

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

## RELATÓRIO DE REVISÃO RÁPIDA

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde – DGITIS/MS

### Sumário

|   |                                      |
|---|--------------------------------------|
| Resumo Executivo  | 2                                    |
| CONTEXTO  | 3                                    |
| Registro da tecnologia na ANVISA  | 3                                    |
| Estágio de incorporação ao SUS  | 3                                    |
| PERGUNTA  | 4                                    |
| MÉTODOS   | 4                                    |
| Critérios de inclusão e de seleção  | 4                                    |
| Definição da estratégia e realização da busca                                     | 5                                    |
| Seleção das evidências  | 5                                    |
| Avaliação da qualidade das evidências   | 6                                    |
| EVIDÊNCIAS  | 6                                    |
| SÍNTESE DOS RESULTADOS DA BUSCA ATUALIZADA  | 6                                    |
| CONCLUSÃO   | 8                                    |
| IDENTIFICAÇÃO DOS RESPONSÁVEIS PELA ELABORAÇÃO                                    | 8                                    |
| DECLARAÇÃO DE POTENCIAIS CONFLITOS DE INTERESSES DOS RESPONSÁVEIS PELA ELABORAÇÃO | <b>Erro! Indicador não definido.</b> |
| REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS  | 8                                    |

## Resumo Executivo

### Tecnologia

A betainterferona 1a intramuscular (IFN- $\beta$  1a IM) é um tipo de citocina cujo mecanismo exato de ação não está totalmente elucidado. Acredita-se que as características anti-inflamatórias, além de seus efeitos nas células endoteliais da barreira hematoencefálica, sejam a causa mais provável de melhora da Esclerose Múltipla Remitente Recorrente (EMRR) após um período terapêutico com as IFN- $\beta$ .

### Indicação

A IFN- $\beta$  1a IM é indicada para o tratamento ambulatorial de pacientes com EMRR, caracterizada por no mínimo duas crises recorrentes de disfunção neurológica nos últimos três anos, sem evidência de progressão contínua entre os surtos.

### Pergunta

A IFN- $\beta$  1a IM é eficaz e segura no tratamento de primeira linha de pacientes com esclerose múltipla recorrente-remitente?

### Métodos

Foi realizada uma busca nas bases de dados MEDLINE (via PubMed), EMBASE e *The Cochrane Library*, seguindo estratégias de buscas predefinidas.

### Resultados

A busca na literatura recuperou 440 referências e após as etapas de verificação de duplicatas e seleção por título, resumo e leitura de texto completo, permaneceram três publicações adicionais ao relatório nº 261/2016 da Conitec, sendo duas revisões sistemáticas com meta-análise em rede e um estudo observacional conduzido no Brasil com dados do DATASUS. Em geral, a IFN- $\beta$  1a apresenta eficácia e efetividade inferiores às demais betainterferonas, sem demonstrar ainda nenhuma superioridade em relação à adesão ao tratamento, segundo dados de vida real do SUS.

### Conclusão

Neste relatório de revisão rápida, identifica-se que os achados apresentados no relatório nº 261/2016 da Conitec se confirmam até o presente momento, diante das novas evidências encontradas. As evidências indiretas de eficácia demonstram a inferioridade da IFN- $\beta$  1a IM nos principais desfechos avaliados, quando comparada a outras alternativas da primeira linha de tratamento do SUS. Para o desfecho de descontinuação do tratamento por eventos adversos também não foi identificado melhor desempenho da IFN- $\beta$  1a IM em relação às demais terapias. Da mesma forma, os resultados de efetividade sugerem que a IFN- $\beta$  1a IM é uma opção de tratamento menos efetiva para o tratamento da EMRR em primeira linha do que os demais medicamentos disponíveis.

## CONTEXTO

A Esclerose Múltipla (EM) é uma doença crônica, imunomodulada, inflamatória, desmielinizante e neurodegenerativa que envolve a substância branca e cinzenta do Sistema Nervoso Central (SNC)<sup>1-3</sup>. Estudos epidemiológicos apontam que as interações entre fatores genéticos e ambientais são as possíveis causas da EM e de suas variações fenotípicas, bem como as diferentes respostas a medicamentos<sup>1-4</sup>. A EM acomete, principalmente, adultos jovens, dos 20 aos 50 anos, com pico aos 30 anos de idade. Estima-se que, no mundo, o número de pessoas vivendo com a doença esteja entre 2,0 e 2,5 milhões<sup>5-7</sup>. No Brasil, a prevalência média é 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<sup>8</sup>. A EM é uma doença de curso variável em sua evolução e gravidade, podendo 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<sup>9-11</sup>. Dentre as principais formas de evolução clínica está a Esclerose Múltipla Remitente Recorrente (EMRR) que se caracteriza por surtos autolimitados de disfunção neurológica com recuperação completa ou parcial. Aproximadamente 85% dos pacientes com EM são inicialmente diagnosticados com EMRR<sup>9-11</sup>.

As betainterferonas (IFN- $\beta$ ) fazem parte dos medicamentos de primeira linha para o tratamento da EMRR no Sistema Único de Saúde (SUS). Atualmente, as IFN- $\beta$  disponíveis no SUS são: betainterferona 1a intramuscular e subcutânea, e betainterferona 1b. Embora o mecanismo exato de ação das IFN- $\beta$  não seja totalmente conhecido, acredita-se que as características anti-inflamatórias, além de seus efeitos nas células endoteliais da barreira hematoencefálica, sejam a causa mais provável de melhora da EM após um período terapêutico com as IFN- $\beta$ <sup>12</sup>. Além disso, as IFN- $\beta$  são capazes de promover o aumento da expressão de IL-10, diminuição da proliferação de Th1 e microglia, diminuição da apresentação de antígenos, regulação negativa do complexo principal de histocompatibilidade na microglia e limitação do trânsito de células inflamatórias no SNC<sup>12,13</sup>.

### Registro da tecnologia na ANVISA

A IFN- $\beta$  1a IM tem registro válido na ANVISA<sup>14</sup>, com indicação aprovada para o tratamento ambulatorial de pacientes com EMRR, com no mínimo duas crises recorrentes de disfunção neurológica (surtos) nos últimos três anos, sem evidência de progressão contínua entre os surtos<sup>15</sup>.

Atualmente, no Brasil, não há nenhum medicamento biossimilar da IFN- $\beta$  1a IM autorizado para comercialização pela ANVISA.

### Estágio de incorporação ao SUS

A inclusão da IFN- $\beta$  1a IM no rol de procedimentos do SUS data de antes da criação da Conitec, segundo a Portaria SAS/MS nº 129, de 28 de março de 2010<sup>16</sup>. A primeira e única avaliação disponível para o medicamento foi realizada pela Conitec em 2016, no relatório nº 261/2016<sup>17</sup>, que comparou o desempenho das betainterferonas disponíveis no SUS (betainterferona 1a

intramuscular e subcutânea, betainterferona 1b subcutânea) no tratamento da EMRR. Nesse relatório, foi identificado que a IFN- $\beta$  1a IM apresenta um perfil de eficácia inferior ao dos demais medicamentos avaliados.

Os membros da CONITEC presentes na reunião recomendaram, preliminarmente, a exclusão da apresentação betainterferona 1a intramuscular 6.000.000 UI (30 mcg) do grupo de tecnologias da 1ª linha de tratamento da EMRR no SUS. A matéria foi disponibilizada em consulta pública com a recomendação preliminar favorável à desincorporação.

A consulta pública do tema recebeu mais de três mil contribuições e, com base no teor das contribuições, mediante a complexidade e relevância do tema, a Conitec solicitou a elaboração de novos estudos com o objetivo de levantar informações sobre o uso do medicamento no contexto do SUS (dados de vida real).

A avaliação da efetividade, usando dados do DATASUS, corroborou os achados prévios, demonstrando que a IFN- $\beta$  1a IM não apenas apresenta efetividade menor, como também não está associada a melhores índices de adesão ao tratamento.

Dessa forma, com base nas evidências clínicas, contribuições da consulta pública e nas evidências adicionais no contexto do tratamento no SUS, o plenário da CONITEC deliberou, por unanimidade, por recomendar a adequação do PCDT do Ministério da Saúde com a exclusão da apresentação de betainterferona intramuscular 1a 6.000.000 UI (30 mcg) no tratamento da EMRR no SUS para os novos pacientes e a possibilidade de manutenção do tratamento para aqueles já em curso, sendo, neste caso, a troca orientada por recomendação médica. A decisão foi publicada na Portaria SCTIE-MS nº 27 de 2016<sup>18</sup>.

Entretanto, no ano seguinte, tal decisão foi revogada pela Portaria nº44 de 2017<sup>19</sup>, de forma que a IFN- $\beta$  1a IM mantém-se, até hoje, como uma opção terapêutica de primeira linha para o tratamento da EMRR.

## PERGUNTA

A IFN- $\beta$  1a IM é eficaz e segura no tratamento de primeira linha de pacientes com esclerose múltipla recorrente-remitente?

**P:** pacientes com esclerose múltipla remitente recorrente em primeira linha de tratamento;

**I:** betainterferona 1a intramuscular;

**C:** medicamentos de primeira linha disponíveis no SUS (acetato de glatiramer, teriflunomida, betainterferona 1a subcutânea e betainterferona 1b);

**O:** desfechos primários de eficácia e segurança (estudos que avaliem apenas desfechos secundários, como parâmetros laboratoriais ou de imagem, não serão incluídos);

**S:** revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados e estudos de mundo real.

## MÉTODOS

### Critérios de inclusão e de seleção

Foram selecionadas revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados (para avaliar a eficácia e segurança) e estudos observacionais de mundo real (para avaliar a efetividade) da IFN- $\beta$  1a IM

para o tratamento de primeira linha de pacientes com esclerose múltipla recorrente-remitente. Não foram aplicadas restrições quanto ao idioma e ano de publicação dos estudos.

## Definição da estratégia e realização da busca

A busca de literatura foi realizada nas bases de dados MEDLINE (via PubMed), EMBASE e *The Cochrane Library* em 18 de março de 2020. Para o Medline, a estratégia de busca foi elaborada com o termo “Mesh” e seus entretermos por conta dos diversos nomes para a condição clínica em questão. Quanto ao Embase, foram utilizados os termos Emtree, próprios da base. Em ambas as bases, se limitou a busca a partir de 11/06/2015 (o relatório de recomendação nº 261/2016, avaliando a IFN- $\beta$  1a IM, realizou a busca até essa data) até a data presente. As estratégias de busca e seus resultados são apresentados no Quadro 1.

**Quadro 1. Estratégias de busca e plataformas utilizadas.**

| Plataforma                  | Estratégia  | Resultados |
|-----------------------------|---|------------|
| <b>Medline (Pubmed)</b>     | (((("Interferon beta-1a"[Mesh] OR beta-1a, Interferon OR Interferon beta 1a OR beta 1a, Interferon OR Avonex Pen OR Avonex))) AND (("Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting"[Mesh] OR Multiple Sclerosis, Relapsing Remitting OR Remitting-Relapsing Multiple Sclerosis OR Multiple Sclerosis, Remitting-Relapsing OR Remitting Relapsing Multiple Sclerosis OR Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis OR Relapsing Remitting Multiple Sclerosis OR Multiple Sclerosis, Acute Relapsing OR Acute Relapsing Multiple Sclerosis))<br><b>Filters:</b> Publication date from 2015/06/11 to 2020/03/17  | 230        |
| <b>Embase</b>               | Set#: S1<br>Searched for: (EMB.EXACT.EXPLODE("beta1a interferon"))<br>Set#: S2<br>Searched for: (EMB.EXACT.EXPLODE("multiple sclerosis")) AND ("Multiple Sclerosis, Relapsing Remitting" OR "Remitting-Relapsing Multiple Sclerosis" OR "Multiple Sclerosis, Remitting-Relapsing" OR "Remitting Relapsing Multiple Sclerosis" OR "Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis" OR "Relapsing Remitting Multiple Sclerosis" OR "Multiple Sclerosis, Acute Relapsing" OR "Acute Relapsing Multiple Sclerosis"))<br>Set#: S3<br>Searched for: (pd(20150611-20200317)) AND ((EMB.EXACT.EXPLODE("CLINICAL TRIAL") OR EMB.EXACT.EXPLODE("CLINICAL TRIAL (TOPIC)") OR EMB("CLINICAL TRIAL*")) OR (dtype("CLINICAL TRIAL*" or "CONTROLLED CLINICAL TRIAL" or "MULTICENTER STUDY" or "RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL" or "EQUIVALENCE TRIAL") or mesh.EXACT.EXPLODE("Clinical Trials as Topic"))) AND METAANALYSIS(YES))<br>Set#: S4<br>Searched for: S1 AND S2 AND S3 | 251        |
| <b>Cochrane</b>             | #1 MeSH descriptor: [Interferon beta-1a] explode all trees<br>#2 MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting] explode all trees<br>#3 #1 AND #2   | 85         |
| <b>Total</b>                |   | 566        |
| <b>Total sem duplicatas</b> |   | 440        |

## Seleção das evidências

Foram identificadas 440 referências, excluindo as duplicatas, utilizando as estratégias de busca descritas acima. Após as etapas de verificação de duplicatas e seleção por título, resumo e leitura de texto completo, permaneceram 3 publicações adicionais ao relatório anterior, sendo duas revisões sistemáticas (RS) com meta-análise em rede (LI et al, 2019; LUCCHETTA et al, 2018) e um estudo observacional conduzido no Brasil com dados do DATASUS (LEMOS et al, 2018).

## Avaliação da qualidade das evidências

A qualidade dos estudos avaliados neste parecer foi realizada pelo AMSTAR 2<sup>20</sup>. Cabe ressaltar que o AMSTAR avalia a qualidade do relato, e não a questões metodológicas. O estudo de Lucchetta e colaboradores (2018)<sup>21</sup> apresentou qualidade alta por atender os critérios da ferramenta utilizada de forma satisfatória. Já o estudo de Li e colaboradores (2019)<sup>22</sup> apresentou baixa qualidade. Isso se deve ao fato de não ter deixado explícito, por exemplo, se houve registro do protocolo anterior à condução do estudo, não ter discutido os potenciais impactos do risco de viés dos estudos incluídos nos resultados da meta-análise, entre outros.

## EVIDÊNCIAS

Segundo o Relatório de recomendação da Conitec nº 261/2016<sup>17</sup>, a IFN-β 1a apresenta eficácia e efetividade inferiores às das demais betainterferonas, sem demonstrar ainda nenhuma superioridade em relação à adesão ao tratamento, segundo dados de vida real do SUS.

## SÍNTESE DOS RESULTADOS DA BUSCA ATUALIZADA

**Lucchetta e colaboradores (2018)**<sup>21</sup> conduziram uma RS com meta-análise em rede para avaliar a eficácia e segurança dos Medicamentos Modificadores do Curso da Doença (MMCD) no tratamento de pacientes com EMRR. Foram incluídos na RS ensaios clínicos randomizados (ECR) de fase II ou mais, inclusive estudos *post hoc*, que avaliaram a eficácia e segurança dos MMCD em monoterapia.

Para o desfecho primário de eficácia (taxa anualizada de surto - ARR, do inglês *annualized relapse rate*), a IFN-β 1a IM foi superior apenas ao placebo [*Hazard Ratio* (HR) 0,84 (IC95% 0,77 - 0,93)]. Foram estatisticamente superiores à IFN-1a IM o glatirâmer de 20 mg [HR 0,81 (IC95% 0,73 - 0,91)] e 40 mg [HR 0,78 (IC95% 0,64 - 0,94)], a IFN-β 1a subcutânea [HR 0,81 (IC95% 0,71 - 0,93)], a teriflunomida [HR 0,81 (IC95% 0,67 - 0,98)] e a IFN-β 1b [HR 0,83 (IC95% 0,72 - 0,97)]. Na análise SUCRA (do inglês, *Surface Under the Cumulative Ranking Analysis*) a IFN-β 1a IM apresentou o pior desempenho entre todos os medicamentos avaliados, com apenas 7% de probabilidade de ser a melhor alternativa para o desfecho ARR.

Na avaliação do desfecho de descontinuação por eventos adversos, não houve diferença estatisticamente significativa entre a IFN-β 1a IM e nenhum dos outros medicamentos disponíveis como primeira linha de tratamento no SUS.

**Li e colaboradores (2019)**<sup>22</sup> conduziram uma revisão sistemática com meta-análise em rede de ECR com o objetivo de comparar a eficácia e a aceitabilidade dos MMCD em pacientes com EMRR. O período de acompanhamento foi de 24 meses.

Para o desfecho primário de eficácia (número de indivíduos que apresentaram pelo menos um surto em 24 meses), a IFN-β 1a IM apresentou o pior desempenho, superando apenas o placebo [Razão de Risco (RR) 0,87 (IC95% 0,77 - 0,99)], com significância estatística. Não foi identificada diferença estatisticamente significativa entre a IFN-β 1a IM e as outras alternativas de primeira

linha para esse desfecho na meta-análise em rede. Entretanto, na meta-análise pareada com a IFN-β 1b, a IFN-β 1a IM apresentou maior risco de incidência de surto, com RR = 1,31 (IC95% 0,15 - 0,94). Na análise SUCRA, a IFN-β 1a IM apresentou 15,4% de probabilidade de ser o melhor tratamento, enquanto a IFN-β 1b apresentou 28,3%; IFN-β 1a subcutânea apresentou 29,2%, o glatirâmer apresentou 32,2% e a teriflunomida 35,5%.

No desfecho de aceitabilidade (número de pacientes que descontinuaram o tratamento por eventos adversos em 24 meses), o glatirâmer [RR 0,37 (IC95% 0,15 - 0,94)] e a IFN-β 1a subcutânea [RR 0,028 (IC95% 0,09 - 0,89)] apresentaram menor risco de descontinuação quando comparados à IFN-β 1a IM.

Não foi identificada diferença estatisticamente significativa entre as alternativas de primeira linha disponíveis no SUS para o desfecho secundário de eficácia (número de pacientes com progressão da incapacidade em 3 meses) na meta-análise em rede. Entretanto, na meta-análise em pares, a IFN-β 1a IM apresentou maior risco de progressão da incapacidade quando comparada à IFN-β 1a subcutânea [RR 0,37 (IC95% 0,15 - 0,94)]. A análise SUCRA para esse desfecho colocou a IFN-β 1b no último lugar do ranking, com 18,9% de probabilidade de ser a melhor terapia, seguida pelo glatirâmer (24,4%), IFN-β 1a IM (34,5%), teriflunomida (49,6%) e IFN-β 1a subcutânea (61,2%).

**Lemos e colaboradores** (2018)<sup>23</sup> realizaram um estudo com o objetivo de descrever o processo de desinvestimento da IFN-β 1a IM no Brasil. Primeiramente, os autores, realizaram uma revisão sistemática da literatura com meta-análise em rede comparando os tratamentos disponíveis para a EMRR. O desfecho de interesse foi a proporção de pacientes sem surto em dois anos. Posteriormente, foi realizada uma avaliação de efetividade com dados de mundo real, por meio uma coorte não-concorrente de 11 anos (2.000 a 2.011), utilizando dados do DATASUS, para avaliar a efetividade da IFN-β 1a IM em pacientes brasileiros com EMRR. Durante o tempo de realização dessa coorte apenas as betainterferonas (1a intramuscular e subcutâneas e 1b) e o acetato de glatirâmer estavam disponíveis no SUS.

Na revisão de literatura foram identificados 11 estudos. O resultado da meta-análise em rede demonstrou superioridade da IFN-β 1b SC em relação à IFN-β 1a IM [RR 1,58, IC 95% 1,17–2,13] e nenhuma diferença estatisticamente significativa entre os demais medicamentos avaliados. Os autores também realizaram uma análise de comparação indireta que demonstrou superioridade do IFN-β 1a SC, IFN-β 1b SC e acetato de glatirâmer em comparação ao placebo. Segundo os autores, devido à característica de distribuição de probabilidade do *odds ratio*, em que a probabilidade de ocorrência do desfecho é maior em torno da medida central do intervalo de confiança, os dados sugerem que a IFN-β 1a IM é superior ao placebo e que a IFN-β 1a SC e a IFN-β 1b SC são superiores à IFN-β 1a IM.

Já na avaliação da efetividade em mundo real, a coorte incluiu 12.154 pacientes, sendo que a maioria iniciou o tratamento com IFN-β 1a SC (45,7%); seguido por IFN-β 1b SC (27,7%) e IFN-β 1a IM (26,5%). A análise das curvas de Kaplan-Meier para as betainterferonas revelou que a IFN-β 1a IM é inferior em efetividade quando comparada aos demais medicamentos (log-rank  $p < 0,0001$ ). O tempo médio para falha do tratamento foi de 47 meses (IC 95% 44-52) para IFN-β 1a IM, 69 meses (IC 95% 64-76) para IFN-β 1a SC e 73 meses (IC 95% 66-84) para IFN-β 1b SC ( $p < 0,0001$  para ambas as comparações intramuscular *versus* subcutânea). Além disso, a análise

univariada revelou que o uso da IFN- $\beta$  1a IM aumentou o risco de falha do tratamento [HR 1,38 (IC 95% 1,23–1,48)  $p < 0,001$ ], enquanto o uso das duas IFN- $\beta$  subcutâneas teve efeito protetor [grupo de referência 1a: HR 0,86 (IC 95% 0,81-0,92); 1b: HR 0,89 (IC 95% 0,83-0,95);  $p < 0,001$ ].

A análise de persistência revelou que uma proporção mais baixa de pacientes que iniciaram o tratamento com IFN- $\beta$  1a IM permaneceu no mesmo tratamento em um e dois anos desde o início do tratamento, em comparação com pacientes que usavam as IFN- $\beta$  subcutâneas. Não houve diferença estatisticamente significativa entre as apresentações subcutâneas.

## CONCLUSÃO

O Relatório de recomendação da Conitec nº 261/2016<sup>17</sup> teve como objetivo avaliar o desempenho das betainterferonas disponíveis no SUS (betainterferona 1a intramuscular e subcutânea, betainterferona 1b subcutânea) no tratamento da EMRR. Nesse relatório, foi identificado que a IFN- $\beta$  1a IM apresenta um perfil de eficácia inferior ao dos demais medicamentos avaliados, além de aparentemente não demonstrar superioridade em relação à adesão ao tratamento, segundo dados de vida real do SUS.

Diante das novas evidências encontradas nesta revisão rápida, identifica-se que os achados apresentados naquela época se confirmam até o presente momento. As evidências de eficácia, provenientes de comparações indiretas, demonstram a inferioridade da IFN- $\beta$  1a IM nos principais desfechos avaliados, quando comparada a outras alternativas da primeira linha de tratamento do SUS. Para o desfecho de descontinuação do tratamento por eventos adversos também não foi identificado melhor desempenho da IFN- $\beta$  1a IM em relação às demais terapias. Da mesma forma, os resultados de efetividade corroboram o que havia sido exposto no relatório nº 261/2016<sup>17</sup> da Conitec, sugerindo que a IFN- $\beta$  1a IM é uma opção de tratamento menos efetiva para o tratamento da EMRR em primeira linha do que os demais medicamentos disponíveis.

## IDENTIFICAÇÃO DOS RESPONSÁVEIS PELA ELABORAÇÃO

Centro Colaborador do SUS - CCATES/UFMG

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. 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).
2. Comini-Frota et al. Guideline for multiple sclerosis treatment in Brazil: Consensus from the neuroimmunology scientific department of the Brazilian academy of Neurology. Arq. Neuropsiquiatr. 75, 57–65 (2017).

3. Gajofatto, A; Benedetti, M. Treatment strategies for multiple sclerosis: When to start, when to change, when to stop? *World J. Clin. Cases* 3, 545 (2015).
4. 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>.
5. De Oliveira, Enedina Maria Lobato; DE SOUZA, Nilton Amorim. Esclerose múltipla. *NEUROCIÊNCIAS*, p. 114, 1998.
6. MSFI. Federação Internacional de Esclerose Múltipla. Atlas da EM 2013: Mapeamento da Esclerose Múltipla no Mundo. Londres: Summers Editorial & Design; 2013. p. 28.
7. Annibali V, Mechelli R, Romano S, Buscarinu MC, Fornasiero A, Umeton R, et al. IFN- $\beta$  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>.
8. Pereira et al. Prevalence of multiple sclerosis in Brazil: A systematic review. *Mult. Scler. Relat. Disord.* 4, 572–579 (2015).
9. Machado et al. *Recomendações Esclerose Múltipla*. São Paulo: Omnifarma (2012).
10. Neurology TL. Setting new standards in multiple sclerosis care and research. *Lancet Neurol* [Internet]. 2012;11(10):835. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70214-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70214-4).
11. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Thompson AJ, Wolinsky JS, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis The 2013 revisions. 2014.
12. Zadeh et al. Mechanism and adverse effects of multiple sclerosis drugs: a review article. Part 2. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol* 11, 105–114 (2019).
13. CCATES (Centro Colaborador do SUS). *Boletim Esclerose Múltipla*. Volume 6. (2016).
14. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Consultas. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351176509200758/?nomeProduto=Avone>. Acesso em: 19/03/2020.
15. Bula do medicamento Avonex (Betainterferona 1a intramuscular). Disponível em [https://br.biogen.com/content/dam/corporate/pt\\_BR/PDF\\_products/Avonex\\_Bula\\_Pacient\\_e-Bulario\\_27-07-2017.pdf](https://br.biogen.com/content/dam/corporate/pt_BR/PDF_products/Avonex_Bula_Pacient_e-Bulario_27-07-2017.pdf). Acessado em: 20/03/2020.
16. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria SAS/MS nº 129, de 28 de março de 2010. Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS (2010).
17. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde. Relatório de Recomendação nº 261/2016. Betainterferonas no tratamento da esclerose múltipla remitente recorrente (EMRR). Disponível em:

[http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2016/Relatorio\\_Betainterferonas\\_EscleroseMultipla\\_final.pdf](http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2016/Relatorio_Betainterferonas_EscleroseMultipla_final.pdf).

18. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Portaria nº 27, de 6 de julho de 2016. Disponível em: [http://conitec.gov.br/images/Relatorios/Portaria/2016/PortariasSCTIE\\_27e28\\_2016.pdf](http://conitec.gov.br/images/Relatorios/Portaria/2016/PortariasSCTIE_27e28_2016.pdf).
19. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Portaria nº 44, de 19 de outubro de 2017. Disponível em: [http://conitec.gov.br/images/Legislacao/Consultas\\_P%C3%BAblicas\\_52-56.pdf](http://conitec.gov.br/images/Legislacao/Consultas_P%C3%BAblicas_52-56.pdf).
20. SHEA et al. AMSTAR 2: A critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ* **358**, (2017).
21. Lucchetta, Rosa C., et al. "Disease-modifying therapies for relapsing–remitting multiple sclerosis: a network meta-analysis." *CNS drugs* 32.9 (2018): 813-826.
22. Li, Huihui, et al. "Comparative efficacy and acceptability of disease-modifying therapies in patients with relapsing–remitting multiple sclerosis: a systematic review and network meta-analysis." *Journal of neurology* (2019): 1-10.
23. de Lemos, Livia Lovato Pires, et al. "The assessment for disinvestment of intramuscular interferon beta for relapsing-remitting multiple sclerosis in Brazil." *PharmacoEconomics* 36.2 (2018): 161-173.