

Betainterferonas no tratamento da
esclerose múltipla remitente-
recorrente (EMRR)

Nº 261
Julho/2016



medicamento

**RELATÓRIO
DE RECOMENDAÇÃO**



2016 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 CONITEC.

Informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: conitec@saude.gov.br

<http://conitec.gov.br>



CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401 que dispõe sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei é um marco para o SUS, pois define os critérios e prazos para a incorporação de tecnologias no sistema público de saúde. Define, ainda, que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica.

Tendo em vista maior agilidade, transparência e eficiência na análise dos processos de incorporação de tecnologias, a nova legislação fixa o prazo de 180 dias (prorrogáveis por mais 90 dias) para a tomada de decisão, bem como inclui a análise baseada em evidências, levando em consideração aspectos como eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, além da avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já existentes.

A nova lei estabelece a exigência do registro prévio do produto na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para que este possa ser avaliado para a incorporação no SUS.

Para regulamentar a composição, as competências e o funcionamento da CONITEC foi publicado o Decreto nº 7.646 de 21 de dezembro de 2011. A estrutura de funcionamento da CONITEC é composta por dois fóruns: Plenário e Secretaria-Executiva.

O Plenário é o fórum responsável pela emissão de recomendações para assessorar o Ministério da Saúde na incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias, no âmbito do SUS, na constituição ou alteração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas e na atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), instituída pelo Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011. É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: ANVISA, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS e Conselho Federal de Medicina - CFM.

Cabem à Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE) – a gestão e a coordenação das atividades da



CONITEC, bem como a emissão deste relatório final sobre a tecnologia, que leva em consideração as evidências científicas, a avaliação econômica e o impacto da incorporação da tecnologia no SUS.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas ao relatório final da CONITEC, que, posteriormente, é encaminhado para o Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

Para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas no SUS, o decreto estipula um prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.



SUMÁRIO

1. RESUMO EXECUTIVO.....	6
2. INTRODUÇÃO	9
3. ANÁLISE DAS EVIDÊNCIAS	11
Métodos	11
Estratégia de busca	11
Critério de inclusão dos ensaios.....	11
Critério de exclusão dos ensaios.....	11
Qualidade das evidências.....	12
Posologia	12
Análise estatística.....	12
Resultados.....	13
Avaliação das evidências.....	13
Comparação direta.....	26
Comparação indireta.....	27
4. RECOMENDAÇÃO DA CONITEC	32
5. CONSULTA PÚBLICA	32
Gestação.....	33
Precipitação de crises.....	34
Aderência	34
Perfil de eventos adversos	38
6. MONITORAMENTO DA INCORPORAÇÃO	39
Objetivo.....	39
Métodos	39
Resultados.....	41
7. DELIBERAÇÃO FINAL.....	43
8. DECISÃO	45
9. REFERÊNCIAS.....	46



1. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologias: Betainterferona 1a - 6.000.000 UI (30 mcg), betainterferona 1a - 6.000.000 UI (22 mcg) e 12.000.000 UI (44 mcg) e betainterferona 1b - 9.600.000 UI (300 mcg).

Indicação: Tratamento da esclerose múltipla remitente-recorrente (EMRR).

Demandante: Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde (SCTIE/MS).

Contexto: A esclerose múltipla (EM) é uma condição inflamatória desmielinizante, de origem autoimune que acomete prejuízos na condução do impulso elétrico no sistema nervoso central (SNC). De caráter progressivamente incapacitante, afeta aspectos físicos, psicossociais e econômicos não só do paciente, como também de sua família e da sociedade. Apesar da existência de outras formas, o tratamento com betainterferonas é preconizado apenas para as formas remitente-recorrente (EMRR) e secundariamente progressiva (EMSP), não havendo evidências de benefício para as demais. Após a constatação na literatura de evidências sobre possíveis diferenças de efetividade entre as betainterferonas no tratamento da EMRR, o Ministério da Saúde, por meio da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE/MS), buscou avaliar os dados científicos e clínicos sobre o desempenho dessa classe terapêutica na EMRR para sua posterior análise pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC).

Evidências científicas: Foram realizadas análises a partir da revisão sistemática incluindo todos os medicamentos preconizados no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da esclerose múltipla na 1ª linha de tratamento, composta de betainterferonas e acetato de glatirâmer, com foco nos desfechos relacionados à frequência de recaídas (surto). Para a comparação entre Rebif® e Avonex®, foram encontrados poucos estudos, considerados heterogêneos e com resultados imprecisos. Na comparação Betaferon® e Avonex®, o primeiro foi estatisticamente superior nos resultados. Betaferon® e Rebif® demonstraram-se semelhantes. A partir de todos os estudos identificados, foi também elaborada uma comparação indireta dessas tecnologias por meio do método MTC (*Mixed Treatment Comparison*). Após sucessivas simulações no modelo proposto, foram evidenciadas as seguintes probabilidades de “ser o melhor tratamento”: 44,66% com o glatirâmer; 33,7% com o Betaferon®; 21,62% com o Rebif® e 0,00025% com o Avonex®.



Discussão: Os resultados apresentados na comparação indireta, com o ranqueamento das tecnologias envolvidas, mostraram que a betainterferona 1a 30 mcg (6.000.000 UI), nome comercial Avonex®, apresenta-se como a pior opção de tratamento. Ou seja, o Avonex® apresentou um perfil de desempenho de eficácia muito provavelmente inferior quando comparado ao glatirâmer e às demais betainterferonas disponíveis.

Recomendação da CONITEC: Com base nos resultados, os membros da CONITEC presentes, recomendaram, preliminarmente, a exclusão da apresentação betainterferona 1a 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.

Consulta Pública: Durante o período de 02/07/2015 a 21/07/2015, foram recebidas mais de 3 mil contribuições. Tais contribuições foram analisadas e discutidas pela CONITEC em reunião ordinária na data de 07/10/2015. A maioria das contribuições trouxe relatos e pleitos pela manutenção da tecnologia e sua indicação, argumentando-se que sua possível retirada seria prejudicial àqueles que dela já fazem uso. Contudo, tais pleitos não apresentaram justificativas ou estudos de suporte adequados. As contribuições levantaram outras questões favoráveis ao uso do Avonex®, como: ser o medicamento de escolha na gravidez; boa resposta do medicamento (com redução de surtos e que sua troca provavelmente provocaria surtos); melhor comodidade de uso e qualidade de vida (por ser administrado por via intramuscular uma vez por semana). Sobre essas questões, foi esclarecido que: a) quanto à utilização do Avonex® na gravidez, de acordo com as recomendações atuais do PCDT vigente, não há uma betainterferona de escolha para uso nesse período, recomendando-se, inclusive, “não usar imunomoduladores nem imunossupressores por possuírem perfil de segurança desfavorável na gestação”, tendo seu uso restrito a casos em que “a evolução clínica da doença vem sendo desfavorável”. Da mesma forma, de acordo com o texto vigente da bula do medicamento Avonex®, a interrupção do tratamento é a recomendação a ser seguida, já que os dados disponíveis indicam, inclusive, que pode haver um aumento no risco de aborto espontâneo; b) não existem evidências robustas que suportem que haverá prejuízo ao paciente caso haja a substituição do Avonex® por outra betainterferona e c) também não existem evidências que comprovem a maior aderência ao Avonex® e suas consequências em levantamento feito da literatura científica. Com base no teor das contribuições, o plenário da CONITEC, mediante a complexidade e relevância do tema, solicitou a elaboração de novos estudos com o objetivo de levantar informações sobre o uso do medicamento no contexto de sua prescrição no âmbito do SUS (dados de vida real). Tais dados de “monitoramento da incorporação” foram



apresentados e discutidos posteriormente em reunião ordinária da CONITEC na data de 04/05/2016.

Monitoramento da Incorporação: A partir do pareamento de registros nos sistemas de informação do SUS, buscaram-se evidências de efetividade do ‘mundo real’. Os resultados obtidos são consistentes com os achados dos ensaios clínicos e as revisões sistemáticas conduzidas pela Colaboração Cochrane e CONITEC. Em síntese, as informações do seguimento por aproximadamente 10 anos de pacientes em uso de betainterferonas para o tratamento da esclerose múltipla no SUS demonstraram um desempenho estatisticamente inferior do Avonex®. Isso ocorreu de forma consistente no desfecho de tempo até um evento (como surto ou morte), com pior curva de sobrevida do Avonex® e no desfecho de permanência no tratamento, com menor continuidade do Avonex® em comparação às demais betainterferonas. Tais dados, obtidos em um contexto de vida real, sugerem que não só existe uma efetividade menor, discutida anteriormente com dados de ensaios clínicos em modelos de comparação indireta, como também não se pode inferir que o Avonex® esteja associado a melhores índices de adesão ao tratamento.

Deliberação Final: Com base nas evidências clínicas discutidas em sua recomendação preliminar, 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 recomendação será encaminhada para decisão do Secretário.

Decisão: Restringir de uso da betainterferona intramuscular 1A 6.000.000 UI (30 mcg) no tratamento da esclerose múltipla do subtipo Remitente Recorrente, no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS, dada pela Portaria SCTIE-MS nº 27 publicada no Diário Oficial da União (D.O.U.) nº 130, de 08 de julho de 2016, pág. 35.



2. INTRODUÇÃO

A esclerose múltipla (EM) é uma condição inflamatória desmielinizante, de origem autoimune que acomete prejuízos na condução do impulso elétrico no sistema nervoso central [1,2]. De caráter progressivamente incapacitante, afeta aspectos físicos, psicossociais e econômicos não só do paciente, como também de sua família e da sociedade [3]. Acomete mais mulheres do que homens, sendo a relação média estimada em duas mulheres para cada homem. Afeta mais adultos, 18 a 55 anos, e a idade média para o surgimento dos sintomas é por volta dos 30 anos de idade [4]. No Brasil, estima-se uma frequência de 15:100.000 casos por habitantes, com base nos achados de dois estudos, um realizado na cidade de Santos e outro estudo da cidade de São Paulo [5].

O diagnóstico da EM é baseado predominantemente em critérios clínicos, exames neurológicos e de imagem que evidenciam o acometimento do SNC. Parte-se dos critérios de McDonald, que consideram surtos em sua apresentação clínica e alterações na ressonância magnética (RM) [6]. Além disso, exames laboratoriais são necessários para excluir outras doenças. Os sintomas mais comuns são neurite óptica, paresia ou parestesia de membros, disfunções da coordenação e equilíbrio, mielites, disfunções esfinterianas e disfunções cognitivo-comportamentais, de forma isolada ou em combinação [7].

Tratando-se de uma condição crônica, sem tratamento estabelecido que leve à cura, a esclerose múltipla apresenta algumas variações na sua evolução clínica, de acordo com as seguintes classificações:

- Remitente – recorrente (EMRR)
- Primariamente progressiva (EMPP)
- Primariamente progressiva com surto (EMPP com surto)
- Secundariamente progressiva (EMSP)

A esclerose múltipla remitente-recorrente (EMRR), população alvo deste documento, é a forma mais comum (85% de todos os casos no início de sua apresentação) [8]. Definida com a apresentação de recaídas (surto), com recuperação completa ou com sequelas e déficits residuais após a recuperação. O período entre as recidivas é caracterizado pela estabilização da progressão da doença. Destaca-se que a forma secundariamente progressiva (EMSP) é uma evolução natural da forma EMRR em 50% dos casos após 10 anos do diagnóstico (em casos



sem tratamento). Apesar da existência das demais formas, o tratamento é preconizado apenas para as formas EMRR e EMSP, não havendo evidências de benefício para as demais [8–10].

Dentre as opções terapêuticas para o tratamento da EMRR com aprovação pela ANVISA, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) vigente de esclerose múltipla, recomenda: as betainterferonas, o acetato de glatirâmer, o natalizumabe e o fingolimode [8]. As betainterferonas, recomendadas na 1ª linha de tratamento, representam uma classe de medicamentos capaz de modificar o curso da doença, havendo 3 tipos de betainterferonas disponíveis no SUS, cujas nomes comerciais são: betainterferona 1a - 6.000.000 UI (30 mcg), nome comercial Avonex®, betainterferona 1a - 6.000.000 UI (22 mcg) e 12.000.000 UI (44 mcg), nome comercial Rebif® e betainterferona 1b - 9.600.000 UI (300 mcg), nome comercial Betaferon®.

Assim como as betainterferonas, o acetato de glatirâmer também é uma opção de primeira escolha com demonstrada eficácia na redução de surtos e novas lesões em ressonância. Neste contexto, após a constatação na literatura de evidências sobre possíveis diferenças de efetividade entre as betainterferonas no tratamento da EMRR [11], o Ministério da Saúde, por meio da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE/MS), buscou avaliar os dados científicos e clínicos sobre o desempenho dessa classe terapêutica na EMRR para sua posterior análise pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC).



3. ANÁLISE DAS EVIDÊNCIAS

Demandante: Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde (SCTIE/MS).

Data de solicitação: 11/06/2015.

O objetivo deste relatório é descrever a análise crítica, realizada pelo Instituto Nacional de Cardiologia do Ministério da Saúde (INC/MS), das evidências científicas sobre eficácia e segurança das betainterferonas no tratamento da esclerose múltipla remitente-recorrente (EMRR), visando avaliar a necessidade de revisão das linhas atuais de tratamento disponíveis no SUS.

Métodos

Estratégia de busca

Foram pesquisadas as referências da revisão Cochrane: “Immunomodulators and immunosuppressants for multiple sclerosis: a network meta-analysis” [11] e realizada uma busca de novos ensaios na base Medline (Quadro 1).

Quadro 1. Filtro de pesquisa no Medline

((Rebif[Title] OR Avonex[Title]) OR Betaferon[Title] OR Betaferon[Title] AND (Clinical Trial[ptyp] AND "humans"[MeSH Terms]))

Critério de inclusão dos ensaios

Ensaio clínico controlado com a utilização de ao menos uma betainterferona (Rebif®, Betaferon® ou Avonex®) no tratamento da EMRR.

Avaliação de desfecho clínico de interesse: proporção de pacientes com EMRR livre de recaída em 2 anos.

Critério de exclusão dos ensaios

Utilização das betainterferonas com posologia diferente da atualmente preconizada.



Qualidade das evidências

Foram utilizados os critérios de avaliação do risco de viés da Colaboração Cochrane, disponíveis em: <http://ims.cochrane.org/revman>.

Posologia

Rebif®

A posologia recomendada de Rebif® para adultos e adolescentes acima de 16 anos é de 44 microgramas (12 milhões de UI) três vezes por semana. Uma dose menor de 22 microgramas (6 milhões de UI), três vezes por semana, é recomendada para:

- pacientes que não toleram uma dose mais alta;
- adolescentes a partir de 12 anos.

Avonex®

A posologia recomendada é de 30 microgramas (1 ml de solução, 6 milhões de UI) administrados por injeção intramuscular (IM) uma vez por semana. Não foi demonstrado qualquer benefício adicional quando se administra uma dose mais elevada (60 microgramas) uma vez por semana.

Betaferon®

A dose recomendada é de 250 microgramas (8 milhões de UI), devendo ser injetada por via subcutânea, em dias alternados.

Análise estatística

Este trabalho se propôs a comparar a efetividade das betainterferonas por meio de estudos de metanálise com métodos frequentistas (no caso de comparações diretas) e bayesianos (no caso de comparações indiretas).



Para a comparação direta, com o desfecho dicotômico: número de pacientes livres de recaída em 2 anos, foram adotadas análises conservadoras pelo método de Mantel-Haenszel, modelo de efeito randômico, com auxílio do software RevMan.

Para a comparação indireta, foi utilizado o MTC (*Mixed Treatment Comparison* ou comparação mista de tratamentos) com a interface gráfica R MTC Jags desenvolvida pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do INC (NATS-INC), disponível para uso livre em http://www.epiclin.org/r_mtc_jags.html. Entre todos os métodos de comparações indiretas este é o mais versátil e robusto [12]. A extração e análise dos dados das medidas de efeito foi realizada por intenção de tratar (ITT).

Resultados

Avaliação das evidências

Foram identificados 11 ensaios, 10 com base na revisão Cochrane e mais um (Khan et al)[13] após busca no Medline. Descartou-se o ensaio OWINS por utilizar uma posologia diferente da atualmente recomendada na bula do Rebif®. Os ensaios selecionados encontram-se resumidos a seguir.



REGARD, 2008 [14]

Patrocinador: Serono e Pfizer.

Objetivo: comparar betainterferona 1a (Rebif® 44 microgramas 3 vezes por semana) com acetato de glatirâmer (Copaxone®) 20 mg diários na EMRR.

Desfecho primário: tempo até a primeira recaída.

Desenho: multicêntrico, randomizado, aberto.

População: 18 a 60 anos, EMRR, mínimo de uma recaída nos últimos 12 meses, virgens de tratamento com betainterferonas, EDSS 0 a 5,5, estáveis no último mês.

Tempo de acompanhamento: 96 semanas.

Análise: intenção de tratar (*intention to treat* – ITT).

Resultados: observados 395 episódios de recaídas em 2 anos, em 258 pacientes, com 126/386 (32,6%) pacientes no Rebif® e 132/378 (34,9%) pacientes no grupo Copaxone® apresentando ao menos 1 recaída, HR 0,94 (IC95%: 0,74 a 1,21). Livres de recaída: 260/386 (67,36%) no grupo Rebif® e 246/378 (65,1%) no grupo Copaxone®.

Risco de viés:

1. **Randomização:** realizada por computador, baixo risco.
2. **Alocação:** não descrita, risco incerto.
3. **Mascaramento dos participantes:** pacientes e médicos cientes do medicamento. Alto risco.
4. **Mascaramento na avaliação do desfecho:** avaliadores mascarados, baixo risco.
5. **Atrito:** 91,5% completaram o estudo no grupo do Rebif® e 85,2% no grupo Copaxone®. Alto risco.
6. **Viés de publicação:** apenas informaram as taxas de recaídas. Alto risco.
7. **Outros:** análise dos dados realizada pela patrocinadora. Alto risco.

Conclusão: não houve diferença no tempo até a primeira recaída ou taxa de recaída.



PRISMS, 1998 [15]

Patrocinador: Ares-Serono International.

Objetivo: comparar diferentes doses de Rebif® (22 e 44 microgramas) versus placebo.

Desfecho primário: taxa de recaída.

Desenho: ECR, duplo cego, controlado por placebo.

População: EMRR, EDSS 0-5.

Tempo de acompanhamento: 2 anos.

Resultados: livres de recaída: 60/187 no grupo tratamento, 30/187 no grupo placebo.

Risco de viés:

1. **Randomização:** por computador, baixo risco.
2. **Alocação:** descrita, adequada, baixo risco.
3. **Mascaramento dos participantes:** todos participantes sem ciência da alocação, baixo risco.
4. **Mascaramento na avaliação do desfecho:** avaliadores cegos, baixo risco.
5. **Atrito:** perdas placebo: 17/187 (9,1%); baixa dose: 22/189 (11,6%) e alta dose: 19/184 (10,3%). Baixo risco.
6. **Viés de publicação:** não publicaram a taxa de progressão em 2 anos. Alto risco.
7. **Outros:** patrocinador envolvido no estudo, alto risco.

Conclusão: ambas as doses foram superiores ao placebo e a dose de 44 microgramas foi superior em relação ao tempo para recaída.



OWIMS, 1999 [16]

Patrocinador: Ares Serono International.

Objetivo: comparar com placebo doses semanais (e não 3 vezes por semana como no PRISM) de 22 ou 44 microgramas de Rebif®

Desfecho primário: alterações na ressonância magnética (RNM).

Desenho: multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo.

População: 293 EMRR, 18-50 anos, EDSS 0 a 5, mínimo de 1 recaída nos últimos dois anos, estáveis há pelo menos dois meses.

Tempo de acompanhamento: 48 semanas.

Análise: por protocolo.

Resultados: marcadores da doença na RNM foram positivamente modificados pelo medicamento, com diferença significativa em relação ao placebo, mas sem diferença significativa entre as doses. O percentual de pacientes livres de recaída após 1 ano numa análise ITT foi de 36/100 (36%) no grupo placebo, 31/95 (33%) no grupo 22 microgramas e 39/98 (40%) no grupo de 44 microgramas.

Risco de viés:

1. **Randomização:** por computador, baixo risco.
2. **Alocação:** envelopes lacrados, baixo risco.
3. **Mascaramento dos participantes:** todos participantes sem ciência da alocação, baixo risco.
4. **Mascaramento na avaliação do desfecho:** avaliadores mascarados, baixo risco.
5. **Atrito:** perdas placebo: 3/100 (3%); baixa dose: 8/95 (8,4%) e alta dose: 13/98 (13,3%). Razões para perda de dados relacionada com o desfecho e desbalanceado entre os grupos. Alto risco.
6. **Publicação seletiva de desfecho:** não publicaram a taxa de progressão em 2 anos. Alto risco.
7. **Outros:** patrocinador envolvido no estudo, alto risco.

Conclusão: Rebif® superior ao placebo. Estudo não selecionado por utilizar dose diferente da atualmente preconizada.



IFNB The IFNB Multiple Sclerosis Study Group, 1993 [17]

Patrocinador: não declarado, o grupo de estudo inclui laboratório Berlex.

Objetivo: comparar Betaferon® (dose 1.6 milhões ou 8 milhões) com placebo.

Desfecho: taxa recaída e percentual livre de recaída.

Desenho: multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo.

População: 18 a 50 anos, EMRR, EDSS 1 a 5,5, mínimo de 2 recaídas nos últimos 2 anos, estável no último mês.

Tempo de acompanhamento: 2 anos.

Análise do desfecho: ITT.

Resultados: o percentual livre de recaída foi de 18/112 (16%) no grupo placebo; 23/111 (20,7%) na dose 1,6 milhões e 36/115 (31,3%) no grupo de alta dose.

Risco de viés:

1. **Randomização:** não descrita, incerta.
2. **Alocação:** não descrita, incerta.
3. **Mascaramento dos participantes:** um neurologista ciente dos efeitos adversos ficou responsável pelos cuidados. Pág. S4. Baixo risco.
4. **Mascaramento na avaliação do desfecho:** avaliado por neurologista sem ciência dos eventos adversos. Baixo risco.
5. **Atrito:** 23 pacientes abandonaram (20,5%) no grupo placebo, 18 (16,2%) no grupo de baixa dose: 1,6 milhões e 24 (20,9%) no grupo de alta dose, 8 milhões. As perdas foram difíceis de serem avaliadas. Risco incerto.
6. **Publicação seletiva de desfecho:** todos os desfechos esperados foram publicados. Baixo risco.
7. **Outros:** papel do patrocinador no estudo foi incerto. Alto risco.

Conclusão: Betaferon® melhor que placebo e com efeito de dose.



BEYOND, 2009 [18]

Patrocinador: Bayer Health Care Pharmaceuticals.

Objetivo: comparar 250 microgramas ou 500 microgramas de Betaferon® versus 20 mg de Copaxone® ou acetato de glatirâmer no desfecho clínico de pacientes com EMRR.

Desfecho primário: recaída.

Desenho: prospectivo, multicêntrico, randomizado 2:2:1, aberto.

População: 18-55 anos, EMRR, ao menos 1 recaída no último ano, EDSS 0 a 5.

Tempo de acompanhamento: mínimo de 2 anos.

Análise: por protocolo.

Resultados: a proporção livre de recaída em 2 anos foi de 539/899 (60%) no grupo 500 microgramas, 520/897 (58%) no grupo 250 microgramas e 264/448 (59%) no grupo glatirâmer.

Risco de viés:

1. **Randomização:** por central, baixo risco.
2. **Alocação:** por central, baixo risco.
3. **Mascaramento dos participantes:** médicos e pacientes cientes do medicamento, alto risco.
4. **Mascaramento na avaliação do desfecho:** avaliado por neurologista independente, baixo risco.
5. **Atrito:** 17% (153/888) no grupo 250 microgramas; 26% (227/887) no grupo 500 microgramas e 21% (93/445) no glatirâmer. Alto risco.
6. **Publicação seletiva de desfecho:** todos os desfechos esperados foram publicados. Baixo risco.
7. **Outros:** papel do patrocinador no estudo foi incerto. Alto risco.

Conclusão: sem diferença de eficácia entre as doses de Betaferon® ou em relação ao glatirâmer.



INCOMIN, 2002 [19]

Patrocinador: Ministério da Saúde da Itália.

Objetivo: comparar Betaferon® (250 microgramas) com Avonex® (30 microgramas 1 vez por semana).

Desfecho primário: proporção livre de recaída.

Desenho: prospectivo, randomizado, multicêntrico, aberto.

Randomização: sequencias randômicas geradas por computador.

População: 18 a 50 anos, EMRR, EDSS 1 a 3,5, 2 recaídas nos últimos 2 anos, estável no último mês.

Tempo de acompanhamento: 2 anos.

Análise do desfecho: ITT.

Resultados: proporção livre de recaída em 2 anos no grupo Avonex®: 33/92 (36%); Betaferon®: 49/96 (51%), RR 0,76 (0,59 a 0,99), redução de risco absoluto 15%, NNT 7 (3 a 85).

Risco de viés:

1. **Randomização:** por computador, baixo risco.
2. **Alocação:** com estatísticos independentes, baixo risco.
3. **Mascaramento dos participantes:** estudo aberto, alto risco.
4. **Mascaramento na avaliação do desfecho:** estudo aberto, alto risco.
5. **Atrito:** Avonex® 4%(4/92); Betaferon® 2% (2/96). Baixo risco.
6. **Publicação seletiva de desfecho:** todos os desfechos esperados foram publicados. Baixo risco.
7. **Outros:** papel do patrocinador no estudo foi incerto. Alto risco.

Conclusão: Betaferon® superior ao Avonex®.



Koch-Henriksen, 2006 [20]

Patrocinador: Danish group (sem conflito de interesses).

Objetivo: comparar Rebif® com Betaferon®, no grupo que não aceitou ser randomizado foi dado Betaferon® mesma dose.

Desfecho primário: tempo para recaída, taxa anual de recaída.

Desenho: multicêntrico, controlado, aberto, randomizado, comparação cabeça a cabeça.

Randomização: por computador através de uma central.

População: EMRR, 18-55 anos, mínimo de 2 recaídas nos últimos 2 anos, EDSS menor ou igual a 5,5.

Tempo de acompanhamento: 2 anos.

Análise do desfecho: por protocolo.

Resultados: o percentual livre de recaída em 2 anos foi de 64/143 (44,8%) no grupo Rebif® e 77/158 (48,7%) no grupo Betaferon®.

Risco de viés:

1. **Randomização:** não descrita, incerta.
2. **Alocação:** por computador, baixo risco.
3. **Mascaramento dos participantes:** aberto, alto risco. Pág. 1057.
4. **Mascaramento na avaliação do desfecho:** aberto, alto risco. Pág. 1057.
5. **Atrito:** 76,9% completaram 2 anos no Rebif®, 72,2% no Betaferon® e 61,6% no grupo não randomizado, alto risco.
6. **Publicação seletiva de desfecho:** desfechos relatados parcialmente, alto risco.
7. **Outros:** não está claro se o estudo foi patrocinado. Alto risco.

Conclusão: sem diferença entre Rebif® e Betaferon®.



Etemadifar, 2006 [21]

Patrocinador: departamento de neurologia e epidemiologia do Irã.

Objetivo: comparar a eficácia do Betaferon® (250 microgramas) em dias alternados, Avonex® (I.M. 30 microgramas 1 vez por semana) e Rebif® 44 microgramas S.C. 3 vezes por semana.

Desfecho primário: percentual de pacientes livres de recaída em 2 anos.

Desenho: ensaio clínico randomizado, com médicos avaliadores do desfecho cegos para o tipo de intervenção.

População: idade entre 15 e 50 anos, portadores de RRMS, que apresentaram duas ou mais recaídas nos últimos dois anos e um escore EDSS menor ou igual a 5.

Tempo de acompanhamento: 2 anos.

Análise do desfecho: *intention to treat*.

Resultados: proporção livre de recaída em 2 anos no grupo Avonex® 6/30 (20%); Betaferon® 13/30 (43,3%), Rebif® 17/30 (56,7%) com $p < 0,05$ a favor de Betaferon® e Rebif®.

Risco de viés:

1. **Randomização:** relatou ser randomizado, mas não detalhou a randomização, risco incerto.
2. **Alocação:** não descrita, risco incerto.
3. **Mascaramento dos participantes:** pacientes cientes do medicamento. Alto risco.
4. **Mascaramento na avaliação do desfecho:** avaliadores mascarados, baixo risco.
5. **Atrito:** não houve perda de acompanhamento. Baixo risco.
6. **Publicação seletiva de desfecho:** não publicaram a taxa de progressão em 2 anos. Alto risco.
7. **Outros:** não está claro se houve patrocínio. Risco incerto.

Conclusão: a mudança no escore EDSS e a taxa de recaídas após 2 anos foram significativamente favoráveis ao Rebif® e ao Betaferon® em relação ao Avonex®.



EVIDENCE, 2007 [22]

Patrocinador: Serono Inc.

Objetivo: comparar tolerância e eficácia do Rebif® 44 microgramas 3 vezes por semana com Avonex® 30 microgramas 1 vez por semana.

Desfecho primário: percentual livre de recaída em 62 semanas, tempo para primeira recaída e taxa anual de recaídas.

Desenho: multicêntrico, randomizado, com avaliadores cegos.

População: 18 a 55 anos, EMRR, EDSS 0 a 5,5, com mais de 2 exacerbações nos últimos 2 anos.

Tempo de acompanhamento: 62 semanas.

Análise do desfecho: ITT.

Resultados: no grupo Rebif® o número de pacientes livre de recaída foi de 191/339 (56%) e no grupo Avonex® 163/338 (48%), $p = 0,033$. O tempo para recaída foi de 13,5 meses no grupo Rebif® e 6,7 meses no Avonex®, $p = 0,002$.

Risco de viés:

1. **Randomização:** realizada por computador, baixo risco.
2. **Alocação:** não descrita, risco incerto.
3. **Mascaramento dos participantes:** pacientes e médicos cientes do medicamento. Alto risco.
4. **Mascaramento na avaliação do desfecho:** avaliadores mascarados, baixo risco.
5. **Atrito:** 91,5% completaram o estudo no grupo do Rebif® e 85,2% no grupo Avonex®. Alto risco.
6. **Publicação seletiva de desfecho:** apenas informaram as taxas de recaídas. Alto risco.
7. **Outros:** análise dos dados realizada pela patrocinadora. Alto risco.

Conclusão: Rebif® superior ao Avonex® em relação à taxa de recaída e tempo para primeira recaída.



Jacobs MSCRG, 1996 [23]

Patrocinador: National Institute of Health, Estados Unidos.

Objetivo: comparar Avonex® com placebo.

Desfecho primário: progressão da doença.

Desenho: multicêntrico, duplo cego, controlado por placebo, randomizado.

População: EMRR com EM há pelo menos 1 ano, EDSS 1 a 3,5; mínimo de 2 recaídas nos últimos 3 anos, estáveis há 2 meses, 18 a 55 anos.

Tempo de acompanhamento: 104 semanas.

Análise do desfecho: ITT

Resultados: o número de pacientes sem episódios de recaída em 2,16 anos foi de 23/143 (16%) no grupo placebo e 32/158 (20,3%) no Avonex® com $p = 0,03$.

Risco de viés:

1. **Randomização:** não informa o método, risco incerto.
2. **Alocação:** com números em sequência, risco incerto.
3. **Mascaramento dos participantes:** avaliadores e pacientes mascarados, baixo risco.
4. **Mascaramento na avaliação do desfecho:** avaliadores mascarados baixo risco.
5. **Atrito:** parou precocemente por falta de benefício do medicamento, em 2 anos: apenas 57% dos pacientes randomizados estavam disponíveis para análise. Alto risco
6. **Publicação seletiva de desfecho:** todos os desfechos esperados foram avaliados, baixo risco.
7. **Outros:** análise dos dados realizada com envolvimento da patrocinadora. Alto risco.

Conclusão: Avonex® estatisticamente superior ao placebo.



Khan, 2001 [13]

Patrocinador: sem patrocínio da indústria farmacêutica.

Objetivo: comparar Betaferon® 250 microgramas em dias alternados, Avonex® 30 microgramas 1 vez por semana e Copaxone® 20 mg diariamente com pacientes sem tratamento na RRMS.

Desfecho primário: taxa de recaída.

Desenho: prospectivo, não randomizado, aberto.

População: EMRR, 18 a 60 anos, EDSS menor ou igual a 4, com ao menos uma exacerbação nos últimos 2 anos.

Tempo de acompanhamento: 18 meses

Análise do desfecho: por protocolo.

Resultados: livre de recaída em 18 meses 4/40 no Avonex® (10%), 11/41 no Betaferon® (26,8%), 13/42 no Copaxone® (31%) e 1/33 no grupo sem tratamento (3%).

1. **Randomização:** não randomizado, alto risco.
2. **Alocação:** pacientes escolhiam o tratamento, alto risco.
3. **Mascaramento dos participantes:** aberto, alto risco.
4. **Mascaramento na avaliação do desfecho:** avaliadores mascarados, baixo risco.
5. **Atrito:** perda de 6/40 no grupo Avonex®, 7/41 no grupo Betaferon®, 3/42 no Copaxone® e 18/33 no grupo sem tratamento. Alto risco.
6. **Publicação seletiva de desfecho:** todos os desfechos esperados foram avaliados, baixo risco.
7. **Outros:** sem patrocínio da indústria, baixo risco.

Conclusão: Copaxone® e Betaferon® melhores do que sem tratamento ($p = 0,05$); Avonex® não superior estatisticamente ao grupo sem tratamento ($p > 0,99$).

O risco de viés dos ensaios selecionados se encontra resumido nas Figuras 1 e 2.



	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Beyond	+	+	-	+	-	+	-
Etemadifar			-	+	+	-	
Evidence	+		-	+	-	-	-
IFNB			+	+		+	-
Incomin	+	+	-	-	+	+	-
Jacobs			+	+	-	+	-
Khan	-	-	-	-	-	+	+
Koch-Hericksen		+	-	-	-	-	-
Prisms	+	+	+	+	+	-	-
Regard	+		-	+	-	-	-

Figura 1. Risco de viés dos estudos incluídos

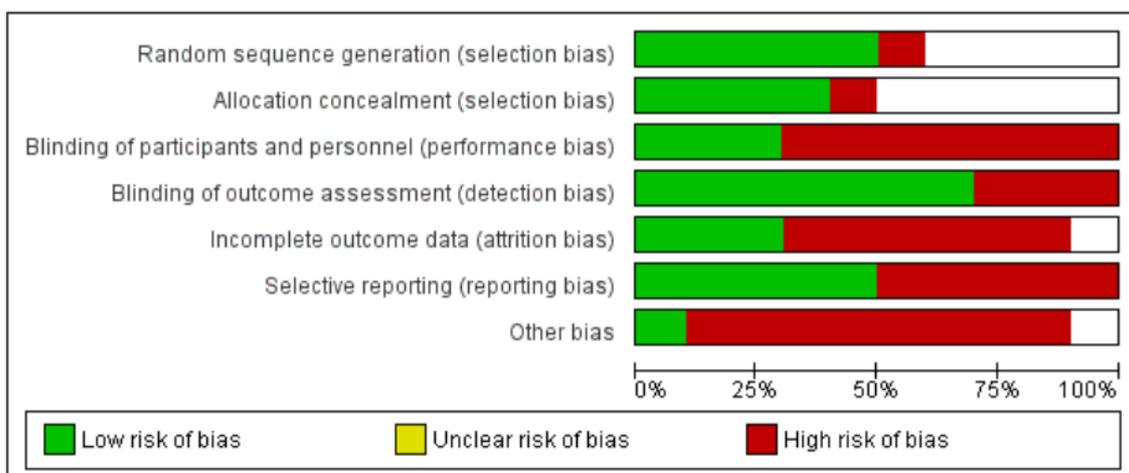


Figura 2. Resumo do risco de viés de dos estudos incluídos



Comparação direta

Foram realizadas metanálises de comparação direta entre as betainterferonas, Rebif® versus Avonex® (Figura 3); Betaferon® versus Avonex® (Figura 4) e Betaferon® versus Rebif® (Figura 5).

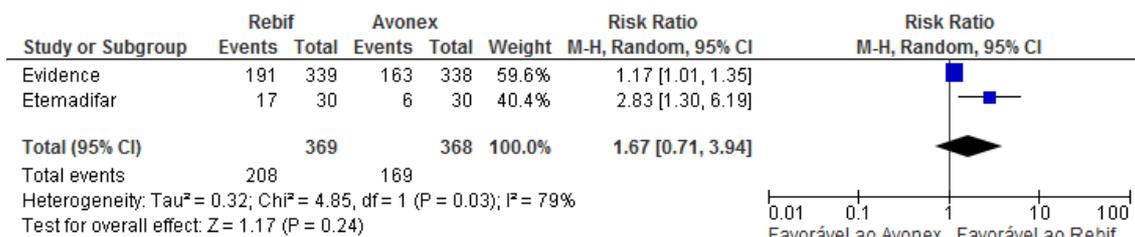


Figura 3. Meta-análise dos ensaios comparativos entre Avonex® e Rebif®

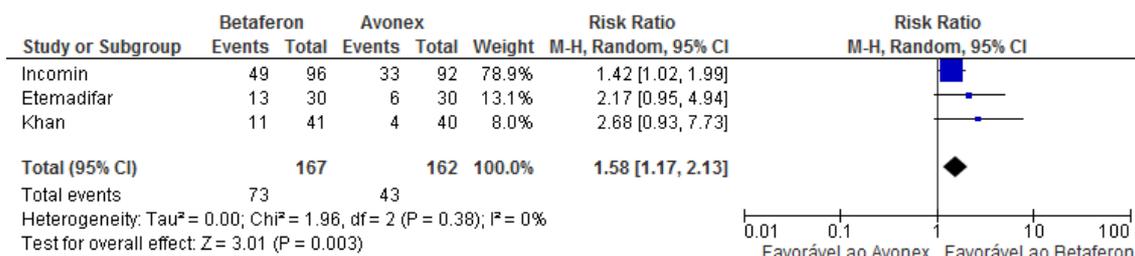


Figura 4. Meta-análise dos ensaios comparativos entre Avonex® e Betaferon®

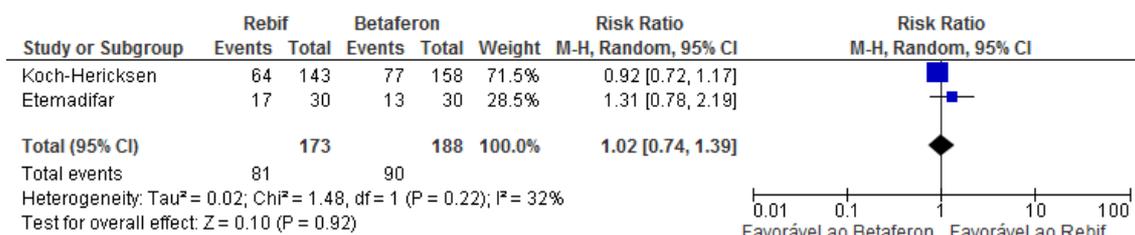


Figura 5. Meta-análise dos ensaios comparativos entre Betaferon® e Rebif®

A partir das análises acima, é possível observar a superioridade do Betaferon® em relação ao Avonex® (RR 1,58, IC95% 1,17 a 2,13), não sendo observada diferença significativa entre as demais comparações.



Comparação indireta

No Quadro 2 estão resumidos os dados utilizados na construção do modelo de comparação indireta. Não há estudos de longo prazo com as betainterferonas e por ser a esclerose múltipla uma doença crônica, esta é uma limitação importante da utilização destes medicamentos.



Quadro 2. Resumo dos dados utilizados na comparação indireta.

Estudo	Medicamento	Livres de recaída	Número total de pacientes por grupo
Mikol	Rebif®	260	386
Mikol	Copaxone®	246	378
PRISMS	Rebif®	60	187
PRISMS	Placebo®	30	187
Beyond	Betaferon®	520	897
Beyond	Copaxone®	264	448
The IFNB	Betaferon®	36	115
The IFNB	Placebo	18	112
INCOMIN	Betaferon®	49	96
INCOMIN	Avonex®	33	92
Koch-Henriksen	Rebif®	64	143
Koch-Henriksen	Betaferon®	77	158
Etemadifar	Rebif®	17	30
Etemadifar	Betaferon®	13	30
Etemadifar	Avonex®	6	30
EVIDENCE	Rebif®	191	339
EVIDENCE	Avonex®	163	338
Jacobs	Avonex®	32	158
Khan	Placebo	1	33
Khan	Avonex®	4	40
Khan	Betaferon®	11	41
Khan	Copaxone®	13	42



Na Figura 6, representa-se o perfil de relacionamento, no qual são evidenciadas as comparações entre os 5 tipos diferentes comparadores:

- 1: Placebo;
- 2: Rebif®;
- 3: Betaferon®;
- 4: Avonex® e
- 5: Copaxone®.

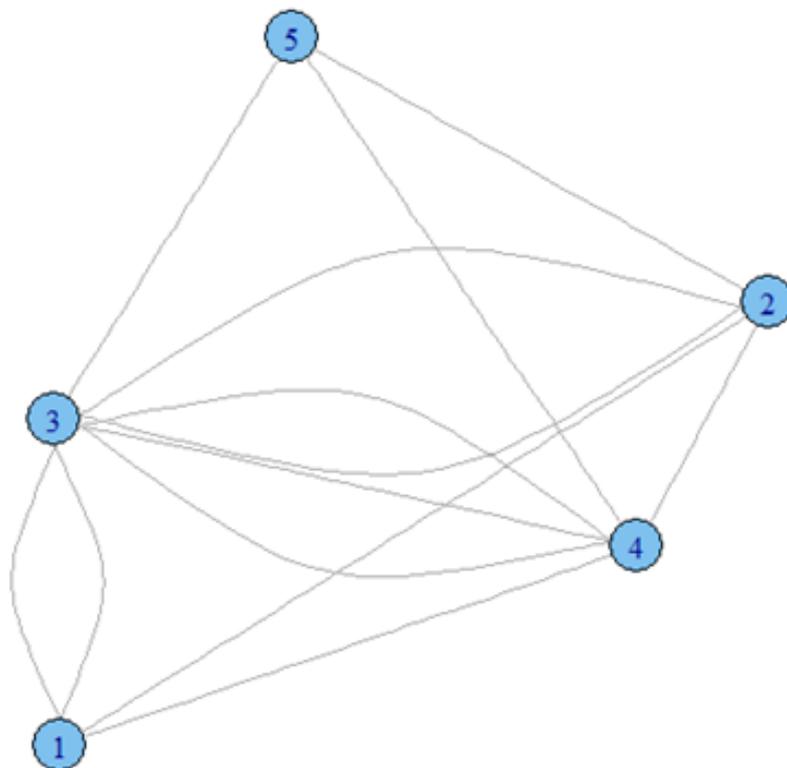


Figura 6. Gráfico de relacionamento da análise MTC

Na Figura 7, representa-se o gráfico de *forest plot* da comparação indireta. Neste gráfico, é possível observar a superioridade dos medicamentos 2,3 e 5 (Rebif®, Betaferon® e Copaxone®, respectivamente) em comparação com o placebo.

As evidências em relação ao Avonex® precisam ser consideradas sob a óptica da comparação indireta. Dada a característica da distribuição de probabilidade da comparação entre as razões de chance, em que a probabilidade do desfecho é maior em torno da medida central do intervalo de credibilidade (e de maneira diferente do intervalo de confiança, em que todos os pontos do intervalo possuem a mesma probabilidade de ocorrer), os dados presentes



no gráfico sugerem fortemente que Rebif® (número 2) e Betaferon® (número 3) sejam superiores ao Avonex® (número 4).

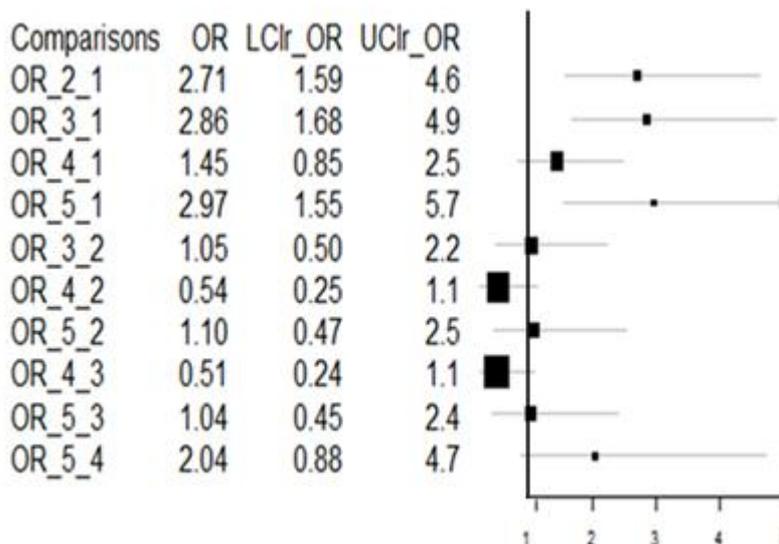


Figura 7. Forest plot da comparação indireta

Após realizadas 40 mil simulações para estimativa de um ranqueamento entre os medicamentos, o medicamento com maior probabilidade de “ser o melhor tratamento”, foi o Copaxone® (acetato de glatirâmer), com 44,66% de chance ou a melhor opção em 17.864 das 40 mil simulações.

Dentre as betainterferonas, aquela que se apresentou como melhor opção na maioria das simulações (13.480/40.000) foi o Betaferon®, em segundo lugar o Rebif® (8.648/40.000) e por último, o Avonex® (10/40.000). Os resultados encontram-se resumidos no Quadro 3.

Quadro 3. Probabilidade de sera melhor opção de tratamento após 40 mil simulações

Intervenção	Probabilidade
Copaxone®	44,66%
Betaferon®	33,7%
Rebif®	21,62%
Avonex®	0,00025%
Placebo	0%



Dessa forma, pode-se observar que as evidências disponíveis, embora apresentem uma qualidade moderada, refletem uma forte tendência de inferioridade do Avonex® em relação ao Rebif® e ao Betaferon® em termos de frequência de surtos na EMRR. Ou seja, dentre as betainterferonas estudadas, o Rebif® e Betaferon® se apresentam como as melhores opções de tratamentos de primeira linha para a esclerose múltipla em sua forma EMRR.



4. RECOMENDAÇÃO DA CONITEC

Considerando os resultados dos estudos que analisaram as três betainterferonas, a CONITEC recomendou que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com a recomendação inicial de excluir a apresentação da betainterferona 1a 6.000.000 UI (30 mcg) das opções de tratamento da esclerose múltipla do subtipo EMRR no SUS, devido à sua inferioridade em relação às demais betainterferonas, apesar de seu menor custo atual.

5. CONSULTA PÚBLICA

A consulta pública contou com um número expressivo de contribuições das sociedades médicas e da população. A distribuição das contribuições de caráter técnico-científico, de acordo com sua origem, encontra-se resumida na Figura 8. A distribuição das contribuições de opinião e experiência de acordo com seu pleito se encontra na Figura 9.

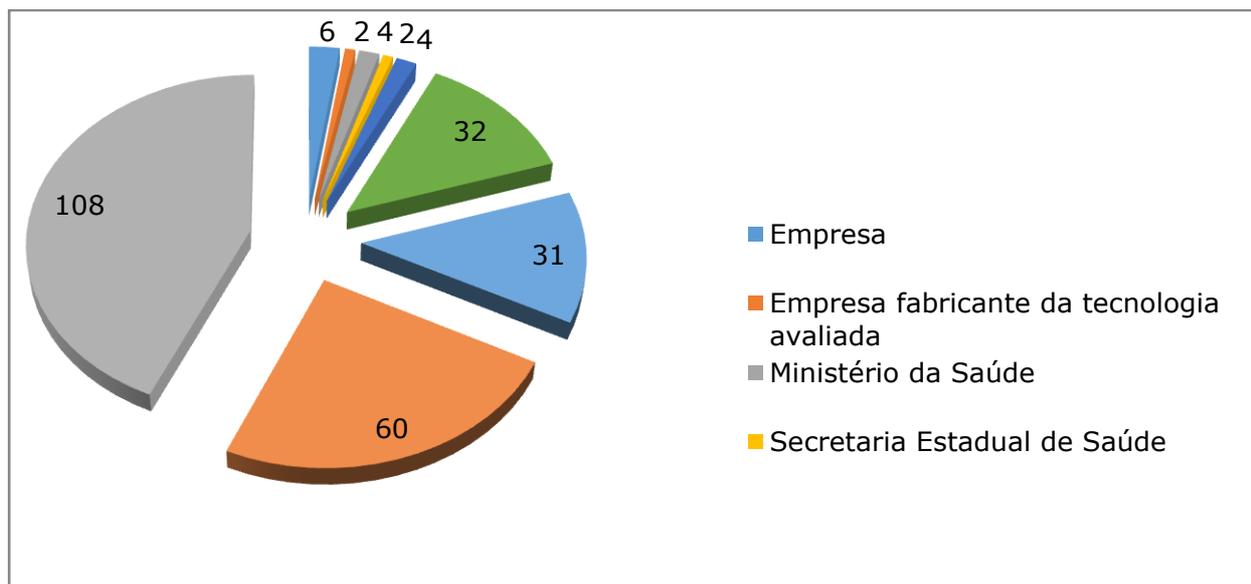
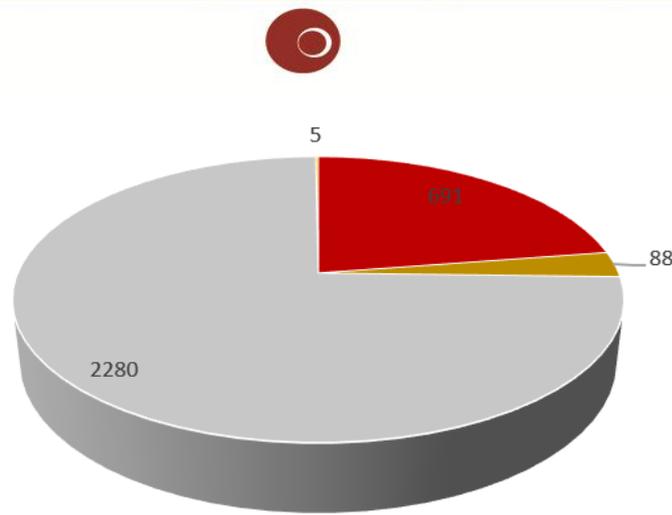


Figura 8. Distribuição das contribuições de caráter técnico-científico, de acordo com sua origem.



Manutenção da distribuição gratuita	2280
Redução de surtos e qualidade de vida	691
Auto-aplicação e frequência semanal	88
Redução de opções terapêuticas	5

Figura 9. Distribuição das contribuições de opinião e experiência de acordo com seu pleito

A quase totalidade das mais de 3 mil contribuições foram favoráveis à manutenção do Avonex® como opção terapêutica na EMRR. Os principais argumentos foram agrupados neste parecer em 4 teores:

- O Avonex® seria o tratamento de escolha durante a gestação;
- Substituir o Avonex® por outro medicamento de primeira linha poderia precipitar uma recaída;
- Aderência superior do Avonex®, possivelmente atribuída a comodidade posológica;
- Perfil diferente de eventos adversos entre as betainterferonas, como argumento favorável à manutenção de um maior arsenal terapêutico.

Gestação

De acordo com o texto da bula do medicamento aprovada pela Anvisa:

“Gravidez e lactação: não existem estudos adequados e bem controlados com interferon beta-1a em mulheres grávidas. Se uma mulher engravidar ou planeja engravidar enquanto estiver recebendo interferon beta-1a, ela deve ser informada dos riscos potenciais para o feto, bem como deverá ser recomendada a interrupção da terapia. Não se sabe se o



interferon beta-1a é excretado no leite humano. Devido ao potencial de reações adversas graves para os lactentes, deve ser considerada a interrupção do tratamento com interferon beta-1a.”

Adicionalmente, não foram identificadas e nem apresentadas evidências que suportassem a recomendação do Avonex® como medicamento de escolha durante a gestação.

Precipitação de crises

Não foram identificadas e nem apresentadas, evidências que suportassem a hipótese de aumento do risco de surtos com a substituição do Avonex® por outro medicamento de primeira linha.

Aderência

Para avaliação da aderência às betainterferonas, realizou-se uma nova busca na literatura, com filtro de pesquisa específico para este tipo de estudo: (“Multiple Sclerosis” [MeSH]) AND “Patient Compliance”) OR (“Multiple Sclerosis” [MeSH] AND “Medication Adherence” [MeSH]).

A aderência foi avaliada de maneiras diferentes, sendo estudada a Medication Possession Ratio (MPR) maior do que 80% em 3 estudos, resumidos no Quadro 4 e a MPR média em 5 estudos, resumidos no Quadro 5.

A MPR traduz uma relação entre os medicamentos efetivamente dispensados ao paciente e a quantidade de medicamentos prescrita. Por exemplo, caso o paciente tenha recebido o equivalente a um ano de prescrições, porém apenas solicitou no setor de entrega o equivalente a seis meses de tratamento, o paciente buscou metade da dose, ou seja, atingiu uma MPR de 50%. Uma MPR superior a 0,80 significa que mais de 80% das doses prescritas foram entregues ao paciente.

A taxa de persistência como referência para aderência ao tratamento foi utilizada em 6 estudos, resumidos no Quadro 6. Os autores definiam previamente um intervalo de tempo ou *gap* que definiria a não aderência. Por exemplo, um *gap* de 60 dias significaria que: caso o paciente não se apresentasse no setor responsável pela entrega do medicamento até 60 dias



após o término da dose anteriormente disponibilizada, este passaria a ser classificado como não aderente.

Quadro 4. Taxa de MPR > 0,80 entre as interferonas no tratamento da EM.

Estudos	Avonex	Avonex	Betaferon	Betaferon	Rebif	Rebif
	N total	% aderentes	N total	% aderentes	N total	% aderentes
Hansen 2015[24]	11891	0,428	12353	0,37	14060	0,406
Lopez-Mendez 2013[25]	241	0,867	142	0,81	275	0,815
Halpern 2011 [26]	2305	0,77	1211	0,74	894	0,7
Média ponderada		0,4899		0,4072		0,4306

Quadro 5. Média do MPR entre as interferonas no tratamento da EM.

Estudos	Avonex	Avonex	Betaferon	Betaferon	Rebif	Rebif
	N total	MPR	N total	MPR	N total	MPR
Hansen 2015 [24]	11891	0,664	12353	0,576	14060	0,644
Perrin 2012 [27]	123	0,633	165	0,602	175	0,593
kleinman 2010 [28]	179	0,782	63	0,705	20	0,761
Agashivala 2013 [29]	313	0,88	257	0,88	167	0,86
Halpern 2011 [26]	2305	0,77	894	0,7	1211	0,74
Média ponderada		0,670790		0,583053		0,646044

Quadro 6. Persistência com as betainterferonas no tratamento da EM.

Estudos	Avonex	Avonex	Betaferon	Betaferon	Rebif	Rebif
	N total	% aderentes	N total	% aderentes	N total	% aderentes
Wong 2011 [30]	186	0,419	106	0,415	215	0,442
Reynolds 2010[31]	2146	0,577	590	0,329	1174	0,546
Hansen 2015 [24]	11891	0,342	14060	0,334	14212	0,317
Halpern 2011[26]	2305	0,538	894	0,549	1211	0,547
Kleinman 2010 [28]	179	0,603	63	0,429	20	0,45
Agashivala 2013 [29]	313	0,537	167	0,461	257	0,553



Média ponderada		0,405		0,348		0,354
-----------------	--	-------	--	-------	--	-------

A aderência também foi avaliada como ter deixado de usar 1 dose do medicamento no último mês. Resultados resumidos no Quadro 7.

Quadro 7. Aderência no tratamento da EM utilizando como critério a omissão de 1 dose nos últimos 30 dias.

Estudos	Avonex	Avonex	Betaferon	Betaferon	Rebif	Rebif
	N total	% aderentes	N total	% aderentes	N total	% aderentes
Devonshire 2011 [32]	764	0,85	571	0,7	511	0,73
Treadaway 2008 [33]	223	0,79	203	0,49	149	0,68
Média ponderada		0,836		0,645		0,719

Apenas 1 estudo [34] avaliou a aderência a longo prazo, sem observar diferenças significativas entre as betainterferonas, resultados resumidos no Quadro 8 e na Figura 10.

Quadro 8. Aderência a longo prazo das interferonas no tratamento da EM.

Estudo	Avonex (N)	Avonex (tempo em anos e desvio padrão)	Betaferon (N)	Betaferon (tempo em anos e desvio padrão)	Rebif (N)	Rebif (tempo em anos e desvio padrão)
Evans 2012[34]	267	7,7 (6,2 a 9,1)	722	6,7 (6,2 a 7,3)	654	5,4 (4,8 a 6,1)

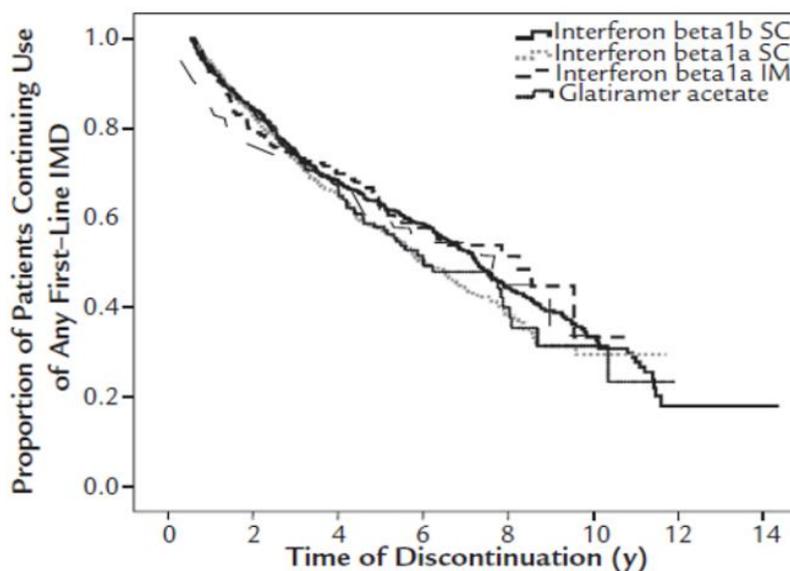


Figura 10. Aderência a longo prazo das betainterferonas no tratamento da EM. Fonte: Evans, 2012[34]

Independente da maneira de avaliação, o Avonex® apresentou maior aderência. Porém, há importante limitação na interpretação dos resultados, pois o declínio cognitivo comum a estes pacientes limita a sua capacidade de recordar as doses recebidas. Existem dúvidas também em relação 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 destes 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.

De acordo com a média ponderada dos estudos que consideraram a taxa média do MPR, observa-se na Figura 11, com os dados inseridos no gráfico extraído do ensaio de Steinberg et al [35], que as diferenças de MPR geraram uma diferença muito pequena no risco relativo de surtos.

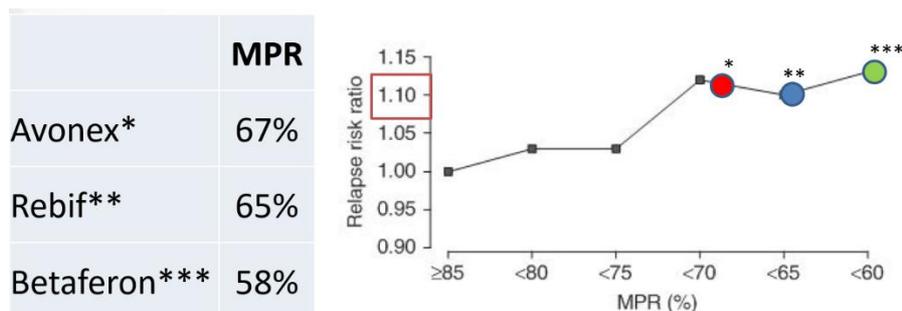


Figura 11. Média ponderada da taxa de MPR entre as betainterferonas no tratamento da EM.

Perfil de eventos adversos

Os eventos adversos foram avaliados de acordo com Plataforma de análise do banco de dados de farmacovigilância do FDA (www.adverseevents.com). Os eventos listados são variados, em gravidade e prevalência, distribuídos não uniformemente entre as betainterferonas.

Dentre os eventos adversos mais comuns, as reações no local de aplicação do medicamento prevalecem nos medicamentos com administração subcutânea enquanto os sintomas gripais no Avonex®, conforme Quadro 9.

Quadro 9. Razão de chances de eventos adversos entre as betainterferonas em relação às taxas relatadas.

	Avonex®	Rebif®	Betaferon®
Reações locais	3,05	7,70	7,45
Sintomas gripais	23,01	12,50	10,44

Após a referida consulta pública, a matéria foi novamente discutida pela CONITEC na data de 07/10/2015, em sua 40ª Reunião ordinária, com a análise das contribuições, tanto de opinião/experiência quanto técnico-científicas. Naquele momento, dado o teor da consulta pública (em sua maioria, contrárias à recomendação preliminar de exclusão), a Comissão optou por buscar mais informações, incluindo dados de efetividade do medicamento a partir de informações de pacientes em uso no SUS (dados de vida real), para então deliberar sua recomendação final. Tais informações foram obtidas por meio do estudo de Monitoramento da Incorporação, apresentado de forma sintética a seguir.



6. MONITORAMENTO DA INCORPORAÇÃO

Por meio do Projeto “Estudos para subsidiar as incorporações por recomendação da CONITEC e as decisões judiciais relacionadas às tecnologias em saúde”, o qual tem o apoio do DGITS/SCTIE/MS, realizou-se o estudo de caso “Avaliação de tecnologias: betainterferonas para esclerose múltipla” [36]. O estudo foi elaborado pelo Centro Colaborador do SUS: Avaliação de Tecnologias e Excelência em Saúde – CCATES/UFMG como resposta ao pleito da CONITEC por informações adicionais após a primeira discussão sobre as contribuições recebidas pela consulta pública do tema.

Após finalizado o estudo, buscando a validação dos dados obtidos pelo grupo, o CCATES/UFMG realizou o Painel de Especialistas “Avaliação de tecnologias: betainterferonas para esclerose múltipla”, na data de 28 de abril de 2016, na Faculdade de Farmácia da UFMG. Posteriormente, na data de 04 de maio de 2016, o tema foi novamente pauta de reunião ordinária da CONITEC e o estudo foi apresentado em sua plenitude. A seguir, apresenta-se um resumo do trabalho desenvolvido e seus resultados.

Objetivo

Avaliar a betainterferona 1a 30 μ g de administração intramuscular (β IFN-1a- IM) em comparação com as β IFN-1a e 1b de aplicação subcutânea no tratamento de esclerose múltipla remitente-recorrente (EMRR).

Métodos

Foi construída uma coorte histórica (01/01/2000 a 31/12/2010) de âmbito nacional pelo pareamento probabilístico-determinístico das bases de dados do SUS (Sistema de Informação Ambulatorial, Sistema de Informação Hospitalar e Sistema de Informação de Mortalidade), com o intuito de avaliar o tempo entre o início do tratamento para EMRR e a troca do medicamento em até três meses, recaídas ou óbito.

Foram incluídos pacientes com 18 anos de idade ou mais que:

- (i) receberam betainterferona (β IFN-1), acetato de glatirâmer ou azatioprina;
- (ii) diagnosticados com esclerose múltipla segundo a décima revisão da Classificação Internacional de Doenças (CID-10), G35; e que



- (iii) foram tratados para esclerose múltipla, seja em ambulatório seja em hospital, por pelo menos seis vezes (consecutivas ou não).

A data da primeira dispensação para o medicamento foi definida como a data de entrada na coorte. Foi considerado 'evento' o que ocorreu primeiro dentre os seguintes:

- (i) troca do medicamento inicial por outro medicamento para esclerose múltipla dentro de um espaço de até três meses de acompanhamento;
- (ii) a ocorrência de surto; ou
- (iii) a morte.

O tempo de três meses foi definido para possibilitar enxergar trocas que não foram imediatas devido aos trâmites administrativos das secretarias de estado de saúde, conforme normas do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica. Os pacientes que não apresentaram 'evento' foram censurados na data do último registro de dispensação (abandono do tratamento); na data de último registro de dispensação antes de interrupção do tratamento (tempo superior a três meses sem dispensação); ou em 31/12/2010 (censura à direita).

Foi calculada a função de sobrevida utilizando-se o método de Kaplan-Meier considerando o tempo em meses desde o início do tratamento até o evento. As funções de sobrevida entre os grupos foram comparadas pelo teste de log-rank. Sexo, idade e medicamento de entrada foram avaliados quanto sua influência na ocorrência de evento pelo modelo de Cox com teste de Wald. Utilizou-se o software Workbench para extração dos dados da base MySQL para a construção da coorte e o software livre R para as análises (pacotes 'survival' e 'Olsurv'). A proporção de pacientes persistentes em cada tratamento foi comparada pelo teste Chi2. Para todas as análises foi considerado nível de significância de 5%.

Foram conduzidas duas análises de sensibilidade. Na primeira, na intenção de avaliar pacientes novos, ou seja, pacientes que possam ter iniciado tratamento antes de 01/01/2000, foram excluídos da coorte os pacientes que iniciaram o tratamento de 01/01/2000 a 31/12/2001. Na segunda, não se impôs limite de tempo para considerar troca, ou seja, se o paciente interrompeu o tratamento, por tempo indeterminado, e voltou com o mesmo medicamento, o período de interrupção não foi considerado (censura posterior por perda de acompanhamento ou à direita); se o paciente interrompeu, por tempo indeterminado, e voltou com outro medicamento, foi considerada troca (na data de última dispensação do medicamento de entrada).



Resultados

No período de 01/01/2000 a 31/12/2010 foram encontrados registros de atendimentos para 18.358 pacientes com CID-10 G35. Após a exclusão de 674 pacientes com menos de 18 anos de idade no início do tratamento e 3.183 pacientes com menos de seis procedimentos para o tratamento de EM foram incluídos 14.496 pacientes, tendo a maioria iniciado o tratamento com β IFN-1^a-SC (Figura 12).

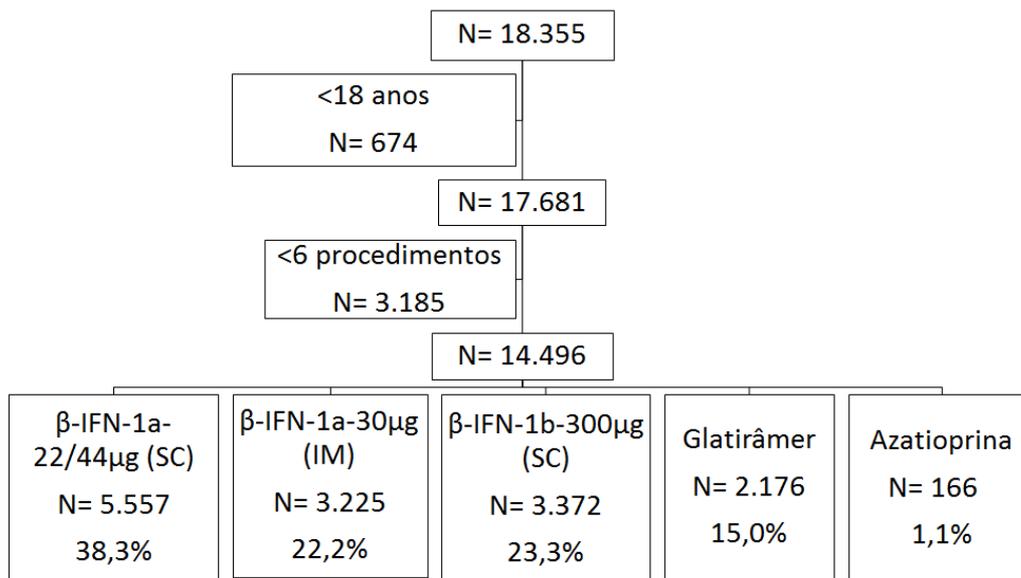


Figura 12. Fluxograma de inclusão de pacientes com esclerose múltipla na coorte. Brasil: 01/01/2000 a 31/12/2010

Em todos os grupos a maioria dos pacientes era do sexo feminino e residia no Sudeste do país quando entrou na coorte.

Em relação à análise das curvas do tempo em meses até o evento (curvas de Kaplan-Meier) para todos os medicamentos revela que o acetato de glatirâmer apresentou o melhor resultado, ou seja, o maior tempo entre o início do tratamento e o evento (log-rank $p < 0,0001$). Da mesma forma dentre as betainterferonas, observa-se inferioridade da β IFN-1a-IM quando comparada às demais (log-rank $p < 0,0001$).

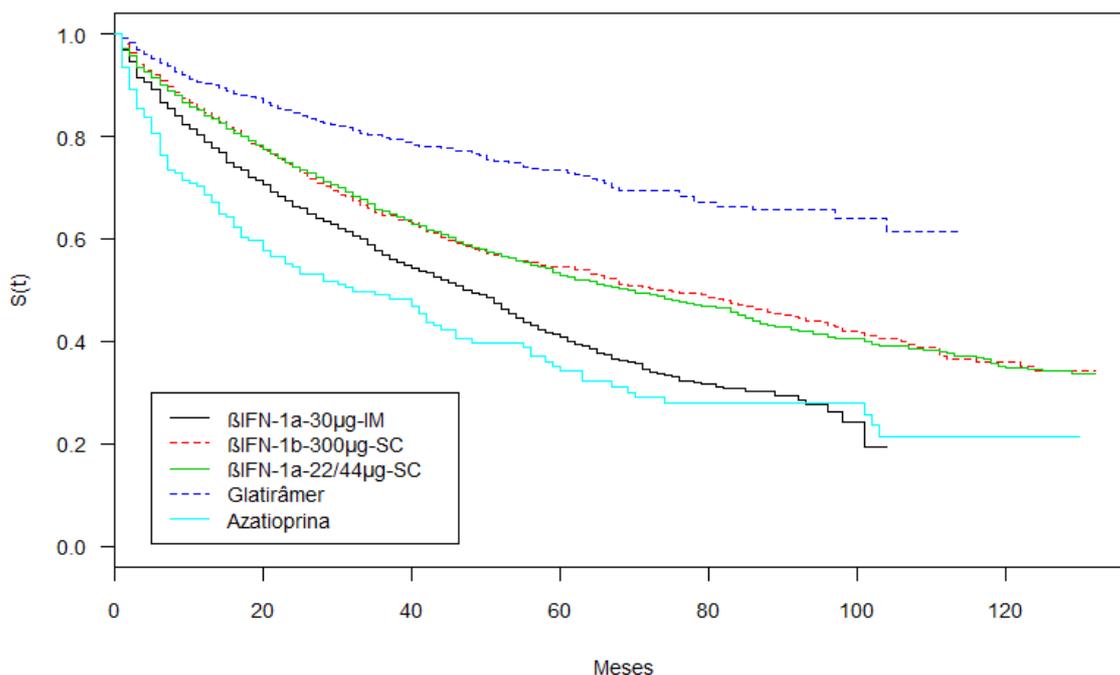


Figura 13. Curvas de Kaplan-Meier do tempo em meses até o evento para todos os medicamentos. Log-rank, $p < 0,0001$

O uso de β IFN-1a-IM levou a risco aumentado de troca de medicamento, recaída ou óbito, em comparação com as demais betainterferonas. Ao contrário, as outras betainterferonas apresentaram efeito protetor contra esses eventos. Em relação às demais variáveis, pacientes do sexo feminino apresentam maior risco de experimentar evento, caracterizado por troca de medicamento, surto ou morte, em comparação aos pacientes do sexo masculino. A idade na entrada da coorte apresentou efeito protetor sobre a ocorrência de evento (Tabela 1).

Tabela 1. Análise bivariada do tempo até o evento por características demográficas e por betainterferona. Brasil: 2000-2010.

Varável	Total	Evento								HR (IC95%)	P
		Total		Troca		Surto		Óbito			
		n	%	n	%	n	%	n	%		
Sexo											
Feminino	8.885	3321	75,2	3135	94,4	175	5,3	11	0,3	1,129 (1,054-1,209)	<0,001
Masculino	3.269	1093	24,8	1023	93,6	65	5,9	5	0,5	1	
Idade (ano adicional)	12.154									0,995 (0,992-0,997)	<0,001
Idade (anos)											
≤39	6.390	2376	53,8	2.216	93,3	156	6,6	4	0,2	1	
≥40	5.764	2038	50,2	1.942	95,3	84	4,1	12	0,6	0,939 (0,885-0,996)	<0,05
Betainterferona											
β IFN-1a-IM	3.225	1.251	28,3	1.069	95,6	50	4	5	0,4	1,381 (1,292-1,475)	<0,001
β IFN-1b-SC	3.372	1.148	26,0	1.069	93,1	73	6,4	6	0,5	0,887 (0,829-0,949)	<0,001
β IFN-1a-SC	5.557	2.015	45,7	1.893	93,9	117	5,8	5	0,2	0,864 (0,814-0,917)	



Quanto à análise da persistência no tratamento revelou que menor proporção de pacientes que iniciaram o tratamento com β IFN-1a-IM permaneceram no mesmo tratamento em um e em dois anos que pacientes que utilizaram β IFN-1b-SC ou β IFN-1a-SC. Não houve diferença estatisticamente significativa entre as apresentações subcutâneas quanto à persistência nos dois períodos avaliados (Tabela 2).

Tabela 2. Proporção de pacientes livres de evento em 12 e 24 meses

Tempo	BETAINTERFERONAS		
	β IFN-1a-IM	β IFN-1b-SC	β IFN-1a-SC
12 meses ^a	71,3%	77,1%	76,5%
24 meses ^b	53,0%	60,2%	59,6%

^a Chi-quadrado: β IFN-1a-IM vs. β IFN-1b-SC, $p < 0,0001$; β IFN-1a-IM vs. β IFN-1a-SC, $p < 0,0001$; β IFN-1b-SC vs. β IFN-1a-SC, $p = 0,478432$

^b Chi-quadrado: β IFN-1a-IM vs. β IFN-1b-SC, $p < 0,0001$; β IFN-1a-IM vs. β IFN-1a-SC, $p < 0,0001$; β IFN-1b-SC vs. β IFN-1a-SC, $p = 0,569726$

As duas análises de sensibilidade confirmaram o resultado primário. A persistência no tratamento foi inferior para β IFN-1a-IM em comparação às duas outras betainterferonas no primeiro e no segundo anos de observação.

Por fim, o resultado encontrado nesse estudo, evidência de efetividade do ‘mundo real’, confirma os ensaios clínicos e as revisões sistemáticas conduzidas pela Cochrane e INC. O resultado de persistência ao tratamento, um proxy da adesão, vai à contramão do senso comum, indicando menor continuidade no tratamento com β IFN-1a-IM, aplicada uma vez na semana, em comparação às demais betainterferonas, com regime de aplicação mais intensivo. Em síntese, observou-se um pior desempenho da β IFN-1a-IM em todas as análises conduzidas, sendo essa apresentação farmacêutica considerada provavelmente inferior às demais disponíveis no SUS.

7. DELIBERAÇÃO FINAL

De acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêutica (PCDT) da esclerose múltipla vigente (Portaria SAS/MS nº 391 - 06/05/2015), todas as betainterferonas são consideradas como de igual eficácia, sendo sua escolha definida fundamentalmente pela via de administração.



Apesar da grande demanda pública pela manutenção deste medicamento (Avonex®), as evidências obtidas por meio de revisão sistemática de ensaios clínicos e modelos de comparação indireta apresentam o Avonex® como uma opção com alta probabilidade de desempenho inferior às demais betainterferonas disponíveis no SUS para o tratamento da EMRR .

Da mesma forma, as informações do seguimento por até aproximadamente 10 anos de pacientes em uso de betainterferonas para o tratamento da esclerose múltipla no SUS demonstraram 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.

Assim, com base nas evidências clínicas já discutidas em sua recomendação preliminar, nas contribuições provenientes da consulta pública do tema e nas evidências adicionais no contexto do tratamento no SUS, o plenário da CONITEC considerou ser necessário realizar a atualização do protocolo clínico da esclerose múltipla, com recomendação de não indicação da betainterferona 1a-30µg-IM para os novos pacientes com EMRR. Para aqueles que já fazem uso do medicamento, o plenário considerou a possibilidade da manutenção do tratamento até que seja feita a troca por recomendação médica.

Na data de 04/05/2016, em sua 45ª Reunião ordinária, os membros da CONITEC presentes na reunião do plenário deliberaram pela exclusão da apresentação de betainterferona 1a-30µg-IM no tratamento de EM-RR no SUS, conforme adequação do respectivo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde. A recomendação será encaminhada para decisão do Secretário. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 118/2016.



8. DECISÃO

PORTARIA Nº 27, DE 6 DE JULHO DE 2016

Torna pública a decisão de restrição de uso da betainterferona intramuscular 1A 6.000.000 UI (30 mcg) no tratamento da esclerose múltipla do subtipo Remitente Recorrente no SUS, conforme adequação do Protocolo do Ministério da Saúde, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

O SECRETÁRIO SUBSTITUTO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais e com base nos termos dos art. 20 e art. 23 do Decreto 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Fica restrito o uso da betainterferona intramuscular 1A 6.000.000 UI (30 mcg) no tratamento da esclerose múltipla do subtipo Remitente Recorrente no SUS aos pacientes que já fazem uso do medicamento conforme prescrição médica. A atualização do Protocolo do Ministério da Saúde não incluirá o uso da betainterferona para novos pacientes diagnosticados com a doença.

Art. 2º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: <http://conitec.gov.br/>.

Art. 3º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

PEDRO REGINALDO DOS SANTOS PRATA

Publicação no DOU nº 130, de 08 de julho de 2016, pág. 35.



9. REFERÊNCIAS

1. Weiner HL. Multiple sclerosis is an inflammatory T-cell-mediated autoimmune disease. *Arch Neurol*. 2004 Oct;61(10):1613–5.
2. Multiple Sclerosis International Federation. *Multiple Sclerosis*. 2015.
3. Grytten N, Aarseth JH, Espeset K, Berg Johnsen G, Wehus R, Lund C, et al. Health-related quality of life and disease-modifying treatment behaviour in relapsing-remitting multiple sclerosis--a multicentre cohort study. *Acta Neurol Scand Suppl*. 2012 Jan;(195):51–7.
4. Burness CB, Deeks ED. Dimethyl fumarate: a review of its use in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *CNS Drugs*. 2014 Apr;28(4):373–87.
5. Callegaro D, Goldbaum M, Morais L, Tilbery CP, Moreira MA, Gabbai AA, et al. The prevalence of multiple sclerosis in the city of São Paulo, Brazil, 1997. *Acta Neurol Scand*. 2001;104(4):208–13.
6. Polman CH, Reingold SC, Edan G, Filippi M, Hartung H-P, Kappos L, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the “McDonald Criteria”. *Ann Neurol*. 2005 Dec;58(6):840–6.
7. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sørensen PS, Thompson AJ, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology*. 2014 Jul;83(3):278–86.
8. Ministério da Saúde (Brasil). *Protocolo Clínica e Diretrizes Terapêuticas de Esclerose Múltipla*. 2015. p. 1–27.
9. La Mantia L, Vacchi L, Di Pietrantonj C, Ebers G, Rovaris M, Fredrikson S, et al. Interferon beta for secondary progressive multiple sclerosis. *Cochrane database Syst Rev [Internet]*. 2012;1:CD005181. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22258960>
10. La Mantia L, Vaona A, Rovaris M, Berardo F, Frau S, Gandini A, et al. Interferon beta versus glatiramer acetate for relapsing-remitting multiple sclerosis. In: Vaona A, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2014. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD009333.pub2>



11. Filippini G, Del Giovane C, Vacchi L, D'Amico R, Di Pietrantonj C, Beecher D, et al. Immunomodulators and immunosuppressants for multiple sclerosis: a network meta-analysis. In: Filippini G, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2013. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD008933.pub2>
12. Hoaglin DC, Hawkins N, Jansen JP, Scott D a, Itzler R, Cappelleri JC, et al. Conducting indirect-treatment-comparison and network-meta-analysis studies: report of the ISPOR Task Force on Indirect Treatment Comparisons Good Research Practices: part 2. *Value Health*. 2011 Jun;14(4):429–37.
13. Khan OA, Tselis AC, Kamholz JA, Garbern JY, Lewis RA, Lisak RP. A prospective, open-label treatment trial to compare the effect of IFN beta-1a (Avonex), IFNbeta-1b (Betaseron), and glatiramer acetate (Copaxone) on the relapse rate in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Eur J Neurol* [Internet]. 2001 Mar;8(2):141–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11284992>
14. Mikol DD, Barkhof F, Chang P, Coyle PK, Jeffery DR, Schwid SR, et al. Comparison of subcutaneous interferon beta-1a with glatiramer acetate in patients with relapsing multiple sclerosis (the REbif vs Glatiramer Acetate in Relapsing MS Disease [REGARD] study): a multicentre, randomised, parallel, open-label trial. *Lancet Neurol* [Internet]. 2008 Oct;7(10):903–14. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18789766>
15. Ebers GC. Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon β -1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. *Lancet* [Internet]. 1998 Nov;352(9139):1498–504. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673698033340>
16. Evidence of interferon beta-1a dose response in relapsing-remitting MS: the OWIMS Study. The Once Weekly Interferon for MS Study Group. *Neurology* [Internet]. 1999 Sep 11;53(4):679–86. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10489026>
17. Paty DW, Li DK. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. II. MRI analysis results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. UBC MS/MRI Study Group and the IFNB Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology* [Internet]. 1993 Apr;43(4):662–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8469319>
18. O'Connor P, Filippi M, Arnason B, Comi G, Cook S, Goodin D, et al. 250 μ g or 500 μ g



- interferon beta-1b versus 20 mg glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis: a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet Neurol* [Internet]. 2009 Oct;8(10):889–97. Available from:
<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1474442209702261>
19. Durelli L, Verdun E, Barbero P, Bergui M, Versino E, Ghezzi A, et al. Every-other-day interferon beta-1b versus once-weekly interferon beta-1a for multiple sclerosis: results of a 2-year prospective randomised multicentre study (INCOMIN). *Lancet* (London, England) [Internet]. 2002 Apr 27;359(9316):1453–60. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11988242>
 20. Koch-Henriksen N, Sørensen PS, Christensen T, Frederiksen J, Ravnborg M, Jensen K, et al. A randomized study of two interferon-beta treatments in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology* [Internet]. 2006 Apr 11;66(7):1056–60. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16510769>
 21. Etemadifar M, Janghorbani M, Shaygannejad V. Comparison of Betaferon, Avonex, and Rebif in treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* [Internet]. 2006 May;113(5):283–7. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16629762>
 22. Schwid SR, Panitch HS. Full results of the Evidence of Interferon Dose-Response-European North American Comparative Efficacy (EVIDENCE) study: a multicenter, randomized, assessor-blinded comparison of low-dose weekly versus high-dose, high-frequency interferon beta-1a for relap. *Clin Ther* [Internet]. 2007 Sep;29(9):2031–48. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18035202>
 23. Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, Herndon RM, Richert JR, Salazar AM, et al. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol* [Internet]. 1996 Mar;39(3):285–94. Available from:
<http://doi.wiley.com/10.1002/ana.410390304>
 24. Hansen K, Schüssel 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. Ramagopalan S V., editor. *PLoS One* [Internet]. 2015 Jul 27;10(7):e0133279. Available from: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0133279>
 25. López-Méndez P, Río J, Pérez-Ricart A, Tintoré M, Sastre-Garriga J, Cardona-Pascual I, et al. [Therapy adherence to immunomodulator treatment in patients with multiple



- sclerosis]. *Rev Neurol* [Internet]. 2013 Jan 1;56(1):8–12. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23250676>
26. 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 Adherence* [Internet]. 2011;5:73–84. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21423591>
 27. Santolaya Perrín R, Fernández-Pacheco García Valdecasas M, Arteché Eguizabal L, Gema Pérez Pérez I, Muñoz Muñoz N, Ibarra Barrueta O, et al. Adherence to treatment in multiple sclerosis. *Farm Hosp órgano Of expresión científica la Soc Española Farm Hosp* [Internet]. 36(3):124–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21798780>
 28. Kleinman NL, Beren IA, Rajagopalan K, Brook RA. Medication adherence with disease modifying treatments for multiple sclerosis among US employees. *J Med Econ* [Internet]. 2010;13(4):633–40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20958113>
 29. 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 Neurol* [Internet]. 2013;13(41):138. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3851325>
 30. Wong J, Gomes T, Mamdani M, Manno M, O'Connor PW. Adherence to multiple sclerosis disease-modifying therapies in Ontario is low. *Can J Neurol Sci* [Internet]. 2011 May;38(3):429–33. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21515501>
 31. Reynolds MW, Stephen R, Seaman C, Rajagopalan K. Persistence and adherence to disease modifying drugs among patients with multiple sclerosis. *Curr Med Res Opin* [Internet]. 2010 Mar;26(3):663–74. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20070144>
 32. 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. *Eur J Neurol* [Internet]. 2011 Jan;18(1):69–77. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20561039>



33. Treadaway K, Cutter G, Salter A, Lynch S, Simsarian J, Corboy J, et al. Factors that influence adherence with disease-modifying therapy in MS. *J Neurol* [Internet]. 2009 Apr;256(4):568–76. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19444532>
34. Evans C, Tam J, Kingwell E, Oger J, University of British Columbia MS Clinic Neurologists, Tremlett H. Long-term persistence with the immunomodulatory drugs for multiple sclerosis: a retrospective database study. *Clin Ther* [Internet]. 2012 Feb;34(2):341–50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22296946>
35. 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. *Clin Drug Investig* [Internet]. 2010;30(2):89–100. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20067327>
36. Lemos LLP de, Gomes RM, Godoi IP. Betainterferonas no tratamento de esclerose múltipla no Brasil. Relatório 01/16. Belo Horizonte: CCATES/UFMG; 2016.