

Betainterferonas no tratamento da
Esclerose Múltipla

Julho/2015



medicamento

**RELATÓRIO
DE RECOMENDAÇÃO**



2015 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da CONITEC.

Informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

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

CEP: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: conitec@saude.gov.br

<http://conitec.gov.br>



CONTEXTO

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

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

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

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

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



Cabem à Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE) – a gestão e a coordenação das atividades da CONITEC, bem como a emissão deste relatório final sobre a tecnologia, que leva em consideração as evidências científicas, a avaliação econômica e o impacto da incorporação da tecnologia no SUS.

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

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



SUMÁRIO

1.	RESUMO EXECUTIVO.....	6
2.	INTRODUÇÃO	7
3.	BUSCA.....	8
4.	CRITÉRIO DE INCLUSÃO DOS ENSAIOS.....	8
5.	CRITÉRIO DE EXCLUSÃO DOS ENSAIOS.....	8
6.	QUALIDADE DA EVIDÊNCIA	8
7.	POSOLOGIA:	9
7.1	Rebif®	9
7.2	Avonex®	9
7.3	Betaferon®	9
8.	RESULTADOS DA BUSCA.....	9
8.1	REGARD 2008 (2).....	10
8.2	PRISMS 1998 (3)	11
8.3	OWIMS 1999 (4).....	12
8.4	IFNB The IFNB Multiple Sclerosis Study Group.1993 (5).....	13
8.5	BEYOND 2009 (6).....	14
8.6	INCOMIN 2002 (7)	15
8.7	Koch-Henriksen 2006 (8)	16
8.8	Etemadifar 2006 (9).....	17
8.9	EVIDENCE 2007 (10)	18
8.10	Jacobs MSCRG 1996 (11).....	19
8.11	Khan 2001 (12)	20
9.	ANÁLISE DE COMPARAÇÃO DIRETA	22
10.	ANÁLISE DE COMPARAÇÃO INDIRETA.....	23
11.	CONCLUSÃO	27
12.	RECOMENDAÇÃO DA CONITEC	27
13.	REFERÊNCIAS.....	28



1. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: As betainterferonas _Avonex[®], Betaferon[®] e Rebif[®].

Indicação: Tratamento da esclerose múltipla recorrente remissiva (RRMS).

Demandante: Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos/SCTIE/MS

Contexto: Revisão do esquema terapêutico da esclerose múltipla (EM) em relação às betainterferonas, limitando-se ao aspecto da eficácia dos medicamentos.

Evidências científicas: Foi realizada revisão sistemática incluindo todos os medicamentos preconizados no PCDT da Esclerose Múltipla na 1ª linha de tratamento, composta de betainterferonas 1a e 1b e de glatirâmer. As três betainterferonas avaliadas foram: Avonex[®], Betaferon[®] e Rebif[®]. Para a comparação entre Rebif e Avonex[®], foram encontrados poucos estudos, e estes foram considerados heterogêneos e com resultados imprecisos. Na comparação Betaferon[®] e Avonex[®], o primeiro foi superior nos resultados. Betaferon[®] e Rebif[®] demonstraram-se semelhantes. A partir de todos os estudos identificados, foi elaborada comparação indireta dessas tecnologias, utilizando o método MTC (*Mixed Treatment Comparison*). Após sucessivas simulações no modelo proposto, foram evidenciadas as seguintes probabilidades de sucesso: 44,66% Glatirâmer; 33,7% Betaferon; 21,62% Rebif; 0,00025% Avonex e 0% para o placebo. A inclusão do glatirâmer no modelo deu-se de maneira a aumentar a precisão dos resultados na rede bayesiana utilizada na análise.

Discussão: Os resultados apresentados na comparação indireta, com o ranqueamento das tecnologias envolvidas, mostraram que a betainterferona 1a 30 mcg (6.000.000 UI) apresentou eficácia semelhante a placebo.

Recomendação da CONITEC: Os membros da CONITEC presentes, deliberaram por recomendar a exclusão da apresentação betainterferona 1a 6.000.000 UI (30 mcg) do SUS devido à ausência de eficácia comprovada da tecnologia no tratamento da esclerose múltipla recorrente remissiva. A matéria será disponibilizada em Consulta Pública.



2. INTRODUÇÃO

Não há cura para a esclerose múltipla, o objetivo principal do tratamento é retardar a progressão da doença, reduzindo suas complicações neurológicas. O fator mais importante na progressão da doença é o número de recaídas, descritas como alterações clínicas agudas ou subagudas com duração superior a 24 horas e que ocorrem após dias ou semanas de melhora ou estabilidade clínica (1).

As betainterferonas representam uma classe de medicamentos capaz de modificar o curso da doença e há 3 tipos de betainterferonas disponíveis no SUS, cujos nomes comerciais são: Avonex®, Betaferon® e Rebif®. Apenas um subtipo de esclerose múltipla, a recorrente remissiva (RRMS) ou remitente-recorrente apresenta resposta ao tratamento e por isso apenas este foi considerado neste relatório.

Os subtipos de esclerose múltipla são:

- **Progressiva recorrente:** Pacientes com esta forma rara de EM ficam progressiva e constantemente piores e também sofrem crises ou recaídas. Às vezes, se recuperam logo, mas nunca experimentam remissão (recuperação a longo prazo) da doença.
- **Recorrente-remissiva:** A maior parte dos pacientes é diagnosticada com esta forma. Eles apresentam períodos de crises seguidos por remissões, durante as quais a doença não piora.
- **Primária-progressiva:** Uma pequena porcentagem de pacientes de EM experimenta uma lenta progressão da doença sem crises ou remissões. Eles podem melhorar temporariamente ou a doença pode permanecer a mesma por curtos períodos de tempo.
- **Secundária-progressiva:** Alguns pacientes começam com um diagnóstico de EM progressiva-recorrente, mas desenvolvem a forma secundária-progressiva. Isso significa que a doença progride mais rapidamente e eles podem ou não experimentar crises, períodos de recuperação ou períodos de remissão.



3. BUSCA

Foram pesquisadas as referências da revisão Cochrane: “Immunomodulators and immunosuppressants for multiple sclerosis: a network meta-analysis” e realizada uma busca de novos ensaios na base Medline com o filtro destacado no quadro 1.

Quadro 1. Filtro de pesquisa no Medline

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

4. CRITÉRIO DE INCLUSÃO DOS ENSAIOS

Ensaio clínico controlado com a utilização de ao menos uma interferona (Rebif®, Betaferon® ou Avonex®) no tratamento da esclerose múltipla recorrente remissiva (RRMS).

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

5. CRITÉRIO DE EXCLUSÃO DOS ENSAIOS

Utilização das interferonas com posologia diferente da atualmente preconizada.

6. QUALIDADE DA EVIDÊNCIA

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



7. POSOLOGIA:

7.1 Rebif®

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

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

7.2 Avonex®

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

7.3 Betaferon®

A dose recomendada é de 0,25 mg (8 milhões de UI), devendo ser injetada por via subcutânea, em dias alternados.

8. RESULTADOS DA BUSCA

Foram identificados 11 ensaios, 10 com base na revisão Cochrane e mais um (Khan et al) após busca no Medline. Descartou-se o ensaio OWINS por utilizar uma posologia diferente da atualmente recomendada do Rebif®. Os ensaios selecionados encontram-se resumidos nos quadros 8.1 a 8.11.



8.1 REGARD 2008 (2)

Patrocinador: Serono e Pfizer.

Objetivo: comparar interferon beta 1a (Rebif® 44 microgramas 3 vezes por semana) com Acetato de Glatiramer (Copaxone®) 20 mg diários na RRMS.

Desfecho primário: tempo para primeira recaída.

Desenho: multicêntrico, randomizado, aberto.

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

Tempo de acompanhamento: 96 semanas.

Análise: *intention to treat*.

Resultados: observados 395 episódios de recaídas em 2 anos, em 258 pacientes, com 126/386 (32,6%) pacientes no Rebif® e 132/378 (34,9%) pacientes no grupo Copaxone® apresentando ao menos 1 recaída, HR 0,94 95%IC 0,74 a 1,21. Livres de recaída: 260/386 (67,36%) no grupo Rebif® e 246/378 (65,1%) no grupo Copaxone®.

Risco de viés:

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

Conclusão: não houve diferença para tempo da primeira recaída ou taxa de recaída.



8.2 PRISMS 1998 (3)

Patrocinador: Ares-Serono International.

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

Desfecho primário: taxa de recaída.

Desenho: ECR, duplo cego, controlado por placebo.

População: RRMS, EDSS 0-5.

Tempo de acompanhamento: 2 anos.

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

Risco de viés:

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

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



8.3 OWIMS 1999 (4)

Patrocinador: Ares Serono International.

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

Desfecho primário: alterações na ressonância magnética.

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

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

Tempo de acompanhamento: 48 semanas.

Análise: por protocolo.

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

Risco de viés:

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

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



8.4 IFNB The IFNB Multiple Sclerosis Study Group.1993 (5)

Patrocinador: não declarado, o grupo acima inclui laboratório Berlex.

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

Desfecho: taxa recaída e percentual livre de recaída.

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

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

Tempo de acompanhamento: 2 anos.

Análise do desfecho: *intention to treat*.

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

Risco de viés:

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

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



8.5 BEYOND 2009 (6)

Patrocinador: Bayer Health Care Pharmaceuticals.

Objetivo: comparar 250 microgramas ou 500 microgramas de Betaferon® versus 20 mg de Copaxone® ou Acetato de Glatiramer (AG) no desfecho clínico de pacientes com RRMS.

Desfecho primário: recaída.

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

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

Tempo de acompanhamento: mínimo de 2 anos.

Análise: por protocolo.

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

Risco de viés:

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

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



8.6 INCOMIN 2002 (7)

Patrocinador: Ministério da Saúde da Itália.

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

Desfecho primário: proporção livre de recaída.

Desenho: prospectivo, randomizado, multicêntrico, aberto.

Randomização: sequencias randômicas geradas por computador.

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

Tempo de acompanhamento: 2 anos.

Análise do desfecho: *intention to treat*.

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

Risco de viés:

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

Conclusão: Betaferon® superior ao Avonex®.



8.7 Koch-Henriksen 2006 (8)

Patrocinador: Danish group (sem conflito de interesses).

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

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

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

Randomização: por computador através de uma central.

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

Tempo de acompanhamento: 2 anos.

Análise do desfecho: por protocolo.

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

Risco de viés:

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

Conclusão: sem diferença entre Rebif® e Betaferon®.



8.8. Etemadifar 2006 (9)

Patrocinador: departamento de neurologia e epidemiologia do Iran.

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

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

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

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

Tempo de acompanhamento: 2 anos.

Análise do desfecho: *intention to treat*.

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

Risco de viés:

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

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



8.9 EVIDENCE 2007 (10)

Patrocinador: Serono Inc.

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

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

Desenho: multicêntrico, randomizado, com avaliadores cegos.

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

Tempo de acompanhamento: 62 semanas.

Análise do desfecho: *intention to treat*.

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

Risco de viés:

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

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



8.10 Jacobs MSCRG 1996 (11)

Patrocinador: National Institute of Health, Estados Unidos.

Objetivo: comparar Avonex® com placebo.

Desfecho primário: progressão da doença.

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

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

Tempo de acompanhamento: 104 semanas.

Análise do desfecho: *intention to treat*.

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

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

Conclusão: Avonex® superior ao placebo.



8.11 Khan 2001 (12)

Patrocinador: sem patrocínio da indústria farmacêutica.

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

Desfecho primário: taxa de recaída.

Desenho: prospectivo, não randomizado, aberto.

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

Tempo de acompanhamento: 18 meses

Análise do desfecho: por protocolo.

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

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

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

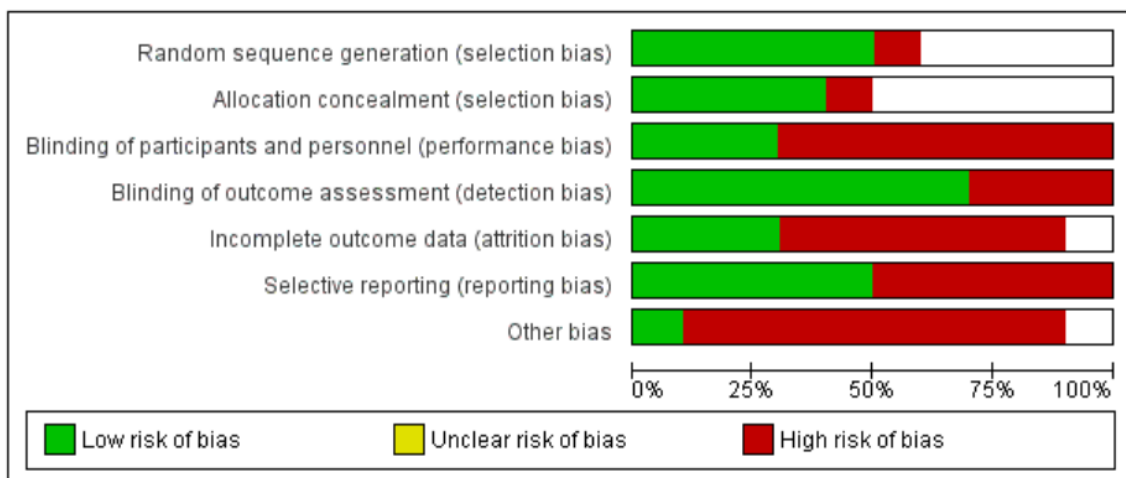
O risco de viés dos ensaios selecionados encontra-se resumido nas figuras 1 e 2.



Figura 1. Risco de viés

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

Figura 2. Resumo do risco de viés de acordo com o julgamento dos autores





9. ANÁLISE DE COMPARAÇÃO DIRETA

Foi realizada uma metanálise entre os ensaios com uma comparação direta entre as interferonas, Rebif® versus Avonex® (figura 3); Betaferon® versus Avonex® (figura 4) e Betaferon® versus Rebif® (figura 5). Utilizou-se o desfecho dicotômico número de pacientes livres de recaída em 2 anos, com análise pelo método de Mantel-Haenszel, modelo de efeito randômico, intervalo de confiança 95%, dados apresentados em ordem decrescente de magnitude de efeito.

Figura 3. Metanálise dos ensaios comparativos entre Rebif® e Avonex®

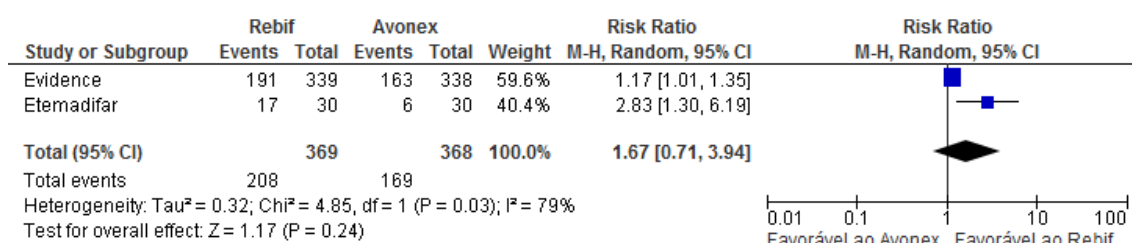


Figura 4. Metanálise dos ensaios comparativos entre Betaferon® e Avonex®

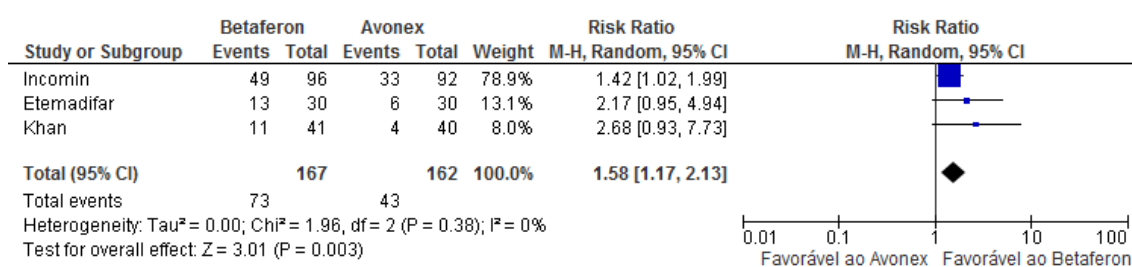
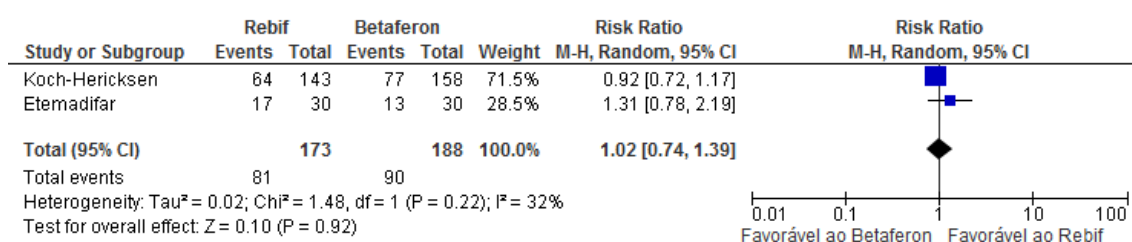


Figura 5. Metanálise dos ensaios comparativos entre Betaferon® e Rebif®





A partir das análises acima, é possível observar a superioridade do Betaferon® em relação ao Avonex® (RR 1,58, IC95% 1,17 a 2,13), não sendo observada diferença significativa entre as demais comparações. Devido à relativa escassez de dados, optou-se por realizar um estudo de comparação indireta entre as interferonas.

10. ANÁLISE DE COMPARAÇÃO INDIRECTA

Para a comparação indireta, foi utilizado o MTC (*Mixed Treatment Comparison* ou comparação mista de tratamentos) com a interface gráfica R MTC Jags desenvolvida pelo NATS-INC, disponível para uso livre em http://www.epiclin.org/r_mtc_jags.html. Entre todos os métodos de comparações indiretas este é o mais versátil e robusto (13).

Considerou-se o risco relativo (RR) para permanecer livre de recaídas em um período de 2 anos. Esse desfecho foi escolhido pela importância clínica e disponibilidade dos dados nas referências selecionadas. Não há estudos de longo prazo com as interferonas e por ser a esclerose múltipla uma doença crônica, esta é uma limitação importante da utilização destes medicamentos.

Todos os dados foram extraídos através de uma análise de desfecho do tipo *intention to treat*. No quadro 2 estão resumidos os resultados utilizados na comparação indireta.



Quadro 2. Resumo dos resultados utilizados na comparação indireta.

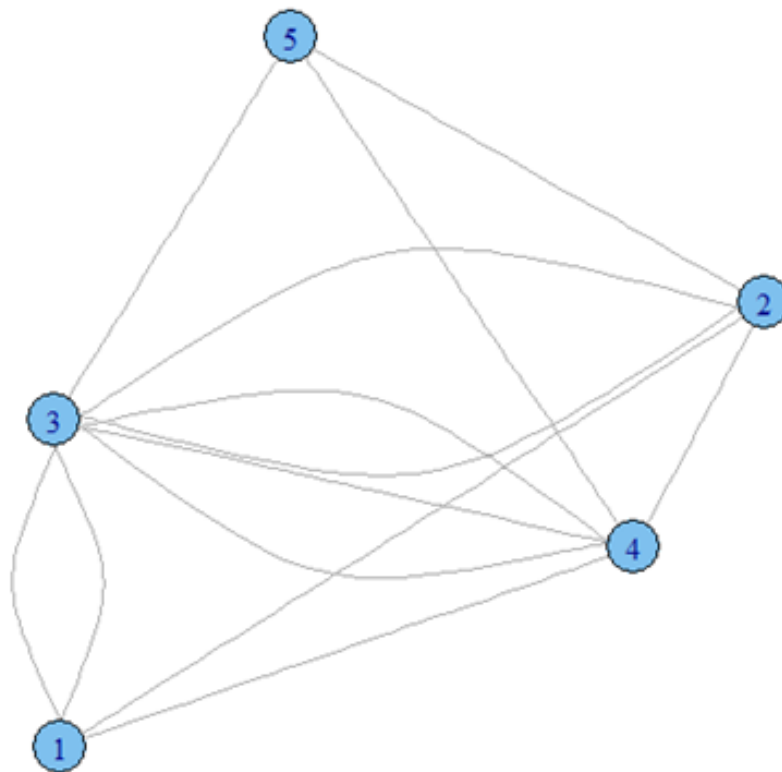
Estudo	Medicamento	Livres de recaída	Número total de pacientes por grupo
Mikol	Rebif®	260	386
Mikol	Copaxone®	246	378
PRISMS	Rebif®	60	187
PRISMS	Placebo®	30	187
Beyond	Betaferon®	520	897
Beyond	Copaxone®	264	448
The IFNB	Betaferon®	36	115
The IFNB	Placebo	18	112
INCOMIN	Betaferon®	49	96
INCOMIN	Avonex®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



Na figura 6 está representado o gráfico de relacionamento, no qual são evidenciadas as comparações entre os 5 tipos diferentes de tecnologias avaliadas:

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

Figura 6 – Gráfico de relacionamento

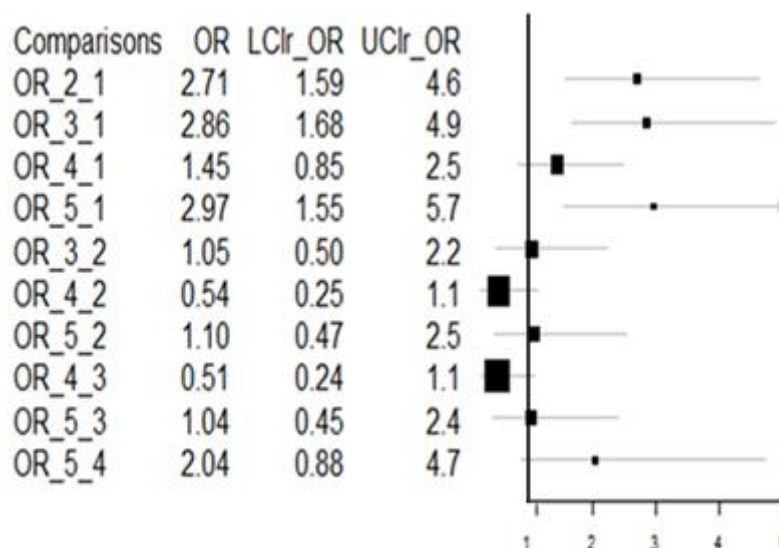




Na figura 7 está representado o gráfico de *forest plot* da comparação indireta. Neste gráfico, é possível observar a superioridade dos medicamentos 2,3 e 5 (Rebif®, Betaferon® e Copaxone® respectivamente) em comparação com o placebo.

As evidências em relação ao Avonex® precisam ser consideradas com a óptica da comparação indireta. Dada a característica da distribuição de probabilidade da comparação entre as razões de chance, em que a probabilidade do desfecho é maior em torno da medida central do intervalo de credibilidade (e de maneira diferente do intervalo de confiança onde todos os pontos do intervalo possuem a mesma probabilidade de ocorrer), os dados presentes no gráfico sugerem que o Avonex® seja superior ao placebo, assim como as interferonas Rebif® (número 2) e Betaferon® (número 3) são superiores ao Avonex® (número 4).

Figura 7 – Gráfico de floresta da comparação indireta



Foram realizadas 40 mil simulações para estimativa de um ranqueamento entre os medicamentos. O medicamento com maior taxa de sucesso, o Copaxone® (acetato de glatirâmer), com 44,66% de sucesso ou a melhor opção em 17.864 das 40 mil simulações, não é uma interferona e portanto apenas foi utilizado como comparador.

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



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

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

11. CONCLUSÃO

As evidências disponíveis apresentam uma qualidade de evidência moderada. Observou-se uma significativa inferioridade do Avonex® em relação ao Rebif® e ao Betaferon® em relação à taxa de recaída na RRMS.

Dentre as interferonas, apenas Rebif® e Betaferon® devem ser consideradas como tratamentos de primeira linha para a esclerose múltipla.

12. RECOMENDAÇÃO DA CONITEC

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



13. REFERÊNCIAS

1. 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 medica Iranica*. 2010 Mar-Apr;48(2):83-8. PubMed PMID: 21132998.
2. Mikol DD, Barkhof F, Chang P, Coyle PK, Jeffery DR, Schwid SR, et al. Comparison of subcutaneous interferon beta-1a with glatiramer acetate in patients with relapsing multiple sclerosis (the REBif vs Glatiramer Acetate in Relapsing MS Disease [REGARD] study): a multicentre, randomised, parallel, open-label trial. *The Lancet Neurology*. 2008 Oct;7(10):903-14. PubMed PMID: 18789766.
3. 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*. 1998 Nov 7;352(9139):1498-504. PubMed PMID: 9820297.
4. Evidence of interferon beta-1a dose response in relapsing-remitting MS: the OWIMS Study. The Once Weekly Interferon for MS Study Group. *Neurology*. 1999 Sep 11;53(4):679-86. PubMed PMID: 10489026.
5. 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 Apr;43(4):655-61. PubMed PMID: 8469318.
6. O'Connor P, Filippi M, Arnason B, Comi G, Cook S, Goodin D, 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. *The Lancet Neurology*. 2009 Oct;8(10):889-97. PubMed PMID: 19729344.
7. 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*. 2002 Apr 27;359(9316):1453-60. PubMed PMID: 11988242.
8. Koch-Henriksen N, Sorensen PS, Christensen T, Frederiksen J, Ravnborg M, Jensen K, et al. A randomized study of two interferon-beta treatments in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology*. 2006 Apr 11;66(7):1056-60. PubMed PMID: 16510769.
9. Etemadifar M, Janghorbani M, Shaygannejad V. Comparison of Betaferon, Avonex, and Rebif in treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Acta neurologica Scandinavica*. 2006 May;113(5):283-7. PubMed PMID: 16629762.



10. 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 relapsing multiple sclerosis. *Clinical therapeutics*. 2007 Sep;29(9):2031-48. PubMed PMID: 18035202.
11. 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). *Annals of neurology*. 1996 Mar;39(3):285-94. PubMed PMID: 8602746.
12. Khan OA, Tselis AC, Kamholz JA, Garbern JY, Lewis RA, Lisak RP. 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. *Multiple sclerosis*. 2001 Dec;7(6):349-53. PubMed PMID: 11795454.
13. Goulart M. SM, Tura B. *Diretriz Brasileira de comparações indiretas*. 2013