

## Contribuições da Consulta Pública - Formulário Técnico - Antiangiogênicos (bevacizumabe e ranibizumabe) no tratamento do edema macular diabético - CONITEC

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
16/11/2015	Profissional de saúde	1ª - Não 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não 6ª - Boa 7ª - Nada	
16/11/2015	Profissional de saúde	1ª - Sim, é importante pela fácil adesão, melhora muito o paciente do ponto de vista neurológico e não tem impacto gastrointestinal. 2ª - Sim, Nossos pacientes não tem condições de comprar e necessitam do medicamento para evitar complicações em sua saúde. 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não 6ª - Boa 7ª - ...	
18/11/2015	Profissional de saúde	1ª - Sim, Diversos trabalhos publicados mostrando a eficácia do Ranibizumabe no tratamento do edema macular diabetico como o Rise, Ride e Horizon 2ª - Sim, O custo deste tratamento termina sendo arcado via judicial, com os inumeros pareceres favoraveis ao paciente. Isto demanda custos extras com advogados e processos, bem como ocupação do Poder Judiciario desnecessariamente. 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não 6ª - Muito boa 7ª - A diabetes é a doença que mais leva a cegueira em todo mundo e o impacto social do tratamento adequado será extremamente relevante.	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
18/11/2015	Profissional de saúde	<p>1ª - Não</p> <p>2ª - Sim, Um frasco de bevacizumabe é de valor , R\$ muito próximo ao valor de Ranibizumabe ou Aflibercepte. Ao considerar estabilidade de 24 para bevacizumabe não existe garantia nenhuma da dispensação para mais de um paciente. Uma vez que o uso é por demanda de emergência e não eletivo.</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Sim, Como pode se cogitar uso de medicamento off label para SUS?e a LEI Nº 12.401, DE 28 DE ABRIL DE 2011. que veta o uso de medicamentos off label para uso de pacientes beneficiários do Sistema Único de Saúde art19. I - o pagamento, o ressarcimento ou o reembolso de medicamento, produto e procedimento clínico ou cirúrgico experimental, ou de uso não autorizado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA; II - a dispensação, o pagamento, o ressarcimento ou o reembolso de medicamento e produto, nacional ou importado, sem registro na Anvisa.”</p> <p>5ª - Não</p> <p>6ª - Regular</p> <p>7ª - Considero insano utilizar medicamento off label para pacientes de qualquer convênio. Quem se responsabiliza com os eventos adversos??E o fracionamento?? como aplicar intravitreo solução fracionada em ampolas de vidro,após quebra de ampola de vidro??? quem se responsabilizará com frações no olho do paciente e endoftalmites??</p>	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
23/11/2015	Profissional de saúde	<p>1ª - Sim, TENHO EXPERIENCIA NO USO DO BEVACIZUMAB PARA CASOS DE EDEMA MACULAR DIABETICO COM EXCELENTES RESULTADOS E SEM RELATOS DE COMPLICAÇÕES OCULARES OU SISTEMICAS. O USO DA MEDICAÇÃO NO SUS SERÁ DE GRANDE UTILIDADE PUBLICA E PERMITIRA TRATAR PACIENTES DO SUS COM BAIXO CUSTO FINANCEIRO. É POSSIVEL FRACIONAR A MEDICAÇÃO COM SEGURANÇA EM CENTROS JA EXISTENTES COM MUITA SEGURANÇA.</p> <p>2ª - Sim, TENHO EXPERIENCIA NO USO DO BEVACIZUMAB PARA CASOS DE EDEMA MACULAR DIABETICO COM EXCELENTES RESULTADOS E SEM RELATOS DE COMPLICAÇÕES OCULARES OU SISTEMICAS. O USO DA MEDICAÇÃO NO SUS SERÁ DE GRANDE UTILIDADE PUBLICA E PERMITIRA TRATAR PACIENTES DO SUS COM BAIXO CUSTO FINANCEIRO. É POSSIVEL FRACIONAR A MEDICAÇÃO COM SEGURANÇA EM CENTROS JA EXISTENTES COM MUITA SEGURANÇA.</p> <p>3ª - Sim, TENHO EXPERIENCIA NO USO DO BEVACIZUMAB PARA CASOS DE EDEMA MACULAR DIABETICO COM EXCELENTES RESULTADOS E SEM RELATOS DE COMPLICAÇÕES OCULARES OU SISTEMICAS. O USO DA MEDICAÇÃO NO SUS SERÁ DE GRANDE UTILIDADE PUBLICA E PERMITIRA TRATAR PACIENTES DO SUS COM BAIXO CUSTO FINANCEIRO. É POSSIVEL FRACIONAR A MEDICAÇÃO COM SEGURANÇA EM CENTROS JA EXISTENTES COM MUITA SEGURANÇA.</p> <p>4ª - Sim, TENHO EXPERIENCIA NO USO DO BEVACIZUMAB PARA CASOS DE EDEMA MACULAR DIABETICO COM EXCELENTES RESULTADOS E SEM RELATOS DE COMPLICAÇÕES OCULARES OU SISTEMICAS. O USO DA MEDICAÇÃO NO SUS SERÁ DE GRANDE UTILIDADE PUBLICA E PERMITIRA TRATAR PACIENTES DO SUS COM BAIXO CUSTO FINANCEIRO. É POSSIVEL FRACIONAR A MEDICAÇÃO COM SEGURANÇA EM CENTROS JA EXISTENTES COM MUITA SEGURANÇA.</p> <p>5ª - Sim, TENHO EXPERIENCIA NO USO DO BEVACIZUMAB PARA CASOS DE EDEMA MACULAR DIABETICO COM EXCELENTES RESULTADOS E SEM RELATOS DE COMPLICAÇÕES OCULARES OU SISTEMICAS. O USO DA MEDICAÇÃO NO SUS SERÁ DE GRANDE UTILIDADE PUBLICA E PERMITIRA TRATAR PACIENTES DO SUS COM BAIXO CUSTO FINANCEIRO. É POSSIVEL FRACIONAR A MEDICAÇÃO COM SEGURANÇA EM CENTROS JA EXISTENTES COM MUITA SEGURANÇA.</p> <p>6ª - Muito boa</p> <p>7ª - TENHO EXPERIENCIA NO USO DO BEVACIZUMAB PARA CASOS DE EDEMA MACULAR DIABETICO COM EXCELENTES RESULTADOS E SEM RELATOS DE COMPLICAÇÕES OCULARES OU SISTEMICAS. O USO DA MEDICAÇÃO NO SUS SERÁ DE GRANDE UTILIDADE PUBLICA E PERMITIRA TRATAR PACIENTES DO SUS COM BAIXO CUSTO FINANCEIRO.</p>	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
23/11/2015	Profissional de saúde	<p>1ª - Sim, Importante ressaltar que o bevacizumabe é um medicamento que não autorizado para uso intraocular pelo fabricante e pela ANVISA. Nenhum país autoriza o uso do bevacizumabe intraocular. O uso "off label" apesar de respeitado clinicamente, gera implicações jurídicas que não terão respaldo do próprio fabricante e nem da ANVISA</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Sim, Não podemos deixar o fator econômico ser o único ponto a decidir qual medicação sera utilizada. O impacto econômico com complicações e judicializações ainda não são conhecidos. Imagine um caso com infecção: O medico utilizou medicamento de forma diferente da recomendada pela ANVISA e pelo fabricante - a responsabilidade sera apenas do médico?</p> <p>4ª - Sim, Não concordo com a recomendação para o uso do bevacizumabe.</p> <p>5ª - Não</p> <p>6ª - Regular</p> <p>7ª - Recomendar o uso do bevacizumabe em detrimento de uma outra medicação devidamente desenvolvida com a mesma indicação, eficacia e biosegurança testada e aprovada é um erro. Não podemos levar em consideração apenas o fator econômico - a segurança e saúde de pacientes estarão em nossas mãos!</p>	
23/11/2015	Profissional de saúde	<p>1ª - Sim, O uso de uma medicação com indicação off label, na vigência de outro medicamento para o mesmo fim com indicação em bula expõe dilemas éticos e legais.</p> <p>2ª - Sim, Não está claro no relatório como será feito o fracionamento do Bevacizumabe, o que tem um impacto direto na segurança.</p> <p>3ª - Sim, Não está claro como será feito o fracionamento do Bevacizumabe e o custo deste. Quem fará o fracionamento? Que tipo de frasco acondicionara o produto? Como será feita a distribuição da medicação refrigerada?</p> <p>4ª - Sim, A recomendação me parece embasada principalmente no suposto impacto econômico, nao valorizando questões de segurança preocupantes com relação a técnica de fracionamento do Bevacizumabe.</p> <p>5ª - Não</p> <p>6ª - Regular</p> <p>7ª - Adotar medicação off label, que necessite fracionamento (manipulação da medicação sem que a técnica seja muito bem definida), na vigência de outra medicação sabidamente eficaz e segura é questionável. Não é possível renegociar o valor do Ranibizumabe? Vários estudos apontam maior incidência de efeitos colaterais sistêmicos com o uso do Bevacizumabe</p>	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
25/11/2015	Profissional de saúde	<p>1ª - Sim, Os critérios de segurança dos estudos, bem como de eficácia clínica são mais favoráveis ao ranibizumabe. Além disso a indicação do bevacizumabe para edema macular diabético é uma indicação que não consta em bula.</p> <p>2ª - Sim, O cálculo orçamentário prevê um aproveitamento de 100% do frasco ampola de bevacizumabe 40 doses e de 20 doses o que não é possível. Além disso não há o cálculo do custo do fracionamento, que aumentará expressivamente o custo do bevacizumabe.</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p> <p>6ª - Regular</p> <p>7ª - O risco de endoftalmite é muito maior com o bevacizumabe e o fracionamento da droga levanta inúmeras outras questões de onde o mesmo será feito e em que condições. Não considero, assim, o bevacizumabe como a melhor opção para o tratamento do edema diabético.</p>	
25/11/2015	Profissional de saúde	<p>1ª - Não</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Sim, Existem 14 milhões de diabéticos no Brasil. Cerca de 50% não sabe que tem diabetes. Os pacientes que tem edema de macula representam importante causa de cegueira, mas a principal problema é o diagnostico precoce e tratamento clinico adequados. Faltam medicamentos basicos no sistema de saúde, como hipoglicemiantes e insulina. Os paciente sequer tem acesso ao exames básicos e aos tratamentos básicos, como fotocoagulacao com laser. O uso de anti angiogênico jamais deveria ser usado no SUS para o tratamento de edema de mácula porque ainda não se resolveram os problemas básicos. Se o paciente for bem controlado clinicamente, a maioria não terá edema de mácula. O anti angiogenico irá causar um impacto grande no orçamento e deverá prejudicar a maioria dos pacientes.</p> <p>6ª - Ruim</p> <p>7ª - o fracionamento do Bevacizumab é inviável no sistema publico.</p>	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
25/11/2015	Profissional de saúde	<p>1ª - Não</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p> <p>6ª - Ruim</p> <p>7ª - O uso do avastin em centros hospitalares públicos aumenta a chance de contaminação por ter que ser usado de forma fracionada com controles duvidosos de assepsia.</p>	
25/11/2015	Profissional de saúde	<p>1ª - Sim, O ranibizumab tem uma molécula menor e por isso penetra mais facilmente através da retina e é eliminado mais rapidamente da circulação sanguínea o que diminui efeitos colaterais sistêmicos. Estudo CATT</p> <p>2ª - Sim, O ranibizumab foi o antiangiogenico mais bem estudado e com isso o profissional tem o respaldo jurídico Estudo pronto, estudo Marina, estudo Anchor, etc</p> <p>3ª - Sim, Medicina não é barato, ciência não é barata, porém o paciente merece sempre o medicamento mais eficiente e seguro</p> <p>4ª - Sim, A recomendação deve ser lucentis e Eylia</p> <p>5ª - Sim, Deve- se sempre avaliar o melhor tratamento para o paciente e medicina e pesquisa não é algo barato.Tem- se de investir cada vez mais em pesquisa, ou seja, investir no que realmente é fundamental: educação e saúde que estão diretamente relacionados com ciencia</p> <p>6ª - Boa</p> <p>7ª - O tratamento ideal é ranibizumab e Eylia. Essas 2 medicações tem efeitos semelhantes, porém o lucentis foi mais bem estudado e as drogas tem efeitos semelhantes , embora o lucentis seja mais barato</p>	
26/11/2015	Profissional de saúde	<p>1ª - Sim, Casuística ampla</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Sim, Ranibizumabe foi amplamente estudado sendo específico seu uso e dose</p> <p>5ª - Não</p> <p>6ª - Muito boa</p> <p>7ª - Ranibizumabe tem uma resposta favorável</p>	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
26/11/2015	Profissional de saúde	<p>1ª - Não</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Sim, Ambas as drogas apresentam eficácia, o problema é como será realizado o fracionamento, aonde?</p> <p>5ª - Sim, A questão é como será realizado o fracionamento do bevacizumab com segurança sem perder a validade do produto</p> <p>6ª - Regular</p> <p>7ª - ---</p>	
26/11/2015	Profissional de saúde	<p>1ª - Sim, Há um erro grave de indicação do tratamento no texto proposto. O uso dos anti-VEGF está indicado em casos de " EDEMA MACULAR DIABÉTICO CLINICAMENTE SIGINIFICATIVO" e não em todas as formas de edema macular diabético o que diminui muito o percentual de indicação; e consequentemente invalida os cálculos de impacto econômico. O desconhecimento deste fato por parte da pessoa ou pessoas que elaboraram o texto demonstra pouco conhecimento do assunto</p> <p>2ª - Sim, Ver comentário acima</p> <p>3ª - Sim, Ver comentário em 6</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Sim, Ver comentários nos itens anteriores</p> <p>6ª - Regular</p> <p>7ª - Como se leva a uma consulta pública um texto com erro grave de conhecimento do assunto. Como se levar a sério o restante proposto. Um texto de tal relevância deveria também ser assinado. Somente desta for a podemos estabelecer uma discussão clara.</p>	
26/11/2015	Profissional de saúde	<p>1ª - Não</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Sim, ambas drogas comprovadamente eficazes no tratamento da patologia edema macular diabético</p> <p>5ª - Não</p> <p>6ª - Regular</p> <p>7ª - nao</p>	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
26/11/2015	Profissional de saúde	1ª - Não 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Sim, Nao concordo com uso de medicação off labell. Nos meus pacientes só uso Ranubizab, desenvolvido especificamente para doenças oftalmologicas. 5ª - Não 6ª - Muito boa 7ª - -	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
26/11/2015	Profissional de saúde	<p>1ª - Sim, As evidências que embasam a comparação são bastante frágeis. Dois dos estudos cabeça-a-cabeça (o brasileiro e o turco) tem amostras de pacientes extremamente pequenas. Um deles usa uma dose de 1,5 mg de bevacizumabe e tem um viés importantíssimo: pacientes com doença bilateral eram tratados com OUTRO anti-VEGF, diferente daquele utilizado na pesquisa em si. O estudo turco não era mascarado, e teve diversos pacientes que abandonaram o estudo. Não foi mencionado em quais grupos esses pacientes estavam alocados! O estudo do grupo DRCC.net (com 660 sujeitos de pesquisa, ou seja, de longe a maior amostra considerada no relatório da Conitec) usava uma dose de 0,3 mg de ranibizumabe em regime flexível de tratamento. Nenhum lugar do mundo utiliza essa dose, e nenhum outro estudo clínico (até o momento) fez esse tipo de análise. Me questiono qual seria o resultado de um estudo que utilizasse um dose de 0,75 mg de bevacizumabe (ou, seja 60% da dose usada comumente na prática clínica). Teria alguma eficácia? Seria um resultado considerado válido para fins de comparação de eficácia versus? Me parece bastante lógico que ao reduzir a dose de um medicamento, reduz-se também seu potencial de eficácia. O argumento de que a dose de 0,3 mg de ranibizumabe é equivalente a 0,5 mg talvez tenha fundamento se considerar doses MENSUAIS do medicamento (isso foi o estudado nos estudos RISE e RIDE). Não existe nenhuma evidência científica que demonstre uma equivalência, ou mesmo não inferioridade, da dose de 0,3 mg de ranibizumabe versus 0,5 mg em um regime FLEXÍVEL (ou PRN) de tratamento. Por fim, no DRCC.net o Avastin foi fracionado de uma única ampola e testado para potência e estabilidade. Em que condições clínicas reais isso é realizado? Como pode-se garantir que ao se fracionar Avastin em 20 ou 40 ampolas, todas as ampolas terão a dose terapêutica de 1,25mg? as evidências científicas (vide Kahook MY, et al. High-molecular-weight aggregates in repackaged bevacizumab. Retina 2010; 30(6): 887-892.) mostram que existe GRANDE variabilidade na presença de princípio ativo em seringas fracionadas de Avastin, o que SEM DÚVIDA expõe pacientes a risco de ter um tratamento não efetivo.</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Sim, É preocupante que a CONITEC recomende a introdução, no âmbito do SUS, de um medicamento off-label como o bevacizumabe, versus um medicamento com indicação em bula e eficácia/segurança comprovadas como o ranibizumabe. Nesse sentido, de quem seria a responsabilidade por prováveis eventos adversos decorrentes do procedimento? Do médico? Do paciente? Da instituição onde será feito o procedimento? Medicamentos com registro em bula tem sólidos programas de farmacovigilância. Quem irá realizar esse tipo de controle com o bevacizumabe? Ou ele simplesmente será introduzido no SUS, sem qualquer controle de qualidade, retirada de alíquotas para monitoramento, etc? Também, como comentado acima, são fracas as evidências que "embasam" a eficácia de Avastin. Entendo que simplesmente não exista base, legal, regulatória ou científica, que embase a exposição da população ao riscos de Avastin off-label, fracionado sob condições desconhecidas e fora de todas as normativas regulatórias.</p> <p>5ª - Não</p> <p>6ª - Regular</p>	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
		<p>7ª - Entendo ser regular especialmente pela qualidade das evidências científicas consideradas. Me surpreende que o principal estudo utilizado no relatório (DRCR.net Protocolo T) seja uma trabalho que usa uma subdose de ranibizumabe e que outros dois trabalho de N reduzidos completem a análise. Reitero: a evidência científica é fraca.Por fim, é sabido que Avastin inibe o VEGF sistêmico de pacientes de forma bastante intensa e em um nível muito superior a ranibizumabe. Pode-se inibir o VEGF circulante de pacientes diabéticos (e sujeitos a DIVERSAS comorbidades - nefropatia, neuropatia, etc) por um tempo prolongado sem qualquer circunstância? É pacífico pensar que não haverá qualquer efeito adverso de longo prazo para esses pacientes, que provavelmente serão submetidos à terapia antiangiogênica por um longo tempo (e no caso de bevacizumabe, terão o seu VEGF sistêmico reduzido por muito tempo a níveis baixíssimos)? Expõe-se, desnecessariamente, os pacientes a um risco potencialmente muito grande e cujos desfechos simplesmente são desconhecidos!(Chakravarthy U, et al Ophthalmology. 2012 Jul;119(7):1399-411. doi: 10.1016/j.optha.2012.04.015. Epub 2012 May 11. Erratum in: Ophthalmology. 2013 Sep;120(9):1719. Ophthalmology. 2012 Aug;119(8):1508).</p>	
26/11/2015	Profissional de saúde	<p>1ª - Não</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Sim, Sou especialista em retina, e sinceramente, o bevacizumab é uma boa droga, mas sua manipulação aqui no Brasil é sofrível, muito, mas muito diferente de como é feito nos Estados Unidos e na Europa, portanto os riscos de contaminação e ausência da droga nas ampolas é muito provável. A logística para a manipulação dessa droga ainda está muito obscura, a Conitec deve provar melhor que isso será possível.</p> <p>5ª - Não</p> <p>6ª - Regular</p> <p>7ª - Nada mais a declarar</p>	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
27/11/2015	Empresa fabricante da tecnologia avaliada	<p>1ª - Sim, Citação na página 9, item 2.2 – Tratamento Recomendado: • Eles (os anti-VEGFs) podem ajudar a reduzir o EMD e a neovascularização do disco ou retina”. Considerações Novartis: • Há evidências científicas que comprovam que o ranibizumabe, quando usado no tratamento do EMD, também é eficaz na redução da severidade da retinopatia diabética (RD) (5-7). Isso fez com que nos Estados Unidos, o ranibizumabe fosse aprovado para o tratamento da retinopatia diabética, em pacientes que também sejam portadores de EMD – o que consta na bula americana desde o início de 2015 (8). • Por outro lado, não é de nosso conhecimento nenhum trabalho – com qualquer grau de evidência científica razoável – que traga dados demonstrando que bevacizumabe também seja benéfico para o tratamento da doença de base (retinopatia diabética). Citação na página 9, item 2.2 – Tratamento recomendado: • Embora nenhum desses dois antiangiogênicos tenham indicação de bula para tratamento do edema macular diabético, na literatura médica, há inúmeros estudos mostrando a eficácia tanto do bevacizumabe quanto do ranibizumabe para tratamento dessa doença [16]. O bevacizumabe é da mesma classe terapêutica e tem, comprovadamente, eficácia semelhante ao ranibizumabe no tratamento da DMRI, apesar de também não possuir registro no Brasil para tal e não estar comercialmente disponível como uma injeção intravítrea. No entanto, após a devida análise das evidências disponíveis, o Ministério da Saúde emitiu recomendação favorável a esse uso [16].” Considerações Novartis: • A informação acima não está correta, posto que o ranibizumabe tem indicação aprovada para edema macular diabético, suportada por inúmeras e robustas evidências científicas que comprovam sua eficácia e segurança nesta indicação, ao contrário do bevacizumabe (9). • Em dezembro de 2014, foi publicado um importante documento que reuniu oftalmologistas especialistas em Retina de toda América Latina (10). O trabalho, intitulado “Definição dos padrões de boas práticas para o diagnóstico e tratamento da retinopatia diabética e do edema macular diabético na América Latina” traz um consenso de diretrizes e recomendações a respeito do tratamento do edema macular diabético (EMD), à luz da evidência científica disponível até o final do ano passado. Sobre bevacizumabe, o painel de especialistas afirma que: “A evidência do bevacizumabe intravítreo para o tratamento do EMD provém de estudos clínicos pequenos e estudos de casos retrospectivos. Isso traz consigo limitações de significância que precisam ser levadas em consideração durante a interpretação dos dados”. Em contrapartida, ao mencionar ranibizumabe os autores declaram que: “A eficácia e a segurança do ranibizumabe para o tratamento do EMD foram avaliadas em diversos estudos clínicos randomizados e controlados de fase II e de fase III. Em todos os estudos, o ranibizumabe foi superior ao grupo controle (laser, tratamento simulado [sham] ou esteroides) quanto à melhora dos desfechos visuais e anatômicos. Também é importante observar que o ranibizumabe foi eficaz na melhora da visão independentemente do controle glicêmico e dos níveis da hemoglobina A1c”. • Na citação indicada acima, a CONITEC afirma que “No entanto, após a devida análise das evidências disponíveis, o Ministério da Saúde emitiu recomendação favorável a esse uso [16]”. Ao analisar a referência 16 citada pela CONITEC (Resposta rápida 300/2014 da UFMG), não fica clara a correlação com a existência de uma recomendação favorável a esse uso em larga escala. • Esta referência trata de uma resposta pontual para o Juizado Especial da Comarca de Monte Santo de Minas Gerais sobre o uso de antiangiogênicos no tratamento do edema macular diabético. O documento não descreve se houve alguma revisão sistemática ou qual metodologia foi utilizada para a avaliação das evidências sobre os antiangiogênicos nesse uso, além de não deixar claro qual foi a</p>	<p><a href="#">Clique aqui</a></p>

recomendação final para o pleito (11). • Vale destacar que algumas conclusões deste documento sobre o uso de antiangiogênicos foram desfavoráveis ao uso de bevacizumabe na indicação ocular proposta: “Não há comprovação de que o medicamento Avastin® diminua o risco de cegueira.” (11) • Apesar de a CONITEC afirmar que o Ministério da Saúde emitiu recomendação favorável a esse uso, a ANVISA em sua página eletrônica, após revisão de literatura a respeito do assunto, ressaltou que: “...Os dados de segurança dessa aplicação terapêutica ainda são insuficientes e novos estudos de segurança devem ser realizados para estabelecer seu perfil de segurança. Um Programa de Farmacovigilância específico para este produto poderia ser implementado visando avaliar a segurança de seu uso em nosso meio, tanto no que tange à segurança do medicamento em si, como também do processo de manipulação e fracionamento que potencialmente implica em riscos graves de erro de dose e/ou de contaminação do produto”.(12) • Este posicionamento da ANVISA é tão cauteloso quanto o posicionamento do NICE (National Institute for Health and Care Excellence), que afirma: “O Comitê reconhece que uma comparação formal entre os dois fármacos precisaria evidenciar, não só os aspectos de efetividade clínica e de segurança, mas também os custos associados com o preparo e administração de bevacizumabe, incluindo a dosagem e número de injeções necessárias. O Comitê concorda que tais evidências, em particular da relação risco-benefício associado ao bevacizumabe, não estão disponíveis até o momento”.(13) Citação na página 9, item 2.2 – Tratamento recomendado: • Segundo diretrizes, recomenda-se a aplicação mensal do medicamento antiangiogênico durante três meses. Então, o paciente é avaliado para verificar a eficácia do tratamento. Caso não se comprove melhora, deve-se suspender a utilização. Caso seja observada eficácia, aplica-se o medicamento por mais três meses. Sucessivamente, esse ciclo pode ser considerado até que se complete (12) aplicações em cada olho [17]”. Considerações Novartis: • Vale esclarecer que a referência [17] supracitada pela CONITEC refere-se ao relatório de recomendação do NICE (National Institute for Health and Care Excellence) especificamente para o ranibizumabe no tratamento edema macular diabético (EMD), e não para os antiangiogênicos em geral. Até o momento, o ranibizumabe é o único agente antiangiogênico estudado por até cinco anos no tratamento do EMD.(14),(15),(20) • Sobre a suspensão do tratamento farmacológico, é importante mencionar que o consenso latino-americano<sup>10</sup> não indica um prazo ou número máximo de injeções intravítreas para o tratamento do EMD. Há evidências de que a parada de tratamento medicamentoso nesses pacientes acarrete numa evolução da doença, com piora da acuidade visual, numa parcela de pacientes tratados. De maneira similar, outras publicações, que também trazem a recomendação de painéis de especialistas para o tratamento dessa doença, não trazem qualquer consideração a respeito de um prazo ou número máximo de injeções de antiangiogênicos.(16),(17) • Há diversos estudos na literatura sobre o esquema de tratamento com ranibizumabe em pacientes com EMD. Por exemplo, Elman e colaboradores estudaram pacientes com EMD por um período de cinco anos, e submetidos a dois regimes distintos de tratamento. Em ambos, havia o uso de injeções intravítreas de 0,5 mg de ranibizumabe em um regime flexível de tratamento – o que diferenciava os grupos era o regime de fotocoagulação a laser escolhido, que poderia ser imediato (de três a dez dias após a injeção de ranibizumabe) ou tardio (vinte e quatro semanas após a aplicação de anti-VEGF). Cinco anos após o início do estudo, pacientes pertencentes ao primeiro grupo tiveram, na média, um ganho de 9,8 letras de visão versus +7,2 letras para os participantes do segundo grupo.(15) A média total de injeções

foi de 8 injeções por paciente no primeiro ano, 2 no segundo, 1 no terceiro e zero (0) no quarto e quinto anos, para os pacientes tratados com ranibizumabe mais laser imediato; versus 9, 3, 2, 1 e 0, respectivamente para os pacientes tratados com ranibizumabe mais laser tardio. É importante apontar que pacientes participantes do segundo grupo não eram obrigados a receber a terapia a laser, em adição ao ranibizumabe. Considerando os 111 pacientes desse grupo que concluíram o estudo, 62 (56%) não necessitaram da terapia laser complementar até o final do estudo. Adicionalmente, verificou-se que a partir do terceiro ano do estudo, os pacientes de ambos os grupos precisaram de poucos retratamentos (ou mesmo nenhum).(15)

•Atualmente, já é bem documentado na literatura científica que pacientes com EMD ou RD têm um risco ainda maior de complicações do que pacientes com diabetes, mas sem EMD/RD.(18),(19) Novamente, enfatizamos que ranibizumabe é o único anti-VEGF que dispõe de dados de eficácia e segurança de longo prazo,(14),(15),(20) o que é de suma importância em pacientes diabéticos e portadores de múltiplas comorbidades.Citação na página 10, “Contraindicações de Bevacizumabe”:

•Devido à ausência de informação na bula para esse uso, por analogia, considera-se o medicamento contra indicado para pacientes com inflamação intraocular ativa, infecções oculares ou perioculares ativas ou suspeitas e indivíduos com hipersensibilidade ao princípio ativo (bevacizumabe) ou a qualquer componente da fórmula”.Considerações Novartis:

•A bula mais recente de bevacizumabe (aprovada em 28/08/2015 e disponível para acesso público no bulário eletrônico da Anvisa) traz uma série de informações a respeito do uso intravítreo não aprovado dessa medicação.(21)

•Em “Advertências e Precauções”: Infecções oculares graves após uso intravítreo não aprovado (vide item “Reações adversas”): Casos individuais e agrupamentos de eventos adversos oculares graves foram relatados após uso intravítreo não aprovado de Avastin®, incluindo endoftalmite infecciosa e outras condições inflamatórias oculares, algumas levando à cegueira. (21)&#8195;

•Em “Reações adversas observadas no acompanhamento pós-comercialização”: Distúrbios oculares (relatos provenientes de uso intravítreo não aprovado): Endoftalmite estéril e infecciosa (alguns casos levando à cegueira permanente, frequência desconhecida), inflamações intraoculares (alguns casos levando à cegueira permanente), tais como endoftalmite estéril, uveíte e vitreíte, descolamento de retina (frequência desconhecida), ruptura do epitélio pigmentado da retina (frequência desconhecida), aumento da pressão intraocular (frequência desconhecida), hemorragia intraocular, tais como hemorragia vítrea ou retiniana (frequência desconhecida), hemorragia conjuntival (frequência desconhecida).(21)

A análise combinada de dados observacionais do uso intraocular, não aprovado, de Avastin® comparado ao uso de terapias aprovadas em pacientes com degeneração macular exsudativa relacionada à idade demonstrou aumento do risco de inflamação intraocular para Avastin® (Razão de risco ajustada: 1,82; 99% IC: 1,20; 2,76) (Incidência 0,46 evento/100 pacientes/ano, comparado com 0,26 evento/100 pacientes/ano) assim como aumento do risco para cirurgia da catarata (Razão de risco ajustada: 1,11; 99% IC: 1,01; 1,23) (incidência 6,33 eventos/ 100 pacientes/ano, comparado com 5,64 eventos/100 pacientes/ano).(21)

Vários métodos não validados de administração, armazenamento e manuseio de Avastin® levaram a eventos adversos oculares graves em pacientes, incluindo endoftalmite infecciosa e outras condições inflamatórias oculares, algumas levando à cegueira.(21)

•Em “Reações adversas observadas no acompanhamento pós-comercialização”: Eventos sistêmicos (relatados com o uso intravítreo não aprovado): A análise combinada de dados observacionais do uso intraocular, não

aprovado, de Avastin® comparado ao uso de terapias aprovadas em pacientes com degeneração macular exsudativa relacionada à idade demonstrou aumento do risco de derrame hemorrágico para Avastin® (Razão de risco ajustada: 1,57; 99% IC: 1,04; 2,37) (Incidência 0,41 evento/100 pacientes/ano, comparado com 0,26 evento/100 pacientes/ano), assim como aumento do risco mortalidade global (Razão de risco ajustada: 1,11; 99% IC: 1,01; 1,23) (incidência 6,03 eventos/ 100 pacientes/ano, comparado com 5,51 eventos/100 pacientes/ano).(21)Um segundo estudo observacional detectou resultados semelhantes para todos os casos de mortalidade. Em um estudo clínico controlado, randomizado, comparando o uso, não aprovado, de Avastin® em pacientes com degeneração macular exsudativa com tratamentos aprovados foi reportado aumento do risco de eventos adversos sistêmicos sérios com Avastin®, maioria dos quais resultou em hospitalização (razão de risco ajustada 1,29; 95% IC: 1,01;1,66) (Incidência 24,1%, comparador 19,0%).(21)Citação na página 10, item 3.1 – Bevacizumabe: •Contraindicações: Devido à ausência de informação na bula para esse uso, por analogia, considera-se o medicamento contra indicado para pacientes com inflamação intraocular ativa, infecções oculares ou perioculares ativas ou suspeitas e indivíduos com hipersensibilidade ao princípio ativo (bevacizumabe) ou a qualquer componente da fórmula [22]”.•Precauções: Devido à ausência de informação para este uso, por analogia, considera-se importante as mesmas precauções abordadas para o medicamento ranibizumabe (...).•Eventos adversos: A maioria dos eventos adversos está relacionada à técnica de injeção intravítrea e não propriamente com o fármaco [23]. (...)”•Não existem estudos adequados e bem controlados do uso do bevacizumabe em mulheres grávidas e crianças”Considerações Novartis: •Conforme já ressaltado em outras ocasiões, existem diferenças importantes entre ranibizumabe e bevacizumabe, sob o ponto de vista molecular e farmacológico, que podem ter impacto nos seus efeitos oculares e sistêmicos. Portanto, é inadequado considerar por analogia as mesmas contraindicações, precauções e eventos adversos, pois se tratam de medicamentos distintos. A seguir, destacamos as principais diferenças entre estas duas moléculas: (TABELA NO ARQUIVO ANEXO AO FINAL DESTAS CONTRIBUIÇÕES DESTE FORMULÁRIO).•Conforme já mencionado anteriormente, lembramos que a ANVISA em sua página eletrônica, após revisão de literatura a respeito do assunto, ressaltou que: “...Os dados de segurança dessa aplicação terapêutica ainda são insuficientes e novos estudos de segurança devem ser realizados para estabelecer seu perfil de segurança. Um Programa de Farmacovigilância específico para este produto poderia ser implementado visando avaliar a segurança de seu uso em nosso meio, tanto no que tange à segurança do medicamento em si, como também do processo de manipulação e fracionamento que potencialmente implica em riscos graves de erro de dose e/ou de contaminação do produto”.(12)•Assim como a ANVISA, o NICE (National Institute for Health and Care Excellence) também alertou sobre a necessidade de maior cautela sobre o uso off-label de bevacizumabe: “O Comitê reconhece que uma comparação formal entre os dois fármacos precisaria evidenciar, não só os aspectos de efetividade clínica e de segurança, mas também os custos associados com o preparo e administração de bevacizumabe, incluindo a dosagem e número de injeções necessárias. O Comitê concorda que tais evidências, em particular da relação risco-benefício associado ao bevacizumabe, não está disponível até o momento”. ((13))Citação na página 17, “Evidência Clínica”:•As evidências apresentadas estão embasadas nos dados de três ECR, que totalizam 808 pacientes estudados (823 olhos). Os estudos foram

realizados em um centro no Brasil, um na Turquia e em 89 centros nos Estados Unidos da América". Considerações Novartis: • Dos três estudos selecionados na revisão sistemática da CONITEC, dois não apresentam a dosagem de bevacizumabe ou ranibizumabe propostas no relatório de recomendação (1,25 mg e 0,5 mg, respectivamente). (24), (25) • No estudo de Nepomuceno e colaboradores, foi usada uma dose de 1,5 mg de bevacizumabe (20% superior à dose proposta pela CONITEC) para as injeções intravítreas. (24) Já no estudo de Wells e colaboradores, utilizou-se uma dose de 0,3 mg de ranibizumabe, que corresponde à apenas a 60% da dose aprovada para ranibizumabe no tratamento de EMD no Brasil, 0,5 mg. (9), (25) • O estudo de Ekinici e colaboradores recrutou um total de cem pacientes, mas quinze foram excluídos após a randomização. (26) O próprio relatório da CONITEC, nas páginas 29 e 30, faz ressalvas a esse estudo, apontando um "alto risco de vieses de atrito e relato" e "risco incerto para vieses de performance e detecção". Adicionamos a essas preocupações (e outras mencionadas pela CONITEC, como a falta de clareza sobre o caráter cego do estudo), o fato dos autores não mencionarem a quais grupos pertencem os quinze pacientes afastados do estudo por problemas de segurança. • Dessa forma, é questionável afirmar que existem evidências suficientes para corroborar uma possível "equivalência de eficácia" entre ranibizumabe e bevacizumabe, especialmente considerando-se estudos com dose e posologia de ranibizumabe não utilizadas no Brasil e tampouco, na prática clínica. Citação na página 18, "Eficácia": • De acordo com o estudo do DRCCR.net (2015), ranibizumabe reduz significativamente a espessura do subcampo central em relação ao bevacizumabe. Contudo, devido à interação dessa variável com a acuidade visual, os autores não consideraram ser essa diferença clinicamente relevante. Considerações Novartis: • De fato, o estudo DRCCR.net citado pela CONITEC aponta uma redução significativa de espessura de subcampo central da retina em relação ao bevacizumabe: após um ano de estudo, pacientes tratados com ranibizumabe apresentaram uma redução média de 147 &#61617;134 &#61549;m, versus 101 &#61617;(12)1 &#61549;m em pacientes tratados com bevacizumabe ( $p < 0,001$ ). (25) Adicionalmente, a espessura foi menor do que 250 &#61549;m em 58% dos pacientes tratados com ranibizumabe versus 36% dos pacientes tratados com bevacizumabe. (25) • Entretanto, não identificamos nenhuma menção no estudo referente à irrelevância clínica dessa diferença. Tal afirmação seria questionável, pois o estudo de Nepomuceno e colaboradores utilizaram esse parâmetro como único critério de retratamento (pacientes com uma espessura de subcampo central da retina  $> 275$  &#61549;m eram retratados). (24) O estudo de Ekinici e colaboradores menciona esse mesmo valor como um dos critérios de retratamento. (26) Os estudos pivotais de ranibizumabe, RESTORE e RESOLVE, também levaram em conta critérios de espessura de subcampo central da retina para determinar o retratamento de pacientes. (27), (28) No "Quadro 7. Principais estudos incluídos na revisão da literatura", página 23, no sub item "Limitações" do artigo de Nepomuceno et. al., 2013: • O fato de não ter sido encontrada uma diferença significativa entre os grupos de tratamento com respeito à acuidade visual não indica necessariamente que ambos os tratamentos anti-VEGF tem efeito equivalente em BCVA, visto que o cálculo do tamanho da amostra deste estudo foi baseada na diferença entre os grupos com respeito à espessura subcampo central (CSFT), tornando as conclusões sobre BCVA limitadas. -O estudo permite o tratamento anti-VEGF bilateral. Isso pode causar um possível efeito "crossover" do tratamento com bevacizumabe no olho contralateral dos 15 pacientes tratados bilateralmente, podendo influenciar

positivamente na redução CSFT dos olhos tratados com ranibizumabe e vice-versa. -A administração de anti-VEGF em ambos os olhos pode aumentar o risco de complicações sistêmicas; nesse estudo um paciente apresentou aumento transitório nos níveis de creatinina durante o estudo. -Tamanho de amostral pequeno.”Considerações da Novartis:•Além das limitações apresentadas pela CONITEC, é importante ressaltar que a dose de bevacizumabe utilizada no estudo é 20% superior à dose proposta pela CONITEC para as injeções intravítreas (1,5 mg de bevacizumabe).(24)•Diante de todas essas limitações, é possível concluir que se trata de um artigo com baixo grau de evidência e alto grau de incerteza sobre os resultados apresentados, sendo, portanto, uma evidência fraca que precisa ser considerada com maior cautela ou até mesmo desconsiderá-la desta revisão.No “Quadro 7. Principais estudos incluídos na revisão da literatura”, página 25, no sub item “Limitações” do artigo de Ekinci et. al., 2014:•15 pacientes foram excluídos após a randomização. Pacientes com infecção ocular aguda (n= 3), derrame e infarto agudo do miocárdio (n=2), hipertensão descontrolada (n= 4), gravidez (n=1), falha renal (n=4) e catarata em formação (n=4) (viés de atrito – não informa se as exclusões comprometeram a comparabilidade entre os grupos.) - O estudo não relata informação sobre cegamento de participantes e de avaliadores de desfecho.”Considerações da Novartis:•As estas limitações, acrescentamos ainda a falta de clareza sobre o caráter cego do estudo e o fato dos autores não mencionarem a que grupos pertencem os quinze pacientes afastados do estudo por problemas de segurança.No “Quadro 7. Principais estudos incluídos na revisão da literatura”, página 29, no sub item “Limitações” do artigo DRCCR.net 2015:•As diferenças para eventos cardiovasculares foram obtidas por análise post hoc. Os autores afirmam que as características na linha de base são semelhantes, mas não apresentam as estatísticas.”Considerações da Novartis:•Além das limitações citadas pela CONITEC, o estudo possui ainda outros pontos críticos, especialmente para o mercado brasileiro. A saber:1)Como mencionado anteriormente, nossa principal crítica ao DRCCR.net 2015 (também conhecido como Protocolo T), seja na comparação versus bevacizumabe ou mesmo aflibercepte, é em relação à dose utilizada de Lucentis (0,3 mg). Lembramos que essa dose nunca foi estudada anteriormente e não é aprovada em bula em nenhum país do mundo, exceto nos EUA, onde esta dose é indicada no tratamento de pacientes com EMD, mas em um regime de tratamento mensal.8 Nesse país, os estudos que levaram a aprovação de ranibizumabe para tratamento de EMD fizeram uma comparação entre as doses de 0,3 mg e 0,5 mg – porém, o tratamento era feito obrigatoriamente com injeções mensais.(29) No Brasil, a dose de ranibizumabe (Lucentis®) aprovada é de 0,5 mg e o esquema de tratamento indicado é o PRN, que consiste em um esquema posológico definido conforme necessidade do paciente, sendo este o esquema recomendado na bula do medicamento e que representa a principal abordagem terapêutica na prática clínica.92)Além disso, no estudo DRCCR.net 2015, não houve fracionamento ou compartilhamento de bevacizumabe como na prática clínica.(25) Uma única farmácia central forneceu bevacizumabe, disponibilizado em ampolas de vidro individuais. Além disso, os lotes de bevacizumabe eram testados quanto a sua esterilidade, pureza e potência, prática que não é adotada fora de um protocolo de pesquisa que é realizado com um propósito e espectro limitado ao desenho proposto, não sendo adequada a sua extrapolação para o uso em larga escala sem que seja seguido o devido processo regulatório de análise e aprovação. Neste contexto, é pertinente destacar que o fracionamento em si traz uma série de outras preocupações: Esterilidade do medicamento: A esterilidade e a estabilidade são

dois aspectos de suma importância quando se trata de medicamentos para a administração intravítrea. Testes essenciais de controle de qualidade (ex.: teor, produtos de degradação e esterilidade) deverão impreterivelmente ser executados a fim de garantir que o perfil de segurança e eficácia do produto manteve-se inalterado após o fracionamento. De acordo com a bula aprovada de bevacizumabe, após a reconstituição o bevacizumabe se mantém estável apenas por 24 horas. Erros de manipulação: A prática de manipular medicamentos introduz o potencial de erro devido a procedimentos inapropriados ou inadequados de manipulação. A manipulação de frascos destinados ao uso único intravenoso aumenta o risco de contaminação microbiana ou química.(21) Um erro de preparação pode colocar em risco a segurança de vários pacientes, uma vez que a partir de um único recipiente são fracionadas múltiplas doses que serão administradas em vários pacientes. Presença de partículas: Elevação da pressão intraocular com bevacizumabe intravítreo pode ser associada à presença de partículas de alto peso molecular, que podem obstruir as vias de escoamento.(21),(30) Material particulado pode se formar como resultado de agregação de monômeros de IgG de bevacizumabe para formar dímeros e trímeros. Existe uma tendência para aumento dessas partículas de alto peso molecular com redução na concentração de IgG funcional em solução. Uniformidade de doses: Kahook e colaboradores, em 2010, analisaram três farmácias de manipulação nos Estados Unidos e constataram diferenças significativas na quantidade de bevacizumabe entre as diferentes frações (seringas) além de um aumento de material particulado em até 10x comparado à ampola original.(31) Já há relatos na literatura de vários problemas causados por erros na manipulação do bevacizumabe, desde presença de material particulado e irritante à mucosa ocular, agregados de moléculas (IgG) que permitem erros de dose no momento da administração, até a contaminação da droga levando a infecções oftalmológicas sérias e/ou perda total da visão.(32),(33)•Entre os três estudos considerados pela CONITEC em sua revisão, este é o estudo com maior número de pacientes. No entanto, apresenta sérias limitações para sua aplicação no contexto da prática clínica brasileira no tratamento do EMD, conforme descrito acima. E, portanto, a exemplo dos anteriores não deveria ser considerada nesta revisão.Referências:(5)Ep MS, Domalpally A, Hopkins JJ, et al. Long-term effects of ranibizumab on diabetic retinopathy severity and progression. Arch Ophthalmol 20(12);130:1145–52.(6)Ep MS, Domalpally A, Sun JK, Ehrlich JS. Long-term effects of therapy with ranibizumab on diabetic retinopathy severity and baseline risk factors for worsening retinopathy. Ophthalmology 2015;(12)2:367–74.(7)Brown DM, Nguyen QD, Marcus DM, et al. Long-term Outcomes of Ranibizumab Therapy for Diabetic Macular Edema: The 36-Month Results from Two Phase III Trials. Ophthalmology. 2013 Oct;(12)0(10):2013-22. doi: 10.1016/j.ophtha.2013.02.034. Epub 2013 May 22.(8)Lucentis® Prescribing Information. Disponível em [http://www.gene.com/download/pdf/lucentis\\_prescribing.pdf](http://www.gene.com/download/pdf/lucentis_prescribing.pdf). Acessado em 18/11/2015.(9)Bula do Lucentis® (ranibizumabe), aprovada pela Anvisa em 08/06/2015.(10)Schlottmann P, Acosta C, Alezzandrini AA, et al. Defining Best Practice Standards for the Diagnosis and Management of Diabetic Retinopathy and Diabetic Macular Edema in Latin America. Vision Pan-America, The Pan-American Journal of Ophthalmology 13.3-Sup (2014): 3-66.(11)ANATS/UFMG. RESPOSTA RÁPIDA 300/2014 Antiangiogênicos e fotocoagulação a laser para tratamento de retinopatia diabética. 2014.(12)ANVISA. Informações sobre o uso intraocular do bevacizumabe para o tratamento de Doenças Oculares Neo-vasculares. Disponível em:

<http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/Anvisa+Portal/Anvisa/Inicio/Medicamentos/Assunto+de+Interesse/Informes/20110406> Acessado em 24/11/2015(13)

NICE. Ranibizumab for treating diabetic macular oedema (rapid review of technology appraisal guidance 237) [Internet]. [cited 2015 Sep 18]. Available from: [http://www.nice.org.uk/guidance/ta274/resources/guidance-ranibizumab-for-treating-diabetic-macular-oedema-rapid-review-of-technology-appraisal-guidance-237-pdf\(14\)](http://www.nice.org.uk/guidance/ta274/resources/guidance-ranibizumab-for-treating-diabetic-macular-oedema-rapid-review-of-technology-appraisal-guidance-237-pdf(14))

Boyer DS, Nguyen QD, Brown DM, et al. Outcomes with As-Needed Ranibizumab after Initial Monthly Therapy: Long-Term Outcomes of the Phase III RIDE and RISE Trials. *Ophthalmology*. 2015 Oct 6. pii: S0161-6420(15)00783-6. doi: 10.1016/j.ophtha.2015.08.006. [Epub ahead of print](15)

Elman MJ, Ayala A, Bressler NM, et al. Intravitreal Ranibizumab for diabetic macular edema with prompt versus deferred laser treatment: 5-year randomized trial results. *Ophthalmology*. 2015 Feb;(12)2(2):375-81. doi: 10.1016/j.ophtha.2014.08.047. Epub 2014 Oct 28.(16)

Bandello F, Cunha-Vaz J, Chong NV, et al. New approaches for the treatment of diabetic macular oedema: recommendations by an expert panel. *Eye (Lond)*. 20(12) Apr;26(4):485-93. doi: 10.1038/eye.2011.337. Epub 20(12) Jan 13.(17)

Mitchell P, Wong TY, Diabetic Macular Edema Treatment Guideline Working Group. Management paradigms for diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol*. 2014 Mar;157(3):505-13.e1-8. doi: 10.1016/j.ajo.2013.11.0(12). Epub 2013 Nov 19.(18)

Wong TY, Klein R, Sharrett AR, et al. Cerebral white matter lesions, retinopathy, and incident clinical stroke. *JAMA*. 2002 Jul 3;288(1):67-74.(19)

Nguyen-Khoa BA, Goehringer EL, Werther W, et al. Hospitalized cardiovascular events in patients with diabetic macular edema. *BMC Ophthalmol*. 20(12) May 30;(12):11. doi: 10.1186/1471-2415-(12)-11.(20)

Schmidt-Erfurth U, Lang GE, Holz FG, et al. Three-year outcomes of individualized ranibizumab treatment in patients with diabetic macular edema: the RESTORE extension study. *Ophthalmology*. 2014 May;(12)1(5):1045-53. doi: 10.1016/j.ophtha.2013.11.041. Epub 2014 Feb 1.(21)

Bula de Avastin® (bevacizumabe), aprovada pela Anvisa em 28/08/2015.(22)

Avastin® Prescribing Information. Genentech® Inc 3/2013. Acessado em 24/11/2015. Disponível em: [http://www.gene.com/download/pdf/avastin\\_prescribing.pdf\(23\)](http://www.gene.com/download/pdf/avastin_prescribing.pdf(23))

EMA - European Medicines Evaluation Agency. Scientific Discussion (2007). Acessado 11/4/2014: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_Scientific\\_Discussion/human/000715/WC500043550.pdf\(24\)](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Scientific_Discussion/human/000715/WC500043550.pdf(24))

Tepomuceno AB, Takaki E, Paes de Almeida FP, et al. A prospective randomized trial of intravitreal bevacizumab versus ranibizumab for the management of diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol*. 2013 Sep;156(3):502–10.e2.(25)

Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, et al. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema. *N Engl J Med*. 2015 Mar 26;372(13):1193–203.(26)

Kinci M, Ceylan E, Çakır S, Ö, et al. Treatment of macular edema in diabetic retinopathy: comparison of the efficacy of intravitreal bevacizumab and ranibizumab injections. *Expert Rev Ophthalmol*. 2014 Apr;9(2):139–43.(27)

Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, et al. The RESTORE study: Ranibizumab Monotherapy or Combined with Laser versus Laser Monotherapy for Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology* 2011;118:615–625(28)

Massin P, Bandello F, Garweg JG, et al. Safety and Efficacy of Ranibizumab in Diabetic Macular Edema (RESOLVE Study). *Diabetes Care* 33:2399–2405, 2010(29)

Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM, et al. Ranibizumab for Diabetic Macular Edema – Results from 2 Phase III Randomized Trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology* 20(12);119:789–801 (30)

Martin DF,

Maguire MG, Ying GS, et al. Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med.* 2011 May 19;364(20):1897-908.(31) Mahook MY, Liu L, Ruzycski P, et al. High-molecular-weight aggregates in repackaged bevacizumab. *Retina* 2010; 30(6): 887-892.(32) Artunay O, Yuzbasioglu E, Rasier R et al. Incidence and management of acute endophthalmitis after intravitreal bevacizumab (Avastin) injection. *Eye* 2009; 23((12)):2187-2193.(33) Goldberg RA, Flynn HW Jr, Isom RF, et al. An outbreak of streptococcus endophthalmitis after intravitreal injection of bevacizumab. *Am J Ophthalmol* 20(12); 153(2):204-208 e201

2ª - Sim, Citação na página 34, item 5 – Considerações finais: • Os antiangiogênicos bevacizumabe e ranibizumabe apresentaram-se como agentes de eficácia semelhante no tratamento do edema macular diabético. O risco de viés dos estudos foi considerado baixo na maioria dos domínios de avaliação pelo instrumento de avaliação de qualidade de estudos da Colaboração Cochrane”. Considerações Novartis: • De acordo com o relatório de recomendação apresentado, entende-se que a CONITEC realizou uma busca sistemática da literatura, para responder a seguinte pergunta de pesquisa: “O bevacizumabe é eficaz e seguro para o tratamento de pacientes com edema macular diabético quando comparado ao ranibizumabe?”. E desta busca, três artigos foram encontrados.(24)-(26) • O primeiro estudo (Nepomuceno et. al., 2013), apresentou limitações importantes, como a própria CONITEC apontou em seu relatório (Quadro 7 do relatório): “-O fato de não ter sido encontrada uma diferença significativa entre os grupos de tratamento com respeito à acuidade visual não indica necessariamente que ambos os tratamentos anti-VEGF tem efeito equivalente em BCVA, visto que o cálculo do tamanho da amostra deste estudo foi baseada na diferença entre os grupos com respeito à espessura subcampo central (CSFT), tornando as conclusões sobre BCVA limitadas. -O estudo permite o tratamento anti-VEGF bilateral. Isso pode causar um possível efeito “crossover” do tratamento com bevacizumabe no olho contralateral dos 15 pacientes tratados bilateralmente, podendo influenciar positivamente na redução CSFT dos olhos tratados com ranibizumabe e vice-versa. -A administração de anti-VEGF em ambos os olhos pode aumentar o risco de complicações sistêmicas; nesse estudo um paciente apresentou aumento transitório nos níveis de creatinina durante o estudo. -Tamanho de amostral pequeno”. E ainda acrescentamos que a dose de bevacizumabe utilizada no estudo é 20% superior à dose proposta pela CONITEC.(24) • No segundo estudo, de Ekinici e colaboradores (2014), limitações relevantes foram encontradas pela CONITEC, como: “- 15 pacientes foram excluídos após a randomização. Pacientes com infecção ocular aguda (n= 3), derrame e infarto agudo do miocárdio (n=2), hipertensão descontrolada (n= 4), gravidez (n=1), falha renal (n=4) e catarata em formação (n=4) (viés de atrito – não informa se as exclusões comprometeram a comparabilidade entre os grupos). - O estudo não relata informação sobre cegamento de participantes e de avaliadores de desfecho”. E também adicionamos a falta de clareza sobre o caráter cego do estudo e o fato dos autores não mencionarem a que grupos pertencem os quinze pacientes afastados do estudo por problemas de segurança.(26) • O terceiro estudo (DRCR.net, 2015) tem como principais limitações levantadas pela CONITEC: “As diferenças para eventos cardiovasculares foram obtidas por análise post hoc. Os autores afirmam que as características na linha de base são semelhantes, mas não apresentam as estatísticas”. Adicionalmente, ressaltamos que o estudo utiliza dose incorreta de ranibizumabe, inferior à dose aprovada em bula, além do fato de que não houve

fracionamento ou compartilhamento de bevacizumabe como na prática clínica, pois uma única farmácia central forneceu bevacizumabe, disponibilizado em ampolas de vidro individuais, e os lotes foram testados quanto a sua esterilidade, pureza e potência, uma prática que não é adotada fora de um protocolo de pesquisa, com um propósito e espectro limitado ao desenho proposto. Neste contexto, é pertinente destacar que o fracionamento em si traz uma série de outras preocupações, quanto à esterilidade do medicamento, erros de manipulação, presença de partículas e não uniformidade de doses. Sendo assim, com base na revisão sistemática apresentada no relatório, não se pode concluir que as duas moléculas têm eficácia semelhante no tratamento do EMD, como citado no relatório da CONITEC. Contrariamente, se conclui que são estudos com limitações importantíssimas e alto grau de incerteza sobre os resultados apresentados, sendo, portanto, evidências que não respondem adequadamente à pergunta de pesquisa levantada pela CONITEC. Referências: (24) Nepomuceno AB, Takaki E, Paes de Almeida FP, et al. A prospective randomized trial of intravitreal bevacizumab versus ranibizumab for the management of diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol.* 2013 Sep;156(3):502–10.e2. (25) Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, et al. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema. *N Engl J Med.* 2015 Mar 26;372(13):1193–203. (26) Kinci M, Ceylan E, Çakır S, Ö, et al. Treatment of macular edema in diabetic retinopathy: comparison of the efficacy of intravitreal bevacizumab and ranibizumab injections. *Expert Rev Ophthalmol.* 2014 Apr;9(2):139–43. OBS: O documento na íntegra contendo todas as contribuições da Novartis foi anexada na primeira contribuição deste formulário.

3ª - Sim, Citação na página 31, item 4.3 – Análise de Impacto Orçamentário: “A avaliação do impacto orçamentário foi realizada tanto para o ranibizumabe, como para o bevacizumabe, considerando-se o número de injeções realizadas em estudos clínicos (10 injeções anuais).” Considerações Novartis: “O ranibizumabe apresenta evidências científicas robustas a longo-prazo em edema macular diabético, que mostram uma melhora clínica com menor número médio de injeções por ano por paciente, (15), (20) ao contrário de bevacizumabe. O estudo RESTORE foi um estudo de fase III, multicêntrico, randomizado, com duplo mascaramento, controlado com laser, com 3 anos de duração, que avaliou a superioridade do ranibizumabe 0,5 mg em monoterapia ou combinado com fotocoagulação laser frente ao laser em monoterapia. Um total de 345 pacientes com deficiência visual devido ao EMD foi envolvido. De acordo com este estudo, os pacientes tratados com ranibizumabe mostraram melhora clínica com média anual de 7,4 injeções no primeiro ano, 3,9 no segundo e 2,9 no terceiro. (20) Ilman e colaboradores (2015) realizaram um estudo de fase III, multicêntrico, randomizado, com 5 anos de duração, com um total de 691 pacientes (854 olhos) incluídos [163 (24%) receberam tratamento do estudo nos dois olhos]. Nesse estudo quatro regimes de tratamento foram comparados: 1) fotocoagulação a laser imediata isolada, 2) terapia de combinação de 0,5 mg ranibizumabe mais laser imediato (em 3–10 dias da injeção de ranibizumabe), 3) terapia de combinação de 0,5 mg ranibizumabe mais laser diferido (&#8805; 24 semanas após a injeção de ranibizumabe) e 4) 4 mg TAIV mais terapia de combinação de laser imediato. (15) Neste estudo, o grupo tratado com ranibizumabe associado ao laser imediato mostrou melhora de acuidade visual, com média de 8 injeções por paciente no primeiro ano, 2 no segundo, 1 no terceiro e zero (0) no quarto e quinto anos; enquanto que o grupo tratado com ranibizumabe combinado com laser tardio, utilizou em média: 9, 3, 2, 1 e

0, respectivamente.(15)•Portanto, consideramos inadequado assumir 10 injeções anuais para ranibizumabe na análise de impacto orçamentário, o que resulta em um custo muito maior para o ranibizumabe, não refletindo assim a dosagem avaliada nos estudos e tampouco a prática clínica.Citação na página 31 e 32, item 4.3 – Análise de Impacto Orçamentário: •“No caso do bevacizumabe, foram avaliadas duas opções de fracionamento: 20 e 40 doses”.•“O fracionamento em 40 ou 20 doses foi adotado de forma a permitir a retirada de um volume de segurança.”Considerações Novartis: •“Considerando-se que seja adotado o fracionamento programado de bevacizumabe em 20 ou 40 doses, conforme relatório CONITEC, os seguintes pontos devem ser considerados: oSignificativo grau de perda de bevacizumabe associado à perda de volume na seringa e no frasco-ampola;oNão comparecimento de pacientes agendados;oFlutuação na capacidade de atendimento e/ou disponibilidade de agendamento;oEsterilidade: conforme consta na bula do bevacizumabe, a medicação não contém nenhum conservante antimicrobiano, portanto, depois de aberta, deve-se tomar cuidado para garantir a esterilidade da solução preparada. Depois de preparado para administração, o bevacizumabe deve ser utilizado imediatamente.(21)•A endoftalmite infecciosa bacteriana é um quadro grave, que pode levar à enucleação e à cegueira, que tem sido também descrita como associada ao uso intravítreo não licenciado do bevacizumabe fracionado. Artunay em 2009 e Goldberg em 2012, dentre diversos outros autores, relataram diversos casos de endoftalmite infecciosa em pacientes após a administração de bevacizumabe, mesmo após o uso de todas as técnicas de esterilização.(32),(33) Diversos relatos como esses podem ser encontrados por todo o mundo, Japão, Austrália, Canadá, Paraguai etc. Inclusive, um dos departamentos americanos que administra uma ampla rede de hospitais nos Estados Unidos (Veteran Affairs) emitiu um comunicado proibindo o uso fracionado do bevacizumabe após o relato de casos de eventos oculares sérios.(34)•A seguir, são apresentados alguns casos de eventos adversos oculares sérios, decorrentes do uso não aprovado de bevacizumabe fracionado intravítreo relatados em diversos países:oBerger e Sharma (2009) relataram uma série de agrupamentos de casos de inflamação ocular aguda associada a injeções de bevacizumabe intravítreas para DMRI exsudativa. Estes casos eram predominantemente, mas não exclusivamente, associados com um número de lote/grupo específico. Os autores concluíram que a segurança em longo prazo e eficácia do bevacizumabe intravítrea ainda precisam ser estabelecidas, recomendando que os oftalmologistas que sugerem a terapia com bevacizumabe deveriam obter um consentimento informado detalhado mencionando a falta de documentação formal da segurança e eficácia do bevacizumabe em DMRI exsudativa.(35)oSharma e colaboradores (2012), em um trabalho mais recente, também desenvolvido no Canadá, trazem achados sugerindo que pacientes tratados com bevacizumabe intravítreo correm um risco 12 vezes maior de desenvolver inflamações intraoculares severas se comparados com aqueles pacientes tratados com ranibizumabe.(36)oNa Alemanha, em setembro de 2008, oito pacientes desenvolveram quadros graves de inflamações intraoculares após terem sido injetados com bevacizumabe proveniente de uma única ampola fracionada (conforme descrito em reportagem publicada no ‘der Spiegel’, em 29 de setembro de 2008). Na ocasião, o médico responsável foi acionado na justiça por imprudência e negligência para com seus pacientes.oUm trabalho australiano, também de 2008, relata 19 casos de inflamações intraoculares agudas em um período de 12 meses após o uso de bevacizumabe. Cinco casos foram muito graves, com hipópio e vitreíte.(37)oDo Japão, um relato de 2010

traz 14 casos consecutivos de endoftalmite, após injeções intravítreas de bevacizumabe originário de uma única ampola.(38) Mais recentemente, dados americanos de eventos ocorridos em 2011 trazem o relato de 12 pacientes identificados com endoftalmite e que fizeram uso de bevacizumabe intravítreo fracionado em uma mesma farmácia de manipulação.(33) Após esses casos nos Estados Unidos, o FDA chegou a emitir um alerta a respeito do uso fracionado de Avastin® em todo o país.(39) Ainda nos Estados Unidos, nove casos de eventos adversos oculares graves foram relatados pelo Departamento de Veteran Affairs, que administra uma ampla rede hospitalar no território norte-americano. Na ocasião, foi suspenso o uso de bevacizumabe fracionado em toda a rede.(34) Em outubro desse ano, foram relatados cinco casos de infecção ocular após injeções de Avastin®, no departamento de Oftalmologia do hospital de Careggi, em Florença (Itália). Foi detectada a presença de Staphylococcus epidermidis em seringas e em amostras removidas dos olhos dos pacientes infectados – os cinco precisaram ser operados. Seguindo esse episódio, a instituição decidiu parar totalmente de utilizar Avastin® para injeções intravítreas.(40) Citação na página 34, item 5 – Considerações finais: • Estima-se que a incorporação dessas tecnologias resultará em um impacto orçamentário em 3 anos que variará de R\$ 143.002.198,00 a R\$ 12.359.563.100,00 quando se usa, respectivamente, bevacizumabe fracionado ou ranibizumabe em uso único”. Considerações Novartis: • É importante destacar novamente que a análise de impacto orçamentário para o ranibizumabe apresentado no relatório, tem um resultado superestimado, uma vez que foram consideradas 10 injeções anuais deste fármaco por ano, ao longo de três anos. Segundo a literatura científica e a prática clínica, um número inferior é necessário para a terapia de EMD no primeiro ano e este número decresce nos anos subsequentes.(15),(20) • Outro fato importante é referente ao preço de ranibizumabe considerado na análise, ou seja, PMVG. Conforme já demonstrado em outras ocasiões, a Novartis mantém seu compromisso em colaborar com este Ministério, sendo que propostas comerciais mais atrativas de ranibizumabe já foram apresentadas em outra indicação, propondo um preço muito menor que este PMVG. Referências: (15) Elman MJ, Ayala A, Bressler NM, et al. Intravitreal Ranibizumab for diabetic macular edema with prompt versus deferred laser treatment: 5-year randomized trial results. *Ophthalmology*. 2015 Feb;122(2):375-81. doi: 10.1016/j.ophtha.2014.08.047. Epub 2014 Oct 28. (20) Schmidt-Erfurth U, Lang GE, Holz FG, et al. Three-year outcomes of individualized ranibizumab treatment in patients with diabetic macular edema: the RESTORE extension study. *Ophthalmology*. 2014 May;121(5):1045-53. doi: 10.1016/j.ophtha.2013.11.041. Epub 2014 Feb 1. (21) Bula de Avastin® (bevacizumabe), aprovada pela Anvisa em 28/08/2015. (32) Artunay O, Yuzbasioglu E, Rasier R et al. Incidence and management of acute endophthalmitis after intravitreal bevacizumab (Avastin) injection. *Eye* 2009; 23(12):2187-2193. (33) Goldberg RA, Flynn HW Jr, Isom RF, et al. An outbreak of streptococcus endophthalmitis after intravitreal injection of bevacizumab. *Am J Ophthalmol* 2012; 153(2):204-208 e201. (34) Pollack A. Avastin injections are reported to cause blindness. *New York Times*, 30th August 2011. Acessado 23/7/2013 de: <http://www.nytimes.com/2011/08/31/health/31drug.html>. (35) Berger AR, Sharma S. Severe Intraocular Inflammation/Endophthalmitis Following Off-label Treatment with Intravitreal Bevacizumab. *Ophthalmology* 2009; Scientific Update; University of Toronto. Acessado: 23/7/2013; Disponível: <http://ophthalmologyrounds.ca/modules/contentManager/upload/document/alwaysOnline/ScientificUpdate>

\_en.pdf(36)Sharma, S., D. Johnson, et al. (2012). "Rate of serious adverse effects in a series of bevacizumab and ranibizumab injections." Can J Ophthalmol 47(3): 275-279.(37)Wickremasinghe SS, Michalova K, Gilhotra J, et al. Acute intraocular inflammation after intravitreal injections of bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration. Ophthalmology 2008; 115(11):1911-5.(38)Yamashiro K, Tsujikawa A., Niyamoto K, et al. Sterile endophthalmitis after intravitreal injection of bevacizumab obtained from a single batch. Retina 2010; 30(3): 485-490.(39)FDA (Food and Drug Administration, USA). FDA alerts Health Care Professionals of infection risk from repackaged Avastin intravitreal injections, 30th August 2011. Available at <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm270296.htm>. Acessado: 23/7/2013.(40)Diurnal La Repubblica. "Infettati, la contaminazione in farmacia. Addio Avastin". Disponível em <http://ricerca.repubblica.it/repubblica/archivio/repubblica/2015/10/29/infettati-la-contaminazione-in-farmacia-addio-avastinFirenze05.html> Acessado: 26/11/2015 OBS: O documento na íntegra contendo todas as contribuições da Novartis foi anexada na primeira contribuição deste formulário.

4ª - Sim, Citação na página 34, item 6 – Recomendação da CONITEC: •Pelo exposto, a CONITEC, em sua 40ª reunião ordinária, posicionou-se desfavoravelmente à incorporação no SUS do ranibizumabe para edema macular diabético, recomendando favoravelmente a incorporação do bevacizumabe para essa indicação. Considerou-se que o ranibizumabe é eficaz e seguro, porém se equipara em eficácia e segurança ao bevacizumabe, o qual representa a alternativa de tratamento mais custo-efetiva."Considerações Novartis: •Diante das conclusões da CONITEC, não parece justo para os pacientes com EMD que uma tecnologia aprovada pela ANVISA cuja eficácia e segurança são reconhecidas pela própria CONITEC, não seja incorporada apenas por motivos de custo. E, por outro lado, uma tecnologia off-label, sem comprovação robusta de eficácia e segurança, sem um programa de farmacovigilância específico, que potencialmente coloca em risco a segurança do paciente por possíveis erros de dose ou de contaminação, seja a alternativa recomendada por esta Comissão que desconsiderou na análise o possível impacto ao Sistema Público de Saúde em decorrência da exposição do paciente ao risco associado ao uso e administração de um medicamento para indicação não aprovada pelas autoridades sanitárias, conforme amplamente demonstrado na presente contribuição. •Vale reiterar que o Lucentis® (ranibizumabe) é aprovado no Brasil desde 2007 em DMRI e desde 2012 em EMD, sendo o único agente antiangiogênico estudado por até cinco anos no tratamento do EMD. Sua eficácia e segurança são amplamente comprovados com evidências de alto nível, e permite um regime de tratamento individualizado para a obtenção dos melhores resultados em acuidade visual, com número adequado de injeções, além do perfil de segurança conhecido e consistente.(15),(20)•Em relação ao preço de reembolso, a Novartis reitera o seu forte compromisso em colaborar com este Ministério a viabilizar o acesso a este medicamento padrão ouro para a população brasileira com EMD, como já ocorre em vários países do mundo. E por esta razão, mais uma vez, ressalta que está aberta à negociação de uma proposta comercial alinhada às diretrizes de políticas públicas adotadas por este Ministério e em consonância com as necessidades de atendimento da população brasileira, com total qualidade e segurança. •Diante do quanto exposto, a Novartis reconhece a iniciativa desta Comissão em promover a discussão ampla de todos os atores sociais através da presente Consulta Pública, certa de haver contribuído com informações e evidências clínicas e científicas relevantes em relação à segurança, eficácia e custo-efetividade de ranibizumabe, de forma a

fornecer subsídios para a tomada de decisão adequada, pautada por critérios consistentes e alinhados com a segurança e preservação da saúde da população. Referências:(15)Elman MJ, Ayala A, Bressler NM, et al. Intravitreal Ranibizumab for diabetic macular edema with prompt versus deferred laser treatment: 5-year randomized trial results. *Ophthalmology*. 2015 Feb;122(2):375-81. doi: 10.1016/j.ophtha.2014.08.047. Epub 2014 Oct 28.(20)Schmidt-Erfurth U, Lang GE, Holz FG, et al. Three-year outcomes of individualized ranibizumab treatment in patients with diabetic macular edema: the RESTORE extension study. *Ophthalmology*. 2014 May;121(5):1045-53. doi: 10.1016/j.ophtha.2013.11.041. Epub 2014 Feb 1.OBS: O documento na íntegra contendo todas as contribuições da Novartis foi anexada na primeira contribuição deste formulário.

5ª - Sim, Citação na página 8, item 2.2 – Tratamento recomendado: • “Há pelo menos dois antiangiogênicos disponíveis no mercado para tratamento do EMD: o ranibizumabe, nome comercial Lucentis® e o bevacizumabe, nome comercial Avastin®, sendo este último utilizado sem uma indicação aprovada em bula off-label.” Considerações Novartis: • Atualmente no Brasil, o bevacizumabe tem as seguintes indicações registradas: câncer colorretal metastático, câncer de pulmão de não pequenas células localmente avançado, metastático ou recorrente, câncer de mama metastático ou localmente recorrente, câncer de células renais metastático e/ou avançado, câncer epitelial de ovário, tuba uterina e peritoneal primário, câncer de colo do útero. Tem sido divulgado o uso off-label de bevacizumabe para degeneração macular relacionada à idade (DMRI) e edema macular diabético (EMD), indicações não aprovadas pela ANVISA. • A utilização de um medicamento para um uso e/ou indicação terapêutica não submetida à avaliação e aprovação pela ANVISA, através do devido processo de registro ou de alteração pós-registro (o chamado uso “off-label”), equivale à utilização de medicamento sem registro perante o Ministério da Saúde, o que é vedado pela legislação em vigor, já que o registro de um medicamento, segundo a definição do art. 3º, X, Lei n.º 6.360/76, é a “Inscrição, em livro próprio após o despacho concessivo do dirigente do órgão do Ministério da Saúde, sob número de ordem, dos produtos de que trata esta Lei, com a indicação do nome, fabricante, da procedência, finalidade e dos outros elementos que os caracterizem.”<sup>1</sup> O uso off-label de um medicamento coloca em risco a saúde pública e os princípios basilares da vigilância sanitária. • Assim, como a definição de “dossiê completo” e as disposições da Lei 6.360/76, determinam que o processo de registro de um medicamento deve ser instruído da documentação comprobatória da sua segurança, eficácia e qualidade para tratamento de uma ou mais doenças, conforme houver sido demonstrado nos estudos clínicos conduzidos com a população alvo acometida com aquela(s) doença(s), e como não houve processo de registro do bevacizumabe para tratamento do edema macular diabético (EMD) perante a ANVISA, não é cabível a sua incorporação ao Sistema Único de Saúde – SUS, visto que tal uso (tratamento do EMD) não foi devidamente autorizado pela ANVISA. • No que tange a farmacocinética e farmacodinâmica de bevacizumabe, toda a informação disponível em bula aprovada pela ANVISA está baseada na via de administração intravenosa. Estudos disponíveis sobre o comportamento de bevacizumabe intravítreo sugerem que existem diferenças significativas na comparação com ranibizumabe. Um trabalho pioneiro realizado em 2007, com coelhos, demonstrou que bevacizumabe podia ser encontrado no olho contralateral (não tratado) por até quatro semanas após a injeção no olho tratado.<sup>2</sup> Mais recentemente, Avery e colaboradores avaliaram a

farmacocinética de bevacizumabe, ranibizumabe e aflibercepte em pacientes com Degeneração Macular Relacionada à Idade (DMRI) e concluem de forma categórica que “existem diferenças notáveis na farmacocinética e farmacodinâmica entre os agentes anti-VEGFs”. E apontam que pacientes tratados com bevacizumabe podem chegar a ter uma concentração sistêmica da medicação 310 vezes superior do que aquela apresentada em pacientes tratados com ranibizumabe. Os mesmos autores alertam que os estudos head-to-head conduzidos entre ranibizumabe e bevacizumabe não tem poder estatístico para detectar diferenças entre eventos adversos pouco frequentes, e concluem atestando que as diferenças farmacocinéticas e farmacodinâmicas entre os anti-VEGFs fornecem uma explicação biologicamente plausível para possíveis diferenças de segurança sistêmica.<sup>3</sup> • Adicionalmente, todo medicamento registrado no Brasil, deve obrigatoriamente, apresentar os relatórios de farmacovigilância periodicamente. Este relatório tem por finalidade o gerenciamento de novos riscos no período pós-registro ou mesmo o acompanhamento de riscos conhecidos em populações já estudadas. A obrigatoriedade da apresentação desses relatórios periódicos de farmacovigilância garante que a segurança no uso deste medicamento seja monitorada.<sup>4</sup> • Consideramos, portanto, que existem pontos críticos e relevantes sobre este uso off-label de bevacizumabe que precisam ser mais bem endereçados ou resolvidos, pois podem trazer consequências sérias para o paciente. Referências: (1) Lei nº 6.360 de 23 de Setembro de 1976. (2) Bakri SJ, Snyder MR, Reid JM, et al. Pharmacokinetics of intravitreal bevacizumab (Avastin). *Ophthalmology* 2007;114(5):855-9. (3) Avery RL, Castellarin AA, Steinle NC, et al. Systemic pharmacokinetics following intravitreal injections of ranibizumab, bevacizumab or aflibercept in patients with neovascular AMD. *Br J Ophthalmol* doi:10.1136/bjophthalmol-2014-305252 (4) RDC nº 4, de 10.02.2009. OBS: O documento na íntegra contendo todas as contribuições da Novartis foi anexada na primeira contribuição deste formulário.

6ª - Ruim

7ª - • Diante da busca sistemática da literatura científica sobre bevacizumabe no tratamento do EMD apresentada no relatório de recomendação, consideramos questionável a recomendação favorável ao bevacizumabe neste uso, off-label. Os estudos encontrados apresentam limitações sérias e alto grau de incerteza sobre os resultados, sendo, portanto, evidências que não subsidiam uma adequada tomada de decisão. • Por outro lado, não parece justo para os pacientes com EMD que uma tecnologia aprovada pela ANVISA cuja eficácia e segurança são reconhecidas pela própria CONITEC, não seja incorporada apenas por motivos de custo. Vale reiterar que o Lucentis® (ranibizumabe) é aprovado no Brasil desde 2007 em DMRI e desde 2012 em EMD, sendo o único agente antiangiogênico estudado por até cinco anos no tratamento do EMD. Sua eficácia e segurança são amplamente comprovados com evidências de alto nível, e permite um regime de tratamento individualizado para a obtenção dos melhores resultados em acuidade visual, com número adequado de injeções, além do perfil de segurança conhecido e consistente.

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
27/11/2015	Empresa	<p>1ª - Não</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Sim, Prezados Senhores, PRODUTOS ROCHE QUÍMICOS E FARMACÊUTICOS S.A., sociedade com sede na Cidade de São Paulo, Estado de São Paulo, na Avenida Engenheiro Billings, 1729, Jaguaré, inscrita no CPNJ/MF sob o n.º 33.009.945/0001-23, por seus representantes legais abaixo assinados, vem, respeitosamente, por meio desta, contribuir com a Consulta Pública da CONITEC/SCTIE nº 34/2015. A Roche entende a importância da estruturação e transparência dos processos de incorporação para a saúde pública e o impacto de tal política na saúde dos pacientes brasileiros. Como detentora da tecnologia Avastin (bevacizumabe), apresentamos nossas considerações referentes à Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS - CONITEC "Antiangiogênicos (bevacizumabe e ranibizumabe) no tratamento do edema macular diabéticos" no arquivo anexo. Atenciosamente, Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.</p> <p>6ª - Boa</p> <p>7ª - N/A</p>	
29/11/2015	Profissional de saúde	<p>1ª - Sim, dados de tratamentos com anti bege para edema macular</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p> <p>6ª - Boa</p> <p>7ª - Ok</p>	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
29/11/2015	Profissional de saúde	<p>1ª - Sim, Os estudos do DRCRNet confirmam a superioridade das droga Aflibercet sobre Lucentis e Avastin. Não podemos desconsiderar quem dose usada para o Lucentis foi de 0,3 e não a dosagem que usamos no Brasil que é de 0,5. Não temos estudos de longo prazo sobre efeitos colaterais para os diabéticos, mas a probabilidade de AVC e infarte são superiores nos paciente que usaram Avastin.</p> <p>2ª - Sim, O frasco do Avastin, no Brasil, está em torno de R\$1.500,00 e não como citado em torno de 930,00.</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Sim, Não concordo na recomendação exclusiva para o Avastin, desqualificando o Lucentis. Droga considerada superior.</p> <p>5ª - Não</p> <p>6ª - Ruim</p> <p>7ª - Nós temos 3 drogas eficazes no tratamento do edema macular diabético e na redução da evolução da doença ( retinopatia diabética), como um todo, não somente o edema. Por isso gostaria, como médico oftalmologista e retinólogo, ter a possibilidade de poder usar qualquer uma das 3, já que alguns pacientes respondem melhor a uma e não a outra. Obrigado</p>	
29/11/2015	Profissional de saúde	<p>1ª - Não</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Sim, O processo de fracionamento da medicação Bevacizumabe requer cuidados e isso deve ser levado em consideração.</p> <p>6ª - Regular</p> <p>7ª - Não há dúvidas que a relação custo-benefício favorece a medicação Bevacizumabe, porém não há estudos suficientes de eficácia que tenham utilizado essa droga para o tratamento do EMD, e ainda não há aprovação da ANVISA para o uso intra-ocular desta droga no país.</p>	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
29/11/2015	Profissional de saúde	<p>1ª - Sim, Os três estudos nos quais o Relatório se baseou apresentam inconsistências metodológicas que impossibilitam o seu uso para comparação entre os 3 anti-VEGFs para o tratamento do edema macular diabético. Apesar disso, o Relatório cita, equivocadamente, na página 30, que “Após a avaliação do risco de viés dos estudos (figuras 2 e 3), verificou-se que as evidências atualmente disponíveis têm predominantemente baixo risco de vieses de seleção, atrito e relato.” O estudo de Ekinci é o mais criticável e impreciso dentre os três. O estudo tem casuística muito pequena, não há cálculo estatístico de amostra mínima para conclusões adequadas, não há descrição do mascaramento da amostra e não há avaliação de efeitos colaterais. O estudo é tão fraco que o próprio Relatório da CONITEC cita o alto risco de viés do estudo, mas mesmo assim, inexplicavelmente o inclui na análise. O estudo de Nepomuceno foi realizado na população brasileira, o que valoriza seus resultados. No entanto, vejo dois pontos muito negativos: a sua casuística é muito pequena para conclusões definitivas, e o estudo utiliza dose de bevacizumabe (1,5 mg) maior da utilizada habitualmente na prática clínica (1,25 mg) – e que é a dose sugerida para uso pelo Relatório da CONITEC. É até intuitivo que uma dose maior de medicamento deverá trazer melhores resultados, e este pode ser o caso. Como não há como provar o contrário, este estudo não deveria ter sido usado como evidência para o Relatório da CONITEC. Com relação à segurança das drogas, a casuística desse estudo é muito pequena não permite essa avaliação. O estudo de Wells, embora seja multicêntrico, tenha casuística adequada e tenha métodos bem desenhados, utilizou a dose de 0,3 mg de ranibizumabe (e não 0,5 mg, como é utilizado no Brasil). Por esse motivo, os resultados desse estudo também devem ser usados com muito cuidado, pois não fornecem evidência superioridade de uma droga sobre a outra (em termos de eficácia e segurança) no contexto brasileiro.</p> <p>2ª - Sim, Estudos de impacto econômico de drogas têm, obrigatoriamente, que considerar os efeitos colaterais dos tratamentos. Nenhum dos estudos utilizados pelo Relatório da CONITEC têm casuística suficiente para avaliar efeitos colaterais (vide comentários do item 10). Portanto, a conclusão de que um tratamento é superior a outro, com base apenas na acuidade visual e no número de injeções necessárias, é equivocada e baseada em análise superficial, por não considerar o impacto econômico dos efeitos colaterais associados com os tratamentos.</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Sim, A recomendação inicial do CONITEC foi baseada em estudos com falhas metodológicas e inadequados às comparações propostas pela CONITEC. Além dessas limitações graves, o relatório recomenda o uso do bevacizumabe para o tratamento do edema macular diabético. Como é sabido universalmente, esse uso é considerado off label, o que traz implicações legais para médicos, planos de saúde, estabelecimentos de saúde e até para o Governo. O Relatório da CONITEC não estabelece quem assumirá a culpa de uma complicação ou evento adverso grave, e nesses casos geralmente o culpado acaba sendo o médico, por ser ele o responsável pelo tratamento. No entanto, esta decisão do Ministério da Saúde tirará do médico o poder de decisão sobre qual medicação usar, obrigando-o a usar a droga menos segura por trocar segurança por custo do medicamento. Outra falha grave do Relatório da CONITEC é a ausência de determinação da forma de fracionamento do bevacizumabe. Existem inúmeras evidências científicas de que o bevacizumabe perde</p>	

eficácia em função de vários fatores, como forma de fracionamento, forma de conservação, tempo de uso após o uso inicial do frasco intacto, etc. Deve-se considerar que os estudos clínicos procuram utilizar a forma ideal de uso do bevacizumabe, que é o uso de uma única dose por frasco de bevacizumabe. Porém, o Relatório da CONITEC sugere o fracionamento da droga, o que traz consigo todos os fatores citados acima, e sequer diz qual a forma de fracionamento deverá ser utilizada.

5ª - Sim, Um ponto fundamental que não foi analisado no Relatório da Conitec é a segurança de cada droga. Nenhum dos 3 estudos utilizados no relatório foram desenhados para avaliar a segurança das drogas estudadas e não têm casuística suficiente para isso.No entanto, existem alguns estudos na literatura científica mundial com casuísticas enormes mostrando estatisticamente que o uso intraocular de bevacizumabe traz maior risco de eventos adversos sistêmicos graves, como morte, AVC e eventos tromboembólicos. Para exemplificar, citarei apenas 3 deles:- Curtis LH e cols. Arch Ophthalmol. 2010; 128: 1273-9 – Este estudo incluiu a análise de quase 150.000 prontuários de pacientes tratados com ranibizumabe ou bevacizumabe, e mostrou que o uso de ranibizumabe é mais seguro que o de bevacizumabe: o risco de morte durante o tratamento é 14% menor com o uso do Lucentis, e o risco de AVC é 22% menor com o uso do Lucentis do que do Avastin.- Gower EW e cols. 2011 ARVO Annual Meeting. Abstract 6644 – Este estudo incluiu quase 80.000 prontuários de pacientes também tratados com ranibizumabe ou bevacizumabe, e mostrou que o uso do bevacizumabe aumenta em 11% o risco de morte, e aumenta em 57% o risco de AVC.- Carneiro AM e cols. Ophthalmologica. 2011; 225: 211-21 – Este estudo mostrou que, nos 378 pacientes tratados com ranibizumabe ou bevacizumabe, houve um risco 9 vezes maior dos pacientes tratados com bevacizumabe de apresentarem um evento tromboembólico qualquer.

6ª - Ruim

7ª - Fiquei surpreso com a forma tão questionável com que o Relatório da CONITEC foi feito, por ter ficado tão distante do rigor científico que deveria ter permeado um documento oficial do Ministério da Saúde. Não posso considerar nem como “regular” um relatório baseado em apenas 3 estudos clínicos, e que merecem tantas críticas que invalidam as suas conclusões (ver críticas nas respostas anteriores). Adicionalmente, o Relatório da CONITEC não inclui vários outros estudos de segurança dos anti-VEGF, que incluíram dezenas de milhares de pacientes tratados, e que consistentemente associam o uso de bevacizumabe a maior risco de eventos adversos sistêmicos graves.Eu considero as conclusões do Relatório da CONITEC muito falhas, por não seguirem os critérios científicos internacionais. Até mesmo nos estudos nos quais o relatório baseou suas conclusões, não há evidências de que o bevacizumabe seja tão ou mais eficaz que o ranibizumabe e o aflibercepte, e perigosamente o relatório omite estudos de segurança tão importantes que desencorajam a escolha do bevacizumabe para o tratamento de edema macular diabético. Se as recomendações de tal relatório forem adotadas pelo Ministério da Saúde, lamentavelmente a população brasileira não estará recebendo os melhores e mais seguros tratamentos para o edema macular diabético.

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
30/11/2015	Profissional de saúde	<p>1ª - Não</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Sim, Eu sou contra a recomendação inicial da Conitec. Sou contra a incorporação do Bevacizumabe e a favor da incorporação do Ranibizumabe. O Bevacizumabe é off label e o seu fracionamento apresenta altos riscos no país. O custo do Ranibizumabe pode ser bastante reduzido mantendo assim a segurança para os pacientes.</p> <p>5ª - Não</p> <p>6ª - Ruim</p> <p>7ª - Sou contra a recomendação inicial da Conitec.</p>	
30/11/2015	Profissional de saúde	<p>1ª - Sim, Bevacizumabe é droga experimental, um risco para o paciente e profissional de saúde quando utilizado. O fracionamento do estudo Protocolo T DRCRnet foi um frasco/uma dose/um olho. Reduzindo o risco de infecção e falta de potencia. Estudo IVAN demonstrou que Bevacizumabe inibe o VEGF sistêmico dos pacientes em 70% ao final de dois anos e Ranibizumabe apenas 30%, isso em pacientes com DMRI, que tratam apenas um olho por vez, diabéticos a maioria acaba tratando os dois olhos, isso torna o Bevacizumabe muito mais perigoso para esses pacientes.</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p> <p>6ª - Muito ruim</p> <p>7ª - O aspecto do fracionamento é extremamente precário e pode levar a uma série de eventos adversos graves como infecções intra oculares, processos contra os profissionais de saúde e prejuízo à saúde dos pacientes do SUS.</p>	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
30/11/2015	Profissional de saúde	<p>1ª - Sim, Ao par de celebrar a oportunidade do Ministério da Saúde em discutir a possibilidade de incorporação da terapia antiangiogênica para o tratamento do Edema Macular Diabético, gostaria de expressar minha preocupação com o viés de interpretação adotado no parecer da CONITEC. Sou médico oftalmologista, especialista em Retina e Vítreo e participei, desde 2001, dos primeiros estudos multicêntricos internacionais para avaliação da eficácia de todos os antiangiogênicos – tanto os descontinuados, como o Macugen – até os atualmente disponíveis no mercado nacional e internacional (Avastin, Lucentis e Eylia). Como parte de minha carreira profissional, trabalhei como Consultor Técnico para a CGMAC/DAE/SAS/MS entre 2006 e 2011 (época em que estas eram as siglas utilizadas pela Coordenação Geral de Média e Alta Complexidade, Departamento de Atenção Especializada, Secretaria de Atenção à Saúde do Ministério da Saúde. Trabalho, ainda, desde 1998, no CEROF – Centro de Referência em Oftalmologia da Universidade Federal de Goiás – UFG, onde realizamos, desde 2006, injeções intra-vitreas de antiangiogênico – tanto Avastin (bevacizumabe) quanto Lucentis (ranibizumabe). Gostaria de compartilhar nossa experiência nestas situações e minha visão sobre os Estudos consultados para este Relatório de Recomendação. 1 – Da nossa experiência no CEROF – UFG. A Secretaria Municipal de Saúde de Goiânia vem fornecendo para o CEROF-UFG antiangiogênicos para o tratamento de Degeneração Macular Relacionada a Idade em pacientes do SUS. Ora recebemos Avastin (bevacizumabe) ora recebemos Lucentis (ranibizumabe), dependendo da disponibilidade da SMS-Goiânia. Em ambas situações, os pacientes são agendados para o mesmo dia cirúrgico, visando otimizar recursos humanos e materiais e medicamentos. Nos dias de aplicação de Avastin (bevacizumabe) o fracionamento é feito no próprio centro-cirúrgico, sendo diluído no frasco original e aspirado para seringas individuais antes de cada injeção. Habitualmente, o fracionamento de uma ampola de 4mg é suficiente para a aplicação em todos os pacientes agendados, que variam entre seis e doze pacientes. Apenas em duas ocasiões, que me lembro, nestes anos todos, foram tratados cerca de 20 (vinte) pacientes no mesmo dia. Não houve nenhum dia em que 40 (quarenta) pacientes fossem tratados simultaneamente. Ainda, a forma de fracionamento sempre foi uma preocupação, pois ocorre sem que as melhores práticas de fracionamento sejam possíveis (câmara de fluxo laminar, embalagem individual, armazenamento e distribuição com garantia que cada seringa contenha exatamente a mesma dose de medicamento após fracionamento). 2 – Da avaliação do Protocolo T: Alguns fatos relevantes à condução do Estudo do Protocolo T pelo DRRCR.net são importantes de serem ressaltados: (1) o fracionamento do Avastin (bevacizumabe) foi feito em condições de excelência que não correspondem à prática, nem mesmo nos Estados Unidos, onde o estudo foi conduzido. Quem dirá no Brasil, amplo e múltiplo, com realidades tão distintas... ; (2) A dose avaliada do Lucentis (ranibizumabe) é inferior à dose comercializada no Brasil.; (3) em todos os braços o bevacizumabe mostrou eficácia inferior às duas outras drogas comparadas – Aflibercepte e Ranibizumabe. Concluindo... sou favorável à incorporação da terapia antiangiogênica pelo SUS para as indicações de Edema Macular Diabético, Degeneração Macular Relacionada a Idade e Oclusão da Veia Central da Retina e de Ramo da Veia Central da Retina. Considero temeroso incluir apenas uma medicação – no caso específico – a menos eficaz delas, especialmente considerando um nível de fracionamento irreal (mesmo se falarmos de 20 doses por ampola....). Sugiro que seja incorporado o termo antiangiogênico, contemplando não só as duas drogas ora estudadas, como outras que já estão e ainda estarão disponíveis no mercado</p>	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
		<p>brasileiro. Acredito que o custo global será auto-regulado pela competição entre eles, cabendo aos médicos a orientação de qual droga seria a mais adequada para cada caso. Coloco-me a disposição para quaisquer outros esclarecimentos que se façam necessários.</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Sim, sou favorável à incorporação da terapia antiangiogênica pelo SUS para as indicações de Edema Macular Diabético, Degeneração Macular Relacionada a Idade e Oclusão da Veia Central da Retina e de Ramo da Veia Central da Retina. Considero temeroso incluir apenas uma medicação – no caso específico – a menos eficaz delas, especialmente considerando um nível de fracionamento irreal (mesmo se falarmos de 20 doses por ampola...). Sugiro que seja incorporado o termo antiangiogênico, contemplando não só as duas drogas ora estudadas, como outras que já estão e ainda estarão disponíveis no mercado brasileiro. Acredito que o custo global será auto-regulado pela competição entre eles, cabendo aos médicos a orientação de qual droga seria a mais adequada para cada caso.</p> <p>5ª - Não</p> <p>6ª - Ruim</p> <p>7ª - .</p>	
30/11/2015	Profissional de saúde	<p>1ª - Sim, As evidências clínicas nas quais o texto se baseia são fracas. o maior estudo utiliza subdose de ranibizumabe (0,3 mg) e os outros são dois estudos pequenos com pouca relevância científica.</p> <p>2ª - Sim, O bevacizumae, utilizado como orientado no texto, para 20 a 40 olhos, não é rotina. Não é frequente a presença de 20 pacientes no mesmo dia no serviço. dessa forma, na prática clínica o uso será em uma quantidade muito menor de olhos, com desperdício do restante do frasco, acarretando numa avaliação econômica diferente da descrita no texto.</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Sim, os aspectos regulatórios do processo não estão claros no texto, em e tratando de um uso sem indicação no Brasil, quem responde pelos possíveis eventos adversos decorrentes do uso do bevacizumabe. E em casos de endoftalmite pelo uso "compartilhado" sugerido?</p> <p>6ª - Ruim</p> <p>7ª - Texto com diversas incosistências técnico-científicas, baseado em literatura científica pouco robusta.</p>	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
01/12/2015	Profissional de saúde	<p>1ª - Não</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p> <p>6ª - Boa</p> <p>7ª - O risco de se ter um medicamento fracionado para o numero estipulado é muito grande em relacao a possiveis infeccoes. Ate porque depende de quem lida e a forma de cuidado. Os problemas mais possiveis de aconteceram podem produzir baixa irreversivel da acuidade visual.</p>	
01/12/2015	Profissional de saúde	<p>1ª - Sim, Estudo IVAN realizado pelo governo Britânico revelou que Bevacizumabe intra ocular inibe 60% e 70% o VEGF sistêmico de pacientes com DMRI no primeiro e segundo ano respectivamente, Ranibizumabe inibe 20 e 30%, primeiro e segundo respectivamente. Sabemos que o paciente com diabebes tem o sistema vascular comprometido e utilizar uma droga que inibe o VEGF sistêmico(importante fator para o bom funcionamento do sistema vascular). Esses dados são de pacientes com DMRI, que tratam apenas um dos olhos na maioria das vezes, o que ocorrerá com pacientes diabéticos? 60% dos pacientes diabéticos tratam ambos os olhos quando são acometidos por EMD(dados do Estudo DRCRnet Protocolo T).</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p> <p>6ª - Muito ruim</p> <p>7ª - O fracionemto sugerido pela CONITEC aumenta geometricamente o risco de endoftalmite, no Protocolo T DRCRnet, isso não ocorreu, pois, eles utilizavam uma ampola para fazer uma dose para um olho, produziam a medicação em um laboratório de biotecnologia, testavam os lotes quanto a potencia e pureza da droga. Qual a evidência científica disponível para comprovar que é possível realizar este fracionamento de Bevacizumabe em 20 ou 40 doses? Mantendo as mesmas taxas de endoftalmite dos Estudos de Ranibizumabe ou Aflibercept? CATT, IVAN e Protocolo T o fracionamento era uma dose por frasco, descartava o restante da medicação e testavam se a droga estava livre de impurezas.</p>	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
01/12/2015	Secretaria Estadual de Saúde	<p>1ª - Sim, Diante da recomendação apresentada pela Comissão, faz-se relevante ressaltar que estão sendo executados três estudos clínicos que visam avaliar efetividade do bevacizumabe no tratamento do edema macular diabético. Tais pesquisas estão registradas no site <a href="http://www.clinicaltrials.gov">www.clinicaltrials.gov</a>. Um deles, o NCT01635790, objetiva comprovar a hipótese formulada por Schauwvlieghe e cols. (2015), na qual bevacizumabe não é inferior a ranibizumabe quanto à custo-efetividade. Esse estudo é um duplo-cego que avalia 246 pacientes recebendo injeções intravítreas desses fármacos por 6 meses. O estudo NCT01627249 é um desenho simples-cego que compara a efetividade da administração intravítrea de aflibercepte, bevacizumabe e ranibizumabe no tratamento do edema macular diabético em um universo de seiscentos e sessenta pacientes tratados por um ano. Já o ensaio NCT01610557 compara a monoterapia com ranibizumabe, seguida de tratamento com ranibizumabe ou bevacizumabe.</p> <p>2ª - Sim, Em relação à avaliação econômica da incorporação de agentes antiangiogênicos no tratamento do edema macular diabético, vale ressaltar estudo realizado pelo Centro Colaborador do SUS - CCATES. Apesar do parecer ter como foco o tratamento da degeneração macular relacionada à idade, ficou claro que "(...) o ranibizumabe em todos os cenários apontados foi mais caro e para torná-lo custoefetivo é necessário que seu preço diminua (...)". Essa revisão também reforça a eficácia equivalente do bevacizumabe com relação ao ranibizumabe no tratamento de degeneração macular.</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p> <p>6ª - Muito boa</p> <p>7ª - Consideramos o relatório de recomendação da Conitec muito bem elaborado e vem ao encontro de discussões que vem ocorrendo recorrentemente no âmbito dessa Secretaria. Acreditamos que a incorporação do bevacizumabe no tratamento do edema macular diabético proporcionará melhoria significativa para os pacientes, contribuindo para a integralidade no cuidado de uma parcela importante da população.</p>	