

# NATS

Núcleo de Avaliação de  
Tecnologias em Saúde

---

## **Betainterferonas na Esclerose Múltipla - Estudo de Comparação Indireta**

**Carlos Magliano/Bernardo Tura**

**Marisa Santos/Marcelo Goulart**

*Instituto Nacional de Cardiologia*

*CONITEC junho 2015*

# Justificativa do parecer



**NATS**

Núcleo de Avaliação de  
Tecnologias em Saúde

- Revisão do esquema terapêutico da Esclerose Múltipla
- Solicitante: Fabricante -> CONITEC
- Questionamento: eficácia comparativa das betainterferonas.
- 3 betainterferonas – uso proporcional, custo semelhante
- Revisão Sistemática Cochrane- Avonex pior desempenho
- Rebif solicitou 1ª linha



**NATS**

Núcleo de Avaliação de  
Tecnologias em Saúde

# Desfecho utilizado

- Não há cura para a EM.
- Objetivo do tratamento: retardar a progressão da doença
- O fator mais importante para retardar a progressão é o número de recaídas.
  
- Mazdeh M, Afzali S, Jaafari MR. The therapeutic effect of Avonex, Rebif and Betaferon on EDSS and relapse in multiple sclerosis: a comparative study.

# Tecnologias

- Avonex<sup>®</sup>
- Betaferon<sup>®</sup>
- Rebif<sup>®</sup>

*Apenas o subtipo recorrente remissiva apresenta resposta ao tratamento.*



**NATS**

Núcleo de Avaliação de  
Tecnologias em Saúde

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



**NATS**

Núcleo de Avaliação de  
Tecnologias em Saúde

# 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	+		-	+	-	-	-



**NATS**

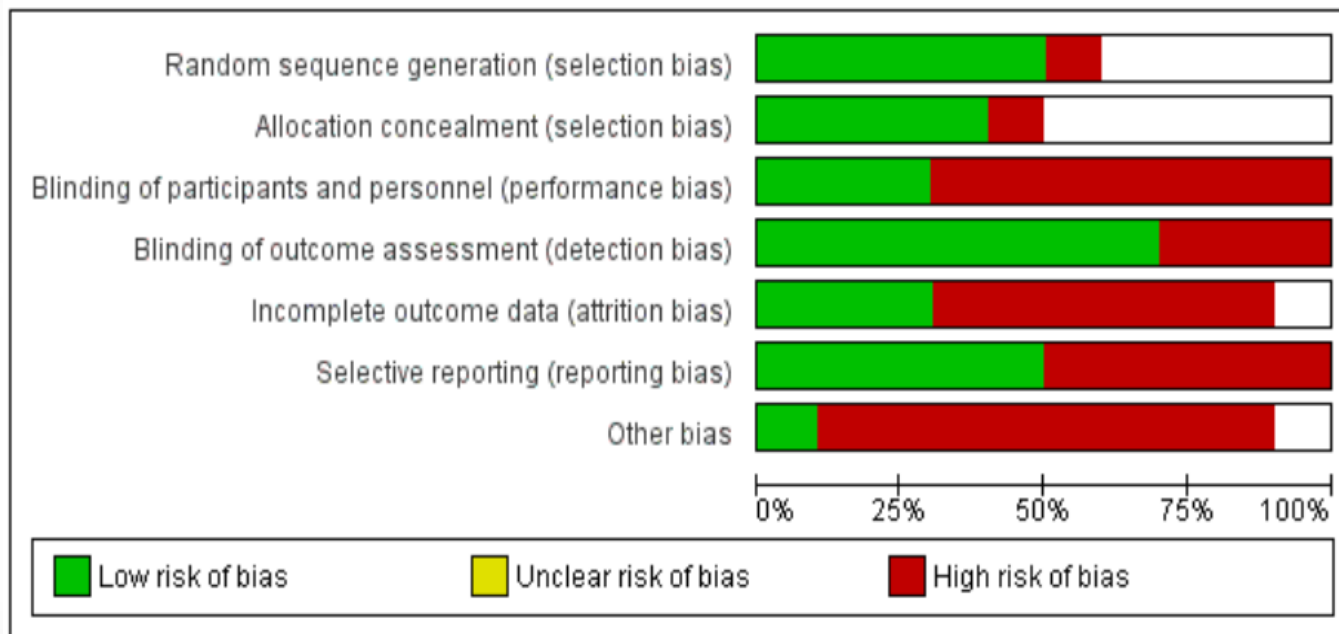
Núcleo de Avaliação de  
Tecnologias em Saúde

# Risco de viés



**NATS**

Núcleo de Avaliação de  
Tecnologias em Saúde



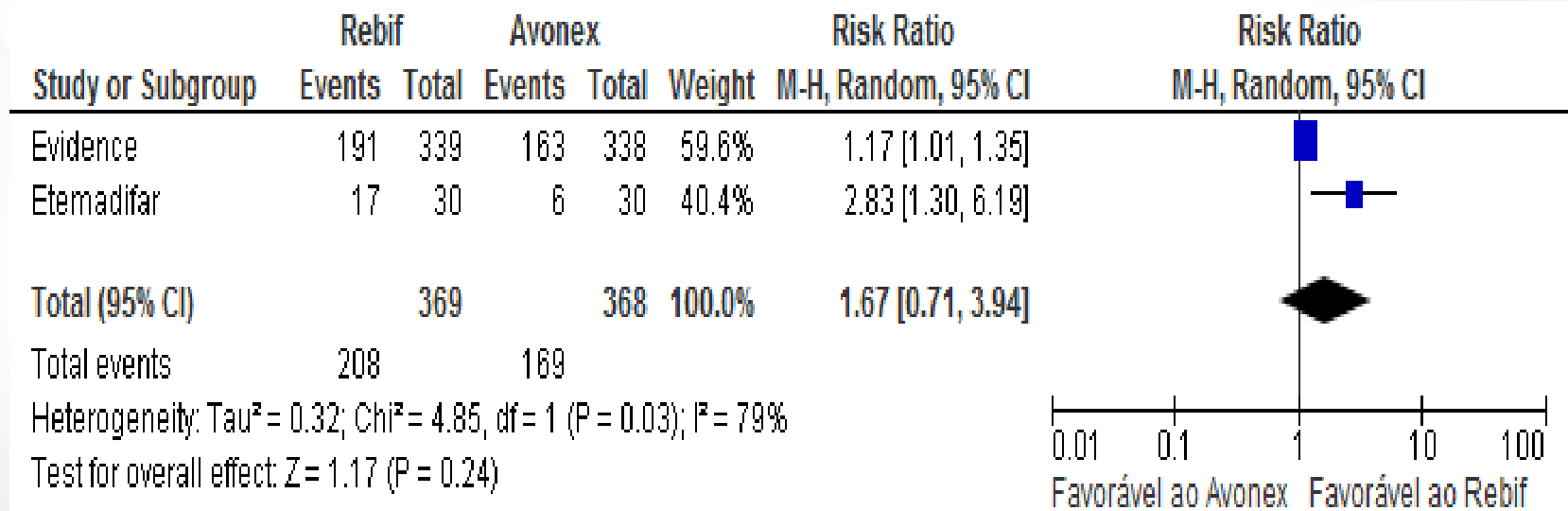
Outros- financeiramente com papel indefinido



**NATS**

Núcleo de Avaliação de  
Tecnologias em Saúde

# Metanálise Rebif<sup>®</sup> versus Avonex<sup>®</sup>



Poucos estudos, heterogenea, imprecisa

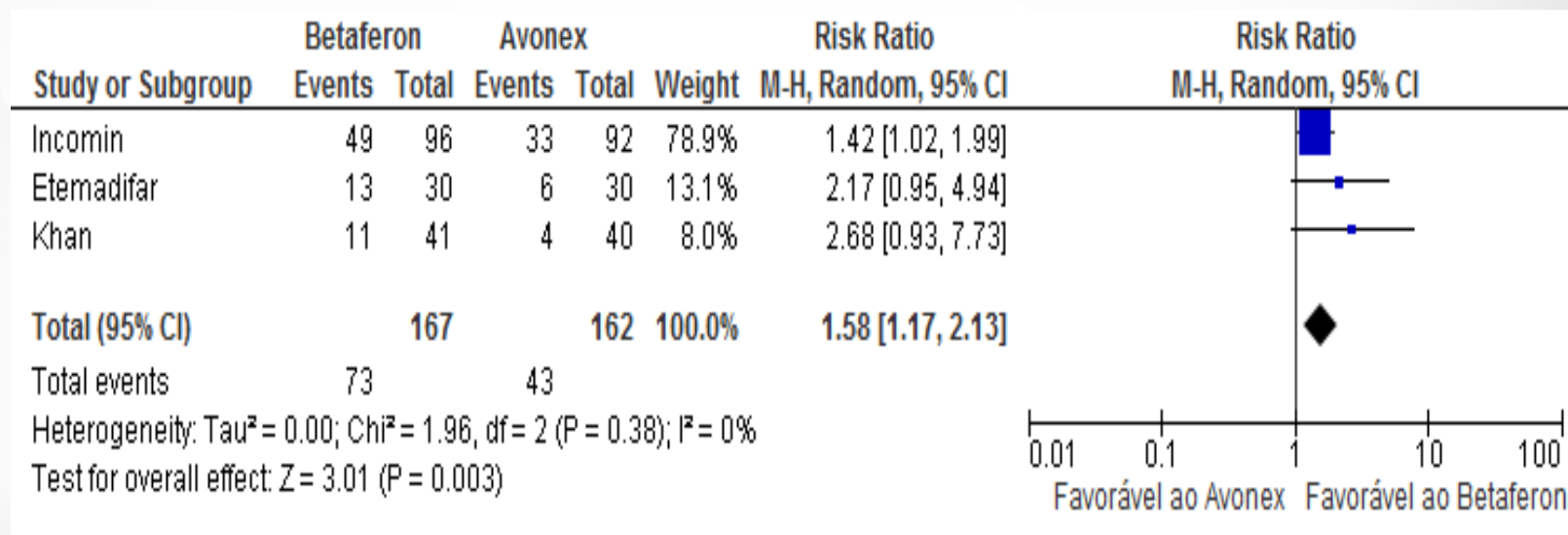


# Metanálise Betaferon<sup>®</sup> versus Avonex<sup>®</sup>



**NATS**

Núcleo de Avaliação de  
Tecnologias em Saúde



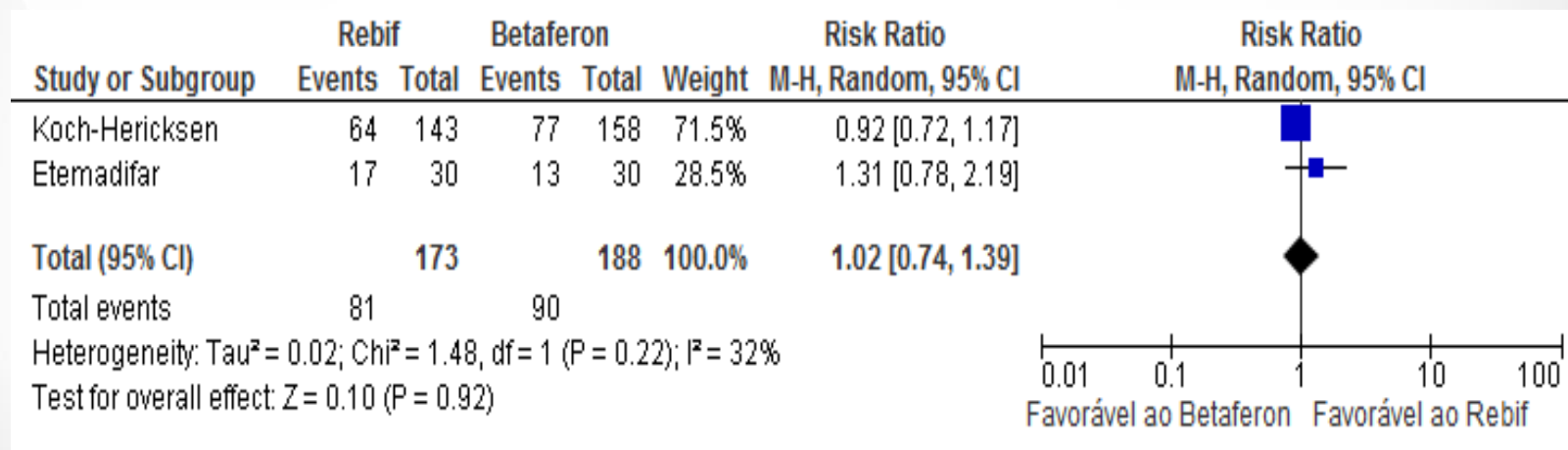
superior

# Metanálise Betaferon<sup>®</sup> versus Rebif<sup>®</sup>



**NATS**

Núcleo de Avaliação de  
Tecnologias em Saúde



Heterogenea, semelhantes



**NATS**

Núcleo de Avaliação de  
Tecnologias em Saúde

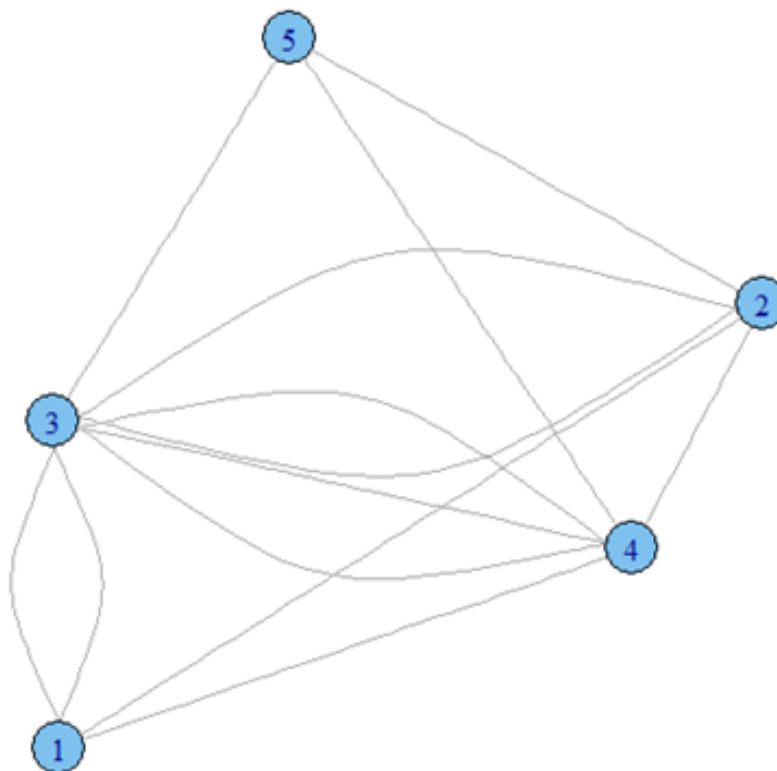
# Comparação indireta

- MTC (Mixed Treatment Comparison)
- Interface gráfica R MTC Jags
- Copaxone (Glatiramer) incluído na rede para aumento da precisão

[http://www.epiclin.org/r\\_mtc\\_jags.html](http://www.epiclin.org/r_mtc_jags.html)

# Comparação indireta

- 1 Placebo
- 2 Rebif<sup>®</sup>
- 3 Betaferon<sup>®</sup>
- 4 Avonex<sup>®</sup>
- 5 Copaxone<sup>®</sup>



**NATS**

Núcleo de Avaliação de  
Tecnologias em Saúde

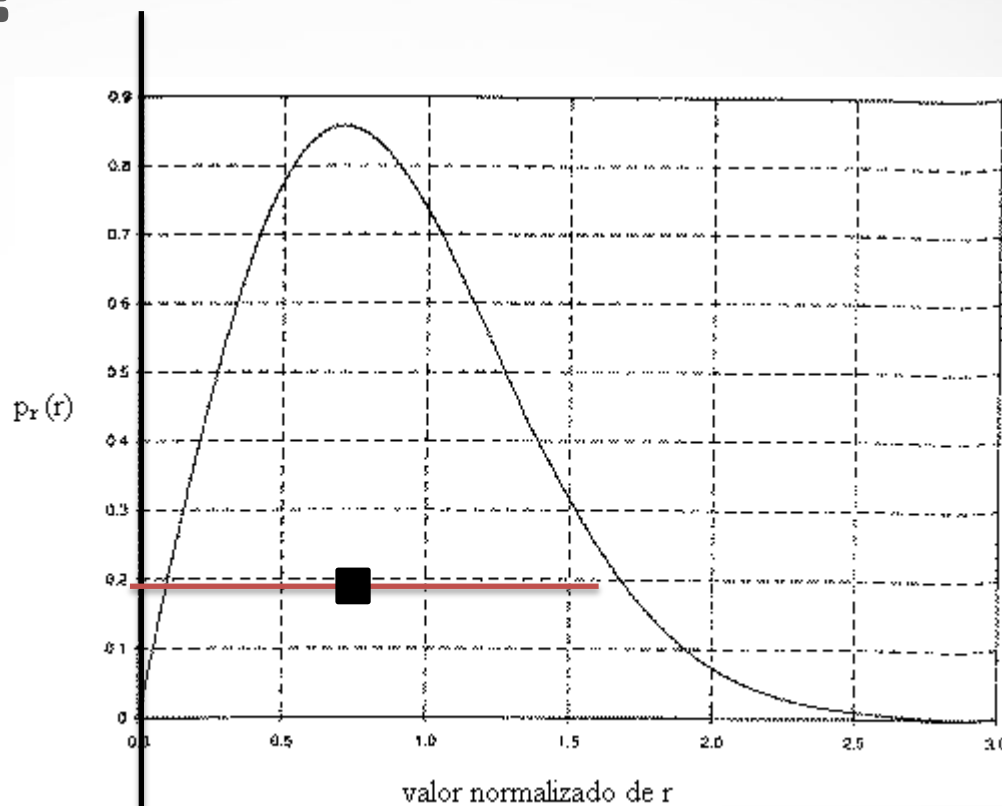
# Como interpretar Comparação Indireta?



**NATS**

Núcleo de Avaliação de  
Tecnologias em Saúde

- INTERVALO DE CREDIBILIDADE
- APROBABILIDAD E É MAIOR EM TORNO DA MEDIDA CENTRAL



FAVORECE CONTROLE

Sem  
diferença

FAVORECE A INTERVENÇÃO

# Comparação indireta – Pacientes livres de recaídas em 2 anos



**NATS**

Núcleo de Avaliação de  
Tecnologias em Saúde

Comparisons	OR	LCI <sub>r</sub> _OR	UCI <sub>r</sub> _OR
OR_2_1	2.71	1.59	4.6
OR_3_1	2.86	1.68	4.9
OR_4_1	1.45	0.85	2.5
OR_5_1	2.97	1.55	5.7
OR_3_2	1.05	0.50	2.2
OR_4_2	0.54	0.25	1.1
OR_5_2	1.10	0.47	2.5
OR_4_3	0.51	0.24	1.1
OR_5_3	1.04	0.45	2.4
OR_5_4	2.04	0.88	4.7

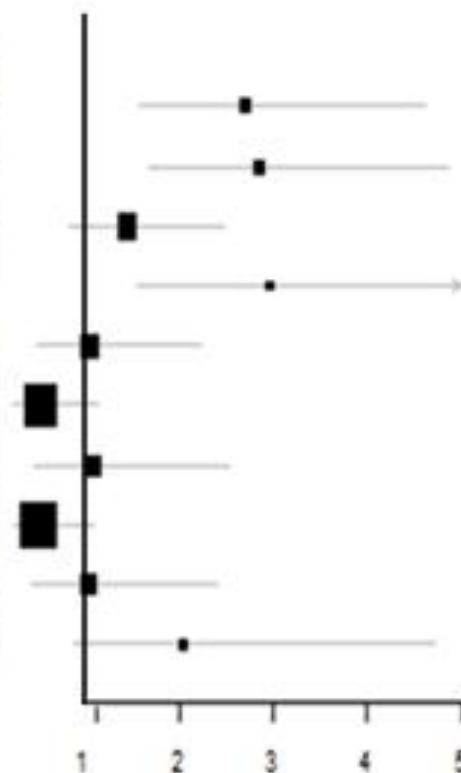
pior



pior



pior



1-placebo 3-betaferon 5-copaxone (glatiramer)  
2-rebif 4-avonex



**NATS**

Núcleo de Avaliação de  
Tecnologias em Saúde

# Resultado de 40 mil simulações

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

Praticamente em todas as simulações o Avonex apresentou um resultado inferior, pouco melhor do que o placebo

# Recomendação



**NATS**

Núcleo de Avaliação de  
Tecnologias em Saúde

- Desincorporação do Avonex<sup>®</sup>
- Manutenção do Betaferon<sup>®</sup> e do Rebif<sup>®</sup> como medicamentos de primeira linha, além de outros medicamentos.