo-efetividade incremental (RCEI). Esta é definida, pelas alternativas de tratamento específicas, como o custo adicional proporcionado pela tecnologia em análise dividido pelo ganho adicional em saúde alcançado pelo mesmo, conforme a Equação 1.

Equação 1. Definição da RCEI.

$$RCEI = \frac{\Delta \text{Custo}}{\Delta \text{Efetividade}}$$

O cenário base da análise apresenta os resultados do modelo para os desfechos avaliados, AVAQ, em um horizonte *lifetime*. Este horizonte foi considerado como equivalente a 50 anos, momento no qual a maior parte dos pacientes já haviam progredido para óbito.

1.11.1 Cenário base

Os resultados de custo-efetividade do tratamento com IFN-30 em relação ao não tratamento podem ser vistos na Tabela 15.

Tabela 15. Resultados de custo-efetividade.

	IFN-30	Placebo	Incremental
Custo total	R\$1.007.618,33	R\$711.747,38	R\$295.870,95
AVAQ	5,20	4,92	0,28
RCEI (R\$ / AVAQ ganhos)			R\$ 1.049.681

AVAQ: anos de vida ajustados por qualidade; RCEI: Razão de custo-efetividade incremental.

IFN-30 apresentou maior custo com ganhos de efetividade, medidos em AVAQ, quando comparado ao não tratamento. Este resultado era esperado uma vez que o comparador escolhido não implica em custos de tratamento.

1.12 Análise de sensibilidade

Um importante elemento em um estudo econômico para a tomada de decisão é a quantificação da incerteza envolvida nos seus resultados e a identificação das variáveis que mais afetam esta incerteza.

1.12.1 Análise de sensibilidade probabilística

Um importante elemento em um estudo econômico para a tomada de decisão é a quantificação da incerteza envolvida nos seus resultados e a identificação das variáveis que mais afetam esta incerteza.

A análise de sensibilidade probabilística considera a avaliação da variação de diversos parâmetros por vez.

A parametrização se deu por meio da atribuição de um DP de $\pm 25\%$ em relação ao valor utilizado no cenário base. Os dados de custo foram parametrizados por meio de uma distribuição gamma, já os dados dicotômicos (representados por porcentual como, por exemplo, as utilidades) foram parametrizados por meio da distribuição binomial. Já os *hazard ratios* (HR) através da distribuição log-normal. O uso das distribuições mencionadas e determinação de seus parâmetros foram definidos de acordo com as recomendações de Briggs *et al.*, para incorporação de incertezas nos parâmetros estimados no modelo de custo-efetividade. (18) A análise considerou 1.000 iterações.

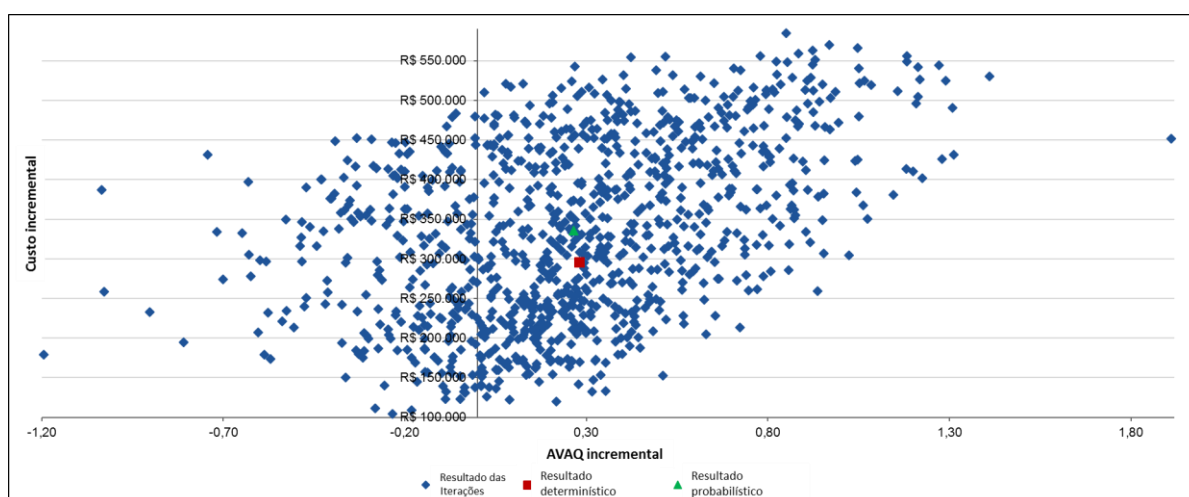


Figura 2. Resultado da análise de sensibilidade probabilística – Desfecho: AVAQ.

Considerando as simulações, 77% de todos os resultados se apresentaram no quadrante de maior eficácia e maior custo (Figura 2), estando de acordo com os resultados obtidos na análise determinística.

2 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Fumarato de dimetila no tratamento da esclerose múltipla remitente recorrente após falha terapêutica com betainterferona ou glatirâmer: relatório de recomendação. Brasília: Ministério da Saúde; 2017. 62 p.
2. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Fingolimode no tratamento da esclerose múltipla remitente recorrente após falha terapêutica com betainterferona ou glatirâmer: relatório de recomendação. Brasília: Ministério da Saúde; 2017. p. 98.
3. Gold R, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Giovannoni G, Selmaj K, et al. Placebo-Controlled Phase 3 Study of Oral BG-12 for Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. Massachusetts Medical Society; 2012 Sep;367(12):1098–107.
4. Fox RJ, Miller DH, Phillips JT, Hutchinson M, Havrdova E, Kita M, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2012;367(12):1087–97.
5. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Ciência- Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e. Diretrizes Metodológicas - Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. 132 p.
6. Gani R, Giovannoni G, Bates D, Kemball B, Hughes S, Kerrigan J. Cost-effectiveness analyses of natalizumab (Tysabri) compared with other disease-modifying therapies for people with highly active relapsing-remitting multiple sclerosis in the UK. *Pharmacoeconomics*. 2008;26(7):617–27.
7. Palace J, Bregenzer T, Tremlett H, Oger J, Zhu F, Boggild M, et al. UK multiple sclerosis risk-sharing scheme: A new natural history dataset and an improved Markov model. *BMJ Open*. 2014;4(1):e004073.
8. Weinshenker B, Bass B, Rice G, Noseworthy J, Carriere W, Baskerville J, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 2. Predictive value of the early clinical course. *Brain*. 1989;112(6):1419–28.
9. Hamidi V, Couto E, Ringerike T, Klemp M. A Multiple Treatment Comparison of Eleven Disease-Modifying Drugs Used for Multiple Sclerosis. *J Clin Med Res*. 2017;10(2):88–105.
10. Orme M, Kerrigan J, Tyas D, Russell N, Nixon R. The effect of disease, functional status, and relapses on the utility of people with multiple sclerosis in the UK. *Value Heal*. 2007;10(1):54–60.
11. Patzold U, Pocklington PR. Course of multiple sclerosis. First results of a prospective study carried out of 102 MS patients from 1976-1980. *Acta Neurol Scand*. 1982;65(4):248–66.

12. Moccia M, Palladino R, Carotenuto A, Russo CV, Triassi M, Lanzillo R, et al. Predictors of long-term interferon discontinuation in newly diagnosed relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. Netherlands; 2016 Nov;10:90–6.
13. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Tábua completa de mortalidade para o Brasil – 2016: Breve análise da evolução da mortalidade no Brasil. Rio de Janeiro: IBGE; 2017. 23 p.
14. Pokorski R. Long-term survival experience of patients with multiple sclerosis. *J Insur Med*. 1997;29(2):101–6.
15. Kobelt G, Teich V, Cavalcanti M, Canzonieri AM. Burden and cost of multiple sclerosis in Brazil. *PLoS One*. 2019;14(1):e0208837.
16. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria Nº 10, de 02 de abril de 2018. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Esclerose Múltipla. 2018.
17. da Silva NL, Takemoto MLS, 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*. *BMC Health Services Research*; 2016;16(1):102.
18. Briggs A, Claxton K, Sculpher M. *Decision Modelling for Health Economic Evaluation*. New York: Oxford University Press; 2006. 237 p.

