

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

ROSA CAMILA LUCCHETTA

EFICÁCIA, EFETIVIDADE, SEGURANÇA E IMPACTO ORÇAMENTÁRIO DAS
TERAPIAS MODIFICADORAS DA DOENÇA PARA ESCLEROSE MÚLTIPLA
RECIDIVANTE-REMITENTE

CURITIBA

2019

ROSA CAMILA LUCCHETTA

EFICÁCIA, EFETIVIDADE, SEGURANÇA E IMPACTO ORÇAMENTÁRIO DAS
TERAPIAS MODIFICADORAS DA DOENÇA PARA ESCLEROSE MÚLTIPLA
RECIDIVANTE-REMITENTE

Tese apresentada ao curso de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do título de Doutor em Ciências Farmacêuticas.

Orientadora: Profa. Dra. Astrid Wiens Souza

Coorientador: Prof. Dr. Fernando Fernandez-Llimós

CURITIBA

2019

Lucchetta, Rosa Camila

Eficácia, efetividade, segurança e impacto orçamentário das terapias modificadoras da doença para esclerose múltipla recidivante-remitente [recurso eletrônico] / Rosa Camila Lucchetta – Curitiba, 2019.

Tese (doutorado) – Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas. Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, 2019.

Orientadora: Professora Dra. Astrid Wiens Souza

Coorientador: Professor Dr. Fernando Fernandez-Llimós

1. Esclerose múltipla recidivante-remitente. 2. Tomada de decisões. 3. Prática baseada em evidência. 4. Qualidade metodológica. 5. Alocação de recursos. I. Wiens, Astrid. II. Fernandez-Llimós, Fernando. III. Universidade Federal do Paraná. IV. Título.

CDD 616.834



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO CIÊNCIAS
FARMACÉUTICAS - 40031016042P8

TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em CIÊNCIAS FARMACÉUTICAS da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da tese de Doutorado de **ROSA CAMILA LUCCHETTA** intitulada: **Eficácia, efetividade, segurança e impacto orçamentário das terapias modificadoras da doença para esclerose múltipla recidivante-remittente**, sob orientação da Profa. Dra. ASTRID WIENS SOUZA, que após terem inquirido a autora e realizada a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua APROVAÇÃO no rito de defesa.

A outorga do título de doutor está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

CURITIBA, 22 de Novembro de 2019.


ASTRID WIENS SOUZA
Presidente da Banca Examinadora


FERNANDA STUMPF TONIN
Avaliador Externo (nulo)


MARINELI JACQUI MEIER
Avaliador Externo (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ -
ENFERMAGEM ACADÊMICO)


BRUNO SALGADO RIVEIROS
Avaliador Externo (nulo)


SUZANE VIRTUOSO
Avaliador Externo (UNIVERSIDADE ESTADUAL DO OESTE DO
PARANÁ)

Aos usuários do Sistema Único de Saúde.

AGRADECIMENTOS

Esta tese de doutorado é resultado não apenas de quase três anos de dedicação, mas da contribuição de muitas pessoas que cruzaram o meu caminho, exemplos a serem seguidos, que me ensinaram, motivaram e influenciaram em minhas decisões. Mencionar todas essas pessoas tornaria essa seção extensa demais, porém não posso deixar de registrar minha gratidão a algumas delas.

À minha mãe, *Dorcas Lucchetta*, que não mediu esforços em toda a minha vida para me proporcionar uma educação melhor do que as estatísticas indicavam que eu teria e me apoiou nas decisões acadêmicas, mesmo que a maioria delas nos distanciasse fisicamente.

Ao *Adam Stamm*, pelo companheirismo, amor e inestimável incentivo tão importantes para manter minha motivação e confiança nos momentos difíceis.

À *Prof. Dr. Patricia Mastroianni*, que desde 2007 me ensina a nobreza do cientista: contribuir para a construção de conhecimento de relevância social, de forma responsável e ética. À *Patricia Mastroianni* e *Fabiana Varallo*, amigas e colegas de profissão, devo agradecimentos por todo o incentivo e inspiração.

À equipe Mapes, representada por *Bruno Riveros*, *Gabriel Ogata*, *Lucas Okumura*, *Marcelo Nita* e *Mariana Rosim*, pelo aprendizado, confiança e compreensão.

Aos neurologistas *Prof. Dr. Marcus Vinícius* e *Prof. Dr. Jefferson Becker* e colegas de laboratório que contribuíram para realização destes estudos: *Aline Bonetti*, *Bruno Riveros*, *Fernanda Tonin*, *Helena Borba*, *Letícia Leonart*, *Magda Oliveira* e *Vinícius Lins*.

Aos *Prof. Dr. Astrid Wiens Souza*, *Prof. Dr. Fernando Fernandez-Llimós* e *Prof. Dr. Roberto Pontarolo* pelo apoio científico, confiança e incentivo.

NOTAS DO AUTOR

A presente tese foi redigida com algumas ressalvas de formatação:

- O documento foi estruturado em capítulos, referentes aos principais estudos publicados durante esta tese para facilitar a compreensão de todo o trabalho. Dessa forma o capítulo 1 abrange o preâmbulo, justificativa e objetivos, o capítulo 2 as quatro revisões sistemáticas desenvolvidas, o capítulo 3 a análise de impacto orçamentário e o capítulo 4 os comentários finais referentes à tese;
- Foi utilizado o sistema numérico de citação para facilitar a leitura do texto, uma vez que muitas referências são usualmente mencionadas em estudos da área de síntese de evidências;
- Os principais termos da área, sempre que possível, foram traduzidos para o português, porém, aqueles cuja tradução ainda não está bem estabelecida na literatura foram mantidos em inglês para evitar interpretações errôneas;
- As abreviaturas e siglas dos principais termos da área foram mantidas em inglês;
- As ilustrações foram mantidas em seu formato e idioma originais com notas e legendas explicativas adicionadas sempre que necessário.

RESUMO

No Brasil, estima-se que cerca de 20 mil pessoas convivam com a esclerose múltipla recidivante (EMR) ou recidivante-remitente (EMRR) e utilizem terapias modificadoras da doença (TMD) via Sistema Único de Saúde (SUS). Entretanto, o atual Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da EMRR é alvo de críticas por médicos e pacientes. Assim, os objetivos dos estudos foram identificar a relação de eficácia, efetividade, segurança e impacto orçamentário das TMD em EMR/EMRR para facilitar a priorização no SUS. Para isso, foram conduzidas revisões sistemáticas seguidas, sempre que possível, de meta-análises. As bases de dados PubMed, Scopus, *ClinicalTrials* foram buscadas, seguidas por busca manual. i) Eficácia e descontinuação por eventos adversos em TMD licenciadas para EMRR em estudos de médio prazo (em média 2 anos): as terapias mais eficazes para o desfecho taxa anualizada de surto (ARR) foram alentuzumabe, natalizumabe e ocrelizumabe em comparação com todas as outras terapias. No entanto, não foram encontradas diferenças significativas entre essas três terapias; ii) Eficácia e descontinuação por eventos adversos em TMD licenciadas e não licenciadas para EMR em estudos de médio prazo (em média 2 anos): o estudo corroborou achados anteriores sobre superioridade de alentuzumabe, natalizumabe e ocrelizumabe frente às demais terapias, sendo identificado adicionalmente o potencial de siponimode, evobrutinibe e amiselimode em serem melhores terapias em termos de ARR. No entanto, amiselimode foi pior que placebo para descontinuação por eventos adversos, com demais terapias apresentando similaridade na comparação com placebo. Discrepâncias nas definições dos subgrupos reduzem a confiança das estimativas para pacientes com formas mais agressivas da doença. No entanto, análises sugerem que natalizumabe e cladribina sejam as terapias mais efetivas para pacientes com múltiplos surtos nos últimos anos; iii) Segurança das TMD para EMRR em estudos de médio prazo: 368 e 149 diferentes resultados de segurança foram relatados para pelo menos um estudo e dois estudos, respectivamente. A maioria das comparações mostrou risco semelhante de eventos de segurança para TMD e placebo para todos os desfechos analisados; iv) Eficácia, efetividade e descontinuação por eventos adversos em TMD para EMRR em estudos de longo prazo (> 3 anos): todos os estudos apresentaram riscos sérios ou críticos de viés, principalmente devido a fatores de confusão, seleção de pacientes e falta de dados. As ARR observadas nos estudos de longo prazo são inferiores a dos estudos de médio prazo para a maioria dos tratamentos; v) Análise de impacto orçamentário: o único cenário que mostrou potencial de economia para o SUS foi a ampliação de indicação de fumarato de dimetila para primeira linha. Assim, os estudos ora apresentados têm o potencial em contribuir com a literatura científica, bem como com a tomada de decisão quanto à alocação de recursos no âmbito do SUS, à medida que provê uma avaliação clínica abrangente e análise de impacto orçamentário otimizável. Registros PROSPERO CRD42017059120, CRD42018110830 e CRD42019123361.

Palavras-chave: 1. Esclerose Múltipla Recidivante-Remitente. 2. Tomada de Decisões. 3. Prática baseada em evidência. 4. Qualidade metodológica. 5. Alocação de Recursos.

ABSTRACT

In Brazil, it is estimated that around 20,000 people live with relapsing (RMS) or relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) and use disease-modifying therapies (DMT) via the Unified Health System (SUS). However, the current RRMS Clinical Protocol and Therapeutic Guidelines are criticized by physicians and patients. Thus, the objectives of the studies were to identify the relationship of efficacy, effectiveness, safety and budget impact of DMT on RMS/ RRMS to facilitate prioritization in the SUS. Systematic reviews were conducted followed, whenever possible, by meta-analyses. The PubMed, Scopus, ClinicalTrials databases were searched, followed by manual searching. i) Efficacy and discontinuation due to adverse events in RRMS-licensed DMT in medium-term studies (mean 2 years): The most efficacious therapies for the annualized relapse rate (ARR) outcome were alemtuzumab, natalizumab and ocrelizumab compared with all other therapies. However, no significant differences were found between these three therapies; ii) Efficacy and discontinuation due to adverse events in DMT licensed and unlicensed for RMS in medium-term studies (mean 2 years): the study corroborated previous findings on superiority of alemtuzumab, natalizumab, and ocrelizumab over other therapies, and additionally identified siponimod, evobrutinib, and amiselimod potential to be better therapies, considering ARR. However, amiselimod was worse than the placebo for discontinuation due to adverse events, with other therapies showing similarity compared with placebo. Discrepancies in subgroup definitions reduce the confidence of estimates for patients with more aggressive forms of the disease. However, analysis suggests that natalizumab and cladribine are the most efficacious therapies for patients with multiple relapses in previous years; iii) Safety in DMT for RRMS in medium-term studies: 368 and 149 different safety outcomes were reported for at least one study and two studies, respectively. Most comparisons showed a similar risk of safety events for DMT and placebo for all evaluated outcomes; iv) Efficacy, effectiveness and discontinuation of adverse events in DMT for RRMS in long term studies (> 3 years): All studies presented serious or critical risk of bias, mainly due to confounding factors, patient selection and lack of data. ARR observed in long-term studies are lower than medium-term studies for most treatments; v) Budget impact analysis: the only scenario with potential savings for SUS was the broadening of dimethyl fumarate indication as first line treatment. Thus, the studies presented here have the potential to contribute to the scientific literature, as well as decision-making regarding resource allocation within the SUS, as it provides a comprehensive clinical evaluation of high methodological quality, and optimizable budget impact analysis. Records PROSPERO CRD42017059120, CRD42018110830, and CRD42019123361.

Keywords: 1. Relapsing remitting multiple sclerosis. 2. Decision Making. 3. Evidence-based practice. 4. Methodological quality. 5. Resource Allocation.

PRODUÇÃO

Artigos científicos publicados

Lucchetta RC, Tonin FS, Borba HHL, et al. Disease-Modifying Therapies for Relapsing–Remitting Multiple Sclerosis: A Network Meta-Analysis. *CNS Drugs*. 2018;32(9):813-826. doi:10.1007/s40263-018-0541-5

Lucchetta RC, Leonart LP, Becker J, Pontarolo R, Fernandez-Llimós F, Wiens A. Safety outcomes of disease-modifying therapies for relapsing–remitting multiple sclerosis: A network meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord*. 2019;35:7-15. doi:10.1016/j.msard.2019.06.036

Relatório final de financiamento

Lucchetta RC, Tonin FS, Borba HHL, et al. Comparação indireta das terapias modificadoras da doença na esclerose múltipla remitente-recorrente. Relatório final financiamento. SISREBRATS. 2017.

Pôster em evento científico

Lucchetta RC, Leonart LP, Pontarolo R, Fernandez-Llimós F, Wiens A. Safety outcomes in immunosuppressants and immunomodulators for relapsing-remitting multiple sclerosis: a network meta-analysis. May 2019, ISPOR New Orleans, Value in Health.

Lucchetta RC, Tonin FS, Borba HHL, et al. Immunomodulators and immunosuppressants for Patients with relapsing remitting multiple sclerosis: A network meta-analysis. BCTRIMS 19th ANNUAL MEETING -August 1st - 4th, 2018.

Lucchetta RC, Tonin FS, Borba HHL, et al. Immunomodulators and Immunosuppressants for Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: A Network Meta-Analysis. May 2018, ISPOR Baltimore, Value in Health.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Escala Expandida do Estado de Incapacidade de Kurtzke.	23
Figura 2. Fluxograma de tratamento da EMRR no SUS.	29
Figura 3. Notas explicativas do fluxograma de tratamento da esclerose múltipla no SUS.	30
Figura 4. Racional de organização da estruturação da tese.	39
Figura 5. Processo de seleção dos estudos da revisão 1 (adaptado de PRISMA).	48
Figura 6. Risco de viés nos ensaios clínicos randomizados (RoB 2.0).	54
Figura 7. Diagrama das meta-análises em rede dos casos-base.	55
Figura 8. Processo de seleção dos estudos incluídos na revisão 2 (adaptado do PRISMA).	73
Figura 9. Diagramas das redes de taxa anualizada de surtos, progressão da incapacidade sustentada em 12 ou 24 semanas e descontinuação por eventos adversos em 96 semanas, considerando TMD licenciadas e não licenciadas.	78
Figura 10. Forest plot para ARR e DAE96.	79
Figura 11. Forest plot da progressão da incapacidade sustentada por 12 semanas. ...	79
Figura 12. Forest plot da progressão da incapacidade sustentada por 24 semanas. ...	80
Figura 13. Diagrama para ARR em pacientes com múltiplos surtos nos últimos anos. ...	83
Figura 14. ARR em pacientes com múltiplos surtos nos últimos anos.	83
Figura 15. Processo de seleção dos estudos da revisão 3 (adaptado de PRISMA).	93
Figura 16. Características de redes para desfechos mais reportados nos ensaios clínicos randomizados.	103
Figura 17. Processo de seleção dos estudos da revisão 4 (adaptado do PRISMA).	113

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Terapias para Esclerose Múltipla Recidivante-Remitente segundo posologia, registro e coberturas em políticas de reembolso.	26
Tabela 2. Etapas de uma revisão sistemática.	32
Tabela 3. Critérios de inclusão e exclusão.	42
Tabela 4. Características dos estudos incluídos.	50
Tabela 5. Caso-base: meta-análises em rede de ARR para todos os tempos de acompanhamento (triângulo inferior) e DAE em 96 semanas (triângulo superior).	58
Tabela 6. Meta-análises em rede para desfechos DPC-12 (triângulo inferior) e DPC-24 (triângulo superior).	59
Tabela 7. GRADE para taxa anualizada de surtos e descontinuação por eventos adversos.	61
Tabela 8. Critérios de inclusão e exclusão.	68
Tabela 9. Características dos estudos incluídos na revisão sistemática 2.	74
Tabela 10. Diferentes categorias de classificação de histórico de surto.	81
Tabela 11. Definições dos subgrupos de alta atividade.	82
Tabela 12. Critérios de inclusão e exclusão.	88
Tabela 13. Características dos estudos incluídos na revisão sistemática 3.	94
Tabela 14. Eventos adversos a medicamentos relatados de acordo com o tipo de estudo e tempo de acompanhamento.	100
Tabela 15. Comparação para descontinuação por eventos adversos e eventos adversos graves em ensaios clínicos randomizados – risco relativo (ICr 95%).	105
Tabela 16. Critérios de inclusão e exclusão.	110
Tabela 17. Características dos estudos incluídos na revisão sistemática 4.	114
Tabela 18. Comparação entre a taxa anualizada de surto de médio e longo prazo.	118
Tabela 19. Resultados de segurança em estudos de médio e longo prazo.	123
Tabela 20. Cenários avaliados na análise de impacto orçamentário.	135
Tabela 21. Difusão das tecnologias.	136
Tabela 22. Definição da população elegível da análise de impacto orçamentário.	140
Tabela 23. População estimada para cada cenário em análise.	140
Tabela 24. Frequências e custos de surtos.	141
Tabela 25. Custos dos tratamentos.	141
Tabela 26. Impacto orçamentário para cada cenário em análise (valores em reais). ...	142

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABA	Abatacepte
ALE12	Alentuzumabe, 12 mg/ dia
AMIO.1, 0.2, 0.4	Amiselimode 0,1, 0,2 ou 0,4 mg por dia
Anvisa	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ARR	<i>Annualized relapse rate</i> (taxa anualizada de surtos)
ATA25, 75, 150	Atacepte 25, 75 ou 150 mg por semana, SC
ATS	Avaliação de tecnologia em saúde
BCTRIMS Sclerosis	<i>Brazilian Committee For Treatment And Research In Multiple Sclerosis</i>
BG240BID	Fumarato de dimetila, 240 mg, duas vezes ao dia
CLA3,5	Cladribina, dose cumulativa de 3,5 mg/ kg
CMED	Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos
DAC150Q4W	Daclizumabe, 150 mg, a cada 4 semanas
DAE	<i>Discontinuation due to adverse events</i>
DIC	<i>Deviance information criterion</i>
DIC - 12/ 24	<i>Disability improvement confirmed in 12 or 24 weeks</i>
DPC - 12/ 24	<i>Disability progression confirmed in 12 or 24 weeks</i>
ECR	Ensaio clínico randomizado
EDSS	<i>Expanded Disability Status Scale</i>
EM	Esclerose múltipla
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EMPP	Esclerose múltipla primária-progressiva
EMR	Esclerose múltipla recidivante
EMRR	Esclerose múltipla recidivante-remitente
EMSP	Esclerose múltipla secundária-progressiva
EUA	Estados Unidos da América
EVO, 25, 75QD e 75BID	Evobrutinibe 25 ou 75 mg por dia ou 75 mg duas vezes ao dia ;
FING0,5QD e 1,25QD	Fingolimode, 0,5 e 1,25 mg ao dia
GA20QD	Copaxone®, Acetato de glatirâmer, 20 mg ao dia
GRADE Evaluation	<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>

HA	<i>Highly active</i>
I ²	Teste de Inconsistência de Higgins
IC	Intervalo de Confiança
ICr	Intervalo de Credibilidade
IFNA30QW	Avonex®, betainterferona 1a, 30 mcg a cada semana
IFNA44TIW	Rebif®, betainterferona 1a, 44 mcg, três vezes por semana
IFNB250EOD mcg, a cada dois dias	Betaferon®, Betaseron®, Extavia®, betainterferona 1b, 250
IM	Intramuscular
IV	Intravenoso
IQR	<i>Interquartil range</i>
ISPOR <i>Research</i>	<i>International Society For Pharmacoeconomics And Outcomes</i>
MCMC	<i>Monte Carlo Markov Chain</i> (cadeias de Monte Carlo Markov)
NAT300Q4W	Natalizumabe, 300 mg, a cada 4 semanas
NMA	<i>Network meta-analysis</i> (meta-análise em rede)
OCRE600Q6M	Ocrelizumabe 600 mg a cada seis meses
OPI3, 10 e 100 semanas, IV	Opicinumabe 3, 10, 30 ou 100 mg / kg uma vez a cada 4
OZA0.5 e 1	Ozanimode 0,5 mg ou 1,0 mg por dia, PO
p.ex.	Por exemplo
PCDT	Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas
PICOS	<i>Population, Intervention, Comparators, Outcomes, Study design</i>
PIFN125Q2W	Peginterferona, 125 mcg, a cada 2 semanas
PMVG	Preço máximo de venda ao governo
PO	<i>Per oral</i>
PON10, 20 e 40	Ponesimode 10, 20 ou 40 mg por dia
PRISMA <i>Analysis</i>	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-</i>
PRISMA-NMA	<i>PRISMA for Network Meta-analysis</i>
PROSPERO	<i>International Prospective Register of Systematic Reviews</i>
RES	<i>Rapidly evolving severe</i>
Rob 2.0	<i>Revised Cochrane risk of bias tool for randomized trials</i>
RR	<i>Relative risk</i>

SC	<i>Subcutâneo</i>
SUCRA	<i>Surface under the cumulative ranking curve analysis</i>
SUS	Sistema Único de Saúde
TERI14QD ou 7QD	Teriflunomida 14 ou 7 mg ao dia
TMD	Terapias modificadoras da doença
US FDA	<i>United States Food and Drug Administration</i>

SUMÁRIO

1.	PREÂMBULO	21
1.1.	ESCLEROSE MÚLTIPLA	21
1.2.	TERAPIAS MODIFICADORAS DA DOENÇA EM ESCLEROSE MÚLTIPLA RECIDIVANTE-REMITENTE	25
1.3.	AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE E TIPOS DE ESTUDOS....	30
1.4.	JUSTIFICATIVA.....	34
1.5.	OBJETIVOS GERAL E ESPECÍFICOS	38
1.5.1.	Objetivo geral	38
1.5.2.	Objetivos específicos.....	38
CAPÍTULO 2 – EFICÁCIA, EFETIVIDADE E SEGURANÇA DE TERAPIAS MODIFICADORAS DA DOENÇA PARA ESCLEROSE MÚLTIPLA RECIDIVANTE-REMITENTE EM ESTUDOS DE MÉDIO PRAZO E LONGO PRAZO		40
2.1.	EFICÁCIA E DESCONTINUAÇÃO POR EVENTOS ADVERSOS DE TERAPIAS MODIFICADORAS DA DOENÇA LICENCIADAS PARA EMRR EM ESTUDOS DE MÉDIO PRAZO – REVISÃO SISTEMÁTICA 1.....	41
2.1.1.	Métodos.....	41
2.1.1.1.	Critérios de elegibilidade	41
2.1.1.2.	Fontes de informações e busca.....	42
2.1.1.3.	Seleção dos estudos	42
2.1.1.4.	Extração e análise dos dados	43
2.1.1.5.	Risco de viés nos estudos individuais	46
2.1.1.6.	Qualidade da evidência.....	46
2.1.2.	Resultados	46
2.1.3.	Discussão	62
2.1.4.	Conclusões.....	66
2.2.	EFICÁCIA E DESCONTINUAÇÃO POR EVENTOS ADVERSOS EM TERAPIAS MODIFICADORAS DA DOENÇA LICENCIADAS E NÃO LICENCIADAS PARA ESCLEROSE MÚLTIPLA RECIDIVANTE-REMITENTE EM ESTUDOS DE MÉDIO PRAZO – REVISÃO SISTEMÁTICA 2.....	68
2.2.1.	Métodos.....	68
2.2.1.1.	Estratégia de pesquisa e critérios de seleção	68

2.2.1.2.	Extração e análise de dados	70
2.2.2.	Resultados	71
2.2.2.1	EMRR população geral	71
2.2.2.2	EMRR alta atividade	80
2.2.3.	Discussão	83
2.2.4.	Conclusões.....	86
2.3.	SEGURANÇA DAS TERAPIAS MODIFICADORAS DA DOENÇA LICENCIADAS PARA ESCLEROSE MÚLTIPLA RECIDIVANTE-REMITENTE EM ESTUDOS DE MÉDIO PRAZO – REVISÃO SISTEMÁTICA 3.....	88
2.3.2.	Métodos.....	88
2.3.1.1	Estratégia de pesquisa e critérios de seleção	88
2.3.1.2	Extração e análise de dados	89
2.3.3.	Resultados	91
2.3.4.	Discussão	106
2.3.5.	Conclusões.....	108
2.4.	EFICÁCIA, EFETIVIDADE E DESCONTINUAÇÃO POR EVENTOS ADVERSOS EM TERAPIAS MODIFICADORAS DA DOENÇA PARA ESCLEROSE MÚLTIPLA RECIDIVANTE-REMITENTE EM ESTUDOS DE LONGO PRAZO – REVISÃO SISTEMÁTICA 4.....	110
2.4.1	Métodos.....	110
2.4.1.1.	Estratégia de pesquisa e critérios de seleção	110
2.4.1.2.	Extração de dados, síntese e avaliação da qualidade.....	111
2.4.2	Resultados	112
2.4.4	Discussão	128
2.4.4	Conclusões.....	132
	CAPÍTULO 3 – IMPACTO ORÇAMENTÁRIO DAS TERAPIAS MODIFICADORAS DA DOENÇA NA ESCLEROSE MÚLTIPLA RECIDIVANTE-REMITENTE PARA A PERSPECTIVA DO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE	133
3.1.	IMPACTO ORÇAMENTÁRIO DAS TERAPIAS MODIFICADORAS DA DOENÇA NA ESCLEROSE MÚLTIPLA RECIDIVANTE-REMITENTE PARA A PERSPECTIVA DO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE.....	134
3.1.1.	Métodos.....	134
3.1.1.1.	Desenho	134
3.1.1.2.	População	135

3.1.1.3.	Difusão das tecnologias	136
3.1.1.4.	Horizonte temporal	137
3.1.1.5.	Perspectiva.....	137
3.1.1.6.	Custos	138
3.1.1.7.	Análises de sensibilidade	138
3.1.1.8.	Suposições do modelo	138
3.1.2.	Resultados	140
3.1.2.1.	Parâmetros do estudo	140
3.1.2.2.	Resultados determinísticos do caso-base	142
3.1.3.	Discussão	143
3.1.4.	Conclusão	145
CAPÍTULO 4 – COMENTÁRIOS FINAIS		147
REFERÊNCIAS.....		152
APÊNDICES		167
REVISÃO SISTEMÁTICA 1		168
APÊNDICE I – ESTRATÉGIAS DE BUSCA DA REVISÃO 1.....		168
APÊNDICE II – REGISTROS EXCLUÍDOS NA REVISÃO 1.....		169
APÊNDICE III – CARACTERÍSTICAS SUPLEMENTARES DOS ESTUDOS INCLUÍDOS NA REVISÃO 1		174
APÊNDICE IV – RISCO DE VIÉS NOS ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS INCLUÍDOS NA REVISÃO 1		176
APÊNDICE V – META-ANÁLISES DIRETAS DA REVISÃO 1		180
APÊNDICE VI – ANÁLISES DE SENSIBILIDADE DAS META-ANÁLISES DIRETAS DA REVISÃO 1		181
APÊNDICE VII – ESTUDOS INCLUÍDOS EM CADA META-ANÁLISE DE REDE DA REVISÃO 1		182
APÊNDICE VIII – META-ANÁLISES DE REDE PARA RESULTADOS DPC-24, EXCLUINDO O ESTUDO INCOMIN DA REVISÃO 1		183
APÊNDICE IX – ANÁLISE DE INCONSISTÊNCIA ENTRE META-ANÁLISES DIRETAS, INDIRETAS E DE REDE DA REVISÃO 1		184
APÊNDICE X – ANÁLISE DE SENSIBILIDADE DAS META-ANÁLISES DE REDES DA REVISÃO 1		185
APÊNDICE XI – REFERÊNCIAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS NA REVISÃO 1		186
REVISÃO SISTEMÁTICA 2		191

APÊNDICE XII – ESTRATÉGIAS DE BUSCAS DA REVISÃO 2.....	191
APÊNDICE XIII – ESTUDOS EXCLUÍDOS DA REVISÃO 2	192
APÊNDICE XIV – CARACTERÍSTICAS SUPLEMENTARES DOS ESTUDOS INCLUÍDOS NA REVISÃO 2	216
APÊNDICE XV – RISCO DE VIÉS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS NA REVISÃO 2.....	218
APÊNDICE XVI – ESTUDOS INCLUÍDOS EM CADA REDE DE META-ANÁLISES NA REVISÃO 2	221
APÊNDICE XVII – ANÁLISE DE INCONSISTÊNCIA ENTRE META-ANÁLISES DIRETAS E INDIRETAS	222
APÊNDICE XVIII – ANÁLISE DE SENSIBILIDADE NAS REDES DE META-ANÁLISES DA REVISÃO 2	224
APÊNDICE XIX – ESTUDOS INCLUÍDOS NA REVISÃO 2	226
REVISÃO SISTEMÁTICA 3	233
APÊNDICE XX – ESTRATÉGIA DE BUSCA DA REVISÃO 3	233
APÊNDICE XXI – ESTUDOS EXCLUÍDOS DA REVISÃO 3.....	234
APÊNDICE XXII – CARACTERÍSTICAS SUPLEMENTARES DOS ESTUDOS INCLUÍDOS NA REVISÃO 3	241
APÊNDICE XXIII – ANÁLISE DE RISCO DE VIÉS NOS ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS DA REVISÃO 3	242
APÊNDICE XXIV – ANÁLISE DE RISCO DE VIÉS NOS ESTUDOS COORTES DA REVISÃO 3	244
APÊNDICE XXV – DESFECHOS REPORTADOS EM PELO MENOS DOIS ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS DE 96 SEMANAS.....	245
APÊNDICE XXVI – DESFECHOS REPORTADOS EM PELO MENOS DOIS ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS DE 48 SEMANAS E OUTROS TEMPOS DE ACOMPANHAMENTO.....	248
APÊNDICE XXVII – DESFECHOS REPORTADOS EM PELO MENOS DOIS ESTUDOS OBSERVACIONAIS DE 48, 96 SEMANAS E OUTROS TEMPOS DE ACOMPANHAMENTO.....	249
APÊNDICE XXVIII – CARACTERÍSTICAS DAS REDES DE ENSAIOS CLÍNICOS (OUTROS RESULTADOS).....	250
APÊNDICE XXIX – CARACTERÍSTICAS DAS REDES DE ESTUDOS OBSERVACIONAIS (OUTROS RESULTADOS)	255

APÊNDICE XXX – TABELA DE CONSISTÊNCIA PARA DESFECHOS DE SEGURANÇA EM ENSAIOS CLÍNICOS - RAZÃO DE RISCO (ICR 95%)	257
APÊNDICE XXXI – ANÁLISES DE INCONSISTÊNCIA (NODE-SPLITTING).....	260
APÊNDICE XXXII – REFERÊNCIAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS NA REVISÃO 3 ..	261
REVISÃO SISTEMÁTICA 4	267
APÊNDICE XXXIII – ESTRATÉGIAS DE BUSCAS DA REVISÃO 4	267
APÊNDICE XXXIV – ESTUDOS EXCLUÍDOS NA REVISÃO 4	268
APÊNDICE XXXV – CARACTERÍSTICAS SUPLEMENTARES DOS ESTUDOS INCLUÍDOS NA REVISÃO 4	272
APÊNDICE XXXVI – AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS NA REVISÃO 4	273
APÊNDICE XXXVII – REFERÊNCIAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS NA REVISÃO 4	274

CAPÍTULO 1 – ANTECEDENTES TEÓRICOS E ESCOPO GERAL

1. PREÂMBULO

1.1. ESCLEROSE MÚLTIPLA

A esclerose múltipla (EM) é uma doença autoimune, crônica e progressiva do sistema nervoso central (SNC) ¹. É caracterizada por um desequilíbrio no sistema imune, impulsionado pelas células imunes, principalmente por linfócitos T, que atacam erroneamente a bainha de mielina, membrana que envolve as fibras nervosas e possibilitam a rápida transmissão do impulso elétrico na neurotransmissão. Dessa forma, a EM é marcada por áreas de inflamação, que levam à desmielinização e degeneração de axônios ¹. Devido a diferenças clínicas, a EM é classificada em quatro principais fenótipos: EM primária progressiva (EMPP), EM recidivante-remitente (EMRR), EM secundária progressiva (EMSP) e síndrome clinicamente isolada. Nos últimos anos, os fenótipos EMRR e EMSP com surtos têm sido denominados EM recidivantes (EMR). A forma EMRR é a mais prevalente, correspondendo a 85% dos casos de EM. O nome decorre recidivante-remitente decorre da doença ser caracteriza por episódios de surtos ou recidiva intercalados pela recuperação ou remissão.

A estimativa mundial de prevalência de EM foi de 2,3 milhões em 2013 ². A prevalência de EM tem grande variação mundial; o clima temperado de algumas regiões, associado a outros fatores, contribuem para maior prevalência nos Estados Unidos e Europa (140 e 108 a cada 100.000, respectivamente), enquanto menores taxas são encontradas na Ásia Oriental e África Subsaariana (2,2 e 2,1 a cada 100.000, respectivamente) ².

Uma revisão sistemática demonstrou diferentes taxas de prevalência entre os estados brasileiros. A prevalência na região Sudeste é de 12,5 a 15/100.000 habitantes, enquanto na região Sul, as taxas variam entre 14 a 27/100.000 habitantes. O único estudo de prevalência de EM na região Nordeste, demonstrou taxas de 1.36/100.000 habitantes. Na região Centro-Oeste, foram demonstradas taxas de prevalência de 4 a 5/100.000 habitantes. Estima-se que existam entre 20.000 a 40.000 habitantes com EM no Brasil, sendo que

aproximadamente 24.000 apresentam a forma EMRR e destes, aproximadamente, 17.000 são usuários do Sistema Único de Saúde (SUS) ³⁻⁵.

Os sintomas mais comuns apresentados por pacientes com EM são disfunções sensoriais, problemas motores (como fraqueza muscular e espasticidade), distúrbios visuais, fadiga e problemas de equilíbrio ², além de disfunção sexual e intestinal, e crises convulsivas ^{1,6}.

Visto que a EM é uma doença complexa, que apresenta grande variação de sintomas, foram criados critérios para o estabelecimento de seu diagnóstico, chamados Critérios de McDonald ⁷⁻⁹, posterior à criação dos critérios de Poser de 1983 ¹⁰. Assim, para o diagnóstico, o paciente precisa apresentar histórico de pelo menos dois episódios de déficit neurológico ou sinais de lesões em mais de um local do SNC, com evidência de um surto anterior. Os surtos podem ser sintomas relatados pelo paciente ou sinais objetivos de desmielinização que não estariam relacionados a infecções ou febre, com duração mínima de 24 horas ⁸. Para o diagnóstico, são utilizados, principalmente exames de ressonância magnética para avaliar o número e o volume de lesões e a análise do líquido cefalorraquidiano, que pode conter anticorpos contra a mielina.

A Escala Expandida do Estado de Incapacidade de Kurtzke (EDSS) é uma ferramenta utilizada para medir o grau de incapacidade apresentada por um paciente com EM; é uma escala clínica que varia de 0 a 10, sendo 0 o estado neurológico normal e 10 significando morte do paciente ¹¹ (Figura 1).

Escore	Características	Escore Total
0	Exame neurológico normal (todos os SF grau 0; cerebral, grau 1 aceitável)	
1,0	Sem incapacidade (1 SF grau 1)	
1,5	Sem incapacidade (2 SF grau 1)	
2,0	Incapacidade mínima em 1 SF (1 SF grau 2, outros grau 0 ou 1)	
2,5	Incapacidade mínima em 2 SF (2 SF grau 2, outros grau 0 ou 1)	
3,0	Incapacidade moderada em 1 SF (1 SF grau 3, outros grau 0 ou 1) ou incapacidade discreta em 3 ou 4 SF (3/4 SF grau 2, outros grau 0 ou 1). Deambulando plenamente.	
3,5	Deambulação plena, com incapacidade moderada em 1SF (1 SF grau 3) e 1 ou 2 SF grau 2; ou 2SF grau 3; ou 5 SF grau 2 (outros 0 ou 1)	
4,0	Deambulação plena, até 500 m sem ajuda ou descanso (1 SF grau 4, outros 0 ou 1)	
4,5	Deambulação plena, até 300 m sem ajuda ou descanso. Com alguma limitação da atividade ou requer assistência mínima (1 SF grau 4, outros 0 ou 1)	
5,0	Deambulação até 200 m sem ajuda ou descanso. Limitação nas atividades diárias (equivalentes são 1 SF grau 5, outros 0 ou 1; ou combinação de graus menores excedendo o escore 4.0)	
5,5	Deambulação até 100 m sem ajuda ou descanso. Incapacidade impedindo atividades plenas diárias (equivalentes são 1SF grau 5, outros 0 ou 1; ou combinações de graus menores excedendo o escore 4.0)	
6,0	Assistência intermitente ou com auxílio unilateral constante de bengala, muleta ou suporte (equivalentes são mais que 2 SF graus 3+)	
6,5	Assistência bilateral (equivalentes são mais que 2 SF graus 3+)	
7,0	Não anda 5 m mesmo com ajuda. Restrito a cadeira de rodas. Transfere da cadeira para cama (equivalentes são combinações com mais que 1 SF 4+, ou piramidal grau 5 isoladamente)	
7,5	Consegue apenas dar poucos passos. Restrito á cadeira de rodas. Necessita ajuda para transferir-se (equivalentes são combinações com mais que 1 SF grau 4+)	
8,0	Restrito ao leito, mas pode ficar fora da cama. Retém funções de autocuidado; bom uso dos braços (equivalentes são combinações de vários SF grau 4+)	
8,5	Restrito ao leito constantemente. Retém algumas funções de autocuidade e dos braços (equivalentes são combinações de vários SF grau 4+)	
9	Paciente incapacitado no leito. Pode comunicar, não come, não deglute (equivalentes é a maioria de SF grau 4+)	
9,5	Paciente totalmente incapacitado no leito. Não comunica, não come, não deglute (equivalentes são quase todos de SF grau 4+)	
10	Morte por esclerose múltipla	
TOTAL		

Figura 1. Escala Expandida do Estado de Incapacidade de Kurtzke.

Fonte: Adaptado de Kurtzke. Neurology 1983; 33:1444-52.

Pacientes com EMRR apresentam surtos devido aos danos causados pela resposta autoimune à bainha de mielina, que duram pelo menos 24 horas, mas que tipicamente se estendem por 4 a 6 semanas. Durante esses surtos, o paciente pode apresentar novos sintomas ou piora nos sintomas já apresentados ⁸, tornando-o incapaz de trabalhar ou realizar atividades cotidianas ¹². Esses surtos ocorrem em intervalos irregulares de tempo e podem incluir número e gravidade variável dos sintomas.

Além disso, embora no início da doença o período de remissão seja caracterizado por recuperação completa do paciente ¹³, essa recuperação tende a diminuir devido à maior ocorrência de surtos e acúmulo de danos neurológicos, impedindo que o paciente realize suas atividades ¹².

De 40 a 70% dos pacientes com EM apresentam disfunção cognitiva ^{14,15}, resultando em prejuízos à vida social e profissional ^{14,15}. De forma geral, os pacientes podem apresentar impacto no desempenho em testes de fluência oral, atenção e velocidade no processamento de informações após dois anos ¹⁶. Da mesma forma, problemas de locomoção também são característicos dessa doença; em 10 a 15 anos após o diagnóstico, 80% dos pacientes irão apresentar limitações na mobilidade ¹⁷, sendo que pacientes não tratados não conseguirão percorrer 100 metros sem assistência após 15 anos ¹⁸.

Todos esses fatores têm grande impacto na qualidade de vida dos pacientes, estando relacionados ao grau de incapacidade, número de surtos e quantidade de lesões no SNC ¹⁹. O risco que pacientes com EM apresentem depressão durante a vida é de 40-50% ²⁰⁻²².

Da Silva *et al.* ²³, conduziram um estudo a fim de avaliar o impacto econômico nacional da EM sob a perspectiva do SUS. Dos 210 pacientes elegíveis incluídos no estudo, 37% reportaram aposentadoria precoce (idade média 39 anos) devido à condição de EM. Hospitalização foi observada para 26% dos pacientes avaliados, com duração média de 9,02 dias (desvio padrão [DP]: 9,09), enquanto 23% passaram pelo departamento de emergência pelo menos uma vez em um intervalo de 12 meses.

1.2. TERAPIAS MODIFICADORAS DA DOENÇA EM ESCLEROSE MÚLTIPLA RECIDIVANTE-REMITENTE

O uso de terapias modificadoras da doença (TMD) (imunomoduladores e imunossupressores) na EMRR tem por objetivo a redução da frequência e gravidade dos surtos, bem como progressão da doença a qual está associada com incapacidade em população jovem ²⁴. As TMD diferem em relação à eficácia, tolerabilidade, frequência, vias de administração e custo ²⁵⁻²⁷. Assim, a tomada de decisão quanto ao registro, protocolização de cuidado, políticas de reembolso e manejo clínico é multifatorial e complexa, o que pode contribuir para a falta de consenso entre agências de regulação e políticas de reembolso quanto às indicações e algoritmos de tratamento (Tabela 1). Além disso, diferenças populacionais (i. e. prevalência e gravidade da doença), grau de desenvolvimento dos países e recursos disponíveis para saúde podem justificar estas diferenças.

Tabela 1. Terapias para Esclerose Múltipla Recidivante-Remitente segundo posologia, registro e coberturas em políticas de reembolso.

MEDICAMENTO (NOME COMERCIAL)	SIGLA	POSOLOGIA	EMA	USFDA	ANVISA	NICE	CADTH	CONITEC
TERAPIAS LICENCIADAS								
Betainterferona 1a (Avonex®)	IFNA30QW	30 mcg/ semana, IM	X	X	X	1ª linha	1ª linha	1ª linha
Betainterferona 1a (Rebif®)	IFNA22TIW IFNA44TIW	22 e 44 mcg, três vezes por semana, SC	X	X	X	1ª linha	1ª linha	1ª linha
Betainterferona 1b (Betaferon®)	IFNB250EOD	250 mcg em dias alternados, SC	X	X	X	1ª linha	1ª linha	1ª linha
Acetato de glatirâmer (Copaxone®)	GA20D GA40TIW	20 mg por dia e 40 mg três vezes por semana, SC	X	X	X	1ª linha	1ª linha	1ª linha
Peginterferon (Plegridy®)	PIFN125Q2W	125 mcg a cada 2 ou 4 semanas, SC	X	X	X	Negado	1ª linha	Não avaliado
Fumarato de dimetila (Tecfidera®)	BG240BID	240 mg duas vezes ao dia, PO	X	X	X	2ª linha	2ª linha	1ª linha ^a
Teriflunomida (Aubagio®)	TERI7QD TERI14QD	7 ou 14 mg por dia, PO	X	X	X	1ª linha	1ª linha	1ª linha
Natalizumabe (Tysabri®)	NAT300Q4W	300 mg a cada 4 semanas, IV	X	X	X	EMRR RES	EMRR HA/ 3ª linha	4ª linha
Fingolimode (Gilenya®)	FING0.5QD	0,5 mg por dia, PO	X	X	X	EMRR RES- HA/ 2ª linha	EMRR HA/ 2ª linha	2ª ou 3ª linha
Alentuzumabe (Lemtrada®)	ALE12	12 mg por dia em 5 dias (1º ano) e por 3 dias (2º ano), IV	X	X	X	EMR HA/ 3ª linha	EMR HA/ 2ª linha ^b	Negado
Cladribina (Mavenclad®)	CLA3.5	Dose cumulativa de 3,5 mg / kg ao longo de dois anos ^c , PO	X	X	X	EMR HA/ RES ou 2ª linha	EMR HA/ RES ou 2ª linha	Não avaliado
Ocrelizumabe (Ocrevus®)	OCRE600Q6M	600 mg a cada 6 meses, IV	X	X	X	EMR/ 4ª linha ^d	EMR	Negado
Siponimode (Mayzent®)	SIP2	Dose de manutenção de 2 mg ao dia, PO	Sob análise	X	Sem informação	Não avaliado	Não avaliado	Não avaliado
DROGAS NÃO LICENCIADAS								

MEDICAMENTO (NOME COMERCIAL)	SIGLA	POSOLOGIA	EMA	USFDA	ANVISA	NICE	CADTH	CONITEC
Abatacepte	ABA	500, 750 ou 1000 mg a cada 4 semanas, IV	DESENVOLVIMENTO CANCELADO					
Amiselimode	AMI0.1, AMI0.2, AMI0.4	0,1, 0,2 ou 0,4 mg por dia, PO	ESTUDOS CONCLUÍDOS, MAS SEM INFORMAÇÃO SOBRE SOLICITAÇÃO DE REGISTRO					
Atacicepte	ATA25, ATA75, ATA150	25, 75 ou 150 mg por semana, SC	DESENVOLVIMENTO CANCELADO					
Daclizumabe (Zinbryta®)	DAC150Q4W	150 mg a cada 4 semanas, IV	RETIRADO DO MERCADO PELO FABRICANTE					
Evobrutinibe	EVO25, EVO75QD e EVO75BID	25 ou 75 mg por dia ou 75 mg duas vezes ao dia, PO	ESTUDOS FASE 3 EM DESENVOLVIMENTO					
Ofatumumabe (Arzerra®)	OFA	20 mg a cada 4 semanas, SC	ESTUDOS FASE 3 EM DESENVOLVIMENTO					
Opicinumabe	OPI3, OPI10, OPI30 e OPI100	3, 10, 30 ou 100 mg/ kg a cada 4 semanas, IV	ESTUDOS FASE 3 EM DESENVOLVIMENTO					
Ozanimode	OZA0.5 e OZA1	0,5 ou 1,0 mg por dia, PO	EM ANÁLISE DE REGISTRO NO US FDA E EMA					
Ponesimode	PON10, PON20 e PON40	10, 20 ou 40 mg por dia, PO	ESTUDOS FASE 3 EM DESENVOLVIMENTO					

HA: Highly active; RES: *rapidly evolve severe*; Anvisa: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; Conitec: Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS; EMA: *European Medicines Agency*; US FDA: *United States Food Drug and Administration*; IM: Intramuscular; SC: Subcutâneo, a: No início desta tese fumarato não estava disponível no SUS, na sequência foi incorporado como segunda linha e em 2019 teve sua indicação ampliada para atender 1ª linha; b: Pelo menos dois surtos nos dois anos anteriores, com pelo menos um surto no ano anterior; Pelo menos um surto durante pelo menos seis meses de interferon beta ou acetato de glatirâmer nos últimos 10 anos; um EDSS de 5 ou menos; c: O curso de tratamento é distribuído por duas semanas por ano, uma semana no início do primeiro mês desse ano e o outro no início do segundo mês, em que os pacientes recebem comprimidos de 10 mg ao longo de 4 a 5 dias; d: Apenas se alentuzumabe é inivável ou contraindicado.

Fontes: www.clinicaltrials.gov; www.fda.gov; www.ema.europa.eu; www.anvisa.gov.br; www.cadth.ca/; www.nice.org.uk/; conitec.gov.br/decisoes-sobre-incorporacoes.

Assim, apesar de não haver consenso entre especialistas sobre a classificação destas terapias em relação às linhas de tratamento, no SUS, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT)/ Conitec define que o tratamento de pacientes com EMRR deve iniciar por betainterferona, acetato de glatirâmer ou teriflunomida (**1ª linha de tratamento**); por intolerância, reações adversas ou falta de adesão ao tratamento, o medicamento deve ser substituído por outro da primeira linha ou pelo fumarato de dimetila ou fingolimode (**2ª linha de tratamento**). Em caso de falha terapêutica a qualquer um desses medicamentos o paciente pode utilizar fingolimode caso não tenha usado em 2ª linha (**3ª linha de tratamento**). Apenas nos casos de falha terapêutica com fingolimode ou contraindicação a este, deve-se iniciar o natalizumabe (**4ª linha de tratamento**) ²⁸ (Figura 2 e Figura 3). Importante destacar que no momento de fechamento dessa tese está em consulta pública a mudança de indicação de fumarato de dimetila para 1ª linha de tratamento: o parecer inicial da Conitec foi favorável à ampliação de indicação ²⁹.

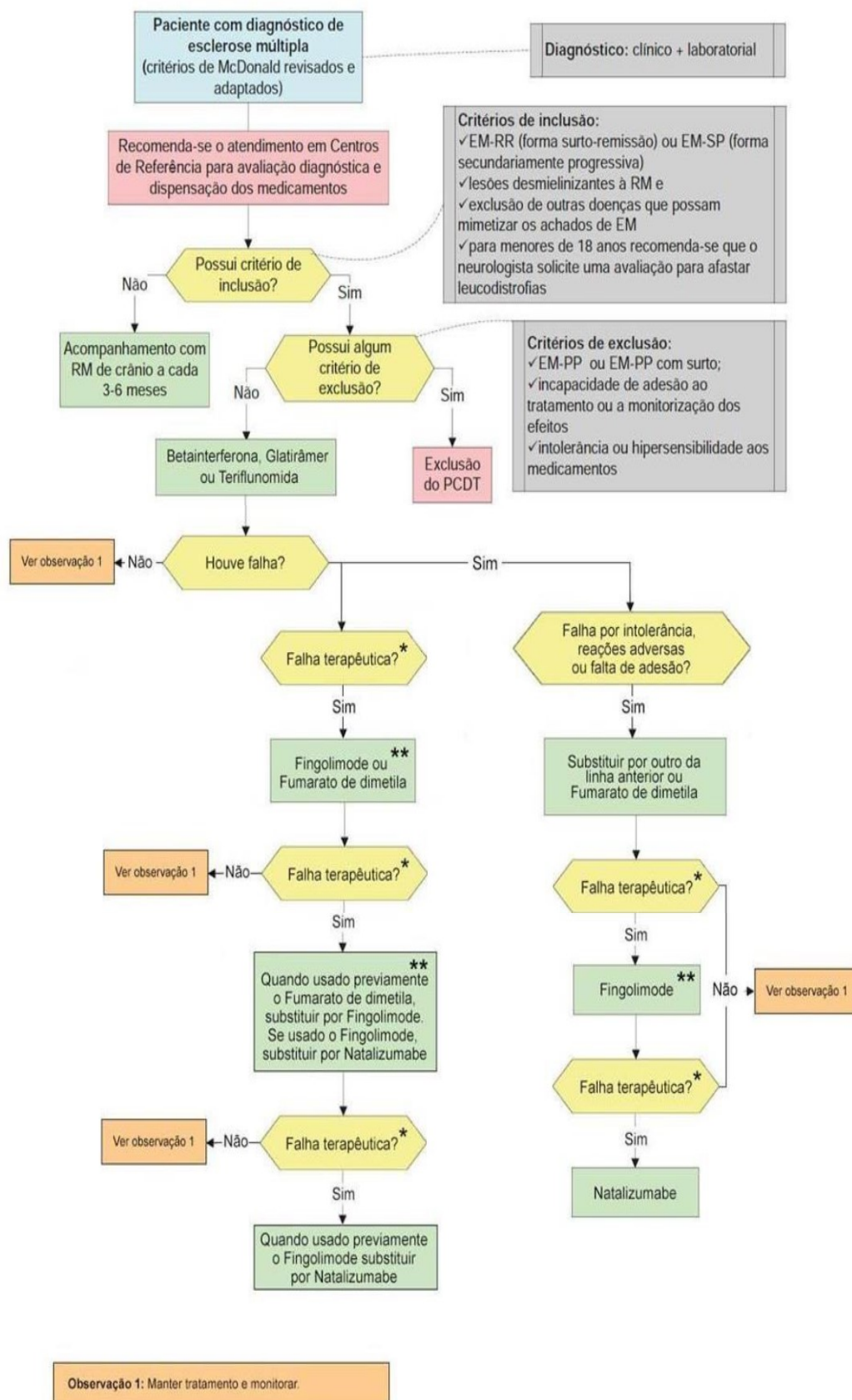


Figura 2. Fluxograma de tratamento da EMRR no SUS.

Fonte: Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêutica da esclerose múltipla, versão 2019 ²⁸.

*Falha terapêutica: ✓ 2 ou mais surtos num período de 12 meses, de caráter moderado ou grave (com sequelas ou limitações significativas, pouco responsivas à pulsoterapia) ou ✓ evolução do EDSS em 1 ponto, ou ✓ progressão significativa de lesões em atividade da doença.
** Nos casos de contraindicação ao Fingolimode, substituir por Natalizumabe.
Situações Especiais: ✓ Pacientes pouco aderentes a terapia parenteral: azatioprina, em monoterapia, pode ser considerada para tratamento. ✓ Surto: metilprednisolona pode ser utilizado para tratamento por curto período (3-5 dias). Suspender o uso de outros medicamentos durante esse período. ✓ Gestantes: não é recomendado o tratamento. Para pacientes com evolução desfavorável, o médico pode considerar a utilização dos imunomoduladores ou imunossuppressores.
CrITÉRIOS de exclusão para fingolimode: ✓ apresentar bloqueio atrioventricular de segundo grau Mobitz tipo II ou maior, doença do nó sinusal ou bloqueio cardíaco sinoatrial, doença cardíaca isquêmica conhecida, histórico de infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca congestiva, histórico de parada cardíaca, doença cerebrovascular, hipertensão arterial não controlada. ✓ apresentar apnéia do sono grave não tratada ✓ apresentar elevação basal das aminotransferases/transaminases mais de 5 vezes acima do limite superior da normalidade
CrITÉRIOS de exclusão para natalizumabe: ✓ apresentar leucoencefalopatia multifocal progressiva (LEMP) ✓ apresentar maior risco de infecções oportunistas

Figura 3. Notas explicativas do fluxograma de tratamento da esclerose múltipla no SUS.

Fonte: Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêutica da esclerose múltipla, versão 2019 ²⁸.

1.3. AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE E TIPOS DE ESTUDOS

Nos últimos anos tem crescido o campo da Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) ³⁰, com o principal objetivo de auxiliar e aconselhar tomadores de decisão em cuidados em saúde em definir políticas de saúde em todos os níveis ³¹, por meio da melhor síntese de evidência clínica, econômica, mas também considerando dimensões social, organizacional, ética e legal da tecnologia em saúde ³²⁻³⁴.

No Brasil, ATS passou a ser abordada formalmente pelos governos nos anos 2000, por meio do Departamento de Ciência e Tecnologia (Decit), com a criação da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (Sctie) ³⁵ e fomento da Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde (Rebrats), organização que congrega grupos governamentais, acadêmicos e serviços de saúde voltados para o desenvolvimento de estudos de ATS. Em 2011, a Lei nº 12.401, institui a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS

(Conitec) para assessorar o Ministério da Saúde na incorporação, exclusão ou alteração pelo SUS de novas tecnologias em saúde, bem como na constituição ou alteração de PCDTs. Segundo a Lei nº 12.401, a avaliação das tecnologias submetidas à Conitec deve considerar, necessariamente, as evidências científicas sobre a eficácia, a acurácia, a efetividade e a segurança, e ainda as análises econômicas comparativas dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas ³⁶.

Dessa forma, revisões sistemáticas, meta-análises, avaliações econômicas e análises de impacto orçamentário correspondem a tipos de estudos e análises comumente empregadas em ATS.

A revisão sistemática é um estudo secundário que visa identificar resultados de estudos de alta qualidade metodológica que tratem de uma questão em particular, por meio de estratégia previamente definida, transparente e reprodutível, minimizando a ocorrência de erros aleatórios e sistemáticos. A proposta da sistematização é reduzir vieses presentes tanto na seleção dos artigos, como aqueles detectados por meio da análise crítica de cada um deles. Quando presentes, estes vieses levam a resultados incorretos, superestimando ou subestimando a medida do efeito avaliado. Quando estudos secundários são incluídos denomina-se revisão sistemática de revisões sistemáticas ou *overview* de revisões sistemáticas.

O desenvolvimento de uma revisão sistemática deve seguir um protocolo detalhado, cujas etapas são apresentadas na

Tabela 2, de acordo com a declaração *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses* (PRISMA) ³⁷ e Colaboração Cochrane ³⁸.

Tabela 2. Etapas de uma revisão sistemática.

Etapas de uma revisão sistemática	
1. Critérios de elegibilidade	Definir os critérios de inclusão: características do estudo (população, condição de interesse ou problema, intervenções, desfechos a serem avaliados) e as características da revisão (período e idioma das publicações).
2. Fontes de informação	Os estudos deverão ser buscados em diferentes bases de dados eletrônicas, devendo ser realizadas também pesquisas manuais em revistas não indexadas e anais de congressos e verificação das referências bibliográficas dos estudos relevantes.
3. Busca	Para cada base de dados, deverá ser detalhada a estratégia de busca utilizada.
4. Seleção dos estudos	Indicar o processo de seleção de estudos (ou seja, a elegibilidade de triagem, estudos incluídos na RS e, se for o caso, incluídos na meta-análise). Estudos que não atendam aos critérios de validade interna deverão ser citados, explicando-se a razão da sua exclusão.
5. Processo de coleta dos dados	Devem ser coletadas todas as variáveis de interesse, como as características do método, dos participantes, das intervenções e desfechos.
6. Qualidade metodológica e risco de viés	Avaliação crítica dos estudos selecionados quanto à sua qualidade metodológica e probabilidade da existência de vieses em seus resultados.
7. Síntese dos resultados	Análise descritiva e quantitativa (meta-análise), quando for possível a integração dos dados, incluindo análises de consistência e robustez dos resultados.
8. Aperfeiçoamento e atualização	Depois de publicada, a RS passa por um processo de avaliação no qual receberá críticas e sugestões que devem ser incorporadas às edições subsequentes. Além disso, deve ser atualizada periodicamente.

Fonte: Adaptado de Declaração PRISMA ³⁷ e Colaboração Cochrane ³⁸.

A meta-análise é o método estatístico que integra os resultados de dois ou mais estudos primários incluídos em uma revisão sistemática, aumentando o seu poder estatístico, produzindo uma estimativa meta-analítica única e mais precisa da magnitude dos efeitos. Além de possuir uma validade externa superior à apresentada pelos estudos individuais, uma vez que engloba diferentes grupos populacionais, o desenvolvimento de uma meta-análise acarreta menos custos, tempo e menores problemas logísticos quando comparada à execução de novas pesquisas. A técnica de meta-análise utiliza com maior frequência dados de

ensaios clínicos randomizados (ECR), os quais possuem um desenho metodológico que tem o potencial de fornecer forte evidência de eficácia em relação a uma intervenção.

Estudos clássicos de meta-análise preveem a comparação direta de duas tecnologias (p. ex. medicamentos). Quando o objetivo é a comparação de mais de dois tratamentos lança-se mão de modelos estatísticos para comparação de múltiplos tratamentos. Meta-análises em rede (NMA) permitem a comparação de, por exemplo, eficácia e segurança entre medicamentos (*head-to-head*) mesmo na ausência de ensaios clínicos de comparação direta. Para isso, esta técnica de meta-análise utiliza modelos estatísticos a fim de combinar dados de comparação indireta e direta, valendo-se da existência de comparadores comuns nos ECR como, por exemplo, o placebo ³⁹. Assim, mais do que combinar informações de tratamentos A e B, redes de meta-análises combinam dados de comparações randomizadas A vs B, A vs C, A vs D, B vs D, e assim por diante, provendo um conjunto de estimativas com consistência interna ⁴⁰. Desta forma, a comparação de cada par de tratamentos é realizada utilizando apenas evidência direta, apenas evidência indireta ou a combinação destas duas evidências, dependendo do que é disponibilizado (resultado da revisão sistemática) ³⁹.

Uma das análises que visa avaliar a robustez de rede de meta-análises é a análise de inconsistência. Uma suposição importante das redes é a consistência dos resultados (resultado oriundo das comparações diretas deve ser consistente com o resultado oriundo das comparações indiretas para todo par de tratamentos onde estes dois tipos de evidência são disponíveis). Na presença de inconsistência resultados dos modelos não são interpretáveis. Assim, a validade dos resultados da rede de uma meta-análise depende da plausibilidade do pressuposto de transitividade. Falta de transitividade (i.e. população, intervenções, controles, desfechos e tipo de estudos divergentes entre estudos ou braços de estudos) pode criar uma discrepância entre análises diretas e indiretas, denominada inconsistência. O modelo *node-splitting* ⁴¹ detecta inconsistência mediante "circuitos fechados de evidência" na rede, por meio da avaliação do valor de p.

Um modelo de regressão linear pode ser aplicado a meta-análises diretas, indiretas, síntese de ensaios de multibraço e comparações de

tratamentos mistos ou rede de meta-análises. Esse modelo pode ser aplicado no contexto da estatística frequentista ou Bayesiana, sendo esta mais praticada na forma de Monte Carlo via Cadeias de Markov (do inglês *Markov Chain Monte Carlo* – MCMC) ^{42,43}.

Tendo em vista preocupações com o aumento das despesas com saúde, tomadores de decisão estão interessados não só no impacto clínico das tecnologias em saúde, mas também econômico. Ao passo que avaliações de custo-efetividade provêm indicadores de eficiência comparativa por indivíduo, essas não são suficientes para se estimar o gasto global considerando população elegível ou como o orçamento irá se modificar nos primeiros anos após incorporação, exclusão ou ampliação de indicação de uma tecnologia. As análises de impacto orçamentário estimam essas mudanças com base nas mudanças esperadas no uso de recursos, no custo da combinação de intervenções e nos resultados relacionados à condição na população de interesse durante um determinado período no futuro ⁴⁴. Assim, essa pode ser considerada uma análise que estima a viabilidade econômica de se executar determinada mudança.

1.4. JUSTIFICATIVA

A *Association of British Neurologists* (ABN) ⁴⁵, nas diretrizes atualizadas em 2015, recomenda iniciar o tratamento com uma TMD de eficácia moderada (categoria 1), como interferons, glatirâmer, teriflunomida, fumarato de dimetila e fingolimode. Somente para pacientes em alta atividade da doença ou que não respondem ou toleram TMD da categoria 1, são recomendados medicamentos de alta eficácia (categoria 2), como alentuzumabe e natalizumabe. A diretriz da ABN, na ocasião, não incluiu novas terapias para EMRR como a cladribina e o ocrelizumabe ⁴⁵, assim como essas terapias também não foram incluídas em meta-análises publicadas anteriormente com baixo risco de viés ⁴⁶.

Com relação à delimitação de terapias para pacientes com alta atividade da doença, observa-se que a evidência comparativa é escassa: Huisman *et al.* conduziram NMA em 2014, que incluíram dados publicados e não publicados para pacientes com EMRR *highly activity* (HA) ou *rapidly evolving severe* (RES)

e identificaram entre fingolimode, fumarato de dimetila, natalizumabe e placebo, que natalizumabe foi a terapia com maior probabilidade de ser a mais eficaz segundo ARR de 96,5% ⁴⁷. No entanto, estimativas apresentaram elevada incerteza para os dados identificados pelos autores.

No Brasil, o PCDT apesar de ter sido atualizado inúmeras vezes, é alvo de crítica pelo Comitê Brasileiro de Tratamento e Pesquisa em Esclerose Múltipla e Doenças Neuroimunológicas (BCTRIMS) e Academia Brasileira de Neurologia, tanto no âmbito do diagnóstico, quanto do tratamento. Especificamente no tratamento, essas entidades solicitaram formalmente revisão do PCDT sugerindo que pacientes diagnosticados com a forma de alta atividade pudessem iniciar o tratamento já pela segunda linha, na época o natalizumabe, e ainda que pudessem ser utilizados medicamentos sem registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) em âmbito de pesquisas clínicas nacionais, desde que os medicamentos em questão apresentassem registros na *US Food and Administration* (US FDA) e/ou *European Medicines Agency* (EMA). Atualmente, dentre as TMD disponíveis na US FDA e EMA para EMRR que não possuem registro na Anvisa podemos citar, siponimode, e aquelas não incorporadas ao atual PCDT tem-se cladribina, alentuzumabe, ocrelizumabe e betainterferona peguilada.

No que concerne à segurança, embora ECR tenham relatado eventos adversos que impedem o uso de TMD a longo prazo (> 3 anos) ou em populações específicas, estudos observacionais também relataram eventos adversos, que em alguns casos levaram à retirada de daclizumabe do mercado ou contraindicação de uso para determinadas populações ou tempo (p.ex. natalizumabe) ^{48–54}, com segurança sendo pouco avaliada nas meta-análises para EMRR. Além disso, pouco se sabe sobre a relação entre o uso de TMD e a frequência de eventos adversos, como infecções, câncer ou doenças hepáticas, conforme identificado em alguns estudos clínicos ^{55,56}.

Cenário semelhante se tem quando considerado o impacto das TMD em desfechos de longo prazo (i. ex. > 3 anos), tendo em vista que os ECR geralmente têm uma duração limitada (i. e. de curto prazo < 3 meses ou médio prazo $\geq$ 3 meses e $\leq$ 3 anos). Outros tipos de estudos, como estudos observacionais de coorte comparativa e extensões de ECR, devem ser

considerados para orientar as decisões de tratamento, especialmente para doenças crônicas como EMRR. Esses estudos de longo prazo são metodologicamente mais pobres que os ECR, mas quando realizados adequadamente, são uma fonte importante de informações sobre segurança e eficácia sustentada.

A despeito da gama de TMD disponíveis para pacientes com EMRR, ainda há necessidades não atendidas para determinados pacientes no que se refere à perda de efetividade em longo prazo associado ou não à evolução para EMSP, bem como menor tolerabilidade com o tratamento decorrente de eventos adversos de diferentes gravidades.

Assim, o desenvolvimento de novas TMD tem sido incessante tanto para pacientes com EMRR, quanto para outras formas da doença ^{57,58}. Em 2019, siponimode foi licenciado para formas recidivantes da EM, incluindo síndrome clinicamente isolada, EMRR e EMSP, o que foi recebido com bastante otimismo por pacientes e profissionais de saúde que não possuíam opções favoráveis para EMSP. Neste mesmo ano, ozanimode está sendo avaliado pelo US FDA e EMA para EMR e outras drogas estão em avaliação em estudos de fase 3.

Apesar de os ECR, em geral, apresentarem resultados promissores quanto à superioridade destas drogas em relação a placebo, interferon, fumarato de dimetila e teriflunomida, nada se sabe da relação de TMD recém aprovadas e drogas não aprovadas com TMD aprovadas. Considerar terapias em desenvolvimento em meta-análises com terapias aprovadas pode ser relevante para orientar o registro de medicamentos, incluindo registro *fast track* na Anvisa, contribuindo para a rápida atualização do conhecimento uma vez que essas terapias sejam licenciadas e, por consequência, políticas de reembolso e a prática clínica na instituição de tratamento.

Dessa forma, percebe-se que NMA recentes carecem de atualização, rigor metodológico e análises para desfechos específicos de segurança, desfechos em longo prazo e ainda para subgrupos de pacientes com doença de alta atividade. Além disso, observa-se que apesar de o desenvolvimento de TMD ser rápido, revisões sistemáticas seguidas de meta-análises anteriores identificaram o predomínio de estudos que comparam as diversas terapias contra placebo ou betainterferonas ^{46,59}, de forma que meta-análises diretas não são suficientes para elucidar a relação de eficácia e segurança entre as diversas

terapias disponíveis, sendo necessário lançar mão de comparações indiretas e NMA. NMA são recomendadas pela *International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* para comparar diferentes tratamentos simultaneamente ^{60,61}.

Aliada a essas lacunas no conhecimento clínico, vivemos um contexto de escassez de recursos e custos crescentes na saúde. Assim, tão importante quanto conhecer desfechos clínicos comparativamente é conhecer a viabilidade econômica de se incorporar ou modificar a indicação das tecnologias em saúde visando a sustentabilidade do sistema de saúde. Análises econômicas internacionais têm demonstrado incremento ou economia de recurso a depender das tecnologias e cenários considerados. No entanto, análises considerando custos internacionais pouco podem orientar tomadas de decisões no âmbito do SUS.

Importante destacar que apesar de existir um projeto a priori para o desenvolvimento dessa tese, admitiram-se adequações na medida que necessidades se apresentavam, visando preencher lacunas do conhecimento e prover análises atualizadas. Assim, apesar de inicialmente se propor a realização de uma única revisão sistemática abrangente para desfechos (revisão sistemática 1), ela não se mostrou suficiente para abranger todas as lacunas do conhecimento identificadas, ao mesmo tempo em que ampliar a revisão, além de torná-la pouco específica, o que não é recomendável, tornaria inviável a conclusão nos prazos determinados pelo financiador (PROADI-HAOC).

Dessa forma, as revisões sistemáticas específicas para desfechos de segurança, análises de longo prazo e análise para pacientes com doença em alta atividade desenvolvidas no âmbito desta tese decorreram de necessidades observadas durante o desenvolvimento da primeira revisão sistemática e demandas levantadas por integrantes do Dgits. As quatro revisões sistemáticas são apresentadas em sequência não cronológica de desenvolvimento, mas pela sequência de similaridade de escopo para facilitar o entendimento.

Dessa forma, objetivamos realizar revisões sistemáticas, NMA, síntese narrativa e análise de impacto orçamentário para fornecer hierarquia baseada em evidência da eficácia, efetividade, segurança, comparando a evidência de médio e longo prazo, bem como avaliar a viabilidade econômica com o objetivo

de facilitar tomadas de decisão de alocação de recursos e políticas de priorização no âmbito do SUS.

1.5. OBJETIVOS GERAL E ESPECÍFICOS

1.5.1. OBJETIVO GERAL

Identificar a relação de eficácia, efetividade, segurança e impacto orçamentário entre as terapias modificadoras da doença utilizadas no tratamento de esclerose múltipla recidivante ou recidivante-remitente para facilitar a priorização no âmbito do Sistema Único de Saúde.

1.5.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

A Figura 4 a seguir ilustra os principais elos da presente tese:

- Identificar a relação de descontinuação por eventos adversos e desfechos de eficácia das terapias modificadoras da doença licenciadas para esclerose múltipla recidivante-remitente no médio prazo (revisão sistemática 1);
- Identificar a relação de eficácia e descontinuação por eventos adversos, bem como a taxa anualizada de surtos em pacientes com alta atividade da doença de terapias modificadoras da doença licenciadas e não licenciadas para esclerose múltipla recidivante em estudos de médio prazo (revisão sistemática 2);
- Identificar a relação de segurança das terapias modificadoras da doença licenciadas para esclerose múltipla recidivante-remitente em estudos de médio prazo (revisão sistemática 3);
- Identificar a relação de eficácia, efetividade e descontinuação por eventos adversos em terapias modificadoras da doença para esclerose múltipla recidivante-remitente em estudos de longo prazo (revisão sistemática 4);

- Identificar o impacto-orçamentário das terapias modificadoras da doença na esclerose múltipla recidivante-remitente para a perspectiva do Sistema Único de Saúde.

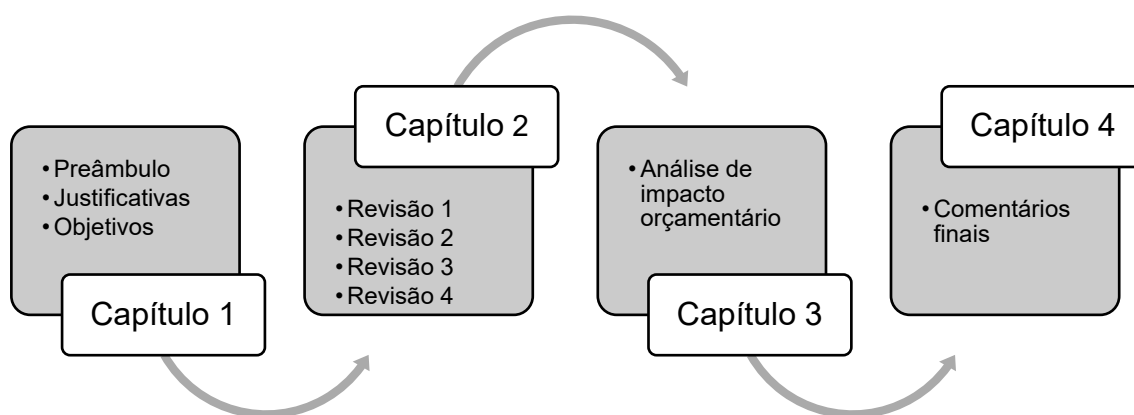


Figura 4. Racional de organização da estruturação da tese.

Fonte: o autor (2019).

**CAPÍTULO 2 – EFICÁCIA, EFETIVIDADE E SEGURANÇA DE TERAPIAS
MODIFICADORAS DA DOENÇA PARA ESCLEROSE MÚLTIPLA
RECIDIVANTE-REMITENTE EM ESTUDOS DE MÉDIO PRAZO E LONGO
PRAZO**

Publicado em: Lucchetta RC, Tonin FS, Borba HHL, et al. Disease-Modifying Therapies for Relapsing–Remitting Multiple Sclerosis: A Network Meta-Analysis. *CNS Drugs*. 2018;32(9):813-826. doi:10.1007/s40263-018-0541-5

Lucchetta RC, Leonart LP, Becker J, Pontarolo R, Fernandez-Llimós F, Wiens A. Safety outcomes of disease-modifying therapies for relapsing–remitting multiple sclerosis: A network meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord*. 2019;35:7-15. doi:10.1016/j.msard.2019.06.036

Lucchetta RC, Tonin FS, Borba HHL, et al. Comparação indireta das terapias modificadoras da doença na esclerose múltipla remitente-recorrente. Relatório final financiamento. SISREBRATS. 2017.

2.1. EFICÁCIA E DESCONTINUAÇÃO POR EVENTOS ADVERSOS DE TERAPIAS MODIFICADORAS DA DOENÇA LICENCIADAS PARA EMRR EM ESTUDOS DE MÉDIO PRAZO – REVISÃO SISTEMÁTICA 1

2.1.1. Métodos

Detalhes da presente revisão sistemática foram registrados na base de dados PROSPERO sob número CRD42017059120 ⁶². Para elaboração desse relato, foram consideradas as recomendações da Colaboração Cochrane ³⁸ e Declaração PRISMA NMA (*Network Meta-analyses*) ⁶³.

2.1.1.1. Critérios de elegibilidade

Para aumentar a consistência e transparência da presente revisão, estruturamos a pergunta da pesquisa seguindo o seguinte acrônimo PICOS (

Tabela 3).

Tabela 3. Critérios de inclusão e exclusão.

	Critérios de inclusão	Critérios de exclusão
P	Participantes com 18 anos de idade ou mais com diagnóstico de EMRR, considerando critérios McDonald ⁷⁻⁹ ou Poser ¹⁰ , independente do sexo, grau de incapacidade ou duração da doença.	Ensaio que misturam EMRR com outras formas de EM
I	Monoterapia das seguintes alternativas, independente do esquema posológico: - Acetato de glatirâmer, SC (GA20QD, GA40TIW); - Alentuzumabe, IV (ALE12); - Azatioprina, VO; - Cladribina, VO ou SC (CLA3.5); - Daclizumabe, SC * (DAC); - Fingolimode, VO (FING0.5QD); - Fumarato de dimetila, VO (BG240BID); - Betainterferona 1a, SC (Rebif®) (IFNA44TIW); - Betainterferona 1a, IM (Avonex®) (IFNA30QW); - Betainterferona 1b, SC (Betaferon®/ Betaseron®/ Extavia®) (IFNB250EOD); - Betapeginterferona 1a, SC (PIFN125Q2W); - Natalizumabe, IV (NAT300Q4W); - Rituximabe, IV; - Ocrelizumabe, IV (OCRE600Q6M); - Teriflunomida, VO (TERI14QD e TERI7QD).	Combinações de TMD
C	Placebo, não tratamento e terapias ativas citadas em intervenção	
O	- Taxa anualizada de surtos; - Progressão da incapacidade sustentada por 12 e 24 semanas; - Melhora da incapacidade sustentada por 12 e 24 semanas; - Descontinuação devido a eventos adversos; - Mudança em qualidade de vida avaliada por SF-12 ou SF-36.	
S	Ensaio clínico randomizado de fase 2, 3 ou 4 com acompanhamento de ao menos 12 semanas, bem como respectivas análises post-hocs.	Estudos de extensão

* Daclizumabe era licenciado para EMRR na ocasião em que está revisão foi iniciada (2017). Em 2018, o fabricante retirou de comercialização após relatos de eventos adversos graves.

2.1.1.2. Fontes de informações e busca

As buscas foram conduzidas nas bases de dados *Medline* (via *PubMed*) e *Scopus*, que inclui *EMBASE*, *Medline*, fontes de acesso aberto, sites científicos e literatura cinza ⁶⁴, desde a data de inserção até maio de 2017 (Apêndice I). Busca manual das listas de referências de revisões, diretrizes, publicações incluídas e *ClinicalTrials.gov* também foi realizada.

2.1.1.3. Seleção dos estudos

Dois revisores independentes realizaram a busca e seleção dos estudos. Na ausência de consenso, pontos de desacordos foram resolvidos pela opinião de um terceiro investigador. Foram avaliados estudos reportados em todos os idiomas com alfabeto romano.

2.1.1.4. Extração e análise dos dados

Extração de dados foi realizada por dois revisores independentes. Pontos de desacordos foram resolvidos pela opinião de um terceiro investigador. Foram coletadas características relacionadas a número de participantes, gênero, idade e/ou faixa etária, duração da doença, EDSS no *baseline*, alternativas avaliadas, tempo de acompanhamento e desfechos. Nenhuma informação não reportada foi solicitada aos autores dos estudos.

Avaliação de transitividade foi realizada por meio da comparação do acrônimo PICO de cada estudo (critérios de inclusão e exclusão da população, definições de subpopulações, intervenção e controles e definições dos desfechos incluídos nas meta-análises). Sendo identificadas discrepâncias importantes, análises de sensibilidade com a exclusão do estudo em questão foram realizadas.

Para a realização das meta-análises diretas, os dados coletados foram transferidos e analisados separadamente no *software R v. 3.4.1/R studio 1.0.153*⁶⁵, por meio dos pacotes READR⁶⁶, META⁶⁷ e METAFOR⁶⁸. Dados foram inseridos baseado em contrastes (*contrast-based data*).

Meta-análises diretas de taxa (taxa anualizada de surtos - ARR) foram conduzidas pelo método de Poisson, com estimador para τ^2 através do método de DerSimonian-Laird; desfechos dicotômicos (progressão da incapacidade confirmada em 12 e 24 semanas, melhora da incapacidade confirmada em 12 semanas e descontinuação por evento adverso) foram conduzidas pelo método de Mantel-Haenszel, com estimador para τ^2 através do método de DerSimonian-Laird; meta-análises diretas de desfecho contínuo (i.e. mudança de escore de qualidade de vida) foram conduzidas pelo método do inverso da variância, com estimador para τ^2 através do método de DerSimonian-Laird.

Para avaliação de heterogeneidade, foi considerado teste de inconsistência de Higgins (I^2).

Análises de sensibilidade foram realizadas para validar as conclusões por método estatístico de meta-análise alternativo, utilizando ajuste do modelo de efeitos randômicos por Hartung-Knapp e estimador para τ^2 através de Sidik-Jonjman.

Análises de subgrupos, considerando gênero, duração da doença, escore EDSS no *baseline*, linha de tratamento e atividade da doença (alta atividade e evolução rápida grave) seriam realizadas para justificar potenciais heterogeneidade, havendo ao menos 10 estudos.

Probabilidade de viés de publicação seria avaliada por meio dos testes de Peters, Harbord e/ou Thompson para desfechos dicotômicos ou Egger para desfechos contínuos, havendo ao menos 10 estudos.

Redes de meta-análise foram elaboradas utilizando software R, por meio dos pacotes GeMTC ⁶⁹, RJAGS ⁷⁰ e CODA ⁷¹. O pacote GeMTC constrói rede de meta-análises em um framework Bayesiano utilizando RJAGS e CODA. Dados foram inseridos no nível dos braços (*arm level*). As redes foram elaboradas considerando os diferentes tratamentos como os “nós”, conectados por linhas que representam as evidências diretas existentes na literatura. Uma rede de meta-análises foi elaborada para cada desfecho.

Para inclusão de estudos de múltiplos braços (>2) foi levada em consideração correlação entre os braços, modelando os efeitos do tratamento em relação ao tratamento de referência usando uma distribuição normal multivariada, onde os elementos de covariância baseiam-se no pressuposto de variações homogêneas entre estudo em todos os contrastes de tratamento. Suposição de homogeneidade de variâncias entre estudos foi adotada para todas as redes, independente da inclusão de estudos de múltiplos braços.

Em uma análise Bayesiana, as crenças prévias (distribuição prévia - *prior*) são combinadas com os dados para chegar a uma distribuição posterior. Na presente análise, optou-se por uma análise conservadora, ou seja, com pouca influência de priores, utilizando para isso de priores vagas ou não informativas.

O diagnóstico de convergência das análises foi realizado considerando inspeção visual de gráficos de Brooks-Gelman-Rubin, em que um fator de redução de escala potencial (*potential scale reduction factor*, PSRF) próximo de

1 ($1 < \text{PSRF} \leq 1,05$) indica que a convergência foi alcançada, tendo em vista que a variação dentro de cada cadeia e a variação entre as cadeias são similares. Inspeção visual de gráficos de série temporal e de densidade foram utilizados para estimar acurácia.

A avaliação do *fitting* (i.e. ajuste) do modelo (fixo e randômico) foi feita considerando critério de informação de desvio (DIC - *deviance information criterion*), sendo escolhido o modelo com menor DIC.

Inconsistência entre as evidências geradas por comparações diretas e indiretas foi realizada por meio do modelo de *node-splitting Bayesian*, o qual avalia o nível de consistência existente entre os resultados de cada “*circuito fechado*”, por meio de modelos validados ⁷². Recomenda-se considerar a questão do teste múltiplo ao interpretar os valores de p (ou seja, usando uma correção de Bonferroni com base no número de possíveis inconsistências na rede). Assim valores menores que o valor de p definido a partir da correção de Bonferroni sugerem inconsistência entre as meta-análises.

Análises de sensibilidade foram realizadas retirando estudos com avaliação de alto risco de viés segundo *Revised Cochrane risk of bias tool for randomized trials (RoB 2.0)*, retirando estudos com suspeita de prejudicar a transitividade e adicionando terapias não aprovadas considerando agências regulatórias de determinados países ou continente (Brasil, Estados Unidos, Canadá, Europa e Austrália Tabela 1, capítulo 1).

ARR, progressão da incapacidade sustentada por 12 e 24 semanas e melhora da incapacidade sustentada por 12 semanas foram sumarizadas segundo *hazard ratio* (HR), descontinuação por evento adverso segundo risco relativo e mudança da qualidade de vida pela diferença entre as médias. Resultados foram expressos segundo intervalos de confiança (meta-análises diretas) ou intervalos de credibilidade de 95% (rede de meta-análises) para identificar os intervalos dos parâmetros que predizem a distribuição da média da verdadeira população estimada. Redes de meta-análises foram representadas pelas tabelas de consistência e ranqueamento via SUCRA (*Surface Under the Cumulative Ranking*).

O caso-base das redes de meta-análises compreendeu terapias aprovadas por ao menos uma agência reguladora consultadas (Brasil, Estados Unidos, Canadá, Europa e Austrália) (Tabela 1, capítulo 1), segundo

medicamento e posologia para tempo de acompanhamento de 48 e/ou 96 semanas, a depender da disponibilidade de estudos. ARR, progressão da incapacidade sustentada por 12 ou 24 semanas e melhora da incapacidade sustentada por 12 ou 24 semanas apresentaram constância ao longo dos tempos de acompanhamento, de forma que para estes desfechos, as redes de meta-análises contemplaram resultados de todos os tempos de acompanhamento disponíveis, priorizando o resultado para o maior tempo de acompanhamento quando um estudo reportou resultados para dois *time-point*.

2.1.1.5. Risco de viés nos estudos individuais

A avaliação crítica do risco de viés nos ensaios clínicos randomizados foi conduzida por dois revisores, independente, utilizando a *RoB 2.0*. Na ausência de consenso, pontos de desacordos foram resolvidos pela opinião de um terceiro investigador.

2.1.1.6. Qualidade da evidência

A qualidade ou confiança da evidência foi avaliada considerando *GRADE Working Group*⁷³ e diretrizes metodológicas: sistema *GRADE*⁷⁴. Assim, desfechos relevantes para paciente e/ou gestores foram graduados em alta, moderada, baixa e muito baixa confiança, considerando os critérios de rebaixamento da qualidade, a saber: limitações metodológicas (i.e. viés metodológico), evidência indireta (i. e. do PICO de cada estudo com relação ao PICO da revisão sistemática), inconsistência (i.e. heterogeneidade), imprecisão de estimativa de efeito (i.e. intervalo de confiança que sugere benefício e prejuízo da terapia em análise) e risco de viés de publicação (i.e. identificação apenas de amostra de evidências que favorecem as terapias)^{73,74}.

2.1.2. Resultados

Nossa revisão sistemática identificou 3.128 registros nas bases de dados buscadas, o equivalente a 2.797 após remoção de duplicidades. Durante as fases de triagem por títulos e resumos e elegibilidade pela leitura de artigo completo, foram excluídos, respectivamente, 2.598 e 150 registros (Apêndice II). De 150 registros excluídos, 2 foram não obtidos por não ser possível a aquisição por nenhuma via. Assim, 49 registros foram incluídos na revisão sistemática e meta-análises, o equivalente a 37 estudos, já que alguns estudos foram relatados em mais de uma publicação ou dois estudos foram relatados em uma única publicação; e 42 registros (30 estudos) foram incluídos nas meta-análises do caso-base, por compreenderem apenas terapias aprovadas (Figura 1 e Apêndice XI).

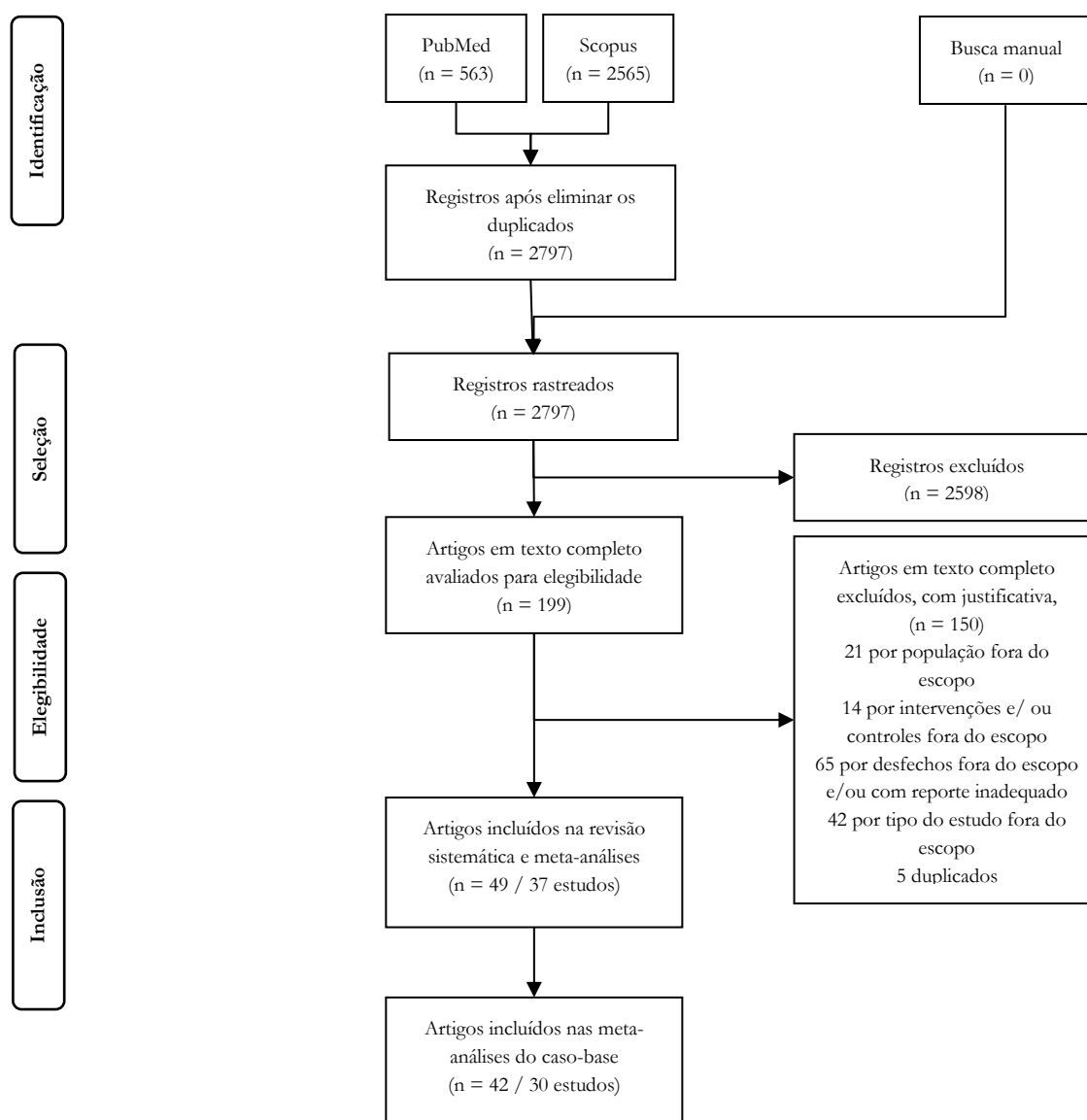


Figura 5. Processo de seleção dos estudos da revisão 1 (adaptado de PRISMA).

A maioria dos estudos correspondeu a ECR de fase 3 (n = 34), do tipo multicêntrico (n = 35). Os estudos foram publicados de 1995 a 2017, sendo que metade foram nos últimos sete anos. Os estudos incluídos nesta revisão totalizaram 28.551 participantes (mediana de 196; intervalo interquartil 25-75%: 111-417); com predomínio de mulheres (n = 18.710; 65,53%). Com relação à experiência prévia com TMD, oito estudos incluíram apenas participantes *naïves*, 16 incluíram ambos e 14 não reportaram. Foram identificados estudos com 15 variações de terapias aprovadas e placebo, sendo que oito estudos realizaram comparações apenas contra placebo, 17 foram comparações entre terapias ativas (*head-to-head*) e 14 foram estudos que compararam diferentes doses de

terapias ativas e placebo. A maioria dos estudos realizou acompanhamento durante 96 semanas (mediana de 96; intervalo interquartil 25-75%: 48-96) (Tabela 4 e características suplementares no Apêndice III).

Tabela 4. Características dos estudos incluídos.

Acrônimo NCT	Ano	Alternativas avaliadas	# Participantes (# Mulheres)	Idade, anos Média (DP)	EDSS basal Média (DP)	Duração da doença, anos Média (DP)	Início dos sintomas, anos Média (DP)	DMT prévio
ADVANCE NCT00906399	2014	PIFN125Q2W	512 (361)	36,9 (9,8)	2,47 (1,26)	4,0 (5,1)	6,9 (6,6)	17%
		PIFN125Q4W	500 (352)	36,4 (9,9)	2,48 (1,24)	3,4 (4,4)	6,5 (6,1)	
		PLA	500 (358)	36,3 (9,7)	2,44 (1,18)	3,5 (4,6)	6,3 (6,3)	
AFFIRM NCT00027300	2006	NAT300Q4W	627 (449)	35,6 (8,5)	2,3 (1,2)	5,0 (0 - 34) ^a	NR	NR
		PLA	315 (211)	36,7 (7,8)	2,3 (1,2)	6,0 (0 - 33) ^a		
BEYOND NCT00099502	2009	IFNB250EOD	897 (627)	35,8 (35, 28; 43) ^b	2,35 (2, 1,5; 3,0) ^b	5,4 (3)	NR	Naive
		IFNB500EOD	899 (629)	35,9 (36, 28; 43) ^b	2,33 (2, 1,5; 3,0) ^b	5,3 (3)		
		GA20QD	448 (306)	35,2 (35, 27; 43) ^b	2,28 (2, 1,5; 3,0) ^b	5,1 (3)		
Calabrese, 2012	2012	IFNA44TIW	46 (32)	35,9 (9,1)	1,9 (1,0)	5,7 (4,9)	NR	Naive
		IFNA30QW	47 (32)	34,8 (9,6)	1,9 (0,8)	5,3 (5,1)		
		GA20QD	48 (35)	38,9 (10,2)	2,1 (1,1)	5,5 (6,1)		
CAMMS223 NCT00050778	2008	IFNA44TIW	111 (71)	32,8 (8,8)	1,9 (0,83)	NR	1,4 (0,2; 6,3) ^a	Naive
		ALE12	112 (72)	31,9 (8,0)	1,9 (0,74)	NR	1,3 (0,1; 3,5) ^a	
		ALE24	110 (71)	32,2 (8,8)	2 (0,73)	NR	1,2 (0,3; 3,2) ^a	
CARE-MS I NCT00530348	2012	IFNA44TIW	187 (122)	33,2 (8,5)	2,0 (0,8)	NR	2,0 (1,3)	Naive
		ALE12	376 (243)	33,0 (8,0)	2,0 (0,8)	NR	2,1 (1,4)	
CARE-MS II NCT00548405	2012	IFNA44TIW	202 (131)	35,8 (8,77)	2,7 (1,21)	NR	4,7 (2,86)	100%
		ALE12	426 (281)	34,8 (8,36)	2,7 (1,26)	NR	4,5 (2,68)	
		ALE24	170 (120)	35,1 (8,40)	2,7 (1,17)	NR	4,3 (2,77)	
Clanet, 2002	2002	IFNA60QW	400 (272)	36,7 (7,9)	3,6 (1,0)	6,5 (5,3)	NR	NR
		IFNA30QW	402 (273)	36,9 (7,9)	3,6 (1,0)	6,6 (5,6)		
CLARITY NCT00213135	2010	CLA3,5	433 (298)	37,9 (10,3)	2,8 (1,2)	7,9 (7,2)	NR	26%
		CLA5,25	456 (312)	39,1 (9,9)	3,0 (1,4)	9,3 (7,6)		32%
		PLA	437 (288)	38,7 (9,9)	2,9 (1,3)	8,9 (7,4)		33%
CMSSG NCT00004814	1995	GA20QD	125 (88)	34,6 (6,0)	2,8 (1,2)	7,3 (4,9)	NR	NR
CMSSG (1 centro) NCT00004814	2000	PLA	126 (96)	34,3 (6,5)	2,4 (1,3)	6,6 (5,1)	NR	NR
		GA20QD	14 (NR)	37,1 (6,1)	3,0 (1,0)	5,2 (3,7)		
		PLA	13 (NR)	34,4 (6,3)	2,4 (0,8)	4,2 (3,0)		
Cohen, 2007	2007	GA40QD	46 (37)	37,4 (6,5)	2,1 (1,0)	3,8 (4,8)	6,7 (6,4)	NR
		GA20QD	44 (31)	37,1 (7)	2,0 (1,2)	3,2 (3,7)	7,4 (6,2)	
CONFIRM NCT00451451	2012	BG240BID	359 (245)	37,8 (9,4)	2,6 (1,2)	4,9 (5,1)	NR	28%
		BG240TID	345 (250)	37,8 (9,4)	2,5 (1,2)	4,6 (5,2)		29%
		GA20QD	350 (247)	36,7 (9,1)	2,6 (1,2)	4,4 (4,7)		29%
		PLA	363 (251)	36,9 (9,2)	2,6 (1,2)	4,8 (5,0)		31%
CONFIRM (Coorte MRI) NCT00451451	2012	BG240BID	169 (118)	38,5 (8,9)	2,5 (1,1)	NR	NR	28%
		BG240TID	170 (121)	38,2 (9,7)	2,5 (1,2)	NR		29%
		GA20QD	175 (123)	36,8 (8,8)	2,5 (1,3)	NR		29%

Acrônimo NCT	Ano	Alternativas avaliadas	# Participantes (# Mulheres)	Idade, anos Média (DP)	EDSS basal Média (DP)	Duração da doença, anos Média (DP)	Início dos sintomas, anos Média (DP)	DMT prévio
CORAL NCT00337779	2011	PLA	167 (116)	36,6 (9,1)	2,5 (1,1)	NR		29%
		GA20QD	586 (421)	36,3 (9,0)	2,2 (1,2)	3,0 (4,0)	NR	NR
		GA40QD	569 (407)	36,3 (9,0)	2,1 (1,1)	3,3 (4,8)	NR	NR
DECIDE NCT01064401	2015	IFNA30QW	922 (627)	36,2 (9,3)	2,5 (1,3)	4,1 (4,7)	6,9 (6,3)	41%
		DAC150Q4W	919 (625)	36,4 (9,4)	2,5 (1,2)	4,2 (5,0)	7,0 (6,3)	41%
DEFINE NCT00420212	2012	BG240BID	410 (296)	38,1 (9,1)	2,4 (1,29)	5,6 (5,4)	NR	40%
		BG240TID	416 (306)	38,8 (8,8)	2,36 (1,19)	5,1 (5,3)		40%
		PLA	408 (306)	38,5 (9,1)	2,48 (1,24)	5,8 (5,8)		42%
		BG240BID	176 (136)	38,3 (9,31)	2,29 (1,17)	5,6 (5,54)	NR	39%
		BG240TID	184 (140)	38,5 (8,59)	2,3 (1,19)	5,0 (4,96)		40%
DEFINE (Coorte MRI) NCT00420212		PLA	180 (141)	38,3 (9,16)	2,53 (1,25)	6,0 (5,76)		43%
DMSG	2006	IFNA22QW	143 (95)	37 (18; 55) ^a	2,98 (0; 5,5) ^a	6 (0; 35) ^a	NR	NR
		IFNB250EOD	158 (99)	38 (19; 55) ^a	2,82 (0; 5,5) ^a	6 (0; 31) ^a		
Durelli, 2008	2008	IFNB250EOD	40 (27)	33,3 (8,6)	2,0 (0,9)	6,3 (4,8)	NR	Naive
		IFNB375EOD	36 (27)	33,7 (7,3)	2,0 (1,0)	5,7 (3,6)		
ECGA	2001	PLA	120 (NR) / 114 (83)	34,4 (7,4)	2,4 (1,2)	8,3 (5,6)	NR	NR
		GA20QD	190 (NR) / 113 (87)	34,0 (7,6)	2,3 (1,1)	8,0 (5,6)		
EVIDENCE NCT00292266	2007	IFNA44TIW	339 (254)	38,3 (18; 55) ^a	2 (NR) ^a	4 (NR) ^a	NR	Naive
		IFNA30QW	338 (252)	37,4 (18; 55) ^a	2 (NR) ^a	4,1 (NR) ^a		
FREEDOMS NCT00289978	2010	PLA	418 (298)	37,2 (8,6)	2,5 (1,3)		8,1 (6,4)	59%
		FING0,5QD	425 (296)	36,6 (8,8)	2,3 (1,3)	NR	8,0 (6,6)	43%
		FING1,25QD	429 (295)	37,4 (8,9)	2,4 (1,4)		8,4 (6,9)	40%
FREEDOMS II NCT00355134	2014	PLA	355 (288)	40,1 (8,4)	2,4 (1,3)		10,6 (7,9)	73%
		FING0,5QD	358 (275)	40,6 (8,4)	2,4 (1,3)	NR	10,4 (8,0)	74%
		FING1,25QD	370 (281)	40,9 (8,9)	2,5 (1,3)		10,8 (8,2)	78%
GALA	2013	PLA	461 (313)	38,1 (9,2)	2,7 (1,2)		7,6 (6,4)	14%
		GA40TIW	943 (641)	37,4 (9,4)	2,8 (1,2)	NR	7,7 (6,7)	14%
GLACIER NCT01874145	2015	GA20QD	101 (83)	50,4 (9,3)	2,4 (1,4)	12,1 (10,0)	16,2 (11,0)	NR
		GA40TIW	108 (89)	50,9 (11,0)	2,5 (1,4)	10,8 (8,6)	15,7 (11,1)	
IMPROVE NCT00441103	2012	PLA	60 (NR)	NR	NR	NR	NR	NR
		IFNA44TIW	120 (NR)					
INCOMIN	2002	IFNA30QW	92 (57)	34,9 (7,9)	1,96 (0,7)	6,7 (5,4)	NR	NR
		IFNB250EOD	96 (66)	38,8 (7,1)	1,97 (0,7)	5,9 (4,2)		
Kappos, 2011 NCT00676715	2011	PLA	54 (36)	38,0 (8,8)	NR	2,7 (0,1; 19,2) ^a	4,8 (0,6; 26,2) ^a	30%
		IFNA44TIW	54 (38)	38,1 (9,3)		3,3 (0,1; 20,2) ^a	5,3 (0,8; 35,2) ^a	31%
		OCRE600Q6M	55 (35)	35,6 (8,5)		3,6 (0,1; 16,5) ^a	6,5 (0,5; 20,5) ^a	53%
		OCRE2000Q6M	55 (32)	38,5 (8,7)		4,4 (0,1; 19,2) ^a	7,7 (0,25; 28,0) ^a	51%
MSCRG ^{25,75}	1996	PLA	143 (103)	36,9 (0,64)	2,3 (0,07)	6,4 (0,49)	NR	Naive
		IFNA30QW	158 (118)	36,7 (0,57)	2,4 (0,06)	6,6 (0,46)		
OPERA I	2017	IFNA44TIW	411 (272)	36,9 (9,3)	2,86 (1,24)	3,71 (4,63)	6,25 (5,98)	29%

Acrônimo NCT	Ano	Alternativas avaliadas	# Participantes (# Mulheres)	Idade, anos Média (DP)	EDSS basal Média (DP)	Duração da doença, anos Média (DP)	Início dos sintomas, anos Média (DP)	DMT prévio
NCT01247324	2017	OCRE600Q6M	410 (270)	37,1 (9,3)	2,75 (1,29)	3,82 (4,8)	6,74 (6,37)	26%
OPERA II		IFNA44TIW	418 (280)	37,4 (9,0)	2,78 (1,30)	4,13 (5,07)	6,68 (6,13)	25%
NCT01412333		OCRE600Q6M	417 (271)	37,2 (9,1)	2,84 (1,38)	4,15 (4,95)	6,72 (6,10)	27%
PRISMS	1998	IFNA22TIW	189 (67)	34,8 (29,3; 39,8) ^b	2,5 (1,2)	5,4 (3,0; 11,2) ^b	NR	NR
		IFNA44TIW	184 (66)	35,6 (28,4; 41,0) ^b	2,5 (1,3)	6,4 (2,9; 10,3) ^b		
		PLA	187 (75)	34,6 (28,8; 40,4) ^b	2,4 (1,2)	4,3 (2,4; 8,4) ^b		
REGARD	2008	IFNA44TIW	386 (267)	36,7 (9,8)	2,35 (1,28)	NR	5,93 (6,25)	NR
NCT00078338	2017	GA20QD	378 (272)	36,8 (9,5)	3,22 (1,31)	NR	6,55 (7,10)	85%
Saida, 2017		PLA	47 (32)	35,1 (8,2)	2,1 (1,5)		6,8 (5,5)	
NCT01440101		NAT300Q4W	47 (34)	37,7 (8,6)	2,5 (1,6)		8,7 (5,7)	
SELECT	2013	PLA	204 (128)	36,6 (9,0)	2,7 (1,2)	2,0 (1; 6) ^b	NR	24%
		DAC150Q4W	208 (140)	35,5 (8,9)	2,8 (1,2)	3,0 (1; 7) ^b		25%
		DAC300Q4W	209 (134)	35,2 (8,7)	2,7 (1,2)	3,0 (1; 6) ^b		22%
Stelmasiak, 2009	2009	PLA	44 (27)	NR	4,0 (3,4; 4,5) ^c	NR	NR	Naive
		CLA5	40 (22)		3,8 (3,3; 4,4) ^c			
TEMPO	2011	PLA	995 (NR)	NR	NR	NR	NR	NR
(Coorte RRMS)		TERI7QD						
NCT00134563	2014	TERI14QD	104 (71)	37,0 (10,6)	2,0 (1,2)	NR	7,7 (7,6)	24%
TENERE		IFNA44TIW ^d					7,0 (6,9)	21%
NCT00883337		TERI7QD ^d						
TRANSFORMS	2010	IFNA30QW	435 (295)	36,0 (8,3)	2,19 (1,26)	NR	7,4 (6,3)	56%
		FING0,5QD	431 (282)	36,7 (8,8)	2,24 (1,33)		7,5 (6,2)	55%
		FING1,25QD	426 (293)	35,8 (8,4)	2,21 (1,31)		7,3 (6,0)	59%

DP: desvio-padrão; EDSS: Escala Expandida do Estado de Incapacidade de Kurtzke (Expanded Disability Status Scale); DMT: Terapias modificadas da doença (Disease modifying therapies); NR: não reportado; ^a - Mediana (mínimo; máximo); ^b - Mediana (intervalo interquartil 25; 75%); ^c - Média (intervalo de confiança 95%); ^d - Considerado apenas braços de terapias que incluíram apenas pacientes como EMRR.

Considerando recomendações da RoB 2.0, a avaliação foi feita no nível dos desfechos. Entretanto como não houve diferença de julgamento para diferentes *time-points* (6 a 36 meses), representamos na Figura 6 e Apêndice IV a avaliação de cada desfecho por estudo, independente se o mesmo foi avaliado em 36, 48 ou 96 semanas.

Os desfechos que apresentaram mais estudos com baixo risco de viés foram: melhora da incapacidade e progressão da incapacidade em 12 semanas; predomínio de algumas preocupações foi identificado em progressão da incapacidade confirmada em 24 semanas e predomínio de alto risco foi identificado nos desfechos qualidade de vida e ARR. As principais razões para alto risco de viés em todos os desfechos foram vieses oriundos do domínio de mensuração de desfecho em função da falta de mascaramento do avaliador, seguido pelo domínio referente a dados de desfechos perdidos em função da ausência de informações de como lidar com dados perdidos.

Os desfechos mais frequentemente associados ao "baixo risco de viés" foram a melhora da incapacidade e a progressão da incapacidade confirmada em 12 semanas; 'Algumas preocupações' aparecem com mais frequência na progressão da incapacidade confirmada em 24 semanas, enquanto 'alto risco' foi associado aos desfechos mudança na qualidade de vida e ARR. Os dois domínios classificados com mais frequência como 'alto risco de viés' foram os relativos à mensuração do resultado (devido à falta de mascaramento dos avaliadores) e à falta de dados.



Figura 6. Risco de viés nos ensaios clínicos randomizados (RoB 2.0).

Annualised relapse rate: taxa anualizada de surtos, Discontinuation due to adverse events: descontinuação devido a eventos adversos, Disability improvement confirmed in 12 or 24 weeks: melhora da incapacidade sustentada em 12 ou 24 semanas, Disability progress confirmed in 12 or 24 weeks: progressão da incapacidade sustentada em 12 ou 24 semanas, Quality of life – SF-36 or SF-12: qualidade de vida, SF-36 ou SF-12, SF-36 or 12: Short Form 36 or 12 items.

Na Figura 7 são representadas as redes de meta-análises referentes ao caso-base. Observa-se o predomínio de comparações realizadas com placebo e terapias ABCR (Avonex®, Betaferon®, Copaxone® e Rebif®), ou seja, betainterferonas (IFNA44TIW, IFNA30QW, IFNB20EOD) e acetato de glatirâmer (GA20QD e GA40TIW) (Figura 7). Além disso, para os pares de terapia em que há comparação direta na maioria das vezes ela ocorre por meio de um estudo, não excedendo três nos poucos casos em que há múltiplos estudos de comparação direta.

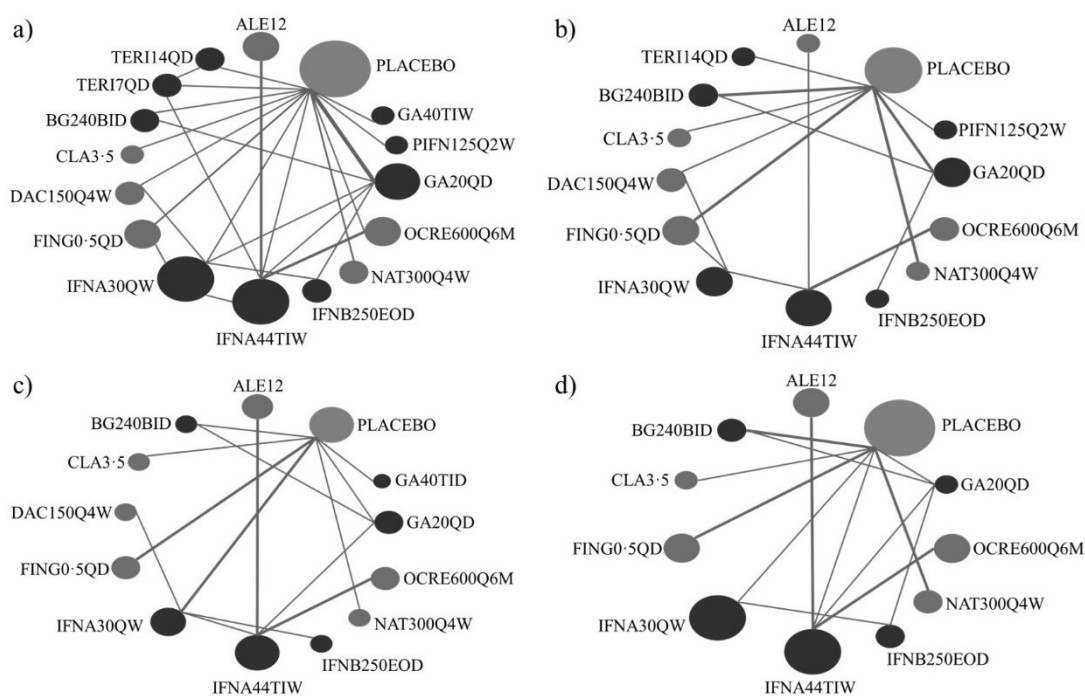


Figura 7. Diagrama das meta-análises em rede dos casos-base.

Geometria da rede: cada nó representa uma terapia e as linhas representam as comparações diretas existentes na literatura; linhas de maior espessura representam o maior número de estudos identificados e nós de maior tamanho representam o maior número de estudos para determinada terapia; nós coloridos em tons escuros correspondem a terapias de primeira linha e nós coloridos em tons mais claros a terapias de segunda ou terceira linha. a) Taxa anualizada de surtos; b) Progressão da incapacidade confirmada em 12 semanas; c) Progressão da incapacidade confirmada em 24 semanas; d) Descontinuação por eventos adversos em 96 semanas.

Meta-análises diretas foram realizadas apenas para nove comparações para ao menos um desfecho (Apêndice V).

ARR favoreceu as terapias experimentais em todas as comparações contra placebo ou IFNA44TIW, exceto GA20QD que não apresentou superioridade em relação à IFNA44TIW. Todas as comparações apresentaram heterogeneidade baixa, o que deve ser interpretado com cautela devido ao reduzido número de estudos incluídos em cada meta-análise (de dois a três) (Apêndice V).

Progressão da incapacidade confirmada em 12 e 24 semanas apresentaram comparações que favoreceram o tratamento comparado à IFNA44TIW, IFNA30QW e Placebo. Melhora da incapacidade em 12 semanas só foi analisado estatisticamente para OCRE600Q6M vs. IFNA44TIW, não sendo identificada diferença entre as terapias para esse desfecho (Apêndice V).

Com relação à descontinuação por eventos adversos, ALE12 e OCRE600Q6M foram mais seguros que IFNA44TIW e demais terapias não diferiram de seus comparadores (placebo), sendo que heterogeneidade elevada foi identificada para a comparação FING0,5QD vs PLA (Apêndice V).

Apenas duas meta-análises puderam ser feitas para qualidade de vida – componente físico de SF-36, sendo que em ambas foi identificada melhora da qualidade de vida para OCRE600Q6M e DAC150Q4W comparado a, respectivamente, IFNA44TIW e placebo (Apêndice V).

Salienta-se que aqui sumarizamos apenas os resultados em que puderam ser realizadas meta-análises diretas, não sendo mencionados os resultados dos estudos individuais.

Tendo em vista a escassez de comparações diretas, as análises de sensibilidade para meta-análises diretas só foram possíveis mediante modificação do método estatístico de síntese. O uso de Hartung-Knapp implicou em intervalos de confiança mais largos do que aqueles oriundos do caso-base, de forma que a maioria das análises com significância estatística para o caso-base não manteve significância na análise de sensibilidade, exceto para ARR (Apêndice VI).

As NMA são representadas na Tabela 5 e estudos incluídos em cada NMA são apresentados no Apêndice VII. A rede para ARR incluiu 28 estudos e 35.216 pessoas-ano; modelo de efeitos fixos apresentou menor DIC; entre as terapias ativas, ALE12 apresentou 97% de probabilidade de ser a terapia preferida seguido de NAT300Q4W com 95%, enquanto TERI7QD e IFNA30QW apresentaram as menores probabilidades com 22% e 7%, respectivamente.

A rede para DPC-12 incluiu 16 estudos e 13.510 pessoas; modelo de efeitos aleatórios apresentou menor DIC; entre as terapias ativas, ALE12 e TERI14QD apresentaram maiores probabilidades de serem os mais eficazes com 89,8% e 89,6% respectivamente, no entanto, apenas ALE12 apresentou superioridade contra seis terapias, enquanto TERI14QD foi superior a apenas duas terapias; as terapias com menores probabilidades foram IFNB250EOD e GA20QD com, respectivamente, 19% e 22% (Tabela 6).

A rede para DPC-24 incluiu 16 estudos e 12.519 pessoas; modelo de efeito fixos apresentou menor DIC; entre as terapias ativas, IFNB250EOD e ALE12 apresentaram maiores probabilidades de serem os mais efetivos com

respectivamente 95% e 78%, enquanto GA40TIW e IFNA44TIW os menos prováveis, com respectivamente 4% e 31% (Tabela 6). Análise de sensibilidade excluindo o estudo INCOMIN é apresentada no Apêndice VIII. Descontinuação por eventos adversos em 96 semanas incluiu 16 estudos e 11.330 pessoas; modelo de efeitos aleatórios foi escolhido; as terapias com maior probabilidade de serem as mais seguras foram ALE12 e OCRE600Q6M com, respectivamente, 83% e 64%, enquanto as menos prováveis foram IFNA44TIW e CLA3,5 com, respectivamente, 23% e 39%.

Tabela 5. Caso-base: meta-análises em rede de ARR para todos os tempos de acompanhamento (triângulo inferior) e DAE em 96 semanas (triângulo superior).

ALE12	0,48 (0,10; 3,00)	0,69 (0,20; 2,20)	0,45 (0,09; 3,10)	0,51 (0,14; 2,80)	-	0,53 (0,14; 2,50)	-	-	0,37 (0,15; 0,86)	0,48 (0,13; 1,60)	-	0,48 (0,08; 2,40)	-	0,56 (0,10; 3,60)	0,68 (0,21; 3,10)
0,96 (0,75; 1,20)	NAT300Q4 W	1,40 (0,29; 7,80)	0,94 (0,19; 4,60)	1,10 (0,31; 4,10)	-	1,10 (0,30; 3,70)	-	-	0,78 (0,15; 2,80)	1,00 (0,22; 3,10)	-	1,00 (0,15; 4,30)	-	1,20 (0,20; 5,80)	1,40 (0,52; 4,20)
0,83 (0,68; 1,00)	0,87 (0,68; 1,10)	OCRE600 Q6M	0,66 (0,13; 4,50)	0,75 (0,21; 4,10)	-	0,78 (0,22; 3,50)	-	-	0,55 (0,24; 1,20)	0,71 (0,20; 2,30)	-	0,70 (0,13; 3,40)	-	0,82 (0,15; 5,30)	1,00 (0,32; 4,50)
0,71 (0,53; 0,95)	0,74 (0,57; 0,96)	0,85 (0,64; 1,10)	CLA3,5	1,20 (0,29; 4,70)	-	1,20 (0,27; 4,40)	-	-	0,83 (0,14; 3,40)	1,10 (0,21; 3,90)	-	1,10 (0,15; 5,20)	-	1,20 (0,20; 6,90)	1,50 (0,46; 5,20)
0,64 (0,51; 0,80)	0,67 (0,55; 0,81)	0,77 (0,61; 0,97)	0,90 (0,70; 1,20)	FING0,5Q D	-	1,00 (0,34; 2,50)	-	-	0,72 (0,17; 2,10)	0,95 (0,26; 2,20)	-	0,92 (0,16; 3,30)	-	1,10 (0,22; 4,50)	1,30 (0,63; 2,70)
0,63 (0,51; 0,78)	0,66 (0,54; 0,81)	0,76 (0,61; 0,95)	0,89 (0,69; 1,20)	0,99 (0,83; 1,20)	DAC150Q4 W	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
0,62 (0,49; 0,79)	0,65 (0,54; 0,80)	0,75 (0,59; 0,96)	0,88 (0,68; 1,10)	0,98 (0,81; 1,20)	0,99 (0,81; 1,20)	BG240BID	-	-	0,70 (0,20; 1,90)	0,92 (0,33; 1,80)	-	0,90 (0,20; 3,10)	-	1,00 (0,24; 4,30)	1,30 (0,69; 2,80)
0,47 (0,35; 0,63)	0,49 (0,38; 0,54)	0,56 (0,42; 0,76)	0,66 (0,49; 0,90)	0,73 (0,57; 0,94)	0,74 (0,57; 0,96)	0,75 (0,58; 0,97)	PIFN125Q 2W	-	-	-	-	-	-	-	-
0,46 (0,35; 0,59)	0,48 (0,38; 0,60)	0,55 (0,42; 0,72)	0,65 (0,49; 0,84)	0,72 (0,58; 0,88)	0,72 (0,58; 0,91)	0,73 (0,59; 0,91)	0,98 (0,74; 1,30)	GA40TIW	-	-	-	-	-	-	-
0,45 (0,39; 0,52)	0,47 (0,39; 0,58)	0,55 (0,47; 0,63)	0,63 (0,49; 0,83)	0,71 (0,59; 0,85)	0,72 (0,60; 0,85)	0,72 (0,59; 0,88)	0,97 (0,74; 1,30)	0,99 (0,79; 1,20)	IFNA44TI W	1,30 (0,50; 3,30)	-	1,30 (0,30; 5,10)	-	1,50 (0,33; 7,90)	1,80 (0,79; 6,20)
0,44 (0,36; 0,53)	0,46 (0,39; 0,55)	0,53 (0,44; 0,65)	0,62 (0,49; 0,79)	0,69 (0,59; 0,81)	0,70 (0,60; 0,82)	0,70 (0,60; 0,83)	0,94 (0,74; 1,20)	0,96 (0,79; 1,20)	0,97 (0,85; 1,10)	GA20QD	-	1,0 (0,32; 3,00)	-	1,20 (0,31; 5,10)	1,40 (0,79; 3,80)
0,44 (0,34; 0,56)	0,46 (0,37; 0,57)	0,53 (0,41; 0,68)	0,62 (0,47; 0,81)	0,68 (0,56; 0,84)	0,69 (0,56; 0,86)	0,70 (0,57; 0,87)	0,94 (0,71; 1,20)	0,96 (0,76; 1,20)	0,97 (0,78; 1,20)	0,99 (0,82; 1,20)	TER114QD	-	-	-	-
0,43 (0,35; 0,54)	0,45 (0,37; 0,56)	0,52 (0,41; 0,65)	0,61 (0,47; 0,79)	0,68 (0,56; 0,82)	0,68 (0,57; 0,82)	0,69 (0,57; 0,84)	0,92 (0,71; 1,20)	0,94 (0,75; 1,20)	0,95 (0,80; 1,10)	0,98 (0,87; 1,10)	0,99 (0,79; 1,20)	IFNB250E OD	-	1,20 (0,32; 5,30)	1,40 (0,47; 6,40)
0,41 (0,32; 0,53)	0,43 (0,35; 0,53)	0,50 (0,39; 0,64)	0,58 (0,45; 0,76)	0,65 (0,53; 0,80)	0,65 (0,53; 0,80)	0,66 (0,54; 0,81)	0,88 (0,67; 1,20)	0,90 (0,71; 1,10)	0,92 (0,74; 1,10)	0,94 (0,78; 1,10)	0,94 (0,79; 1,10)	0,95 (0,77; 1,20)	TER17QD	-	-
0,35 (0,29; 0,43)	0,37 (0,31; 0,45)	0,43 (0,35; 0,52)	0,50 (0,39; 0,64)	0,56 (0,48; 0,65)	0,56 (0,51; 0,62)	0,57 (0,47; 0,68)	0,76 (0,59; 0,97)	0,78 (0,63; 0,95)	0,79 (0,68; 0,90)	0,81 (0,71; 0,92)	0,81 (0,66; 0,99)	0,82 (0,70; 0,96)	0,86 (0,71; 1,0)	IFNA30QW	1,30 (0,35; 5,00)
0,30 (0,24; 0,36)	0,31 (0,27; 0,36)	0,36 (0,29; 0,44)	0,42 (0,34; 0,52)	0,47 (0,41; 0,53)	0,48 (0,41; 0,55)	0,48 (0,42; 0,55)	0,64 (0,51; 0,80)	0,65 (0,55; 0,78)	0,66 (0,57; 0,77)	0,68 (0,61; 0,76)	0,68 (0,58; 0,80)	0,69 (0,59; 0,81)	0,73 (0,62; 0,85)	0,84 (0,75; 0,95)	PLA

ARR: taxa anualizada de surtos; DAE: descontinuação por eventos adversos; Interpretação: Terapia da esquerda comparada à terapia da direita, por exemplo, ALE12 é mais eficaz que PLA com um HR de 0,30 (ICr 95% 0,25; 0,37) de ALE12 comparado a PLA para taxa anualizada de surtos; ao mesmo tempo em que é mais seguro que IFNA44TIW com um RR de 0,37 (ICr 95% 0,14; 0,90) de ALE12 comparado a IFNA44TIW para descontinuação por eventos adversos.

Tabela 6. Meta-análises em rede para desfechos DPC-12 (triângulo inferior) e DPC-24 (triângulo superior).

ALE12	1.00 (0.58; 1.80)	0.94 (0.60; 1.50)	0.87 (0.44; 1.70)	0.70 (0.38; 1.30)	0.79 (0.44; 1.40)	0.85 (0.44; 1.60)		0.38 (0.17; 0.82)	0.59 (0.44; 0.80)	0.65 (0.40; 1.10)	1.40 (0.62; 3.40)	0.55 (0.33; 0.94)	0.48 (0.28; 0.82)
0.58 (0.23; 1.40)	NAT300Q4W	0.91 (0.50; 1.70)	0.84 (0.52; 1.30)	0.68 (0.49; 0.94)	0.76 (0.49; 1.20)	0.82 (0.50; 1.40)		0.37 (0.19; 0.66)	0.57 (0.35; 0.95)	0.62 (0.41; 0.97)	1.40 (0.66; 3.00)	0.53 (0.36; 0.78)	0.46 (0.38; 0.57)
0.80 (0.40; 1.50)	1.40 (0.68; 2.80)	OCRE600Q6M	0.92 (0.45; 1.90)	0.75 (0.40; 1.40)	0.83 (0.45; 1.50)	0.90 (0.46; 1.80)		0.40 (0.18; 0.88)	0.63 (0.45; 0.88)	0.68 (0.41; 1.10)	1.50 (0.65; 3.60)	0.59 (0.33; 1.00)	0.51 (0.28; 0.89)
0.47 (0.19; 1.20)	0.82 (0.54; 1.30)	0.59 (0.29; 1.20)	CLA3.5	0.81 (0.49; 1.30)	0.91 (0.51; 1.60)	0.98 (0.53; 1.80)		0.44 (0.21; 0.88)	0.69 (0.37; 1.30)	0.75 (0.42; 1.30)	1.60 (0.72; 4.00)	0.64 (0.37; 1.10)	0.55 (0.36; 0.84)
0.42 (0.18; 0.96)	0.73 (0.52; 1.00)	0.52 (0.28; 1.00)	0.88 (0.60; 1.30)	FING0.5QD	1.10 (0.70; 1.80)	1.20 (0.72; 2.10)		0.54 (0.28; 0.99)	0.85 (0.50; 1.40)	0.92 (0.59; 1.50)	2.00 (0.96; 4.60)	0.78 (0.52; 1.20)	0.68 (0.53; 0.87)
0.57 (0.26; 1.20)	0.99 (0.59; 1.70)	0.71 (0.41; 1.20)	1.20 (0.69; 2.10)	1.40 (0.89; 2.10)	DAC150Q4W	1.10 (0.61; 2.00)		0.48 (0.23; 0.95)	0.76 (0.46; 1.30)	0.82 (0.50; 1.40)	1.80 (0.93; 3.80)	0.70 (0.56; 0.89)	0.61 (0.41; 0.91)
0.52 (0.21; 1.20)	0.90 (0.62; 1.30)	0.65 (0.32; 1.30)	1.10 (0.73; 1.60)	1.20 (0.90; 1.70)	0.91 (0.55; 1.50)	BG240BID		0.45 (0.21; 0.91)	0.70 (0.39; 1.20)	0.76 (0.46; 1.20)	1.70 (0.72; 4.00)	0.65 (0.37; 1.10)	0.56 (0.35; 0.88)
0.52 (0.20; 1.30)	0.90 (0.53; 1.50)	0.65 (0.29; 1.40)	1.10 (0.63; 1.90)	1.20 (0.76; 2.00)	0.91 (0.49; 1.70)	1.00 (0.61; 1.70)	PIFN125Q2W	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-	GA40TIW	1.60 (0.76; 3.30)	1.70 (0.87; 3.40)	3.80 (1.50; 9.90)	1.50 (0.78; 2.90)	1.30 (0.73; 2.30)
0.51 (0.27; 0.92)	0.89 (0.46; 1.70)	0.64 (0.48; 0.85)	1.10 (0.55; 2.10)	1.20 (0.69; 2.20)	0.90 (0.56; 1.40)	0.99 (0.53; 1.90)	0.99 (0.47; 2.10)	-	IFNA44TIW	1.10 (0.74; 1.60)	2.40 (1.10; 5.40)	0.93 (0.60; 1.40)	0.80 (0.51; 1.30)
0.39 (0.16; 0.93)	0.67 (0.45; 0.99)	0.48 (0.24; 0.99)	0.81 (0.53; 1.20)	0.92 (0.65; 1.30)	0.68 (0.40; 1.10)	0.74 (0.54; 1.00)	0.74 (0.43; 1.20)	-	0.75 (0.39; 1.40)	GA20QD	2.20 (1.00; 5.00)	0.85 (0.55; 1.30)	0.74 (0.50; 1.10)
0.37 (0.15; 0.92)	0.64 (0.40; 1.00)	0.46 (0.22; 0.98)	0.78 (0.47; 1.30)	0.88 (0.58; 1.30)	0.65 (0.36; 1.10)	0.72 (0.48; 1.10)	0.71 (0.40; 1.30)	-	0.72 (0.36; 1.40)	0.96 (0.75; 1.20)	IFNB250EOD	0.39 (0.19; 0.73)	0.33 (0.16; 0.68)
0.43 (0.21; 0.89)	0.75 (0.45; 1.30)	0.54 (0.33; 0.90)	0.91 (0.53; 1.60)	1.00 (0.68; 1.60)	0.76 (0.62; 0.94)	0.84 (0.52; 1.40)	0.84 (0.45; 1.50)	-	0.85 (0.56; 1.30)	1.10 (0.68; 1.90)	1.20 (0.67; 2.10)	IFNA30QW	0.86 (0.63; 1.20)
0.31 (0.13; 0.72)	0.55 (0.41; 0.72)	0.39 (0.20; 0.75)	0.66 (0.48; 0.91)	0.75 (0.61; 0.91)	0.55 (0.36; 0.85)	0.61 (0.48; 0.77)	0.61 (0.38; 0.94)	-	0.62 (0.34; 1.10)	0.82 (0.62; 1.10)	0.85 (0.59; 1.20)	0.73 (0.47; 1.10)	PLA

DPC-12/24: disability progression confirmed at 12 and 24 weeks; Interpretation: left therapy compared to right therapy, for example, ALE12 is more effective than PLA with an HR of 0.32 (95% CrI: 0.13; 0.73) (DPC-12, bottom) and HR of 0.48 (95% CrI: 0.28; 0.82) (DPC-24, upper). ALE12: alemtuzumab, 12 mg/ day per 5 days (1st course) and per 3 days (2nd course), with 1-year interval between each course; OCRE600Q6M: ocrelizumab 600 mg every 6-months; NAT300Q4W: natalizumab, 300 mg, every 4 weeks; DAC150Q4W: daclizumab, 150 mg, every 4 weeks; CLA3.5: cladribine, cumulative dose 3.5 mg/kg; BG240BID: dimethyl fumarate, 240 mg, twice a day; FING0.5QD: fingolimod, 0.5 mg per day; PIFN125Q2W: peginterferon, 125 µg, every 2-week; GA40TIW: glatiramer acetate, 40 mg three times a week; GA20QD: glatiramer acetate, 20 mg per day; IFNA44TIW: interferon 1a beta 44 µg three times a week; IFNB250EOD: interferon 1b beta, 250 µg, every other day; IFNA30QW: interferon 1a beta, 30 µg every week; PLA: placebo.

Não foram identificadas inconsistências entre as meta-análises diretas e indiretas (Apêndice IX) pelo método de *node-splitting* Bayesiano.

Para as NMA, consideramos a exclusão de estudos com alto risco de viés segundo RoB 2.0, exclusão de estudos com suspeita de prejudicar a transitividade devido a diferenças importantes da idade, EDSS, duração da doença, início dos sintomas e experiência prévia com a medicação e inclusão de estudos e terapias não aprovadas. Para todos os desfechos avaliados, não foram identificadas diferenças expressivas dos resultados, exceto para DPC-24, em que a adição de terapias não aprovadas representou perda de significância estatística para alguns pares (Apêndice X).

A Tabela 7 apresenta os resultados da avaliação GRADE para os resultados da ARR e descontinuação por eventos adversos, com as terapias listadas por ordem SUCRA. Para a ARR, as terapias mais eficazes em comparação com o IFNA44TIW apresentaram evidências de alta confiança, enquanto na comparação com as terapias menos eficazes, a confiança variou de baixa a moderada devido à imprecisão e presença de viés metodológico. Para o desfecho de descontinuação por eventos adversos, a maioria das comparações apresentou confiança alta ou moderada, sendo esta rebaixada pela presença de viés metodológico. Nenhuma das comparações em nenhum dos resultados foi afetada pela intransitividade.

Tabela 7. GRADE para taxa anualizada de surtos e descontinuação por eventos adversos.

Patient: patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS);**Intervention:** immunomodulators or immunosuppressants used for RRMS;**Comparison:** interferon beta-1a, 44 µg three-times weekly (IFNA44TIW).

Illustrative comparative risks				
Intervention	Assumed risk with IFNA44TIW	Corresponding risk with intervention (CrI95%)	Relative effect (CrI95%)	Confidence in the evidence (GRADE)
ANNUALISED RELAPSE RATE				
ALE12	35 per 100	16 per 100 (14 to 18)	0.45 (0.40; 0.52)	⊕⊕⊕⊕ High
NAT300Q4W	35 per 100	16 per 100 (13 to 21)	0.46 (0.38; 0.60)	⊕⊕⊕⊕ High
OCRE600Q6M	35 per 100	19 per 100 (17 to 22)	0.55 (0.47; 0.63)	⊕⊕⊕⊕ High
CLA3.5	35 per 100	22 per 100 (17 to 28)	0.62 (0.49; 0.79)	⊕⊕⊕⊕ High
FING0.5QD	35 per 100	24 per 100 (20 to 29)	0.68 (0.57; 0.82)	⊕⊕⊕⊕ High
DAC150Q4W	35 per 100	24 per 100 (21 to 28)	0.69 (0.59; 0.81)	⊕⊕⊕⊕ High
BG240BID	35 per 100	24 per 100 (20 to 30)	0.70 (0.58; 0.85)	⊕⊕⊕⊕ High
PIFN125Q2W	35 per 100	33 per 100 (25 to 42)	0.94 (0.72; 1.20)	⊕⊕⊕○ ¹ Moderate
GA40TIW	35 per 100	35 per 100 (31 to 39)	1.00 (0.88; 1.10)	⊕⊕⊕○ ¹ Moderate
GA20QD	35 per 100	35 per 100 (32 to 40)	1.00 (0.91; 1.14)	⊕⊕○○ ^{1,2} Low
TERI14QD	35 per 100	36 per 100 (29 to 43)	1.03 (0.83; 1.23)	⊕⊕⊕○ ¹ Moderate
IFNB250EOD	35 per 100	36 per 100 (29 to 43)	1.03 (0.83; 1.22)	⊕⊕○○ ^{1,2} Low
TERI7QD	35 per 100	37 per 100 (32 to 46)	1.06 (0.91; 1.30)	⊕⊕⊕○ ¹ Moderate
IFNA30QW	35 per 100	43 per 100 (38 to 49)	1.23 (1.08; 1.41)	⊕⊕○○ ^{1,2,3} Low
Intervention	Illustrative comparative risks			

	Assumed risk with IFNA44TIW	Corresponding risk with intervention (CrI95%)	Relative effect (CrI95%)	Confidence in the evidence (GRADE)
DISCONTINUATION DUE TO ADVERSE EVENTS				
ALE12	11 per 100	4 per 100 (2 to 9)	0.37 (0.17; 0.81)	⊕⊕⊕⊕ High
OCRE600Q6M	11 per 100	6 per 100 (3 to 12)	0.54 (0.27; 1.10)	⊕⊕⊕⊕ High
IFNA30QW	11 per 100	8 per 100 (2 to 22)	0.71 (0.19; 2.04)	⊕⊕⊕○ ² Moderate
BG240BID	11 per 100	8 per 100 (2 to 20)	0.72 (0.22; 1.80)	⊕⊕⊕⊕ High
FING0.5QD	11 per 100	8 per 100 (2 to 22)	0.75 (0.20; 2.00)	⊕⊕⊕⊕ High
GA20QD	11 per 100	9 per 100 (4 to 20)	0.77 (0.33; 1.79)	⊕⊕⊕○ ² Moderate
IFNB250EOD	11 per 100	9 per 100 (2 to 32)	0.77 (0.22; 2.86)	⊕⊕⊕○ ² Moderate
NAT300Q4W	11 per 100	9 per 100 (2 to 29)	0.80 (0.18; 2.60)	⊕⊕⊕⊕ High
CLA3.5	11 per 100	9 per 100 (2 to 35)	0.85 (0.17; 3.20)	⊕⊕⊕⊕ High

ALE12: alemtuzumab, 12 mg daily per 5 days and, 12 months later, 12 mg daily per 3 days; OCRE600Q6M: ocrelizumab 600 mg every 6-months; NAT300Q4W: natalizumab, 300 mg, monthly; DAC150Q4W: daclizumab, 150 mg, monthly; CLA3.5: cladribine, cumulative dose 3.5 mg/kg; BG240BID: dimethyl fumarate, 240 mg, twice daily; FING0.5QD: fingolimod, 0.5 mg daily; PIFN125Q2W: peginterferon, 125 µg, every 2-week; GA40TIW: glatiramer acetate, 40 mg three-times weekly; GA20QD: glatiramer acetate, 20 mg daily; IFNA44TIW: interferon 1a beta 44 µg three-times weekly; IFNB250EOD: interferon 1b beta, 250 µg, every other day; TERI14QD: teriflunomide 14 mg daily; TERI7QD: teriflunomide 7 mg daily; IFNA30QW: interferon 1a beta, 30 µg weekly.

1: Imprecisão (i.e. a terapia pode tanto beneficiar o paciente, quanto prejudicar em relação ao comaprador); 2: viés metodológico (neste caso pela falta de cegamento dos avaliadores poder enviesar a análise); 3: viés metodológico (neste caso pela evidência de seleção do resultado reportado).

2.1.3. Discussão

Em nosso estudo, comparamos a eficácia e a segurança dos TMD por meio de uma revisão sistemática, incluindo 40 estudos (29.150 participantes), com 33 estudos

(26.133 participantes) incluídos na análise do caso-base. NMA anteriores de TMD para EMRR, publicadas por Tramacere et al. ⁴⁶, Fogarty et al. ⁵⁹, Siddiqui et al. ⁷⁶, e Hamidi et al. ⁷⁷ incluíram, respectivamente, 39, 28, 44 e 49 estudos. Entretanto, nossa rede apresenta critérios de inclusão mais rigorosos, considerando apenas pacientes com EMRR e não EMSP ⁴⁶. Também incluímos as três novas terapias (CLA3.5, DAC150Q4W e OCRE600Q6M) não consideradas em Tramacere *et al.*, Fogarty *et al.* ou Hamidi *et al.*

O desfecho ARR foi o mais reportado pelos estudos, seguido por descontinuação por eventos adversos. Ainda que DPC tenha sido reportado pela maioria dos estudos, a síntese de cada um nesta revisão apresentou limitações devido às diferenças de mensuração dos desfechos: alguns estudos reportaram DPC ou DIC em 12 semanas, outros em 24 semanas. O desfecho mudança na qualidade de vida foi pobremente reportado, em alguns casos sendo reportado de forma incompleta (sem estatística de distribuição) e mensurado por diferentes ferramentas. No entanto, a qualidade de vida e outros desfechos reportados pelo paciente são especialmente relevantes no contexto da EMRR, tendo-se em vista que a doença é uma condição incapacitante ao longo dos anos. Assim, tão importante quanto evitar um surto e reduzir sua intensidade, é que este benefício esteja acompanhado de benefícios físicos e mentais na percepção do paciente. Essa heterogeneidade na mensuração e reporte dos desfechos pode ser explicada pela ausência de um *core outcome set* para EMRR em adultos, o que seria relevante para nortear futuros estudos, contribuindo para a consistência e relevância de novos achados.

ARR foi o desfecho que apresentou a melhor robustez. A maior precisão para esse desfecho é provavelmente porque é o desfecho primário na maioria dos estudos, sendo utilizado na definição do tamanho da amostra. ALE12, NAT300Q4W e OCRE600Q6M foram os tratamentos mais eficazes contra placebo e comparadores ativos, com mais de 80% de probabilidade de ser a melhor escolha (SUCRA). Não foram identificadas diferenças significativas em termos de eficácia entre eles; no entanto, existem diferenças nos custos e no esquema de administração. O NAT300Q4W é administrado mensalmente, o OCRE600Q6M é administrado a cada seis meses e o ALE12 em dois cursos (cinco dias no primeiro ano e três dias no segundo ano). Apesar do potencial benefício da administração de ALE12, existem poucas evidências de eficácia a longo prazo ⁷⁸. Os estudos de custo-utilidade comparando TMD identificaram ALE12 como mais eficaz e menos oneroso que as

alternativas de tratamento, seguido por NAT300Q4W ⁷⁷. Não foram encontrados estudos farmacoeconômicos que avaliaram o OCRE600Q6M com ALE12 ou NAT300Q4W, mas a comparação com o IFNA44TIW mostra OCRE600Q6M como a terapia mais eficiente ⁷⁹. Ao contrário de Siddiqui *et al.* ⁷⁶ também identificamos que CLA3.5, DAC150Q4W, BG240BID e FING0.5QD apresentam um perfil de eficácia intermediário para ARR, abaixo de ALE12 e NAT300Q4W. O motivo potencial dessa discrepância entre as metanálises pode ser os diferentes critérios de inclusão para pacientes.

Resultados muito semelhantes foram obtidos para DPC12 e 24. É importante notar que o estudo INCOMIN ⁸⁰ foi relatado como um *outlier* para esses desfechos e pode ter superestimado a eficácia do IFNB250EOD ^{81,82}. A influência deste estudo na rede ARR não foi relevante devido ao maior número de estudos incluídos. As análises de sensibilidade tiveram um impacto maior nos resultados secundários e terciários, mas não para ARR. Isso sugere que resultados com menor poder estatístico são mais sensíveis à inclusão ou exclusão de estudos.

Avaliamos a segurança, considerando apenas DAE96, por dois motivos. Não foi possível construir uma rede de 48 semanas, mas principalmente o motivo é que o ALE12 e CLA3.5 são administrados em um curso por ano, o que poderia superestimar sua segurança em períodos mais curtos que dois anos. Para esse desfecho, enquanto em estudos individuais e meta-análises diretas algumas terapias demonstram superioridade em relação ao IFNA44TIW e ao placebo, em nossa rede não identificamos diferenças na maioria das comparações. A única diferença estatística encontrada foi entre a ALE12 e a IFNA44TIW, favorecendo a primeira, provavelmente devido à diferença de esquemas de administração (um curso por ano e três vezes por semana, respectivamente).

Apesar dos amplos intervalos de credibilidade, a análise SUCRA sugere que ALE12 e OCRE600Q6M são as terapias mais seguras. É importante observar que o DAE geralmente está associado a eventos adversos graves, e a classificação obtida pode não corresponder à frequência de outros eventos adversos ⁸². Essa análise demonstra o quão ruim pode ser considerar apenas o DAE como um desfecho relevante de segurança, levando os profissionais de saúde a tomar decisões erradas, especialmente em relação a novas terapias. Ao contrário da análise do DAE, a prática clínica demonstra que a maioria dessas terapias está associada a altas taxas de eventos adversos, e muitos eventos adversos a longo prazo são identificados após o

final do tratamento (por exemplo, colecistite acalculosa aguda, distúrbios da tireóide, trombocitopenia imune com ALE) ^{48,83} ou mesmo após o término dos estudos (por exemplo, câncer, infecções graves e mortes por OCRE ou leucoencefalopatia multifocal progressiva, insuficiência hepática grave e casos de linfoma com nat) ^{51,84}. Além disso, o caso do DAC ilustra essa preocupação: embora a ausência de DAE em 96 semanas ou diferenças com interferon no relato de eventos adversos graves nos ensaios DECIDE e SELECT, recentemente o fabricante anunciou a retirada voluntária em todo o mundo das autorizações de mercado para Zinbryta® para EMRR devido à identificação de casos de encefalite inflamatória e meningoencefalite ⁵². Portanto, além da necessidade de considerar a frequência de eventos adversos, é obrigatório considerar os resultados da extensão do estudo e os dados de evidências do mundo real com confiança suficiente nas evidências, a fim de concluir sobre o perfil de segurança das TMD.

Selecionamos o INFA44TIW como o comparador de nossas análises de confiança nas evidências, em vez de placebo como Tramacere *et al.* devido aos efeitos da imprecisão. A seleção de um comparador de alta eficácia, como o NAT300Q4W, rebaixaria a qualidade da evidência para cada comparação, enquanto a seleção de um comparador de baixa eficácia, como o IFNA30QW ou o placebo, aumentaria excessivamente a qualidade da evidência. Comparadores de alta eficácia apresentam a mais alta qualidade de evidência, enquanto comparadores de média e baixa eficácia apresentam qualidade moderada e baixa. As evidências obtidas para segurança foram principalmente de alta qualidade. Nenhuma das comparações foi rebaixada devido a heterogeneidade, viés de publicação ou intransitividade. No entanto, a baixa heterogeneidade pode ser causada pelo pequeno número de estudos em cada meta-análise pareada. Nossas análises de sensibilidade não demonstraram problemas associados à transitividade.

Importante destacar que uma análise pormenorizada do potencial impacto do financiamento dos estudos por instituições com fins lucrativos não foi possível uma vez que quase a totalidade dos estudos possui esse tipo de financiamento.

Como resultado de nossa análise, especialmente da avaliação da eficácia, sugerimos uma classificação de três categorias para a EMRR, em vez das duas categorias recomendadas pelo ABN ⁴⁵. Identificamos três grupos de eficácia: alta eficácia (ALE12, NAT300Q4W e OCRE600Q6M), eficácia intermediária (ou seja,

CLA3.5, FING0.5QD e BG240BID) e baixa eficácia (ou seja, PIFN125Q2W, GA40TIW, IFNA44TIW, GA20QD e TERI14QD).

Essa reclassificação teria um impacto na seleção de terapias de primeira linha para pacientes com condições mais agressivas (altamente ativas ou graves em rápida evolução). Embora sem evidências suficientes, parece que as terapias de eficácia alta e intermediária poderiam ser a escolha de primeira linha para pacientes com condições mais agressivas (i.e. alta atividade da doença). Isso pode representar uma diferença significativa especialmente para FING0.5QD e BG240BID, atualmente na categoria 1 nas diretrizes do ABN ⁴⁵, e também para o CLA3.5, não incluído nas diretrizes. Embora as diretrizes do ABN não diferenciem interferons e teriflunomida, nossa rede identificou TERI7QD e IFNA30QW como as piores opções para ARR, o que sugere necessidade de removê-los da diretriz. Considerando o seu perfil de eficácia, o DAC150Q4W poderia ser proposto como eficácia intermediária; no entanto, em 2018, o fabricante anunciou a retirada voluntária em todo o mundo de autorizações de mercado para Zinbryta® para EMRR devido à identificação de casos de encefalite inflamatória e meningoencefalite ⁵². Importante destacar que os estudos de DAC150Q4W não reportaram descontinuação por eventos adversos em 2 anos, de forma que não pode ser incluído na análise desse desfecho na presente revisão.

Limitações

Como em qualquer pesquisa sistemática, existia a chance de perder qualquer estudo. No entanto, a literatura cinzenta e as pesquisas manuais não encontraram estudos adicionais, reforçando a qualidade de nossa pesquisa. Embora tenhamos aplicado critérios rigorosos de seleção para EMRR, encontramos reportes ruins de dados brutos em análises de subgrupos de estudos primários, o que nos impediu de realizar meta-análises de subgrupos (p.ex., idade, EDSS, duração da doença, atividade da doença). A rápida evolução dos critérios de diagnóstico pode produzir diferenças na avaliação da eficácia, e não pudemos fazer análises de sensibilidade, porque a maioria dos TMD foi avaliada por critérios únicos.

2.1.4. Conclusões

Apesar de existirem múltiplas terapias avaliadas para EMRR, existem poucos ECR para cada comparação. Além do reduzido número de estudos publicados por comparação, a maioria apresenta reduzido poder estatístico para outros desfechos clínicos de eficácia e segurança, incluem perfis heterogêneos de participantes (diferentes formas de EM, *naïves* e com tratamento prévio) e comparam terapias de segunda ou terceira linha com terapias de primeira linha ou placebo, de forma que expõem pacientes já com tratamento prévio do grupo controle a terapias de primeira linha, o que pode superestimar a eficácia da tecnologia em teste.

2.2. EFICÁCIA E DESCONTINUAÇÃO POR EVENTOS ADVERSOS EM TERAPIAS MODIFICADORAS DA DOENÇA LICENCIADAS E NÃO LICENCIADAS PARA ESCLEROSE MÚLTIPLA RECIDIVANTE-REMITENTE EM ESTUDOS DE MÉDIO PRAZO – REVISÃO SISTEMÁTICA 2

2.2.1. Métodos

Detalhes da presente revisão sistemática foram registrados na base de dados PROSPERO (sem número até fechamento dessa tese). Para elaboração desse relato, foram consideradas as recomendações da Colaboração Cochrane ³⁸ e Declaração PRISMA NMA ⁶³.

2.2.1.1. Estratégia de pesquisa e critérios de seleção

Para aumentar a consistência e transparência da presente revisão, estruturamos a pergunta da pesquisa seguindo o seguinte acrônimo PICOS (Tabela 8).

Tabela 8. Critérios de inclusão e exclusão.

	Critérios de inclusão	Critérios de exclusão
P	Participantes com 18 anos de idade ou mais com diagnóstico de EMR, considerando critérios McDonald ⁷⁻⁹ ou Poser ¹⁰ , independente do sexo, grau de incapacidade ou duração da doença.	Ensaio que misturam EMR com EMPP ou CIS
I	As TMD licenciadas - Acetato de glatirâmer, SC (GA20QD, GA40TIW); - Alemtuzumabe, IV (ALE12); - Cladribina, VO ou SC (CLA3.5); - Fingolimode, VO (FING0.5QD); - Fumarato de dimetila, VO (BG240BID); - Betainterferona 1a, SC (Rebif®) (IFNA44TIW); - Betainterferona 1a, IM (Avonex®) (IFNA30QW); - Betainterferona 1b, SC (Betaferon®/ Betaseron®/ Extavia®) (IFNB250EOD); - Betapeginterferona 1a, SC (PIFN125Q2W); - Natalizumabe, IV (NAT300Q4W); - Ocrelizumabe, IV (OCRE600Q6M); - Siponimode 2 mg por dia (SIP2), PO; - Teriflunomida, VO (TERI14QD e TERI7QD). TMD não licenciada: - Abatacepte 500, 750 ou 1000 mg a cada 4 semanas (ABA), IV; - Amiselimode 0,1, 0,2 ou 0,4 mg por dia (AMI0.1, AMI0.2, AMI0.4), PO;	Combinações de TMD; Braços com medicamento licenciado e dose não licenciada

Atacicepte 25, 75 ou 150 mg por semana (ATA25, ATA75 e ATA150), SC;
 ATX-MS-1467;
 EK-12;
 Evobrutinibe 25 mg ou 75 mg por dia ou 75 mg duas vezes ao dia (EVO25, EVO75QD e EVO75BID), PO;
 Flupirtina;
 GNbAC1;
 GSK239512;
 lanalumabe;
 INT131;
 NT-KO-003;
 Ofatumumabe;
 Opicinumabe 3, 10, 30 ou 100 mg / kg uma vez a cada 4 semanas (OPI3, OPI10, OPI30 e OPI100), IV;
 Ozanimode 0,5 mg ou 1,0 mg por dia (OZA0,5 e OZA1), PO;
 Pixantrona;
 Plovamer;
 Ponesimode 10, 20 ou 40 mg por dia (PON10, PON20 e PON40), PO;
 RNS60;
 Secukinumabe;
 TMP001;
 Ublituximabe;
 Vatelizumabe.

C Placebo, não tratamento e terapias ativas citadas em intervenção

O - Taxa anual de surtos;
 - Progressão da incapacidade sustentada por 12 e 24 semanas;
 - Descontinuação devido a eventos adversos.

S ECR, de fase II ou posterior (incluindo análise post-hoc)

Equivalência, troca, estudo de curto (<3 meses) e longo prazo (> 36 meses)

Pesquisas eletrônicas foram realizadas nas bases de dados Medline (via PubMed) e Scopus sem limite de tempo ou restrição de idioma (atualizado em outubro de 2019). Os bancos de dados de registro de ECR (*ClinicalTrials.gov*) e as listas de referência de revisões e estudos incluídos também foram pesquisados. Estratégias completas de pesquisa são fornecidas no Apêndice XXII.

Dois pesquisadores selecionaram independentemente os títulos e resumos dos estudos recuperados para identificar registros irrelevantes. Numa segunda etapa, os artigos em texto completo também foram avaliados de forma independente por dois pesquisadores, de acordo com os critérios definidos de inclusão e exclusão. Na ausência de consenso, os pontos de discordância foram resolvidos pela opinião de um terceiro pesquisador.

2.2.1.2. Extração e análise de dados

Os seguintes dados foram extraídos independentemente por dois pesquisadores: (i) características de baseline e do estudo (nome dos autores, ano de publicação, país, tamanho da amostra, sexo e idade dos pacientes, duração da doença, início da sintomatologia e acompanhamento, TMD avaliadas), (ii) aspectos metodológicos (p.ex., desenho do estudo); (iii) resultados clínicos na população total incluída (ARR, DPC 12, DPC24 e DAE96); e ARR na população com doença em alta atividade, independente da definição. Para análise de ARR segundo subgrupo foram extraídas as definições dos subgrupos com relação ao número de surtos, temporalidade (p. ex. último ano, 2 ou 3 anos), lesões e tratamento prévio. Nenhuma informação não reportada foi solicitada aos autores dos estudos.

A avaliação crítica do risco de viés dos estudos incluídos foi realizada por dois revisores independentes, usando a RoB 2.0 ⁸⁵. Na ausência de consenso, os pontos de discordância foram resolvidos pela opinião de um terceiro pesquisador.

As análises estatísticas foram realizadas com o software R v. 3.4.1 / R studio 1.0.153 ⁶⁵, pacotes READR ⁶⁶, META ⁶⁷, METAFOR ⁶⁸, GeMTC ⁶⁹, RJAGS ⁷⁰ e CODA ⁷¹. As análises de transitividade foram realizadas comparando população, intervenções e definições de controle e resultado entre os estudos incluídos nas meta-análises. A transitividade foi assumida por pequenas diferenças nos tempos de acompanhamento, e 48 ou 52 semanas foram consideradas como correspondendo a um ano de acompanhamento; 96 a 108 semanas foram consideradas como correspondendo a dois anos de acompanhamento. As medidas de tamanho de efeito foram definidas para cada resultado da seguinte forma: taxa de risco para os resultados ARR, DPC12 e DPC24; e risco relativo para DAE.

NMA, usando uma estrutura bayesiana para cada resultado com base no método de simulação Markov Chain Monte Carlo, foram realizadas. Dados de entrada no nível do braço foram utilizados. Para a inclusão de estudos com múltiplos braços, foram consideradas correlações para a probabilidade entre os braços. Um parâmetro comum de heterogeneidade foi assumido para todas as comparações ⁸⁶. Optamos por uma análise conservadora de prioris não informativos ⁸⁷. As medidas de tamanho de efeito foram expressas com um intervalo de credibilidade de 95% (CrI). Os modelos de efeito fixo e aleatório foram testados e o com o menor critério de informação de

desvio (DIC) foi selecionado. A convergência foi alcançada com base na inspeção visual das parcelas de Brooks-Gelman-Rubin e no fator de redução de escala potencial - PSRF ($1 < \text{PSRF} \leq 1,05$).

Para estimar a robustez da rede, a inconsistência, definida como a diferença entre as evidências diretas e indiretas reunidas para uma comparação, foi avaliada usando a análise de *node-splitting*. As análises de sensibilidade com a remoção ou inclusão hipotética dos estudos foram realizadas quando foram identificadas discrepâncias nas redes de meta-análises: (I) primeiro cenário: análises originais; (II) segundo cenário: retirada de estudos com alto risco de viés.

Os gráficos de rede são representados seguidos pela descrição. Esta descrição é útil para permitir uma análise gráfica mais aprofundada. Os parâmetros avaliados foram: a) número de estudos e pacientes para cada comparação; b) número de nós (número total de comparadores); c) número de arestas (número total de comparações diretas); d) densidade, que mostra a intensidade da conexão do gráfico, e é calculada como o número de conexões dividido pelo número de conexões possíveis (valores próximos a 1 representam um gráfico denso e próximos a 0 representam um gráfico esparso); e) espessura mediana, que é o número mediano de estudos por aresta; f) porcentagem de comparadores comuns, quanto maior a porcentagem de comparadores comuns, mais conectada é a rede; e g) porcentagem de arestas fortes, ou seja, porcentagem de arestas com mais de um estudo, quanto maior o número, mais robusta a evidência ⁸⁸.

2.2.2. Resultados

2.2.2.1 EMRR população geral

Nossa revisão sistemática identificou 3.454 registros após a remoção de duplicatas e um estudo por busca manual; 2.931 foram considerados irrelevantes durante a triagem e 459 foram excluídos na avaliação de texto completo (Figura 8, Apêndices XIII e XIX). Todos os estudos selecionados foram obtidos. Os 65 registros restantes representam 42 ECRs (25.028 pacientes) incluídos na revisão sistemática e nas meta-análises. Os artigos incluídos foram publicados entre 1995 e 2019, com

mediana em 2012. A maioria dos estudos era multicêntrica, realizada em mais de um país (n = 33). Seis estudos incluíram apenas participantes sem tratamento, e dois estudos avaliaram apenas pacientes com tratamento prévio. Ao todo, foram identificadas 33 terapias alternativas, sendo 25 avaliando o tratamento ativo contra placebo, 17 ensaios clínicos comparando terapias ativas (ensaios *head-to-head*) e 2 comparando apenas doses diferentes de TMD (sem placebo ou TMD diferente). A maioria dos estudos teve um acompanhamento de 24 meses (mediana 24; intervalo interquartil: 12–24). Nenhum estudo avaliando ATX-MS-1467, EK-12, flupirtina, GNBAC1, GSK239512, ionalumabe, INT131, NT-KO-003, ofatumumabe, pixantrona, plovâmero, RNS60, secucinumabe, TMP001, ublituximabe ou vatelizumabe pôde ser incluído. As principais características dos estudos incluídos são apresentadas na Tabela 9 (As características suplementares são apresentadas no Apêndice XIV).

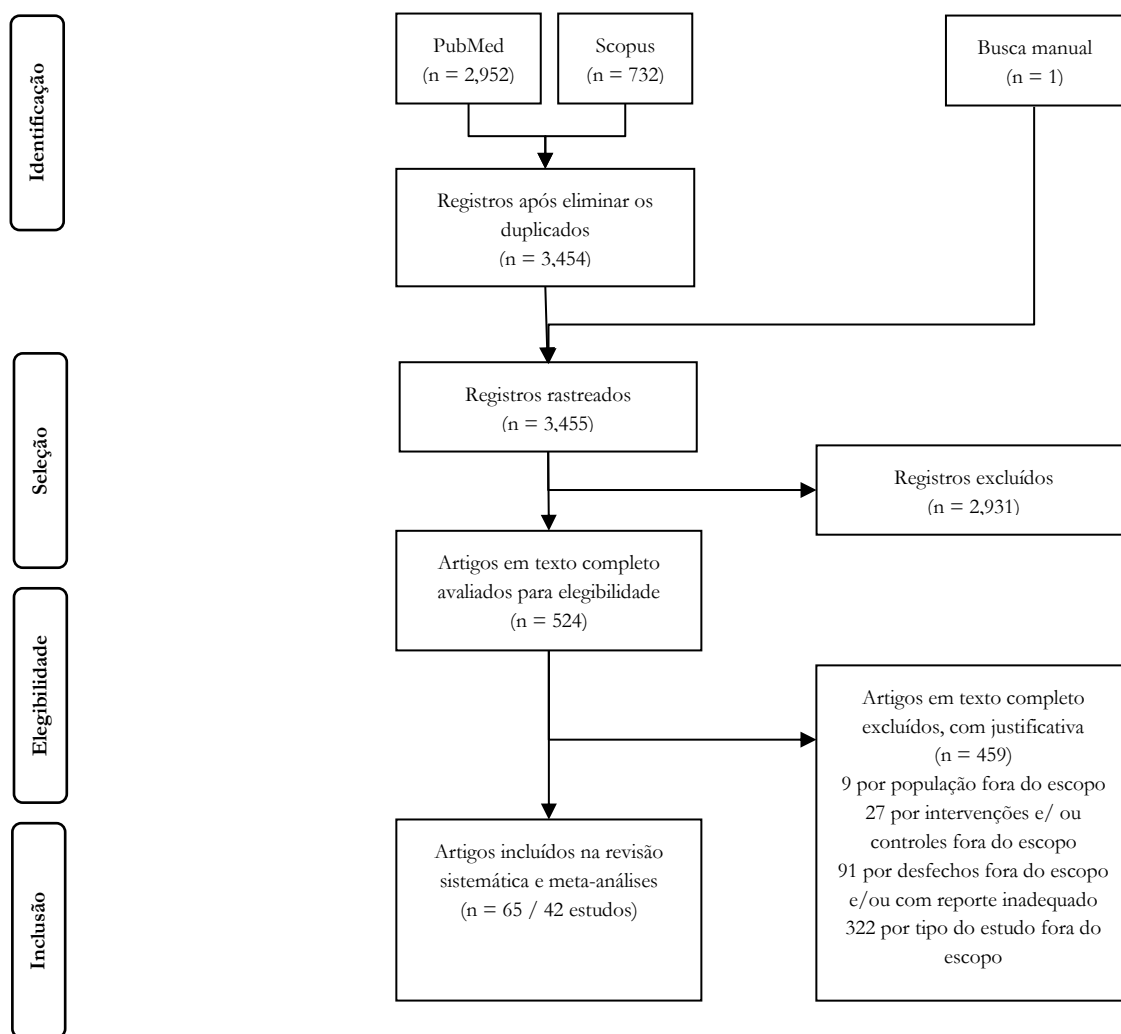


Figura 8. Processo de seleção dos estudos incluídos na revisão 2 (adaptado do PRISMA).

Tabela 9. Características dos estudos incluídos na revisão sistemática 2.

Study	Year	Follow-up, months	Evaluated alternatives	# Participants (# Women)	Age, mean in years (SD)	Baseline EDSS, mean (SD)	Disease duration, mean in years (SD)	Symptom onset, mean in years (SD)	Previous DMT
ACCLAIM	2016	16	ABA PLA	42 (30) 20 (18)	40.4 (9.8) 42.9 (11.2)	1.9 (1.3) 2.4 (1.2)	5.9 (7.4) 6.9 (6.7)	NR	NR
ADVANCE	2014	24	PIFN125Q2W PLA	512 (361) 500 (358)	36.9 (9.8) 36.3 (9.7)	2.5 (1.3) 2.4 (1.2)	4.0 (5.1) 3.5 (4.6)	6.9 (6.6) 6.3 (6.3)	17%
AFFIRM	2006	24	NAT300Q4W PLA	627 (449) 315 (211)	35.6 (8.5) 36.7 (7.8)	2.3 (1.2) 2.3 (1.2)	5.0 (0.0; 34.0) ‡ 6.0 (0.0; 33.0) ‡	NR	NR
APEX	2019	18	PLA BG240BID	113 (84) 111 (78)	36.0 (7.5) 37.3 (8.3)	1.9 (1.3) 2.2 (1.3)	NR	NR	57% 57%
ATAMS	2014	15	ATA100 ATA25 ATA75 PLA	65 (46) 63 (34) 64 (44) 63 (45)	37.5 (10.5) 37.5 (8.5) 38.0 (10.1) 37.7 (10.5)	2.5 (1.3) 2.8 (1.3) 2.6 (1.3) 2.5 (1.2)	NR	7 (6.8) 8.8 (7.2) 8.1 (7.3) 7.7 (7.6)	23% 17% 20% 21%
BEYOND	2009	24	IFNB250EOD GA20QD	897 (627) 448 (306)	35.8 (28.0; 43.0) † 35.2 (27.0; 43.0) †	2.4 (1.5; 3.0) † 2.3 (1.5; 3.0) †	5.4 (3.0) 5.1 (3.0)	NR	Naive
BOLD	2016	6	SIP2 PLA	29 (18) 62 (45)	35.1 (9.2) 35.4 (8.6)	2.2 (1.3) 2.3 (1.1)	NR NR	NR 8.0 (6.6)	100% NR
Calabrese, 2012	2012	24	IFNA44TIW IFNA30QW GA20QD	46 (32) 47 (32) 48 (35)	35.9 (9.1) 34.8 (9.6) 38.9 (10.2)	1.9 (1.0) 1.9 (0.8) 2.1 (1.1)	5.7 (4.9) 5.3 (5.1) 5.5 (6.1)	NR	Naive
CAMMS223	2008	36	IFNA44TIW ALE12	111 (71) 112 (72)	32.8 (8.8) 31.9 (8.0)	1.9 (0.8) 1.9 (0.7)	NR NR	1.4 (0.2; 6.3) ‡ 1.3 (0.1; 3.5) ‡	Naive
CARE-MS I	2012	24	IFNA44TIW ALE12	187 (122) 376 (243)	33.2 (8.5) 33.0 (8.0)	2.0 (0.8) 2.0 (0.8)	NR NR	2.0 (1.3) 2.1 (1.4)	Naive
CARE-MS II	2012	24	IFNA44TIW ALE12	202 (131) 426 (281)	35.8 (8.8) 34.8 (8.4)	2.7 (1.2) 2.7 (1.3)	NR NR	4.7 (2.9) 4.5 (2.7)	100%
CLARITY	2010	24	CLA3.5 PLA	433 (298) 437 (288)	37.9 (10.3) 38.7 (9.9)	2.8 (1.2) 2.9 (1.3)	7.9 (7.2) 8.9 (7.4)	NR	26% 33%
CMSSG	1995	24	GA20QD PLA	125 (88) 126 (96)	34.6 (6.0) 34.3 (6.5)	2.8 (1.2) 2.4 (1.3)	7.3 (4.9) 6.6 (5.1)	NR	NR
CONFIRM	2012	24	BG240BID GA20QD PLA	359 (245) 350 (247) 363 (251)	37.8 (9.4) 36.7 (9.1) 36.9 (9.2)	2.6 (1.2) 2.6 (1.2) 2.6 (1.2)	4.9 (5.1) 4.4 (4.7) 4.8 (5.0)	NR	28% 29% 31%
DEFINE	2012	24	BG240BID PLA	410 (296) 408 (306)	38.1 (9.1) 38.5 (9.1)	2.4 (1.3) 2.5 (1.2)	5.6 (5.4) 5.8 (5.8)	NR	40% 42%
ECCA	2001	9	PLA GA20QD	120 (NR) / 114 (83) 190 (NR) / 113 (87)	34.4 (7.4) 34.0 (7.6)	2.4 (1.2) 2.3 (1.1)	8.3 (5.6) 8.0 (5.6)	NR	NR
EVIDENCE	2007	12 to 16	IFNA44TIW	339 (254)	38.3 (18.0; 55.0) ‡	2 (NR) ‡	4 (NR) ‡	NR	Naive

Study	Year	Follow-up, months	Evaluated alternatives	# Participants (# Women)	Age, mean in years (SD)	Baseline EDSS, mean (SD)	Disease duration, mean in years (SD)	Symptom onset, mean in years (SD)	Previous DMT
			IFNA30QW	338 (252)	37.4 (18.0; 55.0) ‡	2 (NR) ‡	4.1 (NR) ‡		
FREEDOMS	2010	24	PLA	418 (298)	37.2 (8.6)	2.5 (1.3)	NR	8.1 (6.4)	59%
			FING0.5QD	425 (296)	36.6 (8.8)	2.3 (1.3)		8.0 (6.6)	43%
FREEDOMS II	2014	24	PLA	355 (288)	40.1 (8.4)	2.4 (1.3)	NR	10.6 (7.9)	73%
			FING0.5QD	358 (275)	40.6 (8.4)	2.4 (1.3)		10.4 (8.0)	74%
FTY720	2012	6	PLA	57 (39)	35.0 (8.9)	2.1 (1.7)	NR	8.2 (7.3)	NR
			FING0.5QD	57 (40)	35.0 (9.0)	2.3 (1.9)		8.2 (6.8)	NR
GALA	2013	12	PLA	461 (313)	38.1 (9.2)	2.7 (1.2)	NR	7.6 (6.4)	14%
			GA40TIW	943 (641)	37.4 (9.4)	2.8 (1.2)		7.7 (6.7)	14%
GLACIER	2015	4	GA20QD	101 (83)	50.4 (9.3)	2.4 (1.4)	12.1 (10.0)	16.2 (11.0)	NR
			GA40TIW	108 (89)	50.9 (11.0)	2.5 (1.4)	10.8 (8.6)	15.7 (11.1)	
INCOMIN	2002	24	IFNA30QW	92 (57)	34.9 (7.9)	2.0 (0.7)	6.7 (5.4)	NR	NR
			IFNB250EOD	96 (66)	38.8 (7.1)	2.0 (0.7)	5.9 (4.2)		
Kappos, 2011	2011	12	PLA	54 (36)	38.0 (8.8)	NR	2.7 (0.1; 19.2) ‡	4.8 (0.6; 26.2) ‡	30%
			IFNA44TIW	54 (38)	38.1 (9.3)		3.3 (0.1; 20.2) ‡	5.3 (0.8; 35.2) ‡	31%
			OCRE600Q6M	55 (35)	35.6 (8.5)		3.6 (0.1; 16.5) ‡	6.5 (0.5; 20.5) ‡	53%
MOMENTUM96	2017	24	AMIO.1	123 (83)	37.0 (9.3)	2.8 (1.3)	2.1 (0.0; 33.3) ‡	NR	NR
			AMIO.2	123 (87)	38.1 (9.6)	2.7 (1.3)	2.4 (0; 29.0) ‡		
			AMIO.4	121 (82)	37.5 (8.53)	2.5 (1.3)	3.2 (0; 27.3) ‡		
MOMENTUM24	2016	6	AMIO.1	105 (69)	37.2 (9.4)	2.9 (1.3)	2.1 (0.0; 33.3)	NR	NR
			AMIO.2	103 (73)	38.0 (9.6)	2.8 (1.3)	3.1 (0.0; 21.4)		
			AMIO.4	104 (72)	37.6 (8.7)	2.6 (1.3)	3.2 (0.0; 26.9)		
			PLA	103 (67)	37.2 (8.5)	2.7 (1.3)	2.9 (0.0; 29.0)		
MSCRG	1996	24	PLA	143 (103)	36.9 (0.6)	2.3 (0.1)	6.4 (0.5)	NR	Naive
			IFNA30QW	158 (118)	36.7 (0.6)	2.4 (0.1)	6.6 (0.5)		
O'Connor	2006	9	PLA	61 (41)	39.2 (8.7)	NR	8.6 (7.9)	NR	NR
			TERI14QD	57 (45)	40.1 (9.1)	NR	8.5 (7.1)		
			TERI7QD	61 (46)	40.1 (9.3)	NR	10.3 (8.1)		
Olsson 2014	2014	6	PLA	121 (85)	36.6 (8.6)	2.2 (1.2)	NR	6.9 (5.7)	NR
			PON10	108 (71)	36.9 (9.2)	2.4 (1.3)	NR	6.7 (6.6)	NR
			PON20	114 (77)	35.5 (8.5)	2.2 (1.3)	NR	7.3 (6.3)	NR
			PON40	119 (79)	36.5 (8.5)	2.2 (1.2)	NR	8.0 (7.1)	NR
OPERA I	2017	24	IFNA44TIW	411 (272)	36.9 (9.3)	2.9 (1.2)	3.71 (4.6)	6.25 (6.0)	29%
			OCRE600Q6M	410 (270)	37.1 (9.3)	2.8 (1.3)	3.82 (4.8)	6.74 (6.4)	26%
OPERA II	2017	24	IFNA44TIW	418 (280)	37.4 (9.0)	2.78 (1.3)	4.13 (5.1)	6.68 (6.1)	25%
			OCRE600Q6M	417 (271)	37.2 (9.1)	2.8 (1.4)	4.15 (5.0)	6.72 (6.1)	27%
PRISMS	1998	24	IFNA22TIW	189 (67)	34.8 (29.3; 39.8) †	2.5 (1.2)	5.4 (3.0; 11.2) †	NR	NR
			IFNA44TIW	184 (66)	35.6 (28.4; 41.0) †	2.5 (1.3)	6.4 (2.9; 10.3) †		
			PLA	187 (75)	34.6 (28.8; 40.4) †	2.4 (1.2)	4.3 (2.4; 8.4) †		

Study	Year	Follow-up, months	Evaluated alternatives	# Participants (# Women)	Age, mean in years (SD)	Baseline EDSS, mean (SD)	Disease duration, mean in years (SD)	Symptom onset, mean in years (SD)	Previous DMT
RADIANCE2	2016	6	OZA0.5	87 (60)	38.1 (9.2)	2.9 (1.3)	2.8 (5.0)	6.0 (6.4)	NR
			OZA1	83 (59)	38.4 (9.8)	2.9 (1.2)	3.6 (4.4)	6.2 (5.8)	NR
			PLA	88 (62)	39.0 (8.7)	2.9 (1.3)	4.6 (5.1)	8.1 (7.0)	NR
RADIANCE3 (SUNBEAM)	2019	24	IFNA30QW	441 (304)	35.1 (9.1)	2.5 (1.2)	3.6 (4.6)	6.4 (6.1)	29%
			OZA0.5	439 (287)	35.4 (8.8)	2.5 (1.2)	3.5 (4.2)	6.2 (5.6)	30%
			OZA1	433 (291)	36.0 (8.9)	2.6 (1.2)	4.0 (5.2)	6.9 (6.2)	28%
REGARD	2008	24	IFNA44TIW	386 (267)	36.7 (9.8)	2.4 (1.3)	NR	5.93 (6.3)	NR
			GA20QD	378 (272)	36.8 (9.5)	3.2 (1.3)		6.55 (7.1)	
Saida, 2017	2017	6	PLA	47 (32)	35.1 (8.2)	2.1 (1.5)	5.1 (4.9)	6.8 (5.5)	85%
			NAT300Q4W	47 (34)	37.7 (8.6)	2.5 (1.6)	5.9 (5.0)	8.7 (5.7)	91%
SUNBEAM (RADIANCE)	2019	12	IFNA30QW	448 (300)	35.9 (9.1)	2.6 (1.1)	3.7 (4.4)	6.9 (5.9)	34%
			OZA0.5	451 (311)	36.0 (9.4)	2.7 (1.1)	3.7 (4.5)	7.2 (6.3)	30%
			OZA1	447 (283)	34.8 (9.2)	2.6 (1.2)	3.6 (4.2)	6.9 (6.4)	29%
SYNERGY	2019	18	PLA	93 (67)	40.0 (33.0; 46.0) †	3.5 (2.5; 4.5) †	9.0 (3.0; 19.0) †	NR	56%
			OPI3	45 (24)	35.0 (30.0; 42.0) †	3.0 (2.0; 4.0) †	7.0 (3.0; 12.0) †		64%
			OPI10	95 (59)	42.0 (35.0; 47.0) †	2.8 (2.0; 4.5) †	9.0 (3.0; 16.0) †		49%
			OPI30	93 (61)	43.0 (33.0; 48.0) †	3.5 (2.0; 4.5) †	9.0 (4.0; 16.0) †		54%
			OPI100	92 (66)	39.0 (33.0; 47.0) †	3.0 (2.0; 4.5) †	6.5 (3.0; 15.0) †		52%
TEMPO	2011	24	PLA	363 (275)	38.4 (9.0)	2.7 (1.3)	NR	8.6 (7.1)	25%
			TERI14QD	359 (255)	37.8 (8.2)	2.7 (1.2)		8.7 (6.7)	29%
			TERI7QD	366 (255)	37.4 (9.0)	2.7 (1.3)		8.8 (6.8)	28%
TENERE	2014	12	IFNA44TIW	104 (71)	37.0 (10.6)	2.0 (1.2)	NR	7.7 (7.6)	24%
			TERI7QD	109 (70)	35.2 (9.2)	2.0 (1.2)		7.0 (6.9)	21%
TOWER	2014	24	PLA	389 (273)	38.1 (9.1)	2.7 (1.4)	NR	7.64 (6.1)	35%
			TERI14QD	372 (258)	38.2 (9.4)	2.7 (1.4)		8.18 (6.7)	34%
			TERI7QD	408 (300)	37.4 (9.4)	2.7 (1.4)		8.18 (6.8)	30%
TRANSFORMS	2010	12	IFNA30QW	435 (295)	36.0 (8.3)	2.2 (1.3)	NR	7.4 (6.3)	56%
			FING0.5QD	431 (282)	36.7 (8.8)	2.2 (1.3)		7.5 (6.2)	55%

Estudos em realce foram incorporados na revisão sistemática 2 em relação à 1; SD: standard deviation; EDSS: Expanded Disability Status Score; DMT: disease-modifying therapies; NR: not reported; ‡ Median (range); † Median (interquartile range). ALE12: alemtuzumab, 12 mg/ day per 5 days and 12 months later per 3 days; OCRE600Q6M: ocrelizumab 600 mg every 6-months; NAT300Q4W: natalizumab, 300 mg, every monthly; CLA3.5: cladribine, cumulative dose 3.5 mg/kg; BG240BID: dimethyl fumarate, 240 mg, twice daily; FING0.5QD: fingolimod, 0.5 mg daily; PIFN125Q2W: peginterferon, 125 µg, every 2-week; GA40TIW: glatiramer acetate, 40 mg three-times weekly; GA20QD: glatiramer acetate, 20 mg daily; IFNA22TIW/ IFNA44TIW: interferon 1a beta 22 or 44 µg three-times weekly; IFNB250EOD: interferon 1b beta 250 µg, every other day; TERI7QD/ TERI14QD: teriflunomide 7 or 14 mg daily; IFNA30QW: interferon 1a beta, 30 µg weekly; PLA: placebo.

A qualidade metodológica avaliada pelo RoB 2.0 é apresentada Apêndice XV. Os desfechos mais frequentemente associados ao "baixo risco de viés" foram a descontinuação devido a eventos adversos em 96 semanas; "Algumas preocupações" aparecem com mais frequência na progressão da incapacidade confirmada em 24 semanas, enquanto "alto risco" foi associado a ARR. O domínio classificado com mais frequência como "alto risco de viés" foi a mensuração do resultado (devido à falta de mascaramento dos avaliadores).

Diagramas de rede das possíveis comparações para desfechos avaliados no primeiro cenário (análise original) e respectivas métricas são apresentados na Figura 9 (Os estudos incluídos em cada NMA são apresentados no Apêndice XVI). Um modelo de efeitos aleatórios foi selecionado para todos os resultados, uma vez que as diferenças entre o valor de DIC no efeito fixo ou aleatório eram pequenas.

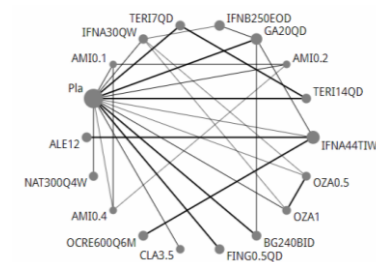
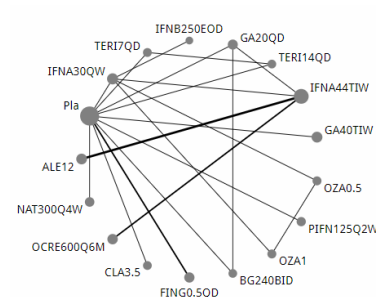
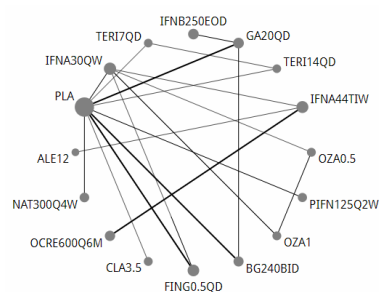
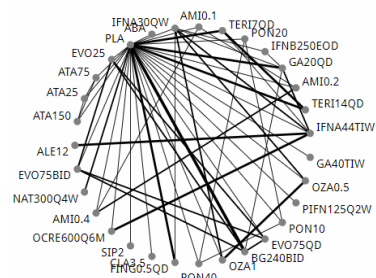
A NMA de ARR incluiu 41 estudos. Todas as terapias foram estatisticamente superiores ao placebo, exceto EVO75QD, PON10, AMI0.2, PON20, AMI0.1, ABA, EVO25 (semelhante ao placebo) e ATA25, ATA75, ATA150 (inferior ao placebo). EVO75BID, ALE12, NAT300Q4W, AMI0.4, OCRE600Q6M, SIP2 e CLA3.5 foram as seis melhores alternativas para esse resultado (Figura 10).

A rede de DPC12 (n = 17 estudos) revelou que ALE12, NAT300Q4W, OCRE600Q6M e BG240BID eram significativamente mais eficazes do que outras terapias (Figura 11).

As análises do DPC24 (n = 18 estudos) apresentaram NAT300Q4W, TERI14QD e IFNB250EOD como mais eficazes que o placebo (Apêndice XXXVII). Considerando que o INCOMIN⁸⁰ apresenta alto risco de viés e a possibilidade de ser um *outlier* nesta análise, com a remoção deste estudo, apenas NAT300Q4W e TERI14QD se tornaram os efetivos (Figura 12).

A rede de DAE96 incluiu 21 estudos. Todos as TMD foram semelhantes ao placebo, exceto AMI0.4, AMI0.2 e AMI0.1 que foram piores que o placebo (Figura 10).

A técnica *node-splitting* revelou que não foram identificadas diferenças substanciais na magnitude ou direção entre os resultados dos efeitos diretos e indiretos nas meta-análises da rede (Apêndice XVII). As análises de sensibilidade, excluindo os estudos de alto risco de viés (cenário II), não encontraram diferenças significativas em relação ao cenário original, exceto o desfecho DPC24 com exclusão do INCOMIN que mostrou que o IFNB250EOD não foi a TMD mais eficaz (Apêndice XVIII).



Desfecho	ARR	DPC12	DPC24	DAE
Nós	31	16	17	18
Arestas	56	18	20	27
Densidade	0,12	0,15	0,15	0,18
Espessura média	0,73	0,94	0,90	0,78
Comparadores comuns	81%	63%	53%	72%
Arestas fortes	38%	22%	15%	26%
Pacientes	37.531	13.972	14.168	15.720

Figura 9. Diagramas das redes de taxa anualizada de surtos, progressão da incapacidade sustentada em 12 ou 24 semanas e descontinuação por eventos adversos em 96 semanas, considerando TMD licenciadas e não licenciadas.

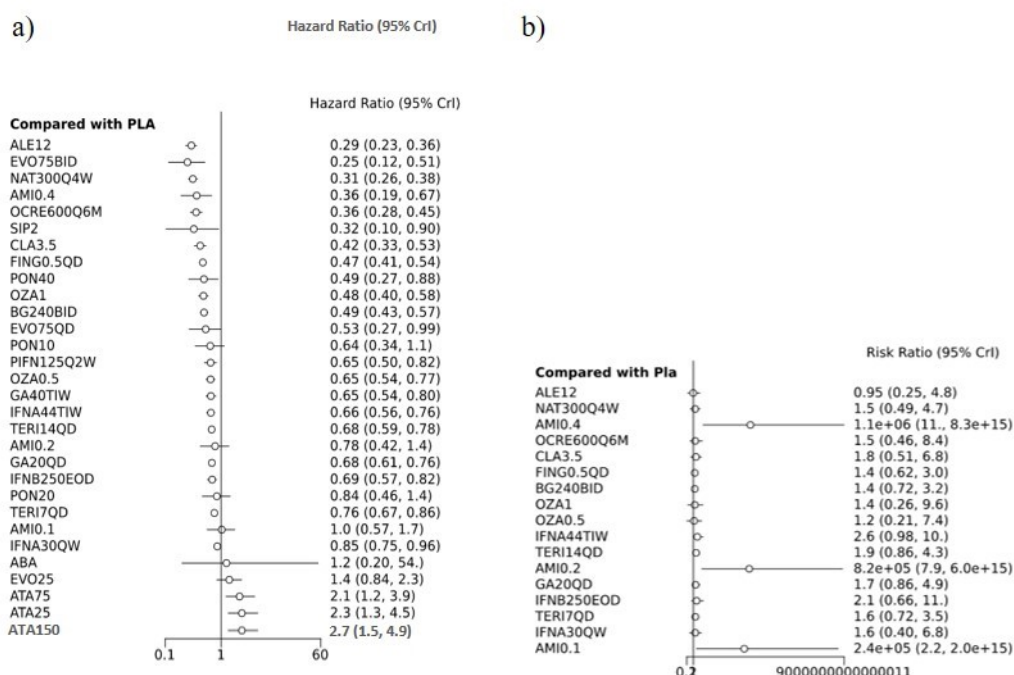


Figura 10. Forest plot para ARR e DAE96.

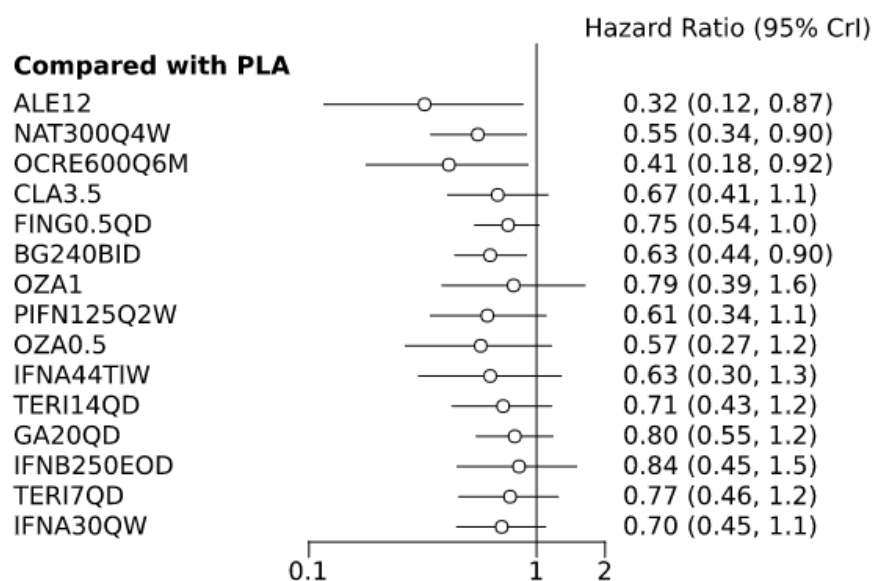


Figura 11. Forest plot da progressão da incapacidade sustentada por 12 semanas.

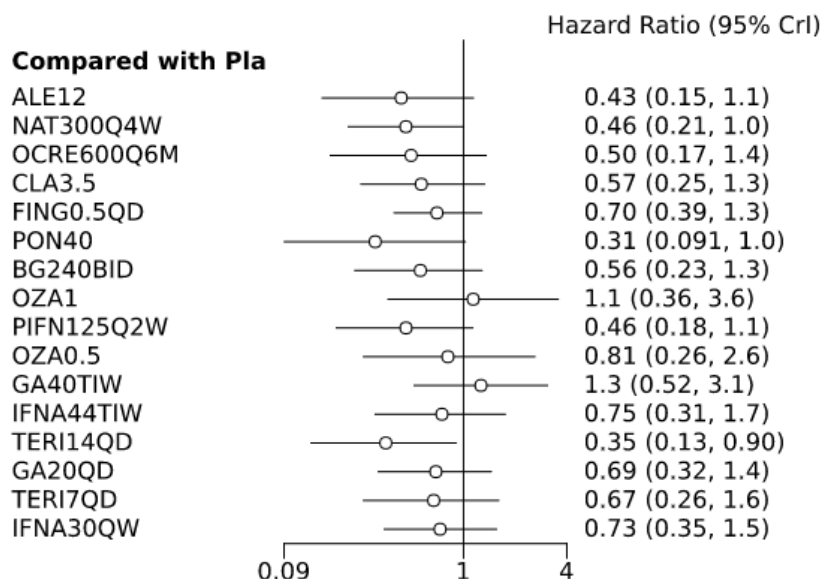


Figura 12. Forest plot da progressão da incapacidade sustentada por 24 semanas.

Interpretation: HR < 1.00 favour DMT; HR > 1.00 favour placebo. Alemtuzumab, 12 mg per day for five days (first course) and for 3 days (second course), with a one-year interval between each course (ALE12) intravenous (IV); cladribine cumulative dose 3.5 mg per kg (CLA3.5) PO; dimethyl fumarate 240 mg twice a day (BG240BID) PO; fingolimod 0.5 mg per day (FING0.5QD) PO; glatiramer acetate 20 mg per day and 40 mg three times a week (GA20QD, and GA40TIW) SC; interferon beta 1a 30 µg each week (IFNA30QW) intramuscular (IM); interferon beta 1a 44 or 22 µg three times a week (IFNA44TIW and IFNA22TIW) SC; interferon beta 1b 250 µg every other day (IFNB250EOD) SC; pegylated interferon 125 µg every two weeks (PIFN125Q2W) SC; natalizumab 300 mg every four weeks (NAT300Q4W) IV; ocrelizumab 600 mg every six months (OCRE600Q6M), IV; siponimod 2 mg per day (SIP2), PO; and teriflunomide 7 and 14 mg per day (TERI7QD and TERI14QD), PO; abatacept 500, 750 or 1000 mg every 4 weeks (ABA), IV; amiselimod 0.1, 0.2 or 0.4 mg per day (AMI0.1, AMI0.2, AMI0.4), PO; atacicept 25, 75 or 150 mg weekly (ATA25, ATA75, and ATA150), SC; evobrutinib 25 mg or 75 mg per day or 75 mg twice a day (EVO25, EVO75QD, and EEVO75BID), PO; opicinumab 3, 10, 30 or 100 mg/kg once every 4 weeks (OPI3, OPI10, OPI30, and OPI100), IV; ozanimod 0.5 mg or 1.0 mg per day (OZA0.5, and OZA1), PO; ponesimod 10, 20 or 40 mg per day (PON10, PON20, and PON40), PO; placebo (PLA).

2.2.2.2 EMRR alta atividade

De 65 registros incluídos nessa revisão sistemática, 16 registros representaram 12 estudos que reportaram análises de ARR para subgrupos definidos pelo histórico de surto ou pela atividade da doença. Os artigos foram publicados entre 2009 e 2019, contemplando placebo e as seguintes TMD: PIFN125Q2W, NAT300Q4W, ALE12, CLA3.5, BG240BID, GA20QD, FING0.5QD, OCRE600Q6M, OZA1, OZA0.5, IFNA30QW, TERI14QD e TERI7QD.

Foram identificadas oito diferentes classificações para número de surtos, três diferentes categorias de tempo considerado no histórico (Tabela 10) e oito diferentes definições de doença em alta atividade (Tabela 11). Apesar das diferenças, uma rede foi construída para análise de ARR segundo histórico de surto, assumindo-se que a

diferença das categorias não impactasse substancialmente nas estimativas (Figura 13 e Figura 14). No entanto, não foi possível construir uma rede conectada para ARR segundo categorias de alta atividade. Um modelo de efeitos aleatórios foi selecionado, uma vez que as diferenças entre o valor de DIC no efeito fixo ou aleatório eram pequenas.

A NMA de ARR para pacientes com múltiplos surtos nos últimos anos incluiu 10 estudos, uma vez que CAMMS223, OPERA I e II não puderam ser incluídos na mesma rede por falta de conectividade. Todas as terapias foram estatisticamente superiores ao placebo, exceto PIFN, OZA0.5, GA20 e IFNA30QW. NAT e CLA foram as melhores alternativas para esta análise.

A técnica de divisão de *node-splitting* não foi possível para essa rede.

Tabela 10. Diferentes categorias de classificação de histórico de surto.

Estudo	Número de surtos			Outro. Qual?	Temporalidade		
	≥ 1	≥ 2	≥ 3		Último ano	Últimos 2 anos	Últimos 3 anos
ADVANCE		X					X
AFFIRM				2	X		
			X		X		
CAMMS223		X				X	
CLARITY				2	X		
			X		X		
		X			X		
CONFIRM		X			X		
DEFINE		X			X		
FREEDOMS				> 1	X		
				> 2		X	
				2		X	
OPERA	X				X		
RADIANCE		X			X		
SUNBEAN		X			X		
TEMPO				2		X	
				3		X	
				≥ 4		X	
TRANSFORMS				> 1	X		
				2		X	
				> 2		X	

Tabela 11. Definições dos subgrupos de alta atividade.

		N Estudos	Tratamento	Surto	Lesão
1	Patients with ≥ 2 relapses during the year prior to study entry, <u>whether on DMD treatment or not</u>	1	Independente	X	Independente
2	Highly active: who had received treatment in the previous year and had: 1) ≥ 1 relapse in the previous year and either ≥ 1 gadolinium (Gd)-enhancing T1 lesion or ≥ 9 T2 lesions at baseline and/or 2) as many or more relapses in the year before baseline as in the previous	1	X	X	X
3	Patients <u>who received interferon beta</u> during the year before study enrollment but who had as many or more relapses in the year before study entry than in the year 2 years before study entry	2	X	X	Independente
4	Patients <u>who received any DMT</u> during the year before study enrollment but who had as many or more relapses in the year before study entry than in the year 2 years before study entry	2	X	X	Independente
5	Patients <u>who received interferon beta</u> during the year before study enrollment and had ≥ 1 relapse in the previous year plus ≥ 1 Gd-enhancing T1 lesion or ≥ 9 T2 lesions at baseline	2	X	X	X
6	Patients <u>who received any DMT</u> during the year before study enrollment and had ≥ 1 relapse in the previous year plus ≥ 1 <u>Gd-enhancing T1 lesion or ≥ 9 T2 lesions at baseline</u>	2	X	X	X
7	Treatment-naïve patients with RES: defined as those with ≥ 2 relapses in the year prior to study and either ≥ 1 T1Gd+ lesion or ≥ 9 T2 lesions at baseline	2	X	X	X
7	Patients with ≥ 2 relapses in the year prior to study and either ≥ 1 T1Gd+ lesion or ≥ 9 T2 lesions at baseline	1	NR	X	X
8	Highly active disease: Treatment naïve, ≥ 2 relapses in the year prior to study entry and ≥ 1 Gd+ lesion on T1-weighted MRI at study entry	1	X	X	X

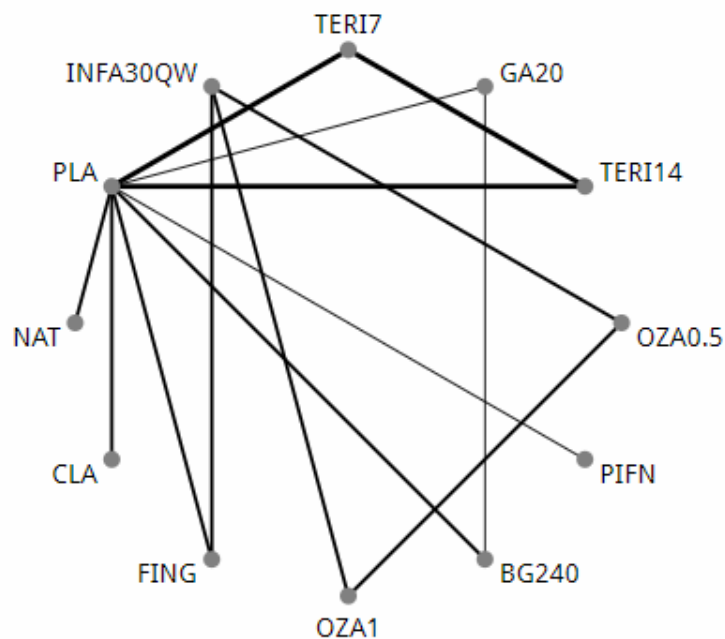


Figura 13. Diagrama para ARR em pacientes com múltiplos surtos nos últimos anos.

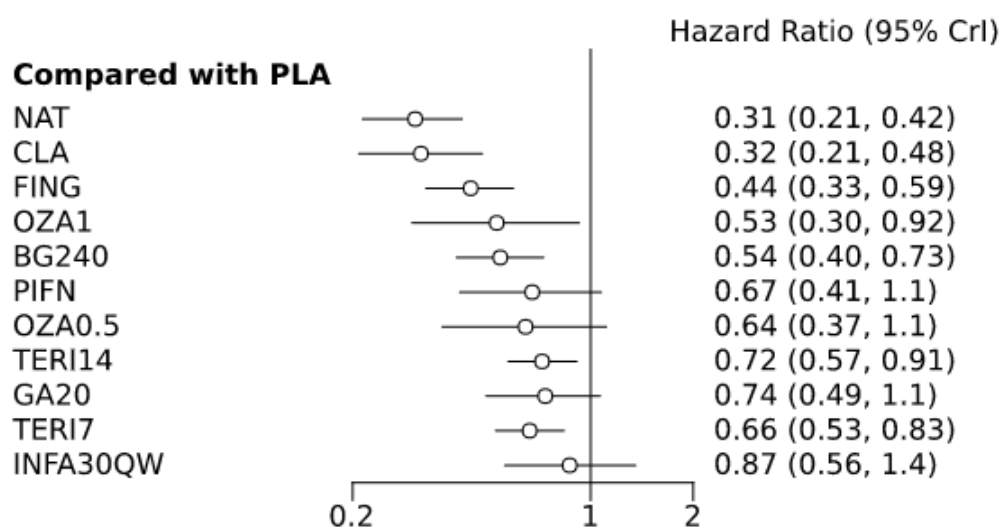


Figura 14. ARR em pacientes com múltiplos surtos nos últimos anos.

2.2.3. Discussão

A revisão sistemática de médio prazo considerando terapias não licenciadas incluiu 43 estudos, 13 a mais que a revisão sistemática 1. No entanto, critérios de inclusão e exclusão diferentes, bem como a recente publicação de novos estudos justificam a diferença. A começar pela população, em que na presente análise foram considerados pacientes com EMR em detrimento de apenas EMRR como na versão anterior. A razão para essa diferença decorre das mudanças propostas nos critérios diagnósticos e de classificação de EM que repercutem na seleção de pacientes nos estudos mais recentes. Outra diferença, se refere à inclusão de estudos com TMD e doses licenciadas, bem como drogas em desenvolvimento. Dessa forma, além de não terem sido recuperados estudos avaliando daclizumabe (retirado do mercado pelo fabricante), foram incluídos estudos avaliando ozanimode, siponimode, abatacepte, amiselimode, atacicepte, evobrutinibe, opicinumabe e ponesimode; nenhuma destas TMD incluídas em nenhuma NMA publicada até o momento.

Para ARR, ALE12, EVO75BID, NAT300Q4W, AMI0.4, OCRE600Q6M e SIP2 foram as terapias mais efetivas contra placebo e comparadores ativos, apresentando SUCRA acima de 80%. Entre elas, no entanto, não foi identificada diferença estatística. Percebe-se que comparado à análise anterior (2017) ALE12, NAT300Q4W e OCRE600Q6M continuam sendo as melhores terapias, acompanhado de duas TMD não licenciadas até o momento (EVO75BID e AMI0.4) e uma recém-licenciada pelo FDA (SIP2). No entanto, ao passo que AMI0.4 foi uma das TMD mais eficazes, com AMI0.2 e AMI0.1 sendo similares a placebo para o mesmo desfecho, todas as propostas de dose de AMI apresentaram pior desempenho em segurança quando considerado DAE96. DAE96 em análise anterior havia mostrado que alentuzumabe era mais seguro que IFNA44TIW, na presente análise essa superioridade não foi mantida.

Para DPC12 ALE12, NAT300Q4W e OCRE600Q6M continuaram a ser os mais eficazes, no entanto na presente análise BG240BID também apresentou superioridade em relação ao placebo. Para DPC24, apenas NAT300Q4W e TERI14QD foram as terapias mais eficazes. O menor número de estudos, aliado ao fato de DPC-12 e 24 serem desfechos mais rígidos se comparados à ARR, podem justificar a falta de precisão para demais comparações.

Destaca-se que resultados apresentados nessa revisão podem ser substancialmente modificados para terapias não licenciadas a depender da

divulgação de resultados para estudos de fase 3 e análises com maior tempo de acompanhamento, já que na presente análise são considerados muitos estudos de fase 2 de reduzido tamanho amostral (p. ex. menos de 50 pacientes por braço) e em alguns casos reduzido tempo de acompanhamento (p. ex. 6 meses).

A revisão considerando terapias em desenvolvimento tem especial importância se considerado PON20 que apresentou similaridade na comparação com placebo, mas que está com estudos em andamento e outros em conclusão (OPTIMUM (NCT02425644) (Fase 3) concluído, NCT03232073 recrutando e NCT02907177 (POINT) recrutando). Sobre o AML, não identificamos nenhum registro de estudos em andamento no *ClinicalTrials* e no *EU Clinical Trials Register*. Importante destacar que os responsáveis pelos estudos de ABA e ATA consideraram que os estudos falharam em demonstrar eficácia e estudos para EMRR para estas drogas não estão em andamento. Além disso, a revisão pode ser utilizada como subsídio para tomadas de decisão no âmbito dos registros *fast track*, que consideram estudos de fase 2.

Também digna de nota é a escolha do placebo e do IFNA30QW (Avonex®) (apenas mais eficaz que o placebo) como comparadores nos estudos de fase 2 e 3 para EMR, que colocam a ética em conflito ⁸⁹, bem como outras preocupações relacionadas ao processo de recrutamento e registro ⁹⁰. Embora a escolha seja plausível para o EMSP, dada a falta - até alguns meses atrás - de terapias eficazes ⁹⁰, o mesmo não pode ser dito para o EMRR que possui mais de 10 opções terapêuticas aprovadas em todo o mundo.

A grande variedade de classificações de pacientes de acordo com a história de surtos e atividade da doença e muitas análises post-hoc ⁹¹⁻⁹⁷ sugere um cenário de reporte seletivo de resultados, o que impossibilitou a realização de meta-análise de alta atividade da doença e adicionou inconsistência à meta-análise que considerou o histórico de surtos. Assim, observa-se que, no mesmo contexto de relevância do *core outcome set* ⁹⁸, a padronização dos subgrupos é igualmente relevante, pois os tomadores de decisão assumem as características de *baseline* dos subgrupos de alta atividade como similares e decidem sobre o registro, alocação de recursos ou prescrição dessas tecnologias, sem considerar discrepâncias nas comparações. Não há consenso sobre o algoritmo de tratamento ⁹⁹, mas a heterogeneidade das definições não contribuiu para o estabelecimento de uma recomendação.

Apesar da heterogeneidade, identificamos que o NAT e a CLA são as terapias mais eficazes para pacientes com múltiplos surtos nos anos anteriores, e PIFN125Q2W, GA20QD e IFNA30QW, normalmente usados como primeira linha na população geral de EMR, sem diferença em relação ao placebo. Apesar da falta de consenso sobre o algoritmo de tratamento para pacientes com formas agressivas de doença, esse achado corrobora a recomendação geral de iniciar o tratamento com terapias de segunda ou terceira linha. Huisman et al. embora não considerasse o histórico de surto, mas a atividade da doença, identificou o FING e o NAT como os mais eficazes para, respectivamente, pacientes *highly active* e *rapidly evolve severe* ⁴⁷.

Importante destacar que uma análise pormenorizada do potencial impacto do financiamento dos estudos por instituições com fins lucrativos não foi possível uma vez que quase a totalidade dos estudos possui esse tipo de financiamento.

Limitações

Algumas limitações do nosso estudo devem ser mencionadas. Como em qualquer pesquisa sistemática, existe a chance de estudos não serem identificados. No entanto, a busca manual encontrou apenas um estudo, reforçando a qualidade de nossa pesquisa. Devido à variabilidade de definição do subgrupo de alta atividade, não foi possível a realização de meta-análise para essa classificação.

2.2.4. Conclusões

A revisão sistemática de eficácia de médio prazo corroborou achados anteriores sobre superioridade de alentuzumabe, natalizumabe e ocrelizumabe frente a demais terapias, sendo identificada adicionalmente o potencial de siponimode, evobrutinibe e amiselimode em serem melhores terapias em termos de eficácia. No entanto, estudos adequadamente desenhados para avaliação de segurança são necessários, tendo em vista que amiselimode foi identificado como inferior a placebo para descontinuação por eventos adversos. Para pacientes com alta atividade da doença, considerando histórico de surtos, múltiplas categorias e definições foram identificadas sendo necessária a

padronização de subgrupos para reporte adequado destes resultados. Apesar disso, a presente análise sugere que natalizumabe e cladribina sejam as mais potentes comparado a fingolimode, ozanimode, peginterferon, teriflunomida, acetato de glatirâmer e IFNA30QW para pacientes com múltiplos surtos nos últimos anos.

2.3. SEGURANÇA DAS TERAPIAS MODIFICADORAS DA DOENÇA LICENCIADAS PARA ESCLEROSE MÚLTIPLA RECIDIVANTE-REMITENTE EM ESTUDOS DE MÉDIO PRAZO – REVISÃO SISTEMÁTICA 3

2.3.2. Métodos

Detalhes da presente revisão sistemática foram registrados na base de dados PROSPERO sob número CRD42018110830¹⁰⁰. Para elaboração desse relato, foram consideradas as recomendações da Colaboração Cochrane³⁸ e Declaração PRISMA NMA (*Network Meta-analyses*)⁶³.

2.3.1.1 Estratégia de pesquisa e critérios de seleção

Para aumentar a consistência e transparência da presente revisão, estruturamos a pergunta da pesquisa seguindo o seguinte acrônimo PICOS (Tabela 12).

Tabela 12. Critérios de inclusão e exclusão.

	Critérios de inclusão	Critérios de exclusão
P	Participantes com 18 anos de idade ou mais com diagnóstico de EMRR, considerando critérios McDonald ⁷⁻⁹ ou Poser ¹⁰ , independente do sexo, grau de incapacidade ou duração da doença.	Ensaio que misturam EMR com EMSP, EMPP ou CIS
I	- Acetato de glatirâmer, SC (GA20QD, GA40TIW); - Alentuzumabe, IV (ALE12); - Cladribina, VO ou SC (CLA3.5); - Fingolimode, VO (FING0.5QD); - Fumarato de dimetila, VO (BG240BID); - Betainterferona 1a, SC (Rebif®) (IFNA44TIW); - Betainterferona 1a, IM (Avonex®) (IFNA30QW); - Betainterferona 1b, SC (Betaferon®/ Betaseron®/ Extavia®) (IFNB250EOD); - Betapeginterferona 1a, SC (PIFN125Q2W); - Natalizumabe, IV (NAT300Q4W); - Ocrelizumabe, IV (OCRE600Q6M); - Teriflunomida, VO (TERI14QD e TERI7QD).	Combinações de TMD;
C	Placebo, não tratamento e terapias ativas citadas em intervenção	
O	Descontinuação por eventos adversos (DAE) Quaisquer eventos adversos (AAE) Eventos adversos graves (SAE) Eventos adversos específicos, a saber: qualquer disfunção hepática (AHD), aumento da alanina transferase (ALT) > 3 limite superior do normal (ALT> 3ULN), aumento de ALT> 5 ULN (ALT>	

5ULN), qualquer infecção (AI), infecção respiratória superior (URI), infecção do trato urinário (ITU), qualquer disfunção tireoidiana (ATD), hipertireoidismo (Hyperth), hipotireoidismo (Hypothy), linfocitopenia (Linf), neoplasia (Neo), depressão (Depr), hipertensão arterial (HBP) e erupção cutânea.

- | | |
|---|---|
| <p>S Estudos do tipo caso-controle, estudos prospectivos ou retrospectivos observacionais, ou ensaios clínicos randomizados, de fase II ou posteriores (incluindo análises post-hoc)</p> | <p>Equivalência, troca, estudo de curto (<3 meses) e longo prazo (> 36 meses)</p> |
|---|---|

Pesquisas eletrônicas foram realizadas nas bases de dados Medline (via PubMed) e Scopus, sem limite de tempo ou restrição de idioma (até abril de 2018). Os bancos de dados de registro de ensaios clínicos (*ClinicalTrials.gov*) e as listas de referência de revisões e estudos incluídos também foram pesquisados. Estratégias completas de pesquisa são fornecidas no Apêndice XX.

A razão para inclusão de estudos observacionais se justifica tendo em vista a relevância deste desenho de estudo para avaliação de desfechos de segurança.

Dois pesquisadores selecionaram independentemente os títulos e resumos dos estudos recuperados para identificar registros irrelevantes. Numa segunda etapa, os artigos em texto completo também foram avaliados de forma independente por dois pesquisadores, de acordo com os critérios definidos de inclusão e exclusão. Discrepâncias foram resolvidas pela opinião de um terceiro revisor.

2.3.1.2 Extração e análise de dados

Os seguintes dados foram extraídos independentemente por dois pesquisadores: (i) características da linha de base do estudo (nomes dos autores, ano de publicação, país, tamanho da amostra, sexo e idade dos pacientes, duração da doença, início dos sintomas e acompanhamento, TMD avaliadas), (ii) aspectos metodológicos (p. ex. desenho do estudo); (iii) resultados clínicos. Nenhuma informação não reportada foi solicitada aos autores dos estudos.

Os desfechos de segurança específicos foram classificados considerando os Critérios de Terminologia Comuns para Eventos Adversos

(CTCAE), quando possível. No caso de identificação de resultados não classificados por CTCAE (p.ex., morte, recaída, descontinuação devido a eventos adversos), eles foram relatados como a descrição original.

A avaliação crítica do risco de viés dos estudos incluídos foi conduzida por dois revisores independentes, usando a RoB 2.0 ⁸⁵ para ECR e a ROBINS-I ¹⁰¹ para estudos do tipo coortes. Na ausência de consenso, os pontos de discordância foram resolvidos pela opinião de um terceiro pesquisador.

As análises estatísticas foram realizadas usando o software R v. 3.4.1 / R studio 1.0.153 ⁶⁵, pacotes READR ⁶⁶, META ⁶⁷, METAFOR ⁶⁸, GeMTC ⁶⁹, RJAGS ⁷⁰ e CODA ⁷¹. As análises de transitividade foram realizadas comparando população, intervenções e controle e definições de resultados entre os estudos incluídos nas meta-análises ¹⁰².

As NMAs foram conduzidas para os cinco eventos de segurança mais relatados, considerando ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais de 96 semanas (ou seja, descontinuação devido a eventos adversos, dor de cabeça, eventos adversos graves, quaisquer eventos adversos e sintomas *flu-like*). Além disso, NMAs para eventos adversos associados à ação farmacológica ou alta frequência de notificação também foram realizados quando possível (ou seja, qualquer disfunção hepática, aumento da alanina transferase > 3 limite superior do normal (LSN), aumento da ALT > 5 ULN, qualquer infecção, infecção do trato respiratório superior, infecção do trato urinário, qualquer disfunção da tireoide, hipertireoidismo, hipotireoidismo, linfocitopenia, neoplasia, depressão, hipertensão e erupção cutânea). As NMAs foram realizadas usando uma estrutura Bayesiana para cada resultado com base no método de simulação MCMC. Um parâmetro comum de heterogeneidade foi assumido para todas as comparações, em vez de específico da comparação, pois essa é a abordagem recomendada quando há um pequeno número de estudos por comparação direta ^{86,102}. Optamos por uma análise conservadora com priores não informativos, para refletir uma posição de desconhecimento prévio e evitar qualquer subjetividade nas distribuições anteriores ^{38,87}. Todas as cadeias foram executadas com 5.000 iterações de *burn-in* (número de iterações da simulação do MCMC que são descartadas antes da fase de inferência), seguidas por 20.000 iterações (número de iterações da simulação do MCMC que são usadas para desenhar inferências nas distribuições posteriores) com um

thin/ intervalo de 10 (para reduzir a correlação automática e o custo de computação). As medidas de tamanho de efeito foram expressas como risco relativo (RR) com um intervalo de credibilidade de 95%. Os modelos de efeito fixo e aleatório foram testados e o com o menor DIC foi selecionado. A convergência foi obtida com base na inspeção visual dos gráficos de Brooks – Gelman – Rubin e no fator de redução de escala potencial (PSRF) ($1 < \text{PSRF} \leq 1,05$). Para estimar a robustez da rede, a inconsistência - diferença entre as evidências diretas e indiretas reunidas para uma comparação - foi avaliada usando a análise *node-splitting* ⁷².

Os gráficos de rede são representados seguidos pela descrição. Esta descrição é útil para permitir uma análise gráfica mais aprofundada. Os parâmetros avaliados foram: a) número de estudos e pacientes para cada comparação; b) número de nós (número total de comparadores); c) número de arestas (número total de comparações diretas); d) densidade, que mostra a intensidade da conexão do gráfico, e é calculada como o número de conexões dividido pelo número de conexões possíveis (valores próximos a 1 representam um gráfico denso e próximos a 0 representam um gráfico esparsos); e) espessura mediana, que é o número mediano de estudos por aresta; f) porcentagem de comparadores comuns, quanto maior a porcentagem de comparadores comuns, mais conectada é a rede; e g) porcentagem de arestas fortes, ou seja, porcentagem de arestas com mais de um estudo, quanto maior o número, mais robusta a evidência ⁸⁸.

2.3.3. Resultados

Nossa revisão sistemática identificou 3.343 registros após a remoção de duplicatas; 3.178 foram considerados irrelevantes durante a triagem e 112 foram excluídos na avaliação em texto completo (Figura 15, Apêndice XXI e XXXII). Todos os estudos selecionados foram obtidos. Os 53 registros restantes representam 33 ECR e 14 estudos de coorte incluídos na síntese qualitativa. Os artigos foram publicados entre 1995 e 2018. A maioria dos estudos era do tipo multicêntrico, realizado em mais de um país ($n = 28$). No total, 26.892 participantes (mediana de 215; intervalo interquartil 25-75: 96-410) foram

incluídos, dos quais 61% eram do sexo feminino (oito estudos não relataram essa informação). Cinco estudos incluíram apenas participantes sem tratamento, e cinco estudos avaliaram apenas pacientes com experiência em tratamento; 18 estudos não relataram essa informação. No total, foram identificadas 13 dosagens aprovadas de TMD, com 28 estudos comparando terapias ativas (*head-to-head*) e o restante avaliando o tratamento ativo contra um placebo. Nenhum estudo avaliando teriflunomida 14 mg por dia preencheu os critérios de inclusão. A maioria dos estudos teve um seguimento de 96 semanas (mediana 96; intervalo interquartil: 48-96). As principais características dos estudos incluídos são apresentadas na Tabela 13 (características suplementares são apresentadas no Apêndice XXII).

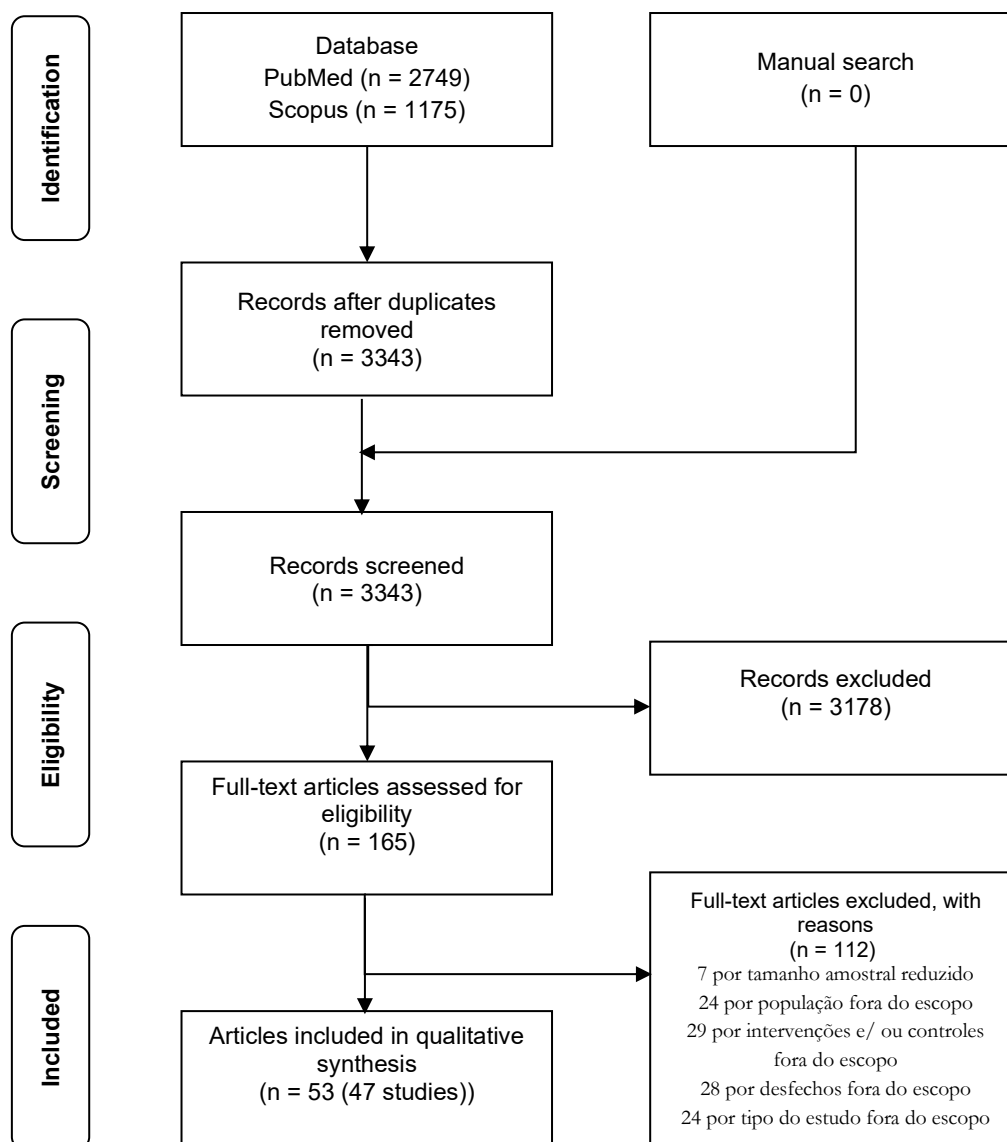


Figura 15. Processo de seleção dos estudos da revisão 3 (adaptado de PRISMA).

Tabela 13. Características dos estudos incluídos na revisão sistemática 3.

Study	Year	Follow-up	Evaluated alternatives	# Participants (# Women)	Age, mean in years (SD)	Baseline EDSS, mean (SD)	Disease duration, mean in years (SD)	Symptom onset, mean in years (SD)	Previous DMT
Randomized clinical trials									
ADVANCE P	2014	96	PLA	500 (358)	36.3 (9.7)	2.4 (1.2)	3.5 (4.6)	6.3 (6.3)	17%
ADVANCE	2014	96	PIFN125Q2W	512 (361)	36.9 (9.8)	2.5 (1.3)	4.0 (5.1)	6.9 (6.6)	17%
AFFIRM	2006	96	NAT300Q4W	627 (449)	35.6 (8.5)	2.3 (1.2)	5.0 (0.0; 34.0) ‡	NR	NR
AFFIRM	2006	96	PLA	315 (211)	36.7 (7.8)	2.3 (1.2)	6.0 (0.0; 33.0) ‡	NR	NR
BEYOND P	2009	96	GA20QD	448 (306)	35.0 (27.0; 43.0) †	2.0 (1.5; 3.0) †	5.1 (3.0)	NR	0%
BEYOND P	2009	96	IFNB250EOD	897 (627)	35.0 (28.0; 43.0) †	2.0 (1.5; 3.0) †	5.4 (3.0)	NR	0%
Boiko	2018	48	PLA	28 (NR)	NR	NR	NR	4.0 (2.0; 7.5) †	NR
Boiko	2018	48	GA20QD II	61 (NR)	NR	NR	NR	3.0 (2.0; 8.0) †	NR
BRAVO P	2014	96	PLA	450 (321)	37.5 (30.3; 45.4) †	2.5 (1.5; 3.5) †	1.2 (0.3; 4.0) †	4.7 (2.0; 9.7) †	6%
BRAVO P	2014	96	IFNA30QW	447 (307)	38.5 (30.3; 45.9) †	2.5 (1.5; 3.5) †	1.4 (0.3; 4.7) †	5.3 (2.4; 10.3) †	9%
CAMMS223 P	2008	144	ALE12	112 (72)	31.9 (8.0)	1.9 (0.7)	NR	1.3 (0.1; 3.5) ‡	0%
CAMMS223 P	2008	144	IFNA44TIW	111 (71)	32.8 (8.8)	1.9 (0.8)	NR	1.4 (0.2; 6.3) ‡	0%
CARE-MS I	2012	96	IFNA44TIW	187 (122)	33.2 (8.5)	2.0 (0.8)	NR	2.0 (1.3)	0%
CARE-MS I	2012	96	ALE12	376 (243)	33.0 (8.0)	2.0 (0.8)	NR	2.1 (1.4)	0%
CARE-MS II P	2012	96	ALE12	426 (281)	34.8 (8.4)	2.7 (1.3)	NR	4.5 (2.7)	100%
CARE-MS II P	2012	96	IFNA44TIW	202 (131)	35.8 (8.8)	2.7 (1.2)	NR	4.7 (2.9)	100%
CLARITY P	2010	96	PLA	437 (288)	38.7 (9.9)	2.9 (1.3)	8.9 (7.4)	NR	33%
CLARITY P	2010	96	CLA3.5	433 (298)	37.9 (10.3)	2.8 (1.2)	7.9 (7.2)	NR	26%
CMSSG	1995	96	GA20QD	125 (88)	34.6 (6.0)	2.8 (1.2)	7.3 (4.9)	NR	NR
CMSSG	1995	96	PLA	126 (96)	34.3 (6.5)	2.4 (1.3)	6.6 (5.1)	NR	NR

Study	Year	Follow-up	Evaluated alternatives	# Participants (# Women)	Age, mean in years (SD)	Baseline EDSS, mean (SD)	Disease duration, mean in years (SD)	Symptom onset, mean in years (SD)	Previous DMT
CombiRx	2013	144	IFNA30QW	250 (173)	37.6 (10.2)	2.0 (1.2)	1.4 (4.0)	NR	NR
CombiRx	2013	144	GA20QD	259 (185)	39.0 (9.5)	1.9 (1.2)	1.0 (2.9)	NR	NR
CONFIRM P	2012	96	GA20QD	350 (247)	36.7 (9.1)	2.6 (1.2)	4.4 (4.7)	NR	29%
CONFIRM P	2012	96	PLA	363 (251)	36.9 (9.2)	2.6 (1.2)	4.8 (5.0)	NR	31%
CONFIRM P	2012	96	BG240BID	359 (245)	37.8 (9.4)	2.6 (1.2)	4.9 (5.1)	NR	28%
DEFINE P	2012	96	PLA	408 (306)	38.5 (9.1)	2.5 (1.2)	5.8 (5.8)	NR	42%
DEFINE P	2012	96	BG240BID	410 (296)	38.1 (9.1)	2.4 (1.3)	5.6 (5.4)	NR	40%
ECGA	2001	36	PLA	120 (NR)	34.4 (7.4)	2.4 (1.2)	8.3 (5.6)	NR	NR
ECGA	2001	36	GA20QD	190 (NR)	34.0 (7.6)	2.3 (1.1)	8.0 (5.6)	NR	NR
EVIDENCE	2007	48 and 64	IFNA44TIW	339 (254)	38.3 (18.0; 55.0)	2.3 (NR)	6.5 (NR)	NR	0%
					**				
EVIDENCE	2007	48 and 64	IFNA30QW	338 (252)	37.4 (18.0; 55.0)	2.3 (NR)	6.7 (NR)	NR	0%
					**				
FREEDOMS P	2010	96	FING0.5QD	425 (296)	36.6 (8.8)	2.3 (1.3)	NR	8.0 (6.6)	43%
FREEDOMS P	2010	96	PLA	418 (298)	37.2 (8.6)	2.5 (1.3)	NR	8.1 (6.4)	59%
FREEDOMS II P	2014	96	FING0.5QD	358 (275)	40.6 (8.4)	2.4 (1.3)	NR	10.4 (8.0)	74%
FREEDOMS II P	2014	96	PLA	355 (288)	40.1 (8.4)	2.4 (1.3)	NR	10.6 (7.9)	73%
GALA	2013	48	PLA	461 (313)	38.1 (9.2)	2.7 (1.2)	NR	7.6 (6.4)	14%
GALA	2013	48	GA40TIW	943 (641)	37.4 (9.4)	2.8 (1.2)	NR	7.7 (6.7)	14%
GATE	2015	36	PLA	84 (57)	32.6 (8.7)	2.7 (1.2)	NR	5.7 (6.0)	NR
GATE	2015	36	GA20QD II	357 (238)	33.8 (9.0)	2.7 (1.2)	NR	6.4 (6.0)	NR
GIMN	2017	24	FING0.5QD	230 (162)	35.4 (2.3)	3.1 (0.2)	6.0 (0.4)	NR	100%
GIMN	2017	24	IFNA44TIW	28 (NR)	NR	NR	NR	NR	100%

Study	Year	Follow-up	Evaluated alternatives	# Participants (# Women)	Age, mean in years (SD)	Baseline EDSS, mean (SD)	Disease duration, mean in years (SD)	Symptom onset, mean in years (SD)	Previous DMT
GIMN	2017	24	GA20QD	40 (NR)	NR	NR	NR	NR	100%
GLACIER	2015	16	GA20QD	101 (83)	50.4 (9.3)	2.4 (1.4)	12.1 (10.0)	16.2 (11.0)	NR
GLACIER	2015	16	GA40TIW	108 (89)	50.9 (11.0)	2.5 (1.4)	10.8 (8.6)	15.7 (11.1)	NR
IMPROVE	2012	16	PLA	60 (NR)	NR	NR	NR	NR	NR
IMPROVE	2012	16	IFNA44TIW	120 (NR)	NR	NR	NR	NR	NR
INCOMIN	2002	96	IFNA30QW	92 (57)	34.9 (7.9)	2.0 (0.7)	6.7 (5.4)	NR	NR
INCOMIN	2002	96	IFNB250EOD	96 (66)	38.8 (7.1)	2.0 (0.7)	5.9 (4.2)	NR	NR
Kappos ¶	2011	24	IFNA44TIW	54 (38)	38.1 (9.3)	NR	3.3 (0.1; 20.2) ‡	5.3 (0.8; 35.2) ‡	31%
Kappos ¶	2011	24	OCRE600Q6M	55 (35)	35.6 (8.5)	NR	3.6 (0.1; 16.5) ‡	6.5 (0.5; 20.5) ‡	53%
Kappos ¶	2011	24	PLA	54 (36)	38.0 (8.8)	NR	2.7 (0.1; 19.2) ‡	4.8 (0.6; 26.2) ‡	30%
MSCRG	1996	96	PLA	143 (103)	36.9 (0.6)	2.3 (0.1)	6.4 (0.5)	NR	0%
MSCRG	1996	96	IFNA30QW	158 (118)	36.7 (0.6)	2.4 (0.1)	6.6 (0.5)	NR	0%
OPERA I	2017	96	IFNA44TIW	411 (272)	36.9 (9.3)	2.9 (1.2)	3.7 (4.6)	6.3 (6.0)	29%
OPERA I	2017	96	OCRE600Q6M	410 (270)	37.1 (9.3)	2.8 (1.3)	3.8 (4.8)	6.7 (6.4)	26%
OPERA II	2017	96	IFNA44TIW	418 (280)	37.4 (9.0)	2.8 (1.3)	4.1 (5.1)	6.7 (6.1)	25%
OPERA II	2017	96	OCRE600Q6M	417 (271)	37.2 (9.1)	2.8 (1.4)	4.2 (5.0)	6.7 (6.1)	27%
OWIMS ¶	1999	48	IFNA44TIW	98 (70)	35.5 (7.4)	2.6 (1.4)	6.7 (5.3)	NR	NR
OWIMS ¶	1999	48	PLA	100 (74)	34.9 (7.8)	2.6 (1.3)	6.3 (4.7)	NR	NR
PRISMS ¶	1998	96	PLA	187 (75)	34.6 (28.8; 40.4) †	2.4 (1.2)	4.3 (2.4; 8.4) †	NR	NR
PRISMS ¶	1998	96	IFNA44TIW	184 (66)	35.6 (28.4; 41.0) †	2.5 (1.3)	6.4 (2.9; 10.3) †	NR	NR
REGARD	2008	96	IFNA44TIW	386 (267)	36.7 (9.8)	2.4 (1.3)	NR	5.9 (6.3)	NR

Study	Year	Follow-up	Evaluated alternatives	# Participants (# Women)	Age, mean in years (SD)	Baseline EDSS, mean (SD)	Disease duration, mean in years (SD)	Symptom onset, mean in years (SD)	Previous DMT
REGARD	2008	96	GA20QD	378 (272)	36.8 (9.5)	3.2 (1.3)	NR	6.6 (7.1)	NR
Saida	2017	24	PLA	47 (32)	35.1 (8.2)	2.1 (1.5)	5.1 (4.9)	6.8 (5.5)	85%
Saida	2017	24	NAT300Q4W	47 (34)	37.7 (8.6)	2.5 (1.6)	5.9 (5.0)	8.7 (5.7)	91%
TENERE	2014	48	IFNA44TIW ††	104 (71)	37.0 (10.6)	2.0 (1.2)	NR	7.7 (7.6)	24%
TENERE	2014	48	TERI7QD ††	109 (70)	35.2 (9.2)	2.0 (1.2)	NR	7.0 (6.9)	21%
TRANSFORMS P	2010	96	FING0.5QD	431 (282)	36.7 (8.8)	2.2 (1.3)	NR	7.5 (6.2)	55%
TRANSFORMS P	2010	96	IFNA30QW	435 (295)	36.0 (8.3)	2.2 (1.3)	NR	7.4 (6.3)	56%
Observational studies									
Baroncini	2016	96	FING0.5QD	102 (77)	38.1 (9.2)	2.0 (1.5; 3.0) †	11.2 (7.8)	NR	100%
Baroncini	2016	96	NAT300Q4W	102 (73)	37.7 (9.3)	2.0 (1.5; 2.5) †	10.3 (6.2)	NR	100%
Carruthers	2014	96	FING0.5QD	36 (22)	39.6 (9.7)	1.8 (0.0; 8.0) ‡	7.9 (7.0)	NR	81%
Carruthers	2014	96	NAT300Q4W	69 (50)	38.4 (10.1)	1.5 (0.0; 6.0) ‡	8.4 (6.6)	NR	87%
D'Amico	2018	96	FING0.5QD	49 (32)	29.4 (9.9)	2.8 (1.5)	13.8 (9.5)	NR	100%
D'Amico	2018	96	IFNA44TIW	43 (32)	30.1 (11.5)	1.7 (1.2)	12.6 (6.8)	NR	100%
Flechter 2002 P	2002	96	GA20QD	20 (13)	NR	NR	NR	NR	NR
Flechter 2002 P P	2002	96	IFNB250EOD	20 (15)	NR	NR	NR	NR	NR
Gajofatto	2014	92	FING0.5QD	30 (21)	39.0 (7.8)	2.5 (0.0; 5.5) ‡	11.1 (1.1; 30.2) ‡	NR	97%
Gajofatto	2014	92	NAT300Q4W	57 (43)	38.0 (9.3)	3.0 (2.0; 8.0) ‡	8.4 (0.5; 35.1) ‡	NR	91%
Guger	2017	48	FING0.5QD	332 (226)	39.3 (9.8)	2.7 (1.5)	9.9 (7.2)	NR	90%
Guger	2017	48	NAT300Q4W	246 (174)	34.1 (10.3)	2.5 (1.6)	6.6 (5.7)	NR	86%
Hersh	2017	96	BG240BID	293 (NR)	NR	NR	NR	NR	NR
Hersh	2017	96	FING0.5QD	215 (NR)	NR	NR	NR	NR	NR
Koch-Henriksen	2016	96	FING0.5QD	464 (327)	38.7 (10.1)	3.2 (1.6)	7.8 (6.2)	NR	94%
Koch-Henriksen	2016	96	NAT300Q4W	464 (327)	39.3 (10.1)	3.1 (1.5)	7.7 (6.3)	NR	94%

Study	Year	Follow-up	Evaluated alternatives	# Participants (# Women)	Age, mean in years (SD)	Baseline EDSS, mean (SD)	Disease duration, mean in years (SD)	Symptom onset, mean in years (SD)	Previous DMT
Milanese	2003	48 and 84	IFNB250EOD	834 (NR)	NR	2.4 (NR)	NR	NR	85%
Milanese	2003	48 and 84	IFNA30QW	647 (NR)	NR	2.2 (NR)	NR	NR	73%
PROOF	2008	24	IFNA30QW	69 (59)	38.0 (8.3)	1.8 (1.1)	0.3 (0.0; 13.0) ‡	NR	NR
PROOF	2008	24	IFNA44TIW	67 (51)	37.1 (8.6)	2.2 (1.3)	0.4 (0.0; 9.0) ‡	NR	NR
Trojanos ¶	2003	12	IFNA30QW	217 (153)	32.4 (8.1)	2.4 (0.9)	7.1 (5.4)	NR	NR
Trojanos ¶	2003	12	IFNB250EOD	234 (157)	31.4 (7.6)	2.5 (1.0)	7.1 (5.4)	NR	NR

† Median (interquartile range); ‡ Median (range); ** Mean (range); ‖ Considered glatiramer acetate branded; †† Considered only arms of therapies that included only patients with RRMS; ¶ Excluded non-approved dose therapy; ¶¶ Studies not included in the meta-analyses. SD: standard deviation; EDSS: Expanded Disability Status Score; DMT: disease-modifying therapies; NR: not reported. ALE12: alemtuzumab, 12 mg/ day per 5 days and 12 months later per 3 days; OCRE600Q6M: ocrelizumab 600 mg every 6-months; NAT300Q4W: natalizumab, 300 mg, every monthly; CLA3.5: cladribine, cumulative dose 3.5 mg/kg; BG240BID: dimethyl fumarate, 240 mg, twice-times daily; FING0.5QD: fingolimod, 0.5 mg daily; PIFN125Q2W: peginterferon, 125 µg, every 2-week; GA40TIW: glatiramer acetate, 40 mg three-times weekly; GA20QD: glatiramer acetate, 20 mg daily; IFNA44TIW: interferon 1a beta 44 µg three-times weekly; IFNB250EOD: interferon 1b beta, 250 µg, every other day; TER17QD: teriflunomide 7 mg daily; IFNA30QW: interferon 1a beta, 30 µg weekly; PLA: placebo.

A qualidade metodológica avaliada pela RoB 2.0 é apresentada no Apêndice XXIII. O domínio mais associado a um "alto risco de viés" foi mensuração do resultado; o domínio mais associado a 'algumas preocupações' foi o desvio das intervenções pretendidas e o domínio mais associado a 'baixo risco de viés' foi a seleção do resultado relatado. Em relação ao risco geral de viés, a maioria dos estudos apresentou um 'baixo risco de viés' (n = 19), seguido por 'algumas preocupações' (n = 11) e um 'alto risco de viés' (n = 4). A qualidade metodológica avaliada pelo ROBINS-I é apresentada no Apêndice XXIX. O domínio mais associado a 'risco crítico de viés' e 'risco grave de viés' foi viés de confusão, 'risco moderado de viés' foi associado a classificação das intervenções, 'nenhuma informação' foi reportado em desvio das intervenções pretendidas e todos os outros domínios apresentaram um 'baixo risco de viés' (i.e., seleção de participantes no estudo, dados ausentes, mensuração de resultados e seleção do resultado relatado).

Considerando todos os estudos, 368 e 149 diferentes desfechos de segurança foram relatados em pelo menos um estudo e dois estudos, respectivamente (Apêndices XXV, XXVI e XXVII). Em relação ao CTC AE, a maioria dos estudos relatou distúrbios gerais e condições do local de administração (n = 34 estudos, 40 eventos adversos), seguidos por distúrbios do sistema nervoso (n = 29 estudos, 19 eventos adversos). No entanto, eventos adversos inespecíficos, como descontinuação por eventos adversos, foram mais frequentemente relatados (n = 42) (Tabela 14).

Tabela 14. Eventos adversos a medicamentos relatados de acordo com o tipo de estudo e tempo de acompanhamento.

	All studies		RCT48		RCT96		RCTOther		Obs48		Obs96		ObsOther	
CTCAE	# studies	# adverse events	# studies	# adverse events	# studies	# adverse events	# studies	# adverse events	# studies	# adverse events	# studies	# adverse events	# studies	# adverse events
General disorders and administration site conditions	34	40	4	14	17	30	8	14	0	0	3	4	2	5
Nervous system disorders	29	19	3	4	17	14	6	8	0	0	2	2	1	1
Musculoskeletal and connective tissue disorders	24	19	4	7	15	13	3	8	0	0	1	2	1	1
Infections and infestations	22	53	2	8	14	44	5	23	0	0	1	5	1	1
Psychiatric disorders	22	10	4	6	12	6	4	4	0	0	1	1	1	1
Investigations	21	47	2	21	13	38	3	5	0	0	2	3	1	1
Gastrointestinal disorders	20	22	1	8	14	16	4	12	0	0	1	2	0	0
Immune system disorders	15	10	1	1	9	9	3	3	0	0	1	1	1	1
Neoplasms benign, malignant and unspecified ^a	15	22	1	2	12	22	2	2	0	0	0	0	0	0
Vascular disorders	13	11	2	4	9	9	1	2	0	0	1	1	0	0
Cardiac disorders	13	18	2	4	8	16	2	2	0	0	1	1	0	0
Hepatobiliary disorders	13	7	3	4	7	4	3	2	0	0	0	0	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	13	11	3	5	5	7	4	3	0	0	1	1	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	12	11	2	3	8	9	2	3	0	0	0	0	0	0
Blood and lymphatic system disorders	9	6	1	1	5	5	1	1	0	0	1	1	1	1
Renal and urinary disorders	7	9	0	0	6	7	1	2	0	0	0	0	0	0
Ear and labyrinth disorders	6	4	1	2	5	3	0	0	0	0	0	0	0	0
Endocrine disorders	6	7	0	0	3	6	2	5	0	0	0	0	1	1
Eye disorders	6	5	1	2	3	2	1	1	0	0	1	1	0	0
Reproductive system and breast disorders	6	4	1	1	2	3	2	2	0	0	0	0	1	1
Injury, poisoning and procedural complications	5	8	1	2	2	6	2	2	0	0	0	0	0	0
Pregnancy, puerperium and perinatal conditions	5	6	1	1	4	5	0	0	0	0	0	0	0	0
Metabolism and nutrition disorders	1	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Surgical and medical procedures	1	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
Other classification														
Discontinuation due to adverse events	42	NA	6	NA	19	NA	7	NA	3	NA	6	NA	1	NA
Serious adverse events	27	NA	5	NA	15	NA	6	NA	0	NA	1	NA	0	NA
Any adverse events	26	NA	4	NA	14	NA	5	NA	0	NA	2	NA	1	NA
Death	18	NA	2	NA	13	NA	3	NA	0	NA	0	NA	0	NA

	All studies		RCT48		RCT96		RCTother		ObS48		ObS96		ObSother	
CTCAE	# studies	# adverse events	# studies	# adverse events	# studies	# adverse events	# studies	# adverse events	# studies	# adverse events	# studies	# adverse events	# studies	# adverse events
Multiple sclerosis relapse	12	NA	0	NA	9	NA	2	NA	0	NA	0	NA	1	NA
Other ^b	9	9	1	2	6	9	1	1	0	NA	1	1	0	NA
Suspected or concerns PML	4	NA	0	NA	0	NA	1	NA	0	NA	2	NA	1	NA
Adverse events related to study treatment	3	NA	1	NA	1	NA	1	NA	0	NA	0	NA	0	NA
Incorrect dose administered	1	NA	0	NA	1	NA	0	NA	0	NA	0	NA	0	NA
Severe adverse event	1	NA	0	NA	0	NA	1	NA	0	NA	0	NA	0	NA

Cells filled in darker tones represent higher frequencies, while those filled in lighter tones represent lower frequencies for the respective column.

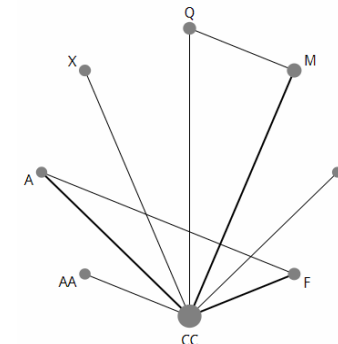
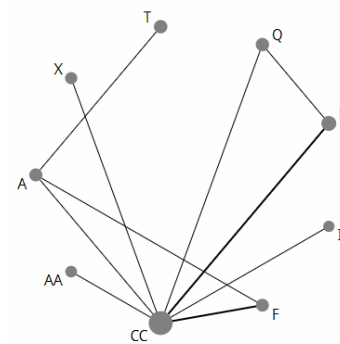
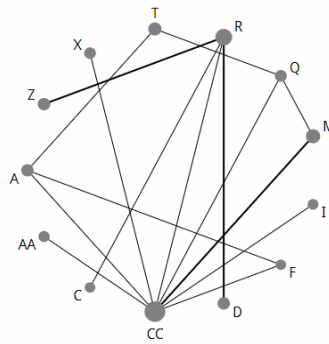
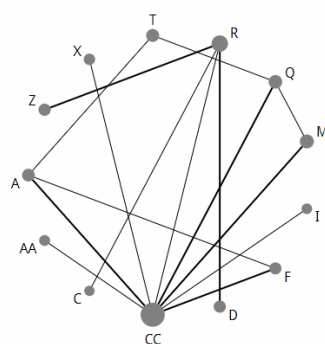
^a including cysts and polyps; ^b chest discomfort, chest pain, systemic reaction, brainstem syndrome, chest pain and flushing, chest pain without flushing, flushing without chest pain, need for rehabilitation therapy and rhinitis.

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; N: number; RCT48: randomized clinical trial of 48 weeks; RCT96: randomized clinical trial of 96 weeks; RCTother: randomised clinical trial of 16, 24, 36 or 144 weeks; ObS48: observational study of 48 weeks; ObS96: observational study of 96 weeks; ObSother: observational study of 12, 24 or 73 weeks; PML: Progressive Multifocal Leukoencephalopathy.

Após assegurar a transitividade das comparações, ou seja, assegurar por meio de análise qualitativa que os grupos de estudos diferentes fossem semelhantes o suficiente para serem comparados em uma única análise, foram realizadas as redes de meta-análises. As características de rede dos resultados mais relatados em ECR são apresentadas na Figura 16 e os outros desfechos são mostrados no Apêndice XXVIII. TERI7QD, IFNA44TIW, IFNA30QD, FING0.5QD, ALE12, OCRE600Q6M e GA20QD não puderam integrar a rede principal para alguns desfechos, resultando em múltiplas NMAs para qualquer evento adverso, evento adverso grave, qualquer infecção, neoplasia, infecção do trato respiratório superior e infecção do trato urinário.

Considerando os ECR, 22 meta-análises foram realizadas para 16 desfechos. Em relação às métricas de geometria, o número médio de estudos por comparação direta, número de nós, arestas, densidade, espessura, porcentagem de comparador comum, porcentagem de aresta forte e número de pacientes foi de, respectivamente, 5 (IQR 5 - 9), 5 (IQR 4 - 8), 5 (IQR 3-8), 0,40 (IQR 0,30 - 0,50), 1,25 (IQR 1,00 - 1,59), 44%, 33% e 3.998 (IQR 3.380 - 6.761). As redes com o maior número de estudos, pacientes e TMD foram aquelas construídas para a descontinuação devido a eventos adversos, cefaleias, eventos adversos graves e quaisquer eventos adversos (Figura 16). Em apenas 10 das 22 NMAs, foram identificadas diferenças entre as TMD: descontinuação devido a evento adverso, evento adverso grave, dor de cabeça, depressão, infecção do trato respiratório superior, infecção do trato urinário, hipertensão, contagem de linfócitos diminuída, neoplasia e ALT > 3ULN. Em resumo, a maioria das comparações mostrou um risco semelhante de eventos de segurança para TMD e placebo para todos os resultados (Apêndice XXX).

Graph



Outcome	Discontinuation due to adverse event	Headache	Serious adverse events	Any adverse event
	event			
Nodes	13	13	9	8
Edges	15	15	10	9
Studies	19	16	10	10
Density	0,19	0,19	0,25	0,32
Median thickness	1,27	1,07	1,00	1,11
Common comparators	0,54	0,54	0,56	0,63
Strong edges	0,33	0,20	0,20	0,33
Patients	14,093	12,099	9,364	8,270

Figura 16. Características de redes para desfechos mais reportados nos ensaios clínicos randomizados.

Network geometry: each node represents a therapy, and the lines represent direct comparisons in the literature; thicker lines represent largest number of studies identified, and larger nodes represent the largest number of studies for a therapy; A: GA40TIW; AA: PIFN125Q2W; C: GA20QD; CC: PLA; D: ALE12; F: BG240BID; I: CLA3.5; M: FING0.5QD; Q: IFNA30QW; R: IFNA44TIW; T: IFNB250EOD; X: NAT300Q4W; Z: OCRE600Q6M;

As medidas de tamanho de efeito para a descontinuação devido a eventos adversos e o número de eventos adversos graves são mostradas na Tabela 15. Os resultados das meta-análises para outros desfechos podem ser encontrados no Apêndice XXX. Foi identificado que IFNA30QW é mais seguro que o placebo e CLA para eventos adversos graves (Tabela 15). Na descontinuação devido a eventos adversos, o PIFN125Q2W destacou-se como o medicamento com diferenças estatisticamente mais significativas. PIFN125Q2W mostrou um risco maior de descontinuação em comparação com placebo, BG240BID, FING0.5QD, IFNA30QW, IFNB250EOD e NAT300Q4W (Tabela 15).

Tabela 15. Comparação para descontinuação por eventos adversos e eventos adversos graves em ensaios clínicos randomizados – risco relativo (ICr 95%).

GA20	3.358 (1.447, 8.963)	2.589 (0.609, 13.701)	0.896 (0.621, 1.307)	1.110 (0.272, 5.948)	1.078 (0.745, 1.561)	1.390 (0.568, 3.364)	1.296 (0.813, 2.050)	1.004 (0.591, 1.733)	2.909 (0.785, 14.061)	0.990 (0.463, 2.200)	1.282 (0.689, 2.444)	1.593 (0.399, 8.064)
0.890 (0.576, 1.385)	PIFN	0.755 (0.144, 4.661)	0.266 (0.106, 0.573)	0.324 (0.065, 2.033)	0.319 (0.125, 0.716)	0.409 (0.123, 1.262)	0.383 (0.149, 0.865)	0.296 (0.111, 0.708)	0.844 (0.183, 5.018)	0.292 (0.088, 0.914)	0.379 (0.138, 0.962)	0.464 (0.095, 2.794)
	1.393 (1.005, 1.939)	GA40	0.347 (0.069, 1.394)	0.434 (0.196, 0.954)	0.420 (0.082, 1.745)	0.544 (0.088, 2.642)	0.494 (0.098, 2.050)	0.389 (0.073, 1.635)	1.131 (0.640, 2.025)	0.381 (0.063, 1.980)	0.497 (0.092, 2.185)	0.622 (0.300, 1.294)
1.237 (0.934, 1.668)			PLA	1.227 (0.318, 6.457)	1.203 (0.931, 1.562)	1.543 (0.715, 3.485)	1.441 (1.094, 1.893)	1.118 (0.753, 1.674)	3.217 (0.942, 15.267)	1.100 (0.497, 2.580)	1.427 (0.885, 2.396)	1.763 (0.467, 8.541)
				ALE	0.977 (0.183, 3.885)	1.234 (0.206, 6.038)	1.159 (0.220, 4.742)	0.906 (0.163, 3.656)	2.599 (1.501, 4.660)	0.885 (0.144, 4.522)	1.156 (0.210, 4.843)	1.435 (0.694, 2.984)
1.009 (0.751, 1.367)	1.133 (0.774, 1.672)		0.815 (0.667, 1.005)		BG	1.282 (0.567, 2.978)	1.199 (0.826, 1.754)	0.928 (0.582, 1.505)	2.690 (0.739, 12.840)	0.911 (0.411, 2.163)	1.187 (0.685, 2.117)	1.482 (0.375, 7.396)
1.551 (0.906, 2.712)	1.739 (0.997, 3.126)		1.250 (0.791, 2.041)		1.539 (0.925, 2.581)	CLA	0.931 (0.396, 2.123)	0.724 (0.292, 1.739)	2.110 (0.476, 11.380)	0.713 (0.230, 2.273)	0.928 (0.355, 2.353)	1.155 (0.240, 6.832)
1.119 (0.775, 1.642)	1.260 (0.836, 1.906)		0.905 (0.711, 1.152)		1.111 (0.803, 1.520)	0.724 (0.420, 1.211)	FING	0.775 (0.509, 1.179)	2.237 (0.631, 10.718)	0.763 (0.330, 1.825)	0.995 (0.581, 1.750)	1.234 (0.318, 6.140)
0.821 (0.536, 1.273)	0.923 (0.581, 1.464)		0.663 (0.477, 0.922)		0.814 (0.549, 1.197)	0.529 (0.299, 0.934)	0.733 (0.516, 1.044)	IFNA30	2.895 (0.800, 14.054)	0.987 (0.430, 2.357)	1.277 (0.693, 2.427)	1.595 (0.398, 7.971)
									IFNA44	0.336 (0.064, 1.538)	0.441 (0.088, 1.721)	0.550 (0.346, 0.846)
0.868 (0.645, 1.190)	0.979 (0.574, 1.666)		0.702 (0.459, 1.068)		0.862 (0.566, 1.316)	0.561 (0.299, 1.036)	0.775 (0.480, 1.262)	1.059 (0.614, 1.802)		IFNB250	1.302 (0.489, 3.361)	1.642 (0.335, 9.103)
0.970 (0.661, 1.441)	1.093 (0.719, 1.663)		0.785 (0.610, 1.025)		0.962 (0.699, 1.354)	0.627 (0.366, 1.065)	0.866 (0.614, 1.242)	1.180 (0.785, 1.814)		1.120 (0.678, 1.846)	NAT	1.238 (0.294, 6.310)
												OCRE

DAE: discontinuation due to adverse events (upper); SAE: serious adverse events (bottom); Interpretation: right therapy compared to left therapy, for example, PIFN is less safe than GA20 with an RR of 3.358 (95% CrI: 1.447; 8.963) (DAE, upper) and RR of 1.393 (95% CrI: 1.005; 1.939) (SAE, bottom). GA20: glatiramer acetate, 20 mg per day; PIFN: peginterferon; GA40: glatiramer acetate, 40 mg three times a week; PLA: placebo; ALE: alemtuzumab; BG: dimethyl fumarate; CLA: cladribine; FING: fingolimod; IFNA30: interferon 1a beta, 30 µg every week; IFNA44: interferon 1a beta 44 µg three times a week; IFNB250: interferon 1b beta, 250 µg, every other day; NAT: natalizumab; OCRE: ocrelizumab.

Considerando os estudos de coorte, foram realizadas três meta-análises: qualquer evento adverso e sintomas *flu-like*, com diferenças identificadas em ambos, e descontinuação devido a evento adverso, sem diferenças. Em relação às métricas da geometria da rede, a mediana o número de estudos por comparação direta, número de nós, bordas, densidade, espessura, porcentagem de comparador comum, porcentagem de borda forte e número de pacientes foram, respectivamente, 2 (IQR 2 - 4), 4 (IQR 4 - 4), 3 (IQR 3 - 4), 0,67 (IQR 0,59 - 0,67), 1,00 (IQR 0,75 - 1,00), 33% e 0% e 2.375 (IQR 1.485 - 2.750) (Apêndice XXIX).

A análise de inconsistência pela técnica de *node-splitting* foi possível para apenas quatro resultados (descontinuação devido a eventos adversos, quaisquer eventos adversos, eventos adversos graves e dor de cabeça em 96 semanas). A questão do teste múltiplo foi considerada ao interpretar os valores de p (ou seja, usando uma correção de Bonferroni com base no número de possíveis inconsistências na rede). Assim, não foram identificadas diferenças substanciais na magnitude ou direção entre os resultados dos efeitos diretos e indiretos nas NMAs, o que sugere que as NMAs para as quais a análise de inconsistência foi possível são coerentes e robustas (Apêndice XXXI).

2.3.4. Discussão

Investigamos a segurança das TMD na EMRR por meio de uma revisão sistemática, que resultou na inclusão de 47 estudos (26.892 participantes). NMAs recentes de TMD na EMRR ^{76,77,103} foram limitadas a ECR e consideravam poucos desfechos de segurança, restringindo-se apenas à descontinuação devido a eventos adversos, incidência de quaisquer eventos adversos ou eventos adversos graves. Portanto, em nosso estudo, visamos sumarizar de forma mais abrangente a segurança dos TMD, expandindo o número de resultados de segurança e o tipo de desenho do estudo, a fim de capturar completamente a incidência de eventos adversos nesses pacientes.

Considerando as meta-análises dos ensaios clínicos, a descontinuação devido a eventos adversos foi o desfecho mais relatado, seguido pela incidência de qualquer evento adverso e evento adverso grave. Eventos adversos específicos como disfunção hepática, aumento da alanina transferase, qualquer infecção, infecção do

trato respiratório superior, infecção do trato urinário, linfocitopenia, neoplasia, depressão, hipertensão e erupção cutânea foram pouco relatados. Isso pode estar relacionado à raridade desses eventos e, se ocorrerem, provavelmente serão detectados em estudos de longo prazo. Além disso, ao analisar estatisticamente os resultados, não se pode inferir que a omissão de um reporte signifique um relatório de prevalência nula, o que impede a realização de meta-análises mais robustas, incluindo mais comparações. No entanto, é primordial estimar com precisão a incidência de eventos adversos específicos em EMRR, porque algumas populações em particular têm um risco aumentado de desenvolver alguns eventos adversos ^{48–53}.

A inspeção da geometria das redes mostrou que valores inferiores aos relatados na literatura para outras NMAs, quando se trata do número médio de estudos por aresta, número de nós e arestas, espessura, comparador comum e arestas fortes. Esses resultados sugerem redes fracamente conectadas com uma quantidade limitada de evidência direta. Portanto, os dados devem ser interpretados com cautela. Apesar do alto número de desfechos de segurança, eles não foram relatados de maneira padronizada ao longo dos estudos, o que impediu a construção de uma rede precisa com um alto número de estudos, resultando, em vez disso, em várias pequenas redes menos robustas. Tonin *et al.* realizaram revisão sistemática de NMAs de intervenções farmacológicas, onde identificaram maior mediana de estudos (22), nós (8), bordas (10), espessura (2,0), comparador comum (68%) e borda forte (53%) ⁸⁸.

É importante observar que, embora as análises de inconsistência (*node-splitting*) tenham mostrado consistência (ou seja, coerência) para quatro desfechos, os aspectos clínicos não podem ser negligenciados (p.ex., não é confiável afirmar que o IFNA30 é mais seguro que o placebo para eventos adversos graves). Assim, a consistência na análise de *node-splitting* deve ser interpretada com cautela. Além disso, análises de inconsistência não foram possíveis para a maioria dos desfechos de segurança, reforçando a importância da análise de transitividade anterior ao desenvolvimento de NMAs.

Considerando as limitações dos ensaios clínicos na identificação de alguns eventos adversos, principalmente devido à duração do estudo, inclusão de pacientes sem comorbidades ou poder estatístico reduzido, pode-se esperar que estudos observacionais possam contribuir significativamente para esse desfecho. Estudos observacionais foram considerados essenciais para monitorar os resultados de

segurança ¹⁰⁴ facilitando a identificação de eventos adversos no mundo real. No entanto, muitos estudos observacionais de EMRR não são comparativos e, portanto, não puderam ser incluídos na revisão sistemática com NMAs. Logo, apenas três resultados puderam ser sumarizados em pequenas meta-análises (ou seja, qualquer evento adverso, descontinuação devido a evento adverso e sintomas *flu-like*).

Tendo em conta que certos medicamentos têm o potencial de causar eventos adversos graves, um '*safety outcome trial*' foi definido pela US FDA como um 'estudo prospectivo, randomizado e controlado, projetado especificamente e com alimentação adequada para testar uma hipótese de segurança, antes da aprovação de certos medicamentos ¹⁰⁵. No entanto, não identificamos nenhum estudo que atendesse a esses critérios, ainda que as TMD possam ter perfis de segurança preocupantes. Em parte, a ausência de estudos de desfechos de segurança pode ser justificada pela variabilidade entre os eventos adversos causados por TMD na EMRR, o que contribui para a falta de um *core outcome set* de segurança. Portanto, para permitir uma comparação abrangente de segurança entre as TMD, estudos futuros devem monitorar e relatar eventos adversos críticos do ponto de vista clínico descritos em estudos anteriores de outros medicamentos usados para a mesma doença.

Importante destacar que uma análise pormenorizada do potencial impacto do financiamento dos estudos por instituições com fins lucrativos não foi possível uma vez que quase a totalidade dos estudos possui esse tipo de financiamento.

Limitações

Algumas limitações do nosso estudo devem ser mencionadas. Como em qualquer pesquisa sistemática, existe a chance de estudos não serem identificados. No entanto, a busca manual não encontrou estudos adicionais, reforçando a qualidade de nossa pesquisa. Devido à variabilidade nos resultados de segurança relatados, não foi possível realizar meta-análises para todos os desfechos de segurança identificados.

2.3.5. Conclusões

Os resultados de segurança são pouco relatados nos estudos primários de TMD em EMRR, impedindo a realização de meta-análises robustas. Portanto, os dados atuais disponíveis sobre a segurança desses medicamentos podem não estar contribuindo suficientemente para a tomada de decisão clínica regulatória e baseada em evidências, pois os eventos adversos não recebem a mesma importância que os resultados de eficácia. Para superar esse problema, os pesquisadores devem garantir que todos os estudos declarem a prevalência de eventos adversos, incluindo a prevalência nula de resultados críticos de segurança, relatados para medicamentos usados para a mesma condição. Além disso, estudos observacionais comparativos devem ser conduzidos para permitir a comparação a longo prazo de eficácia e segurança entre medicamentos. Finalmente, os *safety outcome trial* para TMD para EMRR devem ser exigidos pelas autoridades reguladoras.

2.4. EFICÁCIA, EFETIVIDADE E DESCONTINUAÇÃO POR EVENTOS ADVERSOS EM TERAPIAS MODIFICADORAS DA DOENÇA PARA ESCLEROSE MÚLTIPLA RECIDIVANTE-REMITENTE EM ESTUDOS DE LONGO PRAZO – REVISÃO SISTEMÁTICA 4

2.4.1 Métodos

Detalhes da presente revisão sistemática foram registrados na base de dados PROSPERO sob número CRD42019123361 ¹⁰⁶. Para elaboração desse relato, foram consideradas as recomendações da Colaboração Cochrane ³⁸ e Declaração PRISMA ¹⁰⁷.

2.4.1.1. ESTRATÉGIA DE PESQUISA E CRITÉRIOS DE SELEÇÃO

Para aumentar a consistência e transparência da presente revisão, estruturamos a pergunta da pesquisa seguindo o seguinte acrônimo PICOS (Tabela 12).

Tabela 16. Critérios de inclusão e exclusão.

	Critérios de inclusão	Critérios de exclusão
P	Participantes com 18 anos de idade ou mais com diagnóstico de EMRR, considerando critérios McDonald ⁷⁻⁹ ou Poser ¹⁰ , independente do sexo, grau de incapacidade ou duração da doença.	Ensaio que mistura EMR com EMSP, EMPP ou CIS
I	- Acetato de glatirâmer, SC (GA20QD, GA40TIW); - Alentuzumabe, IV (ALE12); - Cladribina, VO ou SC (CLA3.5); - Fingolimode, VO (FING0.5QD); - Fumarato de dimetila, VO (BG240BID); - Betainterferona 1a, SC (Rebif®) (IFNA44TIW); - Betainterferona 1a, IM (Avonex®) (IFNA30QW); - Betainterferona 1b, SC (Betaferon®/ Betaseron®/ Extavia®) (IFNB250EOD); - Betapeginterferona 1a, SC (PIFN125Q2W); - Natalizumabe, IV (NAT300Q4W); - Ocrelizumabe, IV (OCRE600Q6M); - Teriflunomida, VO (TERI14QD e TERI7QD).	Combinações de TMD;
C	Placebo, não tratamento e terapias ativas citadas em intervenção	
O	- Taxa anualizada de surto (ARR) - Número de pacientes com descontinuação devido a eventos adversos (DAE)	

- Número de pacientes com pelo menos um evento adverso grave (SAE).

S	estudos de coorte comparativos prospectivos ou retrospectivos, ECR de fase II ou posterior (incluindo análises post-hoc) e extensões de ECR com um ou vários braços com pelo menos 36 meses de acompanhamento.	Equivalência
----------	--	--------------

Pesquisas eletrônicas foram realizadas nas bases de dados Medline (via PubMed) e Scopus sem limite de tempo ou restrição de idioma (até outubro de 2019). Os bancos de dados de registro de ensaios clínicos (*ClinicalTrials.gov*) e as listas de referência de revisões e estudos incluídos também foram pesquisados. As estratégias de pesquisa completas são fornecidas no Apêndice XXXIII.

A razão para inclusão de estudos observacionais se justifica tendo em vista a relevância deste desenho de estudo para avaliação de desfechos de longo prazo.

Para estudos que avaliaram uma mudança na terapia (*switching*), incluímos apenas os braços com pelo menos 36 meses de acompanhamento contínuo. Estudos que consideraram pelo menos um dos desfechos mencionados foram incluídos.

Dois pesquisadores selecionaram independentemente os títulos e resumos dos estudos recuperados para identificar registros irrelevantes. Numa segunda etapa, os artigos em texto completo também foram avaliados de forma independente por dois pesquisadores, de acordo com os critérios de inclusão e exclusão. Em caso de discrepâncias um terceiro pesquisador foi consultado.

2.4.1.2. Extração de dados, síntese e avaliação da qualidade

Os seguintes dados foram extraídos independentemente por dois pesquisadores: (i) características do estudo (nome dos autores, ano de publicação, desenho do estudo, tamanho da amostra, TMD avaliadas, tempo de acompanhamento, critérios de diagnóstico e financiador); (ii) dados de *baseline* (sexo e idade dos pacientes, duração da doença ou início dos sintomas); e (iii) resultados clínicos. Nenhuma informação não reportada foi solicitada aos autores dos estudos.

Os dados de *baseline* e os resultados clínicos dos estudos de longo prazo (≥ 36 meses) foram comparados com os de estudos de médio prazo (> 3 e < 36 meses) recuperados de uma revisão sistemática recentemente publicada¹⁰⁸. Os dados foram

tabulados de acordo com o ARR e desvio padrão; quando um estudo relatou o intervalo de confiança, ele foi convertido em um desvio padrão. O DAE e SAE foram relatados de acordo com o número de pacientes com o desfecho, tamanho da amostra e porcentagem.

As avaliações críticas dos riscos de viés dos estudos foram realizadas por dois revisores independentes, utilizando a ferramenta ROBINS-I ¹⁰¹. Na ausência de consenso, os pontos de discordância foram resolvidos pela opinião de um terceiro pesquisador. Os riscos de viés dos estudos de médio prazo foram avaliados usando a RoB 2.0 ⁸⁵, e os resultados foram publicados em uma revisão sistemática anterior ¹⁰⁸.

2.4.2 Resultados

Nossa revisão sistemática identificou 1.760 registros nos bancos de dados eletrônicos após a remoção de duplicidades e obteve dois estudos por busca manual. Desses, 1.699 foram considerados irrelevantes durante a triagem e 38 foram excluídos durante a avaliação em texto completo (Figura 17 e Apêndices XXXIV e XXXVII). Todos os estudos selecionados foram obtidos. Os 25 registros restantes (19 estudos) compreenderam 14 ECR e cinco estudos observacionais e foram incluídos na síntese narrativa. Os artigos foram publicados entre 2003 e 2018. No total, 9.018 participantes (mediana: 147; intervalo interquartil: 83-249) foram incluídos e 5.468 (60%) eram mulheres (três estudos não mencionaram a proporção de gêneros dos pacientes). Cinco estudos (26%) avaliaram mudança na terapia. Ao todo, foram identificadas 14 dosagens de TMD, seis (32%) estudos compararam terapias ativas (*head-to-head*), sete (37%) compararam doses e um (5%) avaliou o tratamento ativo contra nenhum tratamento. Nenhum estudo avaliando NAT, OCRE ou TERI preencheu os critérios de inclusão. Uma comparação qualitativa dos dados de *baseline* de médio e longo prazo revelou que eles eram muito semelhantes, exceto ATTAIN, que incluía uma população com recaídas nos 2 anos anteriores de 0,36 e 0,45, em contraste com outros estudos que relatam 2,3 ou mais. Os estudos tiveram tempos de seguimento variando de 3 a 8,5 anos. As principais características dos estudos são apresentadas na Tabela 17 (características adicionais são apresentadas no Apêndice XXXV).

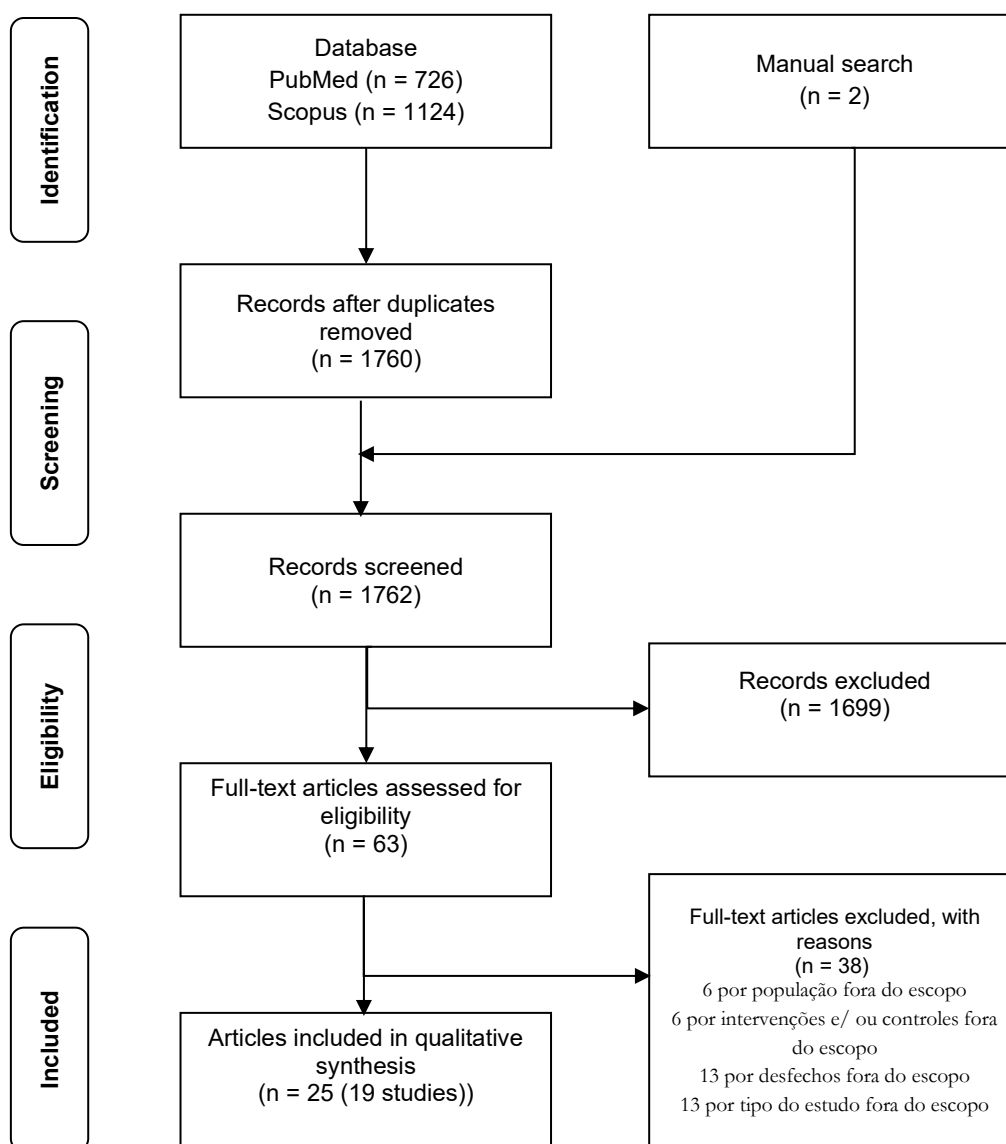


Figura 17. Processo de seleção dos estudos da revisão 4 (adaptado do PRISMA).

Tabela 17. Características dos estudos incluídos na revisão sistemática 4.

Study	Year	Type of study	Follow-up (months)	Evaluated alternatives	N Participants (n Women)	Age, mean in years (SD)	Baseline EDSS, mean (SD)	Disease duration, mean in years (SD)
ADVANCE/ ATTAIN	2018	RCText	48	PIFN125Q2W	376 (271)	39.0 (9.7)	2.4 (1.3)	8.5 (6.3) §§
				PFIN125Q4W	354 (251)	38.1 (9.9)	2.4 (1.4)	8.1 (6.1) §§
CARE-MS I	2017	RCText	60	ALE12	335 (NR)	NR	NR	NR
CARE-MS II	2017	RCText	60	ALE12	393 (NR)	NR	NR	NR
CAMMS223	2008	RCT	36	IFNA44TIW	111 (71)	32.8 (8.8)	1.9 (0.8)	1.4 (0.2; 6.3) ‡§§
				ALE12	112 (72)	31.9 (8.0)	1.9 (0.7)	1.3 (0.1; 3.5) ‡§§
				ALE24	110 (71)	32.2 (8.8)	2.0 (0.7)	1.2 (0.3; 3.2) ‡§§
	2012	RCText	80	IFNA44TIW	47 (30)	33.1 (8.4)	2.0 (0.7)	1.4 (0.2; 3.1) ‡§§
				ALE12 and ALE24	151 (98)	31.8 (8.7)	1.9 (0.8)	1.4 (0.1; 3.3) ‡§§
CLARITY	2017	RCText	48	CLA3.5	186 (124)	40.6 (10.5)	2.5 (0.0; 6.5) †	10.4 (7.1)
CMSSG	1998	RCText	36	GA20QD	99 (NR)	34.7 (5.8)	2.8 (1.2)	7.4 (4.9)
	2000	RCText	72	GA20QD	101 (72)	37.5 (5.8)	2.7 (1.6)	NR
	2005	RCText	96	GA20QD	142 (NR)	NR	NR	NR
	2006	RCText	120	GA20QD	232 (170)	35.5 (6.4)	NR	8.3 (5.1)
CombiRx	2013	RCT	36	IFNA30QW	250 (173)	37.6 (10.2)	2.0 (1.2)	1.4 (4.0)
				GA20QD	259 (185)	39.0 (9.5)	1.9 (1.2)	1.0 (2.9)
ENDORSE	2016	RCText	60	BG240BID→BG240BID	501 (352)	39.7 (9.1)	2.5 (1.3)	6.9 (5.0); 10.0 (6.5) §§
				BG240TID→BG240TID	502 (354)	40.0 (9.1)	2.4 (1.1)	6.4 (4.9); 9.3 (6.1) §§

Study	Year	Type of study	Follow-up (months)	Evaluated alternatives	N Participants (n Women)	Age, mean in years (SD)	Baseline EDSS, mean (SD)	Disease duration, mean in years (SD)
FREEDOMS	2015	RCText	48	PLA→BG240BID	249 (178)	39.9 (8.8)	2.5 (1.1)	6.8 (5.3); 10.1 (6.7) §§
				PLA→BG240TID	248 (166)	40.5 (9.4)	2.5 (1.2)	7.0 (5.4); 9.5 (6.2) §§
				GA20QD→BG240BID	118 (86)	38.2 (8.5)	2.6 (1.2)	6.2 (5.0); 9.0 (5.8) §§
				GA20QD→BG240TID	118 (76)	39.5 (9.5)	2.7 (1.2)	6.3 (4.8); 9.2 (6.3) §§
				PLA→FING0.5QD	155 (106)	38.1 (8.3)	2.4 (1.3)	7.8 (5.9) §§
				PLA→FING1.25QD	145 (107)	36.6 (9.2)	2.4 (1.2)	8.4 (7.1) §§
				FING0.5QD→FING0.5QD	331 (234)	36.5 (8.6)	2.3 (1.3)	8.0 (6.6) §§
				FING1.25QD→FING1.25QD	289 (204)	37.2 (8.9)	2.4 (1.3)	8.2 (6.7) §§
GALA	2017	RCText	36	GA20QD	943 (641)	37.4 (9.4)	2.8 (1.2)	7.7 (6.7) §§
OWIMS	2005	RCT	36	IFNA22TIW→IFNA22TIW	95 (NR)	NR	NR	NR
				IFNA44TIW→IFNA44TIW	98 (NR)	NR	NR	NR
				PLA→IFNA22TIW	49 (NR)	NR	NR	NR
				PLA→IFNA44TIW	51 (NR)	NR	NR	NR
PRISMS	2005	RCText	48	PLA→IFNA22TIW	189 (127)	34.8 (29.3; 39.8)	2.5 (1.2)	5.4 (3.0; 11.2)
				PLA→IFNA44TIW	184 (121)	35.6 (28.4; 41.0)	2.5 (1.3)	6.4 (2.9; 10.3)
				PLA→IFNA22TIW	85 (62)	35.8 (NR)	3.0 (2.5)	NR
				PLA→IFNA44TIW	85 (62)	35.8 (NR)	3.0 (2.5)	NR
Saida	2017	RCText	36	FING0.5QD	47 (33)	34.9 (9.0)	2.4 (1.9)	8.2 (6.6) §§
				FING1.25QD	46 (31)	35.7 (8.8)	1.9 (1.7)	7.6 (5.5) §§
TRANSFORMS	2015	RCText	54	FING0.5QD	356 (235)	36.5 (8.7)	2.2 (1.3)	7.3 (6.2) §§
Moccia, 2018	2018	Obs	102 §	IFNA44TIW	191 (123)	31.4 (8.3)	1.5 (1.0; 3.5) †	2.7 (2.8) §§

Study	Year	Type of study	Follow-up (months)	Evaluated alternatives	N Participants (n Women)	Age, mean in years (SD)	Baseline EDSS, mean (SD)	Disease duration, mean in years (SD)
Onesti, 2003	2003	Obs	36	IFNA30QW	168 (104)	32.3 (7.8)	1.5 (1.0; 3.5) †	2.8 (2.7) §§
				IFNB250EOD	148 (93)	34.2 (8.5)	1.5 (1.0; 3.5) †	2.5 (2.7) §§
				IFNB250EOD	83 (53)	33.3 (7.5)	1.9 (1.0)	8.2 (6.6)
				No treatment	83 (53)	33.6 (7.6)	1.9 (1.1)	7.3 (6.6)
Patti, 2006	2006	Obs	72	IFNA30QW	62 (36)	36.8 (7.3)	NR	5.8 (6.0)
				IFNB250EOD	64 (38)	36.6 (7.7)	NR	5.9 (6.3)
Río, 2005	2005	Obs	60	IFNB250EOD	152 (99)	33.2 (9.4)	2.4 (1.1)	6.1 (5.2)
				IFNA44TIW	127 (90)	35.3 (9.3)	2 (0.9)	6.1 (5.8)
				IFNA30QW	103 (76)	31.3 (9.1)	2 (1.1)	5.1 (4.9)
Ruggieri, 2003	2003	Obs	60	IFNB250EOD	56 (32)	37 (21–52)	NR	NR
				IFNA30QW	38 (24)	34 (19–50)	NR	NR
				IFNA22TIW	18 (12)	36 (19–48)	NR	NR
				IFNB250EOD→IFNA30QW	10 (6)	40 (21–50)	NR	NR

† Median (min; max); ‡ Median (range); § mean; || Median (interquartile range); §§ Symptom onset; → switch therapy. SD: standard deviation; EDSS: Expanded Disability Status Score; RCText: randomized clinical trial extension; Obs: observational study; NR: not reported. ALE12/ ALE24: alemtuzumab, 12 or 24 mg/ day per 5 days and 12 months later per 3 days; BG240BID/ TID: dimethyl fumarate, 240 mg, twice-times daily or three-times daily; FING0.5QD/ 1.25QD: fingolimod, 0.5 or 1.25 mg daily; GA20QD: glatiramer acetate, 20 mg daily; IFNA22TIW/ IFNA44TIW: interferon 1a beta 22 or 44 µg three-times weekly; IFNB250EOD: interferon 1b beta, 250 µg, every other day; IFNA30QW: interferon 1a beta, 30 µg weekly; PLA: placebo.

Além disso, 28 ECR de médio prazo foram considerados para comparação e suas características foram relatadas anteriormente ¹⁰⁸. Em resumo, os artigos de médio prazo foram publicados entre 1995 e 2018 com uma mediana de 2011. A maioria dos estudos incluiu tanto pacientes *naïve* quanto pacientes com tratamento prévio, 12 (40%) apenas pacientes com tratamento prévio, 11 (38%) não relataram essas informações, 6 (20%) incluíram apenas participantes sem tratamento e 1 (3%) avaliou apenas pacientes com tratamento. A maioria dos estudos teve um seguimento de 2 anos (mediana 2; intervalo interquartil: 1-2).

As qualidades metodológicas dos estudos de longo prazo são apresentadas no Apêndice XXXVI. Todos os estudos apresentaram problemas metodológicos graves ou críticos. Os estudos de extensão não comparativos dos ECR foram considerados como tendo riscos críticos de viés, porque a falta de um grupo de comparação exclui automaticamente a comparabilidade desse estudo com um ECR (o padrão-ouro), e as perguntas ROBINS-I avaliam a comparabilidade entre os grupos, ou seja, com relação às características de *baseline* ou com relação ao acompanhamento do paciente. Todas as extensões comparativas de ECR e estudos de coorte apresentaram sérios riscos de viés, e os seguintes domínios foram os principais responsáveis por essas classificações: 'viés devido a fatores de confusão', 'viés de seleção' e 'viés de falta de dados'. A maioria dos estudos não relatou nenhuma tentativa de controlar fatores de confusão importantes (p.ex., ajustar as análises), o que limita a comparabilidade entre os braços. A maioria dos estudos incluiu apenas os pacientes que toleraram o medicamento e não interromperam o tratamento durante o estudo central na fase de extensão. Muitos estudos também careciam de gerenciamento de dados ausentes, que variavam entre 0% e 83% da taxa de abandono.

As qualidades metodológicas dos estudos de médio prazo incluídos foram recentemente publicadas ¹⁰⁸. Em resumo, a maioria dos estudos apresentou um 'baixo risco de viés' (58%), seguido por 'algumas preocupações' (25%). O domínio que classificou com mais frequência como 'alto risco de viés' foi a medição do resultado (devido à falta de mascaramento dos avaliadores).

PIFN125Q2W, ALE12, ALE24 (dose não aprovada) e CLA3.5 foram as TMD com ARRr mais baixos, seguidos por BG240BID, BG240TID (dose não aprovada),

FING0.5QD, FING1.25QD (dose não aprovada), GA20QD, GA40TIW, IFNA30QW, IFNA22TIW e IFNA44TIW. A comparação dos resultados de longo e médio prazo revelou que a ARR dos estudos de longo prazo foi menor que a ARR dos estudos de médio prazo. No entanto, esse achado carece de suporte de análise estatística (Tabela 18).

Tabela 18. Comparação entre a taxa anualizada de surto de médio e longo prazo.

	Study	Mid-term (Only RCT)		Long-term (RCT, Extension and observational)	
		3- to 12-month	24-month	36 to 48-month	≥ 60-month
		ARR (SD) [n]		ARR (SD) [n – % of patients from the original study]	
ALE12	CARE-MS I	-	0.18 (0.49) [376] †	-	0.16 (NR) [349 – 93%]
	CARE-MS II	-	0.26 (0.63) [426] †	-	0.21 (NR) [357 – 84%]
	CAMMS223	-	-	0.11 (0.22) [112 – 100%]	0.12 (0.19) [112 – 100%] †
	CAMMS223	-	-	-	0.11 (0.19) [112 – 100%] †
ALE24	CAMMS223	-	-	0.08 (0.19) [110 – 100%]	0.11 (0.16) [110 – 100%] †
	CAMMS223	-	-	-	0.13 (0.19) [110 – 100%] †
BG240BID	CONFIRM	-	0.22 (NR) [359]	-	-
	DEFINE	-	0.17 (0.36) [410]	-	-
	ENDORSE ‡	-	-	0.14 (NR) [501 – 65%]	0.14 (NR) [442 – 57%]
	ENDORSE ‡	-	-	0.14 (NR) [468 – 61%]	-
	ENDORSE ‡	-	-	0.11 (NR) [192 – 43%] §	-
	ENDORSE ‡	-	-	0.12 (NR) [84 – 19%]	-
BG240TID	CONFIRM	-	0.20 (NR) [345]	-	-
	DEFINE	-	0.19 (0.42) [416] †	-	-
	ENDORSE ‡	-	-	0.16 (NR) [502 – 68%]	0.17 (NR) [428 – 58%]

	Study	Mid-term (Only RCT)		Long-term (RCT, Extension and observational)	
		3- to 12-month	24-month	36 to 48-month	≥ 60-month
		ARR (SD) [n]		ARR (SD) [n – % of patients from the original study]	
CLA3.5	ENDORSE ‡	-	-	0.20 (NR) [461 – 62%]	-
	ENDORSE ‡	-	-	0.16 (NR) [188 – 43%] §	-
	ENDORSE ‡	-	-	0.12 (NR) [76 – 17%]	-
	CLARITY	-	0.14 (0.27) [433] †	0.10 (0.24) [186 – 43%] †	-
FING0.5QD	Saida 2017	0.50 (1.12) [57] †		0.25 (NR) [57 – 100%]	-
	FREEDOMS	-	0.18 (0.37) [425] †	0.19 (0.32) [425 – 100%] †	-
	FREEDOMS II	-	0.21 (0.39) [358] †	-	-
	TRANSFORMS	0.16 (0.48) [429] †	-	0.17 (NR) [243 – 57%]	0.16 (NR) [243 – 57%]
FING1.25QD	Saida 2017	0.41 (1.03) [54] †	-	0.21 (NR) [54 – 100%]	-
	FREEDOMS	-	0.16 (0.32) [429] †	0.16 (0.32) [429 – 100%] †	-
	FREEDOMS II	-	0.20 [370] (0.39) †	-	-
	TRANSFORMS	0.20 (0.52) [420] †	-	-	-
GA20QD	COMBIRX	-	-	0.11 (NR) [359 – 100%]	-
	ECGA	0.81 (NR) [119]	-	-	-
	CORAL	0.33 (0.81) [586]	-	-	-
	BEYOND	-	0.34 (NR) [448]	-	-
	Calabrese 2012	-	0.50 (0.40) [48]	-	-
	CMSSG	-	0.59 (NR) [125]	1.34 (1.52) [99 – 79%] †	0.42 (0.44) [101 – 81%] †
	CMSSG	-	-	-	0.20 (NR) [142 – 57%] † ¶

	Study	Mid-term (Only RCT)		Long-term (RCT, Extension and observational)	
		3- to 12-month	24-month	36 to 48-month	≥ 60-month
		ARR (SD) [n]		ARR (SD) [n – % of patients from the original study]	
	CONFIRM	-	0.29 (NR) [350]	-	-
	REGARD	-	0.29 (NR) [378]	-	-
	GATE	-	0.40 (1.77) [357]	-	-
			§		
GA40TIW	GALA	0.33 (0.78) [943]	-	0.21 (NR) [716 - 76%]	-
		†			
IFNA30QW	EVIDENCE	0.65 (NR) [338]	-	-	-
	TRANSFORMS	0.33 (0.85) [431]	-	-	-
		†			
	Calabrese 2012	-	0.50 (0.60) [47]	-	-
	MSCRG	-	0.67 (NR) [158]	-	-
	BRAVO	-	0.26 (0.02) [447]	-	-
	INCOMIN	-	0.70 (0.90) [92]	-	-
	COMBIRX	-	-	0.16 (NR) [250 – 100%]	-
	Río 2005 (Ob)	-	-	0.24 (0.51) [89 – 100%]	0.27 (0.56) [37 – 42%]
	Río 2005 (Ob)	-	-	0.29 (0.60) [63 – 71%]	-
	Patti 2006 (Ob)	-	-	0.61 (NR) [62 – 100%]	0.35 (NR) [62 – 100%]
	Patti 2006 (Ob)	-	-	0.55 (NR) [62 – 100%]	0.32 (NR) [62 – 100%]
	Moccia 2018 (Ob)	-	-	-	0.35 (0.43) [168 – 100%]
IFNA22TIW	DMSG	-	0.70 (NR) [143]	-	-
	PRISMS	-	1.82 (NR) [189]	0.80 (NR) [167 – 88%]	-
	OWIMS	-	-	0.83 (NR) [95 – 100%]	-
IFNA44TIW	EVIDENCE	0.54 (NR) [339]	-	-	-
	Kappos 2011	0.36 (0.71) [54]	-	-	-
		†			

Study	Mid-term (Only RCT)		Long-term (RCT, Extension and observational)	
	3- to 12-month	24-month	36 to 48-month	≥ 60-month
	ARR (SD) [n]		ARR (SD) [n – % of patients from the original study]	
TENERE	0.22 (0.81) [104] †	-	-	-
Calabrese 2012	-	0.40 (0.60) [46]	-	-
CARE-MS I	-	0.39 (1.15) [187] †	-	-
CARE-MS II	-	0.52 (0.91) [202] †	-	-
OPERA I	-	0.29 (0.62) [411] †	-	-
OPERA II	-	0.29 (0.68) [418] †	-	-
REGARD	-	0.30 (NR) [386]	-	-
CAMMS223	-	-	0.36 (0.40) [111 – 100%] †	0.35 (0.35) [111 – 100%] †
CAMMS223	-	-	-	0.35 (0.35) [111 – 100%] †
Río 2005 (Ob)	-	-	0.32 (0.62) [62 – 100%]	0.41 (0.80) [17 – 27%]
Río 2005 (Ob)	-	-	0.41 (0.72) [46 – 74%]	-
OWIMS (Ob)	-	-	0.77 (NR) [98 – 100%]	-
Moccia 2018 (Ob)	-	-	-	0.32 (0.59) [191 – 100%]
PRISMS	-	1.73 [184] (NR)	0.72 (NR) [167 – 91%]	-
IFNB250EOD	DMSG	0.71 (0.67) [158] †	-	-
	INCOMIN	0.50 (0.70) [96] †	-	-
	BEYOND	0.36 (NR) [897]	-	-
	Río 2005 (Ob)	-	0.35 (0.61) [134 – 100%]	0.24 (0.48) [114 – 85%]
	Río 2005 (Ob)	-	0.30 (0.67) [127 – 95%]	-

	Study	Mid-term (Only RCT)		Long-term (RCT, Extension and observational)	
		3- to 12-month	24-month	36 to 48-month	≥ 60-month
		ARR (SD) [n]		ARR (SD) [n – % of patients from the original study]	
	Onesti 2003 (Ob)	-	-	0.40 (NR) [83 – 100%]	-
	Patti 2006 (Ob)	-	-	0.50 (NR) [64 – 100%]	0.45 (NR) [64 – 100%]
	Patti 2006 (Ob)	-	-	0.55 (NR) [64 – 100%]	0.41 (NR) [64 – 100%]
	Moccia 2018 (Ob)	-	-	-	0.34 (0.47) [148 – 100%]
PIFN125Q2W	ADVANCE	0.23 (NR) [438]	0.18 (NR) [437]	0.20 (NR) [375 – 86%]	0.06 (NR) [185 – 34%]
PIFN125Q4W	ADVANCE	0.29 (NR) [438]	0.29 (NR) [438]	0.27 (NR) [354 – 81%]	0.12 (NR) [170 – 39%]
	ADVANCE	-	-	0.20 (NR) [322 – 74%]	-
No treatment	Onesti 2003 (Ob)	-	-	0.40 (NR) [83 – 100%]	-

†: given as confidence interval and converted to standard deviation; ‡: ENDORSE = CONFIRM + DEFINE Extension; §: switch therapy (placebo → BG240) with ≥ 3-year in BG240; ||: switch therapy (GA → BG240) with ≥ 3-year in BG240; ¶: PLA and GA in original study (n = 251); ALE12/ ALE24: alemtuzumab, 12 or 24 mg/ day per 5 days and 12 months later per 3 days; BG240BID/ TID: dimethyl fumarate, 240 mg, twice-times daily or three-times daily; FING0.5QD/ 1.25QD: fingolimod, 0.5 or 1.25 mg daily; GA20QD: glatiramer acetate, 20 mg daily; IFNA22TIW/ IFNA44TIW: interferon 1a beta 22 or 44 µg three-times weekly; IFNB250EOD: interferon 1b beta, 250 µg, every other day; IFNA30QW: interferon 1a beta, 30 µg weekly; PLA: placebo; Ob: observational; NR: not reported.

O cenário de segurança foi menos consistente: os diferentes perfis de segurança dependeram do estudo, desfecho avaliado (descontinuação ou número de pacientes com pelo menos um evento adverso grave), tempo de acompanhamento e medida ou reporte do resultado. As incidências anuais de descontinuação devido a eventos adversos e eventos adversos graves foram relatadas por 5 e 2 estudos de longo prazo, respectivamente, e o número de pacientes que apresentaram descontinuação devido a eventos adversos e eventos adversos graves no seguimento completo foram relatados por 8 e 9 estudos de longo prazo, respectivamente. As proporções de eventos foram semelhantes entre os diferentes estudos de um mesmo tratamento, mas ALE12 e FING1.25QD (dose não aprovada) exibiram descontinuação reduzida devido a eventos adversos nos parâmetros de médio em relação ao longo prazo. Em relação a eventos adversos graves, para CLA3.5 foi reportado um aumento na proporção de médio a longo prazo (Tabela 19).

Tabela 19. Resultados de segurança em estudos de médio e longo prazo.

Alternative	Study	Mid-Term		Long-Term	
		Follow-up, months	Patient (%) [Sample]	Follow-up, months	Patient (%) [Sample]
Discontinuation due to adverse event					
ALE12	CARE-MS I	0 – 24	5 (1.33) [376]	24 – 36	0 (0.00) [360]
				36 – 48	0 (0.00) [344]
				48 – 60	0 (0.00) [340]
	CARE-MS II	0 – 24	14 (3.22) [435]	24 – 36	1 (2.43) [412]
				36 – 48	3 (0.78) [387]
				48 – 60	2 (0.75) [267]
CAMMS23	-	-	0 – 32	2 (1.86) [108]	
CAMMS23	-	-	0 – 60	5 (4.63) [108]	
ALE24	CARE-MS II	0 – 24	6 (3.73) [161]	-	-
	CAMMS23	-	-	0 – 32	1 (0.93) [108]
	CAMMS23	-	-	0 – 60	2 (1.86) [108]
CLA3.5	CLARITY	0 – 24	15 (3.46) [433]	24 – 48	26 (14.00) [186]
BG240BID	CONFIRM	0 – 24	44 (12.26) [359]	-	-
	DEFINE	0 – 24	65 (15.85) [410]	-	-

Alternative	Study	Mid-Term		Long-Term	
		Follow-up, months	Patient (%) [Sample]	Follow-up, months	Patient (%) [Sample]
Discontinuation due to adverse event					
	ENDORSE	-	-	24 – 36	28 (5.59) [501]
	ENDORSE	-	-	36 – 48	16 (13.56) [118] §
	ENDORSE	-	-	48 – 60	42 (16.87) [249] ±
BG240TID	CONFIRM	0 – 24	41 (11.92) [344]	-	-
	DEFINE	0 – 24	68 (16.35) [416]	-	-
	ENDORSE	-	-	24 – 36	36 (7.19) [501]
	ENDORSE	-	-	36 – 48	31 (26.06) [119] §
	ENDORSE	-	-	48 – 60	41 (16.54) [248] ±
FING0.5QD	Saida 2017	-	-	0 – 36	7 (14.90) [47]
	GIMN	0 – 6	8 (3.48) [230]	-	-
	TRANSFORMS	0 – 12	24 (5.59) [429]	-	-
	FREEDOMS	0 – 24	32 (7.53) [425]	24 – 48	15 (4.54) [331]
	FREEDOMS II	0 – 24	66 (18.44) [358]	-	-
FING1.25QD	Saida 2017	-	-	0 – 36	2 (4.30) [46]
	FREEDOMS	0 – 24	61 (14.22) [429]	24 – 48	16 (5.54) [289]
	FREEDOMS II	0 – 24	72 (19.46) [370]	-	-
	TRANSFORMS	0 – 12	42 (10.00) [420]	12 – 54	36 (8.40) [429]
GA20QD	GLACIER	0 – 4	0 (0.00) [101]	-	-
	GIMN	0 – 6	3 (7.50) [40]	-	-
	GATE	0 – 9	4 (1.12) [357]	-	-
	ECGA	0 – 9	3 (2.52) [119]	-	-
	CONFIRM	0 – 24	35 (9.97) [351]	-	-
	CMSSG	0 – 24	4 (3.20) [125]	-	-
	BEYOND	0 – 24	8 (1.79) [448]	-	-
	Boiko, 2018	0 – 12	1 (1.59) [63]	-	-
	Cohen, 2007	0 – 9	1 (2.27) [44]	-	-
	CORAL	0 – 12	28 (4.78) [586]	-	-
COMBIRX	-	-	0 – 32	11 (4.25) [259]	

Alternative	Study	Mid-Term		Long-Term	
		Follow-up, months	Patient (%) [Sample]	Follow-up, months	Patient (%) [Sample]
Discontinuation due to adverse event					
IFNA22TIW	OWIMS	0 – 12	1 (1.05) [95]	0 – 36	3 (3.16) [95]
	PRISMS	0 – 24	6 (3.17) [189]	0 – 48	9 (4.77) [189]
	Ruggieri, 2003	-	-	0 – 60	5 (27.78) [18]
IFNA30QW	TRANSFORMS	0 – 12	16 (3.71) [431]	-	-
	MSCRG	0 – 24	7 (4.43) [158]	-	-
	INCOMIN	0 – 24	1 (1.09) [92]	-	-
	EVIDENCE	0 – 24	18 (5.33) [338]	-	-
	BRAVO	0 – 24	26 (5.88) [442]	-	-
	Patti, 2006	-	-	0 – 72	0 (0.00) [62]
	CombiRx	-	-	0 – 32	17 (6.80) [250]
	Ruggieri, 2003	-	-	0 – 60	4 (10.53) [38]
	Ruggieri, 2003	-	-	0 – 60	3 (30.00) [10]
IFNA44TIW	OWIMS	0 – 12	5 (5.10) [98]	0 – 36	10 (10.21) [98]
	Kappos 2011	0 – 12	1 (1.85) [54]	-	-
	GALA	0 – 12	29 (3.08) [943]	-	-
	GIMN	0 – 6	2 (7.14) [28]	-	-
	EVIDENCE	0 – 24	19 (5.60) [339]	-	-
	PRISMS	0 – 24	9 (4.89) [184]	0 – 48	18 (9.79) [184]
	CARE-MS I	0 – 24	11 (5.88) [187]	-	-
	CARE-MS II	0 – 24	15 (7.43) [202]	-	-
	OPERA I	0 – 24	26 (6.36) [409]	-	-
	OPERA II	0 – 24	25 (6.00) [417]	-	-
	REGARD	0 – 24	23 (5.96) [386]	-	-
	CAMMS23	-	-	0 – 32	13 (12.15) [107]
	CAMMS23	-	-	0 – 60	13 (12.15) [107]
IFNB250EOD	INCOMIN	0 – 24	5 (5.21) [96]	-	-
	BEYOND	0 – 24	13 (1.45) [897]	-	-

Alternative	Study	Mid-Term		Long-Term	
		Follow-up, months	Patient (%) [Sample]	Follow-up, months	Patient (%) [Sample]
Discontinuation due to adverse event					
	Patti, 2006	-	-	0 – 72	4 (6.25) [64]
	Ruggieri, 2003	-	-	0 – 60	16 (28.58) [56]
PIFN125Q2W	ADVANCE	0 – 24	41 (6.00) [740]	24 – 72	26 (5.00) [547]
PIFN125Q4W	ADVANCE	0 – 24	42 (6.00) [728]	24 – 72	18 (3.00) [529]
Serious adverse event					
ALE12	CARE-MS I	0 – 24	69 (18.35) [376]	24 – 36	36 (10.00) [360]
				36 – 48	29 (8.43) [344]
				48 – 60	17 (5.00) [340]
	CARE-MS II	0 – 24	85 (19.54) [435]	24 – 36	39 (9.50) [412]
				36 – 48	53 (13.70) [387]
				48 – 60	36 (9.80) [367]
	CAMMS23	-	-	0 – 32	24 (22.23) [108]
CAMMS23	-	-	0 – 60	30 (27.78) [108]	
ALE24	CARE-MS II	0 – 24	30 (18.63) [161]	-	-
	CAMMS23	-	-	0 – 32	27 (25.00) [108]
	CAMMS23	-	-	0 – 60	33 (30.56) [108]
BG240BID	CONFIRM	0 – 24	61 (16.99) [359]	-	-
	DEFINE	0 – 24	74 (18.05) [410]	-	-
	ENDORSE	-	-	24 – 36	109 (21.76) [501]
	ENDORSE	-	-	36 – 48	19 (16.11) [118] §
	ENDORSE	-	-	48 – 60	59 (23.70) [249] ±
BG240TID	CONFIRM	0 – 24	54 (15.70) [344]	-	-
	DEFINE	0 – 24	65 (15.63) [416]	-	-
	ENDORSE	-	-	24 – 36	124 (24.76) [501]
	ENDORSE	-	-	36 – 48	23 (19.33) [119] §
	ENDORSE	-	-	48 – 60	40 (16.13) [248] ±
CLA3.5	CLARITY	0 – 24	36 (8.31) [433]	24 – 48	25 (13.40) [186]
FING0.5QD	Saida 2017	0 – 6	-	0 – 36	8 (17.00) [47]

Alternative	Study	Mid-Term		Long-Term	
		Follow-up, months	Patient (%) [Sample]	Follow-up, months	Patient (%) [Sample]
Discontinuation due to adverse event					
	TRANSFORMS	0 – 12	30 (6.99) [429]	0 – 54	55 (15.40) [356] †
	FREEDOMS	0 – 24	43 (10.12) [425]	24 – 48	31 (9.37) [331]
	FREEDOMS II	0 – 24	53 (14.80) [358]	-	-
FING1.25QD	Saida 2017	0 – 6	-	0 – 36	5 (10.90) [46]
	FREEDOMS	0 – 24	51 (11.89) [429]	24 – 48	31 (10.73) [289]
	FREEDOMS II	0 – 24	53 (14.32) [370]	-	-
	TRANSFORMS	0 – 12	45 (10.71) [420]	-	-
GA20QD	CONFIRM	0 – 24	60 (11.89) [351]	-	-
	Boiko 2018	0 – 12	3 (4.76) [63]	-	-
	GATE	0 – 9	17 (4.76) [357]	-	-
	ECGA	0 – 9	10 (8.40) [119]	-	-
	Cohen 2007	0 – 9	1 (2.27) [44]	-	-
	CORAL	0 – 12	25 (4.27) [586]	-	-
	CMMSG	-	-	0 – 96	0 (0.00) [142]
	COMBIRX	-	-	0 – 32	30 (11.59) [259]
IFNA22TIW	OWIMS	0 – 12	5 (5.26) [95]	-	-
	PRISMS	-	-	0 – 48	51 (26.99) [189]
IFNA30QW	TRANSFORMS	0 – 12	25 (5.80) [431]	-	-
	EVIDENCE	0 – 24	18 (5.34) [337]	-	-
	BRAVO	0 – 24	34 (7.69) [442]	-	-
	COMBIRX	-	-	0 – 32	38 (15.20) [250]
IFNA44TIW	OWIMS	0 – 12	6 (6.12) [98]	-	-
	EVIDENCE	0 – 24	21 (6.19) [339]	-	-
	Kappos 2011	0 – 12	3 (5.56) [54]	-	-

Alternative	Study	Mid-Term		Long-Term	
		Follow-up, months	Patient (%) [Sample]	Follow-up, months	Patient (%) [Sample]
Discontinuation due to adverse event					
	CARE-MS I	0 – 24	27 (14.44) [187]	-	-
	CARE-MS II	0 – 24	44 (21.78) [202]	-	-
	OPERA I	0 – 24	32 (7.82) [409]	-	-
	OPERA II	0 – 24	40 (9.59) [417]	-	-
	REGARD	0 – 24	29 (7.61) [381]	-	-
	PRISMS	-	-	0 – 48	30 (16.31) [184]
	CAMMS23	-	-	0 – 32	24 (22.43) [107]
	CAMMS23	-	-	0 – 60	29 (27.11) [107]
PIFN125Q2W	ADVANCE	0 – 24	120 (16.00) [740]	24 – 72	90 (16.00) [547]
PIFN125Q4W	ADVANCE	0 – 24	158 (22.00) [728]	24 – 72	113 (21.00) [529]

Results colored in green represent annual incidence and results colored in yellow represent patient presenting event in the complete follow-up; † In at least 2 patients in each group; ‡: switch therapy (placebo → BG240) with ≥ 3-year in BG240; §: switch therapy (GA → BG240) with ≥ 3-year in BG240; ||: switch therapy (IFNB250EOD → IFNA30QW) with ≥ 3-year in IFNA30QW; ALE12/ ALE24: alemtuzumab, 12 or 24 mg/ day per 5 days and 12 months later per 3 days; BG240BID/ TID: dimethyl fumarate, 240 mg, twice-times daily or three-times daily; FING0.5QD/ 1.25QD: fingolimod, 0.5 or 1.25 mg daily; GA20QD: glatiramer acetate, 20 mg daily; IFNA22TIW/ IFNA44TIW: interferon 1a beta 22 or 44 µg three-times weekly; IFNB250EOD: interferon 1b beta, 250 µg, every other day; IFNA30QW: interferon 1a beta, 30 µg weekly; PLA: placebo.

2.4.4 Discussão

Com relação a desfechos de longo prazo, NMAs recentes de TMD em EMRR^{76,77,103} foram limitadas a ensaios clínicos randomizados que relataram apenas resultados de curto (<3 meses) e médio prazo (> 3 e <36 meses). Em nosso estudo, objetivamos resumir de forma mais abrangente os resultados clínicos dos TMD, expandindo o acompanhamento para capturar totalmente o efeito comparativo de estudos de longo prazo e demonstramos seu valor limitado para apoiar as diretrizes clínicas de tomada de decisão e prática.

A comparação de ECRs de médio prazo (isto é, o padrão-ouro) com extensões de ECRs de longo prazo e estudos observacionais (isto é, dados do mundo real) visa identificar possíveis diferenças nos resultados que poderiam ser explicados pelas diferenças populacionais. Embora seja útil ter fortes evidências sobre os resultados a longo prazo das TMD, nossos achados destacam a importância de ser cauteloso ao considerar extensões de ECR e estudos observacionais para apoiar a prática clínica devido às suas importantes limitações que podem comprometer a validade de suas evidências. Apesar dessas limitações, algumas diretrizes de tratamento da EM geralmente consideram evidências extraídas de estudos de médio e longo prazo, incluindo estudos de extensão, para apoiar suas recomendações ¹⁰⁹.

Até o momento, não há consenso sobre se uma extensão do ECR é um estudo observacional ou intervencionista. A literatura mostra uma tendência a classificar esses tipos de estudo como observacionais ^{110,111}, porque eles não iniciam uma nova terapia e, mais importante, porque, exceto o *CLARITY Extension* ¹¹², não existe randomização adequada no início da fase de extensão. A randomização e o mascaramento são características essenciais que garantem a superioridade dos ECR, mas perdem-se durante a fase de extensão ^{111,113,114}. Assim, decidimos avaliar os estudos de extensão de coorte e de ECR usando a ferramenta ROBINS-I em nossa revisão sistemática. Nossa posição está de acordo com os pesquisadores do estudo FREEDOMS que registraram uma extensão do ECR como um estudo observacional no ClinicalTrials.gov ¹¹⁵. Infelizmente, outros estudos de extensão do ECR que foram incluídos em nossa revisão sistemática foram registrados como intervencionistas ou mencionaram apenas o mesmo NCT de um ECR original ^{112,116–122}. Notavelmente, mesmo que as extensões de ECR fossem consideradas estudos de intervenção, suas qualidades metodológicas, avaliadas com uma ferramenta de avaliação de ECR, resultariam em um alto risco de classificação de viés devido à falta de randomização, conhecimento da terapia pelos avaliadores, falta de dados, e, em alguns casos, porque a comparabilidade é perdida quando apenas um braço é seguido.

O número de estudos de extensão aumentou na última década, apesar da falta de padronização de suas qualidades metodológicas, o que compromete sua confiabilidade para informar a prática clínica. A perda de randomização é uma preocupação especial em estudos de longo prazo, porque os pacientes que entram

na fase de extensão pertencem a um grupo selecionado que pode tolerar ¹¹³ e responder positivamente à terapia durante o ECR original ¹¹⁴. O estudo ATTAIN é um bom exemplo: é relatada uma frequência de surtos nos últimos 2 anos de 0,36 e 0,45 para os grupos PIFN125Q2W e PIFN125Q4W, respectivamente, o que está muito abaixo dos outros estudos. O domínio de viés de confusão no ROBINS-I avalia como um estudo lida com a falta de randomização ajustando possíveis fatores de confusão, o que raramente é reportado nesses estudos de extensão, por não serem considerados observacionais pelos pesquisadores. Em estudos de coorte observacional, o ajuste para potenciais fatores de confusão é mais frequente, mas esse não foi o caso na maioria dos estudos incluídos em nossa revisão sistemática.

Essa falta de ajuste pode ser uma razão para as ARR mais baixas relatadas em vários estudos de longo prazo em comparação com seus antecessores de médio prazo. Por exemplo, o estudo PRISMS apresentou ARR de 1,82 para os estudos de médio prazo e de 0,83 em longo prazo. A principal razão para essa diminuição inesperada pode ser um viés de seleção para bons respondedores nos estudos de longo prazo, depois que 12% dos pacientes foram perdidos entre as fases de médio e longo prazo. Em nossa revisão sistemática, um quarto dos estudos teve uma taxa de abandono superior a 20% antes do início da fase de extensão. Hemming *et al.* propôs o uso da análise de intenção de tratar em relação ao grupo basal de pacientes que entraram em um ECR; ou seja, eles devem ser tratados como respondedores ou não, dependendo do motivo para não continuar no estudo de extensão ¹²³.

Outro motivo potencial para discrepância na ARR relatada para a mesma TMD entre vários estudos é a falta de um ajuste comum: enquanto alguns estudos ajustam a ARR para o EDSS ¹²⁴, outros consideram idade ¹²⁵, sexo ou ainda uma análise não ajustada ¹²⁶. Além disso, os dados podem ser modelado por regressão binomial negativa ¹²⁷ e outros por regressão de Poisson ¹²⁸.

A comparação de resultados a médio e longo prazo entre diferentes estudos fica ainda mais comprometida devido à variabilidade no ponto de partida (isto é, a médio prazo). Por exemplo, IFNA22TIW apresentou um ARR que variou de 0,70 no estudo DMSG a 1,82 no estudo PRISMS, e o IFNA44TIW apresentou um ARR menor que 0,55 para todos os estudos; no entanto, o PRISMS reportou um ARR de 1,73. Essa importante variabilidade na eficácia nos estudos de médio prazo pode ser

explicada por várias diferenças na condução desses estudos: o DMSG é um estudo com alto risco de viés, enquanto o PRISMS é um estudo com baixo risco de viés; PRISMS é um estudo antigo que utilizou os critérios de diagnóstico de Poser de 1983, enquanto a maioria dos estudos que avaliaram IFNA44TIW utilizou os critérios de McDonald (2001 a 2010), que podem ter resultado em diferentes características dos pacientes incluídos quando os critérios diagnósticos mais sensíveis que permitem o diagnóstico mais precoce foram utilizados ¹²⁹. As diferenças nas proporções de pacientes com condições severas de alta atividade (HA) ou em rápida evolução (RES) nos estudos de médio e longo prazo também poderiam explicar essas discrepâncias, mas a maioria dos estudos de médio e longo prazo não relatam essas informações, uma vez que os termos HA ou RES RRMS passaram a ser mais utilizados apenas na última década ^{130,131}.

Diferenças no risco de viés e população também podem limitar a comparabilidade entre estudos de longo prazo. Por exemplo, o CARE-MS II (≥ 60 meses) incluiu apenas pacientes com tratamento prévio e relatou uma ARR para ALE12 de 0,21, enquanto CAMMS223 (≥ 60 meses) incluiu apenas pacientes naive e relatou um ARR para ALE12 de 0,12.

Identificamos uma proporção consistentemente maior de pacientes com pelo menos um evento adverso grave a longo prazo em comparação com os estudos de médio prazo. No entanto, esse resultado pode ser enganoso, porque a maioria dos estudos não define evento adverso grave e pode considerar os surtos da esclerose múltipla como um evento adverso grave, em vez de uma falha terapêutica ¹³².

Importante destacar que uma análise pormenorizada do potencial impacto do financiamento dos estudos por instituições com fins lucrativos não foi possível uma vez que quase a totalidade dos estudos possui esse tipo de financiamento.

Limitações

Algumas limitações do nosso estudo devem ser mencionadas. Como em qualquer pesquisa sistemática, existe a chance de estudos não serem identificados. No entanto, a busca manual encontrou apenas dois estudos adicionais, reforçando a qualidade de nossa pesquisa. Devido à fraca notificação dos resultados de longo

prazo nos estudos primários e, por consequência, inexistência de uma rede conectada, não foi possível realizar meta-análises dos resultados de longo prazo.

2.4.4 Conclusões

Da mesma forma, evidências atuais disponíveis sobre os resultados de segurança e eficácia a longo prazo não podem contribuir suficientemente para a tomada de decisão clínica em pacientes com EMRR avançado, porque os estudos apresentam riscos críticos ou graves de viés devido à inclusão de uma população selecionada, composta por bons respondedores em eficácia e segurança. A realização de estudos observacionais comparativos de alta qualidade com acompanhamento a longo prazo ou extensões de ECR com análises de intenção de tratar é necessária para apoiar a prática clínica e regulatória.

**CAPÍTULO 3 – IMPACTO ORÇAMENTÁRIO DAS TERAPIAS MODIFICADORAS
DA DOENÇA NA ESCLEROSE MÚLTIPLA RECIDIVANTE-REMITENTE PARA A
PERSPECTIVA DO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE**

3.1. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO DAS TERAPIAS MODIFICADORAS DA DOENÇA NA ESCLEROSE MÚLTIPLA RECIDIVANTE-REMITENTE PARA A PERSPECTIVA DO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE

3.1.1. Métodos

A análise de impacto orçamentário foi realizada seguindo os preceitos das Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde ¹³³. Com a finalidade de aumentar a transparência do estudo proposto, o relato da presente análise segue recomendações *Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS)* ¹³⁴.

O modelo em questão consiste em um modelo estático, elaborado em planilhas eletrônicas por meio do *software Microsoft Office Excel*.

3.1.1.1. Desenho

As tecnologias sob avaliação nesse estudo consistem em:

- Tecnologias com indicação para EMRR aprovada no Brasil, mas não incorporadas no SUS: alentuzumabe, cladribina e ocrelizumabe;
- Tecnologia com indicação para EMRR pelo FDA, mas não registrada na Anvisa ou incorporada no SUS: siponimode;
- Tecnologia com indicação para EMRR aprovada no Brasil, mas incorporada no SUS com indicação restrita: fumarato de dimetila, fingolimode e natalizumabe.

Assim, as análises consideraram no cenário proposto a incorporação de tecnologias não disponíveis no SUS e ampliação de indicação de algumas já disponíveis. A Tabela 20 a seguir sumariza os cenários, tecnologias e indicações em análise:

Tabela 20. Cenários avaliados na análise de impacto orçamentário.

		TMD disponíveis no cenário atual	TMD em análise no cenário proposto
Cenário 1	2ª linha, EMRR, população geral	Fumarato de dimetila	Betainterferona peguilada
Cenário 2	3ª linha, EMRR, população geral	Fingolimode	Cladribina
Cenário 3	4ª linha, EMRR, população geral	Natalizumabe	Alentuzumabe
Cenário 4	4ª linha, EMRR, população geral	Natalizumabe	Ocrelizumabe
Cenário 5	4ª linha, EMRR, população geral	Natalizumabe	Siponimode
Cenário 6	1ª linha, EMRR, população geral	ABCRT	Fumarato de dimetila
Cenário 7	1ª linha, EMRR, alta atividade	ABCRT	Alentuzumabe
Cenário 8	1ª linha, EMRR, alta atividade	ABCRT	Ocrelizumabe
Cenário 9	1ª linha, EMRR, alta atividade	ABCRT	Siponimode
Cenário 10	1ª linha, EMRR, alta atividade	ABCRT	Cladribina
Cenário 11	1ª linha, EMRR, alta atividade	ABCRT	Natalizumabe
Cenário 12	1ª linha, EMRR, alta atividade	ABCRT	Fingolimode

ABCRT: Avonex® (betainterferona 1a 30 mcg semanal), Betaferon® (betainterferona 1b 250 mcg a cada 2 dias), Copaxone® (glatirâmer, 20 mg por dia), Rebif® (betainterferona 1a 44 mcg 3x por semana) e Teriflunomida (14 mg por dia), EMRR: esclerose múltipla recidivante-remittente.

3.1.1.2. População

Para a determinação da população-alvo dessa análise, partiu-se da projeção da população Brasileira ¹³⁵ e foi aplicada a taxa de 72,8% ¹³⁶ correspondente à proporção da população que utiliza exclusivamente o SUS. Em análise de sensibilidade é possível não considerar a taxa de 72,8%, uma vez que pacientes que utilizam o sistema de saúde suplementar podem também obter medicamentos para EMRR via SUS. Após, foi aplicado a prevalência estimada de EM (8,69 a cada 100.000 habitantes) ^{137,138} e proporção de pacientes com a forma RR (82%) ¹³⁹.

3.1.1.3. Difusão das tecnologias

Para definição da expectativa de difusão das tecnologias se considerou resultados das meta-análises, que mostraram similaridade de eficácia e segurança para determinados grupos de terapias. Sabe-se que outros fatores devem ser levados em conta, tais como preferências de médicos e pacientes, curva de aprendizado, aspectos operacionais ou logísticos. Entretanto, tendo em vista as incertezas de se estimar o impacto destes fatores, optou-se por abordagem conservadora em que são considerados potencial de difusão similares no quinto ano de análise (Tabela 21).

Tabela 21. Difusão das tecnologias.

População geral					
1ª linha					
Cenário Atual	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
ABCRT	100%	100%	100%	100%	100%
Fumarato de dimetila	0%	0%	0%	0%	0%
	100%	100%	100%	100%	100%
Cenário Proposto	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
ABCRT	95%	90%	85%	80%	80%
Fumarato de dimetila	5%	10%	15%	20%	20%
	100%	100%	100%	100%	100%
2ª linha					
Cenário Atual	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Fumarato de dimetila	100%	100%	100%	100%	100%
Peginterferon	0%	0%	0%	0%	0%
	100%	100%	100%	100%	100%
Cenário Proposto	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Fumarato de dimetila	90%	80%	70%	60%	50%
Peginterferon	10%	20%	30%	40%	50%
	100%	100%	100%	100%	100%
3ª linha					
Cenário Atual	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Fingolimode	100%	100%	100%	100%	100%
Cladribina	0%	0%	0%	0%	0%
	100%	100%	100%	100%	100%

Cenário Proposto	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Fingolimode	90%	80%	70%	60%	50%
Cladribina	10%	20%	30%	40%	50%
	100%	100%	100%	100%	100%
4ª linha					
Cenário Atual	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Natalizumabe	100%	100%	100%	100%	100%
ALE ou OCRE ou SIP	0%	0%	0%	0%	0%
	100%	100%	100%	100%	100%
Cenário Proposto	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Natalizumabe	90%	80%	70%	60%	50%
Alentuzumabe	10%	20%	30%	40%	50%
	100%	100%	100%	100%	100%
Alta atividade					
1ª linha					
Cenário Atual	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
ABCRT	100%	100%	100%	100%	100%
ALE, OCRE, SIP, CLA, NAT ou FING	0%	0%	0%	0%	0%
	100%	100%	100%	100%	100%
Cenário Proposto	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
ABCRT	95%	90%	85%	80%	75%
ALE, OCRE, SIP, CLA, NAT ou FING	5%	10%	15%	20%	25%
	100%	100%	100%	100%	100%

3.1.1.4. Horizonte temporal

O horizonte temporal do case base foi de 5 anos, como preconizado pelas Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde ¹³³.

3.1.1.5. Perspectiva

A perspectiva da análise de impacto orçamentário é do Sistema Único de Saúde, portanto, somente investimentos de responsabilidade dos governos no âmbito federal, estadual e municipal, serão considerados, não sendo separado os gastos de acordo com a esfera organizacional do SUS.

3.1.1.6. Custos

Foram considerados custos de aquisição de medicamentos, segundo tabela CMED (preço máximo de venda ao governo, PMVG, 0%) ou preços praticados se tratando de betainterferonas, glatirâmer, teriflunomida e fumarato de dimetila, tendo em vista que os valores CMED superestimam muito os preços em relação ao praticado ou proposto pelos fabricantes. Foi considerado que 100% dos surtos exigem tratamento com corticosteroides e que este tem um custo de R\$ 33,00 por evento ¹⁴⁰; considerado que 19% dos surtos exigem hospitalização ¹⁴¹; considerado custo de hospitalização médio de R\$ 475,92 ¹⁴⁰; considerado custo de administração de medicamentos de R\$ 0,63 ¹⁴⁰.

3.1.1.7. Análises de sensibilidade

Análises de sensibilidade unidirecionais foram realizadas para parâmetros epidemiológicos. Além disso, análise de cenários considerando custos de tratamento de surto e hospitalização são providas. O modelo permite a otimização de outras variáveis como custos e frequências, resultados que não são apresentados aqui.

3.1.1.8. Suposições do modelo

É inerente a todo modelo econômico a necessidade de se assumir determinadas premissas. No presente modelo, a maioria das premissas torna o modelo conservador, no sentido de que no mundo real, os resultados de impacto orçamentário teriam o

potencial de ser ainda maior do que o considerado no caso-base apresentado neste estudo:

- i) Não foram considerados custos relativos a eventos adversos uma vez que a revisão sistemática demonstrou não haver diferença entre os tratamentos;
- ii) Supõe-se que o uso de alentuzumabe, com base em estudo de extensão, e cladribina (sem evidência de retratamento em longo prazo) é de 2 anos para 52% dos pacientes, de 3 anos para 36% dos pacientes, de 4 anos para 8% dos pacientes e de 5 anos para 1% dos pacientes;
- iii) Considerada população prevalente, tendo em vista que a maioria das TMD são de uso contínuo. Para alentuzumabe e cladribina em que se propõe tratamento por 2 anos, foi considerada população incidente pela diferença da população prevalente de um ano pelo ano anterior;
- iv) Apesar de a maioria dos estados brasileiros adquirir medicamentos considerando alíquota de ICMS de 18%, foi considerado preço máximo de venda ao governo de 0%, tendo em vista a indisponibilidade de preços PMVG 18% para muitas TMD em análise. O modelo permite ainda considerar preços médios obtidos do Banco de Preços em Saúde, porém, neste caso, muitas TMD não foram identificadas na busca.

3.1.2. Resultados

3.1.2.1. Parâmetros do estudo

Considerando os parâmetros epidemiológicos supracitados, a população estimada é representada na

Tabela 22. As informações sobre a população-alvo ponderada pela proporção de difusão das tecnologias encontram-se no modelo em Microsoft Office Excel.

Tabela 22. Definição da população elegível da análise de impacto orçamentário.

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
População IBGE	211.755.692	213.317.639	214.828.540	216.284.269	217.684.462
População SUS	160.510.815	161.694.770	162.840.033	163.943.476	165.004.822
Pacientes com EM	13.948	14.051	14.151	14.247	14.339
Pacientes com EMRR	11.438	11.522	11.604	11.682	11.758

A essa população cada filtro que segue dependeu da indicação em análise. Portanto, estimou-se que pacientes com falha a terapias de primeira linha corresponderam a 9,8% ¹⁰⁸, pacientes com resposta inadequada a terapia de segunda linha 14% ¹⁰⁸, pacientes com resposta inadequada a terapia de terceira linha 13% ¹⁰⁸ e pacientes com doença em alta atividade 9,5% ⁹⁹ (Tabela 23):

Tabela 23. População estimada para cada cenário em análise.

	ANO 1	ANO 2	ANO 3	ANO 4	ANO 5
População em 1ª linha	14.959	15.069	15.176	15.279	15.378
População com resposta inadequada a 1ª linha	1.121	1.129	1.137	1.145	1.152
População com resposta inadequada a 2ª linha	157	158	159	160	161
População com resposta inadequada a 3ª linha	20	21	21	21	21
População com alta atividade da doença	1.087	1.095	1.102	1.110	1.117

Componentes de custos e valoração são representados nas Tabela 24 e Tabela 25.

Tabela 24. Frequências e custos de surtos.

Frequências anuais	Surtos/ ano	Surtos que exigem hospitalização
Acetato de glatirâmer (SUS)	0,40	0,07
Betainterferona 1a, SC (SUS)	0,39	0,07
Betainterferona 1a, IM (SUS)	0,48	0,09
Betainterferona 1b, SC (SUS)	0,48	0,09
Fumarato de dimetila (SUS)	0,20	0,04
Teriflunomida (SUS)	0,36	0,07
Fingolimode (SUS)	0,21	0,04
Natalizumabe (SUS)	0,38	0,07
Peginterferon	0,26	0,05
Ocrelizumabe	0,15	0,03
Alentuzumabe	0,18	0,03
Siponimode	0,20	0,04
Cladribina	0,14	0,03

Tabela 25. Custos dos tratamentos.

Frequências anuais	Qt. apresentação	Custo CMED (R\$)	Custo praticado ou CMED (R\$)
Acetato de glatirâmer (SUS)	30	3.283,90	1.453,76
Betainterferona 1a, SC (SUS)	13	2.685,31	1.716,00
Betainterferona 1a, IM (SUS)	13	3.671,91	1.343,32
Betainterferona 1b, SC (SUS)	12	3.872,02	1.470,75
Fumarato de dimetila (SUS)	7	6.999,73	2.737,28
Teriflunomida (SUS)	12	2.423,24	1.800,00
Fingolimode (SUS)	13	2.952,46	2.952,46
Natalizumabe (SUS)	13	3.544,40	3.544,40
Peginterferon	13	2.030,98	2.030,98
Ocrelizumabe	4	19.616,67	19.616,67
Alentuzumabe	6	22.844,32	22.844,32
Siponimode	12	29.095,88	29.095,88
Cladribina	12	12.330,80	12.330,80

3.1.2.2. Resultados determinísticos do caso-base

O resultado do caso-base do impacto orçamentário é apresentado na Tabela 26. Observa-se que para cada cenário o impacto de considerar custos relacionados ao tratamento do surto e hospitalização foi reduzido de forma que as conclusões são similares independente de qual cenário considerar. Da mesma forma, se o impacto orçamentário foi positivo/ negativo em um dos anos de análise, se manteve positivo/ negativo em todo o horizonte. Comparando os seis cenários de análise para pacientes com EMRR independente da atividade da doença (população geral), apenas a incorporação de BG240 em 1ª linha sugere economia de recursos variando de R\$ 4 a 16 milhões. Entre os seis cenários de análise para pacientes com EMRR com alta atividade, a incorporação ou ampliação de indicação de nenhuma TMD para primeira linha poderia prover economia.

Tabela 26. Impacto orçamentário para cada cenário em análise (valores em reais).

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
BG240 1ª linha geral					
(aquisição)	(4.013.157)	(8.085.517)	(12.214.178)	(16.395.926)	(16.502.071)
BG240 1ª linha geral (total)	(4.033.636)	(8.126.777)	(12.276.506)	(16.479.593)	(16.586.280)
PIFN 2ª linha geral					
(aquisição)	1.176.956	2.371.274	3.582.104	4.808.503	6.049.541
PIFN 2ª linha geral (total)	1.178.156	2.373.692	3.585.757	4.813.406	6.055.709
CLA 3ª linha geral					
(aquisição)	2.493.471	5.023.726	10.955.748	20.337.205	33.213.361
CLA 3ª linha geral (total)	2.493.278	1.606.494	8.800.804	15.995.922	26.655.513
ALE 4ª linha geral					
(aquisição)	268.867	406.542	643.309	904.798	1.172.230
ALE 4ª linha geral (total)	268.759	406.340	643.069	904.582	1.152.906
OCRE 4ª linha geral					
(aquisição)	95.505	192.420	290.674	390.192	490.897
OCRE 4ª linha geral (total)	95.423	192.254	290.423	389.855	490.474
SIP 4ª linha geral					
(aquisição)	896.151	1.805.523	2.727.467	3.661.265	4.606.209
SIP 4ª linha geral (total)	896.087	1.805.393	2.727.271	3.661.002	4.605.878
ALE 1ª linha AA (aquisição)	8.866.352	14.264.034	22.324.622	31.066.143	39.475.813
ALE 1ª linha AA (total)	8.863.088	14.257.856	22.317.018	31.058.798	39.981.835

OCRE	1ª	linha	AA					
(aquisição)				4.249.468	8.561.625	12.933.399	17.361.385	21.842.225
OCRE 1ª linha AA (total)				4.246.882	8.556.415	12.925.528	17.350.820	21.828.933
SIP 1ª linha AA (aquisição)				25.571.894	51.521.033	77.828.924	104.475.082	131.439.298
SIP 1ª linha AA (total)				25.569.784	51.516.783	77.822.505	104.466.464	131.428.456
CLA	1ª	linha	AA					
(aquisição)				9.724.086	19.591.626	41.251.727	74.868.556	120.597.954
CLA 1ª linha AA (total)				9.721.405	7.756.772	33.784.971	59.830.379	64.742.630
NAT	1ª	linha	AA					
(aquisição)				1.706.012	3.437.192	5.192.306	6.969.987	8.768.888
NAT 1ª linha AA (total)				1.705.619	3.436.401	5.191.111	6.968.382	8.766.868
FING	1ª	linha	AA					
(aquisição)				1.091.443	2.198.987	3.321.843	4.459.137	5.610.006
FING 1ª linha AA (total)				1.089.429	2.194.930	3.315.714	4.450.910	5.599.655

Resultados em verde representam economia para o SUS; resultados em vermelho representam aumento de gastos para o SUS. AA: alta atividade; ALE: alentuzumabe; BG-240: fumarato de dimetila; CLA: cladribina; FING: fingolimode; NAT: natalizumabe; OCRE: ocrelizumabe; PIFN: betainterferona peguilhada; SIP: siponimode.

Apesar de análises de sensibilidade unidirecionais para prevalências e proporções impactarem em mudanças quantitativas, não foram identificadas mudanças qualitativas, ou seja, uma vez que no caso base a análise sugeriu impacto orçamentário positivo/ negativo, na análise de sensibilidade permaneceu positivo/ negativo.

3.1.3. Discussão

Apesar de existirem inúmeras avaliações de custo-efetividade sobre TMD em EMRR no mundo, poucas análises de impacto orçamentário são publicadas ^{142–148}. No Brasil, nenhuma publicação científica avaliando custo-efetividade ou impacto orçamentário foi identificada, o que limita as comparações que podem ser feitas usando os resultados do modelo atual. No entanto, a estrutura e as premissas do presente modelo são semelhantes a outros modelos de impacto orçamentário publicados para o tratamento de EMRR no mundo. Por exemplo, em análises de impacto orçamentário do tratamento com natalizumabe nos EUA e fumarato de

dimetila no Canadá, os custos dos eventos adversos foram excluídos devido ao fato de os eventos adversos graves e que mais oneram o sistema serem raros ^{148,149}.

Merece destaque o fato de que para o caso base foram considerados preços praticados e, na ausência desses, preço CMED. Cladribina (Mavenclad®), apesar de registrada no país em setembro de 2019, ainda não teve seu preço teto divulgado até novembro de 2019; siponimode possui registro apenas nos EUA até o momento. É possível que a conversão dos preços internacionais para o Brasil superestime o preço que será praticado no Brasil, uma vez que o medicamento seja registrado, tendo em vista, que na definição do preço dessas tecnologias é levado em conta, entre outros aspectos, que o preço teto brasileiro seja igual ao menor preço identificado em uma cesta de nove países. Por outro lado, o uso do preço CMED, ainda que PMVG, para ABCRT pode superestimar o 2-3x o preço praticado. Assim, optou-se por utilizar preços acatados pela Conitec.

Importante destacar que o cenário em que considera a peginterferona como segunda linha de tratamento não considera a inferioridade desta em relação à fumarato de dimetila e fingolimode, mas sim o fato de que se incorporada como primeira linha de tratamento não haveria sentido de utilizar as demais interferonas e glatirâmer. Assim, na hipótese de incorporação de peginterferona como segunda linha de tratamento, fumarato de dimetila e fingolimode deveriam ocupar a posição de terceira linha de tratamento.

Entre as terapias não incorporadas no SUS, alentuzumabe e cladribina são as únicas que têm esquema de tratamento baseado em 2 anos em detrimento das demais de uso contínuo. No entanto, a não necessidade de retratamento no longo prazo carece de análises mais confiáveis para ambas as TMD, de forma, que na presente análise assumiram-se taxas de retratamento para ambas nos terceiro, quarto e quinto anos de análise. Além disso, com o aumento gradativo de difusão da tecnologias, em todos os anos de análise há pacientes novos iniciando primeiro ciclo de tratamento, de forma que em nenhum dos anos de análise e em nenhum dos cenários analisados, a incorporação de alentuzumabe ou cladribina resultou em economia para o sistema. Uma vez que se conheça melhor desfechos de longo prazo dessas terapias e ainda após estabilização da difusão da tecnologia no SUS, é

possível esperar que o impacto orçamentário global considerando horizontes de análise maiores demonstrem economia para o sistema.

É digno de nota que a perspectiva considerada é a do SUS, portanto, custos com absenteísmo não são considerados. Análises para perspectiva da sociedade podem apresentar resultados mais favoráveis para as tecnologias, uma vez que a doença no longo prazo é incapacitante em adultos.

A análise atual é conservadora em vários aspectos. O modelo não incluiu nenhum efeito do tratamento no estado EDSS (progressão ou regressão), tendo em vista a característica de curto prazo da análise e a mudança de EDSS ser lenta para a maioria dos pacientes. Assim, é possível que ao considerar a diminuição de velocidade de progressão da doença no longo prazo, as análises fossem mais favoráveis para TMD avaliadas. A suposição de que 100% dos pacientes com EMRR receberiam tratamento com TMD também foi conservadora do ponto de vista de custo.

Destaca-se que para estimativa da população foi considerado resultado de meta-análise de estudos nacionais que reporta uma prevalência de 8,7 (IC 95% 6,0 a 12,6) a cada 100.000 habitantes ¹³⁷. Tendo em vista a elevada heterogeneidade dos estudos que reportam prevalência de EMRR no Brasil, explicada, em parte, pela real diversidade brasileira, e largo intervalo de confiança, a população com EMRR sendo tratada no SUS pode variar de, aproximadamente 7.000 a 17.000 pacientes com EMRR. Apesar de ser uma diferença substancial, em ambos os extremos da análise, as conclusões sobre economia ou incremento dos gastos não foram alteradas para cada cenário. No entanto, para estimativas mais precisas do impacto orçamentário, mais estudos epidemiológicos são necessários para delimitar adequadamente a população brasileira que convive com EMRR.

3.1.4. Conclusão

Em resumo, os resultados dessa análise indicam que para população geral com EMRR apenas a ampliação de indicação de fumarato de dimetila tem o potencial de prover economia para o sistema. Incorporação de alentuzumabe, cladribina, ocrelizumabe, peginterferona e siponimode ou ampliação de indicação de fingolimode

e natalizumabe, aos custos de aquisição atuais, não parece ter o potencial de prover economia para o sistema no curto prazo.

CAPÍTULO 4 – COMENTÁRIOS FINAIS

COMENTÁRIOS FINAIS

A presente tese foi realizada em rede envolvendo pesquisadores e colaboradores da Universidade Federal do Paraná, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Universidade da região de Joinville e Universidade de Lisboa, envolvendo estudantes de mestrado, doutorado e docentes das respectivas instituições. Além disso, teve o suporte financeiro do Programa de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do Sistema Único de Saúde (PROADI-SUS) – Hospital Alemão Oswaldo Cruz. Importante destacar que apesar do suporte, o financiador não teve influência ou decisão final na redação dessa tese ou manuscritos.

Destaca-se que a estudante de doutorado, Rosa Camila Lucchetta, e colaboradores dos estudos aqui apresentados (Jefferson Becker e Bruno Salgado Riveros), possuem conflitos de interesses com recebimento de honorários pessoais ou por consultoria em trabalhos relacionados à EMRR e terapias (Biogen, Roche, Novartis e Teva). No entanto, nenhuma desses financiamentos teve relação com o trabalho aqui desenvolvido.

As quatro revisões sistemáticas foram desenvolvidas em consonância com protocolos definidos a priori. Não houve desvios em relação aos protocolos. Três revisões sistemáticas (1, 3 e 4) obtiveram número de registro divulgado a tempo, mas a revisão sistemática 2, em razão da rapidez com que foi desenvolvida e atraso na resposta, não teve seu registro concluído a tempo de finalização dessa tese.

Após uma introdução dos principais conceitos relacionados à doença, terapias, ATS, tipos de estudos, bem como justificativa para desenvolvimento do presente estudo (capítulo 1), foram apresentadas as revisões sistemáticas seguidas ou não de meta-análises de desfechos clínicos de TMD na EMRR no médio e longo prazo (capítulo 2) e a análise de impacto orçamentário da avaliação de diferentes cenários para perspectiva do SUS (capítulo 3).

As revisões sistemáticas realizadas em decorrência da primeira foram igualmente relevantes, pois se evidenciou que ao passo que desfechos de eficácia apresentam elevada confiança para médio prazo, o mesmo não pode ser afirmado para segurança, desfechos de longo prazo e análises para pacientes com alta atividade da doença. Destaca-se um projeto de mestrado na temática de *core outcome*

set para EMRR está em andamento, em decorrência de discussões feitas em relação à primeira revisão sistemática.

Com relação à análise de impacto orçamentário (capítulo 3) é importante frisar que buscou-se prover um modelo com interface amigável de forma que potenciais mudanças de variáveis possam ser incorporadas no futuro, visando otimização das análises.

Imperativo justificar a não realização de uma análise de custo-efetividade no âmbito desta tese. Apesar da implícita relação com a temática aqui desenvolvida, uma análise de custo-efetividade não foi realizada tendo em vista as recentes discussões sobre as limitações de modelos matemáticos que consideram apenas dados médios populacionais (p.ex. modelos transicionais do tipo cadeias de Markov), em detrimento dos modelos baseados em microsimulações de eventos discretos. Isso porque estudos recentes têm demonstrado como a apresentação heterogênea da EMRR entre os pacientes e de complexidade não compreendida em sua totalidade pode influenciar na história da doença e deve, portanto, ser considerada em modelos matemáticos que visam prever o impacto de terapias em termos de benefícios clínicos e econômicos. Cogitar, no entanto, modelos de microsimulações sem dispor de dados de vida real no nível do paciente ou ainda extrapolar dados obtidos de registros internacionais para a realidade brasileira não seria crível. Dessa forma, recomenda-se que estudos futuros considerem a realização de análises observacionais, comparativas, de brasileiros que convivem com EMRR, com reporte adequado de dados clínicos de baseline e acompanhamento, análises de subgrupos e análises econômicas previstas a priori.

Assim, a presente tese tem o potencial em contribuir com a literatura científica à medida que provê evidência hierarquizada de alto rigor metodológico, bem como com a tomada de decisão quanto à alocação de recursos no âmbito do SUS à medida que provê uma avaliação clínica abrangente e de impacto orçamentário otimizável. Destaca-se que tendo em vista a publicação de dois artigos até o momento, o primeiro deles foi citado em três decisões da Conitec como de alta qualidade metodológica, sendo utilizado como subsídio para tomada de decisão relacionadas à avaliação de incorporação de alentuzumabe, ocrelizumabe e acetato de glatirâmer 40 mg e

ampliação de indicação de fumarato de dimetila, nos anos de 2018 e 2019. Todas as análises, exceto glatirâmer 40 mg, foram ao encontro dos nossos achados.

A seguir, destacamos as principais implicações para prática e pesquisa dos estudos desenvolvidos:

Revisão sistemática 1:

- Alentuzumabe, natalizumabe e ocrelizumabe são as terapias mais eficazes para a taxa anualizada de surto no tratamento da EMRR, entre as terapias modificadoras da doença;

- As diretrizes de EMRR devem considerar uma classificação de três categorias: alta eficácia (isto é, alentuzumabe, natalizumabe e ocrelizumabe), eficácia intermediária (isto é, cladribina, fingolimode, fumarato de dimetila) e baixa eficácia (isto é, peginterferon, acetato de glatirâmer, interferons e teriflunamida).

Revisão sistemática 2:

- Entre as terapias licenciadas para EMR, alentuzumabe, natalizumabe, ocrelizumabe e siponimode são as terapias mais eficazes, considerando taxa anualizada de surtos;

- Entre as terapias não licenciadas para EMR, evobrutinibe e amiselimode têm potencial de serem as terapias mais eficazes para taxa anualizada de surtos (a depender da dose). No entanto, amiselimode é pior que placebo se considerado descontinuação por eventos adversos, independente da dose;

- Múltiplas definições de alta atividade da doença e categorias de histórico de surtos foram encontradas, impedindo a análise estatística adequada. No entanto, para pacientes com múltiplos surtos nos últimos anos, a atual evidência sugere que natalizumabe e cladribina sejam as melhores terapias, em detrimento de betainterferonas, glatirâmer e ozanimode que parecem ser similar a placebo nestes subgrupos de pacientes.

Revisão sistemática 3:

- Os desfechos de segurança são pouco relatados nos estudos primários de terapias para EMRR, impedindo a realização de meta-análises robustas;

- Dados atuais disponíveis sobre a segurança desses medicamentos não estão contribuindo para a tomada de decisão clínica e regulatória, com reporte de eventos adversos desequilibrado em comparação com os desfechos de eficácia.

Revisão sistemática 4:

- As evidências atuais disponíveis sobre os desfechos de segurança e eficácia a longo prazo não podem contribuir suficientemente para a tomada de decisão clínica em pacientes com EMRR avançada, porque os estudos apresentam riscos críticos ou graves de viés devido à inclusão de uma população selecionada, composta por bons respondedores, tanto em eficácia quanto em segurança;

- A realização de estudos observacionais comparativos de alta qualidade com acompanhamento a longo prazo ou extensões de ECR com análises de intenção de tratar é necessária para apoiar a prática clínica e regulatória.

Análise de impacto orçamentário:

- Apenas a ampliação de indicação de fumarato de dimetila para primeira linha tem o potencial de prover economia para o SUS, em detrimento de incorporação de alentuzumabe, cladribina, ocrelizumabe, peginterferona e siponimode ou ampliação de indicação de fingolimode e natalizumabe.

REFERÊNCIAS

1. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet* (London, England). abril de 2002;359(9313):1221–31.
2. Multiple Sclerosis International Federation. Atlas of MS 2013. Mapping multiple sclerosis around the world.
3. Associação Brasileira de Esclerose Múltipla (ABEM). O que é Esclerose Múltipla? 2016.
4. Pickin M, Cooper CL, Chater T, O'Hagan A, Abrams KR, Cooper NJ, et al. The Multiple Sclerosis Risk Sharing Scheme Monitoring Study – early results and lessons for the future. *BMC Neurol*. dezembro de 2009;9(1):1.
5. Kasper DL, Fauci AS, Hauser S, Longo D, Jameson JL, Loscalzo J. *Harrisons Manual of Medicine*. 19th ed. McGraw-Hill Education, organizador. 2016.
6. Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, Weinshenker BG. Multiple sclerosis. *N Engl J Med*. setembro de 2000;343(13):938–52.
7. 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* [Internet]. dezembro de 2005;58(6):840–6. Available at: <http://doi.wiley.com/10.1002/ana.20703>
8. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol* [Internet]. fevereiro de 2011;69(2):292–302. Available at: <http://doi.wiley.com/10.1002/ana.22366>
9. McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* [Internet]. julho de 2001;50(1):121–7. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11456302>
10. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, McDonald WI, Davis FA, Ebers GC, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines for research protocols. *Ann Neurol* [Internet]. março de 1983;13(3):227–31. Available at: <http://doi.wiley.com/10.1002/ana.410130302>
11. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. novembro de 1983;33(11):1444–52.
12. Oleen-Burkey M, Castelli-Haley J, Lage MJ, Johnson KP. Burden of a multiple sclerosis relapse: the patient's perspective. *Patient*. 2012;5(1):57–69.

13. Vollmer T. The natural history of relapses in multiple sclerosis. *J Neurol Sci.* maio de 2007;S5-13.
14. Rogers JM, Panegyres PK. Cognitive impairment in multiple sclerosis: evidence-based analysis and recommendations. *J Clin Neurosci.* outubro de 2007;14(10):919–27.
15. Rao SM, Leo GJ, Bernardin L, Unverzagt F. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. I. Frequency, patterns, and prediction. *Neurology.* maio de 1991;41(5):685–91.
16. Siepman TAM, Janssens ACJW, de Koning I, Polman CH, Boringa JB, Hintzen RQ. The role of disability and depression in cognitive functioning within 2 years after multiple sclerosis diagnosis. *J Neurol.* junho de 2008;255(6):910–6.
17. Pike J, Jones E, Rajagopalan K, Piercy J, Anderson P. Social and economic burden of walking and mobility problems in multiple sclerosis. *BMC Neurol.* 2012;12:94.
18. Weinshenker BG, Bass B, Rice GP, Noseworthy J, Carriere W, Baskerville J, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. I. Clinical course and disability. *Brain.* fevereiro de 1989;133–46.
19. Rudick RA, Miller D, Hass S, Hutchinson M, Calabresi PA, Confavreux C, et al. Health-related quality of life in multiple sclerosis: effects of natalizumab. *Ann Neurol [Internet].* outubro de 2007 [citado 11 de setembro de 2016];62(4):335–46. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17696126>
20. Gaskill A, Foley FW, Kolzet J, Picone MA. Suicidal thinking in multiple sclerosis. *Disabil Rehabil.* 2011;33(17–18):1528–36.
21. Siegert RJ, Abernethy DA. Depression in multiple sclerosis: a review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* abril de 2005;76(4):469–75.
22. Ziemssen T. Multiple sclerosis beyond EDSS: depression and fatigue. *J Neurol Sci.* fevereiro de 2009;S37-41.
23. da Silva NL, Takemoto MLS, Damasceno A, Fragoso YD, Finkelsztejn A, Becker J, et al. Cost analysis of multiple sclerosis in Brazil: a cross-sectional multicenter study. *BMC Health Serv Res [Internet].* 2016;16(1):102. Available at: <http://dx.doi.org/10.1186/s12913-016-1352-3>
24. da Silva NL, Takemoto MMMLS, Damasceno A, Fragoso YDY, Finkelsztejn A, Becker J, et al. Cost analysis of multiple sclerosis in Brazil: a cross-sectional multicenter study. *BMC Health Serv Res [Internet].* 24 de dezembro de 2016;16(1):102. Available at: <http://bmchealthservres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12913-016-1352-3>
25. 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. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). *Ann Neurol.* março de 1996;39(3):285–94.
26. Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, Ford CC, Goldstein J, Lisak RP, et al. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind placebo-controlled trial. The Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology.* julho de 1995;45(7):1268–76.
 27. 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.* abril de 1993;43(4):662–7.
 28. Brasil. Portaria conjunta nº 4, de 3 de julho de 2019. [Internet]. Brasília - DF: Ministério da Saúde; 2019. p. 19. Available at: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2019/outubro/10/PCDT-Esclerose-M--Itipla.pdf>
 29. Ministério da Saúde. Relatório de recomendação: fumarato de dimetila. 2019;33. Available at: http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2019/Relatorio_FumaratoDimetila_EMRR_CP62_2019_.pdf
 30. Hutton J, Trueman P, Facey K. Harmonization of evidence requirements for health technology assessment in reimbursement decision making. *Int J Technol Assess Health Care* [Internet]. 1 de outubro de 2008;24(04):511–7. Available at: http://www.journals.cambridge.org/abstract_S0266462308080677
 31. Giovagnoni A, Bartolucci L, Manna A, Morbiducci J, Ascoli G. Health technology assessment: principles, methods and current status. *Radiol Med* [Internet]. 14 de agosto de 2009;114(5):673–91. Available at: <http://link.springer.com/10.1007/s11547-009-00387-5>
 32. Johri M, Lehoux P. The great escape? Prospects for regulating access to technology through health technology assessment. *Int J Technol Assess Health Care* [Internet]. 2003;19(1):179–93. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12701950>
 33. Velasco Garrido M, Gerhardus A, Røttingen J-A, Busse R. Developing Health Technology Assessment to address health care system needs. *Health Policy (New York)* [Internet]. março de 2010;94(3):196–202. Available at: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168851009002644>
 34. Lehoux P, Williams-Jones B. Mapping the integration of social and ethical issues in health technology assessment. *Int J Technol Assess Health Care* [Internet]. 18 de janeiro de 2007;23(01):9–16. Available at: http://www.journals.cambridge.org/abstract_S0266462307051513

35. Elias F. A importância da Avaliação de Tecnologias para o Sistema Único de Saúde. *Avaliação Tecnol Saúde*. 2013;14(2):143–50.
36. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Diretrizes Metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. 2ª edição. Brasília; 2014.
37. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med* [Internet]. 21 de julho de 2009 [citado 9 de julho de 2014];6(7):e1000097. Available at: <http://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.1000097>
38. Higgins J, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration; 2011.
39. Sutton A, Ades AE, Cooper N, Abrams K. Use of indirect and mixed treatment comparisons for technology assessment. *Pharmacoeconomics* [Internet]. janeiro de 2008 [citado 22 de janeiro de 2016];26(9):753–67. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18767896>
40. Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R, et al. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess* [Internet]. julho de 2005 [citado 13 de janeiro de 2016];9(26):1–134, iii–iv. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16014203>
41. Dias S, Welton NJ, Caldwell DM, Ades AE. Checking consistency in mixed treatment comparison meta-analysis. *Stat Med* [Internet]. 30 de março de 2010 [citado 3 de janeiro de 2016];29(7–8):932–44. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20213715>
42. Lu G, Ades AE. Assessing Evidence Inconsistency in Mixed Treatment Comparisons. *J Am Stat Assoc* [Internet]. 1 de junho de 2006 [citado 3 de janeiro de 2016];101(474):447–59. Available at: <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1198/016214505000001302>
43. Salanti G, Higgins J, Ades A, Ioannidis J. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res* [Internet]. junho de 2008 [citado 23 de janeiro de 2016];17(3):279–301. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17925316>
44. Mauskopf J, Earnshaw SR, Brogan A, Wolowacz S, Brodtkorb T-H. *Budget-Impact Analysis of Health Care Interventions* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2017. Available at: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-50482-7>
45. Scolding N, Barnes D, Cader S, Chataway J, Chaudhuri A, Coles A, et al. Association of British Neurologists: revised (2015) guidelines for prescribing disease-modifying treatments in multiple sclerosis. *Pract Neurol* [Internet].

- agosto de 2015;15(4):273–9. Available at: <http://pn.bmj.com/lookup/doi/10.1136/practneurol-2015-001139>
46. Tramacere I, Del Giovane C, Salanti G, D'Amico R, Filippini G. Immunomodulators and immunosuppressants for relapsing-remitting multiple sclerosis: a network meta-analysis. *Cochrane database Syst Rev* [Internet]. 2015 [citado 11 de setembro de 2016];(9):CD011381. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26384035>
 47. Huisman E, Papadimitropoulou K, Jarrett J, Bending M, Firth Z, Allen F, et al. Systematic literature review and network meta-analysis in highly active relapsing–remitting multiple sclerosis and rapidly evolving severe multiple sclerosis. *BMJ Open* [Internet]. 10 de março de 2017;7(3):e013430. Available at: <http://bmjopen.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmjopen-2016-013430>
 48. Croteau D, Flowers C, Kulick CG, Brinker A, Kortepeter CM, Croteau C.; Kulick, C. G.; Brinker, A.; Kortepeter, C. M. D. F, et al. Acute acalculous cholecystitis: A new safety risk for patients with MS treated with alemtuzumab. *Neurology* [Internet]. 2018/04/01. 1 de maio de 2018;90(18):e1548–52. Available at: <http://www.neurology.org/lookup/doi/10.1212/WNL.0000000000005422>
 49. Coles AJ, Cohen JA, Fox EJ, Giovannoni G, Hartung H-P, Havrdova E, et al. Alemtuzumab CARE-MS II 5-year follow-up. *Neurology* [Internet]. 2017/08/25. 12 de setembro de 2017;89(11):1117–26. Available at: <http://www.neurology.org/lookup/doi/10.1212/WNL.0000000000004354>
 50. Clerico M, Artusi CA, Di Liberto A, Rolla S, Bardina V, Barbero P, et al. Long-term safety evaluation of natalizumab for the treatment of multiple sclerosis. *Expert Opin Drug Saf* [Internet]. 2017/06/24. 3 de agosto de 2017;16(8):963–72. Available at: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14740338.2017.1346082>
 51. McGinley B. P.; Cohen, J. A. MP. M. Safety of monoclonal antibodies for the treatment of multiple sclerosis. *Expert Opin Drug Saf*. 2016/11/02. 2017;16(1):89–100.
 52. DTB. Daclizumab withdrawn from the market worldwide. *Drug Ther Bull* [Internet]. abril de 2018;56(4):38.1-38. Available at: <http://dtb.bmj.com/cgi/doi/10.1136/dtb.2018.4.0604>
 53. Hellwig R. K. G. Progressive multifocal leukoencephalopathy and natalizumab. *J Neurol*. 2011/06/08. 2011;258(11):1920–8.
 54. Faissner S, Gold R. Efficacy and Safety of the Newer Multiple Sclerosis Drugs Approved Since 2010. *CNS Drugs* [Internet]. 29 de março de 2018;32(3):269–87. Available at: <http://link.springer.com/10.1007/s40263-018-0488-6>
 55. Wijnands JMA, Zhu F, Kingwell E, Fisk JD, Evans C, Marrie RA, et al. Disease-modifying drugs for multiple sclerosis and infection risk: a cohort study. *J Neurol*

- Neurosurg Psychiatry [Internet]. outubro de 2018;89(10):1050–6. Available at: <http://jnnp.bmj.com/lookup/doi/10.1136/jnnp-2017-317493>
56. Lebrun C, Rocher F. Cancer Risk in Patients with Multiple Sclerosis: Potential Impact of Disease-Modifying Drugs. *CNS Drugs* [Internet]. 24 de outubro de 2018;32(10):939–49. Available at: <http://link.springer.com/10.1007/s40263-018-0564-y>
 57. Faissner S, Gold R. Progressive multiple sclerosis: latest therapeutic developments and future directions. *Ther Adv Neurol Disord* [Internet]. 25 de janeiro de 2019;12:175628641987832. Available at: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1756286419878323>
 58. Cree BAC, Mares J, Hartung H-P. Current therapeutic landscape in multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol* [Internet]. junho de 2019;32(3):365–77. Available at: <http://insights.ovid.com/crossref?an=00019052-201906000-00009>
 59. Fogarty E, Schmitz S, Tubridy N, Walsh C. Comparative efficacy of disease-modifying therapies for patients with relapsing remitting multiple sclerosis: Systematic review and network meta-analysis [Internet]. Vol. 9, *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. E. Fogarty, National Centre for Pharmacoeconomics, Dublin, Ireland. E-mail: efogarty@stjames.ie; Elsevier; 2016. p. 23–30. Available at: http://www.elsevier.com/wps/find/journaldescription.cws_home/725776/description#description
 60. Hoaglin DC, Hawkins N, Jansen JP, Scott DA, 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 Heal* [Internet]. junho de 2011;14(4):429–37. Available at: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1098301511013283>
 61. Tonin FS, Rotta I, Mendes AM, Pontarolo R. Network meta-analysis: a technique to gather evidence from direct and indirect comparisons. *Pharm Pract (Granada)* [Internet]. 31 de março de 2017;15(1):943–943. Available at: <http://www.pharmacypractice.org/journal/index.php/pp/article/view/943/490>
 62. Lucchetta RC, Tonin FS, Borba HHL, Leonart LP, Ferreira VL, Bonetti AF, et al. Systematic review and network meta-analysis of disease-modifying therapies in relapsing-remitting multiple sclerosis - CRD42017059120. *PROSPERO* [Internet]. 2017; Available at: http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.php?ID=CRD42017059120
 63. Hutton B, Salanti G, Caldwell DM, Chaimani A, Schmid CH, Cameron C, et al. The PRISMA extension statement for reporting of systematic reviews incorporating network meta-analyses of health care interventions: checklist and explanations. *Ann Intern Med* [Internet]. 2 de junho de 2015 [citado 30 de

- dezembro de 2015];162(11):777–84. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26030634>
64. Hane PJ. Newsbreaks: Elsevier announces Scopus service. [Internet]. Inf Today 2004. 2017 [citado 13 de setembro de 2017]. Available at: <http://www.infotoday.com/newsbreaks/nb040315-1.shtml>
 65. Team RC. R: A language and environment for statistical computing. [Internet]. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing; Available at: <https://www.r-project.org/>
 66. Wickham H, Hester J, François R. Readr: Read rectangular text data. R package version 1.1.1 [Internet]. 2017. Available at: <https://cran.r-project.org/package=readr>
 67. Schwarzer G. Meta: An R package for meta-analysis. R News. 2007;7(3):40–5.
 68. Conducting meta-analyses in R with the metafor package. J Stat Softw [Internet]. 2010;36(3):1–48. Available at: <http://www.jstatsoft.org/v36/i03/>
 69. Valkenhoef G van, Kuiper J. GeMTC: Network Meta-Analysis Using Bayesian Methods. R Packag version 08-2 [Internet]. 2016; Available at: <https://cran.r-project.org/package=gemtc>
 70. Plummer M. RJags: Bayesian Graphical Models using MCMC. R Packag version 4-6 [Internet]. 2016; Available at: <https://cran.r-project.org/package=rjags>
 71. Plummer M, Best N, Cowles K, Vines K. CODA: Convergence Diagnosis and Output Analysis for MCMC. R News. 2006;6:7–11.
 72. Dias S, Welton NJ, Sutton AJ, Caldwell DM, Lu G, Ades AE. Evidence synthesis for decision making 4: inconsistency in networks of evidence based on randomized controlled trials. Med Decis Making [Internet]. julho de 2013 [citado 3 de dezembro de 2015];33(5):641–56. Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3704208&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 73. GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. BMJ [Internet]. 19 de junho de 2004;328(7454):1490–0. Available at: <http://www.bmj.com/cgi/doi/10.1136/bmj.328.7454.1490>
 74. Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas: Sistema GRADE - manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde. 2014.
 75. Simon JH, Jacobs LD, Champion M, Wende K, Simonian N, Cookfair DL, et al. Magnetic resonance studies of intramuscular interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group. Ann Neurol. janeiro de 1998;43(1):79–87.

76. Siddiqui MK, Khurana IS, Budhia S, Hettle R, Harty G, Wong SL. Systematic literature review and network meta-analysis of cladribine tablets versus alternative disease-modifying treatments for relapsing–remitting multiple sclerosis. *Curr Med Res Opin* [Internet]. 2017/11/19. 3 de agosto de 2018;34(8):1361–71. Available at: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85035089003&doi=10.1080%2F03007995.2017.1407303&partnerID=40&md5=c8033d528ab9916e3d851e44fffb1cc1>
77. Hamidi V, Couto E, Ringerike T, Klemp M. A Multiple Treatment Comparison of Eleven Disease-Modifying Drugs Used for Multiple Sclerosis. *J Clin Med Res* [Internet]. 2018;10(2):88–105. Available at: <http://www.jocmr.org/index.php/JOCMR/article/view/3168>
78. Ziemssen T, Thomas K. Alemtuzumab in the long-term treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: an update on the clinical trial evidence and data from the real world. *Ther Adv Neurol Disord* [Internet]. 4 de outubro de 2017;10(10):343–59. Available at: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1756285617722706>
79. Yang H, Duchesneau E, Foster R, Guerin A, Ma E, Thomas NP. Cost-effectiveness analysis of ocrelizumab versus subcutaneous interferon beta-1a for the treatment of relapsing multiple sclerosis. *J Med Econ* [Internet]. 3 de outubro de 2017;20(10):1056–65. Available at: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/13696998.2017.1355310>
80. 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). abril de 2002;359(9316):1453–60.
81. Vartanian T. An examination of the results of the EVIDENCE, INCOMIN, and phase III studies of interferon beta products in the treatment of multiple sclerosis. *Clin Ther* [Internet]. janeiro de 2003;25(1):105–18. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12637114>
82. Tolley K, Hutchinson M, You X, Wang P, Sperling B, Taneja A, et al. A Network Meta-Analysis of Efficacy and Evaluation of Safety of Subcutaneous Pegylated Interferon Beta-1a versus Other Injectable Therapies for the Treatment of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *PLoS One*. 2015;10(6):e0127960.
83. Coles J. A.; Fox, E. J.; Giovannoni, G.; Hartung, H. P.; Havrdova, E.; Schippling, S.; Selmaj, K. W.; Traboulsee, A.; Compston, D. A. S.; Margolin, D. H.; Thangavelu, K.; Chirieac, M. C.; Jody, D.; Xenopoulos, P.; Hogan, R. J.; Panzara, M. A.; Arnold, D. A. J. C. Alemtuzumab CARE-MS II 5-year follow-up: Efficacy and safety findings. *Neurology*. 2017/08/25. 2017;89(11):1117–26.
84. Clerico C. A.; Di Liberto, A.; Rolla, S.; Bardina, V.; Barbero, P.; De Mercanti, S. F.; Durelli, L. M. A. Long-term safety evaluation of natalizumab for the treatment

- of multiple sclerosis. *Expert Opin Drug Saf*. 2017/06/24. 2017;16(8):963–72.
85. Higgins J, Sterne J, Savović J, Page M, Hróbjartsson A, Boutron I, et al. A revised tool for assessing risk of bias in randomized trials In: Chandler J, McKenzie J, Boutron I, Welch V. *Cochrane Methods Cochrane Database Syst Rev*. 2016;(10):Suppl.1.
 86. Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med [Internet]*. 30 de outubro de 2004;23(20):3105–24. Available at: <http://doi.wiley.com/10.1002/sim.1875>
 87. Turner RM, Davey J, Clarke MJ, Thompson SG, Higgins JP. Predicting the extent of heterogeneity in meta-analysis, using empirical data from the Cochrane Database of Systematic Reviews. *Int J Epidemiol [Internet]*. junho de 2012;41(3):818–27. Available at: <https://academic.oup.com/ije/article-lookup/doi/10.1093/ije/dys041>
 88. Tonin FS, Borba HH, Mendes AM, Wiens A, Fernandez-Llimos F, Pontarolo R. Description of network meta-analysis geometry: A metrics design study. Bonovas S, organizador. *PLoS One [Internet]*. 20 de fevereiro de 2019;14(2):e0212650. Available at: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0212650>
 89. Garattini S, Bertelé V, Banzi R. Placebo? no thanks, it might be bad for me! *Eur J Clin Pharmacol [Internet]*. 16 de março de 2013;69(3):711–4. Available at: <http://link.springer.com/10.1007/s00228-012-1383-6>
 90. Waschbisch T. A. D. Placebo-controlled trials in relapsing-remitting multiple sclerosis: Are they still needed? *Future Neurol [Internet]*. 2012;7(1):37–44. Available at: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-83655203019&doi=10.2217%2Ffnl.11.68&partnerID=40&md5=dbb9e45aa9355fd4b5feeb07be82d18d>
 91. Giovannoni G, Soelberg Sorensen P, Cook S, Rammohan KW, Rieckmann P, Comi G, et al. Efficacy of Cladribine Tablets in high disease activity subgroups of patients with relapsing multiple sclerosis: A post hoc analysis of the CLARITY study. *Mult Scler J [Internet]*. 2 de maio de 2019;25(6):819–27. Available at: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1352458518771875>
 92. Coles AJ, Fox E, Vladic A, Gazda SK, Brinar V, Selmaj KW, et al. Alemtuzumab versus interferon beta-1a in early relapsing-remitting multiple sclerosis: post-hoc and subset analyses of clinical efficacy outcomes. *Lancet Neurol*. abril de 2011;10(4):338–48.
 93. Newsome SD, Kieseier BC, Arnold DL, Shang S, Liu S, Hung S, et al. Subgroup and sensitivity analyses of annualized relapse rate over 2 years in the ADVANCE trial of peginterferon beta-1a in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neurol*. setembro de 2016;263(9):1778–87.

94. Derfuss T, Ontaneda D, Nicholas J, Meng X, Hawker K. Relapse rates in patients with multiple sclerosis treated with fingolimod: Subgroup analyses of pooled data from three phase 3 trials. *Mult Scler Relat Disord*. julho de 2016;8:124–30.
95. Derfuss N. K.; Sfikas, N.; Tomic, D. L. T. B. Efficacy of fingolimod in patients with highly active relapsing-remitting multiple sclerosis. *Curr Med Res Opin*. 2015/06/30. 2015;31(9):1687–91.
96. Biernacki T, Bencsik K, Sandi D, Vécsei L. Alemtuzumab therapy 2017 . *Ideggyogy Sz* [Internet]. 2017;70(11–12):371–80. Available at: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85037616645&doi=10.18071%2Fisz.70.0371&partnerID=40&md5=6b9c47b181ff7d9a8e768f52fda62526>
97. Hutchinson R. J.; Miller, D. H.; Phillips, J. T.; Kita, M.; Havrdova, E.; O’Gorman, J.; Zhang, R.; Novas, M.; Vigiotta, V.; Dawson, K. T. M. F. Clinical efficacy of BG-12 (dimethyl fumarate) in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: subgroup analyses of the CONFIRM study. *J Neurol*. 2013/06/12. 2013;260(9):2286–96.
98. Williamson PR, Altman DG, Bagley H, Barnes KL, Blazeby JM, Brookes ST, et al. The COMET Handbook: version 1.0. *Trials* [Internet]. junho de 2017;18(3):280. Available at: <https://doi.org/10.1186/s13063-017-1978-4>
99. Díaz C, Zarco LA, Rivera DM. Highly active multiple sclerosis: An update. *Mult Scler Relat Disord* [Internet]. maio de 2019;30:215–24. Available at: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2211034819300380>
100. Lucchetta RC, Leonart LP, Pontarolo R, Wiens A. Safety of disease-modifying therapies in relapsing-remitting multiple sclerosis: a systematic review and network meta-analysis. *PROSPERO* [Internet]. 2018;CRD42018110830. Available at: http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.php?ID=CRD42018110830
101. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ*. outubro de 2016;355:i4919.
102. Rouse B, Chaimani A, Li T. Network meta-analysis: an introduction for clinicians. *Intern Emerg Med* [Internet]. 2 de fevereiro de 2017;12(1):103–11. Available at: <http://link.springer.com/10.1007/s11739-016-1583-7>
103. Xu X, Chi S, Wang Q, Li C, Xu B, Zhang J, et al. Efficacy and safety of monoclonal antibody therapies for relapsing remitting multiple sclerosis: A network meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord* [Internet]. outubro de 2018;25:322–8. Available at: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2211034818303018>

104. Baudart M, Ravaud P, Baron G, Dechartres A, Haneef R, Boutron I. Public availability of results of observational studies evaluating an intervention registered at ClinicalTrials.gov. *BMC Med* [Internet]. 28 de dezembro de 2016;14(1):7. Available at: <http://www.biomedcentral.com/1741-7015/14/7>
105. CDER. Program description: Safety Outcomes Trials Subcommittee [Internet]. 2016. Available at: <https://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/CentersOffices/OfficeofMedicalProductsandTobacco/CDER/ManualofPoliciesProcedures/UCM530740.pdf>
106. Lucchetta R, Leonart L, Pontarolo R, Fernandez-Llimós F, Wiens A. Long-term outcomes in disease-modifying therapies for relapsing-remitting multiple sclerosis clinical studies: a systematic review. PROSPERO 2019 CRD42019123361. Available at: https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?ID=CRD42019123361
107. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med*. agosto de 2009;151(4):264–9, W64.
108. Lucchetta RC, Tonin FS, Borba HHL, Leonart LP, Ferreira VL, Bonetti AF, et al. Disease-Modifying Therapies for Relapsing–Remitting Multiple Sclerosis: A Network Meta-Analysis. *CNS Drugs* [Internet]. 16 de setembro de 2018;32(9):813–26. Available at: <http://link.springer.com/10.1007/s40263-018-0541-5>
109. Montalban X, Gold R, Thompson AJ, Otero-Romero S, Amato MP, Chandraratna D, et al.ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Mult Scler J* [Internet]. 20 de fevereiro de 2018;24(2):96–120. Available at: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1352458517751049>
110. Schneider LS. Open-Label Extension Studies and Misinformation. *Arch Neurol* [Internet]. 1 de julho de 2006;63(7):1036. Available at: <http://archneur.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archneur.63.7.1036-a>
111. Megan B, Pickering RM, Weatherall M. Design, objectives, execution and reporting of published open-label extension studies. *J Eval Clin Pract* [Internet]. abril de 2012;18(2):209–15. Available at: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2753.2010.01553.x>
112. Giovannoni G, Soelberg Sorensen P, Cook S, Rammohan K, Rieckmann P, Comi G, et al. Safety and efficacy of cladribine tablets in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Results from the randomized extension trial of the CLARITY study. *Mult Scler*. agosto de 2017;1352458517727603.
113. Day RO, Williams KM. Open-Label Extension Studies. *Drug Saf* [Internet]. 2007;30(2):93–105. Available at: <http://link.springer.com/10.2165/00002018-200730020-00001>

114. Taylor WJ, Weatherall M. What are open-label extension studies for? *J Rheumatol* [Internet]. 1 de abril de 2006 [citado 8 de março de 2019];33(4):642–3. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16583468>
115. Kappos L, O'Connor P, Radue E-W, Polman C, Hohlfeld R, Selmaj K, et al. Long-term effects of fingolimod in multiple sclerosis: the randomized FREEDOMS extension trial. *Neurology*. abril de 2015;84(15):1582–91.
116. Coles AJ, Fox E, Vladic A, Gazda SK, Brinar V, Selmaj KW, et al. Alemtuzumab more effective than interferon beta-1a at 5-year follow-up of CAMMS223 clinical trial. *Neurology*. abril de 2012;78(14):1069–78.
117. Coles AJ, Compston DAS, Selmaj KW, Lake SL, Moran S, Margolin DH, et al. Alemtuzumab vs. interferon beta-1a in early multiple sclerosis. *N Engl J Med*. outubro de 2008;359(17):1786–801.
118. Coles AJ, Cohen JA, Fox EJ, Giovannoni G, Hartung H-P, Havrdova E, et al. Alemtuzumab CARE-MS II 5-year follow-up: Efficacy and safety findings. *Neurology*. setembro de 2017;89(11):1117–26.
119. Gold R, Arnold DL, Bar-Or A, Hutchinson M, Kappos L, Havrdova E, et al. Long-term effects of delayed-release dimethyl fumarate in multiple sclerosis: Interim analysis of ENDORSE, a randomized extension study. *Mult Scler* [Internet]. fevereiro de 2017;23(2):253–65. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27207449>
120. Saida T, Itoyama Y, Kikuchi S, Hao Q, Kurosawa T, Ueda K, et al. Long-term efficacy and safety of fingolimod in Japanese patients with relapsing multiple sclerosis: 3-year results of the phase 2 extension study. *BMC Neurol*. janeiro de 2017;17(1):17.
121. Khan O, Rieckmann P, Boyko A, Selmaj K, Ashtamker N, Davis MD, et al. Efficacy and safety of a three-times-weekly dosing regimen of glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis patients: 3-year results of the Glatiramer Acetate Low-Frequency Administration open-label extension study. *Mult Scler*. maio de 2017;23(6):818–29.
122. Cohen JA, Khatri B, Barkhof F, Comi G, Hartung H-P, Montalban X, et al. Long-term (up to 4.5 years) treatment with fingolimod in multiple sclerosis: results from the extension of the randomised TRANSFORMS study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. maio de 2016;87(5):468–75.
123. Hemming K, Hutton JL, Maguire MJ, Marson AG. Open label extension studies and patient selection biases. *J Eval Clin Pract* [Internet]. 16 de janeiro de 2008;14(1):141–4. Available at: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2753.2007.00821.x>
124. Balasa RI, Simu M, Voidazan S, Barcutean LI, Bajko Z, Hutanu A, et al. Natalizumab Changes the Peripheral Profile of the Th17 Panel in MS Patients:

- New Mechanisms of Action. *CNS Neurol Disord - Drug Targets* [Internet]. 19 de janeiro de 2018;16(9). Available at: <http://www.eurekaselect.com/154735/article>
125. Bărcuțean LI, Romaniuc A, Maier S, Bajko Z, Moțățăianu A, Adina H, et al. Clinical and Serological Biomarkers of Treatment's Response in Multiple Sclerosis Patients Treated Continuously with Interferon β -1b for More than a Decade. *CNS Neurol Disord - Drug Targets* [Internet]. 23 de novembro de 2018;17(10):780–92. Available at: <http://www.eurekaselect.com/165474/article>
 126. Mallada-Frechin J, Meca-Lallana V, Barrero F, Martinez-Gines ML, Marzo-Sola ME, Ricart J, et al. [Efficacy and safety of fingolimod in routine clinical practice in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis in Spain: an intermediate analysis of the MS NEXT study]. *Rev Neurol* [Internet]. 1 de setembro de 2018;67(5):157–67. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30047118>
 127. Boster A, Nicholas J, Wu N, Yeh W-S, Fay M, Edwards M, et al. Comparative Effectiveness Research of Disease-Modifying Therapies for the Management of Multiple Sclerosis: Analysis of a Large Health Insurance Claims Database. *Neurol Ther* [Internet]. 16 de junho de 2017;6(1):91–102. Available at: <http://link.springer.com/10.1007/s40120-017-0064-x>
 128. Iaffaldano P, Lucisano G, Pozzilli C, Brescia Morra V, Ghezzi A, Millefiorini E, et al. Fingolimod versus interferon beta/glatiramer acetate after natalizumab suspension in multiple sclerosis. *Brain* [Internet]. novembro de 2015 [citado 22 de agosto de 2016];138(Pt 11):3275–86. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26362907>
 129. Zhang Y, Salter A, Cutter G, Stüve O. Clinical trials in multiple sclerosis: milestones. *Ther Adv Neurol Disord* [Internet]. 9 de janeiro de 2018;11:175628641878549. Available at: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1756286418785499>
 130. Havrdova E, Galetta S, Hutchinson M, Stefoski D, Bates D, Polman CH, et al. Effect of natalizumab on clinical and radiological disease activity in multiple sclerosis: a retrospective analysis of the Natalizumab Safety and Efficacy in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (AFFIRM) study. *Lancet Neurol* [Internet]. março de 2009;8(3):254–60. Available at: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1474442209700213>
 131. Cocco E, Marchi P, Sardu C, Russo P, Paolillo A, Mascia M, et al. Mitoxantrone treatment in patients with early relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler J* [Internet]. 10 de setembro de 2007;13(8):975–80. Available at: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1352458507077621>
 132. Saida Y.; Kikuchi, S.; Hao, Q.; Kurosawa, T.; Ueda, K.; Auberson, L. Z.; Tsumiyama, I.; Nagato, K.; Kira, J. I. T. I. Long-term efficacy and safety of fingolimod in Japanese patients with relapsing multiple sclerosis: 3-year results of the phase 2 extension study. *BMC Neurol*. 2017/01/29. 2017;17(1):17.

133. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes Metodológicas: Análise de Impacto Orçamentário: Manual para o Sistema de Saúde do Brasil. Série A: Normas e Manuais Técnicos. 2012.
134. Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) statement. *Eur J Heal Econ* [Internet]. 2013;14(3):367–72. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jval.2013.02.010>
135. IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Projeção da população. 2013.
136. DATASUS/ TABNET. ANS TabNet - Informações em Saúde Suplementar: Taxa de cobertura dos planos de saúde [Internet]. 2019. Available at: http://www.ans.gov.br/anstabnet/cgi-bin/dh?dados/tabnet_tx.def
137. da Gama Pereira ABCN, Sampaio Lacativa MC, da Costa Pereira FFC, Papais Alvarenga RM. Prevalence of multiple sclerosis in Brazil: A systematic review. *Mult Scler Relat Disord*. novembro de 2015;4(6):572–9.
138. Kingwell E, Marriott JJ, Jetté N, Pringsheim T, Makhani N, Morrow SA, et al. Incidence and prevalence of multiple sclerosis in Europe: a systematic review. *BMC Neurol* [Internet]. 26 de dezembro de 2013;13(1):128. Available at: <http://bmcneurol.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2377-13-128>
139. MSIF - MS International Federation. Types of MS. 2016.
140. DATASUS - Departamento de Informática do SUS. Informações de saúde (TABNET) [Internet]. [citado 1 de janeiro de 2015]. Available at: <http://datasus.saude.gov.br/informacoes-de-saude/tabnet>
141. Haas J, Jeffery D, Silva D, Meier DP, Meinert R, Cohen J, et al. Early initiation of fingolimod reduces the rate of severe relapses over the long term: Post hoc analysis from the FREEDOMS, FREEDOMS II, and TRANSFORMS studies. *Mult Scler Relat Disord* [Internet]. novembro de 2019;36:101335. Available at: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2211034819303025>
142. Abogunrin S, Hortobagyi L, Remak E, Dinot J, Gabriel S, Bakheit Magid A. Budget impact analysis of botulinum toxin A therapy for upper limb spasticity in the United Kingdom. *Clin Outcomes Res* [Internet]. abril de 2015;185. Available at: <http://www.dovepress.com/budget-impact-analysis-of-botulinum-toxin-a-therapy-for-upper-limb-spa-peer-reviewed-article-CEOR>
143. Ruggeri A.; Lo Muto, R.; Cottone, S.; Ghezzi, A.; Mecozzi, A.; Sacchini, D.; Mangone, M. M. D. Budget Impact Analysis of Fingolimod in Relapsing Remitting Multiple Sclerosis. *Value Heal*. 2014/11/01. 2014;17(7):A393.
144. Toumi M, Jadot G. Economic impact of new active substance status on EU payers' budgets: example of dimethyl fumarate (Tecfidera ®) for multiple

- sclerosis. J Mark Access Heal Policy [Internet]. 4 de janeiro de 2014;2(1):23932. Available at: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.3402/jmahp.v2.23932>
145. Dee A, Hutchinson M, De La Harpe D. A budget impact analysis of natalizumab use in Ireland. Ir J Med Sci [Internet]. junho de 2012 [citado 24 de agosto de 2016];181(2):199–204. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22012552>
 146. Sanchez-De la Rosa E.; Casado, M. A. R. S. [Budget impact analysis of the first-line treatment of relapsing remitting multiple sclerosis in Spain]. Rev Neurol. 2011/07/13. 2011;53(3):129–38.
 147. Bakhshai J, Bleu-Lainé R, Jung M, Lim J, Reyes C, Sun L, et al. The cost effectiveness and budget impact of natalizumab for formulary inclusion. J Med Econ [Internet]. 2010;13(1):63–9. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20028199>
 148. Chiao E, Meyer K. Cost effectiveness and budget impact of natalizumab in patients with relapsing multiple sclerosis. Curr Med Res Opin [Internet]. junho de 2009 [citado 22 de agosto de 2016];25(6):1445–54. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19422279>
 149. Dorman E, Kansal AR, Sarda S. The budget impact of introducing delayed-release dimethyl fumarate for treatment of relapse-relapsing multiple sclerosis in Canada. J Med Econ. 2015;18(12):1085–91.

APÊNDICES

REVISÃO SISTEMÁTICA 1

APÊNDICE I – ESTRATÉGIAS DE BUSCA DA REVISÃO 1

PubMed

	Query	Results
#1	"Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting"[MESH] OR "Multiple Sclerosis"[TIAB] OR RRMS[TIAB]	
#2	(natalizumab[MESH] OR natalizumab[TIAB] OR alemtuzumab[TIAB] OR "Interferon beta-1a"[MESH] OR "Interferon beta-1a"[TIAB] OR avonex[TIAB] OR rebif[TIAB] OR Interferon beta-1b[MESH] OR "Interferon beta-1b"[TIAB] OR betaferon[TIAB] OR extavia[TIAB] OR "Fingolimod Hydrochloride"[MESH] OR fingolimod[TIAB] OR "Dimethyl Fumarate"[MESH] OR "dimethyl fumarate"[TIAB] OR "Glatiramer Acetate"[MESH] OR glatiramer[TIAB] OR ocrelizumab[TIAB] OR azathioprine[MESH] OR azathioprine[TIAB] OR daclizumab[Supplementary Concept] OR daclizumab[TIAB] OR rituximab[MESH] OR rituximab[TIAB] OR peginterferon[TIAB] OR teriflunomide[Supplementary Concept] OR teriflunomide[TIAB] OR cladribine[MESH] OR cladribine[TIAB])	
#3	((randomized controlled trial[Publication Type] OR (randomized[TIAB] AND controlled[TIAB] AND trial[TIAB])))	
#4	(#1 and #2 and #3)	563

Scopus

	Query	Results
#1	TITLE-ABS-KEY (relapsing-remitting AND "Multiple Sclerosis")	
#2	TITLE-ABS-KEY (natalizumab OR alemtuzumab OR "Interferon beta-1a" OR avonex OR rebif OR "Interferon beta-1b" OR betaferon OR extavia OR fingolimod OR "Dimethyl Fumarate" OR "Glatiramer Acetate" OR glatiramer OR ocrelizumab OR azathioprine OR daclizumab OR rituximab OR teriflunomide OR cladribine)	
#3	((TITLE-ABS-KEY (("clinical trials" OR "clinical trials as a topic" OR "randomized controlled trial" OR "Randomized Controlled Trials as Topic" OR "controlled clinical trial" OR "Controlled Clinical Trials as Topic" OR "random allocation" OR "randomly allocated" OR "allocated randomly" OR "Double-Blind Method" OR "Single-Blind Method" OR "Cross-Over Studies" OR "Placebos" OR "cross-over trial" OR "single blind" OR "double blind" OR "factorial design" OR "factorial trial"))) OR (TITLE-ABS (clinical AND trial* OR trial* OR rct* OR random* OR blind*))) OR ((INDEXTERMS ("clinical trials" OR "clinical trials as a topic" OR "randomized controlled trial" OR "Randomized Controlled Trials as Topic" OR "controlled clinical trial" OR "Controlled Clinical Trials" OR "random allocation" OR "Double-Blind Method" OR "Single-Blind Method" OR "Cross-Over Studies" OR "Placebos" OR "multicenter study" OR "double blind procedure" OR "single blind procedure" OR "crossover procedure" OR "clinical trial" OR "controlled study" OR "randomization" OR "placebo")))	
#4	(#1 and #2 and #3)	2565

Clinical Trials (Manual search)

	Query	Results
#1	"Multiple Sclerosis" AND (Relapsing OR Remitting)	150

APÊNDICE II – REGISTROS EXCLUÍDOS NA REVISÃO 1

Records	
Population (n = 21)	
1.	Saida T, Kikuchi S, Itoyama Y, et al. A randomized, controlled trial of fingolimod (FTY720) in Japanese patients with multiple sclerosis. <i>Mult Scler</i> 2012;18(9):1269–77.
2.	O'Connor PW, Li D, Freedman MS, et al. A Phase II study of the safety and efficacy of teriflunomide in multiple sclerosis with relapses. <i>Neurology</i> 2006;66(6):894–900.
3.	Confavreux C, O'Connor P, Comi G, et al. Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. <i>Lancet Neurol</i> 2014;13(3):247–56.
4.	O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C, et al. Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. <i>N Engl J Med</i> 2011;365(14):1293–303.
5.	Agius M, Meng X, Chin P, Grinspan A, Hashmonay R. Fingolimod therapy in early multiple sclerosis: an efficacy analysis of the TRANSFORMS and FREEDOMS studies by time since first symptom. <i>CNS Neurosci Ther</i> 2014;20(5):446–51.
6.	Barkhof F, Polman CH, Radue E-W, et al. Magnetic resonance imaging effects of interferon beta-1b in the BENEFIT study: integrated 2-year results. <i>Arch Neurol</i> 2007;64(9):1292–8.
7.	Etemadifar M, Janghorbani M, Shaygannejad V. Comparison of Betaferon, Avonex, and Rebif in treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. <i>Acta Neurol Scand</i> 2006;113(5):283–7.
8.	Dalton CM, Miszkiel KA, Barker GJ, et al. Effect of natalizumab on conversion of gadolinium enhancing lesions to T1 hypointense lesions in relapsing multiple sclerosis. <i>J Neurol</i> 2004;251(4):407–13.
9.	Cadavid D, Cheriyan J, Skurnick J, Lincoln JA, Wolansky LJ, Cook SD. New acute and chronic black holes in patients with multiple sclerosis randomised to interferon beta-1b or glatiramer acetate. <i>J Neurol Neurosurg Psychiatry</i> 2009;80(12):1337–43.
10.	Cadavid D, Wolansky LJ, Skurnick J, et al. Efficacy of treatment of MS with IFNbeta-1b or glatiramer acetate by monthly brain MRI in the BECOME study. <i>Neurology</i> 2009;72(23):1976–83.
11.	Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. 1993 [classical article]. <i>Neurology</i> 2001;57(12 Suppl 5):S3–9.
12.	Freedman MS, De Stefano N, Barkhof F, et al. Patient subgroup analyses of the treatment effect of subcutaneous interferon beta-1a on development of multiple sclerosis in the randomized controlled REFLEX study. <i>J Neurol</i> 2014;261(3):490–9.
13.	Milanese C, La Mantia L, Salmaggi A, Eoli M. A double blind study on azathioprine efficacy in multiple sclerosis: final report. <i>J Neurol</i> 1993;240(5):295–8.
14.	Double-masked trial of azathioprine in multiple sclerosis. British and Dutch Multiple Sclerosis Azathioprine Trial Group. <i>Lancet (London, England)</i> 1988;2(8604):179–83.
15.	Ellison GW, Myers LW, Mickey MR, Graves MC, Tourtellotte WW, Nuwer MR. Clinical experience with azathioprine: the pros. <i>Neurology</i> 1988;38(7 Suppl 2):20–3.
16.	Minderhoud JM, Prange AJ, Luyckx GJ. A long-term double-blind controlled study on the effect of azathioprine in the treatment of multiple sclerosis. <i>Clin Neurol Neurosurg</i> 1988;90(1):25–8.
17.	Patzold U, Hecker H, Pocklington P. Azathioprine in treatment of multiple sclerosis. Final results of a 41/2-year controlled study of its effectiveness covering 115 patients. <i>J Neurol Sci</i> 1982;54(3):377–94.
18.	Patzold U, Pocklington P. Azathioprine in multiple sclerosis—a 3 year controlled study of its effectiveness. <i>J Neurol</i> 1980;223(2):97–117.
19.	Kappos L, Antel J, Comi G, et al. Oral fingolimod (FTY720) for relapsing multiple sclerosis. <i>N Engl J Med</i> 2006;355(11):1124–40.
20.	Group TIMSS. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group. <i>Neurology</i> 1993;43(4):655–61.
21.	Tubridy N, Behan PO, Capildeo R, et al. The effect of anti-alpha4 integrin antibody on brain lesion activity in MS. The UK Antegren Study Group. <i>Neurology</i> 1999;53(3):466–72.
Intervention and/ or control (n = 13)	
22.	Saida T, Kira J-I, Ueno Y, Harada N, Hirakata T. Long-term efficacy and safety of intramuscular interferon beta-1a: Randomized postmarketing trial of two dosing regimens in Japanese patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. <i>Mult Scler Relat Disord</i> 2016;7:102–8.
23.	Clanet M, Kappos L, Hartung HP, Hohlfeld R. Interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis: four-year extension of the European IFNbeta-1a Dose-Comparison Study. <i>Mult Scler</i> 2004;10(2):139–44.
24.	Cree BAC, Stuart WH, Tomatore CS, Jeffery DR, Pace AL, Cha CH. Efficacy of natalizumab therapy in patients of African descent with relapsing multiple sclerosis: analysis of AFFIRM and SENTINEL data. <i>Arch Neurol</i> 2011;68(4):464–8.
25.	Di Rezze S, Gupta S, Durastanti V, Millefiorini E, Pozzilli C, Bagnato F. An exploratory study on interferon beta dose effect in reducing size of enhancing lesions in multiple sclerosis. <i>Mult Scler</i> 2007;13(3):343–7.
26.	Wroe SJ. Effects of dose titration on tolerability and efficacy of interferon beta-1b in people with multiple sclerosis. <i>J Int Med Res</i> 2005;33(3):309–18.
27.	Saida T, Tashiro K, Itoyama Y, Sato T, Ohashi Y, Zhao Z. Interferon beta-1b is effective in Japanese RRMS patients: a randomized, multicenter study. <i>Neurology</i> 2005;64(4):621–30.
28.	Filippi M, Wolinsky JS, Comi G. Effects of oral glatiramer acetate on clinical and MRI-monitored disease activity in patients with relapsing multiple sclerosis: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled study. <i>Lancet Neurol</i> 2006;5(3):213–20.
29.	Arnold DL, Calabresi PA, Kieseier BC, et al. Peginterferon beta-1a improves MRI measures and increases the proportion of patients with no evidence of disease activity in relapsing-remitting multiple sclerosis: 2-year results from the ADVANCE randomized controlled trial. <i>BMC Neurol</i> 2017;17(1):29.

30. Fox E, Edwards K, Burch G, et al. Outcomes of switching directly to oral fingolimod from injectable therapies: Results of the randomized, open-label, multicenter, Evaluate Patient Outcomes (EPOC) study in relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* 2014;3(5):607–19.
 31. Kappos L, Patzold U, Dommasch D, et al. Cyclosporine versus azathioprine in the long-term treatment of multiple sclerosis—results of the German multicenter study. *Ann Neurol* 1988;23(1):56–63.
 32. Barbero P, Verdun E, Bergui M, et al. High-dose, frequently administered interferon beta therapy for relapsing-remitting multiple sclerosis must be maintained over the long term: the interferon beta dose-reduction study. *J Neurol Sci* 2004;222(1–2):13–9.
 33. Myhr KM, Riise T, Green Lilleås FE, et al. Interferon-alpha2a reduces MRI disease activity in relapsing-remitting multiple sclerosis. Norwegian Study Group on Interferon-alpha in Multiple Sclerosis. *Neurology* 1999;52(5):1049–56.
 34. Nortvedt MW, Riise T, Myhr KM, Nyland HI, Hanestad BR. Type I interferons and the quality of life of multiple sclerosis patients. Results from a clinical trial on interferon alfa-2a. *Mult Scler* 1999;5(5):317–22.
 35. Comi G, Gold R, Dahlke F, et al. Relapses in patients treated with fingolimod after previous exposure to natalizumab. *Mult Scler* 2015;21(6):786–90.
- Outcomes (n = 67)**
36. Goodkin DE, Bailly RC, Teetzen ML, Hertsgaard D, Beatty WW. The efficacy of azathioprine in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology* 1991;41(1):20–5.
 37. 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* 1993;43(4):662–7.
 38. Rudick RA, Goodkin DE, Jacobs LD, et al. Impact of interferon beta-1a on neurologic disability in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). *Neurology* 1997;49(2):358–63.
 39. Li DK, Paty DW. Magnetic resonance imaging results of the PRISMS trial: a randomized, double-blind, placebo-controlled study of interferon-beta1a in relapsing-remitting multiple sclerosis. Prevention of Relapses and Disability by Interferon-beta1a Subcutaneously in Multi. *Ann Neurol* 1999;46(2):197–206.
 40. Zhao GJ, Koopmans RA, Li DK, Bedell L, Paty DW. Effect of interferon beta-1b in MS: assessment of annual accumulation of PD/T2 activity on MRI. UBC MS/MRI Analysis Group and the MS Study Group. *Neurology* 2000;54(1):200–6.
 41. Koch-Henriksen N, Sorensen PS. The Danish National Project of interferon-beta treatment in relapsing-remitting multiple sclerosis. The Danish Multiple Sclerosis Group. *Mult Scler* 2000;6(3):172–5.
 42. Liu C, Blumhardt LD. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of subcutaneous interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: a categorical disability trend analysis. *Mult Scler* 2002;8(1):10–4.
 43. Miller DH, Khan OA, Sheremata WA, et al. A controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2003;348(1):15–23.
 44. Polman C, Barkhof F, Kappos L, et al. Oral interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: a double-blind randomized study. *Mult Scler* 2003;9(4):342–8.
 45. Johnson KP, Brooks BR, Ford CC, et al. Glatiramer acetate (Copaxone): comparison of continuous versus delayed therapy in a six-year organized multiple sclerosis trial. *Mult Scler* 2003;9(6):585–91.
 46. Sandberg-Wollheim M, Bever C, Carter J, et al. Comparative tolerance of IFN beta-1a regimens in patients with relapsing multiple sclerosis. The EVIDENCE study. *J Neurol* 2005;252(1):8–13.
 47. Panitch H, Goodin D, Francis G, et al. Benefits of high-dose, high-frequency interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis are sustained to 16 months: final comparative results of the EVIDENCE trial. *J Neurol Sci* 2005;239(1):67–74.
 48. Cree BAC, Al-Sabbagh A, Bennett R, Goodin D. Response to interferon beta-1a treatment in African American multiple sclerosis patients. *Arch Neurol* 2005;62(11):1681–3.
 49. Barbero P, Bergui M, Versino E, et al. Every-other-day interferon beta-1b versus once-weekly interferon beta-1a for multiple sclerosis (INCOMIN Trial) II: analysis of MRI responses to treatment and correlation with Nab. *Mult Scler* 2006;12(1):72–6.
 50. Soon D, Altmann DR, Fernando KTM, et al. A study of subtle blood brain barrier disruption in a placebo-controlled trial of natalizumab in relapsing remitting multiple sclerosis. *J Neurol* 2007;254(3):306–14.
 51. Rudick RA, Miller D, Hass S, et al. Health-related quality of life in multiple sclerosis: effects of natalizumab. *Ann Neurol* 2007;62(4):335–46.
 52. Etemadifar M, Janghorbani M, Shaygannejad V. Comparison of interferon beta products and azathioprine in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neurol* 2007;254(12):1723–8.
 53. Traboulsee A, Al-Sabbagh A, Bennett R, Chang P, Li DKB. Reduction in magnetic resonance imaging T2 burden of disease in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: analysis of 48-week data from the EVIDENCE (Evidence of Interferon Dose-response: European North American Comparative Efficacy) study. *BMC Neurol* 2008;8:11.
 54. Hutchinson M, Kappos L, Calabresi PA, et al. The efficacy of natalizumab in patients with relapsing multiple sclerosis: subgroup analyses of AFFIRM and SENTINEL. *J Neurol* 2009;256(3):405–15.
 55. De Stefano N, Curtin F, Stubinski B, et al. Rapid benefits of a new formulation of subcutaneous interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler* 2010;16(7):888–92.
 56. Cook S, Vermersch P, Comi G, et al. Safety and tolerability of cladribine tablets in multiple sclerosis: the CLARITY (CLAdRibine Tablets treating multiple sclerosis orally) study. *Mult Scler* 2011;17(5):578–93.
 57. Miller DM, Weinstock-Guttman B, Bourdette D, You X, Foulds P, Rudick RA. Change in quality of life in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis over 2 years in relation to other clinical parameters: results from a trial of intramuscular interferon (beta)-1a. *Mult Scler* 2011;17(6):734–42.
 58. Coles AJ, Fox E, Vladoic A, et al. Alemtuzumab versus interferon beta-1a in early relapsing-remitting multiple sclerosis: post-hoc and subset analyses of clinical efficacy outcomes. *Lancet Neurol* 2011;10(4):338–48.
 59. Filippi M, Rocca MA, Camesasca F, et al. Interferon beta-1b and glatiramer acetate effects on permanent black hole evolution. *Neurology* 2011;76(14):1222–8.
 60. Weinstock-Guttman B, Galetta SL, Giovannoni G, et al. Additional efficacy endpoints from pivotal natalizumab trials in relapsing-remitting MS. *J Neurol* 2012;259(5):898–905.

61. Devonshire V, Havrdova E, Radue EW, et al. Relapse and disability outcomes in patients with multiple sclerosis treated with fingolimod: subgroup analyses of the double-blind, randomised, placebo-controlled FREEDOMS study. *Lancet Neurol* 2012;11(5):420–8.
62. Comi G, Cook SD, Giovannoni G, et al. MRI outcomes with cladribine tablets for multiple sclerosis in the CLARITY study. *J Neurol* 2013;260(4):1136–46.
63. Kappos L, O'Connor PW, Polman CH, et al. Clinical effects of natalizumab on multiple sclerosis appear early in treatment course. *J Neurol* 2013;260(5):1388–95.
64. Wolinsky JS, Narayana PA, Nelson F, et al. Magnetic resonance imaging outcomes from a phase III trial of teriflunomide. *Mult Scler* 2013;19(10):1310–9.
65. Cohen JA, Barkhof F, Comi G, et al. Fingolimod versus intramuscular interferon in patient subgroups from TRANSFORMS. *J Neurol* 2013;260(8):2023–32.
66. Hutchinson M, Fox RJ, Miller DH, et al. Clinical efficacy of BG-12 (dimethyl fumarate) in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: subgroup analyses of the CONFIRM study. *J Neurol* 2013;260(9):2286–96.
67. Bar-Or A, Gold R, Kappos L, et al. Clinical efficacy of BG-12 (dimethyl fumarate) in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: subgroup analyses of the DEFINE study. *J Neurol* 2013;260(9):2297–305.
68. O'Connor PW, Lublin FD, Wolinsky JS, et al. Teriflunomide reduces relapse-related neurological sequelae, hospitalizations and steroid use. *J Neurol* 2013;260(10):2472–80.
69. Havrdova E, Giovannoni G, Stefoski D, et al. Disease-activity-free status in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis treated with daclizumab high-yield process in the SELECT study. *Mult Scler* 2014;20(4):464–70.
70. Kita M, Fox RJ, Phillips JT, et al. Effects of BG-12 (dimethyl fumarate) on health-related quality of life in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: findings from the CONFIRM study. *Mult Scler* 2014;20(2):253–7.
71. Kappos L, Gold R, Arnold DL, et al. Quality of life outcomes with BG-12 (dimethyl fumarate) in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: the DEFINE study. *Mult Scler* 2014;20(2):243–52.
72. Giovannoni G, Radue E-W, Havrdova E, et al. Effect of daclizumab high-yield process in patients with highly active relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neurol* 2014;261(2):316–23.
73. Barkhof F, de Jong R, Sfikas N, de Vera A, Francis G, Cohen J. The influence of patient demographics, disease characteristics and treatment on brain volume loss in Trial Assessing Injectable Interferon vs FTY720 Oral in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (TRANSFORMS), a phase 3 study of fingolimod in multiple scl. *Mult Scler* 2014;20(13):1704–13.
74. Arnold DL, Gold R, Kappos L, et al. Magnetization transfer ratio in the delayed-release dimethyl fumarate DEFINE study. *J Neurol* 2014;261(12):2429–37.
75. Kita M, Fox RJ, Gold R, et al. Effects of delayed-release dimethyl fumarate (DMF) on health-related quality of life in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: an integrated analysis of the phase 3 DEFINE and CONFIRM studies. *Clin Ther* 2014;36(12):1958–71.
76. Zivadinov R, Dwyer M, Barkay H, Steinerman JR, Knappertz V, Khan O. Effect of glatiramer acetate three-times weekly on the evolution of new, active multiple sclerosis lesions into T1-hypointense “black holes”: a post hoc magnetic resonance imaging analysis. *J Neurol* 2015;262(3):648–53.
77. Meng X, Chin PS, Hashmonay R, Zahur Islam M, Cutter G. Effect of switching from intramuscular interferon beta-1a to oral fingolimod on time to relapse in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis enrolled in a 1-year extension of TRANSFORMS. *Contemp Clin Trials* 2015;41:69–74.
78. Kappos L, Giovannoni G, Gold R, et al. Time course of clinical and neuroradiological effects of delayed-release dimethyl fumarate in multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2015;22(4):664–71.
79. Lublin FD, Cutter G, Giovannoni G, Pace A, Campbell NR, Belachew S. Natalizumab reduces relapse clinical severity and improves relapse recovery in MS. *Mult Scler Relat Disord* 2014;3(6):705–11.
80. Mokhber N, Azarpazhooh A, Orouji E, et al. Therapeutic effect of Avonex, Rebif and Betaferon on quality of life in multiple sclerosis. *Psychiatry Clin Neurosci* 2015;69(10):649–57.
81. Derfuss T, Bergvall NK, Sfikas N, Tomic DL. Efficacy of fingolimod in patients with highly active relapsing-remitting multiple sclerosis. *Curr Med Res Opin* 2015;31(9):1687–91.
82. Newsome SD, Guo S, Altincatal A, et al. Impact of peginterferon beta-1a and disease factors on quality of life in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* 2015;4(4):350–7.
83. Zivadinov R, Dwyer MG, Ramasamy DP, Davis MD, Steinerman JR, Khan O. The Effect of Three Times a Week Glatiramer Acetate on Cerebral T1 Hypointense Lesions in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *J Neuroimaging* 2015;25(6):989–95.
84. Radue E-W, Sprenger T, Vollmer T, et al. Daclizumab high-yield process reduced the evolution of new gadolinium-enhancing lesions to T1 black holes in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2016;23(2):412–5.
85. Phillips G, Guo S, Bender R, Havrdova E, Proskorovsky I, Vollmer T. Assessing the impact of multiple sclerosis disease activity and daclizumab HYP treatment on patient-reported outcomes: Results from the SELECT trial. *Mult Scler Relat Disord* 2016;6:66–72.
86. Maurer M, Comi G, Freedman MS, et al. Multiple sclerosis relapses are associated with increased fatigue and reduced health-related quality of life - A post hoc analysis of the TEMSO and TOWER studies. *Mult Scler Relat Disord* 2016;7:33–40.
87. Newsome SD, Kieseier BC, Arnold DL, et al. Subgroup and sensitivity analyses of annualized relapse rate over 2 years in the ADVANCE trial of peginterferon beta-1a in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neurol* 2016;263(9):1778–87.
88. Derfuss T, Ontaneda D, Nicholas J, Meng X, Hawker K. Relapse rates in patients with multiple sclerosis treated with fingolimod: Subgroup analyses of pooled data from three phase 3 trials. *Mult Scler Relat Disord* 2016;8:124–30.
89. Giovannoni G, Cohen JA, Coles AJ, et al. Alemtuzumab improves preexisting disability in active relapsing-remitting MS patients. *Neurology* 2016;87(19):1985–92.
90. Liu Y, Vollmer T, Havrdova E, et al. Impact of daclizumab versus interferon beta-1a on patient-reported outcomes in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* 2017;11:18–24.
91. De Stefano N, Silva DG, Barnett MH. Effect of Fingolimod on Brain Volume Loss in Patients with Multiple Sclerosis. *CNS Drugs* 2017;31(4):289–305.

92. Khatir BO, Pelletier J, Kappos L, et al. Effect of prior treatment status and reasons for discontinuation on the efficacy and safety of fingolimod vs. interferon β -1a intramuscular: Subgroup analyses of the Trial Assessing Injectable Interferon vs. Fingolimod Oral in Relapsing-Remitting Multiple. *Mult Scler Relat Disord* 2014;3(3):355–63.
93. Newsome SD, Kieseier BC, Liu S, et al. Peginterferon beta-1a reduces disability worsening in relapsing-remitting multiple sclerosis: 2-year results from ADVANCE. *Ther Adv Neurol Disord* 2017;10(1):41–50.
94. Rammohan K, Giovannoni G, Comi G, et al. Cladribine tablets for relapsing-remitting multiple sclerosis: Efficacy across patient subgroups from the phase III CLARITY study. *Mult Scler Relat Disord* 2012;1(1):49–54.
95. Durelli L, Bongioanni MR, Cavallo R, et al. Chronic systemic high-dose recombinant interferon alfa-2a reduces exacerbation rate, MRI signs of disease activity, and lymphocyte interferon gamma production in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology* 1994;44(3 Pt 1):406–13.
96. Durelli L, Bongioanni MR, Ferrero B, et al. Long term recombinant interferon alpha treatment in MS with special emphasis to side effects. *Mult Scler* 1996;1(6):366–71.
97. Evidence of interferon beta-1a dose response in relapsing-remitting MS: the OWIMS Study. The Once Weekly Interferon for MS Study Group. *Neurology* 1999;53(4):679–86.
98. Hang Y, Hu X, Zhang J, Liu S, Deykin A, Nestorov I. Analysis of peginterferon β -1a exposure and Gd-enhanced lesion or T2 lesion response in relapsing-remitting multiple sclerosis patients. *J Pharmacokinet Pharmacodyn* 2016;43(4):371–83.
99. Patti F, L'Episcopo MR, Cataldi ML, Reggio A. Natural interferon-beta treatment of relapsing-remitting and secondary-progressive multiple sclerosis patients. A two-year study. *Acta Neurol Scand* 1999;100(5):283–9.
100. Schwartz CE, Coulthard-Morris L, Cole B, Vollmer T. The quality-of-life effects of interferon beta-1b in multiple sclerosis. An extended Q-TWiST analysis. *Arch Neurol* 1997;54(12):1475–80.
101. Ge Y, Grossman RI, Udupa JK, et al. Glatiramer acetate (Copaxone) treatment in relapsing-remitting MS: quantitative MR assessment. *Neurology* 2000;54(4):813–7.
102. Miller DH, Fox RJ, Phillips JT, et al. Effects of delayed-release dimethyl fumarate on MRI measures in the phase 3 CONFIRM study. *Neurology* 2015;84(11):1145–52.

Type of study (n = 42)

103. Zivadinov R, Locatelli L, Cookfair D, et al. Interferon beta-1a slows progression of brain atrophy in relapsing-remitting multiple sclerosis predominantly by reducing gray matter atrophy. *Mult Scler* 2007;13(4):490–501.
104. O'Connor P, Comi G, Freedman MS, et al. Long-term safety and efficacy of teriflunomide: Nine-year follow-up of the randomized TEMSO study. *Neurology* 2016;86(10):920–30.
105. Calkwood J, Cree B, Crayton H, et al. Impact of a switch to fingolimod versus staying on glatiramer acetate or beta interferons on patient- and physician-reported outcomes in relapsing multiple sclerosis: post hoc analyses of the EPOC trial. *BMC Neurol* 2014;14:220.
106. Massacesi L, Tramacere I, Amoroso S, et al. Azathioprine versus beta interferons for relapsing-remitting multiple sclerosis: a multicentre randomized non-inferiority trial. *PLoS One* 2014;9(11):e113371.
107. Chinea Martinez AR, Correale J, Coyle PK, Meng X, Tenenbaum N. Efficacy and safety of fingolimod in Hispanic patients with multiple sclerosis: pooled clinical trial analyses. *Adv Ther* 2014;31(10):1072–81.
108. Seddighzadeh A, Hung S, Selmaj K, et al. Single-use autoinjector for peginterferon-beta1a treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: safety, tolerability and patient evaluation data from the Phase IIIb ATTAIN study. *Expert Opin Drug Deliv* 2014;11(11):1713–20.
109. Gobbi C, Meier DS, Cotton F, et al. Interferon beta 1b following natalizumab discontinuation: one year, randomized, prospective, pilot trial. *BMC Neurol* 2013;13:101.
110. Hurwitz BJ, Jeffery D, Arnason B, et al. Tolerability and safety profile of 12- to 28-week treatment with interferon beta-1b 250 and 500 microg QOD in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a multicenter, randomized, double-blind, parallel-group pilot study. *Clin Ther* 2008;30(6):1102–12.
111. Goodin DS, Reder AT, Ebers GC, et al. Survival in MS: a randomized cohort study 21 years after the start of the pivotal IFNbeta-1b trial. *Neurology* 2012;78(17):1315–22.
112. Giovannoni G, Gold R, Selmaj K, et al. Daclizumab high-yield process in relapsing-remitting multiple sclerosis (SELECTION): a multicentre, randomised, double-blind extension trial. *Lancet Neurol* 2014;13(5):472–81.
113. Coles AJ, Fox E, Vladoic A, et al. Alemtuzumab more effective than interferon beta-1a at 5-year follow-up of CAMMS223 clinical trial. *Neurology* 2012;78(14):1069–78.
114. Schwid SR, Thorpe J, Sharief M, et al. Enhanced benefit of increasing interferon beta-1a dose and frequency in relapsing multiple sclerosis: the EVIDENCE Study. *Arch Neurol* 2005;62(5):785–92.
115. PRISMS-4: Long-term efficacy of interferon-beta-1a in relapsing MS. *Neurology* 2001;56(12):1628–36.
116. Hartung HP, Flachenecker P, Weillbach FX, Rieckmann P. [PRISMS Study. Interferon-beta 1a (Rebif) in relapsing multiple sclerosis]. *Nervenarzt* 1999;70(2):182–5.
117. Kappos L, Traboulsee A, Constantinescu C, et al. Long-term subcutaneous interferon beta-1a therapy in patients with relapsing-remitting MS. *Neurology* 2006;67(6):944–53.
118. Boyden KM. Copolymer-1 in the treatment of multiple sclerosis. *J Neurosci Nurs* 1998;30(2):131–5.
119. Hartung HP, Hohlfeld R. [Interferon-beta 1a in therapy of relapsing-remitting multiple sclerosis]. *Nervenarzt* 1997;68(6):525–7.
120. Korczyn AD, Nisipeanu P. Safety profile of copolymer 1: analysis of cumulative experience in the United States and Israel. *J Neurol* 1996;243(4 Suppl 1):S23–6.
121. Interferon beta-1b in the treatment of multiple sclerosis: final outcome of the randomized controlled trial. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group and The University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. *Neurology* 1995;45(7):1277–85.
122. Kaufman M, Cree BAC, De Sèze J, et al. Radiologic MS disease activity during natalizumab treatment interruption: findings from RESTORE. *J Neurol* 2015;262(2):326–36.
123. Johnson KP. Management of relapsing/remitting multiple sclerosis with copolymer 1 (Copaxone). *Mult Scler* 1996;1(6):325–6.
124. Milanese C, La Mantia L, Salmaggi A, et al. Double blind controlled randomized study on azathioprine efficacy in multiple sclerosis. Preliminary results. *Ital J Neurol Sci* 1988;9(1):53–7.
125. Kieseier BC, Arnold DL, Balcer LJ, et al. Peginterferon beta-1a in multiple sclerosis: 2-year results from ADVANCE. *Mult Scler* 2015;21(8):1025–35.

126.	Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, et al. Extended use of glatiramer acetate (Copaxone) is well tolerated and maintains its clinical effect on multiple sclerosis relapse rate and degree of disability. Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. <i>Neurology</i> 1998;50(3):701–8.
127.	Kappos L, Radue E-W, Comi G, et al. Switching from natalizumab to fingolimod: A randomized, placebo-controlled study in RRMS. <i>Neurology</i> 2015;85(1):29–39.
128.	Khatri B, Barkhof F, Comi G, et al. Comparison of fingolimod with interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised extension of the TRANSFORMS study. <i>Lancet Neurol</i> 2011;10(6):520–9.
129.	Lamp C, Nagl S, Arnason B, et al. Efficacy and safety of interferon beta-1b sc in older RRMS patients—a posthoc analysis of the BEYOND study. <i>J Neurol</i> 2013;260(7):1838–45.
130.	Kappos L, O'Connor P, Radue E-W, et al. Long-term effects of fingolimod in multiple sclerosis: the randomized FREEDOMS extension trial. <i>Neurology</i> 2015;84(15):1582–91.
131.	Knobler RL, Greenstein JI, Johnson KP, et al. Systemic recombinant human interferon-beta treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: pilot study analysis and six-year follow-up. <i>J Interferon Res</i> 1993;13(5):333–40.
132.	Rovaris M, Comi G, Rocca MA, et al. Long-term follow-up of patients treated with glatiramer acetate: a multicentre, multinational extension of the European/Canadian double-blind, placebo-controlled, MRI-monitored trial. <i>Mult Scler</i> 2007;13(4):502–8.
133.	Gold R, Arnold DL, Bar-Or A, et al. Long-term effects of delayed-release dimethyl fumarate in multiple sclerosis: Interim analysis of ENDORSE, a randomized extension study. <i>Mult Scler</i> 2017;23(2):253–65.
134.	Greenberg BM, Balcer L, Calabresi PA, et al. Interferon beta use and disability prevention in relapsing-remitting multiple sclerosis. <i>JAMA Neurol</i> 2013;70(2):248–51.
135.	Kappos L, De Stefano N, Freedman MS, et al. Inclusion of brain volume loss in a revised measure of “no evidence of disease activity” (NEDA-4) in relapsing-remitting multiple sclerosis. <i>Mult Scler</i> 2016;22(10):1297–305.
136.	Flechter S, Vardi J, Pollak L, Rabey JM. Comparison of glatiramer acetate (Copaxone) and interferon beta-1b (Betaferon) in multiple sclerosis patients: an open-label 2-year follow-up. <i>J Neurol Sci</i> 2002;197(1–2):51–5.
137.	Gottesman MH, Friedman-Urelich S. Interferon beta-1b (betaseron/betaferon) is well tolerated at a dose of 500 microg: interferon dose escalation assessment of safety (IDEAS). <i>Mult Scler</i> 2006;12(3):271–80.
138.	Khan O, Bao F, Shah M, et al. Effect of disease-modifying therapies on brain volume in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a five-year brain MRI study. <i>J Neurol Sci</i> 2012;312(1–2):7–12.
139.	Khan O, Rieckmann P, Boyko A, et al. Efficacy and safety of a three-times-weekly dosing regimen of glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis patients: 3-year results of the Glatiramer Acetate Low-Frequency Administration open-label extension study. <i>Mult Scler</i> 2017;23(6):818–29.
140.	Kochsiek K, Lehmacher W, Stiefelhagen P, Weihrauch TR, Limmroth V. PRISMS-Studie. <i>Internist (Berl)</i> 2001;42(2):305–7.
141.	Muir VJ, Plosker GL. Cladribine tablets: in relapsing-remitting multiple sclerosis. <i>CNS Drugs</i> 2011;25(3):239–49.
142.	Pozzilli C, Prosperini L, Borriello G. Treating multiple sclerosis with fingolimod or intramuscular interferon. <i>Expert Opin Pharmacother</i> 2010;11(11):1957–60.
143.	Gold R, Giovannoni G, Phillips JT, et al. Efficacy and safety of delayed-release dimethyl fumarate in patients newly diagnosed with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS). <i>Mult Scler</i> 2015;21(1):57–66.
144.	Zivadinov R, Dwyer MG, Hussein S, et al. Voxel-wise magnetization transfer imaging study of effects of natalizumab and IFNβ-1a in multiple sclerosis. <i>Mult Scler</i> 2012;18(8):1125–34.
Duplicates (n = 5)	
145.	Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, et al. Extended use of glatiramer acetate (Copaxone) is well tolerated and maintains its clinical effect on multiple sclerosis relapse rate and degree of disability. 1998 [classical article]. <i>Neurology</i> 2001;57(12 Suppl 5):S46–53.
146.	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. 1993 [classical article]. <i>Neurology</i> 2001;57(12 Suppl 5):S10–5.
147.	Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, et al. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. 1995. <i>Neurology</i> 2001;57(12 Suppl 5):S16–24.
148.	Wynn D, Meyer C, Allen N, O'Brien D. Optimal Dosing of Immunomodulating Drugs: A Dose-Comparison Study of GA in RRMS. <i>Prog Neurother Neuropsychopharmacol</i> 2008;3(1).
149.	Rudick RA, Goodkin DE, Jacobs LD, et al. Impact of interferon beta-1a on neurologic disability in relapsing multiple sclerosis. 1997. <i>Neurology</i> 2001;57(12 Suppl 5):S25–30.
Not obtained (n = 3)	
150.	Romine JS, Sipe JC, Koziol JA, Zyroff J, Beutler E. A double-blind, placebo-controlled, randomized trial of cladribine in relapsing-remitting multiple sclerosis. <i>Proc Assoc Am Physicians</i> 1999;111(1):35–44.
151.	[Superiority of interferon beta-1b in comparison with interferon beta-1a in multiple sclerosis. 2 years outcomes reveal that clinical advantages increase over time]. <i>Krankenpfl J</i> 2001;39(10–12):332–4.
152.	[New immunomodulator for multiple sclerosis patients. 30% fewer relapse rates]. <i>MMW Fortschr Med</i> 2002;Suppl 2:88.

APÊNDICE III – CARACTERÍSTICAS SUPLEMENTARES DOS ESTUDOS INCLUÍDOS NA REVISÃO 1

Acronym NCT	# Countries (# Centres)	Diagnostic criteria	Sponsor
ADVANCE NCT00906399	26 (183)	McDonald 2005	Biogen Idec.
AFFIRM NCT00027300	8 (99)	McDonald 2001	Biogen Idec. e Elan Pharmaceuticals
BEYOND NCT00099502	26 (198)	McDonald 2001	Bayer HealthCare Pharmaceuticals
BRAVO NCT00605215	18 (155)	McDonald 2005	Teva
Calabrese, 2012	Italy (1)	McDonald 2005	Merck Serono S.A.
CAMMS223 NCT00507778	Europe and USA (49)	McDonald 2001	Genzyme (SANOFI) e Bayer Schering Pharma.
CARE-MS I NCT00530348	16 (101)	McDonald 2005	Genzyme (SANOFI) e Bayer Schering Pharma.
CARE-MS II NCT00548405	23 (194)	McDonald 2005	Genzyme (SANOFI) e Bayer Schering Pharma.
Clanet, 2002	Europe (38)	Poser 1983	Biogen Inc.
CLARITY NCT00213135	32 (155)	McDonald 2001	Merck Serono S.A.
CMSSG NCT00004814	USA (11)	Poser 1983	FDA e National Multiple Sclerosis Society
Cohen, 2007	USA (18)	Poser 1983	Teva Ltd.
CombiRx NCT00211887	2 (68)	McDonald 2001	NIH
CONFIRM NCT00451451	28 (200)	McDonald 2005	Biogen Idec.
CORAL NCT00337779	20 (136)	McDonald 2005	Teva Ltd.
DECIDE NCT01064401	28 (244)	McDonald 2005	Biogen e AbbVie Biotherapeutics
DEFINE NCT00420212	28 (198)	McDonald 2005	Biogen Idec.
DMSG Durelli, 2008	Denmark (15)	Poser 1983	Schering and Serono
ECGA NCT00292266	Italy (20)	Poser 1983	Bayer Schering, Pharma AG
EVIDENCE NCT00289978	7 (29)	Poser 1983	Teva Ltd.
FREEDOMS NCT00355134	10 (56)	NR	Serono Inc.
FREEDOMS II NCT01874145	22 (138)	McDonald 2005	Novartis Pharma AG.
GALA GATE NCT01489254	8 (117)	McDonald 2005	Novartis Pharma AG.
GLACIER NCT01874145	17 (142)	McDonald 2005	Teva Ltd.
IMPROVE NCT00441103	17 (118)	McDonald 2010	Synthon BV
INCOMIN Kappos, 2011	USA (31)	McDonald 2010	Teva Ltd.
MSCRG NCT01247324	Multicentric (NR)	McDonald 2001	Merck
OPERA I NCT01412333	Italy (15)	Poser 1983	Instituto Superiore di Sanita' of the Italian
OPERA II NCT0078338	20 (79)	McDonald 2001	Novartis Pharma
PRISMS REGARD	USA (4)	Poser 1983	National Institutes of Health
REGARD NCT00078338	32 (141)	McDonald 2010	F. Hoffmann-La Roche
Saida, 2017	24 (166)	McDonald 2010	F. Hoffmann-La Roche
SELECT NCT00390221	9 (22)	Poser 1983	Ares-Serono International S.A.
Stelmasiak, 2009	14 (81)	McDonald 2001	EMD Serono; Pfizer
TEMPO NCT00134563	Japan (25)	McDonald 2005	Biogen Idec.
TENERE	9 (76)	McDonald 2005	Biogen Idec. e AbbVie Biotherapeutics Inc.
	Poland (1)	NR	Merck Serono International S.A.
	21 (127)	McDonald 2001	Sanofi-Aventis
	13 (54)	McDonald 2005	Genzyme (SANOFI)

NCT00883337 TRANSFORMS NCT00340834 NR: not reported.	18 (172)	McDonald 2005	Novartis Pharma
--	----------	---------------	-----------------

APÊNDICE IV – RISCO DE VIÉS NOS ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS INCLUÍDOS NA REVISÃO 1

Study	Randomisation process	Deviations from intended interventions	Missing outcome data	Measurement of the outcome	Selection of the reported result	Overall Bias
Annualised relapse rate						
ADVANCE	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
AFFIRM	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
BEYOND	Low risk	Some concerns	Low risk	High risk	Low risk	High risk
BRAVO	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
Calabrese 2012	Low risk	Some concerns	Some concerns	High risk	Low risk	High risk
CAMMS223	Some concerns	Some concerns	Low risk	Low risk	Low risk	Some concerns
CARE-MS I	Some concerns	Some concerns	Low risk	Low risk	Low risk	Some concerns
CARE-MS II	Some concerns	Some concerns	Low risk	Low risk	Low risk	Some concerns
Clanet, 2002	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
CLARITY	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
CMSSG	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
CombiRx	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
CONFIRM	Low risk	Some concerns	Low risk	Low risk	Low risk	Some concerns
CORAL	High risk	Some concerns	Low risk	High risk	Low risk	High risk
DECIDE	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
DEFINE	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
DMSG	Some concerns	Some concerns	Low risk	High risk	Low risk	High risk
ECGA	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
EVIDENCE	Low risk	Some concerns	Low risk	Low risk	High risk	High risk
FREEDOMS	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
FREEDOMS II	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
GALA	Some concerns	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Some concerns
GATE	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
IMPROVE	Some concerns	Some concerns	Low risk	Low risk	Low risk	Some concerns
INCOMIN	Low risk	Low risk	Low risk	High risk	Low risk	High risk
Kappos, 2011	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
MSCRG	Some concerns	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Some concerns
OPERA I	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
OPERA II	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
REGARD	Some concerns	Some concerns	Low risk	Low risk	Low risk	Some concerns
Saida, 2017	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
SELECT	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
Stelmasiak, 2009	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
TEMSo (RRMS)	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
TENERE	Some concerns	Some concerns	Low risk	Low risk	Low risk	Some concerns
TRANSFORMS	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk

Study	Randomisation process	Deviations from intended interventions	Missing outcome data	Measurement of the outcome	Selection of the reported result	Overall Bias
Discontinuation due to adverse events						
ADVANCE	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
AFFIRM	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
BEYOND	Low risk	Some concerns	Low risk	High risk	Low risk	High risk
BRAVO	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
CAMMS223	Some concerns	Some concerns	Low risk	Low risk	Low risk	Some concerns
CARE-MS I	Some concerns	Some concerns	Low risk	Low risk	Low risk	Some concerns
CARE-MS II	Low risk	Some concerns	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
Clanet, 2002	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
CLARITY	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
CMSSG	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
Cohen, 2007	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
CONFIRM	Low risk	Some concerns	Low risk	Low risk	Low risk	Some concerns
CORAL	High risk	Some concerns	Low risk	High risk	Low risk	High risk
DECIDE	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
DEFINE	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
Durelli, 2008	Low risk	Some concerns	Low risk	High risk	Low risk	High risk
ECGA	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
EVIDENCE	Low risk	Some concerns	Some concerns	Low risk	Low risk	Some concerns
FREEDOMS	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
FREEDOMS II	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
GALA	Some concerns	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Some concerns
GLACIER	Some concerns	Some concerns	Low risk	High risk	Low risk	High risk
INCOMIN	Low risk	Low risk	Low risk	High risk	Low risk	High risk
Kappos, 2011	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
MSCRG	Some concerns	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Some concerns
OPERA I	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
OPERA II	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
PRISMS	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
REGARD	Some concerns	Some concerns	Low risk	Low risk	Low risk	Some concerns
Saida, 2017	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
SELECT	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
TENERE	Some concerns	Some concerns	Low risk	Low risk	Low risk	Some concerns
TRANSFORMS	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk

Study	Randomisation process	Deviations from intended interventions	Missing outcome data	Measurement of the outcome	Selection of the reported result	Overall Bias
Disability progression confirmed at 12 weeks						
OPERA I	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
OPERA II	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
SELECT	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
ADVANCE	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
AFFIRM	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
BEYOND	Low risk	Some concerns	Low risk	High risk	Low risk	High risk
CAMMS223	Some concerns	Some concerns	Low risk	Low risk	Low risk	Some concerns
CLARITY	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
CMSSG	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
CONFIRM	Low risk	Some concerns	Low risk	Low risk	Low risk	Some concerns
DECIDE	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
DEFINE	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
EVIDENCE	Low risk	Some concerns	Low risk	Low risk	Low risk	Some concerns
FREEDOMS	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
FREEDOMS II	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
TRANSFORMS	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk

Study	Randomisation process	Deviations from intended interventions	Missing outcome data	Measurement of the outcome	Selection of the reported result	Overall Bias
Disability progression confirmed at 24 weeks						
AFFIRM	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
BRAVO	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
CAMMS223	Some concerns	Some concerns	Low risk	Low risk	Low risk	Some concerns
CARE-MS I	Some concerns	Some concerns	Low risk	Low risk	Low risk	Some concerns
CARE-MS II	Some concerns	Some concerns	Low risk	Low risk	Low risk	Some concerns
Clanet, 2002	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
CLARITY	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
CONFIRM	Low risk	Some concerns	Low risk	Low risk	Low risk	Some concerns
DECIDE	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
EVIDENCE	Low risk	Some concerns	Low risk	Low risk	Low risk	Some concerns
FREEDOMS	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
FREEDOMS II	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
GALA	Some concerns	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Some concerns
INCOMIN	Low risk	Low risk	Low risk	High risk	Low risk	High risk
MSCRG	Some concerns	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Some concerns
OPERA I	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
OPERA II	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
REGARD	Some concerns	Some concerns	Low risk	Low risk	Low risk	Some concerns

Study	Randomisation process	Deviations from intended interventions	Missing outcome data	Measurement of the outcome	Selection of the reported result	Overall Bias
Disability improvement confirmed at 12 weeks						
AFFIRM	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
CMSSG	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
DECIDE	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
OPERA I	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
OPERA II	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk

Study	Randomisation process	Deviations from intended interventions	Missing outcome data	Measurement of the outcome	Selection of the reported result	Overall Bias
Disability improvement confirmed at 24 weeks						
CARE-MS II	Some concerns	Some concerns	Low risk	Low risk	Low risk	Some concerns

Study	Randomisation process	Deviations from intended interventions	Missing outcome data	Measurement of the outcome	Selection of the reported result	Overall Bias
Quality of life – Short-Form 12/ 36 items						
OPERA I	Some concerns	Some concerns	High risk	Low risk	Low risk	High risk
OPERA II	Some concerns	Some concerns	High risk	Low risk	Low risk	High risk
SELECT	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk

APÊNDICE V – META-ANÁLISES DIRETAS DA REVISÃO 1

Annualised relapse rate			Discontinuation due to adverse events – 96 weeks	
Comparison	# studies	HR (CI 95%), I ²	# studies	RR (CI 95%), I ²
NAT300Q4W vs PLA	2	0.31 (0.27; 0.36), 0%	-	-
ALE12 vs IFNA44TIW	3	0.45 (0.40; 0.52), 37%	2	0.34 (0.17; 0.69), 2%
FING0.5QD vs PLA	2	0.48 (0.42; 0.56), 0%	2	1.35 (0.78; 2.33 ^a), 73%
BG240BID vs PLA	2	0.51 (0.44; 0.59), 0%	2	1.17 (0.91; 1.52 ^a), 0%
OCRE600Q6M vs IFNA44TIW	3	0.55 (0.47; 0.64), 0%	2	0.57 (0.36; 0.90), 0%
GA20QD vs PLA	4	0.72 (0.64; 0.81), 0%	2	1.33 (0.39; 4.57 ^a), 38%
GA20QD vs IFNA44TIW	2	1.00 (0.85; 1.19 ^a), 0%	-	-
IFNA30QW vs GA20QD	2	0.76 (0.60; 0.97), 0%	-	-
IFNA44TIW vs PLA	2	0.48 (0.29; 0.80), 0%	-	-
IFNA30QW vs PLA	-	-	2	1.65 (0.76; 3.57), 0%
Disability progression confirmed at 12 weeks			Disability progression confirmed at 24 weeks	
Comparison	# studies	HR (CI 95%), I ²	# studies	HR (CI 95%), I ²
OCRE600Q6M vs IFNA44TIW	2	0.67 (0.51; 0.88), 0%	2	0.66 (0.48; 0.91), 0%
ALE12 vs IFNA44TIW	-	-	2	0.67 (0.50; 0.91), 0%
FING0.5QD vs PLA	2	0.80 (0.67; 0.96), 0%	2	0.71 (0.56; 0.90), 0%
DAC150Q4W vs IFNA30QW	-	-	2	0.96 (0.50; 1.83 ^a), 80%
GA20QD vs PLA	2	0.86 (0.66; 1.12 ^a), 0%	2	0.98 (0.71; 1.36 ^a), 0%
BG240BID vs PLA	2	0.65 (0.53; 0.81), 25%	-	-
IFNA30QW vs PLA	-	-	2	0.90 (0.41; 2.00), 81%
Quality of life – Physical component – 96 weeks			Disability improvement confirmed at 12 weeks	
Comparison	# studies	MD (CI 95%), I ²	# studies	HR (CI 95%), I ²
OCRE600Q6M vs IFNA44TIW	2	0.93 (0.03; 1.84), 0%	2	1.34 (0.95; 1.89 ^a), 50%
DAC150Q4W vs PLA	2	1.78 (0.66; 2.90), 0%	-	-

^a Not significant, considering a p value >0.05. ALE12: alemtuzumab, 12 mg/ day per 5 days (1st course) and per 3 days (2nd course), with 1-year interval between each course; OCRE600Q6M: ocrelizumab 600 mg every 6-months; NAT300Q4W: natalizumab, 300 mg, every 4 weeks; DAC150Q4W: daclizumab, 150 mg, every 4 weeks; CLA3.5: cladribine, cumulative dose 3.5 mg/kg; BG240BID: dimethyl fumarate, 240 mg, twice a day; FING0.5QD: fingolimod, 0.5 mg per day; GA20QD: glatiramer acetate, 20 mg per day; IFNA44TIW: interferon 1a beta 44 µg three times a week; IFNA30QW: interferon 1a beta, 30 µg every week; PLA: placebo.

APÊNDICE VI – ANÁLISES DE SENSIBILIDADE DAS META-ANÁLISES DIRETAS DA REVISÃO 1

Adjustment of the random effects model by Hartung-Knapp				
Annualised relapse rate			Discontinuation due to adverse events – 96 weeks	
Comparison	# studies	HR (CI 95%), I ²	# studies	RR (CI 95%), I ²
NAT300Q4W vs PLA	2	0.31 (0.27; 0.36), 0%	-	-
ALE12 vs IFNA44TIW	3	0.44 (0.36; 0.54), 37%	2	0.34 (0.01; 18.27), 2%
FING0.5QD vs PLA	2	0.48 (0.42; 0.56), 0%	2	1.35 (0.03; 55.53), 73%
BG240BID vs PLA	2	0.51 (0.44; 0.59), 0%	2	1.17 (1.14; 1.21), 0%
OCRE600Q6M vs IFNA44TIW	3	0.55 (0.47; 0.64), 0%	2	0.57 (0.12; 2.69), 0%
GA20QD vs PLA	4	0.72 (0.64; 0.81), 0%	2	1.33 (0.00; 3081.99), 38%
GA20QD vs IFNA44TIW	2	1.00 (0.85; 1.19), 0%	-	-
IFNA30QW vs GA20QD	2	0.76 (0.60; 0.97), 0%	-	-
IFNA44TIW vs PLA	2	0.48 (0.29; 0.80), 0%	-	-
IFNA30QW vs PLA	-	-	2	1.65 (0.02; 116.75), 0%
Disability progression confirmed at 12 weeks			Disability progression confirmed at 24 weeks	
Comparison	# studies	HR (CI 95%), I ²	# studies	HR (CI 95%), I ²
OCRE600Q6M vs IFNA44TIW	2	0.67 (0.32; 1.40), 0%	2	0.66 (0.33; 1.32), 0%
ALE12 vs PLA	-	-	2	0.67 (0.27; 1.67), 0%
FING0.5QD vs PLA	2	0.72 (0.42; 1.22), 0%	2	0.71 (0.26; 1.91), 0%
DAC150Q4W vs IFNA30QW	-	-	2	0.96 (0.01; 63.84), 80%
GA20QD vs PLA	2	0.86 (0.18; 3.98), 0%	2	0.98 (0.14; 6.88), 0%
BG240BID vs PLA	2	0.66 (0.13; 3.39), 25%	-	-
IFNA30QW vs PLA	-	-	2	0.90 [0.01; 152.43], 81%
Quality of life – Physical component – 96 weeks			Disability improvement confirmed at 12 weeks	
Comparison	# studies	MD (CI 95%), I ²	# studies	HR (CI 95%), I ²
OCRE600Q6M vs IFNA44TIW	2	0.93 (-1.99; 3.86), 0%	2	1.34 (0.15; 12.25), 50%
DAC150Q4W vs PLA	2	1.78 (-1.28; 4.85), 0%		

^a Not significant, considering a p value >0.05. ALE12: alemtuzumab, 12 mg/ day per 5 days (1st course) and per 3 days (2nd course), with 1-year interval between each course; OCRE600Q6M: ocrelizumab 600 mg every 6-months; NAT300Q4W: natalizumab, 300 mg, every 4 weeks; DAC150Q4W: daclizumab, 150 mg, every 4 weeks; CLA3.5: cladribine, cumulative dose 3.5 mg/kg; BG240BID: dimethyl fumarate, 240 mg, twice a day; FING0.5QD: fingolimod, 0.5 mg per day; GA20QD: glatiramer acetate, 20 mg per day; IFNA44TIW: interferon 1a beta 44 µg three times a week; IFNA30QW: interferon 1a beta, 30 µg every week; PLA: placebo.

APÊNDICE VII – ESTUDOS INCLUÍDOS EM CADA META-ANÁLISE DE REDE DA REVISÃO 1

Study	ARR I	ARR II	ARR III	ARR IV	DPC12 I	DPC12 II	DPC12 III	DPC12 IV	DPC24 I	DPC24 II	DPC24 III	DPC24 IV	DAE96 I	DAE96 II	DAE96 III	DAE96 IV
ADVANCE	X	X	X	X	X	X	X	X								
AFFIRM	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
BEYOND	X		X		X		X						X		X	
BRAVO	X	X	X						X	X	X		X	X	X	
Calabrese, 2012	X		X													
CAMMS223	X	X	X		X	X	X		X	X	X					
CARE-MS I	X	X	X						X	X	X		X	X	X	
CARE-MS II	X	X	X	X					X	X	X	X	X	X	X	X
Clanet, 2002			X								X					
CLARITY	X	X	X		X	X	X		X	X	X		X	X	X	
CMSSG	X	X	X	X	X	X	X	X					X	X	X	X
COMBIRX	X	X	X													
CONFIRM	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
CORAL			X												X	
DECIDE	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X					
DEFINE	X	X	X	X	X	X	X	X					X	X	X	X
DMSG			X													
ECGA	X	X	X													
EVIDENCE	X		X		X	X	X		X	X	X					
FREEDOMS	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
FREEDOMS II	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
GALA	X	X	X	X					X	X	X	X				
GATE	X	X	X	X												
IMPROVE	X	X	X													
INCOMIN	X		X	X					X		X		X		X	
Kappos, 2011	X	X	X	X												
MSCRG	X	X	X						X	X	X		X	X	X	
OPERA I	X	X	X	X	X	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X
OPERA II	X	X	X	X	X	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X
PRISMS													X	X	X	X
REGARD	X	X	X	X					X	X	X	X	X	X	X	X
Saida, 2017	X	X	X	X												
SELECT	X	X	X	X	X	X	X	X								
Stelmasiak, 2009			X													
TEMPO (Cohort RRMS)	X	X	X	X												
TENERE	X	X	X	X												
TRANSFORMS	X	X	X	X	X	X	X	X								

APÊNDICE VIII – META-ANÁLISES DE REDE PARA RESULTADOS DPC-24, EXCLUINDO O ESTUDO INCOMIN DA REVISÃO 1

ALE12	1.00 (0.58; 1.90)	0.95 (0.61; 1.50)	0.87 (0.44; 1.70)	0.70 (0.38; 1.30)	0.79 (0.44; 1.40)	0.85 (0.45; 1.60)	0.38 (0.17; 0.82)	0.60 (0.44; 0.81)	0.65 (0.40; 1.10)	0.55 (0.33; 0.95)	0.48 (0.28; 0.82)
	NAT300Q4W	0.91 (0.50; 1.70)	0.83 (0.52; 1.40)	0.68 (0.49; 0.95)	0.76 (0.49; 1.20)	0.82 (0.50; 1.40)	0.37 (0.19; 0.66)	0.57 (0.35; 0.94)	0.63 (0.41; 0.97)	0.53 (0.37; 0.78)	0.46 (0.38; 0.57)
		OCRE600Q6M	0.91 (0.45; 1.90)	0.74 (0.40; 1.40)	0.83 (0.46; 1.50)	0.90 (0.46; 1.70)	0.40 (0.18; 0.88)	0.63 (0.45; 0.88)	0.68 (0.41; 1.10)	0.59 (0.34; 1.00)	0.51 (0.29; 0.89)
			CLA3.5	0.81 (0.49; 1.30)	0.91 (0.51; 1.60)	0.98 (0.52; 1.80)	0.44 (0.21; 0.88)	0.69 (0.37; 1.30)	0.75 (0.42; 1.30)	0.64 (0.37; 1.10)	0.55 (0.36; 0.84)
				FING0.5QD	1.10 (0.70; 1.80)	1.20 (0.72; 2.10)	0.54 (0.28; 0.99)	0.85 (0.50; 1.40)	0.92 (0.58; 1.50)	0.79 (0.52; 1.20)	0.68 (0.52; 0.87)
					DAC150Q4W	1.10 (0.60; 1.90)	0.48 (0.24; 0.95)	0.76 (0.46; 1.20)	0.82 (0.50; 1.40)	0.70 (0.56; 0.89)	0.61 (0.41; 0.90)
						BG240BID	0.45 (0.21; 0.91)	0.70 (0.39; 1.20)	0.76 (0.46; 1.20)	0.65 (0.38; 1.10)	0.56 (0.35; 0.88)
							GA40TIW	1.60 (0.77; 3.30)	1.70 (0.87; 3.40)	1.50 (0.78; 2.90)	0.74 (0.50; 1.10)
								IFNA44TIW	1.10 (0.74; 1.60)	0.93 (0.60; 1.40)	0.80 (0.51; 1.30)
									GA20QD	0.85 (0.55; 1.30)	1.30 (0.73; 2.30)
										IFNA30QW	0.86 (0.62; 1.20)
											PLA

DPC-24: disability progression confirmed at 24 weeks; Interpretation: left therapy compared to right therapy, for example, ALE12 is more effective than PLA with an HR 0.48 (95% CrI 0.28; 0.82). ALE12: alemtuzumab, 12 mg/ day per 5 days (1st course) and per 3 days (2nd course), with 1-year interval between each course; OCRE600Q6M: ocrelizumab 600 mg every 6-months; NAT300Q4W: natalizumab, 300 mg, every 4 weeks; CLA3.5: cladribine, cumulative dose 3.5 mg/kg; BG240BID: dimethyl fumarate, 240 mg, twice a day; FING0.5QD: fingolimod, 0.5 mg per day; GA40TIW: glatiramer acetate, 40 mg three times a week; GA20QD: glatiramer acetate, 20 mg per day; IFNA44TIW: interferon 1a beta 44 µg three times a week; IFNA30QW: interferon 1a beta, 30 µg every week; PLA: placebo.

APÊNDICE IX – ANÁLISE DE INCONSISTÊNCIA ENTRE META-ANÁLISES DIRETAS, INDIRETAS E DE REDE DA REVISÃO 1

Comparison	Direct (log)	Indirect (log)	Network (log)	p-value ^a
Annualised relapse rate				
GA20QD vs PLA	0.32 (0.20, 0.45)	0.49 (0.31, 0.67)	0.38 (0.28, 0.48)	0.1402
GA20QD vs BG240BID	-0.37 (-0.59, -0.16)	-0.35 (-0.59, -0.12)	-0.36 (-0.52, -0.20)	0.9044
GA20QD vs IFNA30QW	0.26 (0.03, 0.49)	0.19 (0.07, 0.32)	0.21 (0.10, 0.32)	0.6285
GA20QD vs IFNA44TIW	-0.00 (-0.17, 0.16)	0.02 (-0.18, 0.23)	0.01 (-0.12, 0.14)	0.8452
GA20QD vs IFNB250EOD	0.06 (-0.08, 0.19)	-0.16 (-0.45, 0.13)	0.02 (-0.10, 0.14)	0.1846
PLA vs TERI7QD	-0.38 (-0.54, -0.22)	0.31 (-0.21, 0.85)	-0.32 (-0.47, -0.16)	0.0129
PLA vs DAC150Q4W	-0.79 (-1.2, -0.43)	-0.74 (-0.88, -0.60)	-0.75 (-0.88, -0.61)	0.7941
PLA vs FING0.5QD	-0.73 (-0.87, -0.59)	-0.91 (-1.2, -0.60)	-0.76 (-0.88, -0.63)	0.2843
PLA vs IFNA30QD	-0.24 (-0.37, -0.12)	-0.08 (-0.22, 0.07)	-0.17 (-0.26, -0.07)	0.0905
PLA vs IFNA44TIW	0.27 (-0.24, 0.77)	-0.41 (-0.56, -0.27)	-0.37 (-0.51, -0.23)	0.0125
PLA vs OCRE600Q6M	-1.50 (-2.80, -0.53)	-0.95 (-1.20, -0.75)	-0.97 (-1.20, -0.78)	0.2832
TERI7QD vs IFNA44TIW	-0.63 (-1.20, -0.13)	0.06 (-0.15, 0.28)	-0.05 (-0.25, 0.14)	0.0110
DAC150Q4W vs IFNA30QW	0.57 (0.47, 0.67)	0.63 (0.25, 1.00)	0.58 (0.48, 0.67)	0.7768
FING0.5QD vs IFNA30QW	0.72 (0.44, 1.00)	0.54 (0.37, 0.71)	0.59 (0.44, 0.73)	0.2933
IFNA30QW vs IFNA44TIW	-0.19 (-0.37, -0.02)	-0.20 (-0.40, -0.00)	-0.20 (-0.33, -0.07)	0.9550
IFNA30QW vs IFNB250EOD	-0.34 (-0.61, -0.08)	-0.12 (-0.30, 0.06)	-0.19 (-0.34, -0.04)	0.1901
Comparison	Direct (log)	Indirect (log)	Network (log)	p-value ^b
Discontinuation due to adverse events at 96 weeks				
GA20QD vs PLA	-0.16 (-1.40; 0.69)	-1.80 (-3.80; -0.10)	-0.44 (-0.16; 0.24)	0.1084
GA20QD vs BG240BID	0.23 (-0.83; 1.30)	-1.50 (-3.40; 0.12)	-0.10 (-1.30; 0.69)	0.0683
GA20QD vs IFNA44TIW	0.18 (-1.10; 1.40)	1.20 (-0.95; 3.50)	0.39 (-0.63; 1.50)	0.3612
GA20QD vs IFNB250EOD	-0.20 (-1.50; 1.10)	2.20 (-0.38; 5.70)	0.26 (-0.91; 1.50)	0.1015
PLA vs IFNA30QD	0.54 (-0.29; 1.50)	-1.90 (-5.50; 0.96)	0.36 (-0.55; 1.30)	0.1017
PLA vs IFNA44TIW	1.60 (-0.19; 3.80)	0.51 (-0.81; 2.30)	0.83 (-0.14; 2.30)	0.3672
IFNA30QD vs IFNB250EOD	1.90 (-0.31; 5.30)	-0.48 (-2.20; 1.40)	0.36 (-0.91; 2.0)	0.1014
Comparison	Direct (log)	Indirect (log)	Network (log)	p-value ^c
Disability progression confirmed at 12 weeks				
GA20QD vs BG240BID	-0.24 (-0.66; 0.18)	-0.25 (-0.92; 0.45)	-0.30 (-0.65; 0.05)	0.9852
PLA vs DAC150Q4W	-0.95 (-1.70; -0.22)	-0.37 (-1.00; 0.26)	-0.61 (-1.10; -0.15)	0.2387
PLA vs FING0.5QD	-0.29 (-0.53; -0.06)	-0.86 (-1.80; 0.07)	-0.32 (-0.55; -0.10)	0.2492
DAC150Q4W vs IFNA30QW	0.27 (0.03; 0.51)	0.84 (-0.09; 1.80)	0.30 (0.08; 0.54)	0.2534
FING0.5QD vs IFNA30QW	0.18 (-0.33; 0.72)	-0.38 (-1.20; 0.41)	0.02 (-0.42; 0.45)	0.2450
Comparison	Direct (log)	Indirect (log)	Network (log)	p-value ^d
Disability progression confirmed at 24 weeks				
GA20QD vs PLA	0.15 (-0.30, 0.61)	0.93 (0.07, 1.8)	0.33 (-0.08, 0.73)	0.1195
GA20QD vs IFNA44TIW	0.32 (-0.14, 0.80)	-0.46 (-1.30, 0.39)	0.14 (-0.28, 0.55)	0.1147
PLA vs IFNA30QD	-0.24 (-0.63, 0.15)	0.54 (-0.34, 1.5)	-0.12 (-0.47, 0.23)	0.1118
IFNA30QW vs IFNA44TIW	-0.37 (-0.99, 0.22)	0.41 (-0.35, 1.2)	-0.077 (-0.54, 0.39)	0.1172

^a p >0.0031 not significant considering Bonferroni correction; ^b p >0.0071 not significant considering Bonferroni correction; ^c p >0.0100 not significant considering Bonferroni correction; ^d p >0.0125 not significant considering Bonferroni correction.

ALE12: alemtuzumab, 12 mg/ day per 5 days (1st course) and per 3 days (2nd course), with 1-year interval between each course; OCRE600Q6M: ocrelizumab 600 mg every 6-months; NAT300Q4W: natalizumab, 300 mg, every 4 weeks; DAC150Q4W: daclizumab, 150 mg, every 4 weeks; CLA3.5: cladribine, cumulative dose 3.5 mg/kg; BG240BID: dimethyl fumarate, 240 mg, twice a day; FING0.5QD: fingolimod, 0.5 mg per day; PIFN125Q2W: peginterferon, 125 µg, each 2-week; GA40TIW: glatiramer acetate, 40 mg three a week; GA20QD: glatiramer acetate, 20 mg per day; IFNA44TIW: interferon 1a beta 44 µg three times a week; IFNA30QW: interferon 1a beta, 30 µg every week; PLA: placebo.

APÊNDICE X – ANÁLISE DE SENSIBILIDADE DAS META-ANÁLISES DE REDES DA REVISÃO 1

Therapy vs. PLACEBO	Scenario 1	Scenario 2	Scenario 3	Scenario 4
Annualised relapse rate				
ALE12	0.31 (0.26; 0.38)	0.32 (0.25; 0.40)	0.31 (0.26; 0.38)	0.33 (0.25; 0.43)
NAT300Q4W	0.31 (0.27; 0.36)	0.31 (0.27; 0.36)	0.31 (0.27; 0.36)	0.31 (0.27; 0.36)
OCRE600Q6M	0.37 (0.31; 0.46)	0.38 (0.30; 0.49)	0.37 (0.31; 0.46)	0.36 (0.28; 0.46)
CLA3.5	0.42 (0.34; 0.52)	0.42 (0.34; 0.52)	0.42 (0.34; 0.52)	NA
FING0.5QD	0.47 (0.41; 0.53)	0.47 (0.41; 0.53)	0.47 (0.41; 0.53)	0.48 (0.42; 0.54)

Scenario 1: main analysis (32 studies, 38,928 person-years); Scenario 2: exclusion of studies with high risk of bias regarding main analysis (28 studies, 34,903 person-years); Scenario 3: inclusion of non-approved therapies regarding main analysis (36 studies, 51,510 person-years); Scenario 4: exclusion of studies suspected of impairing transitivity in relation to the main analysis (21 studies, 27,582 person-years); NA: not applicable.

Therapy vs. PLACEBO	Scenario 1	Scenario 2	Scenario 3	Scenario 4
Disability progression confirmed at 12 weeks				
ALE12	0.31 (0.13; 0.72)	0.32 (0.13; 0.73)	0.32 (0.13; 0.73)	NA
NAT300Q4W	0.55 (0.41; 0.72)	0.55 (0.41; 0.72)	0.54 (0.41; 0.72)	0.55 (0.41; 0.72)
OCRE600Q6M	0.39 (0.20; 0.75)	0.39 (0.20; 0.76)	0.39 (0.20; 0.76)	NA
CLA3.5	0.66 (0.48; 0.91)	0.66 (0.48; 0.92)	0.66 (0.48; 0.91)	NA
FING0.5QD	0.75 (0.61; 0.91)	0.75 (0.61; 0.92)	0.75 (0.61; 0.92)	0.75 (0.61; 0.91)

Scenario 1: main analysis (16 studies, 13,510 people); Scenario 2: exclusion of studies with high risk of bias regarding main analysis (15 studies, 12,165 people); Scenario 3: inclusion of non-approved therapies regarding main analysis (16 studies, 17,238 people); Scenario 4: exclusion of studies suspected of impairing transitivity in relation to the main analysis (10 studies, 8,739 people); NA: not applicable.

Therapy vs. PLACEBO	Scenario 1	Scenario 2	Scenario 3	Scenario 4
Disability progression confirmed at 24 weeks				
ALE12	0.48 (0.28; 0.82)	0.48 (0.28; 0.83)	0.48 (0.28; 0.82)	0.74 (0.35; 1.60)
NAT300Q4W	0.46 (0.38; 0.57)	0.46 (0.38; 0.57)	0.46 (0.38; 0.57)	0.46 (0.38; 0.57)
OCRE600Q6M	0.51 (0.28; 0.89)	0.51 (0.29; 0.89)	0.50 (0.29; 0.89)	0.74 (0.36; 1.50)
CLA3.5	0.55 (0.36; 0.84)	0.55 (0.36; 0.84)	0.55 (0.36; 0.83)	NA
FING0.5QD	0.68 (0.53; 0.87)	0.68 (0.53; 0.88)	0.68 (0.53; 0.88)	0.68 (0.53; 0.88)

Scenario 1: main analysis (17 studies, 13,410 people); Scenario 2: exclusion of studies with high risk of bias regarding main analysis (16 studies, 13,222 people); Scenario 3: inclusion of non-approved therapies regarding main analysis (18 studies, 15,872 people); Scenario 4: exclusion of studies suspected of impairing transitivity in relation to the main analysis (9 studies, 7,977 people); NA: not applicable.

Therapy vs. PLACEBO	Scenario 1	Scenario 2	Scenario 3	Scenario 4
Discontinuation due to adverse events at 96 weeks				
ALE12	0.68 (0.22; 2.60)	0.63 (0.21; 2.40)	0.65 (0.24; 2.00)	0.80 (0.19; 4.50)
NAT300Q4W	1.40 (0.56; 3.60)	1.40 (0.60; 3.60)	1.40 (0.69; 3.00)	1.40 (0.52; 4.00)
OCRE600Q6M	0.98 (0.35; 3.70)	0.90 (0.32; 3.40)	0.93 (0.37; 2.80)	0.93 (0.30; 4.00)
CLA3.5	1.50 (0.51; 4.80)	1.50 (0.52; 4.70)	1.50 (0.59; 4.10)	NA
FING0.5QD	1.30 (0.70; 2.50)	1.30 (0.71; 2.40)	1.40 (0.81; 2.10)	1.30 (0.64; 2.70)

Scenario 1: main analysis (17 studies, 12,221 people); Scenario 2: exclusion of studies with high risk of bias regarding main analysis (15 studies, 10,688 people); Scenario 3: inclusion of non-approved therapies regarding main analysis (18 studies, 16,640 people); Scenario 4: exclusion of studies suspected of impairing transitivity in relation to the main analysis (11 studies, 8,063 people); NA: not applicable.

ALE12: alemtuzumab, 12 mg/ day per 5 days (1st course) and per 3 days (2nd course), with 1-year interval between each course; OCRE600Q6M: ocrelizumab 600 mg every 6-months; NAT300Q4W: natalizumab, 300 mg, every 4 weeks; CLA3.5: cladribine, cumulative dose 3.5 mg/kg; FING0.5QD: fingolimod, 0.5 mg per day.

APÊNDICE XI – REFERÊNCIAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS NA REVISÃO 1

- 1 Arnold DL, Calabresi PA, Kieseier BC, et al. Effect of peginterferon beta-1a on MRI measures and achieving no evidence of disease activity: results from a randomized controlled trial in relapsing-remitting multiple sclerosis. *BMC Neurol* 2014; 14: 240.
- 2 Calabresi PA, Kieseier BC, Arnold DL, et al. Pegylated interferon beta-1a for relapsing-remitting multiple sclerosis (ADVANCE): a randomised, phase 3, double-blind study. *Lancet Neurol* 2014; 13: 657–65.
- 3 Phillips JT, Giovannoni G, Lublin FD, et al. Sustained improvement in Expanded Disability Status Scale as a new efficacy measure of neurological change in multiple sclerosis: treatment effects with natalizumab in patients with relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler* 2011; 17: 970–9.
- 4 Havrdova E, Galetta S, Hutchinson M, et al. Effect of natalizumab on clinical and radiological disease activity in multiple sclerosis: a retrospective analysis of the Natalizumab Safety and Efficacy in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (AFFIRM) study. *Lancet Neurol* 2009; 8: 254–60.
- 5 Miller DH, Soon D, Fernando KT, et al. MRI outcomes in a placebo-controlled trial of natalizumab in relapsing MS. *Neurology* 2007; 68: 1390–401.
- 6 Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006; 354: 899–910.
- 7 O'Connor P, Filippi M, Arnason B, et al. 250 microg or 500 microg interferon beta-1b versus 20 mg glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis: a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet Neurol* 2009; 8: 889–97.
- 8 Vollmer TL, Sorensen PS, Selmaj K, et al. A randomized placebo-controlled phase III trial of oral laquinimod for multiple sclerosis. *J Neurol* 2014; 261: 773–83.
- 9 Calabrese M, Bernardi V, Atzori M, et al. Effect of disease-modifying drugs on cortical lesions and atrophy in relapsing–remitting multiple sclerosis. *Mult Scler J* 2012; 18: 418–24.
- 10 Coles AJ, Compston DAS, Selmaj KW, et al. Alemtuzumab vs. interferon beta-1a in early multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2008; 359: 1786–801.

- 11 Cohen JA, Coles AJ, Arnold DL, et al. Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* (London, England) 2012; 380: 1819–28.
- 12 Arnold DL, Fisher E, Brinar V V, et al. Superior MRI outcomes with alemtuzumab compared with subcutaneous interferon beta-1a in MS. *Neurology* 2016; 87: 1464–72.
- 13 Coles AJ, Twyman CL, Arnold DL, et al. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* (London, England) 2012; 380: 1829–39.
- 14 Clanet M, Radue EW, Kappos L, et al. A randomized, double-blind, dose-comparison study of weekly interferon beta-1a in relapsing MS. *Neurology* 2002; 59: 1507–17.
- 15 Giovannoni G, Comi G, Cook S, et al. A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010; 362: 416–26.
- 16 Giovannoni G, Cook S, Rammohan K, et al. Sustained disease-activity-free status in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis treated with cladribine tablets in the CLARITY study: a post-hoc and subgroup analysis. *Lancet Neurol* 2011; 10: 329–37.
- 17 Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, et al. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind placebo-controlled trial. The Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology* 1995; 45: 1268–76.
- 18 Cohen JA, Rovaris M, Goodman AD, Ladkani D, Wynn D, Filippi M. Randomized, double-blind, dose-comparison study of glatiramer acetate in relapsing-remitting MS. *Neurology* 2007; 68: 939–44.
- 19 Lublin FD, Cofield SS, Cutter GR, et al. Randomized study combining interferon and glatiramer acetate in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2013; 73: 327–40.
- 20 Fox RJ, Miller DH, Phillips JT, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2012; 367: 1087–97.
- 21 Comi G, Cohen JA, Arnold DL, Wynn D, Filippi M. Phase III dose-comparison study of glatiramer acetate for multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2011; 69: 75–82.

- 22 Kappos L, Wiendl H, Selmaj K, et al. Daclizumab HYP versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 2015; 373: 1418–28.
- 23 Gold R, Kappos L, Arnold DL, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2012; 367: 1098–107.
- 24 Koch-Henriksen N, Sorensen PS, Christensen T, et al. A randomized study of two interferon-beta treatments in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology* 2006; 66: 1056–60.
- 25 Durelli L, Barbero P, Bergui M, et al. The OPTimization of interferon for MS study: 375 microg interferon beta-1b in suboptimal responders. *J Neurol* 2008; 255: 1315–23.
- 26 Rovaris M, Comi G, Rocca MA, Wolinsky JS, Filippi M. Short-term brain volume change in relapsing-remitting multiple sclerosis: effect of glatiramer acetate and implications. *Brain* 2001; 124: 1803–12.
- 27 Comi G, Filippi M, Wolinsky JS. European/Canadian multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study of the effects of glatiramer acetate on magnetic resonance imaging--measured disease activity and burden in patients with relapsing multiple sclerosis. *European/Canadian Gla. Ann Neurol* 2001; 49: 290–7.
- 28 Panitch H, Goodin DS, Francis G, et al. Randomized, comparative study of interferon beta-1a treatment regimens in MS: The EVIDENCE Trial. *Neurology* 2002; 59: 1496–506.
- 29 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 rela. *Clin Ther* 2007; 29: 2031–48.
- 30 Radue E-W, O'Connor P, Polman CH, et al. Impact of fingolimod therapy on magnetic resonance imaging outcomes in patients with multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2012; 69: 1259–69.
- 31 Kappos L, Radue E-W, O'Connor P, et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010; 362: 387–401.
- 32 Calabresi PA, Radue E-W, Goodin D, et al. Safety and efficacy of fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (FREEDOMS II):

a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2014; 13: 545–56.

33 Khan O, Rieckmann P, Boyko A, Selmaj K, Zivadinov R. Three times weekly glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2013; 73: 705–13.

34 Cohen J, Belova A, Selmaj K, et al. Equivalence of Generic Glatiramer Acetate in Multiple Sclerosis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol* 2015; 72: 1433–41.

35 Wolinsky JS, Borresen TE, Dietrich DW, et al. GLACIER: An open-label, randomized, multicenter study to assess the safety and tolerability of glatiramer acetate 40 mg three-times weekly versus 20 mg daily in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* 2015; 4: 370–6.

36 De Stefano N, Sormani MP, Stubinski B, et al. Efficacy and safety of subcutaneous interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: further outcomes from the IMPROVE study. *J Neurol Sci* 2012; 312: 97–101.

37 Durelli L, Verdun E, Barbero P, 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)* 2002; 359: 1453–60.

38 Kappos L, Li D, Calabresi PA, et al. Ocrelizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase 2, randomised, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet (London, England)* 2011; 378: 1779–87.

39 Simon JH, Jacobs LD, Campion M, et al. Magnetic resonance studies of intramuscular interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group. *Ann Neurol* 1998; 43: 79–87.

40 Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, et al. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). *Ann Neurol* 1996; 39: 285–94.

41 Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, et al. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 2017; 376: 221–34.

42 PRISMS. Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon beta-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group. *Lancet (London, England)* 1998; 352: 1498–504.

- 43 Mikol DD, Barkhof F, Chang P, 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* 2008; 7: 903–14.
- 44 Saida T, Kira J-I, Kishida S, et al. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of natalizumab in Japanese multiple sclerosis patients: A double-blind, randomized controlled trial and open-label pharmacokinetic study. *Mult Scler Relat Disord* 2017; 11: 25–31.
- 45 Gold R, Giovannoni G, Selmaj K, et al. Daclizumab high-yield process in relapsing-remitting multiple sclerosis (SELECT): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet (London, England)* 2013; 381: 2167–75.
- 46 Stelmasiak Z, Solski J, Nowicki J, Jakubowska B, Ryba M, Grieb P. Effect of parenteral cladribine on relapse rates in patients with relapsing forms of multiple sclerosis: results of a 2-year, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Mult Scler* 2009; 15: 767–70.
- 47 Miller AE, O'Connor P, Wolinsky JS, et al. Pre-specified subgroup analyses of a placebo-controlled phase III trial (TEMPO) of oral teriflunomide in relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler* 2012; 18: 1625–32.
- 48 Vermersch P, Czonkowska A, Grimaldi LME, et al. Teriflunomide versus subcutaneous interferon beta-1a in patients with relapsing multiple sclerosis: a randomised, controlled phase 3 trial. *Mult Scler* 2014; 20: 705–16.
- 49 Cohen JA, Barkhof F, Comi G, et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010; 362: 402–15.

REVISÃO SISTEMÁTICA 2

APÊNDICE XII – ESTRATÉGIAS DE BUSCAS DA REVISÃO 2

PubMed

#1: (RRMS[TIAB] OR RMS[TIAB] OR (("Multiple Sclerosis"[TIAB] OR "Multiple Sclerosis"[MeSH]) AND (relaps*[TIAB] OR remitting[TIAB])))

#2: (((natalizumab[MeSH] OR natalizumab[TIAB] OR alemtuzumab[TIAB] OR "Interferon beta-1a"[MeSH] OR "Interferon beta-1a"[TIAB] OR avonex[TIAB] OR rebif[TIAB] OR Interferon beta-1b[MeSH] OR "Interferon beta-1b"[TIAB] OR betaferon[TIAB] OR extavia[TIAB] OR "Fingolimod Hydrochloride"[MeSH] OR fingolimod[TIAB] OR "Dimethyl Fumarate"[MeSH] OR "dimethyl fumarate"[TIAB] OR "Glatiramer Acetate"[MeSH] OR glatiramer[TIAB] OR ocrelizumab[TIAB] OR peginterferon[TIAB] OR teriflunomide[Supplementary Concept] OR teriflunomide[TIAB] OR cladribine[MeSH] OR cladribine[TIAB])))

#3: (Inebilizumab[TIAB] OR Pixantrone[TIAB] OR Frankincense[TIAB] OR ozanimod[TIAB] OR BAF312[TIAB] OR Siponimod[TIAB] OR amiselimod[TIAB] OR Abatacept[TIAB] OR GSK239512[TIAB] OR Clemastine[TIAB] OR Ofatumumab[TIAB] OR EK-12[TIAB] OR Laquinimod[TIAB] OR Vatelizumab[TIAB] OR RNS60[TIAB] OR BCD-054[TIAB] OR VAY736[TIAB] OR TMP001[TIAB] OR INT131[TIAB] OR GSK239512[TIAB] OR BCD-063[TIAB] OR MT-1303[TIAB] OR GNBAC1[TIAB] OR M2951[TIAB] OR Flupirtine[TIAB] OR "ALKS 8700"[TIAB] OR NT-KO-003[TIAB] OR Ublituximab[TIAB] OR Plovamer[TIAB] OR AIN457[TIAB] OR Ponesimod[TIAB] OR ACT-128800[TIAB] OR RPC1063[TIAB] OR Atacicept[TIAB] OR BII033[TIAB] OR opicinumab[TIAB] OR Fampridine[TIAB] OR ATX-MS-1467[TIAB])

#4: (((clinical[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]) OR clinical trials as topic[MeSH Terms] OR clinical trial[Publication Type] OR random*[Title/Abstract] OR random allocation[MeSH Terms] OR therapeutic use[MeSH Subheading]))

#5: (letter[PT] OR editorial[PT] OR historical article[PT])

#6: (animals[MH:noexp] NOT (animals[MH:noexp] AND humans[MH]))

Search: #1 AND (#2 OR #3) AND #4 NOT #5 NOT #6

Scopus

#1: TITLE-ABS-KEY(RRMS OR RMS OR ("multiple sclerosis") and (relaps* or remitting))

#2: TITLE-ABS-KEY(natalizumab OR alemtuzumab OR "Interferon beta-1a" OR avonex OR rebif OR "Interferon beta-1b" OR betaferon OR extavia OR fingolimod OR "Dimethyl Fumarate" OR "Glatiramer Acetate" OR glatiramer OR ocrelizumab OR teriflunomide OR cladribine)

#3: TITLE-ABS-KEY(Inebilizumab OR Pixantrone OR Frankincense OR ozanimod OR BAF312 OR Siponimod OR amiselimod OR Abatacept OR GSK239512 OR Clemastine OR Ofatumumab OR EK-12 OR Laquinimod OR Vatelizumab OR RNS60 OR BCD-054 OR VAY736 OR TMP001 OR INT131 OR GSK239512 OR BCD-063 OR MT-1303 OR GNBAC1 OR M2951 OR Flupirtine OR "ALKS 8700" OR NT-KO-003 OR Ublituximab OR Plovamer OR AIN457 OR Ponesimod OR ACT-128800 OR RPC1063 OR Atacicept OR BII033 OR opicinumab OR Fampridine OR ATX-MS-1467)

#4: TITLE-ABS-KEY((clinical AND trial) OR random* OR "random allocation")

#5: TITLE-ABS-KEY(animals AND NOT (animals AND NOT humans))

#6: INDEX(medline)

Search: #1 AND (#2 OR #3) AND #4 AND NOT #5 AND NOT #6

Clinical Trials (Manual search)

"Multiple Sclerosis" AND (Relapsing OR Remitting)

APÊNDICE XIII – ESTUDOS EXCLUÍDOS DA REVISÃO 2

Records					
Population (n = 9)					
Terranova, N.; Hicking, C.; Dangond, F.; Munafo, A. Effects of Postponing Treatment in the Second Year of Cladribine Administration: Clinical Trial Simulation Analysis of Absolute Lymphocyte Counts and Relapse Rate in Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis 2019 Clin Pharmacokinet 58 3 325-33 10.1007/s40262-018-0693-y					
Cook, S.; Leist, T.; Comi, G.; Montalban, X.; Giovannoni, G.; Nolting, A.; Hicking, C.; Galazka, A.; Sylvester, E. Safety of cladribine tablets in the treatment of patients with multiple sclerosis: An integrated analysis 2019 Mult Scler Relat Disord 29 157-67 10.1016/j.msard.2018.11.021					
Agius M1, Meng X, Chin P, Grinspan A, Hashmonay R Fingolimod therapy in early multiple sclerosis: an efficacy analysis of the TRANSFORMS and FREEDOMS studies by time since first symptom 2014 CNS Neurosci Ther 5 446-51 doi: 10.1111/cns.12235					
Hill-Cawthorne, G. A.; Button, T.; Tuohy, O.; Jones, J. L.; May, K.; Somerfield, J.; Green, A.; Giovannoni, G.; Compston, D. A.; Fahey, M. T.; Coles, A. J. Long term lymphocyte reconstitution after alemtuzumab treatment of multiple sclerosis 2012 J Neurol Neurosurg Psychiatry 83 3 298-304 10.1136/jnnp-2011-300826					
Cadavid, D.; Wolansky, L. J.; Skurnick, J.; Lincoln, J.; Cheriyan, J.; Szczepanowski, K.; Kamin, S. S.; Pachner, A. R.; Halper, J.; Cook, S. D. Efficacy of treatment of MS with IFNbeta-1b or glatiramer acetate by monthly brain MRI in the BECOME study 2009 Neurology 72 23 1976-83 10.1212/01.wnl.0000345970.73354.17					
Wynn, D.; Meyer, C.; Allen, N.; O'Brien, D. Optimal dosing of immunomodulating drugs: A dose-comparison study of GA in RRMS 2008 Progress in Neurotherapeutics and Neuropsychopharmacology 3 1 137-51 10.1017/S1748232107000110					
Etemadifar, M.; Janghorbani, M.; Shaygannejad, V. Comparison of Betaferon, Avonex, and Rebif in treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis 2006 Acta Neurol Scand 113 5 283-7 10.1111/j.1600-0404.2006.00585.x					
Filippi, M.; Rovaris, M.; Inglese, M.; Barkhof, F.; De Stefano, N.; Smith, S.; Comi, G. Interferon beta-1a for brain tissue loss in patients at presentation with syndromes suggestive of multiple sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial 2004 Lancet 364 9444 1489-96 10.1016/s0140-6736(04)17271-1					
The IFNB Multiple Sclerosis Study Group Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group 1993 Neurology 43 4 655-61					
Intervention and/ or control (n = 27)					
Romano, S.; Ferraldeschi, M.; Bagnato, F.; Mechelli, R.; Morena, E.; Caldano, M.; Buscarinu, M. C.; Fornasiero, A.; Frontoni, M.; Nociti, V.; Mirabella, M.; Mayer, F.; Bertolotto, A.; Pozzilli, C.; Vanacore, N.; Salvetti, M.; Ristori, G. Drug holiday of interferon beta 1b in multiple sclerosis: A Pilot, Randomized, Single Blind Study of Non-inferiority 2019 Frontiers in Neurology 10 JUL 10.3389/fneur.2019.00695					
Koulinska, I.; Riester, K.; Chalkias, S.; Edwards, M. R. Effect of Bismuth Subsalicylate on Gastrointestinal Tolerability in Healthy Volunteers Receiving Oral Delayed-release Dimethyl Fumarate: PREVENT, a Randomized, Multicenter, Double-blind, Placebo-controlled Study 2018 Clin Ther 40 12 2021-30.e1 10.1016/j.clinthera.2018.10.013					
Lublin, F. D.; Cofield, S. S.; Cutter, G. R.; Gustafson, T.; Krieger, S.; Narayana, P. A.; Nelson, F.; Salter, A. R.; Wolinsky, J. S. Long-term follow-up of a randomized study of combination interferon and glatiramer acetate in multiple sclerosis: Efficacy and safety results up to 7 years 2017 Mult Scler Relat Disord 18 95-102 10.1016/j.msard.2017.09.012					
Boiko, A. N.; Bosenko, L. P.; Vasilovskii, V. V.; Volkova, L. I.; Zakharova, M. N.; Kotov, S. V.; Lekomtseva, E. V.; Negrich, T. I.; Parshina, E. V.; Patrusheva, O. P.; Prokopenko, S. V.; Sazonov, D. V.; Timchenko, P. V.; Trinitatskii, Y. V.; Khabirov, F. A.; Khavunka, M. Y.; Chichanovskaya, L. V.; Sherman, M. A.; Lin'kova, Y. N.; Zinkina-Orikhan, A. V.; Tursunova, K. B. A Comparative Placebo-Controlled Clinical Trial of the Efficacy and Safety of Interferon β -1a Formulations for S.C. Administration in Patients with Relapsing Multiple Sclerosis: First-Year Results 2018 Neuroscience and Behavioral Physiology 48 7 883-9 10.1007/s11055-018-0643-z					
Saida, T.; Kira, J.; Ueno, Y.; Harada, N.; Hirakata, T. Long-term efficacy and safety of intramuscular interferon beta-1a: Randomized postmarketing trial of two dosing regimens in Japanese patients with relapsing-remitting multiple sclerosis 2016 Mult Scler Relat Disord 7 102-8 10.1016/j.msard.2016.02.002					
Fox, R. J.; Cree, B. A.; De Seze, J.; Gold, R.; Hartung, H. P.; Jeffery, D.; Kappos, L.; Kaufman, M.; Montalban, X.; Weinstock-Guttman, B.; Anderson, B.; Natarajan, A.; Ticho, B.; Duda, P. MS disease activity in RESTORE: a randomized 24-week natalizumab treatment interruption study 2014 Neurology 82 17 1491-8 10.1212/wnl.0000000000000355					
Fox, E.; Edwards, K.; Burch, G.; Wynn, D. R.; LaGanke, C.; Crayton, H.; Hunter, S. F.; Huffman, C.; Kim, E.; Pestreich, L.; McCague, K.; Barbato, L. Outcomes of switching directly to oral fingolimod from injectable therapies: Results of the randomized, open-label, multicenter, Evaluate Patient Outcomes (EPOC) study in relapsing multiple sclerosis 2014 Mult Scler Relat Disord 3 5 607-19 10.1016/j.msard.2014.06.005					

- Lublin, F. D.; Cofield, S. S.; Cutter, G. R.; Conwit, R.; Narayana, P. A.; Nelson, F.; Salter, A. R.; Gustafson, T.; Wolinsky, J. S. Randomized study combining interferon and glatiramer acetate in multiple sclerosis 2013 Ann Neurol 73 3 327-40 10.1002/ana.23863
- Maurer, M.; Comi, G.; Freedman, M. S.; Kappos, L.; Olsson, T. P.; Wolinsky, J. S.; Miller, A. E.; Dive-Pouletty, C.; Bozzi, S.; O'Connor, P. W. Multiple sclerosis relapses are associated with increased fatigue and reduced health-related quality of life - A post hoc analysis of the TEMSO and TOWER studies 2016 Mult Scler Relat Disord 7 33-40 10.1016/j.msard.2016.02.012
- Weinstock-Guttman, B.; Galetta, S. L.; Giovannoni, G.; Havrdova, E.; Hutchinson, M.; Kappos, L.; O'Connor, P. W.; Phillips, J. T.; Polman, C.; Stuart, W. H.; Lynn, F.; Hotermans, C. Additional efficacy endpoints from pivotal natalizumab trials in relapsing-remitting MS 2012 J Neurol 259 5 898-905 10.1007/s00415-011-6275-7
- O'Connor, P. W.; Goodman, A.; Kappos, L.; Lublin, F. D.; Miller, D. H.; Polman, C.; Rudick, R. A.; Aschenbach, W.; Lucas, N. Disease activity return during natalizumab treatment interruption in patients with multiple sclerosis 2011 Neurology 76 22 1858-65 10.1212/WNL.0b013e31821e7c8a
- Cree, B. A.; Stuart, W. H.; Tornatore, C. S.; Jeffery, D. R.; Pace, A. L.; Cha, C. H. Efficacy of natalizumab therapy in patients of African descent with relapsing multiple sclerosis: analysis of AFFIRM and SENTINEL data 2011 Arch Neurol 68 4 464-8 10.1001/archneurol.2011.45
- Gonsette, R. E.; Sindic, C.; D'Hooghe, M. B.; De Deyn, P. P.; Medaer, R.; Michotte, A.; Seeldrayers, P.; Guillaume, D. Boosting endogenous neuroprotection in multiple sclerosis: the ASSociation of Inosine and Interferon beta in relapsing-remitting Multiple Sclerosis (ASIIMS) trial 2010 Mult Scler 16 4 455-62 10.1177/1352458509360547
- Ravnborg, M.; Sorensen, P. S.; Andersson, M.; Celius, E. G.; Jongen, P. J.; Elovaara, I.; Bartholome, E.; Constantinescu, C. S.; Beer, K.; Garde, E.; Sperling, B. Methylprednisolone in combination with interferon beta-1a for relapsing-remitting multiple sclerosis (MECOMBIN study): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group trial 2010 Lancet Neurol 9 7 672-80 10.1016/s1474-4422(10)70132-0
- Radue, E. W.; Stuart, W. H.; Calabresi, P. A.; Confavreux, C.; Galetta, S. L.; Rudick, R. A.; Lublin, F. D.; Weinstock-Guttman, B.; Wynn, D. R.; Fisher, E.; Papadopoulou, A.; Lynn, F.; Panzara, M. A.; Sandrock, A. W. Natalizumab plus interferon beta-1a reduces lesion formation in relapsing multiple sclerosis 2010 J Neurol Sci 292 1-2 28-35 10.1016/j.jns.2010.02.012
- Sorensen, P. S.; Mellgren, S. I.; Svenningsson, A.; Elovaara, I.; Frederiksen, J. L.; Beiske, A. G.; Myhr, K. M.; Sogaard, L. V.; Olsen, I. C.; Sandberg-Wollheim, M. NORdic trial of oral Methylprednisolone as add-on therapy to Interferon beta-1a for treatment of relapsing-remitting Multiple Sclerosis (NORMIMS study): a randomised, placebo-controlled trial 2009 Lancet Neurol 8 6 519-29 10.1016/s1474-4422(09)70085-7
- Markowitz, C. Dirucotide (MBP8298) for the treatment of multiple sclerosis 2008 Therapy 5 5 605-12 10.2217/14750708.5.5.605
- van den Elskamp, I. J.; Lembocke, J.; Dattola, V.; Beckmann, K.; Pohl, C.; Hong, W.; Sandbrink, R.; Wagner, K.; Knol, D. L.; Uitendhaag, B.; Barkhof, F. Persistent T1 hypointensity as an MRI marker for treatment efficacy in multiple sclerosis 2008 Mult Scler 14 6 764-9 10.1177/1352458507087842
- De Stefano, N.; Filippi, M.; Hawkins, C. Short-term combination of glatiramer acetate with i.v. steroid treatment preceding treatment with GA alone assessed by MRI-disease activity in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis 2008 J Neurol Sci 266 1-2 44-50 10.1016/j.jns.2007.08.036
- Rudick, R. A.; Miller, D.; Hass, S.; Hutchinson, M.; Calabresi, P. A.; Confavreux, C.; Galetta, S. L.; Giovannoni, G.; Havrdova, E.; Kappos, L.; Lublin, F. D.; Miller, D. H.; O'Connor, P. W.; Phillips, J. T.; Polman, C. H.; Radue, E. W.; Stuart, W. H.; Wajgt, A.; Weinstock-Guttman, B.; Wynn, D. R.; Lynn, F.; Panzara, M. A. Health-related quality of life in multiple sclerosis: effects of natalizumab 2007 Ann Neurol 62 4 335-46 10.1002/ana.21163
- Rudick, R. A.; Stuart, W. H.; Calabresi, P. A.; Confavreux, C.; Galetta, S. L.; Radue, E. W.; Lublin, F. D.; Weinstock-Guttman, B.; Wynn, D. R.; Lynn, F.; Panzara, M. A.; Sandrock, A. W. Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis 2006 N Engl J Med 354 9 911-23 10.1056/NEJMoa044396
- Wroe, S. J. Effects of dose titration on tolerability and efficacy of interferon beta-1b in people with multiple sclerosis 2005 J Int Med Res 33 3 309-18 10.1177/147323000503300306
- Saida, T.; Tashiro, K.; Itoyama, Y.; Sato, T.; Ohashi, Y.; Zhao, Z. Interferon beta-1b is effective in Japanese RRMS patients: a randomized, multicenter study 2005 Neurology 64 4 621-30 10.1212/01.wnl.0000151856.10387.e2
- Dalton, C. M.; Mischkiel, K. A.; Barker, G. J.; MacManus, D. G.; Pepple, T. I.; Panzara, M.; Yang, M.; Hulme, A.; O'Connor, P.; Miller, D. H. Effect of natalizumab on conversion of gadolinium enhancing lesions to T1 hypointense lesions in relapsing multiple sclerosis 2004 J Neurol 251 4 407-13 10.1007/s00415-004-0332-4
- Kalanie, H.; Gharagozli, K.; Hemmatie, A.; Ghorbanie, M.; Kalanie, A. R. Interferon Beta-1a and intravenous immunoglobulin treatment for multiple sclerosis in Iran 2004 Eur Neurol 52 4 202-6 10.1159/000082036
- Clanet, M.; Kappos, L.; Hartung, H. P.; Hohlfeld, R. Interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis: four-year extension of the European IFNbeta-1a Dose-Comparison Study 2004 Mult Scler 10 2 139-44 10.1191/1352458504ms990oa

O'Connor, P. W.; Goodman, A.; Willmer-Hulme, A. J.; Libonati, M. A.; Metz, L.; Murray, R. S.; Sheremata, W. A.; Vollmer, T. L.; Stone, L. A. Randomized multicenter trial of natalizumab in acute MS relapses: clinical and MRI effects	2004	Neurology	62	11	2038-43	10.1212/01.wnl.0000128136.79044.d6
Outcomes (n = 91)						
Palte, M. J.; Wehr, A.; Tawa, M.; Perkin, K.; Leigh-Pemberton, R.; Hanna, J.; Miller, C.; Penner, N. Improving the Gastrointestinal Tolerability of Fumaric Acid Esters: Early Findings on Gastrointestinal Events with Diroximel Fumarate in Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis from the Phase 3, Open-Label EVOLVE-MS-1 Study	2019	Adv Ther				10.1007/s12325-019-01085-3
Miller, A. E.; Macdonell, R.; Comi, G.; Freedman, M. S.; Kappos, L.; Maurer, M.; Olsson, T. P.; Wolinsky, J. S.; Bozzi, S.; Dive-Pouletty, C.; O'Connor, P. W. Teriflunomide reduces relapses with sequelae and relapses leading to hospitalizations: results from the TOWER study	2014	J Neurol	261	9	1781-8	10.1007/s00415-014-7395-7
Goodin, D. S.; Reder, A. T.; Traboulsee, A. L.; Li, D. K.; Langdon, D.; Cutter, G.; Cook, S.; O'Donnell, T.; Kremenchutzky, M.; Oger, J.; Koelbach, R.; Pohl, C.; Wicklein, E. M. Predictive validity of NEDA in the 16- and 21-year follow-up from the pivotal trial of interferon beta-1b	2019	Mult Scler	25	6	837-47	10.1177/1352458518773511
Wolinsky, J. S.; Narayana, P. A.; Johnson, K. P. United States open-label glatiramer acetate extension trial for relapsing multiple sclerosis: MRI and clinical correlates. Multiple Sclerosis Study Group and the MRI Analysis Center	2001	Mult Scler	7	1	33-41	10.1177/135245850100700107
Eriksson, I.; Cars, T.; Piehl, F.; Malmstrom, R. E.; Wettermark, B.; von Euler, M. Persistence with dimethyl fumarate in relapsing-relapsing multiple sclerosis: a population-based cohort study	2018	Eur J Clin Pharmacol			74	10.1007/s00228-017-2366-4
Akbulak, R. O.; Rosenkranz, S. C.; Schaeffer, B. N.; Pinnschmidt, H. O.; Willems, S.; Heesen, C.; Hoffmann, B. A. Acute and long-term effects of fingolimod on heart rhythm and heart rate variability in patients with multiple sclerosis	2018	Mult Scler Relat Disord	19		44-9	10.1016/j.msard.2017.10.020
Comi, G.; Miller, A. E.; Benamor, M.; Truffinet, P.; Poole, E. M.; Freedman, M. S. Characterizing lymphocyte counts and infection rates with long-term teriflunomide treatment: Pooled analysis of clinical trials	2019	Multiple Sclerosis Journal				10.1177/1352458519851981
Davis, M. D.; Ashtamker, N.; Steinerman, J. R.; Knappertz, V. Time course of glatiramer acetate efficacy in patients with RRMS in the GALA study	2017	Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm	4	2	e327	10.1212/wnl.0000000000000327
Bar-Or, A.; Grove, R. A.; Austin, D. J.; Tolson, J. M.; VanMeter, S. A.; Lewis, E. W.; Derosier, F. J.; Lopez, M. C.; Kavanagh, S. T.; Miller, A. E.; Sorensen, P. S. Subcutaneous ofatumumab in patients with relapsing-relapsing multiple sclerosis: The MIRROR study	2018	Neurology	90	20	e1805-e14	10.1212/wnl.0000000000000516
Baker, D.; Giovannoni, G.; Schmierer, K. Marked neutropenia: Significant but rare in people with multiple sclerosis after alemtuzumab treatment	2017	Mult Scler Relat Disord	18		181-3	10.1016/j.msard.2017.09.028
Vehoff, J.; Haegele-Link, S.; Humm, A.; Kaegi, G.; Mueller, S. K.; Sauter, R.; Tettenborn, B. E.; Hundsberger, T. Heart rate variability decreases after 3 months of sustained treatment with fingolimod	2017	J Neurol	264	11	2313-7	10.1007/s00415-017-8636-3
Ross, C. J.; Towfic, F.; Shankar, J.; Laifenfeld, D.; Thoma, M.; Davis, M.; Weiner, B.; Kusko, R.; Zeskind, B.; Knappertz, V.; Grossman, I.; Hayden, M. R. A pharmacogenetic signature of high response to Copaxone in late-phase clinical-trial cohorts of multiple sclerosis	2017	Genome Med	9	1	50	10.1186/s13073-017-0436-y
Hu, X.; Hang, Y.; Cui, Y.; Zhang, J.; Liu, S.; Seddighzadeh, A.; Deykin, A.; Nestorov, I. Population-Based Pharmacokinetic and Exposure-Efficacy Analyses of Peginterferon Beta-1a in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis	2017	J Clin Pharmacol	57	8	1005-16	10.1002/jcph.883
Barton, J.; Hardy, T. A.; Riminton, S.; Reddel, S. W.; Barnett, Y.; Coles, A.; Barnett, M. H. Tumor necrosis factor- α demyelination following treatment for relapsing multiple sclerosis with alemtuzumab	2017	Neurology			88	10
Kister, I. Disease-modifying therapies can be safely discontinued in an individual with stable relapsing-relapsing MS – YES	2017	Multiple Sclerosis	23	9	1188-90	10.1177/1352458517709957
Giovannoni, G.; Cohen, J. A.; Coles, A. J.; Hartung, H. P.; Havrdova, E.; Selmaj, K. W.; Margolin, D. H.; Lake, S. L.; Kaup, S. M.; Panzara, M. A.; Compston, D. A. Alemtuzumab improves preexisting disability in active relapsing-relapsing MS patients	2016	Neurology	87	19	1985-92	10.1212/wnl.00000000000003319
Simula, S.; Laitinen, T.; Laitinen, T. M.; Tarkkainen, T.; Hartikainen, P.; Hartikainen, J. E. Effect of fingolimod on cardiac autonomic regulation in patients with multiple sclerosis	2016	Mult Scler	22	8	1080-5	10.1177/1352458515604384
De Stefano, N.; Tomic, D.; Radue, E. W.; Sprenger, T.; Meier, D. P.; Haring, D.; Sormani, M. P. Effect of fingolimod on diffuse brain tissue damage in relapsing-relapsing multiple sclerosis patients	2016	Mult Scler Relat Disord	7		98-101	10.1016/j.msard.2016.03.017
Wicks, P.; Rasouliyan, L.; Katic, B.; Nafees, B.; Flood, E.; Sasane, R. The real-world patient experience of fingolimod and dimethyl fumarate for multiple sclerosis	2016	BMC Res Notes	9	1	434	10.1186/s13104-016-2243-8
Bayas, A.; Ouallet, J. C.; Kallmann, B.; Hupperts, R.; Fulda, U.; Marhardt, K. Adherence to, and effectiveness of, subcutaneous interferon beta-1a administered by RebiSmart(R) in patients with relapsing multiple sclerosis: results of the 1-year, observational SMART study	2015	Expert Opin Drug Deliv	12	8	1239-50	10.1517/17425247.2015.1057567
Hilz, M. J.; Intravooth, T.; Moeller, S.; Wang, R.; Lee, D. H.; Koehn, J.; Linker, R. A. Central Autonomic Dysfunction Delays Recovery of Fingolimod Induced Heart Rate Slowing	2015	PLoS One			10	10.1371/journal.pone.0132139
Zivadinov, R.; Dwyer, M.; Barkay, H.; Steinerman, J. R.; Knappertz, V.; Khan, O. Effect of glatiramer acetate three-times weekly on the evolution of new, active multiple sclerosis lesions into T1-hypointense "black holes": a post hoc magnetic resonance imaging analysis	2015	J Neurol	262	3	648-53	10.1007/s00415-014-7616-0

- Meng, X.; Chin, P. S.; Hashmonay, R.; Zahur Islam, M.; Cutter, G. Effect of switching from intramuscular interferon beta-1a to oral fingolimod on time to relapse in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis enrolled in a 1-year extension of TRANSFORMS 2015 *Contemp Clin Trials* 41 69-74 10.1016/j.cct.2014.12.011
- Simula, S.; Laitinen, T.; Laitinen, T. M.; Tarkiainen, T.; Hartikainen, J. E.; Hartikainen, P. Effects of Three Months Fingolimod Therapy on Heart Rate 2015 *J Neuroimmune Pharmacol* 10 4 651-4 10.1007/s11481-015-9619-8
- Tsourd, E.; Gruber, M.; Rauner, M.; Blankenburg, J.; Ziemssen, T.; Hofbauer, L. C. Graves' disease after treatment with alemtuzumab for multiple sclerosis 2015 *Hormones (Athens)* 14 1 148-53 10.14310/horm.2002.1501
- Newsome, S. D.; Guo, S.; Altincatal, A.; Proskorovsky, I.; Kinter, E.; Phillips, G.; You, X.; Sabatella, G. Impact of peginterferon beta-1a and disease factors on quality of life in multiple sclerosis 2015 *Mult Scler Relat Disord* 4 4 350-7 10.1016/j.msard.2015.06.004
- Berger, B.; Baumgartner, A.; Rauer, S.; Mader, I.; Luetzen, N.; Farenkopf, U.; Stich, O. Severe disease reactivation in four patients with relapsing-remitting multiple sclerosis after fingolimod cessation 2015 *J Neuroimmunol* 282 118-22 10.1016/j.jneuroim.2015.03.022
- Zivadnov, R.; Dwyer, M. G.; Ramasamy, D. P.; Davis, M. D.; Steinerman, J. R.; Khan, O. The Effect of Three Times a Week Glatiramer Acetate on Cerebral T1 Hypointense Lesions in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis 2015 *J Neuroimaging* 25 6 989-95 10.1111/jon.12293
- Kappos, L.; Giovannoni, G.; Gold, R.; Phillips, J. T.; Arnold, D. L.; Hotermans, C.; Zhang, A.; Vigiuetta, V.; Fox, R. J. Time course of clinical and neuroradiological effects of delayed-release dimethyl fumarate in multiple sclerosis 2015 *Eur J Neurol* 22 4 664-71 10.1111/ene.12624
- Daniels, G. H.; Vlado, A.; Brinar, V.; Zavalishin, I.; Valente, W.; Oyuela, P.; Palmer, J.; Margolin, D. H.; Hollenstein, J. Alemtuzumab-related thyroid dysfunction in a phase 2 trial of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis 2014 *J Clin Endocrinol Metab* 99 1 80-9 10.1210/jc.2013-2201
- Kingwell, E.; Evans, C.; Zhu, F.; Oger, J.; Hashimoto, S.; Tremlett, H. Assessment of cancer risk with beta-interferon treatment for multiple sclerosis 2014 *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 85 10 1096-102 10.1136/jnnp-2013-307238
- Khatri, B. O.; Pelletier, J.; Kappos, L.; Hartung, H. P.; Comi, G.; Barkhof, F.; Von Rosenstiel, P.; Meng, X.; Grinspan, A.; Hashmonay, R.; Cohen, R. A. Effect of prior treatment status and reasons for discontinuation on the efficacy and safety of fingolimod vs. interferon β -1a intramuscular: Subgroup analyses of the Trial Assessing Injectable Interferon vs. Fingolimod Oral in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (TRANSFORMS) 2014 *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 3 3 355-63 10.1016/j.msard.2013.11.006
- Kita, M.; Fox, R. J.; Phillips, J. T.; Hutchinson, M.; Havrdova, E.; Sarda, S. P.; Agarwal, S.; Kong, J.; Zhang, A.; Vigiuetta, V.; Sheikh, S. I.; Seidman, E.; Dawson, K. T. Effects of BG-12 (dimethyl fumarate) on health-related quality of life in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: findings from the CONFIRM study 2014 *Mult Scler* 20 2 253-7 10.1177/1352458513507818
- Kita, M.; Fox, R. J.; Gold, R.; Giovannoni, G.; Phillips, J. T.; Sarda, S. P.; Kong, J.; Vigiuetta, V.; Sheikh, S. I.; Okwukenye, M.; Kappos, L. Effects of delayed-release dimethyl fumarate (DMF) on health-related quality of life in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: an integrated analysis of the phase 3 DEFINE and CONFIRM studies 2014 *Clin Ther* 36 12 1958-71 10.1016/j.clinthera.2014.08.013
- Hughes, B.; Cascione, M.; Freedman, M. S.; Agius, M.; Kantor, D.; Gudesblatt, M.; Goldstick, L. P.; Agashivala, N.; Schofield, L.; McCague, K.; Hashmonay, R.; Barbato, L. First-dose effects of fingolimod after switching from injectable therapies in the randomized, open-label, multicenter, Evaluate Patient Outcomes (EPOC) study in relapsing multiple sclerosis 2014 *Mult Scler Relat Disord* 3 5 620-8 10.1016/j.msard.2014.06.006
- Rio, J.; Rovira, A.; Tintore, M.; Sastre-Garriga, J.; Castillo, J.; Auger, C.; Nos, C.; Comabella, M.; Tur, C.; Vidal, A.; Montalban, X. Evaluating the response to glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) patients 2014 *Mult Scler* 20 12 1602-8 10.1177/1352458514527863
- Lublin FD1, Cutter G2, Giovannoni G3, Pace A4, Campbell NR5, Belachew S6 Natalizumab reduces relapse clinical severity and improves relapse recovery in MS 2014 *Mult Scler Relat Disord* 3 6 705-11 doi: 10.1016/j.msard.2014.08.005
- Kappos, L.; Gold, R.; Arnold, D. L.; Bar-Or, A.; Giovannoni, G.; Selmaj, K.; Sarda, S. P.; Agarwal, S.; Zhang, A.; Sheikh, S. I.; Seidman, E.; Dawson, K. T. Quality of life outcomes with BG-12 (dimethyl fumarate) in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: the DEFINE study 2014 *Mult Scler* 20 2 243-52 10.1177/1352458513507817
- Barkhof, F.; de Jong, R.; Sfikas, N.; de Vera, A.; Francis, G.; Cohen, J. The influence of patient demographics, disease characteristics and treatment on brain volume loss in Trial Assessing Injectable Interferon vs FTY720 Oral in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (TRANSFORMS), a phase 3 study of fingolimod in multiple sclerosis 2014 *Mult Scler* 20 13 1704-13 10.1177/1352458514532317
- Frisullo, G.; Calabrese, M.; Tortorella, C.; Paolicelli, D.; Ragonese, P.; Annovazzi, P.; Radaelli, M.; Malucchi, S.; Gallo, A.; Tomassini, V.; Nociti, V.; D'Onghia, M.; Lo Re, V.; Rodegher, M.; Solaro, C.; Gasperini, C. Thyroid autoimmunity and dysfunction in multiple sclerosis patients during long-term treatment with interferon beta or glatiramer acetate: an Italian multicenter study 2014 *Mult Scler* 20 9 1265-8 10.1177/1352458514521311
- Comi, G.; Cook, S. D.; Giovannoni, G.; Rammohan, K.; Rieckmann, P.; Sorensen, P. S.; Vermersch, P.; Hamlett, A. C.; Vigiuetta, V.; Greenberg, S. J. MRI outcomes with cladribine tablets for multiple sclerosis in the CLARITY study 2013 *J Neurol* 260 4 1136-46 10.1007/s00415-012-6775-0
- Jokubaitis, V. G.; Spelman, T.; Lechner-Scott, J.; Barnett, M.; Shaw, C.; Vucic, S.; Liew, D.; Butzkueven, H.; Slee, M. The Australian Multiple Sclerosis (MS) immunotherapy study: a prospective, multicentre study of drug utilisation using the MSBase platform 2013 *PLoS One* 8 3 e59694 10.1371/journal.pone.0059694
- Lacy, M.; Hauser, M.; Pliskin, N.; Assuras, S.; Valentine, M. O.; Reder, A. The effects of long-term interferon-beta-1b treatment on cognitive functioning in multiple sclerosis: a 16-year longitudinal study 2013 *Mult Scler* 19 13 1765-72 10.1177/1352458513485981
- Lugaresi, A.; Florio, C.; Brescia-Morra, V.; Cottone, S.; Bellantonio, P.; Clerico, M.; Centonze, D.; Uccelli, A.; di Iorio, M.; De Luca, G.; Marcellusi, A.; Paolillo, A. Patient adherence to and tolerability of self-administered interferon beta-1a using

an electronic autoinjection device: a multicentre, open-label, phase IV study	2012	BMC Neurol	12
7	10.1186/1471-2377-12-7		
Singer, B.; Wray, S.; Miller, T.; Cascione, M.; Gupta, A.; Pardo, G.; Watsky, E.; Hayward, B.; Mercer, B.; Dangond, F.			
Patient-rated ease of use and functional reliability of an electronic autoinjector for self-injection of subcutaneous			
interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis	2012	Mult Scler Relat Disord	1 2 87-94
10.1016/j.msard.2011.11.002			
Sorensen, P. S.; Lisby, S.; Grove, R.; Derosier, F.; Shackelford, S.; Havrdova, E.; Drulovic, J.; Filippi, M.			
Safety and efficacy of ofatumumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase 2 study	2014	Neurology	82 7 573-81 10.1212/wnl.0000000000000125
Cuker, A.; Coles, A. J.; Sullivan, H.; Fox, E.; Goldberg, M.; Oyuela, P.; Purvis, A.; Beardsley, D. S.; Margolin, D. H.			
A distinctive form of immune thrombocytopenia in a phase 2 study of alemtuzumab for the treatment of			
relapsing-remitting multiple sclerosis	2011	Blood	118 24 6299-305 10.1182/blood-2011-08-371138
Miller, D. M.; Weinstock-Guttman, B.; Bourdette, D.; You, X.; Foulds, P.; Rudick, R. A.			
Change in quality of life in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis over 2 years in relation to other clinical parameters: results from a trial			
of intramuscular interferon (beta)-1a	2011	Mult Scler	17 6 734-42
10.1177/1352458510397221			
Filippi, M.; Rocca, M. A.; Camesasca, F.; Cook, S.; O'Connor, P.; Arnason, B. G.; Kappos, L.; Goodin, D.; Jeffery, D.;			
Hartung, H. P.; Comi, G.; Wolinsky, J. S.; Bogumil, T.; Pohl, C.; Beckmann, K.; Sandbrink, R.; Croze, E.; Brown, C.;			
Desimone, T. M.; Arnold, D. L.; Cutter, G.; Knappertz, V.			
Interferon beta-1b and glatiramer acetate effects on			
permanent black hole evolution	2011	Neurology	76 14 1222-8
10.1212/WNL.0b013e3182143577			
Cook, S.; Vermersch, P.; Comi, G.; Giovannoni, G.; Rammohan, K.; Rieckmann, P.; Sorensen, P. S.; Hamlett, A.; Miret, M.;			
Weiner, J.; Viglietta, V.; Musch, B.; Greenberg, S. J.			
Safety and tolerability of cladribine tablets in multiple			
sclerosis: the CLARITY (CLAdRiBine Tablets treating multiple sclerosis orally) study	2011	Mult Scler	17 5 578-93 10.1177/1352458510391344
Camu, W.; Hadjout, K.; Latour, S.; Pohlau, D.; Masri, S.			
Patient satisfaction following transition from the original to			
the new formulation of subcutaneous interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis: a randomized, two-arm, open-			
label, Phase IIb study	2010	Patient Prefer Adherence	4 127-33
De Stefano, N.; Curtin, F.; Stubinski, B.; Blevins, G.; Drulovic, J.; Issard, D.; Shotekov, P.; Gasperini, C.			
Rapid			
benefits of a new formulation of subcutaneous interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis	2010	Mult Scler	16 7 888-92 10.1177/1352458510362442
Veugelers, P. J.; Fisk, J. D.; Brown, M. G.; Stadnyk, K.; Sketris, I. S.; Murray, T. J.; Bhan, V.			
Disease			
progression among multiple sclerosis patients before and during a disease-modifying drug program: a longitudinal			
population-based evaluation	2009	Mult Scler	15 11 1286-94 10.1177/1352458509350307
Durelli, L.; Barbero, P.; Bergui, M.; Versino, E.; Bassano, M. A.; Verdun, E.; Rivoiro, C.; Ferrero, C.; Picco, E.; Ripellino, P.;			
Giuliani, G.; Montanari, E.; Clerico, M.			
MRI activity and neutralising antibody as predictors of response to			
interferon beta treatment in multiple sclerosis	2008	J Neurol Neurosurg Psychiatry	79 6 646-51 10.1136/jnnp.2007.130229
Traboulsee, A.; Al-Sabbagh, A.; Bennett, R.; Chang, P.; Li, D. K.			
Reduction in magnetic resonance imaging T2			
burden of disease in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: analysis of 48-week data from the EVIDENCE			
(Evidence of Interferon Dose-response: European North American Comparative Efficacy) study	2008	BMC Neurol	8 11 10.1186/1471-2377-8-11
Zhao, Y.; Traboulsee, A.; Petkau, A. J.; Li, D.			
Regression of new gadolinium enhancing lesion activity in relapsing-			
remitting multiple sclerosis	2008	Neurology	70 13 Pt 2 1092-7
10.1212/01.wnl.0000285426.73143.f7			
Lugaresi, A.; Durastanti, V.; Gasperini, C.; Lai, M.; Pozzilli, C.; Orefice, G.; Sotgiu, S.; Pucci, E.; Ardito, B.; Millefiorini, E.			
Safety and tolerability in relapsing-remitting multiple sclerosis patients treated with high-dose subcutaneous			
interferon-beta by Rebiject autoinjection over a 1-year period: the CoSa study	2008	Clin Neuropharmacol	31 3 167-72 10.1097/wnf.0b013e3181571a8e
Guerrero, A. L.; Martin-Polo, J.; Laherran, E.; Gutierrez, F.; Iglesias, F.; Tejero, M. A.; Rodriguez-Gallego, M.; Alcazar, C.			
Variation of serum uric acid levels in multiple sclerosis during relapses and immunomodulatory treatment	2008	Eur J Neurol	15 4 394-7 10.1111/j.1468-1331.2008.02087.x
Soon, D.; Altmann, D. R.; Fernando, K. T.; Giovannoni, G.; Barkhof, F.; Polman, C. H.; O'Connor, P.; Gray, B.; Panzara, M.;			
Miller, D. H.			
A study of subtle blood brain barrier disruption in a placebo-controlled trial of natalizumab in relapsing			
remitting multiple sclerosis	2007	J Neurol	254 3 306-14 10.1007/s00415-006-0356-z
Then Bergh, F.; Kumpfel, T.; Yassouridis, A.; Lechner, C.; Holsboer, F.; Trenkwalder, C.			
Acute and chronic			
neuroendocrine effects of interferon-beta 1a in multiple sclerosis	2007	Clin Endocrinol (Oxf)	66 2 295-303 10.1111/j.1365-2265.2006.02725.x
Brown, M. G.; Kirby, S.; Skedgel, C.; Fisk, J. D.; Murray, T. J.; Bhan, V.; Sketris, I. S.			
How effective are disease-			
modifying drugs in delaying progression in relapsing-onset MS?	2007	Neurology	69 15 1498-507 10.1212/01.wnl.0000271884.11129.f3
Popova, E. V.; Boiko, A. N.; Boiko, O. V.; for the study, group; Alifirova, V. M.; Anishenko, L. I.; Belova, A. N.; Greshnova, I. V.;			
Dorogov, N. V.; Korotkevich, N. A.; Laskov, V. B.; Magzhanov, R. V.; Malkova, N. A.; Maslova, N. N.; Parshina, E. V.;			
Patrusheva, O. P.; Sivertseva, S. A.; Spirin, N. N.; Stolyarov, I. D.; Streknev, A. G.; Trushnikova, T. N.; Tsukurova, L. A.;			
Fedyanin, A. S.; Khabirov, F. A.; Chefranova, Z. Y.; Chichanovskaya, L. V.; Sherman, M. A.; Shmidt, T. E.			
Results of			
a Randomized Open Multicenter Comparative Study of the Tolerability and Safety of Gilenya (fingolimod) in Patients with			
Relapsing Multiple Sclerosis (the GIMN study)	2017	Neuroscience and Behavioral Physiology	47 1 102-6 10.1007/s11055-016-0370-2
Barbero, P.; Bergui, M.; Versino, E.; Ricci, A.; Zhong, J. J.; Ferrero, B.; Clerico, M.; Pipieri, A.; Verdun, E.; Giordano, L.;			
Durelli, L.			
Every-other-day interferon beta-1b versus once-weekly interferon beta-1a for multiple sclerosis (INCOMIN Trial)			
II: analysis of MRI responses to treatment and correlation with Nab	2006	Mult Scler	12 1 72-6 10.1191/135248506ms1247oa
Tilbery, C. P.; Mendes, M. F.; Oliveira, B. E.; Thomaz, R. B.; Kelian, G. R.			
Immunomodulatory treatment in multiple			
sclerosis: experience at a Brazilian center with 390 patients	2006	Arq Neuropsiquiatr	64 1 51-4
/S0004-282x2006000100011			

- Mikol, D.; Lopez-Bresnahan, M.; Taraskiewicz, S.; Chang, P.; Rangnow, J. A randomized, multicentre, open-label, parallel-group trial of the tolerability of interferon beta-1a (Rebif) administered by autoinjection or manual injection in relapsing-remitting multiple sclerosis 2005 Mult Scler 11 5 585-91
10.1191/1352458505ms1197oa
- Panitch, H.; Goodin, D.; Francis, G.; Chang, P.; Coyle, P.; O'Connor, P.; Li, D.; Weinshenker, B. Benefits of high-dose, high-frequency interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis are sustained to 16 months: final comparative results of the EVIDENCE trial 2005 J Neurol Sci 239 1 67-74
10.1016/j.jns.2005.08.003
- Sandberg-Wollheim, M.; Bever, C.; Carter, J.; Farkkila, M.; Hurwitz, B.; Lapierre, Y.; Chang, P.; Francis, G. S. Comparative tolerance of IFN beta-1a regimens in patients with relapsing multiple sclerosis. The EVIDENCE study 2005 J Neurol 252 1 8-13 10.1007/s00415-005-0589-2
- Rio, J.; Porcel, J.; Tellez, N.; Sanchez-Betancourt, A.; Tintore, M.; Arevalo, M. J.; Nos, C.; Montalban, X. Factors related with treatment adherence to interferon beta and glatiramer acetate therapy in multiple sclerosis 2005 Mult Scler 11 3 306-9 10.1191/1352458505ms1173oa
- Sormani, M. P.; Bruzzi, P.; Comi, G.; Filippi, M. The distribution of the magnetic resonance imaging response to glatiramer acetate in multiple sclerosis 2005 Mult Scler 11 4 447-9
10.1191/1352458505ms1178oa
- Edgar, C. M.; Brunet, D. G.; Fenton, P.; McBride, E. V.; Green, P. Lipoatrophy in patients with multiple sclerosis on glatiramer acetate 2004 Can J Neurol Sci 31 1 58-63
- Miller, D. M.; Rudick, R. A.; Baier, M.; Cutter, G.; Dougherty, D. S.; Weinstock-Guttman, B.; Mass, M. K.; Fisher, E.; Simonian, N. Factors that predict health-related quality of life in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis 2003 Mult Scler 9 1 1-5 10.1191/1352458503ms888oa
- Johnson, K. P.; Brooks, B. R.; Ford, C. C.; Goodman, A. D.; Lisak, R. P.; Myers, L. W.; Pruitt, A. A.; Rizzo, M. A.; Rose, J. W.; Weiner, L. P.; Wolinsky, J. S. Glatiramer acetate (Copaxone): comparison of continuous versus delayed therapy in a six-year organized multiple sclerosis trial 2003 Mult Scler 9 6 585-91
10.1191/1352458503ms961oa
- Kreisler, A.; de Seze, J.; Stojkovic, T.; Delisse, B.; Combelles, M.; Verier, A.; Hautecoeur, P.; Vermersch, P. Multiple sclerosis, interferon beta and clinical thyroid dysfunction 2003 Acta Neurol Scand 107 2 154-7
- Verdun, E.; Isoardo, G.; Oggero, A.; Ferrero, B.; Ghezzi, A.; Montanari, E.; Zaffaroni, M.; Durelli, L. Autoantibodies in multiple sclerosis patients before and during IFN-beta 1b treatment: are they correlated with the occurrence of autoimmune diseases? 2002 J Interferon Cytokine Res 22 2 245-55
10.1089/107999002753536220
- Feinstein, A.; O'Connor, P.; Feinstein, K. Multiple sclerosis, interferon beta-1b and depression A prospective investigation 2002 J Neurol 249 7 815-20 10.1007/s00415-002-0725-0
- Liu, C.; Blumhardt, L. D. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of subcutaneous interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: a categorical disability trend analysis 2002 Mult Scler 8 1 10-4 10.1191/1352458502ms770oa
- Rudick, R. A.; Cutter, G.; Baier, M.; Fisher, E.; Dougherty, D.; Weinstock-Guttman, B.; Mass, M. K.; Miller, D.; Simonian, N. A. Use of the Multiple Sclerosis Functional Composite to predict disability in relapsing MS 2001 Neurology 56 10 1324-30
- Monzani, F.; Caraccio, N.; Casolaro, A.; Lombardo, F.; Moscato, G.; Murri, L.; Ferrannini, E.; Meucci, G. Long-term interferon beta-1b therapy for MS: is routine thyroid assessment always useful? 2000 Neurology 55 4 549-52
- Kita, M.; Goodkin, D. E.; Bacchetti, P.; Waubant, E.; Nelson, S. J.; Majumdar, S. Magnetization transfer ratio in new MS lesions before and during therapy with IFNbeta-1a 2000 Neurology 54 9 1741-5
- Fisher, E.; Rudick, R. A.; Cutter, G.; Baier, M.; Miller, D.; Weinstock-Guttman, B.; Mass, M. K.; Dougherty, D. S.; Simonian, N. A. Relationship between brain atrophy and disability: an 8-year follow-up study of multiple sclerosis patients 2000 Mult Scler 6 6 373-7 10.1177/135245850000600602
- Koch-Henriksen, N.; Sorensen, P. S. The Danish National Project of interferon-beta treatment in relapsing-remitting multiple sclerosis. The Danish Multiple Sclerosis Group 2000 Mult Scler 6 3 172-5
10.1177/135245850000600306
- Simon, J. H.; Jacobs, L. D.; Campion, M. K.; Rudick, R. A.; Cookfair, D. L.; Herndon, R. M.; Richert, J. R.; Salazar, A. M.; Fischer, J. S.; Goodkin, D. E.; Simonian, N.; Lajunie, M.; Miller, D. E.; Wende, K.; Martens-Davidson, A.; Kinkel, R. P.; Munschauer, F. E., 3rd; Brownschidle, C. M. A longitudinal study of brain atrophy in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG) 1999 Neurology 53 1 139-48
- Durelli, L.; Ferrero, B.; Oggero, A.; Verdun, E.; Bongioanni, M. R.; Gentile, E.; Isoardo, G. L.; Ricci, A.; Rota, E.; Bergamasco, B.; Durazzo, M.; Saracco, G.; Biava, M. A.; Brossa, P. C.; Giorda, L.; Pagni, R.; Aimò, G. Autoimmune events during interferon beta-1b treatment for multiple sclerosis 1999 J Neurol Sci 162 1 74-83
- Mohr, D. C.; Likosky, W.; Dwyer, P.; Van Der Wende, J.; Boudewyn, A. C.; Goodkin, D. E. Course of depression during the initiation of interferon beta-1a treatment for multiple sclerosis 1999 Arch Neurol 56 10 1263-5
- Monzani, F.; Caraccio, N.; Meucci, G.; Lombardo, F.; Moscato, G.; Casolaro, A.; Ferdeghini, M.; Murri, L.; Ferrannini, E. Effect of 1-year treatment with interferon-beta1b on thyroid function and autoimmunity in patients with multiple sclerosis 1999 Eur J Endocrinol 141 4 325-31
- Borras, C.; Rio, J.; Porcel, J.; Barrios, M.; Tintore, M.; Montalban, X. Emotional state of patients with relapsing-remitting MS treated with interferon beta-1b 1999 Neurology 52 8 1636-9
10.1212/WNL.52.8.1636
- Owens Evidence of interferon beta-1a dose response in relapsing-remitting MS: the OWIMS Study. The Once Weekly Interferon for MS Study Group 1999 Neurology 53 4 679-86
- Li, D. K.; Paty, D. W. Magnetic resonance imaging results of the PRISMS trial: a randomized, double-blind, placebo-controlled study of interferon-beta1a in relapsing-remitting multiple sclerosis. Prevention of Relapses and

Disability by Interferon-beta1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis	1999	Ann Neurol	46	2
197-206				
Wolinsky, J. S.; Narayana, P. A.; Nelson, F.; Datta, S.; O'Connor, P.; Confavreux, C.; Comi, G.; Kappos, L.; Olsson, T. P.; Truffinet, P.; Wang, L.; Miller, A.; Freedman, M. S. Magnetic resonance imaging outcomes from a phase III trial of teriflunomide	2013	Mult Scler	19	10
1310-9	10.1177/1352458513475723			
Rudick, R. A.; Goodkin, D. E.; Jacobs, L. D.; Cookfair, D. L.; Herndon, R. M.; Richert, J. R.; Salazar, A. M.; Fischer, J. S.; Granger, C. V.; Simon, J. H.; Alam, J. J.; Simonian, N. A.; Campion, M. K.; Bartoszak, D. M.; Bourdette, D. N.; Braiman, J.; Brownschidle, C. M.; Coats, M. E.; Cohan, S. L.; Dougherty, D. S.; Kinkel, R. P.; Mass, M. K.; Munschauer, F. E.; Priore, R. L.; Whitham, R. H.; et al., Impact of interferon beta-1a on neurologic disability in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG)	1997	Neurology	49	
2	358-63			
Paty, D. W.; Li, D. K. 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	1993	Neurology	43	4
662-7				
Type of study (n = 322)				
Perumal, J.; Fox, R. J.; Balabanov, R.; Balcer, L. J.; Galetta, S.; Makh, S.; Santra, S.; Hotermans, C.; Lee, L. Outcomes of natalizumab treatment within 3 years of relapsing-remitting multiple sclerosis diagnosis: a prespecified 2-year interim analysis of STRIVE	2019	BMC Neurol	19	1
116	10.1186/s12883-019-1337-z			
Cohen, J. A.; Tenenbaum, N.; Bhatt, A.; Zhang, Y.; Kappos, L. Extended treatment with fingolimod for relapsing multiple sclerosis: the 14-year LONGTERMS study results	2019	Ther Adv Neurol Disord	12	
1756286419878324	10.1177/1756286419878324			
Bastianello, S.; Giugni, E.; Amato, M. P.; Tola, M. R.; Trojano, M.; Galletti, S.; Luccichenti, G.; Quarantelli, M.; Picconi, O.; Patti, F. Changes in magnetic resonance imaging disease measures over 3 years in mildly disabled patients with relapsing-remitting multiple sclerosis receiving interferon beta-1a in the COGNITIVE Impairment in Multiple Sclerosis (COGIMUS) study	2011	BMC Neurol	11	125
10.1186/1471-2377-11-125				
Pakdaman, H.; Abbasi, M.; Gharagozli, K.; Ashrafi, F.; Delavar Kasmaei, H.; Amini Harandi, A. A randomized double-blind trial of comparative efficacy and safety of Avonex and CinnoVex for treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis	2018	Neurol Sci	39	12
2107-13	10.1007/s10072-018-3550-8			
Comi, G.; Freedman, M. S.; Kappos, L.; Olsson, T. P.; Miller, A. E.; Wolinsky, J. S.; O'Connor, P. W.; Benamor, M.; Dukovic, D.; Truffinet, P.; Leist, T. P. Pooled safety and tolerability data from four placebo-controlled teriflunomide studies and extensions	2016	Mult Scler Relat Disord	5	97-104
10.1016/j.msard.2015.11.006				
Chataway, J.; Martin, K.; Barrell, K.; Sharrack, B.; Stolt, P.; Wraith, D. C. Effects of ATX-MS-1467 immunotherapy over 16 weeks in relapsing multiple sclerosis	2018	Neurology	90	11
e955-e62	10.1212/wnl.00000000000005118			
Wang, L.; Qi, C. H.; Zhong, R.; Yuan, C.; Zhong, Q. Y. Efficacy of alemtuzumab and natalizumab in the treatment of different stages of multiple sclerosis patients	2018	Medicine (Baltimore)	97	8
10.1097/md.00000000000009908				
Esposito, F.; Ferre, L.; Clarelli, F.; Rocca, M. A.; Sferruzza, G.; Storelli, L.; Radaelli, M.; Sangalli, F.; Moiola, L.; Colombo, B.; Martinelli Boneschi, F.; Comi, G.; Filippi, M.; Martinelli, V. Effectiveness and baseline factors associated to fingolimod response in a real-world study on multiple sclerosis patients	2018	J Neurol	265	4
896-905	10.1007/s00415-018-8791-1			
Signoriello, E.; Landi, D.; Monteleone, F.; Sacca, F.; Nicoletti, C. G.; Buttari, F.; Sica, F.; Marfia, G. A.; Di Iorio, G.; Lus, G.; Centonze, D. Fingolimod reduces the clinical expression of active demyelinating lesions in MS	2018	Mult Scler Relat Disord	20	215-9
10.1016/j.msard.2018.02.002				
Zecca, C.; Roth, S.; Findling, O.; Perriard, G.; Bachmann, V.; Pless, M. L.; Baumann, A.; Kamm, C. P.; Lalive, P. H.; Czaplinski, A. Real-life long-term effectiveness of fingolimod in Swiss patients with relapsing-remitting multiple sclerosis	2018	Eur J Neurol		10.1111/ene.13594
Gurevich, M.; Waknin, R.; Stone, E.; Achiron, A. Fingolimod-improved axonal and myelin integrity of white matter tracts associated with multiple sclerosis-related functional impairments	2018	CNS Neurosci Ther		10.1111/cns.12796
Sternberg, Z.; Kolb, C.; Chadha, K.; Nir, A.; Nir, R.; George, R.; Johnson, J.; Yu, J.; Hojnacki, D. Fingolimod anti-inflammatory and neuroprotective effects modulation of RAGE axis in multiple sclerosis patients	2018	Neuropharmacology	130	71-6
10.1016/j.neuropharm.2017.11.047				
Fragoso, Y. D.; Spelman, T.; Boz, C.; Alroughani, R.; Lugaresi, A.; Vucic, S.; Butzkueven, H.; Terzi, M.; Havrdova, E.; Horakova, D.; Granella, F.; Olascoaga, J.; Sanchez-Menoyo, J. L.; Pucci, E.; Barnett, M.; Brooks, J. B. B.; Haartsen, J. Lymphocyte count in peripheral blood is not associated with the level of clinical response to treatment with fingolimod	2018	Mult Scler Relat Disord	19	105-8
10.1016/j.msard.2017.11.018				
Guger, M.; Enzinger, C.; Leutmezer, F.; Kraus, J.; Kalcher, S.; Kvas, E.; Berger, T. Real-life clinical use of natalizumab and fingolimod in Austria	2018	Acta Neurol Scand	137	2
181-7	10.1111/ane.12864			
Vargas, D. L.; Tyor, W. R. Update on disease-modifying therapies for multiple sclerosis	2017	J Investig Med	65	5
883-91	10.1136/jim-2016-000339			
Cohen, J. A.; Comi, G.; Arnold, D. L.; Bar-Or, A.; Selmaj, K. W.; Steinman, L.; Havrdova, E. K.; Cree, B. A.; Montalban, X.; Hartung, H. P.; Huang, V.; Frohna, P.; Skolnick, B. E.; Kappos, L. Efficacy and safety of ozanimod in multiple				

sclerosis: Dose-blinded extension of a randomized phase II study	2019	Mult Scler	25	9
1255-62 10.1177/1352458518789884				
Devonshire, V.; Lapierre, Y.; Macdonell, R.; Ramo-Tello, C.; Patti, F.; Fontoura, P.; Suchet, L.; Hyde, R.; Balla, I.; Frohman, E. M.; Kieseier, B. C. The Global Adherence Project (GAP): a multicenter observational study on adherence to disease-modifying therapies in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis	2011	Eur J Neurol	18	1
69-77 10.1111/j.1468-1331.2010.03110.x				
Yousuf, F.; Dupuy, S. L.; Tauhid, S.; Chu, R.; Kim, G.; Tummala, S.; Khalid, F.; Weiner, H. L.; Chitnis, T.; Healy, B. C.; Bakshi, R. A two-year study using cerebral gray matter volume to assess the response to fingolimod therapy in multiple sclerosis	2017	J Neurol Sci	383	221-9
10.1016/j.jns.2017.10.019				
Saida, T.; Yokoyama, K.; Sato, R.; Makioka, H.; Iizuka, Y.; Hase, M.; Ling, Y.; Torii, S. Safety and Effectiveness of Natalizumab: First Report of Interim Results of Post-Marketing Surveillance in Japan	2017	Neurol Ther	6	2
197-211 10.1007/s40120-017-0084-6				
Planche, V.; Moisset, X.; Morello, R.; Dumont, E.; Gibelin, M.; Charre-Morin, J.; Saubusse, A.; Mondou, A.; Reuter, F.; Defer, G.; Pelletier, J.; Brochet, B.; Clavelou, P. Improvement of quality of life and its relationship with neuropsychiatric outcomes in patients with multiple sclerosis starting treatment with natalizumab: A 3-year follow-up multicentric study	2017	J Neurol Sci	382	148-54
10.1016/j.jns.2017.10.008				
Manni, A.; Drenzo, V.; Iaffaldano, A.; Di Lecce, V.; Tortorella, C.; Zoccolella, S.; Iaffaldano, P.; Trojano, M.; Paolicelli, D. Gender differences in safety issues during Fingolimod therapy: Evidence from a real-life Relapsing Multiple Sclerosis cohort	2017	Brain Behav	7	10
e00804 10.1002/brb3.804				
Coyle, P. K.; Khatri, B.; Edwards, K. R.; Meca-Lallana, J. E.; Cavalier, S.; Rufi, P.; Benamor, M.; Brette, S.; Robinson, M.; Gold, R. Patient-reported outcomes in relapsing forms of MS: Real-world, global treatment experience with teriflunomide from the Teri-PRO study	2017	Mult Scler Relat Disord	17	107-15
10.1016/j.msard.2017.07.006				
Rojas, J. I.; Patrucco, L.; Miguez, J.; Cristiano, E. Real-World Safety and Patient Profile of Fingolimod in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: A Prospective Analysis in Buenos Aires, Argentina	2017	Clin Neuropharmacol	40	6
251-4 10.1097/wnf.0000000000000240				
Ernst, F. R.; Barr, P.; Elmor, R.; Wong, S. L. Relapse outcomes, safety, and treatment patterns in patients diagnosed with relapsing-remitting multiple sclerosis and initiated on subcutaneous interferon beta-1a or dimethyl fumarate: a real-world study	2017	Curr Med Res Opin	33	12
2099-106 10.1080/03007995.2017.1380616				
Giacoppo, S.; Ruscica, M.; Grimaldi, L. M.; Bramanti, P.; Mazzon, E. The Italian Pharmacovigilance Program: An Observational Study of Adverse Effects of Natalizumab in Multiple Sclerosis Therapy	2017	Med Sci Monit	23	4230-40
Ziemssen, T.; Tumani, H.; Sehr, T.; Thomas, K.; Paul, F.; Richter, N.; Samara, E.; Spiegelstein, O.; Sorani, E.; Bar-Ilan, O.; Mimrod, D.; Hayardeny, L. Safety and in vivo immune assessment of escalating doses of oral laquinimod in patients with RRMS	2017	J Neuroinflammation	14	1
172 10.1186/s12974-017-0945-z				
Calabrese, M.; Pitteri, M.; Farina, G.; Bajrami, A.; Castellaro, M.; Magliozzi, R.; Monaco, S. Dimethyl fumarate: a possible exit strategy from natalizumab treatment in patients with multiple sclerosis at risk for severe adverse events	2017	J Neurol Neurosurg Psychiatry	88	12
1073-8 10.1136/jnnp-2017-316236				
Achiron, A.; Aref, H.; Inshasi, J.; Harb, M.; Alroughani, R.; Bijarnia, M.; Cooke, K.; Yuksel, O. Effectiveness, safety and health-related quality of life of multiple sclerosis patients treated with fingolimod: results from a 12-month, real-world, observational PERFORMS study in the Middle East	2017	BMC Neurol	17	1
150 10.1186/s12883-017-0913-3				
Alroughani, R.; Ahmed, S. F.; Behbehani, R.; Al-Hashel, J. Effectiveness and Safety of Dimethyl Fumarate Treatment in Relapsing Multiple Sclerosis Patients: Real-World Evidence	2017	Neurol Ther	6	2
189-96 10.1007/s40120-017-0080-x				
Foley, J. F.; Nair, K. V.; Vollmer, T.; Stephenson, J. J.; Niecko, T.; Agarwal, S. S.; Watson, C. Long-term natalizumab treatment is associated with sustained improvements in quality of life in patients with multiple sclerosis	2017	Patient Prefer Adherence	11	1035-48
10.2147/ppa.s134865				
McCarty, D. J. Treating relapsing multiple sclerosis with dimethyl fumarate	2017	Nurse Pract	42	7
8-10 10.1097/01.npr.0000520421.99157.15				
Smoot, K.; Spinelli, K. J.; Stuchiner, T.; Lucas, L.; Chen, C.; Grote, L.; Baraban, E.; Kresa-Reahl, K.; Cohan, S. Three-year clinical outcomes of relapsing multiple sclerosis patients treated with dimethyl fumarate in a United States community health center	2017	Mult Scler	1352458517709956	
10.1177/1352458517709956				
Alcala-Vicente, C.; Perez-Mirallas, F. C.; Gascon-Gimenez, F.; Bosca-Blasco, I.; Navarre-Gimeno, A.; Coret-Ferrer, F.; Casanova-Estruch, B. [Treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis with fingolimod in routine clinical practice]	2017	Rev Neurol	64	10
445-53				
Izquierdo, G.; Damas, F.; Paramo, M. D.; Ruiz-Pena, J. L.; Navarro, G. The real-world effectiveness and safety of fingolimod in relapsing-remitting multiple sclerosis patients: An observational study	2017	PLoS One	12	4
e0176174 10.1371/journal.pone.0176174				

Chan, A.; Cutter, G.; Fox, R. J.; Xiao, J.; Lewin, J. B.; Edwards, M. R. Comparative effectiveness of delayed-release dimethyl fumarate versus glatiramer acetate in multiple sclerosis patients: results of a matching-adjusted indirect comparison	2017	J Comp Eff Res	6	4	313-23	10.2217/ceer-2016-0085
Elkjaer, M. L.; Molnar, T.; Illes, Z. Teriflunomide for multiple sclerosis in real-world setting	2017	Acta Neurol Scand	136	5	447-53	10.1111/ane.12755
Jongen, P. J.; Lemmens, W. A.; Hoogervorst, E. L.; Donders, R. Glatiramer acetate treatment persistence - but not adherence - in multiple sclerosis patients is predicted by health-related quality of life and self-efficacy: a prospective web-based patient-centred study (CAIR study)	2017	Health Qual Life Outcomes	15	1	50	10.1186/s12955-017-0622-z
Fagius, J.; Feresiadou, A.; Larsson, E. M.; Burman, J. Discontinuation of disease modifying treatments in middle aged multiple sclerosis patients. First line drugs vs natalizumab	2017	Mult Scler Relat Disord	12		82-7	10.1016/j.msard.2017.01.009
Correia, I.; Batista, S.; Galego, O.; Marques, I. B.; Jesus-Ribeiro, J.; Martins, A. I.; Nunes, C.; Macario, M. C.; Cunha, L.; Sousa, L. Long-term effectiveness and safety of natalizumab in a Portuguese population	2017	Int Immunopharmacol	46		105-11	10.1016/j.intimp.2017.03.006
Kalincik, T.; Brown, J. W. L.; Robertson, N.; Willis, M.; Scolding, N.; Rice, C. M.; Wilkins, A.; Pearson, O.; Ziemssen, T.; Hutchinson, M.; McGuigan, C.; Jokubaitis, V.; Spelman, T.; Horakova, D.; Havrdova, E.; Trojano, M.; Izquierdo, G.; Lugaresi, A.; Prat, A.; Girard, M.; Duquette, P.; Grammond, P.; Alroughani, R.; Pucci, E.; Sola, P.; Hupperts, R.; Lechner-Scott, J.; Terzi, M.; Van Pesch, V.; Rozsa, C.; Grand'Maison, F.; Boz, C.; Granella, F.; Slee, M.; Spitaleri, D.; Olascoaga, J.; Bergamaschi, R.; Verheul, F.; Vucic, S.; McCombe, P.; Hodgkinson, S.; Sanchez-Menoyo, J. L.; Ampapa, R.; Simo, M.; Csepány, T.; Ramo, C.; Cristiano, E.; Barnett, M.; Butzkueven, H.; Coles, A. Treatment effectiveness of alemtuzumab compared with natalizumab, fingolimod, and interferon beta in relapsing-remitting multiple sclerosis: a cohort study	2017	Lancet Neurol	16	4	271-81	10.1016/s1474-4422(17)30007-8
Villaverde-Gonzalez, R.; Gracia Gil, J.; Perez Sempere, A.; Millan Pascual, J.; Marin Marin, J.; Carcelen Gadea, M.; Gabaldon Torres, L.; Moreno Escribano, A.; Candelieri Merlicco, A. Observational Study of Switching from Natalizumab to Immunomodulatory Drugs	2017	Eur Neurol	77	3-4	130-6	10.1159/000453333
Ziemssen, T.; Ashtamker, N.; Rubinchick, S.; Knappertz, V.; Comi, G. Long-term safety and tolerability of glatiramer acetate 20 mg/ml in the treatment of relapsing forms of multiple sclerosis	2017	Expert Opin Drug Saf	16	2	247-55	10.1080/14740338.2017.1274728
Lanzillo, R.; Carotenuto, A.; Moccia, M.; Sacca, F.; Russo, C. V.; Massarelli, M.; De Rosa, A.; Brescia Morra, V. A longitudinal real-life comparison study of natalizumab and fingolimod	2017	Acta Neurol Scand	136	3	217-22	10.1111/ane.12718
Ticha, V.; Kodym, R.; Pocikova, Z.; Kadlecova, P. Real-World Outcomes in Fingolimod-Treated Patients with Multiple Sclerosis in the Czech Republic: Results from the 12-Month GOLEMS Study	2017	Clin Drug Investig	37	2	175-86	10.1007/s40261-016-0471-2
Laroni, A.; Brogi, D.; Brescia Morra, V.; Guidi, L.; Pozzilli, C.; Comi, G.; Lugaresi, A.; Turrini, R.; Raimondi, D.; Uccelli, A.; Mancardi, G. L. Safety and tolerability of fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: results of an open-label clinical trial in Italy	2017	Neurol Sci	38	1	53-9	10.1007/s10072-016-2701-z
Pakdaman, H.; Amini Harandi, A.; Gharagozli, K.; Abbasi, M.; Tabassi, A.; Ashrafi, F.; Ghaffarpor, M.; Sharifi, S.; Delavar Kasmae, H.; Assarzadegan, F.; Arabahmadi, M.; Behnam, B. Health-related quality of life in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis treated with subcutaneous interferon beta-1a in Iran	2017	Int J Neurosci	127	6	501-7	10.1080/00207454.2016.1198793
Uher, T.; Havrdova, E.; Sobisek, L.; Krasensky, J.; Vaneckova, M.; Seidl, Z.; Tyblova, M.; Ramasamy, D.; Zivadinov, R.; Horakova, D. Is no evidence of disease activity an achievable goal in MS patients on intramuscular interferon beta-1a treatment over long-term follow-up?	2017	Mult Scler	23	2	242-52	10.1177/1352458516650525
Koch-Henriksen, N.; Magyari, M.; Sellebjerg, F.; Soelberg Sorensen, P. A comparison of multiple sclerosis clinical disease activity between patients treated with natalizumab and fingolimod	2017	Mult Scler	23	2	234-41	10.1177/1352458516643393
Radue, E. W.; Sprenger, T.; Gaetano, L.; Mueller-Lenke, N.; Cavalier, S.; Thangavelu, K.; Panzara, M. A.; Donaldson, J. E.; Woodward, F. M.; Wuerfel, J.; Wolinsky, J. S.; Kappos, L. Teriflunomide slows BVL in relapsing MS	2017	Neurology: Neuroimmunology and Neuroinflammation	4	5		10.1212/NXI.0000000000000390
Willis, M. D.; Harding, K. E.; Pickersgill, T. P.; Wardle, M.; Pearson, O. R.; Scolding, N. J.; Smees, J.; Robertson, N. P. Alemtuzumab for multiple sclerosis: Long term follow-up in a multi-centre cohort	2016	Mult Scler	22	9	1215-23	10.1177/1352458515614092
Arpin, E. C.; Sobrino, T. G.; Vivero, C. D.; del Campo Amigo Jorin, M.; Regal, A. R.; Gonzalez, J. P.; Bouzas, M. L. Changes in brain atrophy indices in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis treated with natalizumab	2016	Neurodegener Dis Manag	6	1	5-12	10.2217/nmt.15.53
Sundgren, M.; Piehl, F.; Wahlin, A.; Brismar, T. Cognitive function did not improve after initiation of natalizumab treatment in relapsing-remitting multiple sclerosis. A prospective one-year dual control group study	2016	Mult Scler Relat Disord	10		36-43	10.1016/j.msard.2016.08.011

Frisell, T.; Forsberg, L.; Nordin, N.; Kiesel, C.; Alfredsson, L.; Askling, J.; Hillert, J.; Olsson, T.; Piehl, F. Comparative analysis of first-year fingolimod and natalizumab drug discontinuation among Swedish patients with multiple sclerosis	2016	Mult Scler	22	1	85-93	10.1177/1352458515579216
Hersh, C. M.; Love, T. E.; Cohn, S.; Hara-Cleaver, C.; Bermel, R. A.; Fox, R. J.; Cohen, J. A.; Ontaneda, D. Comparative efficacy and discontinuation of dimethyl fumarate and fingolimod in clinical practice at 12-month follow-up	2016	Mult Scler Relat Disord	10		44-52	10.1016/j.msard.2016.08.002
Barbin, L.; Rousseau, C.; Jousset, N.; Casey, R.; Debouverie, M.; Vukusic, S.; De Seze, J.; Brassat, D.; Wiertlewski, S.; Brochet, B.; Pelletier, J.; Vermersch, P.; Edan, G.; Lebrun-Frenay, C.; Clavelou, P.; Thouvenot, E.; Camdessanche, J. P.; Tourbah, A.; Stankoff, B.; Al Khedr, A.; Cabre, P.; Papeix, C.; Berger, E.; Heinzlef, O.; Debroucker, T.; Moreau, T.; Gout, O.; Bourre, B.; Creange, A.; Labauge, P.; Magy, L.; Defer, G.; Foucher, Y.; Laplaud, D. A. Comparative efficacy of fingolimod vs natalizumab: A French multicenter observational study	2016	Neurology	86	8	771-8	10.1212/wnl.0000000000002395
Fisher, E.; Nakamura, K.; Lee, J. C.; You, X.; Sperling, B.; Rudick, R. A. Effect of intramuscular interferon beta-1a on gray matter atrophy in relapsing-remitting multiple sclerosis: A retrospective analysis	2016	Mult Scler	22	5	668-76	10.1177/1352458515599072
Zivadinov, R.; Hojnacki, D.; Bergsland, N.; Kennedy, C.; Hagemeyer, J.; Melia, R.; Ramasamy, D. P.; Durfee, J.; Carl, E.; Dwyer, M. G.; Weinstock-Guttman, B. Effect of natalizumab on brain atrophy and disability progression in multiple sclerosis patients over 5 years	2016	Eur J Neurol	23	6	1101-9	10.1111/ene.12992
Rasenack, M.; Rychen, J.; Andelova, M.; Naegelin, Y.; Stippich, C.; Kappos, L.; Lindberg, R. L.; Sprenger, T.; Derfuss, T. Efficacy and Safety of Fingolimod in an Unselected Patient Population	2016	PLoS One	11	1	e0146190	10.1371/journal.pone.0146190
Zhovtis Ryerson, L.; Green, R.; Confident, G.; Pandey, K.; Richter, B.; Bacon, T.; Sammarco, C.; Laing, L.; Kalina, J.; Kister, I. Efficacy and tolerability of dimethyl fumarate in White-, African- and Hispanic- Americans with multiple sclerosis	2016	Ther Adv Neurol Disord	9	6	454-61	10.1177/1756285616661929
Braune, S.; Lang, M.; Bergmann, A. Efficacy of fingolimod is superior to injectable disease modifying therapies in second-line therapy of relapsing remitting multiple sclerosis	2016	J Neurol	263	2	327-33	10.1007/s00415-015-7970-6
Ayzenberg, I.; Schollhammer, J.; Hoepner, R.; Hellwig, K.; Ringelstein, M.; Aktas, O.; Kumpf, T.; Krumbholz, M.; Trebst, C.; Paul, F.; Pache, F.; Obermann, M.; Zeltner, L.; Schwab, M.; Berthele, A.; Jarius, S.; Kleiter, I. Efficacy of glatiramer acetate in neuromyelitis optica spectrum disorder: a multicenter retrospective study	2016	J Neurol	263	3	575-82	10.1007/s00415-015-7991-1
Wiendl, H.; Butzkueven, H.; Kappos, L.; Trojano, M.; Pellegrini, F.; Paes, D.; Zhang, A.; Belachew, S. Epoch Analysis of On-Treatment Disability Progression Events over Time in the Tysabri Observational Program (TOP)	2016	PLoS One	11	1	e0144834	10.1371/journal.pone.0144834
Meca-Lallana, J.; Hernandez, L.; Caminero, A. B.; Giron, J. M.; Cano-Organ, A.; Carcelen-Gadea, M.; Munoz, D.; Duran-Ferreras, E.; Martin-Hernandez, J.; Sanchez-de la Rosa, R. Fatigue Improvement after Switching Multiple Sclerosis Treatment from Interferon-beta to Glatiramer Acetate in Clinical Practice	2016	Eur Neurol	76	1-2	40-7	10.1159/000447630
Baroncini, D.; Ghezzi, A.; Annovazzi, P. O.; Colombo, B.; Martinelli, V.; Minonzio, G.; Moiola, L.; Rodegher, M.; Zaffaroni, M.; Comi, G. Natalizumab versus fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis non-responding to first-line injectable therapies	2016	Mult Scler	22	10	1315-26	10.1177/1352458516650736
Gonsette, R.; Debouverie, M.; Sindic, C.; Ferre, J. C.; Edan, G. Paxantrone: a B-cell-depleting immunosuppressant for multiple sclerosis patients with active disease	2016	Mult Scler	22		817-21	10.1177/1352458515601902
Ziemssen, T.; Calabrese, P.; Penner, I. K.; Apfel, R. QualiCOP: real-world effectiveness, tolerability, and quality of life in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis treated with glatiramer acetate, treatment-naïve patients, and previously treated patients	2016	J Neurol	263	4	784-91	10.1007/s00415-016-8058-7
Zurawski, J.; Flinn, A.; Sklover, L.; Sloane, J. A. Relapse frequency in transitioning from natalizumab to dimethyl fumarate: assessment of risk factors	2016	J Neurol	263	8	1511-7	10.1007/s00415-016-8162-8
Jernas, L.; Wencel, J.; Wiak, A.; Bieniek, M.; Bartosik-Psujek, H. Risk Factors for Poor Adherence to Betaferon(R) Treatment in Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis or Clinically Isolated Syndrome	2016	PLoS One	11	10	e0157950	10.1371/journal.pone.0157950
Miclea, A.; Leussink, V. I.; Hartung, H. P.; Gold, R.; Hoepner, R. Safety and efficacy of dimethyl fumarate in multiple sclerosis: a multi-center observational study	2016	J Neurol	263	8	1626-32	10.1007/s00415-016-8175-3
Puz, P.; Lasek-Bal, A. Safety and Efficacy of Fingolimod and Natalizumab in Multiple Sclerosis After the Failure of First-Line Therapy: Single Center Experience Based on the Treatment of Forty-Four Patients	2016	Med Sci Monit	22		4277-82	
Saida, T.; Makioka, H.; Kira, J. I. Safety and efficacy response to interferon beta-1a therapy in Japanese patients with multiple sclerosis: Interim results of a postmarketing surveillance study	2016	Clinical and Experimental Neuroimmunology	7	1	59-65	10.1111/cen3.12284

- Correia, I.; Batista, S.; Marques, I. B.; Sousa, M.; Ferreira, R.; Nunes, C.; Macario, M. C.; Sousa, L. The effectiveness of fingolimod in a Portuguese real-world population 2016 *Mult Scler Relat Disord* 6 41-8
10.1016/j.msard.2016.01.003
- Fricska-Nagy, Z.; Fuvési, J.; Rozsa, C.; Komoly, S.; Jakab, G.; Csepany, T.; Jobbagy, Z.; Lencses, G.; Vecsei, L.; Bencsik, K. The effects of fatigue, depression and the level of disability on the health-related quality of life of glatiramer acetate-treated relapsing-remitting patients with multiple sclerosis in Hungary 2016 *Mult Scler Relat Disord* 7 26-32 10.1016/j.msard.2016.02.006
- Datt, J.; Baldock, L.; Pull, E.; Webber, B. The management and outcomes of fingolimod first dose cardiac monitoring in UK patients with relapsing-remitting multiple sclerosis 2016 *Mult Scler Relat Disord* 5 40-6 10.1016/j.msard.2015.10.009
- Disanto, G.; Benkert, P.; Lorscheider, J.; Mueller, S.; Vehoff, J.; Zecca, C.; Ramseier, S.; Achtnichts, L.; Findling, O.; Nedeltchev, K.; Radue, E. W.; Sprenger, T.; Stippich, C.; Derfuss, T.; Louvion, J. F.; Kamm, C. P.; Mattle, H. P.; Lotter, C.; Du Pasquier, R.; Schlupe, M.; Pot, C.; Lalive, P. H.; Yaldizli, O.; Gobbi, C.; Kappos, L.; Kuhle, J. The Swiss Multiple Sclerosis Cohort-Study (SMSC): A Prospective Swiss Wide Investigation of Key Phases in Disease Evolution and New Treatment Options 2016 *PLoS One* 11 3 e0152347
10.1371/journal.pone.0152347
- Wiebenga, O. T.; Schoonheim, M. M.; Hulst, H. E.; Nagtegaal, G. J.; Strijbis, E. M.; Steenwijk, M. D.; Polman, C. H.; Pouwels, P. J.; Barkhof, F.; Geurts, J. J. White Matter Diffusion Changes during the First Year of Natalizumab Treatment in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis 2016 *AJNR Am J Neuroradiol* 37 6 1030-7 10.3174/ajnr.A4690
- Ramseier, S. P.; Roth, S.; Czaplinski, A. A Swiss real world best practice experience in three different clinical settings of the 6 hour fingolimod first dose observation procedure 2015 *BMC Pharmacol Toxicol* 16 7 10.1186/s40360-015-0006-0
- Tuohy, O.; Costelloe, L.; Hill-Cawthorne, G.; Bjornson, I.; Harding, K.; Robertson, N.; May, K.; Button, T.; Azzopardi, L.; Kousin-Ezewu, O.; Fahey, M. T.; Jones, J.; Compston, D. A.; Coles, A. Alemtuzumab treatment of multiple sclerosis: long-term safety and efficacy 2015 *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 86 2 208-15
10.1136/jnnp-2014-307721
- Phillips, J. T.; Selmaj, K.; Gold, R.; Fox, R. J.; Havrdova, E.; Giovannoni, G.; Abourjaily, H.; Pace, A.; Novas, M.; Hotermans, C.; Viglietta, V.; Meltzer, L. Clinical Significance of Gastrointestinal and Flushing Events in Patients with Multiple Sclerosis Treated with Delayed-Release Dimethyl Fumarate 2015 *Int J MS Care* 17 5 236-43 10.7224/1537-2073.2014-069
- Kalincik, T.; Jokubaitis, V.; Izquierdo, G.; Duquette, P.; Girard, M.; Grammond, P.; Lugaesi, A.; Oreja-Guevara, C.; Bergamaschi, R.; Hupperts, R.; Grand'Maison, F.; Pucci, E.; Van Pesch, V.; Boz, C.; Iuliano, G.; Fernandez-Bolanos, R.; Flechter, S.; Spitaleri, D.; Cristiano, E.; Verheul, F.; Lechner-Scott, J.; Amato, M. P.; Cabrera-Gomez, J. A.; Saladino, M. L.; Slee, M.; Moore, F.; Gray, O.; Paine, M.; Barnett, M.; Havrdova, E.; Horakova, D.; Spelman, T.; Trojano, M.; Butzkueven, H. Comparative effectiveness of glatiramer acetate and interferon beta formulations in relapsing-remitting multiple sclerosis 2015 *Mult Scler* 21 9 1159-71 10.1177/1352458514559865
- He, A.; Spelman, T.; Jokubaitis, V.; Havrdova, E.; Horakova, D.; Trojano, M.; Lugaesi, A.; Izquierdo, G.; Grammond, P.; Duquette, P.; Girard, M.; Pucci, E.; Iuliano, G.; Alroughani, R.; Oreja-Guevara, C.; Fernandez-Bolanos, R.; Grand'Maison, F.; Sola, P.; Spitaleri, D.; Granella, F.; Terzi, M.; Lechner-Scott, J.; Van Pesch, V.; Hupperts, R.; Sanchez-Menoyo, J. L.; Hodgkinson, S.; Rozsa, C.; Verheul, F.; Butzkueven, H.; Kalincik, T. Comparison of switch to fingolimod or interferon beta/glatiramer acetate in active multiple sclerosis 2015 *JAMA Neurol* 72 4 405-13
10.1001/jamaneurol.2014.4147
- Fernandez-Fournier, M.; Tallon-Barranco, A.; Chamorro, B.; Martinez-Sanchez, P.; Puertas, I. Differential glatiramer acetate treatment persistence in treatment-naïve patients compared to patients previously treated with interferon 2015 *BMC Neurol* 15 141 10.1186/s12883-015-0399-9
- Palace, J.; Duddy, M.; Bregenzer, T.; Lawton, M.; Zhu, F.; Boggild, M.; Piske, B.; Robertson, N. P.; Oger, J.; Tremlett, H.; Tilling, K.; Ben-Shlomo, Y.; Dobson, C. Effectiveness and cost-effectiveness of interferon beta and glatiramer acetate in the UK Multiple Sclerosis Risk Sharing Scheme at 6 years: a clinical cohort study with natural history comparator 2015 *Lancet Neurol* 14 5 497-505 10.1016/s1474-4422(15)00018-6
- Cobo-Calvo, A.; Bau, L.; Matas, E.; Romero-Pinel, L.; Mane Martinez, M. A.; Majos, C.; Martinez Yelamos, S. Effectiveness of natalizumab in patients with highly active relapsing remitting multiple sclerosis 2015 *Eur Neurol* 73 3-4 220-9 10.1159/000375371
- Gold, R.; Giovannoni, G.; Phillips, J. T.; Fox, R. J.; Zhang, A.; Meltzer, L.; Kurukulasuriya, N. C. Efficacy and safety of delayed-release dimethyl fumarate in patients newly diagnosed with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) 2015 *Mult Scler* 21 1 57-66 10.1177/1352458514537013
- Dwyer, M. G.; Zivadinov, R.; Tao, Y.; Zhang, X.; Kennedy, C.; Bergsland, N.; Ramasamy, D. P.; Durfee, J.; Hojnacki, D.; Weinstock-Guttman, B.; Hayward, B.; Dangond, F.; Markovic-Plese, S. Immunological and short-term brain volume changes in relapsing forms of multiple sclerosis treated with interferon beta-1a subcutaneously three times weekly: an open-label two-arm trial 2015 *BMC Neurol* 15 232 10.1186/s12883-015-0488-9
- Ehling, R.; Di Pauli, F.; Lackner, P.; Rainer, C.; Kraus, V.; Hegen, H.; Lutterotti, A.; Kuenz, B.; De Zordo, T.; Schocke, M.; Glatzl, S.; Loscher, W. N.; Deisenhammer, F.; Reindl, M.; Berger, T. Impact of glatiramer acetate on paraclinical markers of neuroprotection in multiple sclerosis: A prospective observational clinical trial 2015 *J Neuroimmunol* 287 98-105 10.1016/j.jneuroim.2015.08.004

McQueen, R. B.; Livingston, T.; Vollmer, T.; Corboy, J.; Buckley, B.; Allen, R. R.; Nair, K.; Campbell, J. D.	Increased relapse activity for multiple sclerosis natalizumab users who become nonpersistent: a retrospective study	2015	J Manag Care Spec Pharm	21	3	210-8b	10.18553/jmcp.2015.21.3.210
Kleinschnitz, C.; Niemczyk, G.; Rehberg-Weber, K.; Wernsdorfer, C.	Interferon Beta-1a (AVONEX(R)) as a Treatment Option for Untreated Patients with Multiple Sclerosis (AXIOM): A Prospective, Observational Study	2015	Int J Mol Sci	16	7	15271-86	10.3390/ijms160715271
Paolicelli, D.; Manni, A.; Drenzo, V.; D'Onghia, M.; Tortorella, C.; Zoccolella, S.; Trojano, M.	Long-term cardiac safety and tolerability of fingolimod in multiple sclerosis: A postmarketing study	2015	J Clin Pharmacol	55	10	1131-6	10.1002/jcph.519
Kappos, L.; O'Connor, P.; Radue, E. W.; Polman, C.; Hohlfeld, R.; Selmaj, K.; Ritter, S.; Schlosshauer, R.; von Rosenstiel, P.; Zhang-Auberson, L.; Francis, G.	Long-term effects of fingolimod in multiple sclerosis: the randomized FREEDOMS extension trial	2015	Neurology	84	15	1582-91	10.1212/wnl.0000000000001462
Mattioli, F.; Stampatori, C.; Bellomi, F.; Scarpazza, C.; Capra, R.	Natalizumab Significantly Improves Cognitive Impairment over Three Years in MS: Pattern of Disability Progression and Preliminary MRI Findings	2015	PLoS One	10	7	e0131803	10.1371/journal.pone.0131803
Smith, M. Y.; Sabido-Espin, M.; Trochanov, A.; Samuelson, M.; Guedes, S.; Corvino, F. A.; Richy, F. F.	Postmarketing Safety Profile of Subcutaneous Interferon Beta-1a Given 3 Times Weekly: A Retrospective Administrative Claims Analysis	2015	J Manag Care Spec Pharm	21	8	650-60	10.18553/jmcp.2015.21.8.650
Ebrahimi, N.; Herbstritt, S.; Gold, R.; Amezcua, L.; Koren, G.; Hellwig, K.	Pregnancy and fetal outcomes following natalizumab exposure in pregnancy. A prospective, controlled observational study	2015	Mult Scler	21	2	198-205	10.1177/1352458514546790
Ordonez-Boschetti, L.; Rey, R.; Cruz, A.; Sinha, A.; Reynolds, T.; Frider, N.; Alvarenga, R.	Safety and Tolerability of Fingolimod in Latin American Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: The Open-Label FIRST LATAM Study	2015	Adv Ther	32	7	626-35	10.1007/s12325-015-0224-2
Bianco, A.; Patanella, A. K.; Nociti, V.; Marti, A.; Frisullo, G.; Plantone, D.; De Fino, C.; Fetta, A.; Batocchi, A. P.; Rossini, P. M.; Mirabella, M.	Second-line therapy with fingolimod for relapsing-remitting multiple sclerosis in clinical practice: the effect of previous exposure to natalizumab	2015	Eur Neurol	73	1-2	57-65	10.1159/000365968
Ziemssen, T.; Gilgun-Sherki, Y.	Sub-analysis of geographical variations in the 2-year observational COPTIMIZE trial of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis converting to glatiramer acetate	2015	BMC Neurol	15	189	10.1186/s12883-015-0448-4	
Kalincik, T.; Horakova, D.; Spelman, T.; Jokubaitis, V.; Trojano, M.; Lugaresi, A.; Izquierdo, G.; Rozsa, C.; Grammond, P.; Alroughani, R.; Duquette, P.; Girard, M.; Pucci, E.; Lechner-Scott, J.; Slee, M.; Fernandez-Bolanos, R.; Grand'Maison, F.; Hupperts, R.; Verheul, F.; Hodgkinson, S.; Oreja-Guevara, C.; Spitaleri, D.; Barnett, M.; Terzi, M.; Bergamaschi, R.; McCombe, P.; Sanchez-Menoyo, J.; Simo, M.; Csepany, T.; Rum, G.; Boz, C.; Havrdova, E.; Butzkueven, H.	Switch to natalizumab versus fingolimod in active relapsing-remitting multiple sclerosis	2015	Ann Neurol	77	3	425-35	10.1002/ana.24339
Saiz, A.; Mora, S.; Blanco, J.	Therapeutic compliance of first line disease-modifying therapies in patients with multiple sclerosis. COMPLIANCE Study	2015	Neurologia	30	4	214-22	10.1016/j.nrl.2013.12.008
Freedman, M. S.; Hughes, B.; Mikol, D. D.; Bennett, R.; Cuffel, B.; Divan, V.; LaVallee, N.; Al-Sabbagh, A.	Efficacy of disease-modifying therapies in relapsing remitting multiple sclerosis: a systematic comparison	2008	Eur Neurol	60	1	1-11	10.1159/000127972
Ziemssen, T.; Bajenaru, O. A.; Carra, A.; de Klippel, N.; de Sa, J. C.; Edland, A.; Frederiksen, J. L.; Heinzlef, O.; Karageorgiou, K. E.; Lander Delgado, R. H.; Landtblom, A. M.; Macias Islas, M. A.; Tubridy, N.; Gilgun-Sherki, Y.	A 2-year observational study of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis converting to glatiramer acetate from other disease-modifying therapies: the COPTIMIZE trial	2014	J Neurol	261	11	2101-11	10.1007/s00415-014-7446-0
Walker, A.; Watson, C.; Alexopoulos, S. T.; Deniz, B.; Arnold, R.; Bates, D.	A benefit-risk analysis of natalizumab in the treatment of patients with multiple sclerosis when considering the risk of progressive multifocal leukoencephalopathy	2014	Curr Med Res Opin	30	4	629-35	10.1185/03007995.2013.869492
Outterlyck, O.; Ongagna, J. C.; Brochet, B.; Rumbach, L.; Lebrun-Frenay, C.; Debouverie, M.; Zephir, H.; Ouallet, J. C.; Berger, E.; Cohen, M.; Pittion, S.; Laplaud, D.; Wiertelowski, S.; Cabre, P.; Pelletier, J.; Rico, A.; Defer, G.; Derache, N.; Camu, W.; Thouvenot, E.; Moreau, T.; Fromont, A.; Tourbah, A.; Labauge, P.; Castelnovo, G.; Clavelou, P.; Casez, O.; Hauteceur, P.; Papeix, C.; Lubetzki, C.; Fontaine, B.; Couturier, N.; Bohossian, N.; Clanet, M.; Vermersch, P.; de Seze, J.; Brassat, D.	A prospective observational post-marketing study of natalizumab-treated multiple sclerosis patients: clinical, radiological and biological features and adverse events. The BIONAT cohort	2014	Eur J Neurol	21	1	40-8	10.1111/ene.12204
Diaz, R. A.; Doss, S.; Burke, M. J.; George, E.; Adler, A. I.	Alemtuzumab for relapsing-remitting multiple sclerosis	2014	Lancet Neurol	13	9	869-70	

Carruthers, R. L.; Rotstein, D. L.; Healy, B. C.; Chitnis, T.; Weiner, H. L.; Buckle, G. J.	An observational comparison of natalizumab vs. fingolimod using JCV serology to determine therapy	2014	Mult Scler	20
10	1381-90	10.1177/1352458514535282		
Gajofatto, A.; Bianchi, M. R.; Deotto, L.; Benedetti, M. D.	Are natalizumab and fingolimod analogous second-line options for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis? A clinical practice observational study	2014		
Eur Neurol	72	3-4	173-80	10.1159/000361044
Gold, R.; Comi, G.; Palace, J.; Siever, A.; Gottschalk, R.; Bijarnia, M.; von Rosenstiel, P.; Tomic, D.; Kappos, L.	Assessment of cardiac safety during fingolimod treatment initiation in a real-world relapsing multiple sclerosis population: a phase 3b, open-label study	2014	J Neurol	261
			2	267-76
				10.1007/s00415-013-7115-8
	Corrections to Safety and efficacy of fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (FREEDOMS II): A double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. [Lancet Neurol (2014)]	2014		
	The Lancet Neurology	13	6	536
				10.1016/S1474-4422(14)70089-4
Vacaras, V.; Major, Z. Z.; Seewooram, R.; Major, K. A.; Muresanu, D. F.; Buzoianu, A. D.	Disease activity and disability evolution under glatiramer acetate: a clinical approach	2014	Neuropsychopharmacol Hung	16
				1
				11-8
Sorensen, P. S.	Effects of fingolimod in relapsing-remitting multiple sclerosis	2014	Lancet Neurol	13
6	526-7	10.1016/s1474-4422(14)70067-5		
Chinea Martinez, A. R.; Correale, J.; Coyle, P. K.; Meng, X.; Tenenbaum, N.	Efficacy and safety of fingolimod in Hispanic patients with multiple sclerosis: pooled clinical trial analyses	2014	Adv Ther	31
			10	1072-81
				10.1007/s12325-014-0154-4
Butzkueven, H.; Kappos, L.; Pellegrini, F.; Trojano, M.; Wiendl, H.; Patel, R. N.; Zhang, A.; Hotermans, C.; Belachew, S.	Efficacy and safety of natalizumab in multiple sclerosis: interim observational programme results	2014		
J Neurol Neurosurg Psychiatry	85	11	1190-7	10.1136/jnnp-2013-306936
Jongen, P. J.; Lehnick, D.; Koeman, J.; Frequin, S.; Heersema, D.; Kornips, B.; Schyns-Soeterboek, A.; Visser, L. H.; Schiphof, P.; Valkenburg, A.; Hiel, J.	Fatigue and health-related quality of life in relapsing-remitting multiple sclerosis after 2 years glatiramer acetate treatment are predicted by changes at 6 months: an observational multi-center study	2014	J Neurol	261
			8	1469-76
				10.1007/s00415-014-7363-2
Prosperini, L.; Mancinelli, C. R.; Pozzilli, C.; Grasso, M. G.; Clemenzi, A.; Collorone, S.; Pontecorvo, S.; Francia, A.; Villani, V.; Koudriavtseva, T.; Buttari, F.; Centonze, D.; Di Battista, G.; Frisullo, G.; Galgani, S.; Gasperini, C.	From high- to low-frequency administered interferon-beta for multiple sclerosis: A multicenter study	2014	European Neurology	71
			5-6	233-41
				10.1159/000356786
Calkwood, J.; Cree, B.; Crayton, H.; Kantor, D.; Steingo, B.; Barbato, L.; Hashmonay, R.; Agashivala, N.; McCague, K.; Tenenbaum, N.; Edwards, K.	Impact of a switch to fingolimod versus staying on glatiramer acetate or beta interferons on patient- and physician-reported outcomes in relapsing multiple sclerosis: post hoc analyses of the EPOC trial	2014		
BMC Neurol	14	220		10.1186/s12883-014-0220-1
Li, Z. X.; Lu, C. Z.; Zhang, X. H.; Cui, L. Y.; Xu, X. H.; Radue, E.; Chu, S. G.; Wang, L. R.; Beckmann, K.; Lampe, J.; Pohl, C.; Stemper, B.; Sandbrink, R.	Interferon beta-1b is effective and has a favourable safety profile in Chinese patients with relapsing forms of multiple sclerosis	2014	Neurology Asia	19
			2	179-89
Iaffaldano, P.; Lucisano, G.; Pozzilli, C.; Brescia Morra, V.; Ghezzi, A.; Millefiorini, E.; Patti, F.; Lugaresi, A.; Zimatore, G. B.; Marrosu, M. G.; Amato, M. P.; Bertolotto, A.; Bergamaschi, R.; Granella, F.; Coniglio, G.; Tedeschi, G.; Sola, P.; Lus, G.; Ferro, M. T.; Iuliano, G.; Corea, F.; Protti, A.; Cavalla, P.; Guareschi, A.; Rodegher, M.; Paolicelli, D.; Tortorella, C.; Lepore, V.; Prosperini, L.; Sacca, F.; Baroncini, D.; Comi, G.; Trojano, M.	Fingolimod versus interferon beta/glatiramer acetate after natalizumab suspension in multiple sclerosis	2015	Brain	138
				Pt 11
				3275-86
				10.1093/brain/awv260
Amal-Garcia, C.; Amigo-Jorin Mdel, C.; Lopez-Real, A. M.; Lema-Devesa, C.; Llopis, N.; Sanchez-de la Rosa, R.	Long-term effectiveness of glatiramer acetate in clinical practice conditions	2014	J Clin Neurosci	21
			12	2212-8
				10.1016/j.jocn.2014.05.045
O'Connor, P.; Goodman, A.; Kappos, L.; Lublin, F.; Polman, C.; Rudick, R. A.; Hauswirth, K.; Cristiano, L. M.; Forrestal, F.; Duda, P.	Long-term safety and effectiveness of natalizumab redosing and treatment in the STRATA MS Study	2014	Neurology	83
			1	78-86
				10.1212/wnl.0000000000000541
Carvalho, A. T.; Abreu, P.; Sa, M. J.	Multiple sclerosis treatment with natalizumab: analysis of a hospital-based cohort	2014	Acta Med Port	27
			4	437-43
Totaro, R.; Lugaresi, A.; Bellantonio, P.; Danni, M.; Costantino, G.; Gasperini, C.; Florio, C.; Pucci, E.; Maddestra, M.; Spitaleri, D.; Lus, G.; Ardito, B.; Farina, D.; Rossi, M.; Di Carmine, C.; Altobelli, E.; Maccarone, B.; Casalena, A.; De Luca, G.; Travaglini, D.; Di Iola, M.; Di Tommaso, V.; Fantozzi, R.; Ruggieri, S.; Provinciali, L.; De Riso, S.; Mundi, C.; Fuiani, A.; Galgani, S.; Ruggieri, S.; Maniscalco, G. T.; Giuliani, G.; Cartechini, E.; Petretta, V.; Fratta, M.; Alfieri, G.; Gatto, M.; Carolei, A.	Natalizumab treatment in multiple sclerosis patients: a multicenter experience in clinical practice in Italy	2014	Int J Immunopathol Pharmacol	27
			2	147-54
				10.1177/039463201402700201
López-Ruiz, M.; Ruiz-Sandoval, J. L.; Barroso-Rodríguez, N. S.; Cantú-Brito, C. G.; Violante-Villanueva, J. A.; Molina-Pérez, A.; Revilla-Beltri, J.	Open label, extension-of-PRO-3209 trial to assess efficacy and safety of Probioglat® (glatiramer acetate) in Mexican patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. Interim report of the first 12 months of treatment (Study PRO-4109)	2014	Revista Mexicana de Neurociencia	15
			6	307-14

- Baldi, E.; Guareschi, A.; Vitetta, F.; Senesi, C.; Curti, E.; Montepietra, S.; Simone, A. M.; Immovilli, P.; Caniatti, L.; Tola, M. R.; Pesci, I.; Montanari, E.; Sola, P.; Granello, F.; Motti, L.; Ferraro, D. Previous treatment influences fingolimod efficacy in relapsing-remitting multiple sclerosis: results from an observational study 2014 Curr Med Res Opin 30 9 1849-55 10.1185/03007995.2014.921144
- Al-Hashel, J.; Ahmed, S. F.; Behbehani, R.; Alroughani, R. Real-world use of fingolimod in patients with relapsing remitting multiple sclerosis: a retrospective study using the national multiple sclerosis registry in Kuwait 2014 CNS Drugs 28 9 817-24 10.1007/s40263-014-0185-z
- Bergvall, N.; Makin, C.; Lahoz, R.; Agashivala, N.; Pradhan, A.; Capkun, G.; Petrilla, A. A.; Karkare, S. U.; McGuinness, C. B.; Korn, J. R. Relapse rates in patients with multiple sclerosis switching from interferon to fingolimod or glatiramer acetate: A US claims database study 2014 PLoS ONE 9 2 10.1371/journal.pone.0088472
- van Pesch, V.; Bartholome, E.; Bissay, V.; Bouquiaux, O.; Bureau, M.; Caekebeke, J.; Debruyne, J.; Declercq, I.; Decoo, D.; Denayer, P.; De Smet, E.; D'Hooghe, M.; Dubois, B.; Dupuis, M.; Sankari, S. E.; Geens, K.; Guillaume, D.; van Landegem, W.; Lysandropoulos, A.; de Noordhout, A. M.; Medaer, R.; Melin, A.; Peeters, K.; Ba, R. P.; Retif, C.; Seeldrayers, P.; Symons, A.; Urbain, E.; Vanderdonckt, P.; Van Ingelghem, E.; Vanopdenbosch, L.; Vanroose, E.; Van Wijmeersch, B.; Willekens, B.; Willems, C.; Sindic, C. Safety and efficacy of natalizumab in Belgian multiple sclerosis patients: subgroup analysis of the natalizumab observational program 2014 Acta Neurol Belg 114 3 167-78 10.1007/s13760-014-0308-9
- Laroni, A.; Brogi, D.; Morra, V. B.; Guidi, L.; Pozzilli, C.; Comi, G.; Lugaresi, A.; Turrini, R.; Raimondi, D.; Uccelli, A.; Mancardi, G. L. Safety of the first dose of fingolimod for multiple sclerosis: results of an open-label clinical trial 2014 BMC Neurol 14 65 10.1186/1471-2377-14-65
- Sousa, L.; de Sa, J.; Sa, M. J.; Cerqueira, J. J.; Martins-Silva, A. The efficacy and safety of natalizumab for the treatment of multiple sclerosis in Portugal: a retrospective study 2014 Rev Neurol 59 9 399-406
- Hupperts, R.; Ghazi-Visser, L.; Martins Silva, A.; Arvanitis, M.; Kuusisto, H.; Marhardt, K.; Vlaikidis, N. The STAR Study: a real-world, international, observational study of the safety and tolerability of, and adherence to, serum-free subcutaneous interferon beta-1a in patients with relapsing multiple sclerosis 2014 Clin Ther 36 12 1946-57 10.1016/j.clinthera.2014.04.002
- Clerico, M.; Schiavetti, I.; De Mercanti, S. F.; Piazza, F.; Gned, D.; Brescia Morra, V.; Lanzillo, R.; Ghezzi, A.; Bianchi, A.; Salemi, G.; Realmuto, S.; Sola, P.; Vitetta, F.; Cavalla, P.; Paolicelli, D.; Trojano, M.; Sormani, M. P.; Durelli, L. Treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis after 24 doses of natalizumab: evidence from an Italian spontaneous, prospective, and observational study (the TY-STOP Study) 2014 JAMA Neurol 71 8 954-60 10.1001/jamaneurol.2014.1200
- Alroughani, R.; Ahmed, S. F.; Behbehani, R.; Al-Hashel, J. Use of fingolimod in patients with relapsing remitting multiple sclerosis in Kuwait 2014 Clin Neurol Neurosurg 119 17-20 10.1016/j.clineuro.2014.01.007
- Boiko, A. N.; Davydovskaya, M. V.; Demina, T. L.; Lashch, N. Yu.; Ovcharov, V. V.; Popova, E. V.; Popova, N. F.; Romashkin, A. V.; Boiko, O. V.; Khachanova, N. V.; Sharanova, S. N.; Shchur, S. G.; Gusev, E. I. Efficacy and tolerance of glatiramer acid (Copaxone) on long-term use: 10 years of experience at the moscow city multiple sclerosis center 2013 Neuroscience and Behavioral Physiology 43 5 571-6 10.1007/s11055-013-9773-5
- Brown, J. W.; Coles, A. J. Alemtuzumab: evidence for its potential in relapsing-remitting multiple sclerosis 2013 Drug Des Devel Ther 7 131-8 10.2147/dddt.s32687
- Suljic, E.; Sinanovic, O.; Kurtovic-Alajbegovic, A.; Klupka-Saric, I. Betaferon efficiency indicators in the treatment of relapsing remitting form of multiple sclerosis 2013 Med Arch 67 3 178-80
- Lapierre, Y.; O'Connor, P.; Devonshire, V.; Freedman, M. S.; Kremenchutzky, M.; Yeung, M.; Schecter, R. Canadian Experience with Fingolimod: Adherence to Treatment and Monitoring 2016 Can J Neurol Sci 43 2 278-83 10.1017/cjn.2015.325
- Lampl, C.; Nagl, S.; Arnason, B.; Comi, G.; O'Connor P.; Cook, S.; Jeffery, D.; Kappos, L.; Filippi, M.; Beckmann, K.; Bogumil, T.; Pohl, C.; Sandbrink, R.; Hartung, H. P. Efficacy and safety of interferon beta-1b sc in older RRMS patients--a posthoc analysis of the BEYOND study 2013 J Neurol 260 7 1838-45 10.1007/s00415-013-6888-0
- Havla, J.; Tackenberg, B.; Hellwig, K.; Meinl, I.; Krumbholz, M.; Seitz, F.; Eienbroker, C.; Gold, R.; Hohlfeld, R.; Kleiter, I.; Kumpfel, T. Fingolimod reduces recurrence of disease activity after natalizumab withdrawal in multiple sclerosis 2013 J Neurol 260 5 1382-7 10.1007/s00415-012-6808-8
- Braune, S.; Lang, M.; Bergmann, A. Second line use of Fingolimod is as effective as Natalizumab in a German out-patient RRMS-cohort 2013 J Neurol 260 12 2981-5 10.1007/s00415-013-7082-0
- Gobbi, C.; Zecca, C.; Linnebank, M.; Muller, S.; You, X.; Meier, R.; Bortner, E.; Traber, M. Swiss analysis of multiple sclerosis: a multicenter, non-interventional, retrospective cohort study of disease-modifying therapies 2013 Eur Neurol 70 1-2 35-41 10.1159/000346761
- Sempere, A. P.; Martin-Medina, P.; Berenguer-Ruiz, L.; Perez-Carmona, N.; Sanchez-Perez, R.; Polache-Vengud, J.; Feliu-Rey, E. Switching from natalizumab to fingolimod: an observational study 2013 Acta Neurol Scand 128 2 e6-e10 10.1111/ane.12082

Alroughani, R.; Al Hashel, J.; Thussu, A.; Ahmed, S. F.	Use of natalizumab in patients with active relapsing-remitting multiple sclerosis in Kuwait	2013	Med Princ Pract	22	5	495-9	10.1159/000351568
Fraile, A.; Tellez, N.; Neri, M. J.; Munoz, M. F.; Fernandez-Herranz, R.	[Change of treatment in patients with multiple sclerosis and its consequences in clinical practice]	2012	Rev Neurol	54	7	415-9	
Bresch, S.; Cohen, M.; Rocher, F.; Laffon, M.; Thomas, P.; Lebrun, C.	[Hematological side effects of natalizumab: Correlation with clinical outcome]	2012	Rev Neurol (Paris)	168	2	116-20	10.1016/j.neurol.2011.07.013
Fox, E. J.; Sullivan, H. C.; Gazda, S. K.; Mayer, L.; O'Donnell, L.; Melia, K.; Lake, S. L.	A single-arm, open-label study of alemtuzumab in treatment-refractory patients with multiple sclerosis	2012	Eur J Neurol	19			10.1111/j.1468-1331.2011.03507.x
Coles, A. J.; Fox, E.; Vladic, A.; Gazda, S. K.; Brinar, V.; Selmaj, K. W.; Skoromets, A.; Stolyarov, I.; Bass, A.; Sullivan, H.; Margolin, D. H.; Lake, S. L.; Moran, S.; Palmer, J.; Smith, M. S.; Compston, D. A.	Alemtuzumab more effective than interferon beta-1a at 5-year follow-up of CAMMS223 clinical trial	2012	Neurology	78	14		10.1212/WNL.0b013e31824e8ee7
Rio, J.; Tintore, M.; Sastre-Garriga, J.; Nos, C.; Castillo, J.; Tur, C.; Comabella, M.; Montalban, X.	Change in the clinical activity of multiple sclerosis after treatment switch for suboptimal response	2012	Eur J Neurol	19	6	899-904	10.1111/j.1468-1331.2011.03648.x
Pereira, V. C.; Malfetano, F. R.; Meira, I. D.; Souza, L. F.; Liem, A. M.; Maiolino, A.; Alves-Leon, S. V.	Clinical response to interferon beta and glatiramer acetate in multiple sclerosis patients: a Brazilian cohort	2012	Arq Neuropsiquiatr	70	10	774-9	
Ontaneda, D.; Hara-Cleaver, C.; Rudick, R. A.; Cohen, J. A.; Bermel, R. A.	Early tolerability and safety of fingolimod in clinical practice	2012	J Neurol Sci	323	1-2	167-72	10.1016/j.jns.2012.09.009
Kappos, L.; Gold, R.; Miller, D. H.; MacManus, D. G.; Havrdova, E.; Limmroth, V.; Polman, C. H.; Schmierer, K.; Yousry, T. A.; Eraksoy, M.; Meluzinova, E.; Dufek, M.; Yang, M.; Dawson, K.; O'Neill, G. N.	Effect of BG-12 on contrast-enhanced lesions in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: subgroup analyses from the phase 2b study	2012	Mult Scler	18	3	314-21	10.1177/1352458511421054
Khan, O.; Bao, F.; Shah, M.; Caon, C.; Tselis, A.; Bailey, R.; Silverman, B.; Zak, I.	Effect of disease-modifying therapies on brain volume in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a five-year brain MRI study	2012	J Neurol Sci	312	1-2	7-12	10.1016/j.jns.2011.08.034
Melin, A.; Outteryck, O.; Collongues, N.; Zephir, H.; Fleury, M. C.; Blanc, F.; Lacour, A.; Ongagna, J. C.; Berteloot, A. S.; Vermersch, P.; de Seze, J.	Effect of natalizumab on clinical and radiological disease activity in a French cohort of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis	2012	J Neurol	259	6	1215-21	10.1007/s00415-011-6339-8
Cheriyian, J.; Kim, S.; Wolansky, L. J.; Cook, S. D.; Cadavid, D.	Impact of inflammation on brain volume in multiple sclerosis	2012	Arch Neurol	69	1	82-8	10.1001/archneurol.2011.674
Iaffaldano, P.; Viterbo, R. G.; Paolicelli, D.; Lucchese, G.; Portaccio, E.; Goretti, B.; D'Onghia, M.; Zoccolella, S.; Amato, M. P.; Trojano, M.	Impact of natalizumab on cognitive performances and fatigue in relapsing multiple sclerosis: a prospective, open-label, two years observational study	2012	PLoS One	7	4	e35843	10.1371/journal.pone.0035843
Stephenson, J. J.; Kern, D. M.; Agarwal, S. S.; Zeidman, R.; Rajagopalan, K.; Kamat, S. A.; Foley, J.	Impact of natalizumab on patient-reported outcomes in multiple sclerosis: a longitudinal study	2012	Health Qual Life Outcomes	10	155		10.1186/1477-7525-10-155
Saida, T.; Itoyama, Y.; Tashiro, K.; Kira, J.; Hao, Q.	Intramuscular interferon beta-1a is effective in Japanese patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a pre-treatment versus treatment comparison study of gadolinium-enhanced MRI brain lesions	2012	Mult Scler	18	12	1782-90	10.1177/1352458512442261
Grimaldi, L. M.; Prosperini, L.; Vitello, G.; Borriello, G.; Fubelli, F.; Pozzilli, C.	MRI-based analysis of the natalizumab therapeutic window in multiple sclerosis	2012	Mult Scler	18	9	1337-9	10.1177/1352458512439438
Rinaldi, F.; Calabrese, M.; Seppi, D.; Puthenparampil, M.; Perini, P.; Gallo, P.	Natalizumab strongly suppresses cortical pathology in relapsing-remitting multiple sclerosis	2012	Mult Scler	18	12	1760-7	10.1177/1352458512447704
Fernandez, O.; Oreja-Guevara, C.; Arroyo, R.; Izquierdo, G.; Perez, J. L.; Montalban, X.	Natalizumab treatment of multiple sclerosis in Spain: results of an extensive observational study	2012	J Neurol	259	9	1814-23	10.1007/s00415-012-6414-9
Lanzillo, R.; Quarantelli, M.; Bonavita, S.; Ventrella, G.; Lus, G.; Vacca, G.; Prinster, A.; Orefice, G.; Tedeschi, G.; Brescia Morra, V.	Natalizumab vs interferon beta 1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: a head-to-head retrospective study	2012	Acta Neurol Scand	126	5	306-14	10.1111/j.1600-0404.2011.01622.x
Meca-Lallana, J. E.; Balseiro, J. J.; Lacruz, F.; Guijarro, C.; Sanchez, O.; Cano, A.; Costa-Frossard, L.; Hernandez-Clares, R.; Sanchez-de la Rosa, R.	Spasticity improvement in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis switching from interferon-beta to glatiramer acetate: the Escala Study	2012	J Neurol Sci	315	1-2	123-8	10.1016/j.jns.2011.11.010

- Goodin, D. S.; Reder, A. T.; Ebers, G. C.; Cutter, G.; Kremenchutzky, M.; Oger, J.; Langdon, D.; Rametta, M.; Beckmann, K.; DeSimone, T. M.; Knappertz, V. Survival in MS: a randomized cohort study 21 years after the start of the pivotal IFNbeta-1b trial 2012 Neurology 78 17 1315-22 10.1212/WNL.0b013e3182535cf6
- Kallweit, U.; Jelcic, I.; Braun, N.; Fischer, H.; Zorner, B.; Schreiner, B.; Sokolov, A. A.; Martin, R.; Weller, M.; Linnebank, M. Sustained efficacy of natalizumab in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis independent of disease activity and disability at baseline: real-life data from a Swiss cohort 2012 Clin Neuropharmacol 35 2 77-80 10.1097/WNF.0b013e31824644e6
- Rinaldi, F.; Seppi, D.; Calabrese, M.; Perini, P.; Gallo, P. Switching therapy from natalizumab to fingolimod in relapsing-remitting multiple sclerosis: clinical and magnetic resonance imaging findings 2012 Mult Scler 18 11 1640-3 10.1177/1352458512464282
- Magraner, M.; Coret, F.; Casanova, B. The relationship between inflammatory activity and brain atrophy in natalizumab treated patients 2012 Eur J Radiol 81 11 3485-90 10.1016/j.ejrad.2012.01.028
- Holmen, C.; Piehl, F.; Hillert, J.; Fogdell-Hahn, A.; Lundkvist, M.; Karlberg, E.; Nilsson, P.; Dahle, C.; Feltelius, N.; Svenningsson, A.; Lycke, J.; Olsson, T. A Swedish national post-marketing surveillance study of natalizumab treatment in multiple sclerosis 2011 Mult Scler 17 6 708-19 10.1177/1352458510394701
- Jongen, P. J.; Sindic, C.; Sanders, E.; Hawkins, S.; Linssen, W.; van Munster, E.; Frequin, S.; Borm, G. Adverse events of interferon beta-1a: a prospective multi-centre international ICH-GCP-based CRO-supported external validation study in daily practice 2011 PLoS One 6 10 e26568 10.1371/journal.pone.0026568
- Horga, A.; Castillo, J.; Rio, J.; Tintore, M.; Auger, C.; Sastre-Garriga, J.; Edo, M. C.; Perez-Miralles, F.; Tur, C.; Nos, C.; Huerga, E.; Comabella, M.; Rovira, A.; Montalban, X. An observational study of the effectiveness and safety of natalizumab in the treatment of multiple sclerosis 2011 Rev Neurol 52 6 321-30
- Fernandez-Megia, M. J.; Casanova, B.; Magraner, M. J.; Font-Noguera, I.; Poveda-Andres, J. L. Assessment of the effectiveness and safety of natalizumab for treating relapsing-remitting multiple sclerosis 2011 Farm Hosp 35 2 75-9 10.1016/j.farma.2010.02.003
- MacManus, D. G.; Miller, D. H.; Kappos, L.; Gold, R.; Havrdova, E.; Limmroth, V.; Polman, C. H.; Schmierer, K.; Yousry, T. A.; Eraksoy, M.; Meluzinova, E.; Dufek, M.; Yang, M.; O'Neill, G. N.; Dawson, K. BG-12 reduces evolution of new enhancing lesions to T1-hypointense lesions in patients with multiple sclerosis 2011 J Neurol 258 3 449-56 10.1007/s00415-010-5777-z
- Khatri, B.; Barkhof, F.; Comi, G.; Hartung, H. P.; Kappos, L.; Montalban, X.; Pelletier, J.; Stites, T.; Wu, S.; Holdbrook, F.; Zhang-Auberson, L.; Francis, G.; Cohen, J. A. Comparison of fingolimod with interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised extension of the TRANSFORMS study 2011 Lancet Neurol 10 6 520-9 10.1016/s1474-4422(11)70099-0
- Kaufman, M. D.; Lee, R.; Norton, H. J. Course of relapsing-remitting multiple sclerosis before, during and after natalizumab 2011 Mult Scler 17 4 490-4 10.1177/1352458510389103
- Havla, J.; Gerdes, L. A.; Meinl, I.; Krumbholz, M.; Faber, H.; Weber, F.; Pellkofer, H. L.; Hohlfeld, R.; Kumpfel, T. De-escalation from natalizumab in multiple sclerosis: recurrence of disease activity despite switching to glatiramer acetate 2011 J Neurol 258 9 1665-9 10.1007/s00415-011-5996-y
- Sangalli, F.; Moiola, L.; Bucello, S.; Annovazzi, P.; Rizzo, A.; Radaelli, M.; Vitello, G.; Grimaldi, L. M.; Ghezzi, A.; Martinelli, V.; Comi, G. Efficacy and tolerability of natalizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis patients: a post-marketing observational study 2011 Neurol Sci 31 Suppl 3 299-302 10.1007/s10072-010-0344-z
- Zivadinov, R.; Hussein, S.; Stosic, M.; Durfee, J.; Cox, J. L.; Hashmi, K.; Abdelrahman, N.; Garg, N.; Dwyer, M. G.; Weinstock-Guttman, B. Glatiramer acetate recovers microscopic tissue damage in patients with multiple sclerosis. A case-control diffusion imaging study 2011 Pathophysiology 18 1 61-8 10.1016/j.pathophys.2010.04.007
- Maurer, M.; Dachsel, R.; Domke, S.; Ries, S.; Reifschneider, G.; Friedrich, A.; Knorn, P.; Landefeld, H.; Niemczyk, G.; Schicklmaier, P.; Wernsdorfer, C.; Windhagen, S.; Albrecht, H.; Schwab, S. Health care situation of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis receiving immunomodulatory therapy: a retrospective survey of more than 9000 German patients with MS 2011 Eur J Neurol 18 8 1036-45 10.1111/j.1468-1331.2010.03313.x
- Miravalle, A.; Jensen, R.; Kinkel, R. P. Immune reconstitution inflammatory syndrome in patients with multiple sclerosis following cessation of natalizumab therapy 2011 Arch Neurol 68 2 186-91 10.1001/archneurol.2010.257
- Kerbrat, A.; Le Page, E.; Leray, E.; Anani, T.; Coustans, M.; Desormeaux, C.; Guiziou, C.; Kassiotis, P.; Lallement, F.; Laplaud, D.; Diraison, P.; Rouhart, F.; Sartori, E.; Wardi, R.; Wiertelowski, S.; Edan, G. Natalizumab and drug holiday in clinical practice: an observational study in very active relapsing remitting multiple sclerosis patients 2011 J Neurol Sci 308 1-2 98-102 10.1016/j.jns.2011.05.043
- Belachew, S.; Phan-Ba, R.; Bartholome, E.; Delvaux, V.; Hansen, I.; Calay, P.; Hafsi, K. E.; Moonen, G.; Tshibanda, L.; Vokaer, M. Natalizumab induces a rapid improvement of disability status and ambulation after failure of previous therapy in relapsing-remitting multiple sclerosis 2011 Eur J Neurol 18 2 240-5 10.1111/j.1468-1331.2010.03112.x

Meuth, S. G.; Bittner, S.; Seiler, C.; Gobel, K.; Wiendl, H.	Natalizumab restores evoked potential abnormalities in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis	2011	Mult Scler	17	2	198-203	10.1177/1352458510386998
Prosperini, L.; Borriello, G.; Fubelli, F.; Marinelli, F.; Pozzilli, C.	Natalizumab treatment in multiple sclerosis: the experience of S. Andrea MS Centre in Rome	2011	Neurol Sci	31	Suppl 3	303-7	10.1007/s10072-010-0348-8
Hellwig, K.; Haghighi, A.; Gold, R.	Pregnancy and natalizumab: results of an observational study in 35 accidental pregnancies during natalizumab treatment	2011	Mult Scler	17	8	958-63	10.1177/1352458511401944
Castillo-Trivino, T.; Mowry, E. M.; Gajofatto, A.; Chabas, D.; Crabtree-Hartman, E.; Cree, B. A.; Goodin, D. S.; Green, A. J.; Okuda, D. T.; Pelletier, D.; Zamvil, S. S.; Vittinghoff, E.; Waubant, E.	Switching multiple sclerosis patients with breakthrough disease to second-line therapy	2011	PLoS One	6	2	e16664	10.1371/journal.pone.0016664
Marrosu, M. G.; Loreface, L.; Frau, J.; Coghe, G.; Fenu, G.; Piras, R.; Melis, M.; Cocco, E.	The cohort of the multiple sclerosis center of Cagliari	2011	Neurol Sci	31	Suppl 3	309-12	10.1007/s10072-010-0470-7
Patti, F.; Amato, M. P.; Bastianello, S.; Caniatti, L.; Di Monte, E.; Ferrazza, P.; Goretti, B.; Gallo, P.; Morra, V. B.; Lo Fermo, S.; Picconi, O.; Tola, M. R.; Trojano, M.	Effects of immunomodulatory treatment with subcutaneous interferon beta-1a on cognitive decline in mildly disabled patients with relapsing-remitting multiple sclerosis	2010	Mult Scler	16	1	68-77	10.1177/1352458509350309
Krysko, K. M.; O'Connor, P. W.	The Toronto observational study of natalizumab in multiple sclerosis	2011	Can J Neurol Sci	38	3	422-8	
Gupta, S.; Varadarajulu, R.; Ganjoo, R. K.	Beta-interferons in multiple sclerosis: a single center experience in India	2010	Ann Indian Acad Neurol	13	2	132-5	10.4103/0972-2327.64624
Ford, C.; Goodman, A. D.; Johnson, K.; Kachuck, N.; Lindsey, J. W.; Lisak, R.; Luzzio, C.; Myers, L.; Panitch, H.; Preiningerova, J.; Pruitt, A.; Rose, J.; Rus, H.; Wolinsky, J.	Continuous long-term immunomodulatory therapy in relapsing multiple sclerosis: results from the 15-year analysis of the US prospective open-label study of glatiramer acetate	2010	Mult Scler	16	3	342-50	10.1177/1352458509358088
Uzawa, A.; Mori, M.; Hayakawa, S.; Masuda, S.; Kuwabara, S.	Different responses to interferon beta-1b treatment in patients with neuromyelitis optica and multiple sclerosis	2010	Eur J Neurol	17	5	672-6	10.1111/j.1468-1331.2009.02897.x
Rudick, R. A.; Lee, J. C.; Cutter, G. R.; Miller, D. M.; Bourdette, D.; Weinstock-Guttman, B.; Hyde, R.; Zhang, H.; You, X.	Disability progression in a clinical trial of relapsing-remitting multiple sclerosis: eight-year follow-up	2010	Arch Neurol	67	11	1329-35	10.1001/archneurol.2010.150
Bendfeldt, K.; Egger, H.; Nichols, T. E.; Loetscher, P.; Denier, N.; Kuster, P.; Traud, S.; Mueller-Lenke, N.; Naegelin, Y.; Gass, A.; Kappos, L.; Radue, E. W.; Borgwardt, S. J.	Effect of immunomodulatory medication on regional gray matter loss in relapsing-remitting multiple sclerosis—a longitudinal MRI study	2010	Brain Res	1325		174-82	10.1016/j.brainres.2010.02.035
Patti, F.; Amato, M. P.; Trojano, M.; Bastianello, S.; Tola, M. R.; Picconi, O.; Cilia, S.; Cottone, S.; Centonze, D.; Gasperini, C.	Quality of life, depression and fatigue in mildly disabled patients with relapsing-remitting multiple sclerosis receiving subcutaneous interferon beta-1a: 3-year results from the COGIMUS (COGNitive Impairment in Multiple Sclerosis) study	2011	Mult Scler	17	8	991-1001	10.1177/1352458511401943
Putzki, N.; Yaldizli, O.; Maurer, M.; Cursiefen, S.; Kuckert, S.; Klawe, C.; Maschke, M.; Tettenborn, B.; Limmroth, V.	Efficacy of natalizumab in second line therapy of relapsing-remitting multiple sclerosis: results from a multicenter study in German speaking countries	2010	Eur J Neurol	17	1	31-7	10.1111/j.1468-1331.2009.02728.x
Melanson, M.; Grossberndt, A.; Klowak, M.; Leong, C.; Frost, E. E.; Prout, M.; Le Dorze, J. A.; Gramlich, C.; Doupe, M.; Wong, L.; Esfahani, F.; Gomori, A.; Namaka, M.	Fatigue and cognition in patients with relapsing multiple sclerosis treated with interferon beta	2010	Int J Neurosci	120	10	631-40	10.3109/00207454.2010.511732
Jongen, P. J.; Lehnick, D.; Sanders, E.; Seelndrayers, P.; Fredrikson, S.; Andersson, M.; Speck, J.	Health-related quality of life in relapsing remitting multiple sclerosis patients during treatment with glatiramer acetate: a prospective, observational, international, multi-centre study	2010	Health Qual Life Outcomes	8		133	10.1186/1477-7525-8-133
Steinberg, S. C.; Faris, R. J.; Chang, C. F.; Chan, A.; Tankersley, M. A.	Impact of adherence to interferons in the treatment of multiple sclerosis: a non-experimental, retrospective, cohort study	2010	Clin Drug Investig	30	2	89-100	10.2165/11533330-000000000-00000
Jongen, P. J.; Sindic, C.; Carton, H.; Zwanikken, C.; Lemmens, W.; Borm, G.	Improvement of health-related quality of life in relapsing remitting multiple sclerosis patients after 2 years of treatment with intramuscular interferon-beta-1a	2010	J Neurol	257	4	584-9	10.1007/s00415-009-5378-x
Putzki, N.; Yaldizli, O.; Buhler, R.; Schwegler, G.; Curtius, D.; Tettenborn, B.	Natalizumab reduces clinical and MRI activity in multiple sclerosis patients with high disease activity: results from a multicenter study in Switzerland	2010	Eur Neurol	63	2	101-6	10.1159/000276400

Mendozzi, L.; Tronci, F.; Garegnani, M.; Pugnetti, L.	Sleep disturbance and fatigue in mild relapsing remitting multiple sclerosis patients on chronic immunomodulant therapy: an actigraphic study	2010	Mult	Scler
16	2	238-47	10.1177/1352458509354551	
Pozzilli, C.; Prosperini, L.; Borriello, G.	Treating multiple sclerosis with fingolimod or intramuscular interferon	2010		
Expert Opin Pharmacother	11	11	1957-60	10.1517/14656566.2010.484422
Oreja-Guevara, C.; Bermejo, P. E.; Miralles, A.; Gabaldon, L.; Aguilar, M. J.; Diez-Tejedor, E.	[Glatiramer acetate in interferon beta non respondent relapsing-remitting multiple sclerosis]	2009	Neurologia	24
7	435-8			
Hernandez-Perez, M. A.	[Safety and tolerability in the early phase of slow schedule versus fast schedule treatment with 44 micrograms of interferon beta-1a in patients with multiple sclerosis (PARALEN study)]	2009	Rev	
Neurol	48	10	505-8	
Vidovic, M.; Sinanovic, O.; Burina, A.; Hudic, J.; Sehanovic, A.	Betaferon in the treatment of multiple sclerosis	2009	Acta Clin Croat	48
			4	419-21
Jesic, A.; Stefanovic, D.; Delibasic, N.; Semnic, M.; Sakallasz, L.; Dobrenov, D.; Zivanovic, Z.; Rabi-Zikic, T.; Zikic, M.	Effects of relapsing-remitting multiple sclerosis treatment with interferon beta-1b results of a three-year follow-up study	2009	Acta Clin Croat	48
			2	183-6
Oturai, A. B.; Koch-Henriksen, N.; Petersen, T.; Jensen, P. E.; Sellebjerg, F.; Sorensen, P. S.	Efficacy of natalizumab in multiple sclerosis patients with high disease activity: a Danish nationwide study	2009	Eur	J
Neurol	16	3	420-3	10.1111/j.1468-1331.2008.02517.x
Chiu, A. W.; Richert, N.; Ehrmantraut, M.; Ohayon, J.; Gupta, S.; Bomboi, G.; Gaindh, D.; Cantor, F. K.; Frank, J. A.; McFarland, H. F.; Bagnato, F.	Heterogeneity in response to interferon beta in patients with multiple sclerosis: a 3-year monthly imaging study	2009	Arch Neurol	66
			1	39-43
				10.1001/archneur.66.1.noc80047
Gauthier, S. A.; Glanz, B. I.; Mandel, M.; Tsagkaropoulos, A.; Neema, M.; Stankiewicz, J.; Arora, A.; Duan, Y.; Liptak, Z.; Egorova, S.; Buckle, G. J.; Bakshi, R.; Guttmann, C. R.; Khoury, S. J.; Weiner, H. L.	Incidence and factors associated with treatment failure in the CLIMB multiple sclerosis cohort study	2009	J Neurol Sci	284
				1-2
				116-9
				10.1016/j.jns.2009.04.020
Tanaka, M.; Tanaka, K.; Komori, M.	Interferon-beta(1b) treatment in neuromyelitis optica	2009	Eur	
Neurol	62	3	167-70	10.1159/000227277
Boggild, M.; Palace, J.; Barton, P.; Ben-Shlomo, Y.; Bregenzer, T.; Dobson, C.; Gray, R.	Multiple sclerosis risk sharing scheme: two year results of clinical cohort study with historical comparator	2009	Bmj	339
				b4677
				10.1136/bmj.b4677
Putzki, N.; Kollia, K.; Woods, S.; Igwe, E.; Diener, H. C.; Limmroth, V.	Natalizumab is effective as second line therapy in the treatment of relapsing remitting multiple sclerosis	2009	Eur J Neurol	16
				3
				424-6
				10.1111/j.1468-1331.2008.02519.x
Putzki, N.; Fischer, J.; Gottwald, K.; Reifschneider, G.; Ries, S.; Siever, A.; Hoffmann, F.; Kafferlein, W.; Kausch, U.; Liedtke, M.; Kirchmeier, J.; Gmund, S.; Richter, A.; Schicklmaier, P.; Niemczyk, G.; Wernsdorfer, C.; Hartung, H. P.	Quality of life in 1000 patients with early relapsing-remitting multiple sclerosis	2009	Eur	J
				Neurol
				16
				6
				713-20
Shipova, E. G.; Spirin, N. N.; Kasatkin, D. S.; Shumakov, E. I.; Stepanov, I. O.	State of the cervical section of the spinal cord in patients with relapsing multiple sclerosis during immunomodulatory treatment	2009	Neurosci	Behav
Physiol	39	1	47-51	10.1007/s11055-008-9102-6
Gajofatto, A.; Bacchetti, P.; Grimes, B.; High, A.; Waubant, E.	Switching first-line disease-modifying therapy after failure: impact on the course of relapsing-remitting multiple sclerosis	2009	Mult Scler	15
				1
				50-8
				10.1177/1352458508096687
O'Connor, P. W.; Lublin, F. D.; Wolinsky, J. S.; Confavreux, C.; Comi, G.; Freedman, M. S.; Olsson, T. P.; Miller, A. E.; Dive-Pouletty, C.; Bego-Le-Bagousse, G.; Kappos, L.	Teriflunomide reduces relapse-related neurological sequelae, hospitalizations and steroid use	2013	J Neurol	260
				10
				2472-80
				10.1007/s00415-013-6979-y
Haghikia, A.; Fischer, M.; Hellwig, K.; Linker, R.; Chan, A.; Hohlfeld, R.; Gold, R.	[Open use of natalizumab. Neutralising antibodies and clinical data]	2008	Nervenarzt	79
				6
				716-9
				10.1007/s00115-008-2464-8
Hellwig, K.; Schimrigk, S.; Fischer, M.; Haghikia, A.; Muller, T.; Chan, A.; Gold, R.	Allergic and nonallergic delayed infusion reactions during natalizumab therapy	2008	Arch Neurol	65
				5
				656-8
				10.1001/archneur.65.5.656
Hirst, C. L.; Pace, A.; Pickersgill, T. P.; Jones, R.; McLean, B. N.; Zajicek, J. P.; Scolding, N. J.; Robertson, N. P.	Campath 1-H treatment in patients with aggressive relapsing remitting multiple sclerosis	2008	J Neurol	255
				2
				231-8
				10.1007/s00415-008-0696-y
Ziemssen, T.; Hoffman, J.; Apfel, R.; Kern, S.	Effects of glatiramer acetate on fatigue and days of absence from work in first-time treated relapsing-remitting multiple sclerosis	2008	Health Qual Life Outcomes	6
				67
				10.1186/1477-7525-6-67

Minagara, A.; Murray, T. J.	Efficacy and tolerability of intramuscular interferon beta-1a compared with subcutaneous interferon beta-1a in relapsing MS: results from PROOF	2008	Curr Med Res Opin	24	4	1049-55
	10.1185/030079908x280545					
Carmona, O.; Casado, V.; Moral, E.; Alonso-Magdalena, L.; Martinez-Yelamos, A.; Martinez-Yelamos, S.; Martin-Ozaeta, G.; Arbizu, T.	Interferon-beta1b in multiple sclerosis: effect on progression of disability and clinical markers of treatment response	2008	Eur Neurol	60	6	279-84
	10.1159/000157881					
Miller, A.; Spada, V.; Beerkircher, D.; Kreitman, R. R.	Long-term (up to 22 years), open-label, compassionate-use study of glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis	2008	Mult Scler	14	4	494-9
	10.1177/1352458507085029					
Portaccio, E.; Zipoli, V.; Siracusa, G.; Sorbi, S.; Amato, M. P.	Long-term adherence to interferon beta therapy in relapsing-remitting multiple sclerosis	2008	Eur Neurol	59	3-4	131-5
	10.1159/000111875					
Mancardi, G. L.; Amato, M. P.; D'Alessandro, R.; Drago, F.; Milanese, C.; Popoli, P.; Provinciali, L.; Rossi, P.; Savettieri, G.; Tedeschi, G.; Tola, M. R.; Vanacore, N.; Covezzoli, A.; De Rosa, M.; Piccinni, C.; Montanaro, N.; Periotto, L.; Addis, A.; Martini, N.	Natalizumab: a country-based surveillance program	2008	Neurol Sci	29	Suppl 2	S235-7
	10.1007/s10072-008-0948-8					
Gaindh, D.; Jeffries, N.; Ohayon, J.; Richert, N. D.; Pellicano, C.; Frank, J. A.; McFarland, H.; Bagnato, F.	The effect of interferon beta-1b on size of short-lived enhancing lesions in patients with multiple sclerosis	2008	Expert Opin Biol Ther	8	12	1823-9
	10.1517/14712590802510629					
Carra, A.; Onaha, P.; Luetic, G.; Burgos, M.; Crespo, E.; Deri, N.; Halfon, M.; Jaacks, G.; Lopez, A.; Sinay, V.; Vrech, C.	Therapeutic outcome 3 years after switching of immunomodulatory therapies in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis in Argentina	2008	Eur J Neurol	15	4	386-93
	10.1111/j.1468-1331.2008.02071.x					
Hurwitz, B. J.; Jeffery, D.; Arnason, B.; Bigley, K.; Coyle, P.; Goodin, D.; Kaba, S.; Kirzinger, S.; Lynch, S.; Mandler, R.; Mikol, D.; Rammohan, K.; Sater, R.; Sriram, S.; Thrower, B.; Boateng, F.; Jakobs, P.; Wash, M. B.; Bogumil, T.	Tolerability and safety profile of 12- to 28-week treatment with interferon beta-1b 250 and 500 microg QOD in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a multicenter, randomized, double-blind, parallel-group pilot study	2008	Clin Ther	30	6	1102-12
	10.1016/j.clinthera.2008.06.013					
Debouverie, M.; Moreau, T.; Lebrun, C.; Heinzle, O.; Brudon, F.; Mshid, J.	A longitudinal observational study of a cohort of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis treated with glatiramer acetate	2007	Eur J Neurol	14	11	1266-74
	10.1111/j.1468-1331.2007.01964.x					
Martinez-Rodriguez, J. E.; Cadavid, D.; Wolansky, L. J.; Pliner, L.; Cook, S. D.	Cladribine in aggressive forms of multiple sclerosis	2007	Eur J Neurol	14	6	686-9
	10.1111/j.1468-1331.2007.01735.x					
Flechter, S.; Vardi, J.; Finkelstein, Y.; Pollak, L.	Cognitive dysfunction evaluation in multiple sclerosis patients treated with interferon beta-1b: an open-label prospective 1 year study	2007	Isr Med Assoc J	9	6	457-9
Schwid, S. R.; Goodman, A. D.; Weinstein, A.; McDermott, M. P.; Johnson, K. P.	Cognitive function in relapsing multiple sclerosis: minimal changes in a 10-year clinical trial	2007	J Neurol Sci	255	1-2	57-63
	10.1016/j.jns.2007.01.070					
Baum, K.; O'Leary, C.; Coret Ferrer, F.; Klimova, E.; Prochazkova, L.; Bugge, J.	Comparison of injection site pain and injection site reactions in relapsing-remitting multiple sclerosis patients treated with interferon beta-1a or 1b	2007	Mult Scler	13	9	1153-60
	10.1177/1352458507079291					
Twoerk, S.; Nippert, I.; Scherer, P.; Haas, J.; Pohlau, D.; Kugler, J.	Immunomodulating drugs in multiple sclerosis: compliance, satisfaction and adverse effects evaluation in a German multiple sclerosis population	2007	Curr Med Res Opin	23	6	1209-15
	10.1185/030079907x188125					
Phillips, J. T.; Rice, G.; Frohman, E.; Vande Gaer, L.; Scott, T.; Haas, J.; Eggenberger, E.; Freedman, M. S.; Stuart, W.; Cunha, L.; Jacobs, L.; Oger, J.; Arnold, D.; Murray, T. J.; DiBiase, M.; Jethwa, V.; Goelz, S.	A multicenter, open-label, phase II study of the immunogenicity and safety of a new prefilled syringe (liquid) formulation of Avonex in patients with multiple sclerosis	2004	Clin Ther	26	4	511-21
Patti, F.; Morra, V. B.; Amato, M. P.; Trojano, M.; Bastianello, S.; Tola, M. R.; Cottone, S.; Plant, A.; Picconi, O.	Subcutaneous interferon beta-1a may protect against cognitive impairment in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: 5-year follow-up of the COGIMUS study	2013	PLoS One	8	8	e74111
	10.1371/journal.pone.0074111					
Zivadinov, R.; Locatelli, L.; Cookfair, D.; Srinivasaraghavan, B.; Bertolotto, A.; Ukmair, M.; Bratina, A.; Maggiore, C.; Bosco, A.; Grop, A.; Catalan, M.; Zorzon, M.	Interferon beta-1a slows progression of brain atrophy in relapsing-remitting multiple sclerosis predominantly by reducing gray matter atrophy	2007	Mult Scler	13	4	490-501
	10.1177/1352458506070446					
Takeuchi, C.; Ota, K.; Ono, Y.; Iwata, M.	Interferon beta-1b may reverse axonal dysfunction in multiple sclerosis	2007	Neuroradiology Journal	20	5	531-40
	10.1177/197140090702000510					
Rovaris, M.; Comi, G.; Rocca, M. A.; Valsasina, P.; Ladkani, D.; Pieri, E.; Weiss, S.; Shifroni, G.; Wolinsky, J. S.; Filippi, M.	Long-term follow-up of patients treated with glatiramer acetate: a multicentre, multinational extension of the European/Canadian double-blind, placebo-controlled, MRI-monitored trial	2007	Mult Scler	13	4	502-8
	10.1177/1352458506070704					

- Limmroth, V.; Malessa, R.; Zettl, U. K.; Koehler, J.; Japp, G.; Haller, P.; Elias, W.; Obhof, W.; Viehover, A.; Meier, U.; Brosig, A.; Hasford, J.; Putzki, N.; Kalski, G.; Wernsdorfer, C. Quality Assessment in Multiple Sclerosis Therapy (QUASIMS): a comparison of interferon beta therapies for relapsing-remitting multiple sclerosis 2007 J Neurol 254 1 67-77 10.1007/s00415-006-0281-1
- Ford, C. C.; Johnson, K. P.; Lisak, R. P.; Panitch, H. S.; Shiffron, G.; Wolinsky, J. S. A prospective open-label study of glatiramer acetate: over a decade of continuous use in multiple sclerosis patients 2006 Mult Scler 12 3 309-20 10.1191/135248506ms1318oa
- Caon, C.; Din, M.; Ching, W.; Tselis, A.; Lisak, R.; Khan, O. Clinical course after change of immunomodulating therapy in relapsing-remitting multiple sclerosis 2006 Eur J Neurol 13 5 471-4 10.1111/j.1468-1331.2006.01273.x
- Lily, O.; McFadden, E.; Hensor, E.; Johnson, M.; Ford, H. Disease-specific quality of life in multiple sclerosis: the effect of disease modifying treatment 2006 Mult Scler 12 6 808-13 10.1177/1352458506070946
- Cocco, E.; Marchi, P.; Floris, G.; Mascia, M. G.; Deriu, M.; Sirca, A.; Mamusa, E.; Lai, M.; Mura, M.; Mallarini, G.; Marrosu, M. G. Effect of dose and frequency of interferon beta-1a administration on clinical and magnetic resonance imaging parameters in relapsing-remitting multiple sclerosis 2006 Funct Neurol 21 3 145-9
- Zwibel, H. L. Glatiramer acetate in treatment-naïve and prior interferon-beta-1b-treated multiple sclerosis patients 2006 Acta Neurol Scand 113 6 378-86 10.1111/j.1600-0404.2006.00627.x
- Gottesman, M. H.; Friedman-Urelich, S. Interferon beta-1b (betaseron/betaferon) is well tolerated at a dose of 500 microg: interferon dose escalation assessment of safety (IDEAS) 2006 Mult Scler 12 3 271-80 10.1191/135248506ms1261oa
- Coppola, G.; Lanzillo, R.; Florio, C.; Orefice, G.; Vivo, P.; Ascione, S.; Schiavone, V.; Pagano, A.; Vacca, G.; De Michele, G.; Morra, V. B. Long-term clinical experience with weekly interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis 2006 Eur J Neurol 13 9 1014-21 10.1111/j.1468-1331.2006.01422.x
- Kappos, L.; Traboulsee, A.; Constantinescu, C.; Eralinna, J. P.; Forrestal, F.; Jongen, P.; Pollard, J.; Sandberg-Wollheim, M.; Sindic, C.; Stubinski, B.; Uitdehaag, B.; Li, D. Long-term subcutaneous interferon beta-1a therapy in patients with relapsing-remitting MS 2006 Neurology 67 6 944-53 10.1212/01.wnl.0000237994.95410.ce
- Lanzillo, R.; Prinster, A.; Scarano, V.; Liuzzi, R.; Coppola, G.; Florio, C.; Salvatore, E.; Schiavone, V.; Brunetti, A.; Muto, M.; Orefice, G.; Alfano, B.; Bonavita, V.; Brescia Morra, V. Neuropsychological assessment, quantitative MRI and ApoE gene polymorphisms in a series of MS patients treated with IFN beta-1b 2006 J Neurol Sci 245 1-2 141-5 10.1016/j.jns.2005.08.023
- Bencsik, K.; Fuvesi, J.; Fricska-Nagy, Z.; Rajda, C.; Losonczi, E.; Torok, M.; Vecsei, L. Short communication: treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis 96 patients with IFN-beta 1b: results of a 6-year follow-up 2006 J Interferon Cytokine Res 26 2 96-100 10.1089/jir.2006.26.96
- Bagnato, F.; Gupta, S.; Richert, N. D.; Stone, R. D.; Ohayon, J. M.; Frank, J. A.; McFarland, H. F. Effects of interferon beta-1b on black holes in multiple sclerosis over a 6-year period with monthly evaluations 2005 Arch Neurol 62 11 1684-8 10.1001/archneur.62.11.noc40499
- Goebel, M. U.; Czolbe, F.; Becker, H.; Janssen, O. E.; Schedlowski, M.; Limmroth, V. Effects of interferon-beta 1a on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, leukocyte distribution and mood states in multiple sclerosis patients: results of a 1-year follow-up study 2005 Eur Neurol 53 4 182-7 10.1159/000086344
- Schwid, S. R.; Thorpe, J.; Sharief, M.; Sandberg-Wollheim, M.; Rammohan, K.; Wendt, J.; Panitch, H.; Goodin, D.; Li, D.; Chang, P.; Francis, G. Enhanced benefit of increasing interferon beta-1a dose and frequency in relapsing multiple sclerosis: the EVIDENCE Study 2005 Arch Neurol 62 5 785-92 10.1001/archneur.62.5.785
- Rio, J.; Tintore, M.; Nos, C.; Tellez, N.; Galan, I.; Montalban, X. Interferon beta in relapsing-remitting multiple sclerosis. An eight years experience in a specialist multiple sclerosis centre 2005 J Neurol 252 7 795-800 10.1007/s00415-005-0748-5
- Patti, F.; Pappalardo, A.; Florio, C.; Politi, G.; Fiorilla, T.; Reggio, E.; Reggio, A. Effects of interferon beta-1a and -1b over time: 6-year results of an observational head-to-head study 2006 Acta Neurol Scand 113 4 241-7 10.1111/j.1600-0404.2005.00565.x
- Gupta, S.; Solomon, J. M.; Tasciyan, T. A.; Cao, M. M.; Stone, R. D.; Ostuni, J. L.; Ohayon, J. M.; Muraro, P. A.; Frank, J. A.; Richert, N. D.; McFarland, H. F.; Bagnato, F. Interferon-beta-1b effects on re-enhancing lesions in patients with multiple sclerosis 2005 Mult Scler 11 6 658-68 10.1191/1352458505ms1229oa
- Sindic, C. J.; Seeldrayers, P.; Vande Gaer, L.; De Smet, E.; Nagels, G.; De Deyn, P. P.; Medaer, R.; Guillaume, D.; D'Hooghe, M. B.; Deville, M. C.; Decoo, D.; Sadzot, B.; Van Landegem, W.; Strauven, T.; Pepin, J.; Merckx, H.; Caekbeke, J.; van der Tool, M. A. Long-term follow up of glatiramer acetate compassionate use in Belgium 2005 Acta Neurol Belg 105 2 81-5
- Kappos, L.; Clanet, M.; Sandberg-Wollheim, M.; Radue, E. W.; Hartung, H. P.; Hohlfeld, R.; Xu, J.; Bennett, D.; Sandrock, A.; Goelz, S. Neutralizing antibodies and efficacy of interferon beta-1a: a 4-year controlled study 2005 Neurology 65 1 40-7 10.1212/01.wnl.0000171747.59767.5c

Pozzilli, C.; Prosperini, L.; Sbardella, E.; De Giglio, L.; Onesti, E.; Tomassini, V. Post-marketing survey on clinical response to interferon beta in relapsing multiple sclerosis: the Roman experience	2005	Neurol Sci	26	Suppl 4	S174-8	10.1007/s10072-005-0510-x
Hardmeier, M.; Wagenpfeil, S.; Freitag, P.; Fisher, E.; Rudick, R. A.; Kooijmans, M.; Clanet, M.; Radue, E. W.; Kappos, L. Rate of brain atrophy in relapsing MS decreases during treatment with IFNbeta-1a	2005	Neurology	64	2	236-40	10.1212/01.wnl.0000149516.30155.b8
Vallittu, A. M.; Peltoniemi, J.; Elovaara, I.; Kuusisto, H.; Farkkila, M.; Multanen, J.; Eralinna, J. P. The efficacy of glatiramer acetate in beta-interferon-intolerant MS patients	2005	Acta Neurol Scand	112	4	234-7	10.1111/j.1600-0404.2005.00464.x
Haas, J.; Firzlauff, M. Twenty-four-month comparison of immunomodulatory treatments - a retrospective open label study in 308 RRMS patients treated with beta interferons or glatiramer acetate (Copaxone)	2005	Eur J Neurol	12	6	425-31	10.1111/j.1468-1331.2005.00936.x
Vollmer, T. L.; Phillips, J. T.; Goodman, A. D.; Agius, M. A.; Libonati, M. A.; Giacchino, J. L.; Grundy, J. S. An open-label safety and drug interaction study of natalizumab (Antegren) in combination with interferon-beta (Avonex) in patients with multiple sclerosis	2004	Mult Scler	10	5	511-20	10.1191/1352458504ms1084oa
Frank, J. A.; Richert, N.; Bash, C.; Stone, L.; Calabresi, P. A.; Lewis, B.; Stone, R.; Howard, T.; McFarland, H. F. Interferon-beta-1b slows progression of atrophy in RRMS: Three-year follow-up in NAB- and NAB+ patients	2004	Neurology	62	5	719-25	
Metz, L. M.; Patten, S. B.; Archibald, C. J.; Bakker, J. I.; Harris, C. J.; Patry, D. G.; Bell, R. B.; Yeung, M.; Murphy, W. F.; Stoian, C. A.; Billesberger, K.; Tillotson, L.; Peters, S.; McGowan, D. The effect of immunomodulatory treatment on multiple sclerosis fatigue	2004	J Neurol Neurosurg Psychiatry	75	7	1045-7	
Liscic, R. M.; Brecelj, J. Visual evoked potentials in multiple sclerosis patients treated with interferon beta-1a	2004	Croat Med J	45	3	323-7	
Romero-Lopez, J.; Seijo-Martinez, M.; Del Campo, V.; Amigo-Jorin, M. C.; Arias, M.; Cortes-Laino, J. A.; Dapena-Bolano, D.; Lopez-Gonzalez, F. J.; Lorenzo-Gonzalez, J. R.; Marin-Sanchez, M.; Munoz-Garcia, D.; Ozaita-Arteche, G.; Prieto, J. M. [Experience in the treatment of multiple sclerosis with interferon beta in Galicia]	2003	Rev Neurol	37	11	1001-4	
Haupts, M.; Elias, G.; Hardt, C.; Langenbahn, H.; Obert, H.; Pohlau, D.; Sczesni, B.; von Wussow, P. [Quality of life in patients with relapsing-relapsing multiple sclerosis in Germany]	2003	Nervenarzt	74	2	144-50	10.1007/s00115-002-1446-5
Zivadnov, R.; Zorzon, M.; Tommasi, M. A.; Nasuelli, D.; Bernardi, M.; Monti-Bragadin, L.; Cazzato, G. A longitudinal study of quality of life and side effects in patients with multiple sclerosis treated with interferon beta-1a	2003	J Neurol Sci	216	1	113-8	
Milanese, C.; La Mantia, L.; Palumbo, R.; Martinelli, V.; Murialdo, A.; Zaffaroni, M.; Caputo, D.; Capra, R.; Bergamaschi, R. A post-marketing study on interferon beta 1b and 1a treatment in relapsing-relapsing multiple sclerosis: different response in drop-outs and treated patients	2003	J Neurol Neurosurg Psychiatry	74	12	1689-92	
Carra, A.; Onaha, P.; Sinay, V.; Alvarez, F.; Luetic, G.; Bettinelli, R.; San Pedro, E.; Rodriguez, L. A retrospective, observational study comparing the four available immunomodulatory treatments for relapsing-relapsing multiple sclerosis	2003	Eur J Neurol	10	6	671-6	
Fernandez, O.; Arbizu, T.; Izquierdo, G.; Martinez-Yelamos, A.; Gata, J. M.; Luque, G.; de Ramon, E. Clinical benefits of interferon beta-1a in relapsing-relapsing MS: a phase IV study	2003	Acta Neurol Scand	107	1	7-11	
Dubois, B. D.; Keenan, E.; Porter, B. E.; Kapoor, R.; Rudge, P.; Thompson, A. J.; Miller, D. H.; Giovannoni, G. Interferon beta in multiple sclerosis: experience in a British specialist multiple sclerosis centre	2003	J Neurol Neurosurg Psychiatry	74	7	946-9	
Trojano, M.; Liguori, M.; Paolicelli, D.; Zimatore, G. B.; De Robertis, F.; Avolio, C.; Giuliani, F.; Fuiani, A.; Livrea, P. Interferon beta in relapsing-relapsing multiple sclerosis: an independent postmarketing study in southern Italy	2003	Mult Scler	9	5	451-7	10.1191/1352458503ms948oa
Onesti, E.; Bagnato, F.; Tomassini, V.; Volante, G.; Denaro, F.; Frontoni, M.; Millefiorini, E.; Pozzilli, C.; Fieschi, C. Interferon beta treatment of MS in the daily clinical setting: a 3-year post-marketing study	2003	Neurol Sci	24	5	340-5	10.1007/s10072-003-0186-z
Doggrell, S. A. Is natalizumab a breakthrough in the treatment of multiple sclerosis?	2003	Expert Opin Pharmacother	4	6	999-1001	10.1517/14656566.4.6.999
Ruggieri, R. M.; Settapani, N.; Viviano, L.; Attanasio, M.; Giglia, L.; Almasio, P.; La Bella, V.; Piccoli, F. Long-term interferon-beta treatment for multiple sclerosis	2003	Neurol Sci	24	5	361-4	10.1007/s10072-003-0190-3
Zephir, H.; De Seze, J.; Stojkovic, T.; Delisse, B.; Ferriby, D.; Cabaret, M.; Vermersch, P. Multiple sclerosis and depression: influence of interferon beta therapy	2003	Mult Scler	9	3	284-8	10.1191/1352458503ms915oa

Kargwell, H.; Yaqub, B. A.; Al-Deeb, S. M.	Response to beta interferon 1b among Saudi patients with multiple sclerosis	2003	Saudi Med J	24	1	44-8	
Flechter, S.; Vardi, J.; Pollak, L.; Rabey, J. M.	Comparison of glatiramer acetate (Copaxone) and interferon beta-1b (Betaferon) in multiple sclerosis patients: an open-label 2-year follow-up	2002	J Neurol Sci	197	1-2	51-5	
Flechter, S.; Kott, E.; Steiner-Birmanns, B.; Nisipeanu, P.; Korczyn, A. D.	Copolymer 1 (glatiramer acetate) in relapsing forms of multiple sclerosis: open multicenter study of alternate-day administration	2002	Clin Neuropharmacol	25	1	11-5	
Barak, Y.; Achiron, A.	Effect of interferon-beta-1b on cognitive functions in multiple sclerosis	2002	Eur Neurol	47	1	11-4	10.1159/000047940
Vermersch, P.; de Seze, J.; Stojkovic, T.; Hautecoeur, P.	Interferon beta1a (Avonex) treatment in multiple sclerosis: similarity of effect on progression of disability in patients with mild and moderate disability	2002	J Neurol	249	2	184-7	
Filippini, G.; Incorvaia, B.	Is interferon effective and safe for relapsing-remitting multiple sclerosis?	2002	Neuroepidemiology	21	6	310	10.1159/000065530
Chofflon, M.; Ben-Amor, A. F.	Long-term benefits of early and high doses of interferon beta-1a treatment in relapsing-remitting multiple sclerosis	2002	Clin Neurol Neurosurg	104	3	244-8	
Patti, F.; Pappalardo, A.; Montanari, E.; Pesci, I.; Barletta, V.; Pozzilli, C.	Interferon-beta-1a treatment has a positive effect on quality of life of relapsing-remitting multiple sclerosis: results from a longitudinal study	2014	J Neurol Sci	337	1-2	180-5	10.1016/j.jns.2013.12.006
Gasparini, C.; Paolillo, A.; Giugni, E.; Galgani, S.; Bagnato, F.; Mainero, C.; Onesti, E.; Bastianello, S.; Pozzilli, C.	MRI brain volume changes in relapsing-remitting multiple sclerosis patients treated with interferon beta-1a	2002	Mult Scler	8	2	119-23	10.1191/1352458502ms788oa
Vermersch, P.; de Seze, J.; Delisse, B.; Lemaire, S.; Stojkovic, T.	Quality of life in multiple sclerosis: influence of interferon-beta1 a (Avonex) treatment	2002	Mult Scler	8	5	377-81	10.1191/1352458502ms826oa
Oentrich, W.; Dose, T.; Friedmann, D.; Haupts, M.; Haller, P.; Hartung, H. P.; Walther, E. U.; Konig, N.; Schroder, G.; Sturzebecher, C. S.	[Interferon beta-1b (Betaferon)therapy in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: findings of a prospective, multi-center study of disease progression]	2001	Nervenarzt	72	4	286-92	
Khan, O. A.; Tselis, A. C.; Kamholz, J. A.; Garbern, J. Y.; Lewis, R. A.; Lisak, R. P.	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	2001	Eur J Neurol	8	2	141-8	
Khan, O. A.; Tselis, A. C.; Kamholz, J. A.; Garbern, J. Y.; Lewis, R. A.; Lisak, R. P.	A prospective, open-label treatment trial to compare the effect of IFNbeta-1a (Avonex), IFNbeta-1b (Betaseron), and glatiramer acetate (Copaxone) on the relapse rate in relapsing-remitting multiple sclerosis: results after 18 months of therapy	2001	Mult Scler	7	6	349-53	10.1177/135245850100700601
Troiano, M.; Zimarore, C.; Caputo, G.; Giuliani, F.; Paolicelli, D.; Avolio, C.; De Robertis, F.; Liguori, M.; Bellacosa, A.; Livrea, P.	Post-marketing surveillance of interferon beta treatment in relapsing-remitting multiple sclerosis in southern Italy	2001	Neurological Sciences	22	2	214	
Hughes, R.; Francis, G.	PRISMS-4: Long-term efficacy of interferon-β-1a in relapsing MS	2001	Neurology	56	12	1628-36	10.1212/WNL.56.12.1628
Tilbery, C. P.; Felipe, E.; Moreira, M. A.; Mendes, M. F.; Franca, A. S.	[Interferon beta 1-a in multiple sclerosis: 1-year experience in 62 patients]	2000	Arq Neuropsiquiatr	58	2b	452-9	
Leon, C.; Violante, A.; Arriada, N.; Santana, H. R.; Corona, T.	[Interferon-beta 1a in relapsing-remitting multiple sclerosis. First report of a Mexican population]	2000	Rev Neurol	31	11	1019-22	
Rivera, V. M.	[The treatment of multiple sclerosis with beta-interferon 1a]	2000	Rev Neurol	31	5	470-1	
Liu, C.; Blumhardt, L. D.	Benefits of glatiramer acetate on disability in relapsing-remitting multiple sclerosis. An analysis by area under disability/time curves. The Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group	2000	J Neurol Sci	181	1-2	33-7	
Arbizu, T.; Alvarez-Cermeno, J. C.; Decap, G.; Fernandez, O.; Uribe, D. F.; Garcia Merino, A.; Izquierdo, G.; Montalban, X.	Interferon beta-1b treatment in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis under a standardized protocol in Spain	2000	Acta Neurol Scand	102	4	209-17	
Lau, K. K.; Lee, P. O.; Chan, K. Y.; Chan, Y. W.; Chin, K. F.	Interferon treatment for multiple sclerosis patients in Hong Kong	2000	Hong Kong Med J	6	2	221-3	
Gottberg, K.; Gardulf, A.; Fredrikson, S.	Interferon-beta treatment for patients with multiple sclerosis: the patients' perceptions of the side-effects	2000	Mult Scler	6	5	349-54	10.1177/135245850000600510

- Neilley, L. K.; Goodin, D. S.; Goodkin, D. E.; Hauser, S. L. Side effect profile of interferon beta-1b in MS: results of an open label trial 1996 Neurology 46 2 552-4
- Logan-Clubb, L.; Stacy, M. An open-labelled assessment of adverse effects associated with interferon 1-beta in the treatment of multiple sclerosis 1995 J Neurosci Nurs 27 6 344-7
- Interferon beta-1b in the treatment of multiple sclerosis: final outcome of the randomized controlled trial. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group and The University of British Columbia MS/MRI Analysis Group 1995 Neurology 45 7 1277-85
- Stone, L. A.; Frank, J. A.; Albert, P. S.; Bash, C.; Smith, M. E.; Maloni, H.; McFarland, H. F. The effect of interferon-beta on blood-brain barrier disruptions demonstrated by contrast-enhanced magnetic resonance imaging in relapsing-remitting multiple sclerosis 1995 Ann Neurol 37 5 611-9
10.1002/ana.410370511
- Knobler, R. L.; Greenstein, J. I.; Johnson, K. P.; Lublin, F. D.; Panitch, H. S.; Conway, K.; Grant-Gorsen, S. V.; Muldoon, J.; Marcus, S. G.; Wallenberg, J. C.; et al., Systemic recombinant human interferon-beta treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: pilot study analysis and six-year follow-up 1993 J Interferon Res 13 5 333-40
10.1089/jir.1993.13.333

APÊNDICE XIV – CARACTERÍSTICAS SUPLEMENTARES DOS ESTUDOS INCLUÍDOS NA REVISÃO 2

<i>Acronym NCT</i>	<i># Countries (# Centres)</i>	<i>Sponsor</i>
ACCLAIM NCT01116427	2 (19)	National Institute of Allergy and Infectious Diseases and National Institute of Neurological Disorders and Stroke
ADVANCE NCT00906399	26 (183)	Biogen Idec.
AFFIRM NCT00027300	8 (99)	Biogen Idec. e Elan Pharmaceuticals
APEX NCT01838668	5 (54)	Biogen Japan Ltd
ATAMS NCT00642902, 00853762	17 (47)	Merck Serono (Merck KGaA) and EMD Serono (Merck KGaA)
BEYOND NCT00099502	26 (198)	Bayer HealthCare Pharmaceuticals
BOLD NCT01185821	4 (12)	Novartis Pharma
CALABRESE, 2012 CAMMS223	Italy (1)	Merck Serono S.A.
NCT00050778 CARE-MS I	Europe and USA (49)	Genzyme (SANOFI) e Bayer Schering Pharma.
NCT00530348 CARE-MS II	16 (101)	Genzyme (SANOFI) e Bayer Schering Pharma.
NCT00548405 CLARITY	23 (194)	Genzyme (SANOFI) e Bayer Schering Pharma.
NCT00213135 CMSSG	32 (155)	Merck Serono S.A.
NCT00004814 CONFIRM	USA (11)	FDA e National Multiple Sclerosis Society
NCT00451451 DEFINE	28 (200)	Biogen Idec.
NCT00420212 ECGA	28 (198)	Biogen Idec.
EVIDENCE NCT00292266	7 (29)	Teva Ltd.
EVOBRUTINIB NCT02975349	10 (56)	Serono Inc.
FREEDOMS NCT00289978	Europe and Russian (26)	EMD Serono
FREEDOMS II NCT00355134	22 (138)	Novartis Pharma AG.
FTY720 NCT537082	8 (117)	Novartis Pharma AG.
GALA	1 (43)	Novartis Pharma KK and Mitsubishi Tanabe Pharma Corp., Tokyo, Japan
	17 (142)	Teva Ltd.

GLACIER NCT01874145	USA (31)	Teva Ltd.
INCOMIN KAPPOS, 2011 NCT00676715	Italy (15)	Instituto Superiore di Sanita' of the Italian
MOMENTUM NCT01890655	20 (79)	Novartis Pharma
MSCRG O'CONNOR 2006 NR	NR	Canadian Institute of Health Research and Multiple Sclerosis Society of Canada
OLSSON 2014 NCT01006265	USA (4)	National Institutes of Health
OPERA I NCT01247324	2 (16)	Sanofi-aventis
OPERA II NCT01412333	23 (94)	Actelion Pharmaceuticals
PRISMS RADIANCE NCT01628393	32 (141)	F. Hoffmann-La Roche
REGARD NCT00078338	24 (166)	F. Hoffmann-La Roche
SAIDA, 2017 NCT01440101	9 (22)	Ares-Serono International S.A.
SUNBEAM NCT02047734	13 (55)/ 31 (147)	Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation
SYNERGY NCT01864148	14 (81)	EMD Serono; Pfizer
TEMPO NCT00134563	Japan (25)	Biogen Idec.
TENERE NCT00883337	20 (152)	Celgene Corporation
TOWER NCT751881	12 (72)	Biogen
TRANSFORMS NCT00340834	21 (127)	Sanofi-Aventis
	13 (54)	Genzyme (SANOFI)
	26 (189)	Genzyme, a Sanofi company
	18 (172)	Novartis Pharma

NR: not reported.

APÊNDICE XV – RISCO DE VIÉS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS NA REVISÃO 2

Study	Randomisation process	Deviations from intended interventions	Missing outcome data	Measurement of the outcome	Selection of the reported result	Overall Bias
Annualised relapse rate – 59%						
ACCLAIM	Low risk	Some concerns	Low risk	High risk	Low risk	High risk
ADVANCE	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
AFFIRM	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
APEX	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
ATAMS	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	High risk	High risk
BEYOND	Low risk	Some concerns	Low risk	High risk	Low risk	High risk
BOLD	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
Calabrese 2012	Low risk	Some concerns	Some concerns	High risk	Low risk	High risk
CAMMS223	Some concerns	Some concerns	Low risk	Low risk	Low risk	Some concerns
CARE-MS I	Some concerns	Some concerns	Low risk	Low risk	Low risk	Some concerns
CARE-MS II	Some concerns	Some concerns	Low risk	Low risk	Low risk	Some concerns
CLARITY	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
CMSSG	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
CONFIRM	Low risk	Some concerns	Low risk	Low risk	Low risk	Some concerns
DEFINE	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
ECGA	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
EVIDENCE	Low risk	Some concerns	Low risk	Low risk	High risk	High risk
Evobrutinib24	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
Evobrutinib48	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
FREEDOMS	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
FREEDOMS II	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
FTY720	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
GALA	Some concerns	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Some concerns
INCOMIN	Low risk	Low risk	Low risk	High risk	Low risk	High risk
Kappos, 2011	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
MOMENTUM24	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
MOMENTUM96	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
MSCRG	Some concerns	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Some concerns
Olsson 2014	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
OPERA I	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
OPERA II	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
RADIANCE2	Low risk	Some concerns	Low risk	Low risk	Low risk	Some concerns
RADIANCE3	Low risk	Some concerns	Low risk	Low risk	Low risk	Some concerns
REGARD	Some concerns	Some concerns	Low risk	Low risk	Low risk	Some concerns
Saida, 2017	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
SUNBEAN	Low risk	Some concerns	Low risk	Low risk	Low risk	Some concerns
TEMISO	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
TENERE	Some concerns	Some concerns	Low risk	Low risk	Low risk	Some concerns
Teri fase 2	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
TOWER	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
TRANSFORMS	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk

Study	Randomisation process	Deviations from intended interventions	Missing outcome data	Measurement of the outcome	Selection of the reported result	Overall Bias
Discontinuation due to adverse events 57% low						
AFFIRM	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
BEYOND	Low risk	Some concerns	Low risk	High risk	Low risk	High risk
CARE-MS I	Some concerns	Some concerns	Low risk	Low risk	Low risk	Some concerns
CARE-MS II	Low risk	Some concerns	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
CLARITY	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
CMSSG	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
CONFIRM	Low risk	Some concerns	Low risk	Low risk	Low risk	Some concerns
DEFINE	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
FREEDOMS	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
FREEDOMS II	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
INCOMIN	Low risk	Low risk	Low risk	High risk	Low risk	High risk
MOMENTUM96	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
MSCRG	Some concerns	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Some concerns
OPERA I	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
OPERA II	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
PRISMS	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
RADIANCE2	Low risk	Some concerns	Low risk	Low risk	Low risk	Some concerns
RADIANCE3	Low risk	Some concerns	Low risk	Low risk	Low risk	Some concerns
REGARD	Some concerns	Some concerns	Low risk	Low risk	Low risk	Some concerns
TEMPO	Low risk	Low risk	Low risk	Some concerns	Low risk	Some concerns
TOWER	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk

Study	Randomisation process	Deviations from intended interventions	Missing outcome data	Measurement of the outcome	Selection of the reported result	Overall Bias
Disability progression confirmed at 12 weeks – 64,7						
ADVANCE	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
AFFIRM	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
BEYOND	Low risk	Some concerns	Low risk	High risk	Low risk	High risk
CAMMS223	Some concerns	Some concerns	Low risk	Low risk	Low risk	Some concerns
CLARITY	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
CMSSG	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
CONFIRM	Low risk	Some concerns	Low risk	Low risk	Low risk	Some concerns
DEFINE	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
EVIDENCE	Low risk	Some concerns	Low risk	Low risk	Low risk	Some concerns
FREEDOMS	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
FREEDOMS II	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
OPERA I	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
OPERA II	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
RADIANCE2	Low risk	Some concerns	Low risk	Low risk	Low risk	Some concerns
RADIANCE3	Low risk	Some concerns	Low risk	Low risk	Low risk	Some concerns
TEMPO	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
TRANSFORMS	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk

Study	Randomisation process	Deviations from intended interventions	Missing outcome data	Measurement of the outcome	Selection of the reported result	Overall Bias
Disability progression confirmed at 24 weeks – 39%						
AFFIRM	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
CAMMS223	Some concerns	Some concerns	Low risk	Low risk	Low risk	Some concerns
CARE-MS I	Some concerns	Some concerns	Low risk	Low risk	Low risk	Some concerns
CARE-MS II	Some concerns	Some concerns	Low risk	Low risk	Low risk	Some concerns
CLARITY	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
CONFIRM	Low risk	Some concerns	Low risk	Low risk	Low risk	Some concerns
EVIDENCE	Low risk	Some concerns	Low risk	Low risk	Low risk	Some concerns
FREEDOMS	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
FREEDOMS II	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
GALA	Some concerns	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Some concerns
INCOMIN	Low risk	Low risk	Low risk	High risk	Low risk	High risk
MSCRG	Some concerns	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Some concerns
OPERA I	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
OPERA II	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
RADIANCE2	Low risk	Some concerns	Low risk	Low risk	Low risk	Some concerns
RADIANCE3	Low risk	Some concerns	Low risk	Low risk	Low risk	Some concerns
REGARD	Some concerns	Some concerns	Low risk	Low risk	Low risk	Some concerns
TOWER	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk

APÊNDICE XVI – ESTUDOS INCLUÍDOS EM CADA REDE DE META-ANÁLISES NA REVISÃO 2

Study	ARR I	ARR II	DPC12 I	DPC12 II	DPC24 I	DPC24 II	DAE96 I	DAE96 II
ACCLAIM	X							
ADVANCE	X	X	X	X	X	X		
AFFIRM	X	X	X	X	X	X	X	X
BEYOND	X		X				X	
APEX	X	X						
ATAMS	X							
BEYOND	X							
BOLD	X	X						
Calabrese, 2012	X							
CAMMS223	X	X	X	X	X	X		
CARE-MS I	X	X			X	X	X	X
CARE-MS II	X	X			X	X	X	X
CLARITY	X	X	X	X	X	X	X	X
CMSSG	X	X	X	X			X	X
CONFIRM	X	X	X	X	X	X	X	X
DEFINE	X	X	X	X			X	X
ECGA	X	X						
EVIDENCE	X		X	X	X	X		
Evobrutinib 1	X	X						
Evobrutinib 2	X	X						
FREEDOMS	X	X	X	X	X	X	X	X
FREEDOMS II	X	X	X	X	X	X	X	X
FTY720	X	X						
GALA	X	X			X	X		
INCOMIN	X				X		X	
Kappos, 2011	X	X						
MOMENTUM 1	X	X					X	X
MOMENTUM 2	X	X					X	X
MSCRG	X	X	X	X	X	X	X	X
Olsson 2014	X	X						
OPERA I	X	X	X	X	X	X	X	X
OPERA II	X	X	X	X	X	X	X	X
PRISMS							X	X
RADIANCE 1	X	X	X	X	X	X	X	X
RADIANCE 2	X	X	X	X	X	X	X	X
REGARD	X	X			X	X	X	X
Saida, 2017	X	X						
SUNBEAM	X	X						
TEMPO	X	X	X	X			X	X
TENERE	X	X						
Teri phase 2	X	X						
TOWER	X	X			X	X	X	X
TRANSFORMS	X	X	X	X				

APÊNDICE XVII – ANÁLISE DE INCONSISTÊNCIA ENTRE META-ANÁLISES DIRETAS E INDIRETAS

Comparison	Direct (log)	Indirect (log)	p-value ^a
Annualised relapse rate			
BG240BID - GA20QD	0.366 (0.100, 0.603)	0.321 (0.063, 0.603)	0.783
EVO25 – Pla	-0.477 (-1.310, 0.380)	-0.249 (-0.887, 0.360)	0.683
EVO75BID – Pla	1.709 (0.379, 3.396)	1.305 (0.439, 2.556)	0.596
EVO75QD – Pla	1.182 (0.016, 2.567)	0.399 (-0.492, 1.440)	0.279
FING0.5QD - IFNA30QW	0.717 (0.424, 1.025)	0.554 (0.344, 0.761)	0.373
FING0.5QD – Pla	0.721 (0.574, 0.883)	0.884 (0.547, 1.223)	0.411
GA20QD - IFNA30QW	-0.045 (-0.460, 0.374)	0.233 (0.085, 0.385)	0.225
GA20QD - IFNB250EOD	0.055 (-0.105, 0.224)	-0.169 (-0.470, 0.153)	0.221
GA20QD – Pla	0.325 (0.195, 0.458)	0.459 (0.246, 0.689)	0.281
IFNA30QW – Pla	0.206 (-0.005, 0.415)	0.126 (-0.032, 0.298)	0.542
IFNA44TIW - GA20QD	0.001 (-0.176, 0.202)	0.087 (-0.163, 0.346)	0.592
IFNA44TIW - IFNA30QW	0.189 (0.003, 0.384)	0.329 (0.101, 0.580)	0.343
IFNA44TIW – Pla	0.612 (-0.132, 1.387)	0.388 (0.192, 0.558)	0.579
IFNA44TIW - TERI7QD	0.638 (0.139, 1.222)	0.025 (-0.185, 0.254)	0.025
IFNB250EOD - IFNA30QW	0.327 (0.058, 0.614)	0.114 (-0.117, 0.331)	0.221
OCRE600Q6M - Pla	1.470 (0.463, 2.891)	0.980 (0.762, 1.213)	0.389
OZA0.5 - IFNA30QW	0.296 (0.133, 0.464)	0.204 (-0.148, 0.588)	0.644
OZA0.5 – Pla	0.354 (0.022, 0.702)	0.455 (0.253, 0.674)	0.588
OZA1 - IFNA30QW	0.562 (0.396, 0.736)	0.578 (0.164, 0.990)	0.983
OZA1 – Pla	0.736 (0.375, 1.147)	0.725 (0.505, 0.950)	0.941
TERI7QD - Pla	0.321 (0.190, 0.450)	-0.289 (-0.834, 0.232)	0.026
Comparison	Direct (log)	Indirect (log)	p-value ^b
Disability progression confirmed at 12 weeks			
BG240BID - GA20QD	0.198 (-0.447, 0.830)	0.251 (-0.704, 1.183)	0.895
FING0.5QD - IFNA30QW	0.144 (-0.500, 0.786)	-0.266 (-0.956, 0.406)	0.334
FING0.5QD – PLA	0.241 (-0.117, 0.595)	0.676 (-0.203, 1.549)	0.315
IFNA30QW - PLA	0.514 (-0.101, 1.128)	0.098 (-0.630, 0.818)	0.341
Comparison	Direct (log)	Indirect (log)	p-value ^c
Disability progression confirmed at 24 weeks			
GA20QD – Pla	0.161 (-0.626, 1.027)	1.384 (-0.117, 2.897)	0.119
IFNA30QW – Pla	0.673 (-0.196, 1.544)	-0.569 (-2.053, 0.916)	0.122
IFNA44TIW - GA20QD	-0.323 (-1.165, 0.486)	0.868 (-0.593, 2.348)	0.116
IFNA44TIW - IFNA30QW	0.374 (-0.536, 1.271)	-0.868 (-2.343, 0.611)	0.122
Comparison	Direct (log)	Indirect (log)	p-value ^d
Discontinuation due to adverse events at 96 weeks			
BG240BID - GA20QD	-0.235 (-1.107, 0.668)	1.835 (0.356, 3.689)	0.025
GA20QD - IFNB250EOD	-0.313 (-1.421, 0.836)	3.308 (0.597, 6.946)	0.020
GA20QD – Pla	-0.190 (-1.278, 0.531)	-2.259 (-4.349, -0.566)	0.044
IFNA30QW – Pla	-1.413 (-3.482, 0.197)	1.003 (-1.196, 3.451)	0.075
IFNA44TIW - GA20QD	-0.217 (-1.400, 0.923)	-1.243 (-3.557, 0.837)	0.355
IFNA44TIW – Pla	-1.672 (-4.029, 0.081)	-0.606 (-2.501, 0.663)	0.364
IFNB250EOD - IFNA30QW	-2.082 (-5.514, -0.040)	1.634 (-0.530, 4.052)	0.017
OZA0.5 - IFNA30QW	0.168 (-1.099, 1.434)	-1.573 (-47.339, 37.976)	0.940
OZA0.5 – Pla	-19.127 (-86.063, -0.352)	-0.117 (-2.037, 1.747)	0.050
OZA1 - IFNA30QW	0.246 (-0.963, 1.514)	-23.843 (-61.792, -1.336)	0.024
OZA1 - Pla	-17.004 (-65.750, -0.371)	-0.093 (-2.143, 1.649)	0.053

^a p > 0.0024 not significant considering Bonferroni correction; ^b p > 0.0125 not significant considering Bonferroni correction; ^c p > 0.0125 not significant considering Bonferroni correction; ^d p > 0.0045 not significant considering Bonferroni correction. Alemtuzumab, 12 mg per day for five days (first course) and for 3 days (second course), with a one-year interval between each course (ALE12) intravenous (IV); cladribine cumulative dose 3.5 mg per kg (CLA3.5) PO; dimethyl fumarate 240 mg twice a day (BG240BID) PO; fingolimod 0.5 mg per day (FING0.5QD) PO; glatiramer acetate 20 mg per day and 40 mg three times a week (GA20QD, and GA40TIW) SC; interferon beta 1a 30 µg each week (IFNA30QW) intramuscular (IM); interferon beta 1a 44 or 22 µg three times a week (IFNA44TIW and IFNA22TIW) SC; interferon beta 1b 250 µg every other day (IFNB250EOD) SC; pegylated interferon 125 µg every two weeks (PIGN125Q2W) SC; natalizumab 300 mg every four weeks (NAT300Q4W) IV; ocrelizumab 600 mg every six months (OCRE600Q6M), IV; siponimod 2 mg per day (SIP2), PO; and teriflunomide 7 and 14 mg per day (TERI7QD and TERI14QD), PO; abatacept 500, 750 or 1000 mg every

4 weeks (ABA), IV; amiselimod 0.1, 0.2 or 0.4 mg per day (AMI0.1, AMI0.2, AMI0.4), PO; atacicept 25, 75 or 150 mg weekly (ATA25, ATA75, and ATA150), SC; evobrutinib 25 mg or 75 mg per day or 75 mg twice a day (EVO25, EVO75QD, and EEVO75BID), PO; opicinumab 3, 10, 30 or 100 mg/kg once every 4 weeks (OPI3, OPI10, OPI30, and OPI100), IV; ozanimod 0.5 mg or 1.0 mg per day (OZA0.5, and OZA1), PO; ponesimod 10, 20 or 40 mg per day (PON10, PON20, and PON40), PO; placebo (PLA).

APÊNDICE XVIII – ANÁLISE DE SENSIBILIDADE NAS REDES DE META-ANÁLISES DA REVISÃO 2

Annualised relapse rate

Therapy vs. PLACEBO	Scenario 1	Scenario 2
ALE12	0.30 (0.24; 0.37)	0.29 (0.22; 0.37)
EVO75BID	0.28 (0.14; 0.58)	0.26 (0.10; 0.60)
NAT300Q4W	0.31 (0.27; 0.37)	0.31 (0.26; 0.37)
AMI0.4	0.35 (0.18; 0.67)	0.33 (0.16; 0.63)
OCRE600Q6M	0.37 (0.29; 0.46)	0.36 (0.27; 0.46)
SIP2	0.31 (0.09; 0.91)	0.34 (0.10; 0.93)
CLA3.5	0.42 (0.33; 0.52)	0.42 (0.34; 0.53)
FING0.5QD	0.47 (0.41; 0.54)	0.47 (0.41; 0.54)
PON40	0.45 (0.23; 0.82)	0.49 (0.26; 0.86)
OZA1	0.49 (0.40; 0.59)	0.49 (0.40; 0.60)

Scenario 1: main analysis (41 studies); Scenario 2: exclusion of studies with high risk of bias regarding main analysis (36 studies).

Disability progression confirmed at 12 weeks

Therapy vs. PLACEBO	Scenario 1	Scenario 2
ALE12	0.32 (0.12; 0.87)	0.25 (0.08; 0.80)
OCRE600Q6M	0.41 (0.18; 0.92)	0.35 (0.14; 0.89)
NAT300Q4W	0.55 (0.34; 0.90)	0.51 (0.29; 0.89)
OZA0.5	0.57 (0.27; 1.20)	0.53 (0.23; 1.20)
PIFN125Q2W	0.61 (0.34; 1.10)	0.58 (0.30; 1.10)

Scenario 1: main analysis (17 studies); Scenario 2: exclusion of studies with high risk of bias regarding main analysis (16 studies).

Disability progression confirmed at 24 weeks

Therapy vs. PLACEBO	Scenario 1	Scenario 2
IFNB250EOD	0.25 (0.06; 0.97)	Na
TERI14QD	0.31 (0.10; 0.93)	0.31 (0.10; 0.90)
NAT300Q4W	0.35 (0.14; 0.87)	0.35 (0.14; 0.86)
ALE12	0.37 (0.11; 1.00)	0.38 (0.11; 1.10)
PIFN125Q2W	0.42 (0.15; 1.20)	0.43 (0.16; 1.10)

Scenario 1: main analysis (18 studies); Scenario 2: exclusion of studies with high risk of bias regarding main analysis (17 studies); NA: not applicable.

Discontinuation due to adverse events at 96 weeks

Therapy vs. PLACEBO	Scenario 1	Scenario 2
ALE12	0.95 (0.25; 4.80)	0.62 (0.19; 2.70)
NAT300Q4W	1.50 (0.49; 4.70)	1.60 (0.62; 4.10)
AMI0.4	1.1e+6 (11.0; 8.3e+15)	3.00e+5 (6.9; 6.30e+15)
OCRE600Q6M	1.50 (0.46; 8.40)	1.10 (0.35; 4.50)
CLA3.5	1.80 (0.51; 6.80)	1.70 (0.58; 6.10)
FING0.5QD	1.40 (0.62; 3.00)	1.40 (0.74; 2.70)
BG240BID	1.40 (0.72; 3.00)	1.30 (0.73; 2.50)
OZA1	1.40 (0.26; 9.60)	2.70 (0.40; 26.0)
OZA0.5	1.20 (0.21; 7.40)	2.9 (0.40; 29.0)
IFNA44TIW	2.60 (0.98; 10.00)	1.9 (0.8; 6.4)

Scenario 1: main analysis (21 studies); Scenario 2: exclusion of studies with high risk of bias regarding main analysis (19 studies).

Alemtuzumab, 12 mg per day for five days (first course) and for 3 days (second course), with a one-year interval between each course (ALE12) intravenous (IV); cladribine cumulative dose 3.5 mg per kg (CLA3.5) PO; dimethyl fumarate 240 mg twice a day (BG240BID) PO; fingolimod 0.5 mg per day (FING0.5QD) PO; glatiramer acetate 20 mg per day and 40 mg

three times a week (GA20QD, and GA40TIW) SC; interferon beta 1a 30 µg each week (IFNA30QW) intramuscular (IM); interferon beta 1a 44 or 22 µg three times a week (IFNA44TIW and IFNA22TIW) SC; interferon beta 1b 250 µg every other day (IFNB250EOD) SC; pegylated interferon 125 µg every two weeks (PIGN125Q2W) SC; natalizumab 300 mg every four weeks (NAT300Q4W) IV; ocrelizumab 600 mg every six months (OCRE600Q6M), IV; siponimod 2 mg per day (SIP2), PO; and teriflunomide 7 and 14 mg per day (TERI7QD and TERI14QD), PO; abatacept 500, 750 or 1000 mg every 4 weeks (ABA), IV; amiselimod 0.1, 0.2 or 0.4 mg per day (AMI0.1, AMI0.2, AMI0.4), PO; atacicept 25, 75 or 150 mg weekly (ATA25, ATA75, and ATA150), SC; evobrutinib 25 mg or 75 mg per day or 75 mg twice a day (EVO25, EVO75QD, and EEVO75BID), PO; opicinumab 3, 10, 30 or 100 mg/kg once every 4 weeks (OPI3, OPI10, OPI30, and OPI100), IV; ozanimod 0.5 mg or 1.0 mg per day (OZA0.5, and OZA1), PO; ponesimod 10, 20 or 40 mg per day (PON10, PON20, and PON40), PO; placebo (PLA).

APÊNDICE XIX – ESTUDOS INCLUÍDOS NA REVISÃO 2

- 1 Khoury SJ, Rochon J, Ding L, et al. ACCLAIM: A randomized trial of abatacept (CTLA4-Ig) for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler* 2017; 23: 686–95.
- 2 Arnold DL, Calabresi PA, Kieseier BC, et al. Effect of peginterferon beta-1a on MRI measures and achieving no evidence of disease activity: results from a randomized controlled trial in relapsing-remitting multiple sclerosis. *BMC Neurol* 2014; 14: 240.
- 3 Calabresi PA, Kieseier BC, Arnold DL, et al. Pegylated interferon beta-1a for relapsing-remitting multiple sclerosis (ADVANCE): a randomised, phase 3, double-blind study. *Lancet Neurol* 2014; 13: 657–65.
- 4 Newsome B. C.; Arnold, D. L.; Shang, S.; Liu, S.; Hung, S.; Sabatella, G. SD. K. Subgroup and sensitivity analyses of annualized relapse rate over 2 years in the ADVANCE trial of peginterferon beta-1a in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neurol* 2016; 263: 1778–87.
- 5 Newsome SD, Kieseier BC, Liu S, et al. Peginterferon beta-1a reduces disability worsening in relapsing-remitting multiple sclerosis: 2-year results from ADVANCE. *Ther Adv Neurol Disord* 2017; 10: 41–50.
- 6 Phillips JT, Giovannoni G, Lublin FD, et al. Sustained improvement in Expanded Disability Status Scale as a new efficacy measure of neurological change in multiple sclerosis: treatment effects with natalizumab in patients with relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler* 2011; 17: 970–9.
- 7 Havrdova E, Galetta S, Hutchinson M, et al. Effect of natalizumab on clinical and radiological disease activity in multiple sclerosis: a retrospective analysis of the Natalizumab Safety and Efficacy in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (AFFIRM) study. *Lancet Neurol* 2009; 8: 254–60.
- 8 Miller DH, Soon D, Fernando KT, et al. MRI outcomes in a placebo-controlled trial of natalizumab in relapsing MS. *Neurology* 2007; 68: 1390–401.
- 9 Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006; 354: 899–910.

- 10 Hutchinson M, Kappos L, Calabresi PA, et al. The efficacy of natalizumab in patients with relapsing multiple sclerosis: subgroup analyses of AFFIRM and SENTINEL. *J Neurol* 2009; 256: 405–15.
- 11 Ochi H, Niino M, Onizuka Y, et al. 72-Week Safety and Tolerability of Dimethyl Fumarate in Japanese Patients with Relapsing-remitting Multiple Sclerosis: Analysis of the Randomised, Double Blind, Placebo-Controlled, Phase III APEX Study and its Open-Label Extension. *Adv Ther* 2018; 35: 1598–611.
- 12 Saida T, Yamamura T, Kondo T, et al. A randomized placebo-controlled trial of delayed-release dimethyl fumarate in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis from East Asia and other countries. *BMC Neurol* 2019; 19: 5.
- 13 Kappos L, Hartung H-P, Freedman MS, et al. Atacicept in multiple sclerosis (ATAMS): a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Neurol* 2014; 13: 353–63.
- 14 O'Connor P, Filippi M, Arnason B, et al. 250 microg or 500 microg interferon beta-1b versus 20 mg glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis: a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet Neurol* 2009; 8: 889–97.
- 15 Selmaj D. K.; Hartung, H. P.; Hemmer, B.; Kappos, L.; Freedman, M. S.; Stuve, O.; Rieckmann, P.; Montalban, X.; Ziemssen, T.; Auberson, L. Z.; Pohlmann, H.; Mercier, F.; Dahlke, F.; Wallstrom, E. K. L. Siponimod for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (BOLD): an adaptive, dose-ranging, randomised, phase 2 study. *Lancet Neurol* 2013; 12: 756–67.
- 16 Calabrese M, Bernardi V, Atzori M, et al. Effect of disease-modifying drugs on cortical lesions and atrophy in relapsing–remitting multiple sclerosis. *Mult Scler J* 2012; 18: 418–24.
- 17 Coles AJ, Compston DAS, Selmaj KW, et al. Alemtuzumab vs. interferon beta-1a in early multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2008; 359: 1786–801.
- 18 Coles E.; Vladic, A.; Gazda, S. K.; Brinar, V.; Selmaj, K. W.; Bass, A. D.; Wynn, D. R.; Margolin, D. H.; Lake, S. L.; Moran, S.; Palmer, J.; Smith, M. S.; Compston, D. A. AJ. F. Alemtuzumab versus interferon beta-1a in early relapsing-remitting multiple sclerosis: post-hoc and subset analyses of clinical efficacy outcomes. *Lancet Neurol* 2011; 10: 338–48.
- 19 Cohen JA, Coles AJ, Arnold DL, et al. Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a

randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* (London, England) 2012; 380: 1819–28.

20 Arnold DL, Fisher E, Brinar V V, et al. Superior MRI outcomes with alemtuzumab compared with subcutaneous interferon beta-1a in MS. *Neurology* 2016; 87: 1464–72.

21 Coles AJ, Twyman CL, Arnold DL, et al. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* (London, England) 2012; 380: 1829–39.

22 Giovannoni G, Comi G, Cook S, et al. A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010; 362: 416–26.

23 Giovannoni G, Cook S, Rammohan K, et al. Sustained disease-activity-free status in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis treated with cladribine tablets in the CLARITY study: a post-hoc and subgroup analysis. *Lancet Neurol* 2011; 10: 329–37.

24 Giovannoni G, Soelberg Sorensen P, Cook S, et al. Efficacy of Cladribine Tablets in high disease activity subgroups of patients with relapsing multiple sclerosis: A post hoc analysis of the CLARITY study. *Mult Scler J* 2019; 25: 819–27.

25 Rammohan G.; Comi, G.; Cook, S.; Rieckmann, P.; Soelberg Sorensen, P.; Vermersch, P.; Hamlett, A.; Kurukulasuriya, N. K. G. Cladribine tablets for relapsing-remitting multiple sclerosis: Efficacy across patient subgroups from the phase III CLARITY study. *Mult Scler Relat Disord* 2012; 1: 49–54.

26 Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, et al. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind placebo-controlled trial. The Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology* 1995; 45: 1268–76.

27 Fox RJ, Miller DH, Phillips JT, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2012; 367: 1087–97.

28 Viglietta D.; Bar-Or, A.; Phillips, J. T.; Arnold, D. L.; Selmaj, K.; Kita, M.; Hutchinson, M.; Yang, M.; Zhang, R.; Dawson, K. T.; Sheikh, S. I.; Fox, R. J.; Gold, R. V. M. Efficacy of delayed-release dimethyl fumarate in relapsing-remitting multiple sclerosis: integrated analysis of the phase 3 trials. *Ann Clin Transl Neurol* 2015; 2: 103–18.

- 29 Hutchinson M, Fox RJ, Miller DH, et al. Clinical efficacy of BG-12 (dimethyl fumarate) in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: subgroup analyses of the CONFIRM study. *J Neurol* 2013; 260: 2286–96.
- 30 Gold R, Kappos L, Arnold DL, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2012; 367: 1098–107.
- 31 Bar-Or R.; Kappos, L.; Arnold, D. L.; Giovannoni, G.; Selmaj, K.; O’Gorman, J.; Stephan, M.; Dawson, K. T. A. G. Clinical efficacy of BG-12 (dimethyl fumarate) in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: subgroup analyses of the DEFINE study. *J Neurol* 2013; 260: 2297–305.
- 32 Comi G, Filippi M, Wolinsky JS. European/Canadian multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study of the effects of glatiramer acetate on magnetic resonance imaging--measured disease activity and burden in patients with relapsing multiple sclerosis. *European/Canadian Gla. Ann Neurol* 2001; 49: 290–7.
- 33 Panitch H, Goodin DS, Francis G, et al. Randomized, comparative study of interferon beta-1a treatment regimens in MS: The EVIDENCE Trial. *Neurology* 2002; 59: 1496–506.
- 34 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 rela. *Clin Ther* 2007; 29: 2031–48.
- 35 Montalban X, Arnold DL, Weber MS, et al. Placebo-Controlled Trial of an Oral BTK Inhibitor in Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 2019; 380: 2406–17.
- 36 Radue E-W, O’Connor P, Polman CH, et al. Impact of fingolimod therapy on magnetic resonance imaging outcomes in patients with multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2012; 69: 1259–69.
- 37 Kappos L, Radue E-W, O’Connor P, et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010; 362: 387–401.
- 38 Derfuss D.; Nicholas, J.; Meng, X.; Hawker, K. T. O. Relapse rates in patients with multiple sclerosis treated with fingolimod: Subgroup analyses of pooled data from three phase 3 trials. *Mult Scler Relat Disord* 2016; 8: 124–30.

- 39 Derfuss T, Bergvall NK, Sfikas N, Tomic DL. Efficacy of fingolimod in patients with highly active relapsing-remitting multiple sclerosis. *Curr Med Res Opin* 2015; 31: 1687–91.
- 40 Devonshire V, Havrdova E, Radue EW, et al. Relapse and disability outcomes in patients with multiple sclerosis treated with fingolimod: subgroup analyses of the double-blind, randomised, placebo-controlled FREEDOMS study. *Lancet Neurol* 2012; 11: 420–8.
- 41 Calabresi PA, Radue E-W, Goodin D, et al. Safety and efficacy of fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (FREEDOMS II): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2014; 13: 545–56.
- 42 Saida T, Kikuchi S, Itoyama Y, et al. A randomized, controlled trial of fingolimod (FTY720) in Japanese patients with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2012; 18: 1269–77.
- 43 Khan O, Rieckmann P, Boyko A, Selmaj K, Zivadinov R. Three times weekly glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2013; 73: 705–13.
- 44 Wolinsky JS, Borresen TE, Dietrich DW, et al. GLACIER: An open-label, randomized, multicenter study to assess the safety and tolerability of glatiramer acetate 40 mg three-times weekly versus 20 mg daily in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* 2015; 4: 370–6.
- 45 Durelli L, Verdun E, Barbero P, 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)* 2002; 359: 1453–60.
- 46 Kappos L, Li D, Calabresi PA, et al. Ocrelizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase 2, randomised, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet (London, England)* 2011; 378: 1779–87.
- 47 Kappos D. L.; Bar-Or, A.; Camm, J.; Derfuss, T.; Kieseier, B. C.; Sprenger, T.; Greenough, K.; Ni, P.; Harada, T. L. A. Safety and efficacy of amiselimod in relapsing multiple sclerosis (MOMENTUM): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Neurol* 2016; 15: 1148–59.

- 48 Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, et al. Two-year results from a phase 2 extension study of oral amiselimod in relapsing multiple sclerosis. *Mult. Scler. J.* 2017. DOI:10.1177/1352458517728343.
- 49 Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, et al. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). *Ann Neurol* 1996; 39: 285–94.
- 50 O'Connor D.; Freedman, M. S.; Bar-Or, A.; Rice, G. P.; Confavreux, C.; Paty, D. W.; Stewart, J. A.; Scheyer, R. PW. L. A Phase II study of the safety and efficacy of teriflunomide in multiple sclerosis with relapses. *Neurology* 2006; 66: 894–900.
- 51 Olsson T, Boster A, Fernandez O, et al. Oral ponesimod in relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised phase II trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014; 85: 1198–208.
- 52 Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, et al. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 2017; 376: 221–34.
- 53 Turner B, Cree BAC, Kappos L, et al. Ocrelizumab efficacy in subgroups of patients with relapsing multiple sclerosis. *J Neurol* 2019; 266: 1182–93.
- 54 PRISMS. Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon beta-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group. *Lancet (London, England)* 1998; 352: 1498–504.
- 55 Cohen JA, Arnold DL, Comi G, et al. Safety and efficacy of the selective sphingosine 1-phosphate receptor modulator ozanimod in relapsing multiple sclerosis (RADIANCE): a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Neurol* 2016; 15: 373–81.
- 56 Cohen JA, Comi G, Selmaj KW, et al. Safety and efficacy of ozanimod versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis (RADIANCE): a multicentre, randomised, 24-month, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2019; 18: 1021–33.
- 57 Mikol DD, Barkhof F, Chang P, 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* 2008; 7: 903–14.

- 58 Saida T, Kira J-I, Kishida S, et al. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of natalizumab in Japanese multiple sclerosis patients: A double-blind, randomized controlled trial and open-label pharmacokinetic study. *Mult Scler Relat Disord* 2017; 11: 25–31.
- 59 Comi G, Kappos L, Selmaj KW, et al. Safety and efficacy of ozanimod versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis (SUNBEAM): a multicentre, randomised, minimum 12-month, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2019; 18: 1009–20.
- 60 Cadavid D, Mellion M, Hupperts R, et al. Safety and efficacy of opicinumab in patients with relapsing multiple sclerosis (SYNERGY): a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Neurol* 2019; 18: 845–56.
- 61 Miller AE, O'Connor P, Wolinsky JS, et al. Pre-specified subgroup analyses of a placebo-controlled phase III trial (TEMPO) of oral teriflunomide in relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler* 2012; 18: 1625–32.
- 62 Vermersch P, Czonkowska A, Grimaldi LME, et al. Teriflunomide versus subcutaneous interferon beta-1a in patients with relapsing multiple sclerosis: a randomised, controlled phase 3 trial. *Mult Scler* 2014; 20: 705–16.
- 63 Warnke B. C. C. K. Teriflunomide: A new oral option for therapy of relapsing MS. *Arzneimitteltherapie* 2014; 32: 41–5.
- 64 Cohen JA, Barkhof F, Comi G, et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010; 362: 402–15.
- 65 Cohen F.; Comi, G.; Izquierdo, G.; Khatri, B.; Montalban, X.; Pelletier, J.; Eckert, B.; Haring, D. A.; Francis, G. JA. B. Fingolimod versus intramuscular interferon in patient subgroups from TRANSFORMS. *J Neurol* 2013; 260: 2023–32.

REVISÃO SISTEMÁTICA 3

APÊNDICE XX – ESTRATÉGIA DE BUSCA DA REVISÃO 3

PubMed

#1: (RRMS[TIAB] OR (("Multiple Sclerosis"[TIAB] OR "Multiple Sclerosis"[MeSH]) AND (relapsing[TIAB] OR remitting[TIAB])))

#2: (((natalizumab[MeSH] OR natalizumab[TIAB] OR alemtuzumab[TIAB] OR "Interferon beta-1a"[MeSH] OR "Interferon beta-1a"[TIAB] OR avonex[TIAB] OR rebif[TIAB] OR Interferon beta-1b[MeSH] OR "Interferon beta-1b"[TIAB] OR betaferon[TIAB] OR extavia[TIAB] OR "Fingolimod Hydrochloride"[MeSH] OR fingolimod[TIAB] OR "Dimethyl Fumarate"[MeSH] OR "dimethyl fumarate"[TIAB] OR "Glatiramer Acetate"[MeSH] OR glatiramer[TIAB] OR ocrelizumab[TIAB] OR peginterferon[TIAB] OR teriflunomide[Supplementary Concept] OR teriflunomide[TIAB] OR cladribine[MeSH] OR cladribine[TIAB])))

#3: (Inebilizumab[TIAB] OR Pixantrone[TIAB] OR Frankincense[TIAB] OR ozanimod[TIAB] OR BAF312[TIAB] OR Siponimod[TIAB] OR amiselimod[TIAB] OR Abatacept[TIAB] OR GSK239512[TIAB] OR Clemastine[TIAB] OR Ofatumumab[TIAB] OR EK-12[TIAB] OR Laquinimod[TIAB] OR Vatelizumab[TIAB] OR RNS60[TIAB] OR BCD-054[TIAB] OR VAY736[TIAB] OR TMP001[TIAB] OR INT131[TIAB] OR GSK239512[TIAB] OR BCD-063[TIAB] OR MT-1303[TIAB] OR GNBAC1[TIAB] OR M2951[TIAB] OR Flupirtine[TIAB] OR "ALKS 8700"[TIAB] OR NT-KO-003[TIAB] OR Ublituximab[TIAB] OR Plovamer[TIAB] OR AIN457[TIAB] OR Ponesimod[TIAB] OR ACT-128800[TIAB] OR RPC1063[TIAB] OR Atacicept[TIAB] OR BIIB033[TIAB] OR opicinumab[TIAB] OR Fampridine[TIAB] OR ATX-MS-1467[TIAB])

#4: (letter[PT] OR editorial[PT] OR historical article[PT])

#5: (animals[MH:noexp] NOT (animals[MH:noexp] AND humans[MH]))

Search: #1 AND (#2 OR #3) NOT #4 NOT #5

Scopus

(TITLE-ABS-KEY(RRMS OR ("multiple sclerosis" and relapsing or remitting))) and ((TITLE-ABS-KEY (natalizumab OR alemtuzumab OR "Interferon beta-1a" OR avonex OR rebif OR "Interferon beta-1b" OR betaferon OR extavia OR fingolimod OR "Dimethyl Fumarate" OR "Glatiramer Acetate" OR glatiramer OR ocrelizumab OR teriflunomide OR cladribine)) or (TITLE-ABS-KEY(Inebilizumab OR Pixantrone OR Frankincense OR ozanimod OR BAF312 OR Siponimod OR amiselimod OR Abatacept OR GSK239512 OR Clemastine OR Ofatumumab OR EK-12 OR Laquinimod OR Vatelizumab OR RNS60 OR BCD-054 OR VAY736 OR TMP001 OR INT131 OR GSK239512 OR BCD-063 OR MT-1303 OR GNBAC1 OR M2951 OR Flupirtine OR "ALKS 8700" OR NT-KO-003 OR Ublituximab OR Plovamer OR AIN457 OR Ponesimod OR ACT-128800 OR RPC1063 OR Atacicept OR BIIB033 OR opicinumab OR Fampridine OR ATX-MS-1467))) and not (TITLE-ABS-KEY(animals AND NOT (animals AND NOT humans))) and not (INDEX(medline))

APÊNDICE XXI – ESTUDOS EXCLUÍDOS DA REVISÃO 3

Sample size (n = 7)	
1	Havla J, Gerdes LA, Meinl I, et al. De-escalation from natalizumab in multiple sclerosis: recurrence of disease activity despite switching to glatiramer acetate. <i>J Neurol</i> 2011; 258: 1665–9.
2	Gupta R.; Ganjoo, R. K. S. V. Beta-interferons in multiple sclerosis: a single center experience in India. <i>Ann Indian Acad Neurol</i> 2010; 13: 132–5.
3	Gottberg A.; Fredrikson, S. K. G. Interferon-beta treatment for patients with multiple sclerosis: the patients' perceptions of the side-effects. <i>Mult Scler</i> 2000; 6: 349–54.
4	Durelli B.; Oggero, A.; Verdun, E.; Bongioanni, M. R.; Gentile, E.; Isoardo, G. L.; Ricci, A.; Rota, E.; Bergamasco, B.; Durazzo, M.; Saracco, G.; Biava, M. A.; Brossa, P. C.; Giorda, L.; Pagni, R.; Aimo, G. L. F. Autoimmune events during interferon beta-1b treatment for multiple sclerosis. <i>J Neurol Sci</i> 1999; 162: 74–83.
5	Major V.; Buzoianu, A. D.; Mureşanu, D. F. ZZ. V. Glatiramer acetate treatment-related effects on visual EPs and P300 wave in patients suffering from multiple sclerosis. <i>Neurophysiology</i> 2013; 45: 234–42.
6	Takeuchi K.; Ono, Y.; Iwata, M. C. O. Interferon beta-1b may reverse axonal dysfunction in multiple sclerosis. <i>Neuroradiol J</i> 2007; 20: 531–40.
7	Lisak Z.; Bošnjak-Pašić, M.; Demarin, V. M. T. Evaluation of functional status during beta-interferon therapy. <i>Acta Clin Croat</i> 2005; 44: 11–4.
Population (n = 24)	
8	Wang C. H.; Zhong, R.; Yuan, C.; Zhong, Q. Y. L. Q. Efficacy of alemtuzumab and natalizumab in the treatment of different stages of multiple sclerosis patients. <i>Med</i> 2018; 97: e9908.
9	Hersh T. E.; Cohn, S.; Hara-Cleaver, C.; Bermel, R. A.; Fox, R. J.; Cohen, J. A.; Ontaneda, D. CM. L. Comparative efficacy and discontinuation of dimethyl fumarate and fingolimod in clinical practice at 12-month follow-up. <i>Mult Scler Relat Disord</i> 2016; 10: 44–52.
10	Disanto P.; Lorscheider, J.; Mueller, S.; Vehoff, J.; Zecca, C.; Ramseier, S.; Achtnichts, L.; Findling, O.; Nedeltchev, K.; Radue, E. W.; Sprenger, T.; Stippich, C.; Derfuss, T.; Louvion, J. F.; Kamm, C. P.; Mattle, H. P.; Lotter, C.; Du Pasquier, R.; S G. B. The Swiss Multiple Sclerosis Cohort-Study (SMSC): A Prospective Swiss Wide Investigation of Key Phases in Disease Evolution and New Treatment Options. <i>PLoS One</i> 2016; 11: e0152347.
11	Frisell L.; Nordin, N.; Kiesel, C.; Alfredsson, L.; Askling, J.; Hillert, J.; Olsson, T.; Piehl, F. T. F. Comparative analysis of first-year fingolimod and natalizumab drug discontinuation among Swedish patients with multiple sclerosis. <i>Mult Scler</i> 2016; 22: 85–93.
12	Kalincik V.; Izquierdo, G.; Duquette, P.; Girard, M.; Grammond, P.; Lugaresi, A.; Oreja-Guevara, C.; Bergamaschi, R.; Hupperts, R.; Grand'Maison, F.; Pucci, E.; Van Pesch, V.; Boz, C.; Iuliano, G.; Fernandez-Bolanos, R.; Flechter, S.; Spitaleri, D.; Cris T. J. Comparative effectiveness of glatiramer acetate and interferon beta formulations in relapsing-remitting multiple sclerosis. <i>Mult Scler</i> 2015; 21: 1159–71.
13	Kira Y.; Kikuchi, S.; Hao, Q.; Kurosawa, T.; Nagato, K.; Tsumiyama, I.; von Rosenstiel, P.; Zhang-Auberson, L.; Saida, T. J. I. Fingolimod (FTY720) therapy in Japanese patients with relapsing multiple sclerosis over 12 months: results of a phase 2 observational extension. <i>BMC Neurol</i> 2014; 14: 21.
14	Confavreux P.; Comi, G.; Freedman, M. S.; Miller, A. E.; Olsson, T. P.; Wolinsky, J. S.; Bagulho, T.; Delhay, J. L.; Dukovic, D.; Truffinet, P.; Kappos, L. C. O. Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. <i>Lancet Neurol</i> 2014; 13: 247–56.
15	Gobbi C.; Linnebank, M.; Muller, S.; You, X.; Meier, R.; Bortler, E.; Traber, M. C. Z. Swiss analysis of multiple sclerosis: a multicenter, non-interventional, retrospective cohort study of disease-modifying therapies. <i>Eur Neurol</i> 2013; 70: 35–41.
16	Saida S.; Itoyama, Y.; Hao, Q.; Kurosawa, T.; Nagato, K.; Tang, D.; Zhang-Auberson, L.; Kira, J. T. K. A randomized, controlled trial of fingolimod (FTY720) in Japanese patients with multiple sclerosis. <i>Mult Scler</i> 2012; 18: 1269–77.
17	O'Connor J. S.; Confavreux, C.; Comi, G.; Kappos, L.; Olsson, T. P.; Benzerdjeb,

H.; Truffinet, P.; Wang, L.; Miller, A.; Freedman, M. S. P. W. Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2011; 365: 1293–303.

18 Mazdeh M, Afzali S, Jaafari MR. The therapeutic effect of Avonex, Rebif and Betaferon on EDSS and relapse in multiple sclerosis: a comparative study. *Acta Med Iran* 2010; 48: 83–8.

19 Romero-Lopez M.; Del Campo, V.; Amigo-Jorin, M. C.; Arias, M.; Cortes-Laino, J. A.; Dapena-Bolano, D.; Lopez-Gonzalez, F. J.; Lorenzo-Gonzalez, J. R.; Marin-Sanchez, M.; Munoz-Garcia, D.; Ozaita-Arteche, G.; Prieto, J. M. J. S-M. [Experience in the treatment of multiple sclerosis with interferon beta in Galicia]. *Rev Neurol* 2003; 37: 1001–4.

20 Dubois E.; Porter, B. E.; Kapoor, R.; Rudge, P.; Thompson, A. J.; Miller, D. H.; Giovannoni, G. BD. K. Interferon beta in multiple sclerosis: experience in a British specialist multiple sclerosis centre. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74: 946–9.

21 Kreisler A, de Seze J, Stojkovic T, et al. Multiple sclerosis, interferon beta and clinical thyroid dysfunction. *Acta Neurol Scand* 2003; 107: 154–7.

22 Milanese C, La Mantia L, Palumbo R. Interferon beta treatment in relapsing-remitting multiple sclerosis: a post-marketing study in Lombardia, Italy. *Multiple Sclerosis Centers of Lombardia, Italy. Ital J Neurol Sci* 1999; 20: 297–302.

23 Pozzilli S.; Koudriavtseva, T.; Gasperini, C.; Bozzao, A.; Millefiorini, E.; Galgani, S.; Buttinelli, C.; Perciaccante, G.; Piazza, G.; Bozzao, L.; Fieschi, C. C. B. Magnetic resonance imaging changes with recombinant human interferon-beta-1a: a short term study in relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 61: 251–8.

24 Group TIMSS. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology* 1993; 43: 655–61.

25 Comi P.; Montalban, X.; Antel, J.; Radue, E. W.; Karlsson, G.; Pohlmann, H.; Aradhye, S.; Kappos, L. G. O. Phase II study of oral fingolimod (FTY720) in multiple sclerosis: 3-year results. *Mult Scler* 2010; 16: 197–207.

26 O'Connor G.; Montalban, X.; Antel, J.; Radue, E. W.; de Vera, A.; Pohlmann, H.; Kappos, L. P. C. Oral fingolimod (FTY720) in multiple sclerosis: two-year results of a phase II extension study. *Neurology* 2009; 72: 73–9.

27 Kappos L, Antel J, Comi G, et al. Oral fingolimod (FTY720) for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006; 355: 1124–40.

28 Comi M. S.; Kappos, L.; Olsson, T. P.; Miller, A. E.; Wolinsky, J. S.; O'Connor, P. W.; Benamor, M.; Dukovic, D.; Truffinet, P.; Leist, T. P. G. F. Pooled safety and tolerability data from four placebo-controlled teriflunomide studies and extensions. *Mult Scler Relat Disord* 2016; 5: 97–104.

29 O'Connor D.; Freedman, M. S.; Bar-Or, A.; Rice, G. P.; Confavreux, C.; Paty, D. W.; Stewart, J. A.; Scheyer, R. PW. L. A Phase II study of the safety and efficacy of teriflunomide in multiple sclerosis with relapses. *Neurology* 2006; 66: 894–900.

30 Miller O. A.; Sheremata, W. A.; Blumhardt, L. D.; Rice, G. P.; Libonati, M. A.; Willmer-Hulme, A. J.; Dalton, C. M.; Miszkiel, K. A.; O'Connor, P. W. DH. K. A controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2003; 348: 15–23.

31 Saida K.; Itoyama, Y.; Sato, T.; Ohashi, Y.; Zhao, Z. T. T. Interferon beta-1b is effective in Japanese RRMS patients: a randomized, multicenter study. *Neurology* 2005; 64: 621–30.

Intervention and/ or control (n = 29)

32 Saida J.; Ueno, Y.; Harada, N.; Hirakata, T. T. K. Long-term efficacy and safety of intramuscular interferon beta-1a: Randomized postmarketing trial of two dosing regimens in Japanese patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* 2016; 7: 102–8.

33 Ferraro V.; Baldi, E.; Vacchiano, V.; Curti, E.; Guareschi, A.; Malagu, S.; Montepietra, S.; Strumia, S.; Santangelo, M.; Caniatti, L.; Foschi, M.; Lugaresi, A.; Granello, F.; Pesci, I.; Motti, L.; Neri, W.; Immovilli, P.; Montanari, E.; Vitetta, F.; Sim D. C. First-line disease-modifying drugs in relapsing-remitting multiple sclerosis: an Italian real-life multicenter study on persistence. *Curr Med Res Opin* 2018; : 1–12.

34 Ernst FR, Barr P, Elmor R, Wong SL. Relapse outcomes, safety, and treatment patterns in patients diagnosed with relapsing-remitting multiple sclerosis and initiated on subcutaneous interferon β -1a or dimethyl fumarate: a real-world study. *Curr Med Res Opin* 2017; 33: 2099–106.

35 Achiron H.; Inshasi, J.; Harb, M.; Alroughani, R.; Bijarnia, M.; Cooke, K.; Yuksel,

- O. A. A. Effectiveness, safety and health-related quality of life of multiple sclerosis patients treated with fingolimod: results from a 12-month, real-world, observational PERFORMS study in the Middle East. *BMC Neurol* 2017; 17: 150.
- 36 Spelman T.; Jokubaitis, V.; Zhang, A.; Pellegrini, F.; Wiendl, H.; Belachew, S.; Hyde, R.; Verheul, F.; Lugesesi, A.; Havrdová, E.; Horáková, D.; Grammond, P.; Duquette, P.; Prat, A.; Iuliano, G.; Terzi, M.; Izquierdo, G.; Hupperts, R. M. M.; Boz, C.; Pu T. K. Comparative efficacy of first-line natalizumab vs IFN- β or glatiramer acetate in relapsing MS. *Neurol Clin Pract* 2016; 6: 102–15.
- 37 Wiebenga M. M.; Hulst, H. E.; Nagtegaal, G. J.; Strijbis, E. M.; Steenwijk, M. D.; Polman, C. H.; Pouwels, P. J.; Barkhof, F.; Geurts, J. J. OT. S. White Matter Diffusion Changes during the First Year of Natalizumab Treatment in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2016; 37: 1030–7.
- 38 Braune M.; Bergmann, A. S. L. Efficacy of fingolimod is superior to injectable disease modifying therapies in second-line therapy of relapsing remitting multiple sclerosis. *J Neurol* 2016; 263: 327–33.
- 39 Iaffaldano G.; Pozzilli, C.; Brescia Morra, V.; Ghezzi, A.; Millefiorini, E.; Patti, F.; Lugesesi, A.; Zimatore, G. B.; Marrosu, M. G.; Amato, M. P.; Bertolotto, A.; Bergamaschi, R.; Granella, F.; Coniglio, G.; Tedeschi, G.; Sola, P.; Lus, G.; Ferro, M. P. L. Fingolimod versus interferon beta/glatiramer acetate after natalizumab suspension in multiple sclerosis. *Brain* 2015; 138: 3275–86.
- 40 Fox K.; Burch, G.; Wynn, D. R.; LaGanke, C.; Crayton, H.; Hunter, S. F.; Huffman, C.; Kim, E.; Pestreich, L.; McCague, K.; Barbato, L. E. E. Outcomes of switching directly to oral fingolimod from injectable therapies: Results of the randomized, open-label, multicenter, Evaluate Patient Outcomes (EPOC) study in relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* 2014; 3: 607–19.
- 41 Vickrey BG, Lee L, Moore F, Moriarty P. EDSS Change Relates to Physical HRQoL While Relapse Occurrence Relates to Overall HRQoL in Patients with Multiple Sclerosis Receiving Subcutaneous Interferon beta -1a. *Mult Scler Int* 2015; 2015: 631989.
- 42 He T.; Jokubaitis, V.; Havrdova, E.; Horakova, D.; Trojano, M.; Lugesesi, A.; Izquierdo, G.; Grammond, P.; Duquette, P.; Girard, M.; Pucci, E.; Iuliano, G.; Alroughani, R.; Oreja-Guevara, C.; Fernandez-Bolanos, R.; Grand'Maison, F.; Sola, P.; Spitaleri, A. S. Comparison of switch to fingolimod or interferon beta/glatiramer acetate in active multiple sclerosis. *JAMA Neurol* 2015; 72: 405–13.
- 43 Ebrahimi S.; Gold, R.; Amezcua, L.; Koren, G.; Hellwig, K. N. H. Pregnancy and fetal outcomes following natalizumab exposure in pregnancy. A prospective, controlled observational study. *Mult Scler* 2015; 21: 198–205.
- 44 Clerico M, Schiavetti I, De Mercanti SF, et al. Treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis after 24 doses of natalizumab: evidence from an Italian spontaneous, prospective, and observational study (the TY-STOP Study). *JAMA Neurol* 2014; 71: 954–60.
- 45 Havla B.; Hellwig, K.; Meinl, I.; Krumbholz, M.; Seitz, F.; Eienbroker, C.; Gold, R.; Hohlfeld, R.; Kleiter, I.; Kumpfel, T. J. T. Fingolimod reduces recurrence of disease activity after natalizumab withdrawal in multiple sclerosis. *J Neurol* 2013; 260: 1382–7.
- 46 Singer D.; Cascione, M.; LaGanke, C.; Huddleston, J.; Bennett, R.; Dangond, F. B. B. Comparative injection-site pain and tolerability of subcutaneous serum-free formulation of interferonbeta-1a versus subcutaneous interferonbeta-1b: results of the randomized, multicenter, Phase IIIb REFORMS study. *BMC Neurol* 2012; 12: 154.
- 47 Hellwig A.; Gold, R. K. H. Pregnancy and natalizumab: results of an observational study in 35 accidental pregnancies during natalizumab treatment. *Mult Scler* 2011; 17: 958–63.
- 48 Comi J. A.; Arnold, D. L.; Wynn, D.; Filippi, M. G. C. Phase III dose-comparison study of glatiramer acetate for multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2011; 69: 75–82.
- 49 Anderson D.; Herrman, C. E.; Sheppard, C.; Murray, R.; Fox, E. J.; Mathena, J.; Conner, J.; Buck, P. O. G. M. Tolerability and safety of novel half milliliter formulation of glatiramer acetate for subcutaneous injection: an open-label, multicenter, randomized comparative study. *J Neurol* 2010; 257: 1917–23.
- 50 Shipova N. N.; Kasatkin, D. S.; Shumakov, E. I.; Stepanov, I. O. EG. S. State of the cervical section of the spinal cord in patients with remitting multiple sclerosis during immunomodulatory treatment. *Neurosci Behav Physiol* 2009; 39: 47–51.
- 51 Durelli P.; Bergui, M.; Versino, E.; Bassano, M. A.; Verdun, E.; Ferrero, B.; Rivoiro,

C.; Ferrero, C.; Picco, E.; Ripellino, P.; Viglietti, D.; Giuliani, G.; Montanari, E.; Clerico, M. L. B. The OPTimization of interferon for MS study: 375 microg interferon beta-1b in suboptimal responders. *J Neurol* 2008; 255: 1315–23.

52 Zivadinov L.; Cookfair, D.; Srinivasaraghavan, B.; Bertolotto, A.; Ukmar, M.; Bratina, A.; Maggiore, C.; Bosco, A.; Grop, A.; Catalan, M.; Zorzon, M. R. L. Interferon beta-1a slows progression of brain atrophy in relapsing-remitting multiple sclerosis predominantly by reducing gray matter atrophy. *Mult Scler* 2007; 13: 490–501.

53 Cohen M.; Goodman, A. D.; Ladkani, D.; Wynn, D.; Filippi, M. J. A. R. Randomized, double-blind, dose-comparison study of glatiramer acetate in relapsing-remitting MS. *Neurology* 2007; 68: 939–44.

54 Koch-Henriksen P. S.; Christensen, T.; Frederiksen, J.; Ravnborg, M.; Jensen, K.; Heltberg, A.; Kristensen, O.; Stenager, E.; Petersen, T.; Hansen, T. N. S. A randomized study of two interferon-beta treatments in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology* 2006; 66: 1056–60.

55 Oger G.; Chang, P. J. F. Prospective assessment of changing from placebo to IFN beta-1a in relapsing MS: the PRISMS study. *J Neurol Sci* 2005; 237: 45–52.

56 Wroe SJ. Effects of dose titration on tolerability and efficacy of interferon beta-1b in people with multiple sclerosis. *J Int Med Res* 2005; 33: 309–18.

57 Clanet M, Radue EW, Kappos L, et al. A randomized, double-blind, dose-comparison study of weekly interferon beta-1a in relapsing MS. *Neurology* 2002; 59: 1507–17.

58 Wynn C.; Allen, N.; O'Brien, D. D. M. Optimal dosing of immunomodulating drugs: A dose-comparison study of GA in RRMS. *Prog Neurother Neuropsychopharmacol* 2008; 3: 137–51.

59 Kappos L, Gold R, Miller DH, et al. Efficacy and safety of oral fumarate in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled phase IIb study. *Lancet (London, England)* 2008; 372: 1463–72.

60 Khatri F.; Comi, G.; Hartung, H. P.; Kappos, L.; Montalban, X.; Pelletier, J.; Stites, T.; Wu, S.; Holdbrook, F.; Zhang-Auberson, L.; Francis, G.; Cohen, J. A. B. B. Comparison of fingolimod with interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised extension of the TRANSFORMS study. *Lancet Neurol* 2011; 10: 520–9.

61 Zecca A.; Disanto, G.; Rodegher, M.; Panicari, L.; Romeo, M. A. L.; Candrian, U.; Messina, M. J.; Pravatà, E.; Moiola, L.; Stefanin, C.; Ghezzi, A.; Perrone, P.; Patti, F.; Comi, G.; Gobbi, C.; Martinelli, V. C. M. Half-dose fingolimod for treating relapsing-remitting multiple sclerosis: Observational study. *Mult Scler* 2018; 24: 167–74.

Outcomes (n = 28)

62 Sundgren F.; Wahlin, A.; Brismar, T. M. P. Cognitive function did not improve after initiation of natalizumab treatment in relapsing-remitting multiple sclerosis. A prospective one-year dual control group study. *Mult Scler Relat Disord* 2016; 10: 36–43.

63 Barbin C.; Jousset, N.; Casey, R.; Debouverie, M.; Vukusic, S.; De Seze, J.; Brassat, D.; Wiertlewski, S.; Brochet, B.; Pelletier, J.; Vermersch, P.; Edan, G.; Lebrun-Frenay, C.; Clavelou, P.; Thouvenot, E.; Camdessanche, J. P.; Tourbah, A.; Stankoff, B. L. R. Comparative efficacy of fingolimod vs natalizumab: A French multicenter observational study. *Neurology* 2016; 86: 771–8.

64 Ehling R, Di Pauli F, Lackner P, et al. Impact of glatiramer acetate on paraclinical markers of neuroprotection in multiple sclerosis: A prospective observational clinical trial. *J Neuroimmunol* 2015; 287: 98–105.

65 Caon C, Namey M, Meyer C, et al. Prevention and management of infusion-associated reactions in the comparison of alemtuzumab and rebif® efficacy in multiple sclerosis (CARE-MS) program. *Int J MS Care* 2015; 17: 191–8.

66 Fisher K.; Lee, J. C.; You, X.; Sperling, B.; Rudick, R. A. E. N. Effect of intramuscular interferon beta-1a on gray matter atrophy in relapsing-remitting multiple sclerosis: A retrospective analysis. *Mult Scler* 2016; 22: 668–76.

67 Kalincik D.; Spelman, T.; Jokubaitis, V.; Trojano, M.; Lugaresi, A.; Izquierdo, G.; Rozsa, C.; Grammond, P.; Alroughani, R.; Duquette, P.; Girard, M.; Pucci, E.; Lechner-Scott, J.; Slee, M.; Fernandez-Bolanos, R.; Grand'Maison, F.; Hupperts, R.; Verheul, T. H. Switch to natalizumab versus fingolimod in active relapsing-remitting multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2015; 77: 425–35.

68 Kieseier D. L.; Balcer, L. J.; Boyko, A. A.; Pelletier, J.; Liu, S.; Zhu, Y.; Seddighzadeh, A.; Hung, S.; Deykin, A.; Sheikh, S. I.; Calabresi, P. A. BC. A. Peginterferon

- beta-1a in multiple sclerosis: 2-year results from ADVANCE. *Mult Scler* 2015; 21: 1025–35.
- 69 Calkwood J, Cree B, Crayton H, et al. Impact of a switch to fingolimod versus staying on glatiramer acetate or beta interferons on patient- and physician-reported outcomes in relapsing multiple sclerosis: post hoc analyses of the EPOC trial. *BMC Neurol* 2014; 14: 220.
- 70 Braune S, Lang M, Bergmann A, NTC Study Group. Second line use of Fingolimod is as effective as Natalizumab in a German out-patient RRMS-cohort. *J Neurol* 2013; 260: 2981–5.
- 71 De Stefano F.; Stubinski, B.; Blevins, G.; Drulovic, J.; Issard, D.; Shotekov, P.; Gasperini, C. N. C. Rapid benefits of a new formulation of subcutaneous interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler* 2010; 16: 888–92.
- 72 Limmroth R.; Zettl, U. K.; Koehler, J.; Japp, G.; Haller, P.; Elias, W.; Obhof, W.; Viehover, A.; Meier, U.; Brosig, A.; Hasford, J.; Putzki, N.; Kalski, G.; Wernsdorfer, C. V. M. Quality Assessment in Multiple Sclerosis Therapy (QUASIMS): a comparison of interferon beta therapies for relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neurol* 2007; 254: 67–77.
- 73 Etemadifar M.; Shaygannejad, V. M. J. Comparison of Betaferon, Avonex, and Rebif in treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 2006; 113: 283–7.
- 74 Haas J, Firzlaff M. Twenty-four-month comparison of immunomodulatory treatments - a retrospective open label study in 308 RRMS patients treated with beta interferons or glatiramer acetate (Copaxone). *Eur J Neurol* 2005; 12: 425–31.
- 75 Khan A. C.; Kamholz, J. A.; Garbern, J. Y.; Lewis, R. A.; Lisak, R. P. OA. T. A prospective, open-label treatment trial to compare the effect of IFNbeta-1a (Avonex), IFNbeta-1b (Betaseron), and glatiramer acetate (Copaxone) on the relapse rate in relapsing--remitting multiple sclerosis: results after 18 months of therapy. *Mult Scler* 2001; 7: 349–53.
- 76 Patten L. M. SB. M. Interferon beta-1 a and depression in relapsing-remitting multiple sclerosis: an analysis of depression data from the PRISMS clinical trial. *Mult Scler* 2001; 7: 243–8.
- 77 Pereira F. R.; Meira, I. D.; Souza, L. F.; Liem, A. M.; Maiolino, A.; Alves-Leon, S. V. VC. M. Clinical response to interferon beta and glatiramer acetate in multiple sclerosis patients: a Brazilian cohort. *Arq Neuropsiquiatr* 2012; 70: 774–9.
- 78 Koch-Henriksen P. S. N. S. The Danish National Project of interferon-beta treatment in relapsing-remitting multiple sclerosis. The Danish Multiple Sclerosis Group. *Mult Scler* 2000; 6: 172–5.
- 79 Cocco P.; Floris, G.; Mascia, M. G.; Deriu, M.; Sirca, A.; Mamusa, E.; Lai, M.; Mura, M.; Mallarini, G.; Marrosu, M. G. E. M. Effect of dose and frequency of interferon beta-1a administration on clinical and magnetic resonance imaging parameters in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Funct Neurol* 2006; 21: 145–9.
- 80 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* 2001; 8: 141–8.
- 81 Simon L. D.; Campion, M.; Wende, K.; Simonian, N.; Cookfair, D. L.; Rudick, R. A.; Herndon, R. M.; Richert, J. R.; Salazar, A. M.; Alam, J. J.; Fischer, J. S.; Goodkin, D. E.; Granger, C. V.; Lajaunie, M.; Martens-Davidson, A. L.; Meyer, M.; Sheeder, J.; JH. J. Magnetic resonance studies of intramuscular interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group. *Ann Neurol* 1998; 43: 79–87.
- 82 Järvinen M.; Sumelahti, M. L. E. H. Injectable disease modifying agents in multiple sclerosis: Pattern of medication use and clinical effectiveness. *Neurol Int* 2016; 8: 39–41.
- 83 Ge Y, Grossman RI, Udupa JK, et al. Glatiramer acetate (Copaxone) treatment in relapsing-remitting MS: quantitative MR assessment. *Neurology* 2000; 54: 813–7.
- 84 Tubridy N, Behan PO, Capildeo R, et al. The effect of anti-alpha4 integrin antibody on brain lesion activity in MS. The UK Antegren Study Group. *Neurology* 1999; 53: 466–72.
- 85 Li D. W. DK. P. Magnetic resonance imaging results of the PRISMS trial: a randomized, double-blind, placebo-controlled study of interferon-beta1a in relapsing-remitting multiple sclerosis. Prevention of Relapses and Disability by Interferon-beta1a Subcutaneously in Multi. *Ann Neurol* 1999; 46: 197–206.

- 86 Kalincik T, Brown JWL, Robertson N, et al. Treatment effectiveness of alemtuzumab compared with natalizumab, fingolimod, and interferon beta in relapsing-remitting multiple sclerosis: a cohort study. *Lancet Neurol* 2017; 16: 271–81.
- 87 Calabrese V.; Atzori, M.; Mattisi, I.; Favaretto, A.; Rinaldi, F.; Perini, P.; Gallo, P. M. B. Effect of disease-modifying drugs on cortical lesions and atrophy in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler* 2012; 18: 418–24.
- 88 Carra P.; Sinay, V.; Alvarez, F.; Luetic, G.; Bettinelli, R.; San Pedro, E.; Rodriguez, L. A. O. A retrospective, observational study comparing the four available immunomodulatory treatments for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2003; 10: 671–6.
- 89 Baker G.; Schmierer, K. D. G. Marked neutropenia: Significant but rare in people with multiple sclerosis after alemtuzumab treatment. *Mult Scler Relat Disord* 2017; 18: 181–3.

Type of study (n = 24)

- 90 Hupperts R, Ghazi-Visser L, Martins Silva A, et al. The STAR Study: a real-world, international, observational study of the safety and tolerability of, and adherence to, serum-free subcutaneous interferon beta-1a in patients with relapsing multiple sclerosis. *Clin Ther* 2014; 36: 1946–57.
- 91 Frisullo M.; Tortorella, C.; Paolicelli, D.; Ragonese, P.; Annovazzi, P.; Radaelli, M.; Malucchi, S.; Gallo, A.; Tomassini, V.; Nociti, V.; D'Onghia, M.; Lo Re, V.; Rodegher, M.; Solaro, C.; Gasperini, C. G. C. Thyroid autoimmunity and dysfunction in multiple sclerosis patients during long-term treatment with interferon beta or glatiramer acetate: an Italian multicenter study. *Mult Scler* 2014; 20: 1265–8.
- 92 Daniels A.; Brinar, V.; Zavalishin, I.; Valente, W.; Oyuela, P.; Palmer, J.; Margolin, D. H.; Hollenstein, J. GH. V. Alemtuzumab-related thyroid dysfunction in a phase 2 trial of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 80–9.
- 93 Melanson M, Grossberndt A, Klowak M, et al. Fatigue and cognition in patients with relapsing multiple sclerosis treated with interferon beta. *Int J Neurosci* 2010; 120: 631–40.
- 94 Gauthier B. I.; Mandel, M.; Tsagkaropoulos, A.; Neema, M.; Stankiewicz, J.; Arora, A.; Duan, Y.; Liptak, Z.; Egorova, S.; Buckle, G. J.; Bakshi, R.; Guttmann, C. R.; Khoury, S. J.; Weiner, H. L. SA. G. Incidence and factors associated with treatment failure in the CLIMB multiple sclerosis cohort study. *J Neurol Sci* 2009; 284: 116–9.
- 95 Hurwitz D.; Arnason, B.; Bigley, K.; Coyle, P.; Goodin, D.; Kaba, S.; Kirzinger, S.; Lynch, S.; Mandler, R.; Mikol, D.; Rammohan, K.; Sater, R.; Sriram, S.; Thrower, B.; Boateng, F.; Jakobs, P.; Wash, M. B.; Bogumil, T. BJ. J. Tolerability and safety profile of 12- to 28-week treatment with interferon beta-1b 250 and 500 microg QOD in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a multicenter, randomized, double-blind, parallel-group pilot study. *Clin Ther* 2008; 30: 1102–12.
- 96 Carra A, Onaha P, Luetic G, et al. Therapeutic outcome 3 years after switching of immunomodulatory therapies in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis in Argentina. *Eur J Neurol* 2008; 15: 386–93.
- 97 Portaccio V.; Siracusa, G.; Sorbi, S.; Amato, M. P. E. Z. Long-term adherence to interferon beta therapy in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Eur Neurol* 2008; 59: 131–5.
- 98 Baum C.; Coret Ferrer, F.; Klimova, E.; Prochazkova, L.; Bugge, J. K. O. Comparison of injection site pain and injection site reactions in relapsing-remitting multiple sclerosis patients treated with interferon beta-1a or 1b. *Mult Scler* 2007; 13: 1153–60.
- 99 Patti A.; Florio, C.; Politi, G.; Fiorilla, T.; Reggio, E.; Reggio, A. F. P. Effects of interferon beta-1a and -1b over time: 6-year results of an observational head-to-head study. *Acta Neurol Scand* 2006; 113: 241–7.
- 100 Rio M.; Nos, C.; Tellez, N.; Galan, I.; Montalban, X. J. T. Interferon beta in relapsing-remitting multiple sclerosis. An eight years experience in a specialist multiple sclerosis centre. *J Neurol* 2005; 252: 795–800.
- 101 Metz S. B.; Archibald, C. J.; Bakker, J. I.; Harris, C. J.; Patry, D. G.; Bell, R. B.; Yeung, M.; Murphy, W. F.; Stoian, C. A.; Billesberger, K.; Tillotson, L.; Peters, S.; McGowan, D. LM. P. The effect of immunomodulatory treatment on multiple sclerosis fatigue. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 1045–7.
- 102 Ruggieri RM, Settipani N, Viviano L, et al. Long-term interferon-beta treatment for multiple sclerosis. *Neurol Sci Off J Ital Neurol Soc Ital Soc Clin Neurophysiol* 2003; 24:

361–4.

103 Onesti F.; Tomassini, V.; Volante, G.; Denaro, F.; Frontoni, M.; Millefiorini, E.; Pozzilli, C.; Fieschi, C. E. B. Interferon beta treatment of MS in the daily clinical setting: a 3-year post-marketing study. *Neurol Sci* 2003; 24: 340–5.

104 Arnoldus J.; Pfenning, L. E.; Jelles, B.; Uitdehaag, B. M.; Polman, C. H. JH. K. Quality of life during the first 6 months of interferon-beta treatment in patients with MS. *Mult Scler* 2000; 6: 338–42.

105 Tilbery E.; Moreira, M. A.; Mendes, M. F.; Franca, A. S. CP. F. [Interferon beta 1-a in multiple sclerosis: 1-year experience in 62 patients]. *Arq Neuropsiquiatr* 2000; 58: 452–9.

106 Hartung HP, Flachenecker P, Weillbach FX, Rieckmann P. [PRISMS Study. Interferon-beta 1a (Rebif) in relapsing multiple sclerosis]. *Nervenarzt* 1999; 70: 182–5.

107 Hartung HP, Hohlfeld R. [Interferon-beta 1a in therapy of relapsing-remitting multiple sclerosis]. *Nervenarzt* 1997; 68: 525–7.

108 Johnson KP. Management of relapsing/remitting multiple sclerosis with copolymer 1 (Copaxone). *Mult Scler* 1996; 1: 325–6.

109 Radhakrishnan R.; Yadav, P.; James, E.; Anandkumar, A. S. P. Beta-interferon therapy in relapsing and remitting multiple sclerosis - Challenges in an emerging country. *Int J Nutr Pharmacol Neurol Dis* 2014; 4: S34–8.

110 Moccia R.; Carotenuto, A.; Saccà, F.; Russo, C. V.; Lanzillo, R.; Brescia Morra, V. M. P. A 8-year retrospective cohort study comparing Interferon- β formulations for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* 2018; 19: 50–4.

111 Phillips JT, Selmaj K, Gold R, et al. Clinical Significance of Gastrointestinal and Flushing Events in Patients with Multiple Sclerosis Treated with Delayed-Release Dimethyl Fumarate. *Int J MS Care* 2015; 17: 236–43.

112 Hughes B, Cascione M, Freedman MS, et al. First-dose effects of fingolimod after switching from injectable therapies in the randomized, open-label, multicenter, Evaluate Patient Outcomes (EPOC) study in relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* 2014; 3: 620–8.

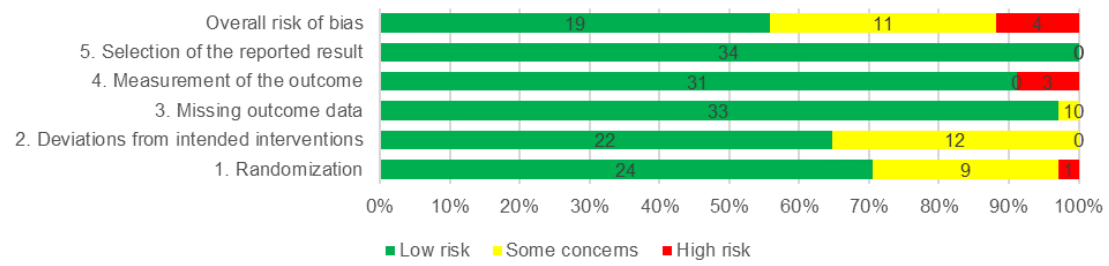
APÊNDICE XXII – CARACTERÍSTICAS SUPLEMENTARES DOS ESTUDOS INCLUÍDOS NA REVISÃO 3

Acronym NCT	# Countries (# Centres)	Diagnostic criteria	Sponsor
ADVANCE NCT00906399	26 (183)	McDonald 2005	Biogen Idec.
AFFIRM NCT00027300	8 (99)	McDonald 2001	Biogen Idec. e Elan Pharmaceuticals
BEYOND NCT00099502	26 (198)	McDonald 2001	Bayer HealthCare Pharmaceuticals
Boiko 2018 NCT02753088	Russian (NR)	McDonald 2005	NR
BRAVO NCT00605215	18 (155)	McDonald 2005	Teva
CAMMS223 NCT00050778	Europe and USA (49)	McDonald 2001	Genzyme (SANOFI) e Bayer Schering Pharma.
CARE-MS I NCT00530348	16 (101)	McDonald 2005	Genzyme (SANOFI) e Bayer Schering Pharma.
CARE-MS II NCT00548405	23 (194)	McDonald 2005	Genzyme (SANOFI) e Bayer Schering Pharma.
CLARITY NCT00213135	32 (155)	McDonald 2001	Merck Serono S.A.
CMSSG NCT00004814	USA (11)	Poser 1983	FDA e National Multiple Sclerosis Society
CombiRx NCT00211887	2 (68)	McDonald 2001	NIH
CONFIRM NCT00451451	28 (200)	McDonald 2005	Biogen Idec.
DEFINE NCT00420212	28 (198)	McDonald 2005	Biogen Idec.
ECGA EVIDENCE	7 (29) 10 (56)	Poser 1983 NR	Teva Ltd. Serono Inc.
NCT00292266 FREEDOMS	22 (138)	McDonald 2005	Novartis Pharma AG.
NCT00289978 FREEDOMS II	8 (117)	McDonald 2005	Novartis Pharma AG.
NCT00355134 GALA	17 (142)	McDonald 2005	Teva Ltd.
GATE NCT01489254	17 (118)	McDonald 2010	Synthon BV
GIMN GLACIER	Russian (23) USA (31)	McDonald 2005 McDonald 2010	NR Teva Ltd.
NCT01874145 IMPROVE	Multicentric (NR)	McDonald 2001	Merck Serono S.A.
NCT00441103 INCOMIN	Italy (15) 20 (79)	Poser 1983 McDonald 2001	Instituto Superiore di Sanita' of the Italian Novartis Pharma
Kappos, 2011 NCT00676715	USA (4)	Poser 1983	National Institutes of Health
MSCRG OPERA	32 (141)	McDonald 2010	F. Hoffmann-La Roche
NCT01247324 OPERA II	24 (166)	McDonald 2010	F. Hoffmann-La Roche
NCT01412333 OWIMS	5 (11)	Poser 1983	NR
PRISMS REGARD	9 (22) 14 (81)	Poser 1983 McDonald 2001	Ares-Serono International S.A. EMD Serono; Pfizer
NCT00078338 Saïda, 2017	Japan (25)	McDonald 2005	Biogen Idec.
NCT01440101 TENERE	13 (54)	McDonald 2005	Genzyme (SANOFI)
NCT00883337 TRANSFORMS	18 (172)	McDonald 2005	Novartis Pharma
NCT00340834			
Observational studies			
Barak 2002	Israel (1)	Poser 1983	Schering Germany
Baroncini 2016	Italy (2)	NR (Probably McDonald 2010)	No
Carruthers 2014	USA (NR)	Poser 1983	No
D'Amico 2018	Italy (1)	NR (Probably McDonald 2005)	No
Flechter 2002	Israel (1)	Poser 1983	NR
Gajofatto 2014	Italy (2)	McDonald 2005	Novartis
Guger 2017	Austria (NR)	NR (Probably McDonald 2010)	Biogen Austria, Novartis Pharma Austria and Genzyme Austria.
Hersh 2017	USA (1)	NR	No
Koch-Henriksen 2016	Denmark (NR)	NR	No
Milanese 2003	Italy (65)	NR (Probably Poser 1983)	NR
PROOF	USA and Canada (28)	Poser 1983	Biogen Idec, Inc.
Puz 2016	Poland (1)	McDonald 2010	Departmental sources
QUASIMS	Germany (13)	Poser 1983	Biogen Idec, Germany.
Trojano 2003	Italy (15)	Poser 1983	Fondazione Italiana Sclerosi Multipla and MIUR Piano Biomedicina.

NR: not reported.

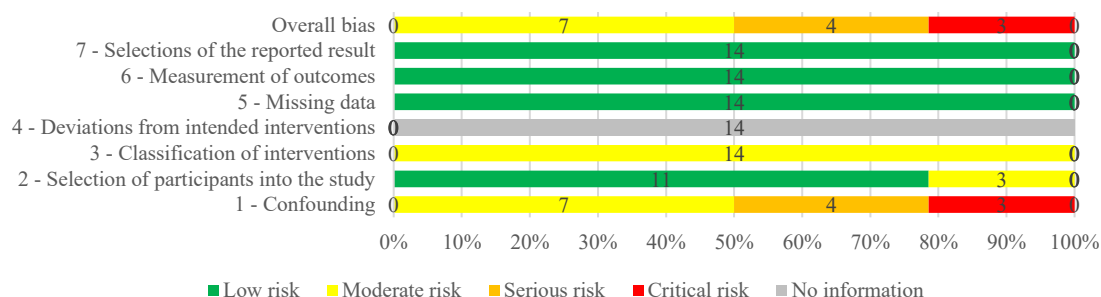
APÊNDICE XXIII – ANÁLISE DE RISCO DE VIÉS NOS ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS DA REVISÃO 3

Study	Randomisation process	Deviations from intended interventions	Missing outcome data	Measurement of the outcome	Selection of the reported result	Overall Bias
ADVANCE	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
AFFIRM	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
BEYOND	Low risk	Some concerns	Low risk	High risk	Low risk	High risk
Boiko 2018	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
BRAVO	Low risk	Some concerns	Low risk	Low risk	Low risk	Some concerns
CAMMS223	Some concerns	Some concerns	Low risk	Low risk	Low risk	Some concerns
CARE-MS I	Some concerns	Some concerns	Low risk	Low risk	Low risk	Some concerns
CARE-MS II	Some concerns	Some concerns	Low risk	Low risk	Low risk	Some concerns
CLARITY	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
CMSSG	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
CombiRx	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
CONFIRM	Low risk	Some concerns	Low risk	Low risk	Low risk	Some concerns
DEFINE	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
ECGA	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
EVIDENCE	Low risk	Some concerns	Some concerns	Low risk	Low risk	Some concerns
FREEDOMS	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
FREEDOMS II	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
GALA	Some concerns	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Some concerns
GATE	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
GIMN	High risk	Some concerns	Low risk	Low risk	Low risk	High risk
GLACIER	Some concerns	Some concerns	Low risk	High risk	Low risk	High risk
IMPROVE	Some concerns	Some concerns	Low risk	Low risk	Low risk	Some concerns
INCOMIN	Low risk	Low risk	Low risk	High risk	Low risk	High risk
Kappos 2011	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
MSCRG	Some concerns	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Some concerns
OPERA I	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
OPERA II	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
OWIMS	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
PRISMS	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
REGARD	Some concerns	Some concerns	Low risk	Low risk	Low risk	Some concerns
Saida 2017	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
TENERE	Some concerns	Some concerns	Low risk	Low risk	Low risk	Some concerns
TRANSFORMS	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk



APÊNDICE XXIV – ANÁLISE DE RISCO DE VIÉS NOS ESTUDOS COORTES DA REVISÃO 3

Study	Confounding	Selection of participants into the study	Classification of interventions	Deviations from intended interventions	Missing data	Measurement of outcomes	Selections of the reported result
Barak 2002	Critical risk	Moderate risk	Moderate risk	No information	Low risk	Low risk	Low risk
Baroncini 2016	Moderate risk	Low risk	Moderate risk	No information	Low risk	Low risk	Low risk
Carruthers 2014	Moderate risk	Low risk	Moderate risk	No information	Low risk	Low risk	Low risk
D'Amico 2018	Moderate risk	Low risk	Moderate risk	No information	Low risk	Low risk	Low risk
Flechter 2002	Serious risk	Low risk	Moderate risk	No information	Low risk	Low risk	Low risk
Gajofatto 2014	Serious risk	Low risk	Moderate risk	No information	Low risk	Low risk	Low risk
Guger 2017	Moderate risk	Low risk	Moderate risk	No information	Low risk	Low risk	Low risk
Hersh 2017	Moderate risk	Low risk	Moderate risk	No information	Low risk	Low risk	Low risk
Koch-Henriksen 2016	Moderate risk	Low risk	Moderate risk	No information	Low risk	Low risk	Low risk
Milanese 2003	Moderate risk	Low risk	Moderate risk	No information	Low risk	Low risk	Low risk
PROOF	Serious risk	Low risk	Moderate risk	No information	Low risk	Low risk	Low risk
Puz 2016	Critical risk	Moderate risk	Moderate risk	No information	Low risk	Low risk	Low risk
QUASIMS	Critical risk	Moderate risk	Moderate risk	No information	Low risk	Low risk	Low risk
Trojano 2003	Serious risk	Low risk	Moderate risk	No information	Low risk	Low risk	Low risk



APÊNDICE XXV – DESFECHOS REPORTADOS EM PELO MENOS DOIS ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS DE 96 SEMANAS

Study	ADVANCE	AFFIRM	BEYOND	BRAVO	CARE-MS I	CARE-MS II	CLARITY	CMSSG	CONFIRM	DEFINE	FREEDOMS	FREEDOMS II	INCOMIN	MSCRG	OPERA I	OPERA II	PRISMS	REGARD	TRANSFORMS
Abdominal pain				X					X	X		X							
Administration-site reactions					X	X													
ALT ≥ 3 ULN				X					X	X	X	X							
ALT ≥ 5 ULN				X			X				X	X							
ALT increased			X	X							X	X					X	X	X
Anaphylactic reaction		X			X				X										
Anemia						X	X							X					
Angina pectoris							X					X							
Anxiety								X				X						X	
Any adverse events	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X			X	X			X
Any hepatic dysfunction		X		X							X	X	X						
Any infection		X			X	X	X		X	X	X	X			X	X			
Any injection-site reaction			X										X				X		
Appendicitis					X	X					X								X
Arthralgia	X	X	X								X	X						X	X
Ast increased			X									X							
Asthenia	X													X					
Av block first-degree											X	X							X
Av block second-degree											X	X							X
Back pain	X		X						X		X	X						X	X
Basal cell carcinoma						X					X	X							X
Blood and lymphatic system disorders					X	X						X							
Bradycardia					X						X	X							
Breast cancer		X									X								X
Bronchitis						X					X	X							
Chest discomfort		X			X	X													
Chest pain				X		X					X								
Chills	X				X	X								X					
Cholelithiasis		X									X								
Colon cancer				X		X													
Convulsion/ seizure		X							X			X							
Cough						X					X	X							X
Death	X			X	X	X	X		X	X	X	X		X	X	X			X
Depression		X	X						X		X	X	X				X	X	X
Diarrhea									X	X	X	X		X					X
Discontinuation due to adverse events	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Dizziness						X					X	X							X
Dyspnea						X	X	X			X	X						X	X
Fatigue	X	X	X		X	X			X		X		X		X	X	X		X
Fever													X	X			X		
Flushing					X				X	X									
Gamma-gt increased			X									X							
Gastritis		X				X	X			X									
Gastroenteritis		X				X			X	X									
Gastrointestinal disorders							X					X							
Genital herpes															X	X			

Goitre					X	X													
Headache	X	X	X		X	X	X		X			X	X	X	X	X	X	X	X
Hepatic enzyme increased				X								X	X						
Hepatic failure				X	X														
Herpes simplex virus infection					X	X									X	X			
Herpes viral infections					X	X					X	X							X
Herpes zoster					X	X	X				X				X	X			
Hypertension						X	X				X	X							X
Hyperthyroidism					X	X													
Hypoaesthesia			X			X	X												
Hypothyroidism					X	X													
Influenza-like illness	X		X		X	X					X	X	X	X	X	X	X	X	
Infusion-associated reaction					X	X									X	X			
Injection-site erythema	X																		X
Injection-site induration			X					X											X
Injection-site pain	X		X					X											X
Injection-site pruritus	X		X					X											X
Injection-site swelling			X																X
Insomnia			X			X					X	X							
Intervertebral disc protrusion				X							X								
Irregular menstruation or dysmenorrhea		X					X												
Liver toxicity					X	X													
Lower respiratory tract infection	X										X	X							
Lymphocyte count decreased							X				X	X					X		X
Macular edema											X	X							
Malignant neoplasm										X	X								
Migraine				X	X	X	X					X							
Miscarriage							X				X	X							
Multiple sclerosis relapse	X	X		X	X	X		X	X	X	X	X							
Myalgia	X				X	X							X				X	X	X
Myocardial infarction				X							X								
Nasopharyngitis	X		X		X	X	X	X		X	X	X			X	X		X	X
Nausea	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X				X	X
Neoplasia		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X			X	X			
Neutralising antibody													X	X			X	X	
Non-cardiac chest pain						X					X	X							
Ophthalmic herpes															X	X			
Oral herpes															X	X			
Oropharyngeal pain											X	X							
Pain						X	X												
Pain in extremity	X		X								X	X							
Palpitation								X			X								
Paresthesia			X			X	X				X	X							
Pneumonia/ lung infection	X					X			X	X	X	X							
Proteinuria									X	X									
Pruritus		X				X				X									
Pyrexia	X		X		X	X	X											X	X
Rash		X			X	X	X												
Serious adverse events	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			X	X		X	X
Serious infection										X	X				X	X			
Severe infections							X				X								
Sinus bradycardia					X							X							
Sinus tachycardia					X	X													
Sinusitis						X					X	X						X	
Squamous-cell carcinoma				X								X							

Suicide attempt															X			X		
Syncope		X				X							X							
Thyroid cancer				X	X	X							X							
Thyroid-associated event					X	X								X						
Thyroiditis					X	X														
Tonsillitis		X				X														
Tooth infection					X	X														
Upper abdominal pain				X					X	X										
Upper respiratory infection		X	X		X	X	X		X		X	X				X	X		X	X
Urinary tract infection		X	X		X	X			X		X	X				X	X		X	X
Urticaria					X	X														
Uterine leiomyoma						X					X	X								
Vaginal infection		X			X															
Varicella					X	X														
Vertigo		X			X		X				X									
Vomiting						X				X		X								
WBC decreased						X					X		X					X		

APÊNDICE XXVI – DESFECHOS REPORTADOS EM PELO MENOS DOIS ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS DE 48 SEMANAS E OUTROS TEMPOS DE ACOMPANHAMENTO

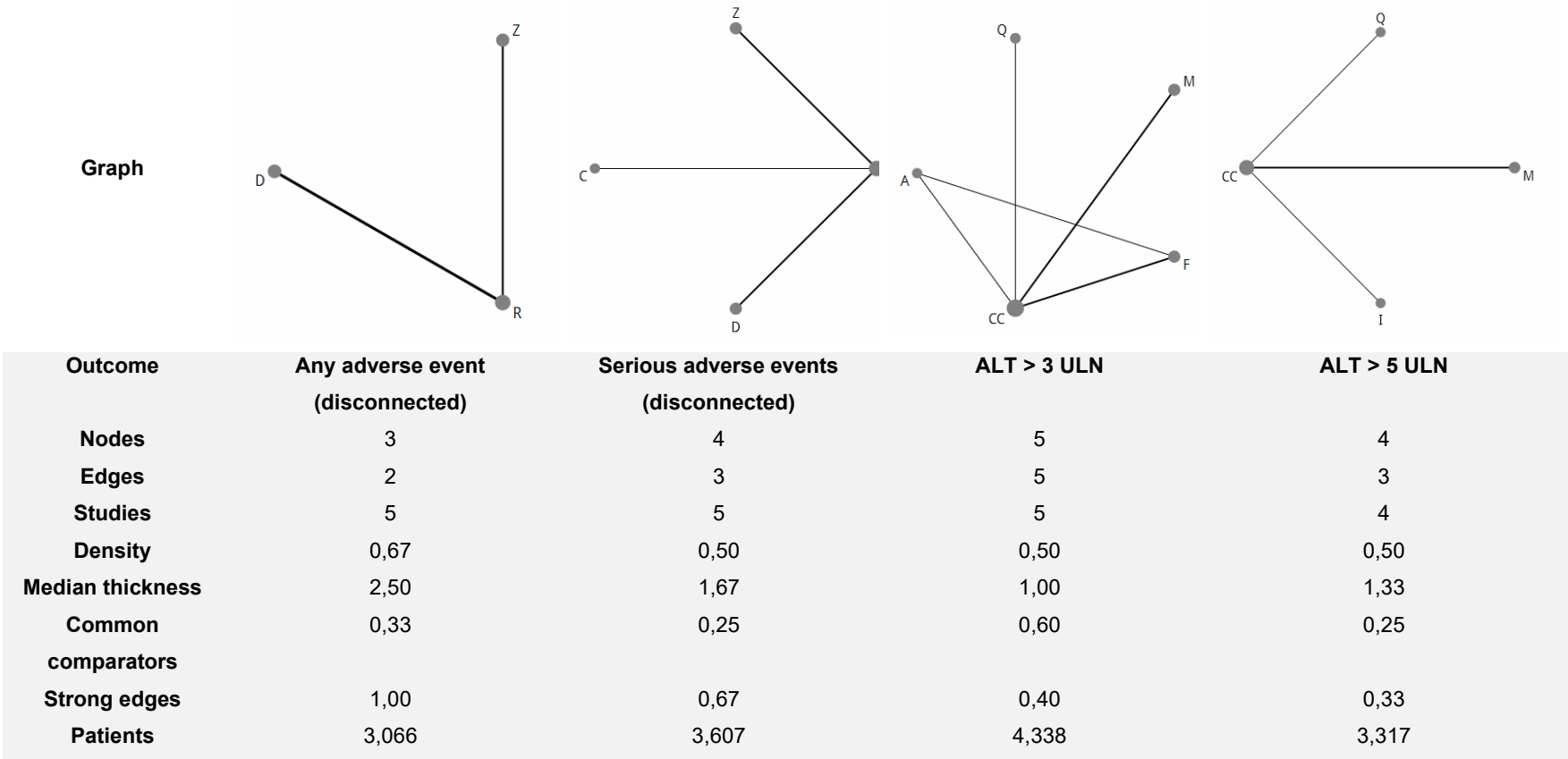
	48 weeks					Other follow-up times								
Study	Boiko	EVIDENCE	GALA	OWIMS	TENERE	CAMMS22	CombiRx	ECGA	GATE	GIMN	GLACIER	IMPROVE	Kappos	Saida
ALT increased		X			X									
Anxiety						X	X							
Any adverse events	X	X	X		X	X			X	X			X	X
Any hepatic dysfunction		X		X		X	X					X		
Any infection							X						X	
Asthenia				X	X									
Back pain						X	X							X
Bronchitis						X	X							
Chills						X							X	
Death	X				X	X	X		X					
Depression		X	X	X		X	X					X		
Diarrhea						X	X							
Discontinuation due to adverse events	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			X	X
Fatigue						X	X							
Fever		X		X										
Headache			X	X	X	X	X		X			X	X	X
Herpes zoster						X								X
Immediate post-injection reaction								X	X					
Influenza-like illness		X		X	X	X	X			X		X	X	
Infusion-associated reaction						X							X	
Injection-related adverse event											X	X		
Injection-site (inflammation)		X		X										
Injection-site pain		X	X	X		X	X	X	X		X	X		
Insomnia						X	X							X
Multiple sclerosis relapse													X	X
Myalgia		X		X										
Nasopharyngitis			X		X				X				X	X
Nausea						X							X	
Neoplasia						X	X							
Pyrexia						X						X		
Rash						X	X					X		
Serious adverse events	X	X	X	X	X	X	X	X	X				X	X
Thyroid-associated event						X						X		
Upper respiratory infection						X	X						X	
Urinary tract infection						X	X						X	

APÊNDICE XXVII – DESFECHOS REPORTADOS EM PELO MENOS DOIS ESTUDOS OBSERVACIONAIS DE 48, 96 SEMANAS E OUTROS TEMPOS DE ACOMPANHAMENTO

	48 weeks			96 weeks								Other follow-up times		
	Barak	Guger	Milanese	Baroncini	Carruthers	D'Amico	Flechter	Gajofatto	Hersh	Koch- Hochstein	QUASIMS	PROOF	Puz	Trojano
Study														
Anemia								X	X			X		X
Any adverse events								X	X			X		
Any injection-site reaction												X		X
Arthralgia														X
Asthenia														X
Depression														X
Discontinuation due to adverse events	X	X	X	X	X	X		X	X	X		X		
Fever														X
Headache												X		
Influenza-like illness							X				X	X		
Injection-site disorder (bruising)												X		
Irregular menstruation or dysmenorrhea														X
Lymphocyte count decreased								X	X					
Multiple sclerosis relapse												X		
Nasopharyngitis												X		
Neutralising antibody												X		
Suspected or concerns PML				X				X					X	
WBC decreased														X

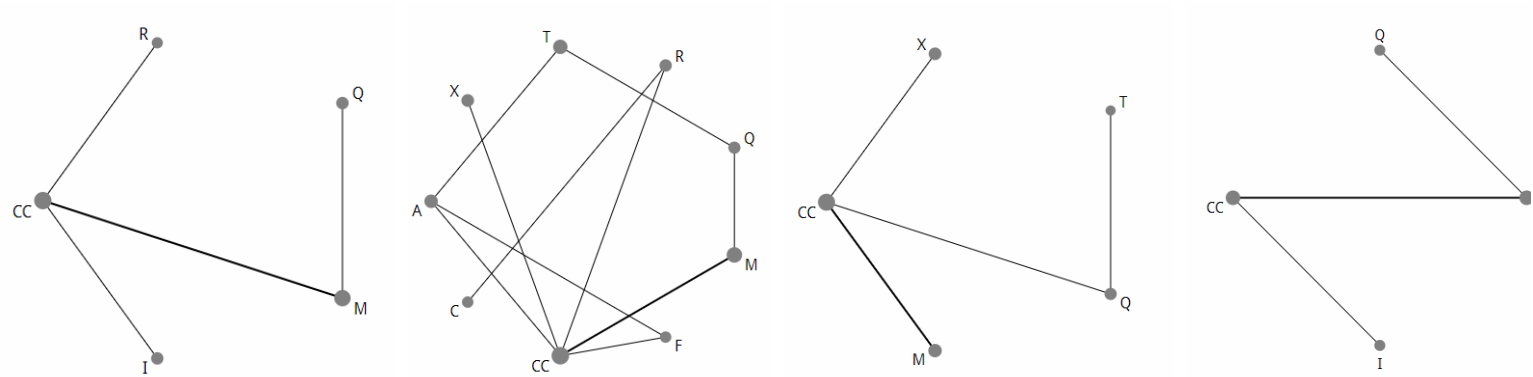
WBC: white blood count; PML: progressive multifocal leukoencephalopathy.

APÊNDICE XXVIII – CARACTERÍSTICAS DAS REDES DE ENSAIOS CLÍNICOS (OUTROS RESULTADOS)



Tonin, F.S., Borba, H.H., Mendes, A.M., Wiens, A., Fernandez-Llimos, F., Pontarolo, R., 2019. Description of network meta-analysis geometry: A metrics design study. PLoS One 14, e0212650. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0212650>

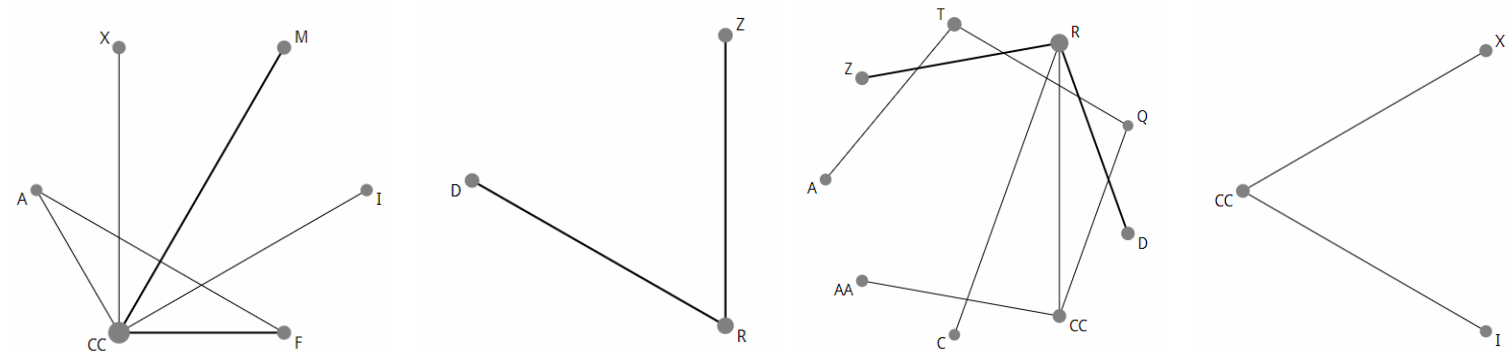
Graph



Outcome	Lymphocyte count decreased	Depression	Any hepatic disorder	Hypertension
Nodes	5	9	5	4
Edges	4	9	4	3
Studies	5	9	5	4
Density	0,40	0,25	0,40	0,50
Median thickness	1,25	0,90	1,25	1,33
Common comparators	0,40	0,78	0,40	0,50
Strong edges	0,20	0,10	0,25	0,33
Patients	3,657	7,082	3,568	3,286

Tonin, F.S., Borba, H.H., Mendes, A.M., Wiens, A., Fernandez-Llimos, F., Pontarolo, R., 2019. Description of network meta-analysis geometry: A metrics design study. PLoS One 14, e0212650. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0212650>

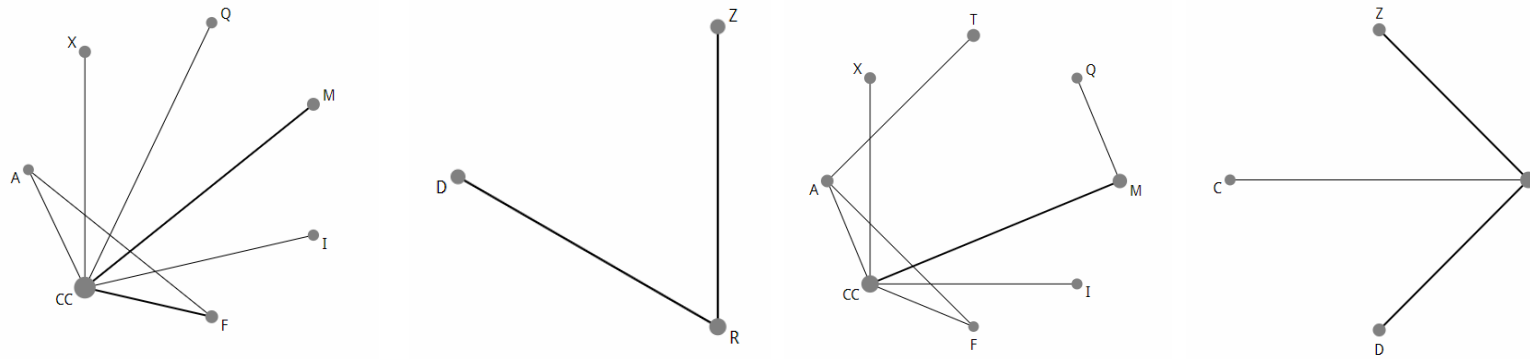
Graph



Outcome	Any infection	Any infection (disconnected)	Influenza-like illness	Rash
Nodes	6	3	9	3
Edges	6	2	8	2
Studies	6	4	10	2
Density	0,40	0,67	0,22	0,67
Median thickness	1,00	2,00	1,25	1,00
Common comparators	0,50	0,33	0,44	0,33
Strong edges	0,33	1,00	0,25	0,00
Patients	5,251	2,851	6,806	1,809

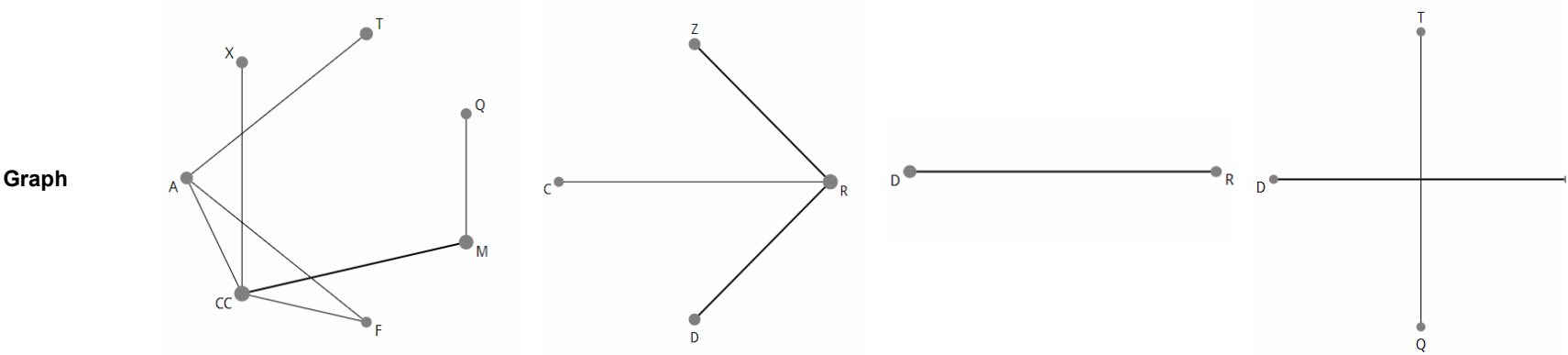
Tonin, F.S., Borba, H.H., Mendes, A.M., Wiens, A., Fernandez-Llimos, F., Pontarolo, R., 2019. Description of network meta-analysis geometry: A metrics design study. PLoS One 14, e0212650. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0212650>

Graph



Outcome	Neoplasm	Neoplasm (disconnected)	Upper respiratory infection	Upper respiratory infection (disconnected)
Nodes	7	3	8	4
Edges	7	2	8	3
Studies	7	4	7	5
Density	0,33	0,67	0,29	0,50
Median thickness	1,00	2,00	1,14	1,67
Common comparators	0,43	0,33	0,50	0,25
Strong edges	0,29	1,00	0,13	0,67
Patients	6,147	2,851	6,626	3,607

Tonin, F.S., Borba, H.H., Mendes, A.M., Wiens, A., Fernandez-Llimos, F., Pontarolo, R., 2019. Description of network meta-analysis geometry: A metrics design study. PLoS One 14, e0212650. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0212650>



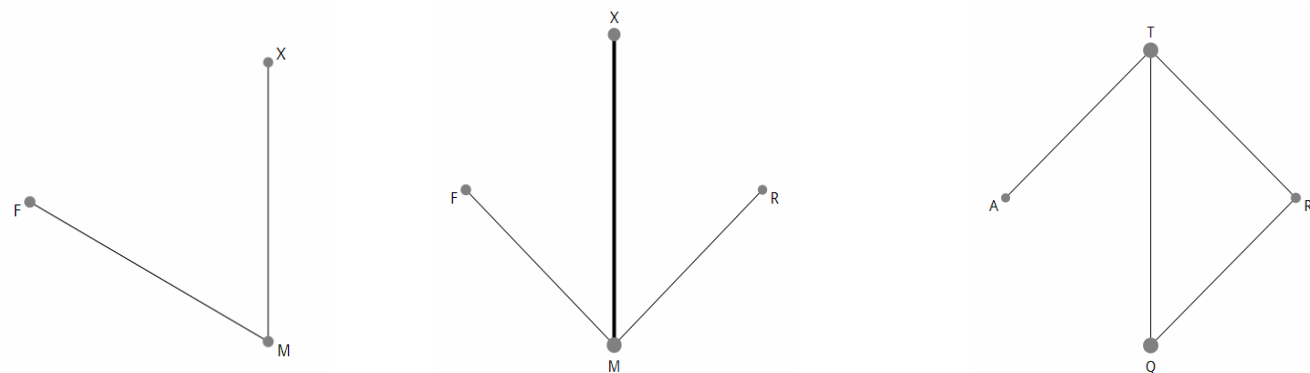
Outcome	Urinary tract infection	Urinary tract infection (disconnected)	Hyperthyroidism and Hypothyroidism (Pairwise comparison)	Thyroid-associated event (Pairwise comparison - disconnected)
Nodes	7	4	NA	NA
Edges	7	3	NA	NA
Studies	6	5	NA	NA
Density	0,33	0,50	NA	NA
Median thickness	0,86	1,67	NA	NA
Common comparators	0,57	0,25	NA	NA
Strong edges	0,14	0,67	NA	NA
Patients	5,761	3,607	NA	NA

Tonin, F.S., Borba, H.H., Mendes, A.M., Wiens, A., Fernandez-Llimos, F., Pontarolo, R., 2019. Description of network meta-analysis geometry: A metrics design study. PLoS One 14, e0212650. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0212650>

Network geometry: each node represents a therapy, and the lines represent direct comparisons in the literature; thicker lines represent largest number of studies identified, and larger nodes represent the largest number of studies for a therapy; A: GA40TIW; AA: PIFN125Q2W; C: GA20QD; CC: PLA; D: ALE12; F: BG240BID; I: CLA3.5; M: FING0.5QD; Q: IFNA30QW; R: IFNA44TIW; T: IFNB250EOD; X: NAT300Q4W; Z: OCRE600Q6M; ALT > 3 or 5 ULN: alanine transaminase > 3 or 5 under limit normal.

APÊNDICE XXIX – CARACTERÍSTICAS DAS REDES DE ESTUDOS OBSERVACIONAIS (OUTROS RESULTADOS)

Graph



Outcome	Any adverse events	Discontinuation due to adverse events	Influenza-like illness
Nodes	3	4	4
Edges	2	3	4
Studies	2	6	2
Density	0,67	0,50	0,67
Median thickness	1,00	2,00	0,50
Common comparators	0,33	0,25	0,75
Strong edges	0,00	0,33	0,00
Patients	594	2,375	3,124

Tonin, F.S., Borba, H.H., Mendes, A.M., Wiens, A., Fernandez-Llimos, F., Pontarolo, R., 2019. Description of network meta-analysis geometry: A metrics design study. PLoS One 14, e0212650. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0212650>

Network geometry: each node represents a therapy, and the lines represent direct comparisons in the literature; thicker lines represent largest number of studies identified, and larger nodes represent the largest number of studies for a therapy; A: GA40TIW; F: BG240BID; M: FING0.5QD; Q: IFNA30QW; R: IFNA44TIW; T: IFNB250EOD; X: NAT300Q4W.

APÊNDICE XXX – TABELA DE CONSISTÊNCIA PARA DESFECHOS DE SEGURANÇA EM ENSAIOS CLÍNICOS - RAZÃO DE RISCO (ICR 95%)

Comparison for Headache and Depression in clinical trials - risk ratio (95% CrI)

GA20	1.159 (0.343, 3.795)	0.470 (0.101, 2.070)	0.866 (0.379, 1.904)	1.923 (0.483, 7.281)	1.007 (0.415, 2.441)	1.204 (0.347, 4.039)	0.944 (0.361, 2.347)	0.870 (0.330, 2.080)	0.962 (0.296, 3.110)	1.277 (0.634, 2.862)	0.484 (0.141, 1.695)	0.695 (0.175, 2.597)
	PIFN	0.401 (0.087, 1.893)	0.748 (0.314, 1.833)	1.657 (0.418, 6.845)	0.871 (0.249, 3.146)	1.048 (0.296, 3.496)	0.820 (0.294, 2.363)	0.751 (0.242, 2.130)	0.827 (0.248, 2.931)	1.097 (0.342, 4.350)	0.418 (0.118, 1.473)	0.596 (0.150, 2.492)
0.693 (0.321, 1.464)		GA40	1.836 (0.506, 6.892)	4.092 (1.295, 12.389)	2.139 (0.441, 10.417)	2.564 (0.530, 12.909)	2.022 (0.490, 8.471)	1.845 (0.441, 7.576)	2.042 (0.798, 5.237)	2.719 (0.598, 14.378)	1.025 (0.215, 5.117)	1.485 (0.470, 4.742)
1.060 (0.707, 1.598)			PLA	2.222 (0.726, 6.805)	1.165 (0.462, 2.968)	1.386 (0.582, 3.465)	1.099 (0.607, 1.886)	1.003 (0.511, 1.781)	1.109 (0.457, 2.714)	1.479 (0.633, 4.000)	0.560 (0.220, 1.457)	0.801 (0.261, 2.427)
				ALE	0.524 (0.122, 2.348)	0.623 (0.156, 2.605)	0.496 (0.138, 1.713)	0.451 (0.124, 1.536)	0.498 (0.269, 0.981)	0.661 (0.171, 3.067)	0.252 (0.062, 1.061)	0.364 (0.142, 0.943)
0.744 (0.440, 1.222)		1.071 (0.477, 2.396)	0.699 (0.422, 1.132)		BG	1.198 (0.330, 4.426)	0.940 (0.315, 2.656)	0.856 (0.279, 2.389)	0.951 (0.267, 3.368)	1.264 (0.447, 4.097)	0.482 (0.127, 1.865)	0.687 (0.160, 2.811)
						CLA	0.790 (0.264, 2.240)	0.720 (0.226, 2.090)	0.796 (0.228, 2.803)	1.067 (0.300, 4.152)	0.403 (0.107, 1.555)	0.582 (0.140, 2.391)
0.996 (0.628, 1.594)		1.433 (0.715, 2.953)	0.942 (0.681, 1.288)		1.342 (0.777, 2.384)		FING	0.917 (0.460, 1.710)	1.008 (0.355, 3.001)	1.354 (0.532, 3.959)	0.511 (0.175, 1.524)	0.733 (0.210, 2.567)
1.391 (0.857, 2.305)		2.006 (0.906, 4.454)	1.306 (0.806, 2.140)		1.869 (0.998, 3.587)		1.394 (0.888, 2.196)	IFNA30	1.103 (0.396, 3.338)	1.478 (0.635, 4.016)	0.556 (0.192, 1.800)	0.799 (0.233, 2.881)
0.899 (0.528, 1.526)		1.299 (0.761, 2.212)	0.848 (0.595, 1.196)		1.213 (0.669, 2.252)		0.903 (0.562, 1.438)	0.646 (0.352, 1.173)	IFNA44	1.324 (0.393, 5.172)	0.502 (0.142, 1.819)	0.727 (0.372, 1.381)
1.181 (0.923, 1.523)		1.700 (0.786, 3.717)	1.111 (0.719, 1.757)		1.587 (0.929, 2.821)		1.187 (0.723, 1.942)	0.853 (0.528, 1.353)	1.314 (0.751, 2.316)	IFNB250	0.374 (0.097, 1.342)	0.547 (0.117, 2.123)
0.591 (0.275, 1.239)		0.852 (0.344, 2.130)	0.554 (0.291, 1.058)		0.792 (0.360, 1.804)		0.592 (0.293, 1.211)	0.425 (0.191, 0.952)	0.658 (0.317, 1.366)	0.497 (0.229, 1.091)	NAT	1.446 (0.332, 5.734)
												OCRE

Headache (upper) and Depression (bottom); Interpretation: right therapy compared to left therapy, for example, ALE is less safe than GA40 with an RR of 4.092 (95% CrI: 1.295; 12.389) (headache, upper) and IFNA30 is safer than GA20 with an RR of 0.425 (95% CrI: 0.191; 0.952) (depression, bottom). GA20: glatiramer acetate, 20 mg per day; PIFN: peginterferon; GA40: glatiramer acetate, 40 mg three times a week; PLA: placebo; ALE: alemtuzumab; BG: dimethyl fumarate; CLA: cladribine; FING: fingolimod; IFNA30: interferon 1a beta, 30 µg every week; IFNA44: interferon 1a beta 44 µg three times a week; IFNB250: interferon 1b beta, 250 µg, every other day; NAT: natalizumab; OCRE: ocrelizumab.

Comparison for any adverse events in clinical trials - risk ratio (95% CrI)

GA40	0.973 (0.534, 1.723)	0.864 (0.612, 1.205)	0.935 (0.626, 1.364)	0.949 (0.526, 1.698)	0.891 (0.564, 1.377)	0.976 (0.595, 1.569)	0.854 (0.476, 1.507)
	PIFN	0.889 (0.548, 1.460)	0.965 (0.539, 1.708)	0.975 (0.489, 1.941)	0.915 (0.514, 1.639)	1.004 (0.544, 1.834)	0.881 (0.443, 1.730)
		PLA	1.082 (0.782, 1.492)	1.100 (0.680, 1.767)	1.030 (0.766, 1.406)	1.131 (0.787, 1.635)	0.990 (0.616, 1.596)
			BG	1.019 (0.570, 1.845)	0.955 (0.618, 1.493)	1.046 (0.648, 1.667)	0.915 (0.518, 1.650)
				CLA	0.938 (0.530, 1.680)	1.027 (0.567, 1.905)	0.903 (0.458, 1.800)
					FING	1.097 (0.757, 1.573)	0.961 (0.543, 1.684)
						IFNA30	0.877 (0.477, 1.597)
							NAT

Interpretation: right therapy compared to left therapy. GA40: glatiramer acetate, 40 mg three times a week; PIFN: peginterferon; GA40: glatiramer acetate, 40 mg three times a week; PLA: placebo; BG: dimethyl fumarate; CLA: cladribine; FING: fingolimod; IFNA30: interferon 1a beta, 30 µg every week; NAT: natalizumab.

Comparison for URI and UTI in clinical trials - risk ratio (95% CrI)

GA40	0.654 (0.326, 1.293)	0.527 (0.280, 0.945)	0.741 (0.374, 1.425)
2.066 (0.385, 12.037)	ALE	0.801 (0.584, 1.075)	1.127 (0.762, 1.657)
0.783 (0.189, 3.073)	0.382 (0.139, 0.963)	IFNA44	1.406 (1.098, 1.828)
0.750 (0.136, 3.898)	0.363 (0.083, 1.340)	0.945 (0.385, 2.395)	OCRE

URI: Upper respiratory infection (upper); UTI: Urinary Tract Infection (bottom); Interpretation: right therapy compared to left therapy, for example, IFNA44 is safer than GA40 with an RR of 0.527 (95% CrI: 0.280; 0.945) (URI, upper) and IFNA44 is safer than ALE with an RR of 0.382 (95% CrI: 0.139; 0.963) (UTI, bottom). GA40: glatiramer acetate, 40 mg three times a week; ALE: alemtuzumab; IFNA44: interferon 1a beta 44 µg three times a week; OCRE: ocrelizumab.

Comparison for LCD and Hypertension in clinical trials - risk ratio (95% CrI)

PLA	11.144 (0.108, 1,175.090)	12.317 (0.461, 459.804)	0.000 (0.000, 1.534)	2.454 (0.028, 238.293)
0.000 (0.000, 1.698)	CLA	1.080 (0.004, 382.107)	0.000 (0.000, 0.229)	0.219 (0.000, 131.789)
1.985 (1.292, 3.111)	61,389.863 (1.192, 4,420,370,893,339,130.000)	FING	0.000 (0.000, 0.113)	0.205 (0.001, 46.317)
0.917 (0.341, 2.315)	27,337.099 (0.478, 2,210,510,766,941,016.200)	0.461 (0.189, 1.028)	IFNA30	91,580,979,715,292,450.000 (1.104, 2.499e+48)
				IFNA44

LCD: lymphocyte count decreased (upper); Hypertension (bottom); Interpretation: right therapy compared to left therapy, for example, IFNA30 is safer than FING with an RR of 0.000 (95% CrI: 0.000; 0.113) (LCD, upper) and FING is less safe than PLA with an RR of 1.985 (95% CrI: 1.292; 3.111) (Hypertension, bottom). PLA: placebo; CLA: cladribine; FING: fingolimod; IFNA30: interferon 1a beta, 30 µg every week; IFNA44: interferon 1a beta 44 µg three times a week.

Comparison for Neoplasm and ALT>3ULN in clinical trials - risk ratio (95% CrI)

GA20	0.084 (0.001, 2.217)	0.027 (0.000, 0.924)	0.322 (0.002, 59.365)	0.063 (0.001, 2.876)	0.202 (0.001, 42.508)	0.118 (0.001, 12.900)
0.853 (0.553, 1.339)	PLA	0.335 (0.014, 4.928)	4.023 (0.132, 254.856)	0.771 (0.089, 5.954)	2.541 (0.065, 168.545)	1.429 (0.067, 40.310)
0.903 (0.583, 1.409)	1.061 (0.723, 1.543)	BG	12.495 (0.171, 2,197.554)	2.268 (0.093, 96.139)	8.053 (0.087, 1,729.521)	4.278 (0.077, 429.920)
			CLA	0.191 (0.002, 9.681)	0.606 (0.003, 151.578)	0.357 (0.002, 41.075)

3.075 (1.583, 6.369)	3.599 (2.159, 6.380)	3.388 (1.813, 6.736)		FING	3.351 (0.054, 392.760)	1.918 (0.051, 95.402)
0.874 (0.334, 2.253)	1.021 (0.433, 2.380)	0.965 (0.383, 2.415)		0.283 (0.101, 0.762)	IFNA30	0.570 (0.003, 75.452)
						NAT

Neoplasm (upper) and ALT>3ULN: alanine transaminase > 3 under limit normal (bottom); Interpretation: right therapy compared to left therapy, for example, BG is safer than GA20 with an RR of 0.027 (95% CrI: 0.000; 0.924) (neoplasm, upper) and FING is less safe than BG with an RR of 3.388 (95% CrI: 1.813; 6.736) (ALT>3ULN). GA20: glatiramer acetate, 20 mg per day; PLA: placebo; BG: dimethyl fumarate; CLA: cladribine; FING: fingolimod; IFNA30: interferon 1a beta, 30 µg every week; NAT: natalizumab.

Comparison for Any adverse events in observational studies - risk ratio (95% CrI)

BG	0.551 (0.371, 0.793)	0.165 (0.089, 0.281)
	FING	0.302 (0.185, 0.449)
		NAT

Interpretation: right therapy compared to left therapy, for example, FING is safer than BG with an RR of 0.551 (95% CrI: 0.371; 0.793). BG: dimethyl fumarate; FING: fingolimod; NAT: natalizumab.

Comparison for Influenza like illness in observational studies - risk ratio (95% CrI)

GA20	1.414 (0.038, 53.635)	0.000 (0.000, 0.400)	2.625 (0.204, 40.683)
	IFNA30	0.000 (0.000, 0.212)	1.864 (0.155, 22.475)
		IFNA44	2,902,969,454.827 (8.785, 1.166e+27)
			IFNB250

Interpretation: right therapy compared to left therapy, for example, IFNA44 is safer than GA20 with an RR of 0.000 (95% CrI: 0.000; 0.400). GA20: glatiramer acetate, 20 mg per day; IFNA30: interferon 1a beta, 30 µg every week; IFNA44: interferon 1a beta 44 µg three times a week; IFNB250: interferon 1b beta, 250 µg, every other day.

APÊNDICE XXXI – ANÁLISES DE INCONSISTÊNCIA (NODE-SPLITTING)

Comparison	Direct (Median – 95% CrI)	Indirect (Median – 95% CrI)	Inconsistency factor (Median – 95% CrI)	p-value ^a
Discontinuation due to adverse events at 96 weeks				
GA20QD vs PLA	-0.073 (-0.494, 0.351)	-1.495 (-3.721, 0.320)	1.416 (-0.440, 3.675)	0.147
GA20QD vs BG240BID	0.179 (-0.234, 0.613)	-1.432 (-3.071, -0.066)	1.614 (0.174, 3.302)	0.024
GA20QD vs IFNB250EOD	-0.317 (-1.168, 0.575)	1.101 (-0.577, 3.190)	-1.421 (-3.703, 0.468)	0.140
PLA vs FING0.5QD	0.323 (0.038, 0.616)	0.703 (-0.070, 1.513)	-0.379 (-1.246, 0.445)	0.369
PLA vs IFNA30QD	0.367 (-0.148, 0.889)	-0.262 (-0.910, 0.366)	0.627 (-0.203, 1.485)	0.139
FING0.5QD vs IFNA30QD	-0.442 (-1.093, 0.158)	-0.082 (-0.660, 0.499)	-0.364 (-1.232, 0.455)	0.395
IFNA30QD vs IFNB250EOD Comparison	0.991 (-0.569, 3.106)	-0.438 (-1.426, 0.598)	1.423 (-0.478, 3.700)	0.142
Comparison	Direct (Median – 95% CrI)	Indirect (Median – 95% CrI)	Inconsistency factor (Median – 95% CrI)	p-value ^b
Any adverse events at 96 weeks				
GA20QD vs BG240BID	0.083 (-0.153, 0.306)	-0.422 (-0.772, -0.100)	0.506 (0.097, 0.915)	0.032
PLA vs FING0.5QD	0.015 (-0.355, 0.405)	0.091 (-0.667, 0.863)	-0.076 (-0.917, 0.786)	0.829
PLA vs IFNA30QD	0.156 (-0.369, 0.691)	0.075 (-0.585, 0.710)	0.087 (-0.741, 0.917)	0.813
FING0.5QD vs IFNA30QD	0.068 (-0.476, 0.605)	0.145 (-0.523, 0.799)	-0.078 (-0.969, 0.778)	0.818
Comparison	Direct (Median – 95% CrI)	Indirect (Median – 95% CrI)	Inconsistency factor (Median – 95% CrI)	p-value ^c
Serious adverse events at 96 weeks				
PLA vs FING0.5QD	-0.080 (-0.344, 0.177)	-0.245 (-0.908, 0.387)	0.165 (-0.524, 0.877)	0.653
PLA vs IFNA30QD	-0.466 (-0.882, -0.063)	-0.299 (-0.885, 0.260)	-0.163 (-0.877, 0.542)	0.649
FING0.5QD vs IFNA30QD Comparison	-0.220 (-0.732, 0.304)	-0.390 (-0.887, 0.097)	0.170 (-0.536, 0.889)	0.630
Comparison	Direct (Median – 95% CrI)	Indirect (Median – 95% CrI)	Inconsistency factor (Median – 95% CrI)	p-value ^d
Headache at 96 weeks				
GA20QD vs PLA	0.012 (-1.017, 1.081)	-0.679 (-2.503, 1.042)	0.700 (-1.295, 2.795)	0.417
GA20QD vs IFNB250EOD	0.143 (-0.857, 1.150)	0.831 (-0.927, 2.618)	-0.698 (-2.671, 1.360)	0.422
PLA vs FING0.5QD	0.067 (-0.677, 0.833)	0.161 (-1.329, 1.515)	-0.098 (-1.622, 1.576)	0.879
PLA vs IFNA30QD	0.159 (-0.887, 1.161)	-0.202 (-1.306, 0.830)	0.350 (-1.135, 1.854)	0.532
FING0.5QD vs IFNA30QD	-0.126 (-1.216, 0.933)	-0.044 (-1.291, 1.118)	-0.079 (-1.666, 1.594)	0.897
IFNA30QD vs IFNB250EOD	0.736 (-0.502, 2.016)	0.042 (-1.625, 1.652)	0.700 (-1.338, 2.761)	0.418

^a p > 0.007 not significant considering Bonferroni correction; ^b p > 0.0125 not significant considering Bonferroni correction;

^c p > 0.016 not significant considering Bonferroni correction; ^d p > 0.008 not significant considering Bonferroni correction.

BG240BID: dimethyl fumarate, 240 mg, twice a day; FING0.5QD: fingolimod, 0.5 mg per day; GA20QD: glatiramer acetate, 20 mg per day; IFNA30QW: interferon 1a beta, 30 µg every week; IFNB250EOD: interferon 1b beta, 250 µg every other day; PLA: placebo.

APÊNDICE XXXII – REFERÊNCIAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS NA REVISÃO 3

1. Arnold DL, Calabresi PA, Kieseier BC, et al (2014) Effect of peginterferon beta-1a on MRI measures and achieving no evidence of disease activity: results from a randomized controlled trial in relapsing-remitting multiple sclerosis. *BMC Neurol* 14:240. <https://doi.org/10.1186/s12883-014-0240-x>
2. Calabresi PA, Kieseier BC, Arnold DL, et al (2014) Pegylated interferon beta-1a for relapsing-remitting multiple sclerosis (ADVANCE): a randomised, phase 3, double-blind study. *Lancet Neurol* 13:657–665. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70068-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70068-7)
3. Kieseier D. L.; Balcer, L. J.; Boyko, A. A.; Pelletier, J.; Liu, S.; Zhu, Y.; Seddighzadeh, A.; Hung, S.; Deykin, A.; Sheikh, S. I.; Calabresi, P. A. BC. A (2015) Peginterferon beta-1a in multiple sclerosis: 2-year results from ADVANCE. *Mult Scler* 21:1025–1035. <https://doi.org/10.1177/1352458514557986>
4. Phillips JT, Giovannoni G, Lublin FD, et al (2011) Sustained improvement in Expanded Disability Status Scale as a new efficacy measure of neurological change in multiple sclerosis: treatment effects with natalizumab in patients with relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler* 17:970–9. <https://doi.org/10.1177/1352458511399611>
5. Havrdova E, Galetta S, Hutchinson M, et al (2009) Effect of natalizumab on clinical and radiological disease activity in multiple sclerosis: a retrospective analysis of the Natalizumab Safety and Efficacy in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (AFFIRM) study. *Lancet Neurol* 8:254–60. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70021-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70021-3)
6. Miller DH, Soon D, Fernando KT, et al (2007) MRI outcomes in a placebo-controlled trial of natalizumab in relapsing MS. *Neurology* 68:1390–401. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000260064.77700.f0>
7. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, et al (2006) A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 354:899–910. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa044397>
8. O'Connor P, Filippi M, Arnason B, et al (2009) 250 microg or 500 microg interferon beta-1b versus 20 mg glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis: a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet Neurol* 8:889–897. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70226-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70226-1)
9. Boiko AN, Lashch NY, Sharanova SN, et al (2018) A Comparative Placebo-Controlled Clinical Trial of the Efficacy and Safety of Glatiramer Acetate 20 mg in Patients with Relapsing Multiple Sclerosis: First-Year Study Results. *Neurosci Behav Physiol* 48:351–357. <https://doi.org/10.1007/s11055-018-0570-z>
10. Vollmer TL, Sorensen PS, Selmaj K, et al (2014) A randomized placebo-controlled phase III trial of oral laquinimod for multiple sclerosis. *J Neurol* 261:773–783. <https://doi.org/10.1007/s00415-014-7264-4>

11. Coles AJ, Compston DAS, Selmaj KW, et al (2008) Alemtuzumab vs. interferon beta-1a in early multiple sclerosis. *N Engl J Med* 359:1786–1801. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0802670>
12. Cohen JA, Coles AJ, Arnold DL, et al (2012) Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* (London, England) 380:1819–1828. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61769-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61769-3)
13. Arnold DL, Fisher E, Brinar V V, et al (2016) Superior MRI outcomes with alemtuzumab compared with subcutaneous interferon beta-1a in MS. *Neurology* 87:1464–1472. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000003169>
14. Coles AJ, Twyman CL, Arnold DL, et al (2012) Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* (London, England) 380:1829–1839. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61768-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61768-1)
15. Giovannoni G, Comi G, Cook S, et al (2010) A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 362:416–426. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0902533>
16. Giovannoni G, Cook S, Rammohan K, et al (2011) Sustained disease-activity-free status in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis treated with cladribine tablets in the CLARITY study: a post-hoc and subgroup analysis. *Lancet Neurol* 10:329–337. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(11\)70023-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(11)70023-0)
17. Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, et al (1995) Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind placebo-controlled trial. The Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology* 45:1268–76
18. Lublin FD, Cofield SS, Cutter GR, et al (2013) Randomized study combining interferon and glatiramer acetate in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 73:327–340. <https://doi.org/10.1002/ana.23863>
19. Fox RJ, Miller DH, Phillips JT, et al (2012) Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 367:1087–1097. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1206328>
20. Gold R, Kappos L, Arnold DL, et al (2012) Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 367:1098–1107. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1114287>
21. Rovaris M, Comi G, Rocca MA, et al (2001) Short-term brain volume change in relapsing-remitting multiple sclerosis: effect of glatiramer acetate and implications. *Brain* 124:1803–1812
22. Comi G, Filippi M, Wolinsky JS (2001) European/Canadian multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study of the effects of glatiramer acetate on magnetic resonance imaging--measured disease activity and burden in patients with relapsing multiple sclerosis. *European/Canadian Gla. Ann Neurol* 49:290–297

23. Panitch H, Goodin DS, Francis G, et al (2002) Randomized, comparative study of interferon beta-1a treatment regimens in MS: The EVIDENCE Trial. *Neurology* 59:1496–1506
24. Schwid SR, Panitch HS (2007) 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 relapsing-remitting multiple sclerosis. *Clin Ther* 29:2031–2048. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2007.09.025>
25. Radue E-W, O'Connor P, Polman CH, et al (2012) Impact of fingolimod therapy on magnetic resonance imaging outcomes in patients with multiple sclerosis. *Arch Neurol* 69:1259–1269. <https://doi.org/10.1001/archneurol.2012.1051>
26. Kappos L, Radue E-W, O'Connor P, et al (2010) A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 362:387–401. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0909494>
27. Calabresi PA, Radue E-W, Goodin D, et al (2014) Safety and efficacy of fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (FREEDOMS II): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 13:545–556. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70049-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70049-3)
28. Khan O, Rieckmann P, Boyko A, et al (2013) Three times weekly glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Ann Neurol* 73:705–713. <https://doi.org/10.1002/ana.23938>
29. Cohen J, Belova A, Selmaj K, et al (2015) Equivalence of Generic Glatiramer Acetate in Multiple Sclerosis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol* 72:1433–1441. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2015.2154>
30. Popova A. N.; Boiko, O. V.; for the study, group; Alifirova, V. M.; Anishenko, L. I.; Belova, A. N.; Greshnova, I. V.; Dorogov, N. V.; Korotkevich, N. A.; Laskov, V. B.; Magzhanov, R. V.; Malkova, N. A.; Maslova, N. N.; Parshina, E. V.; Patrusheva, O. P. EV. B (2017) Results of a Randomized Open Multicenter Comparative Study of the Tolerability and Safety of Gilenya (fingolimod) in Patients with Relapsing Multiple Sclerosis (the GIMN study). *Neurosci Behav Physiol* 47:102–106. <https://doi.org/10.1007/s11055-016-0370-2>
31. Wolinsky JS, Borresen TE, Dietrich DW, et al (2015) GLACIER: An open-label, randomized, multicenter study to assess the safety and tolerability of glatiramer acetate 40 mg three-times weekly versus 20 mg daily in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* 4:370–376. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2015.06.005>
32. De Stefano N, Sormani MP, Stubinski B, et al (2012) Efficacy and safety of subcutaneous interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: further outcomes from the IMPROVE study. *J Neurol Sci* 312:97–101. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2011.08.013>
33. Durelli L, Verdun E, Barbero P, et al (2002) 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)* 359:1453–1460
34. Kappos L, Li D, Calabresi PA, et al (2011) Ocrelizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase 2, randomised, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet (London, England)* 378:1779–87. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61649-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61649-8)

35. Simon JH, Jacobs LD, Campion M, et al (1998) Magnetic resonance studies of intramuscular interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group. *Ann Neurol* 43:79–87. <https://doi.org/10.1002/ana.410430114>
36. Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, et al (1996) Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). *Ann Neurol* 39:285–94. <https://doi.org/10.1002/ana.410390304>
37. Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, et al (2017) Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 376:221–234. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1601277>
38. (1999) Evidence of interferon beta-1a dose response in relapsing-remitting MS: the OWIMS Study. The Once Weekly Interferon for MS Study Group. *Neurology* 53:679–86
39. PRISMS (1998) Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon beta-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group. *Lancet* (London, England) 352:1498–504
40. Mikol DD, Barkhof F, Chang P, et al (2008) 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* 7:903–914. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(08\)70200-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(08)70200-X)
41. Saida T, Kira J-I, Kishida S, et al (2017) Efficacy, safety, and pharmacokinetics of natalizumab in Japanese multiple sclerosis patients: A double-blind, randomized controlled trial and open-label pharmacokinetic study. *Mult Scler Relat Disord* 11:25–31. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2016.11.002>
42. Vermersch P, Czlonskowska A, Grimaldi LME, et al (2014) Teriflunomide versus subcutaneous interferon beta-1a in patients with relapsing multiple sclerosis: a randomised, controlled phase 3 trial. *Mult Scler* 20:705–716. <https://doi.org/10.1177/1352458513507821>
43. Cohen JA, Barkhof F, Comi G, et al (2010) Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 362:402–415. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0907839>
44. Barak A. Y. A (2002) Effect of interferon-beta-1b on cognitive functions in multiple sclerosis. *Eur Neurol* 47:11–14. <https://doi.org/10.1159/000047940>
45. Saida J. I.; Kishida, S.; Yamamura, T.; Ohtsuka, N.; Dong, Q.; Tibung, J. T. T. K (2017) Natalizumab for Achieving Relapse-Free, T1 Gadolinium-Enhancing-Lesion-Free, and T2 Lesion-Free Status in Japanese Multiple Sclerosis Patients: A Phase 2 Trial Subanalysis. *Neurol Ther* 6:153–159. <https://doi.org/10.1007/s40120-016-0062-4>
46. Carruthers RL, Rotstein DL, Healy BC, et al (2014) An observational comparison of natalizumab vs. fingolimod using JCV serology to determine therapy. *Mult Scler* 20:1381–90. <https://doi.org/10.1177/1352458514535282>
47. D'Amico E, Patti F, Zanghi A, et al (2018) Lateral switch to IFN beta-1a 44 mcg may be effective as escalation switch to fingolimod in selected persons with relapsing remitting multiple

- sclerosis: a real-world setting experience. *Expert Rev Clin Pharmacol* 1–6. <https://doi.org/10.1080/17512433.2018.1449643>
48. Flechter S, Vardi J, Pollak L, Rabey JM (2002) Comparison of glatiramer acetate (Copaxone) and interferon beta-1b (Betaferon) in multiple sclerosis patients: an open-label 2-year follow-up. *J Neurol Sci* 197:51–5
 49. Gajofatto M. R.; Deotto, L.; Benedetti, M. D. A. B (2014) Are natalizumab and fingolimod analogous second-line options for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis? A clinical practice observational study. *Eur Neurol* 72:173–180. <https://doi.org/10.1159/000361044>
 50. Guger M, Enzinger C, Leutmezer F, et al (2018) Real-life clinical use of natalizumab and fingolimod in Austria. *Acta Neurol Scand* 137:181–187. <https://doi.org/10.1111/ane.12864>
 51. Hersh T. E.; Bandyopadhyay, A.; Cohn, S.; Hara-Cleaver, C.; Bermel, R. A.; Fox, R. J.; Cohen, J. A.; Ontaneda, D. CM. L (2017) Comparative efficacy and discontinuation of dimethyl fumarate and fingolimod in clinical practice at 24-month follow-up. *Mult Scler J Exp Transl Clin* 3:2055217317715485. <https://doi.org/10.1177/2055217317715485>
 52. Tsivgoulis A. H.; Mavridis, D.; Grigoriadis, N.; Dardiotis, E.; Heliopoulos, I.; Papathanasopoulos, P.; Karapanayiotides, T.; Kilidireas, C.; Hadjigeorgiou, G. M.; Voumvourakis, K.; Gravanis, A.; Papadimitriou, A.; Rompos, A.; Mouzaki, A.; Kyrintireas, C G. K (2016) The efficacy of Natalizumab versus Fingolimod for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: A systematic review, indirect evidence from randomized placebo-controlled trials and meta-analysis of observational head-to-head trials. *PLoS One* 11:. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0163296>
 53. Milanese C, La Mantia L, Palumbo R, et al (2003) A post-marketing study on interferon beta 1b and 1a treatment in relapsing-remitting multiple sclerosis: different response in drop-outs and treated patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 74:1689–1692
 54. Minagara T. J. A. M (2008) Efficacy and tolerability of intramuscular interferon beta-1a compared with subcutaneous interferon beta-1a in relapsing MS: results from PROOF. *Curr Med Res Opin* 24:1049–1055. <https://doi.org/10.1185/030079908x280545>
 55. Puz A. P. L-B (2016) Safety and Efficacy of Fingolimod and Natalizumab in Multiple Sclerosis After the Failure of First-Line Therapy: Single Center Experience Based on the Treatment of Forty-Four Patients. *Med Sci Monit* 22:4277–4282
 56. Putzki V.; Malessa, R.; Zettl, U. K.; Koehler, J.; Japp, C.; Haller, P.; Elias, W.; Obhof, W.; Viehöver, A.; Meier, U.; Brosig, A.; Hasford, J.; Kalski, G.; Wernsdörfer, C. N. L (2007) QUASIMS: An observational study in Germany on interferon beta preparations as therapy for relapsing multiple sclerosis. *Aktuelle Neurol* 34:1–7. <https://doi.org/10.1055/s-2006-951928>
 57. Trojano M.; Paolicelli, D.; Zimatore, G. B.; De Robertis, F.; Avolio, C.; Giuliani, F.; Fuiani, A.; Livrea, P. M. L (2003) Interferon beta in relapsing-remitting multiple sclerosis: an independent postmarketing study in southern Italy. *Mult Scler* 9:451–457. <https://doi.org/10.1191/1352458503ms948oa>

REVISÃO SISTEMÁTICA 4

APÊNDICE XXXIII – ESTRATÉGIAS DE BUSCAS DA REVISÃO 4

PubMed

<i>Query</i>	
#1	("Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting"[MESH] OR "Multiple Sclerosis"[TIAB] OR RRMS[TIAB] OR RMS[TIAB])
#2	(natalizumab[MESH] OR natalizumab[TIAB] OR alemtuzumab[TIAB] OR "Interferon beta-1a"[MESH] OR "Interferon beta-1a"[TIAB] OR avonex[TIAB] OR rebif[TIAB] OR Interferon beta-1b[MESH] OR "Interferon beta-1b"[TIAB] OR betaferon[TIAB] OR extavia[TIAB] OR "Fingolimod Hydrochloride"[MESH] OR fingolimod[TIAB] OR "Dimethyl Fumarate"[MESH] OR "dimethyl fumarate"[TIAB] OR "Glatiramer Acetate"[MESH] OR glatiramer[TIAB] OR ocrelizumab[TIAB] OR azathioprine[MESH] OR azathioprine[TIAB] OR peginterferon[TIAB] OR teriflunomide[Supplementary Concept] OR teriflunomide[TIAB] OR cladribine[MESH] OR cladribine[TIAB])
#3	((long-term[TIAB] OR extension[TIAB] OR year*[TI] OR follow-up[TI]))
#4	((animals[MH:noexp] NOT (animals[MH:noexp] AND humans[MH])))
#5	((letter[PT] OR editorial[PT] OR historical article[PT] OR review[PT]))
#6	#1 and #2 and #3 not #4 not #5

Scopus

<i>Query</i>	
#1	TITLE-ABS-KEY((relapsing-remitting AND "Multiple Sclerosis") OR "Multiple Sclerosis" OR RRMS OR RMS)
#2	TITLE-ABS-KEY (natalizumab OR alemtuzumab OR "Interferon beta-1a" OR avonex OR rebif OR "Interferon beta-1b" OR betaferon OR extavia OR fingolimod OR "Dimethyl Fumarate" OR "Glatiramer Acetate" OR glatiramer OR ocrelizumab OR azathioprine OR teriflunomide OR cladribine)
#3	TITLE-ABS-KEY(long-term OR extension OR year* OR follow-up)
#4	TITLE-ABS-KEY((animals AND NOT (animals AND humans)))
#5	DOCTYPE(le OR ed OR re)
#6	INDEX(Medline)
#7	#1 and #2 and #3 AND NOT #4 AND NOT #5 AND NOT #6

APÊNDICE XXXIV – ESTUDOS EXCLUÍDOS NA REVISÃO 4

Population (n = 6)	
Gold, R.; Giovannoni, G.; Phillips, J. T.; Fox, R. J.; Zhang, A.; Marantz, J. L. Sustained Effect of Delayed-Release Dimethyl Fumarate in Newly Diagnosed Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: 6-Year Interim Results From an Extension of the DEFINE and CONFIRM Studies 2016 Neurol Ther 5 1 45-57 10.1007/s40120-016-0042-8	
Comi, G.; Freedman, M. S.; Kappos, L.; Olsson, T. P.; Miller, A. E.; Wolinsky, J. S.; O'Connor, P. W.; Benamor, M.; Dukovic, D.; Truffinet, P.; Leist, T. P. Pooled safety and tolerability data from four placebo-controlled teriflunomide studies and extensions 2016 Mult Scler Relat Disord 5 97-104 10.1016/j.msard.2015.11.006	
Clanet, M.; Kappos, L.; Hartung, H. P.; Hohlfeld, R. Interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis: four-year extension of the European IFNbeta-1a Dose-Comparison Study 2004 Mult Scler 10 2 139-44 10.1191/1352458504ms990oa	
O'Connor, P.; Comi, G.; Freedman, M. S.; Miller, A. E.; Kappos, L.; Bouchard, J. P.; Lebrun-Frenay, C.; Mares, J.; Benamor, M.; Thangavelu, K.; Liang, J.; Truffinet, P.; Lawson, V. J.; Wolinsky, J. S. Long-term safety and efficacy of teriflunomide: Nine-year follow-up of the randomized TEMSO study 2016 Neurology 86 10 920-30 10.1212/wnl.0000000000002441	
Confavreux, C.; Li, D. K.; Freedman, M. S.; Truffinet, P.; Benzerdjeb, H.; Wang, D.; Bar-Or, A.; Traboulsee, A. L.; Reiman, L. E.; O'Connor, P. W. Long-term follow-up of a phase 2 study of oral teriflunomide in relapsing multiple sclerosis: safety and efficacy results up to 8.5 years 2012 Mult Scler 18 9 1278-89 10.1177/1352458512436594	
Comi, G.; O'Connor, P.; Montalban, X.; Antel, J.; Radue, E. W.; Karlsson, G.; Pohlmann, H.; Aradhye, S.; Kappos, L. Phase II study of oral fingolimod (FTY720) in multiple sclerosis: 3-year results 2010 Mult Scler 16 2 197-207 10.1177/1352458509357065	
Intervention and/ or control (n = 6)	
Paolicelli, D.; Lucisano, G.; Manni, A.; Avolio, C.; Bonavita, S.; Brescia Morra, V.; Capobianco, M.; Cocco, E.; Conte, A.; De Luca, G.; De Robertis, F.; Gasperini, C.; Gatto, M.; Gazzola, P.; Lus, G.; Iaffaldano, A.; Iaffaldano, P.; Maimone, D.; Mallucci, G.; Maniscalco, G. T.; Marfia, G. A.; Patti, F.; Pesci, I.; Pozzilli, C.; Rovaris, M.; Salemi, G.; Salvetti, M.; Spitaleri, D.; Totaro, R.; Zaffaroni, M.; Comi, G.; Amato, M. P.; Trojano, M. Retrospectively acquired cohort study to evaluate the long-term impact of two different treatment strategies on disability outcomes in patients with relapsing multiple sclerosis (RE.LO.DI.MS): data from the Italian MS Register 2019 J Neurol 10.1007/s00415-019-09531-6	
Ebers GC, Traboulsee A, Li D, et al. Analysis of clinical outcomes according to original treatment groups 16 years after the pivotal IFNB-1b trial 2010 J Neurol Neurosurg Psychiatry 81 907-912	
Saida, T.; Kira, J.; Ueno, Y.; Harada, N.; Hirakata, T. Long-term efficacy and safety of intramuscular interferon beta-1a: Randomized postmarketing trial of two dosing regimens in Japanese patients with relapsing-remitting multiple sclerosis 2016 Mult Scler Relat Disord 7 102-8	

10.1016/j.msard.2016.02.002

Uitdehaag, B.; Constantinescu, C.; Cornelisse, P.; Jeffery, D.; Kappos, L.; Li, D.; Sandberg-Wollheim, M.; Traboulsee, A.; Verdun, E.; Rivera, V. Impact of exposure to interferon beta-1a on outcomes in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: exploratory analyses from the PRISMS long-term follow-up study 2011 *Ther Adv Neurol Disord* 4 1 3-14

10.1177/1756285610391693

O'Connor, P.; Goodman, A.; Kappos, L.; Lublin, F.; Polman, C.; Rudick, R. A.; Hauswirth, K.; Cristiano, L. M.; Forrestal, F.; Duda, P. Long-term safety and effectiveness of natalizumab redosing and treatment in the STRATA MS Study 2014 *Neurology* 83 1 78-86 10.1212/wnl.0000000000000541

Ghezzi, A.; Chitnis, T.; K. Laflamme A; Meinert, R.; Haring, D. A.; Pohl, D. Long-Term Effect of Immediate Versus Delayed Fingolimod Treatment in Young Adult Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: Pooled Analysis from the FREEDOMS/FREEDOMS II Trials 2019 *Neurol Ther* 10.1007/s40120-019-0146-z

Outcomes (n = 13)

Brochet, B. [Long-term effects of glatiramer acetate in multiple sclerosis] 2008 *Rev Neurol (Paris)* 164 11 917-26

10.1016/j.neurol.2008.02.045

Kappos, L.; Kuhle, J.; Multanen, J.; Kremenchutzky, M.; Verdun di Cantogno, E.; Cornelisse, P.; Lehr, L.; Casset-Semanaz, F.; Issard, D.; Uitdehaag, B. M. Factors influencing long-term outcomes in relapsing-remitting multiple sclerosis: PRISMS-15 2015 *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 86 11 1202-7 10.1136/jnnp-2014-310024

Rinaldi, F.; Perini, P.; Atzori, M.; Favaretto, A.; Seppi, D.; Gallo, P. Disease-modifying drugs reduce cortical lesion accumulation and atrophy progression in relapsing-remitting multiple sclerosis: results from a 48-month extension study 2015 *Mult Scler Int* 2015 369348 10.1155/2015/369348

Goodin, D. S.; Reder, A. T.; Ebers, G. C.; Cutter, G.; Kremenchutzky, M.; Oger, J.; Langdon, D.; Rametta, M.; Beckmann, K.; DeSimone, T. M.; Knappertz, V. Survival in MS: a randomized cohort study 21 years after the start of the pivotal IFNbeta-1b trial 2012 *Neurology* 78 17 1315-22 10.1212/WNL.0b013e3182535cf6

Singer, B.; Wray, S.; Miller, T.; Cascione, M.; Gupta, A.; Pardo, G.; Watsky, E.; Hayward, B.; Mercer, B.; Dangond, F. Patient-rated ease of use and functional reliability of an electronic autoinjector for self-injection of subcutaneous interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis 2012 *Mult Scler Relat Disord* 1 2 87-94 10.1016/j.msard.2011.11.002

Durelli, L.; Barbero, P.; Bergui, M.; Versino, E.; Bassano, M. A.; Verdun, E.; Rivoiro, C.; Ferrero, C.; Picco, E.; Ripellino, P.; Giuliani, G.; Montanari, E.; Clerico, M. MRI activity and neutralising antibody as predictors of response to interferon beta treatment in multiple sclerosis 2008 *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 79 6 646-51 10.1136/jnnp.2007.130229

Lugaresi, A.; Durastanti, V.; Gasperini, C.; Lai, M.; Pozzilli, C.; Orefice, G.; Sotgiu, S.; Pucci, E.; Ardito, B.; Millefiorini, E. Safety and tolerability in relapsing-remitting multiple sclerosis patients treated with high-dose subcutaneous interferon-beta by Rebiject autoinjection over a 1-year period: the CoSa study 2008 *Clin Neuropharmacol* 31 3 167-72

- 10.1097/wnf.0b013e3181571a8e
Brown, M. G.; Kirby, S.; Skedgel, C.; Fisk, J. D.; Murray, T. J.; Bhan, V.; Sketris, I. S. How effective are disease-modifying drugs in delaying progression in relapsing-onset MS? 2007 *Neurology* 69 15 1498-507
10.1212/01.wnl.0000271884.11129.f3
- Fisher, E.; Rudick, R. A.; Cutter, G.; Baier, M.; Miller, D.; Weinstock-Guttman, B.; Mass, M. K.; Dougherty, D. S.; Simonian, N. A. Relationship between brain atrophy and disability: an 8-year follow-up study of multiple sclerosis patients 2000 *Mult Scler* 6 6 373-7
10.1177/135245850000600602
- Rovaris, M.; Comi, G.; Rocca, M. A.; Valsasina, P.; Ladkani, D.; Pieri, E.; Weiss, S.; Shifroni, G.; Wolinsky, J. S.; Filippi, M. Long-term follow-up of patients treated with glatiramer acetate: a multicentre, multinational extension of the European/Canadian double-blind, placebo-controlled, MRI-monitored trial 2007 *Mult Scler* 13 4 502-8 10.1177/1352458506070704
- Healy, B. C.; Glanz, B. I.; Zurawski, J. D.; Mazzola, M.; Chitnis, T.; Weiner, H. L. Long-term follow-up for multiple sclerosis patients initially treated with interferon-beta and glatiramer acetate 2018 *J Neurol Sci* 394 127-31 10.1016/j.jns.2018.09.020
- Haas, J.; Jeffery, D.; Silva, D.; Meier, D. P.; Meinert, R.; Cohen, J.; Hartung, H. P. Early initiation of fingolimod reduces the rate of severe relapses over the long term: Post hoc analysis from the FREEDOMS, FREEDOMS II, and TRANSFORMS studies 2019 *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 36 10.1016/j.msard.2019.07.011
- Cofield, S. S.; Fox, R. J.; Tyry, T.; Salter, A. R.; Campagnolo, D. Disability progression after switching from natalizumab to fingolimod or interferon beta/glatiramer acetate therapies: A NARCOMS analysis 2016 *International Journal of MS Care* 18 5 230-8 10.7224/1537-2073.2014-113

Type of study (n = 13)

- Kappos, L.; Traboulsee, A.; Constantinescu, C.; Eralinna, J. P.; Forrestal, F.; Jongen, P.; Pollard, J.; Sandberg-Wollheim, M.; Sindic, C.; Stubinski, B.; Uitdehaag, B.; Li, D. Long-term subcutaneous interferon beta-1a therapy in patients with relapsing-remitting MS 2006 *Neurology* 67 6 944-53 10.1212/01.wnl.0000237994.95410.ce
- Ziemssen, T.; Gilgun-Sherki, Y. Sub-analysis of geographical variations in the 2-year observational COPTIMIZE trial of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis converting to glatiramer acetate 2015 *BMC Neurol* 15 189 10.1186/s12883-015-0448-4
- Agius M1, Meng X, Chin P, Grinspan A, Hashmonay R Fingolimod therapy in early multiple sclerosis: an efficacy analysis of the TRANSFORMS and FREEDOMS studies by time since first symptom 2014 *CNS Neurosci Ther* 5 446-51 10.1111/cns.12235
- Kira, J.; Itoyama, Y.; Kikuchi, S.; Hao, Q.; Kurosawa, T.; Nagato, K.; Tsumiyama, I.; von Rosenstiel, P.; Zhang-Auberson, L.; Saida, T. Fingolimod (FTY720) therapy in Japanese patients with relapsing multiple sclerosis over 12 months: results of a phase 2 observational extension 2014 *BMC Neurol* 14 21 10.1186/1471-2377-14-21
- Patti, F.; Morra, V. B.; Amato, M. P.; Trojano, M.; Bastianello, S.; Tola, M. R.; Cottone, S.; Plant, A.; Picconi, O. Subcutaneous interferon beta-1a may protect against cognitive impairment in patients with relapsing-remitting multiple

- sclerosis: 5-year follow-up of the COGIMUS study 2013 PLoS One 8 8 e74111 10.1371/journal.pone.0074111
- Lampl, C.; You, X.; Limmroth, V. Weekly IM interferon beta-1a in multiple sclerosis patients over 50 years of age 2012 Eur J Neurol 19 1 142-8 10.1111/j.1468-1331.2011.03460.x
- Khatri, B.; Barkhof, F.; Comi, G.; Hartung, H. P.; Kappos, L.; Montalban, X.; Pelletier, J.; Stites, T.; Wu, S.; Holdbrook, F.; Zhang-Auberson, L.; Francis, G.; Cohen, J. A. Comparison of fingolimod with interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised extension of the TRANSFORMS study 2011 Lancet Neurol 10 6 520-9 10.1016/s1474-4422(11)70099-0
- Ford, C. C.; Johnson, K. P.; Lisak, R. P.; Panitch, H. S.; Shifronis, G.; Wolinsky, J. S. A prospective open-label study of glatiramer acetate: over a decade of continuous use in multiple sclerosis patients 2006 Mult Scler 12 3 309-20 10.1191/135248506ms1318oa
- Filippini, G.; Incorvaia, B. Is interferon effective and safe for relapsing-remitting multiple sclerosis? 2002 Neuroepidemiology 21 6 310 10.1159/000065530
- Trojano, M.; Zimarore, C.; Caputo, G.; Giuliani, F.; Paolicelli, D.; Avolio, C.; De Robertis, F.; Liguori, M.; Bellacosa, A.; Livrea, P. Post-marketing surveillance of interferon beta treatment in relapsing-remitting multiple sclerosis in southern Italy 2001 Neurological Sciences 22 2 214
- Knobler, R. L.; Greenstein, J. I.; Johnson, K. P.; Lublin, F. D.; Panitch, H. S.; Conway, K.; Grant-Gorsen, S. V.; Muldoon, J.; Marcus, S. G.; Wallenberg, J. C.; et al., Systemic recombinant human interferon-beta treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: pilot study analysis and six-year follow-up 1993 J Interferon Res 13 5 333-40 10.1089/jir.1993.13.333
- Boster, A.; Nicholas, J.; Wu, N.; Yeh, W. S.; Fay, M.; Edwards, M.; Huang, M. Y.; Lee, A. Comparative Effectiveness Research of Disease-Modifying Therapies for the Management of Multiple Sclerosis: Analysis of a Large Health Insurance Claims Database 2017 Neurology and Therapy 6 1 91-102 10.1007/s40120-017-0064-x
- Giovannoni, G.; Soelberg Sorensen, P.; Cook, S.; Rammohan, K. W.; Rieckmann, P.; Comi, G.; Dangond, F.; Hicking, C.; Vermersch, P. Efficacy of Cladribine Tablets in high disease activity subgroups of patients with relapsing multiple sclerosis: A post hoc analysis of the CLARITY study 2019 Multiple Sclerosis Journal 25 6 819-27 10.1177/1352458518771875

APÊNDICE XXXV – CARACTERÍSTICAS SUPLEMENTARES DOS ESTUDOS INCLUÍDOS NA REVISÃO 4

Study	Diagnostic criteria	Sponsor
ADVANCE/ ATTAIN	McDonald 2005	Biogen (Cambridge, MA, USA)
CAMMS223	McDonald 2001	Genzyme and Bayer Schering Pharma
CARE-MS I	McDonald 2005	Sanofi and Bayer HealthCare Pharmaceuticals.
CARE-MS II	McDonald 2005	Genzyme (SANOFI) and Bayer Schering Pharma.
CLARITY	McDonald 2001	Merck Serono S.A.
CMSSG	Poser 1983	FDA and National Multiple Sclerosis Society
CombiRx	McDonald 2001	H National Institute of Neurological Disorders and Stroke
ENDORSE	McDonald 2005	Biogen
FREEDOMS	McDonald 2005	Novartis
GALA	McDonald 2005	Teva Ltd.
Moccia, 2018	McDonald 2001	No
Onesti, 2003	Poser 1983	NR
OWIMS	Poser 1983	Serono International AS
Patti, 2006	Poser 1983	No
PRISMS	Poser 1983	Ares-Serono International AS
Río, 2005	Poser 1983	Red CIEN
Ruggieri, 2003	NR	NR
Saida	McDonald 2005	Novartis Pharma KK and Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation
TRANSFORMS	McDonald 2005	Novartis Pharma

NR: not reported.

APÊNDICE XXXVI – AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS NA REVISÃO 4

Study	Confounding	Selection of participants into the study	Classification of interventions	Deviations from intended interventions	Missing data	Measurement of outcomes	Selections of the reported result	Overall bias
ATTAIN	Serious	Serious	Low	Low	Serious	Serious	Low	Serious
CAMMS223	Serious	Serious	Low	Low	Serious	Serious	Moderate	Serious
CARE-MS I	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	Critical
CARE-MS II	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	Critical
CLARITY	Serious	Serious	Low	Low	Serious	Low	Moderate	Serious
CMSSG	Serious	Serious	Low	Low	Moderate	Low	Low	Serious
CombiRx	Low	Low	Low	Low	Serious	Low	Low	Serious
ENDORSE	Serious	Serious	Low	Low	Serious	Low	Low	Serious
FREEDOMS	Serious	Serious	Low	Low	Serious	Low	Low	Serious
GALA	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	Critical
Moccia, 2018	Moderate	Serious	Low	Low	Serious	Serious	Moderate	Serious
Onesti, 2003	Serious	Serious	Low	Low	Serious	Moderate	Serious	Serious
OWIMS	Serious	Serious	Low	Low	Moderate	Low	Low	Serious
Patti, 2006	Serious	Moderate	Low	Low	Serious	Serious	Moderate	Serious
PRISMS	Serious	Serious	Low	Low	Serious	Low	Low	Serious
Río, 2005	Serious	Moderate	Low	Low	Serious	Serious	Moderate	Serious
Ruggieri, 2003	Serious	Moderate	Low	Low	Moderate	Serious	Moderate	Serious
Saida	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	Critical
TRANSFORMS	Serious	Serious	Low	Low	Serious	Low	Low	Serious

APÊNDICE XXXVII – REFERÊNCIAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS NA REVISÃO 4

1. Newsome SD, Scott TF, Arnold DL, Nelles G, Hung S, Cui Y, et al. Long-term outcomes of peginterferon beta-1a in multiple sclerosis: results from the ADVANCE extension study, ATTAIn. *Ther Adv Neurol Disord* [Internet]. 2018 Jan 28;11:175628641879114. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1756286418791143>
2. Coles AJ, Fox E, Vladic A, Gazda SK, Brinar V, Selmaj KW, et al. Alemtuzumab more effective than interferon beta-1a at 5-year follow-up of CAMMS223 clinical trial. *Neurology*. 2012 Apr;78(14):1069–78.
3. Coles AJ, Compston DAS, Selmaj KW, Lake SL, Moran S, Margolin DH, et al. Alemtuzumab vs. interferon beta-1a in early multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2008 Oct;359(17):1786–801.
4. Havrdova E, Arnold DL, Cohen JA, Hartung H-P, Fox EJ, Giovannoni G, et al. Alemtuzumab CARE-MS I 5-year follow-up: Durable efficacy in the absence of continuous MS therapy. *Neurology*. 2017 Sep;89(11):1107–16.
5. Coles AJ, Cohen JA, Fox EJ, Giovannoni G, Hartung H-P, Havrdova E, et al. Alemtuzumab CARE-MS II 5-year follow-up: Efficacy and safety findings. *Neurology*. 2017 Sep;89(11):1117–26.
6. Giovannoni G, Soelberg Sorensen P, Cook S, Rammohan K, Rieckmann P, Comi G, et al. Safety and efficacy of cladribine tablets in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Results from the randomized extension trial of the CLARITY study. *Mult Scler*. 2017 Aug;1352458517727603.
7. Johnson KP, Brooks BR, Ford CC, Goodman A, Guarnaccia J, Lisak RP, et al. Sustained clinical benefits of glatiramer acetate in relapsing multiple sclerosis patients observed for 6 years. Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. *Mult Scler*. 2000 Aug;6(4):255–66.
8. Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, Ford CC, Goldstein J, Lisak RP, et al. Extended use of glatiramer acetate (Copaxone) is well tolerated and maintains its clinical effect on multiple sclerosis relapse rate and degree of disability. Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology* [Internet]. 1998 Mar;50(3):701–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9521260>

9. Johnson KP, Ford CC, Lisak RP, Wolinsky JS. Neurologic consequence of delaying glatiramer acetate therapy for multiple sclerosis: 8-year data. *Acta Neurol Scand* [Internet]. 2004/12/15. 2005 Jan;111(1):42–7. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1600-0404.2004.00351.x>
10. Lublin FD, Cofield SS, Cutter GR, Conwit R, Narayana PA, Nelson F, et al. Randomized study combining interferon and glatiramer acetate in multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2013 Mar;73(3):327–40.
11. Lublin FD, Cofield SS, Cutter GR, Gustafson T, Krieger S, Narayana PA, et al. Long-term follow-up of a randomized study of combination interferon and glatiramer acetate in multiple sclerosis: Efficacy and safety results up to 7 years. *Mult Scler Relat Disord* [Internet]. 2017;18:95–102. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85030242971&doi=10.1016%2Fj.msard.2017.09.012&partnerID=40&md5=3ed0175f33e0eb2dd53e9c2302f95218>
12. Gold R, Arnold DL, Bar-Or A, Hutchinson M, Kappos L, Havrdova E, et al. Long-term effects of delayed-release dimethyl fumarate in multiple sclerosis: Interim analysis of ENDORSE, a randomized extension study. *Mult Scler* [Internet]. 2017 Feb;23(2):253–65. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27207449>
13. Kappos L, O'Connor P, Radue E-W, Polman C, Hohlfeld R, Selmaj K, et al. Long-term effects of fingolimod in multiple sclerosis: the randomized FREEDOMS extension trial. *Neurology*. 2015 Apr;84(15):1582–91.
14. Khan O, Rieckmann P, Boyko A, Selmaj K, Ashtamker N, Davis MD, et al. Efficacy and safety of a three-times-weekly dosing regimen of glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis patients: 3-year results of the Glatiramer Acetate Low-Frequency Administration open-label extension study. *Mult Scler*. 2017 May;23(6):818–29.
15. Moccia M, Palladino R, Carotenuto A, Saccà F, Russo CV, Lanzillo R, et al. A 8-year retrospective cohort study comparing Interferon- β formulations for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* [Internet]. 2018 Jan;19:50–4. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85033384902&doi=10.1016%2Fj.msard.2017.11.006&partnerID=40&md5=b2d4e974b28c0eee8e9abe677a54ee9e>

16. Onesti E, Bagnato F, Tomassini V, Volante G, Denaro F, Frontoni M, et al. Interferon beta treatment of MS in the daily clinical setting: a 3-year post-marketing study. *Neurol Sci Off J Ital Neurol Soc Ital Soc Clin Neurophysiol*. 2003 Dec;24(5):340–5.
17. Freedman MS, Francis GS, Sanders EACM, Rice GPA, O'Connor P, Comi G, et al. Randomized study of once-weekly interferon beta-1a therapy in relapsing multiple sclerosis: three-year data from the OWIMS study. *Mult Scler*. 2005 Feb;11(1):41–5.
18. Patti F, Pappalardo A, Florio C, Politi G, Fiorilla T, Reggio E, et al. Effects of interferon beta-1a and -1b over time: 6-year results of an observational head-to-head study. *Acta Neurol Scand*. 2006 Apr;113(4):241–7.
19. PRISMS-4: Long-term efficacy of interferon- -1a in relapsing MS. *Neurology* [Internet]. 2001 Jun 26;56(12):1628–36. Available from: <http://www.neurology.org/cgi/doi/10.1212/WNL.56.12.1628>
20. Gold R, Rieckmann P, Chang P, Abdalla J. The long-term safety and tolerability of high-dose interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: 4-year data from the PRISMS study. *Eur J Neurol* [Internet]. 2005/08/02. 2005 Aug;12(8):649–56. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1468-1331.2005.01083.x>
21. Oger J, Francis G, Chang P. Prospective assessment of changing from placebo to IFN beta-1a in relapsing MS: the PRISMS study. *J Neurol Sci*. 2005 Oct;237(1–2):45–52.
22. Rio J, Tintore M, Nos C, Tellez N, Galan I, Montalban X. Interferon beta in relapsing-remitting multiple sclerosis. An eight years experience in a specialist multiple sclerosis centre. *J Neurol*. 2005 Jul;252(7):795–800.
23. Ruggieri RM, Settipani N, Viviano L, Attanasio M, Giglia L, Almasio P, et al. Long-term interferon-beta treatment for multiple sclerosis. *Neurol Sci Off J Ital Neurol Soc Ital Soc Clin Neurophysiol*. 2003 Dec;24(5):361–4.
24. Saida T, Itoyama Y, Kikuchi S, Hao Q, Kurosawa T, Ueda K, et al. Long-term efficacy and safety of fingolimod in Japanese patients with relapsing multiple sclerosis: 3-year results of the phase 2 extension study. *BMC Neurol*. 2017 Jan;17(1):17.
25. Cohen JA, Khatri B, Barkhof F, Comi G, Hartung H-P, Montalban X, et al. Long-term (up to 4.5 years) treatment with fingolimod in multiple sclerosis: results from the extension of the randomised TRANSFORMS study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016 May;87(5):468–75.