

Antiangiogênicos (bevacizumabe e
ranibizumabe) no tratamento do edema
macular diabético

Outubro/2015



medicamento

RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO



2015 Ministério da Saúde.

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

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

Informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

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

CEP: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: conitec@saude.gov.br

<http://conitec.gov.br>



CONTEXTO

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

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

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

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

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

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



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

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

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



SUMÁRIO

| | |
|--|----|
| 1. RESUMO EXECUTIVO..... | 2 |
| 2. A DOENÇA | 4 |
| 2.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença | 4 |
| 2.2. Tratamento recomendado | 8 |
| 3. A TECNOLOGIA | 9 |
| 3.1. Bevacizumabe | 9 |
| 3.2. Ranibizumabe..... | 11 |
| 4. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA..... | 13 |
| 4.1. Busca por evidências | 13 |
| 4.2. Evidência Clínica | 17 |
| 4.3. Análise de Impacto Orçamentário | 30 |
| 5. CONSIDERAÇÕES FINAIS..... | 34 |
| 6. RECOMENDAÇÃO DA CONITEC | 34 |
| 7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS..... | 35 |



1. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologias: Bevacizumabe / Ranibizumabe

Nome comercial: Avastin® / Lucentis®

Fabricante: Roche S.A./ Novartis Biociências SA.

Indicação: edema macular diabético (retinopatia diabética)

Demandante: Secretaria de Atenção à Saúde do Ministério da Saúde – SAS/MS

Contexto: O edema macular diabético (EMD), expressão da retinopatia diabética (RD) na região da mácula, é uma das principais causas de cegueira em pessoas com diabetes mellitus. Caracteriza-se pelo acúmulo de líquido nesta região, decorrente do aumento da permeabilidade dos vasos capilares provocada pelos níveis elevados de glicemia. Entre todos os pacientes com diabetes, pelo menos 10% irão desenvolver EMD ao longo da vida. Quanto à ocorrência de EMD segundo gravidade da RD, 3% dos pacientes com RD proliferativa leve desenvolvem EMD; 40% dos que apresentam RD proliferativa de moderada a grave desenvolvem EMD e 71% dos acometidos pela RD proliferativa grave desenvolvem EMD. O rigoroso controle glicêmico e da pressão arterial, bem como o exame oftalmológico periódico são os principais fatores para prevenir a ocorrência de EMD. Quanto ao tratamento atualmente disponível no SUS, destaca-se a fotocoagulação a laser da mácula. Entretanto, estudos clínicos demonstram que os antiangiogênicos (bevacizumabe e ranibizumabe) por via intraocular também apresentam eficácia no tratamento de pacientes com EMD.

Pergunta: O bevacizumabe é eficaz e seguro para o tratamento de pacientes com edema macular diabético quando comparado ao ranibizumabe?

Evidências científicas: Entre as melhores evidências recuperadas, após buscas por revisões sistemáticas nas bases de dados, foram avaliados ensaios clínicos de fase III realizados no Brasil, na Turquia e nos Estados Unidos da América que totalizam 808 voluntários estudados. Todos os sujeitos das pesquisas apresentavam EMD diagnosticado por exame da espessura do subcampo central. Como tratamento, os estudos preconizavam aplicações a cada quatro semanas de bevacizumabe (1,25 mg ou 1,5 mg) ou ranibizumabe (0,3 mg ou 0,5 mg), com possibilidade de terapia de resgate por meio de sessões de fotocoagulação a laser, de acordo com a necessidade clínica. Como resultados, tanto o bevacizumabe como o ranibizumabe se mostraram eficazes na melhora da acuidade visual medida por meio do BCVA (best corrected visual acuity) e da redução da espessura do subcampo central, sem diferença estatisticamente significativa. Quanto à avaliação do risco de viés dos estudos, medida pelo instrumento da



Colaboração Cochrane, observou-se risco variado, sendo predominantemente baixo para os vieses de seleção atrito e relato e incerto para os vieses de performance e detecção.

Avaliação de Impacto Orçamentário: Para a construção do modelo de avaliação de impacto orçamentário, foi considerada a população elegível de 611.905 pacientes [1]. Dos indivíduos diagnosticados com diabetes há 20 anos ou mais, em torno de 30% apresentam EMD, e dos diagnosticados há mais de 10 anos e menos de 20 anos, 10% apresentam o edema [2,3]. Foi considerado neste estudo um horizonte temporal de 3 anos em que seriam aplicadas uma média de 10 injeções do medicamento antiangiogênico por ano e se estima a necessidade de terapia de resgate com fotocoagulação em 50% para ambos os medicamentos. O cenário de difusão da tecnologia, adotado neste estudo, foi de 10%, 30% e 60% para esses 3 primeiros anos. Foi considerado o fracionamento do Bevacizumabe em dois cenários: 20 doses e 40 doses. Para o ranibizumabe, foi considerado o uso único, conforme recomendado em bula. Os preços para ambos os medicamentos foram obtidos a partir do preço CMED.

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, usando, respectivamente, bevacizumabe fracionado ou ranibizumabe em uso único. Com relação ao impacto orçamentário, pondera-se que não foram considerados no modelo de avaliação os custos referentes ao fracionamento dos antiangiogênicos, nem tampouco a terapia de resgate com FC, visto que o custo não difere conforme o antiangiogênico empregado e que a FC já está incorporada no SUS.



2. A DOENÇA

2.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

Epidemiologia

A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que a prevalência global da diabetes mellitus (DM) subirá de 2,8% (171 milhões) para 4,4% (366 milhões) em 2030, com aumentos mais significativos para os países em desenvolvimento [4]. Esse aumento na prevalência de DM será acompanhado da maior ocorrência das complicações agudas: intolerância à glicose e cetoacidose diabética, e crônicas: anomalias macro e microvasculares associadas à DM. Entre as complicações macro vasculares incluem-se a doença cerebrovascular, doença cardíaca coronária e doença vascular periférica. Nas microvasculares incluem-se a retinopatia diabética (RD), a neuropatia diabética e a nefropatia diabética [5].

A RD é definida por um grupo característico de lesões encontradas na retina de indivíduos com diagnóstico de DM, que podem apresentar dor nos olhos, enucleação e até cegueira. O desenvolvimento e progressão da RD são frequentemente assintomáticos, ou seja, os sintomas ocorrem apenas com o sangramento dos novos vasos caso o sangue migre para a câmara anterior do olho), fazendo com que a visão fique obscurecida [5].

O edema macular diabético (EMD) é definido como a presença de qualquer espessamento da retina ou exsudatos duros (acumulações de lipoproteínas e lipídios na camada plexiforme interna e externa da retina) com um diâmetro de 1.500 micrômetros do centro da fóvea ou a partir do centro da macula. Dentre todos os pacientes com diabetes, pelo menos 10% irão desenvolver EMD ao longo da vida [5].

Estudos mostram que o EMD está associado, principalmente, a três fatores: a gravidade da retinopatia, ao tipo de diabetes e à duração da doença. De acordo com a gravidade da RD, a proporção de pacientes que desenvolve EMD é 3% para pacientes com RD proliferativa leve, 40% para os com RD proliferativa de moderada a grave e até 71% para aqueles com RD grave. Quanto ao desenvolvimento de EMD de acordo com a duração da doença, a proporção é de 7 a 10% dos pacientes com DM tipo I diagnosticado há mais de 10 anos e 25 a 30% para os diagnosticado há mais de 20 anos. É raro o aparecimento de EMD em pacientes com DM tipo I diagnosticado há menos de 8 anos [6,7]. Para os pacientes com DM tipo II, a incidência de EMD depende, também, da utilização de insulina. Para os pacientes diagnosticados há 10 anos e tratados com insulina, a incidência de EMD é de 10%. Nos diagnosticados há mais de 20 anos, a incidência passa a ser de 30 a 35%[2,3]. A incidência de



EMD é menor em pacientes que não utilizam insulina. Destes, 5% dos pacientes com DM diagnosticados há 10 anos e 15% dos com diagnóstico há mais de 20 anos desenvolvem EMD. [2]

Outras doenças sistêmicas, especialmente aquelas associadas com o diabetes, também podem influenciar o desenvolvimento do EMD. A hipertensão grave ou qualquer retenção de líquidos aumenta a pressão hidrostática capilar, favorecendo a passagem dos fluidos vasculares da retina. A hipoalbuminemia, condição frequentemente observada em pacientes diabéticos, resultante da insuficiência renal e perda de proteína na urina (proteinúria), diminui a concentração de proteína no plasma e, portanto, a pressão osmótica intravascular. Considerando que essas doenças sistêmicas aumentam a passagem de líquido para os tecidos da retina, elas podem piorar o EMD, assim como o tratamento delas pode ajudar na resolução do EMD [5,6].

Fisiopatologia

O edema macular diabético pode ser classificado como focal ou difuso, a depender dos aspectos clínicos, da fisiopatologia e do tipo de tratamento necessário; e como clinicamente não significativo ou significativo, de acordo com o risco de perda visual [5,8]. O edema macular focal é causado por focos de anormalidades vasculares, principalmente micro-aneurismas com elevada permeabilidade vascular. Muitos dos micro-aneurismas possuem lipídios nas paredes, permitindo a fácil passagem das lipoproteínas do plasma para o espaço intersticial onde se acumularia o exsudato. O edema macular difuso é causado por capilares retinianos dilatados na largura do polo posterior. A barreira hematoretiniana é afetada difusamente com uma falha na eliminação dos fluidos pelo epitélio pigmentado da retina. Neste tipo de edema é frequente o edema retinal cistóide e pouco se observam os microaneurismas, indicando que o edema é causado pela passagem de fluidos através de uma área ampla e não de filtrações locais. O edema macular difuso pode apresentar as seguintes características diferenciais: escassez de exsudatos duros, indicando que a permeabilidade alterada das lesões não é suficiente para permitir a passagem de grandes moléculas de lipoproteínas; bilateralidade e simetria; e associação a fatores sistêmicos, tais como: hipertensão, eclampsia gravídica ou doença renal com retenção de líquidos [6].

Apesar dos exsudatos duros serem os achados mais frequentes no EDM, sua presença não é necessária para seu diagnóstico. Entretanto, quando encontrados, a evolução é bastante representativa do EDM. Embora os exsudatos duros sejam localizados em qualquer parte, são observados preferencialmente na mácula. Quanto às características, podem ser de tamanhos



variados, isolados ou em aglomerados na forma de anel ou estrela. São menos frequentes no edema macular difuso visto que a barreira hematorretiniana pouco lesionada não permite a passagem de grandes moléculas para camadas da retina [5,6].

Manifestações clínicas

Quanto ao risco de perda visual, o edema macular clinicamente não significativo se caracteriza pelo espessamento da retina em um volume maior ou igual à área papilar (ou disco óptico) no interior da mácula ou até 1.500 micrômetros a partir do seu centro. Se o espessamento da retina for menor do que a área papilar, ele pode medir entre 500 e 1.500 micrômetros a partir do centro da mácula. Os exsudatos duros devem medir menos que 1.500 micrômetros do centro da mácula. Na existência de exsudatos duros menores que 500 micrômetros a partir do centro da mácula, esses não devem apresentar espessamento da retina [5].

O edema macular clinicamente significativo pode ser classificado em 3 subgrupos, de acordo com o grau de gravidade: a) leve, quando há algum espessamento da retina (até 500 micrômetros a partir do centro da mácula) ou exsudatos duros no polo posterior distante da mácula; b) moderado, quando o espessamento da retina ou a presença de exsudatos duros estão próximos do centro da mácula, mas não envolvendo o centro; e c) grave, quando o espessamento da retina e os exsudatos duros envolvem o centro da mácula [5].

Medida de acuidade visual

A mensuração clínica da acuidade visual é realizada através da escala de Snellen onde um indivíduo com visão normal possui valor de 20/20. Conforme o paciente perde a acuidade visual, aumenta o número do denominador da fração [9]. Outra maneira de expressar a acuidade visual é por meio de um número decimal que é o resultado da divisão da fração medida nas escalas anteriores. Ou seja, 6/12 seria igual a 0,5 na escala decimal. Uma terceira escala de medida frequentemente utilizada é o LogMAR, que significa logaritmo do ângulo mínimo de resolução. Nesse método, quanto menor as letras no quadro, e quanto mais longe o paciente estiver deste, menor será o ângulo apresentado pelas letras e conseqüentemente menor será o valor de LogMAR associado à medida. Portanto, o LogMAR é o logaritmo do inverso do ângulo visual, ou seja, o logaritmo da medida de acuidade visual (Quadro 1) [10].



QUADRO 1. ESCALAS DE ACUIDADE VISUAL E SUAS EQUIVALÊNCIAS [10]

| Snellen (pés) | Snellen (metros) | Decimal | LogMAR |
|----------------------|-------------------------|----------------|---------------|
| 20/200 | 6/60 | 0,10 | 1,00 |
| 20/160 | 6/48 | 0,125 | 0,90 |
| 20/125 | 6/38 | 0,16 | 0,80 |
| 20/100 | 6/30 | 0,20 | 0,70 |
| 20/80 | 6/24 | 0,25 | 0,60 |
| 20/63 | 6/19 | 0,32 | 0,50 |
| 20/50 | 6/15 | 0,40 | 0,40 |
| 20/40 | 6/12 | 0,50 | 0,30 |
| 20/32 | 6/9,5 | 0,63 | 0,20 |
| 20/25 | 6/7,5 | 0,80 | 0,10 |
| 20/20 | 6/6 | 1,00 | 0,00 |
| 20/16 | 6/4,8 | 1,25 | -0,10 |
| 20/12,5 | 6/3,8 | 1,60 | -0,20 |
| 20/10 | 6/3 | 2,00 | -0,30 |

LogMAR: logaritmo do menor ângulo de resolução.



2.2. Tratamento recomendado

Não existe cura para a RD, estando os esforços terapêuticos concentrados nos fatores de risco para o aparecimento e agravamento da doença retiniana e no tratamento cirúrgico das lesões com alto risco de evolução para perda visual [3,11].

Ensaio clínicos randomizados de grande escala apontam a fotocoagulação como um dos tratamentos disponíveis para a retinopatia diabética, sendo aplicada em duas situações clínicas: edema macular e retinopatia proliferativa [3,12,13]. Nos casos em que o paciente desenvolve retinopatia diabética proliferativa – com intensa proliferação de vasos na retina – o uso do laser é indicado com o intuito de coagular os vasos sanguíneos e evitar seu crescimento sobre a retina. Apesar desse tratamento não ser de urgência, deve ser realizado em tempo adequado para obter o resultado esperado, pois a chance de indivíduos que apresentam em essas alterações perderem seriamente a visão num período de dois anos é de 25 a 50%, a menos que se proceda a fotocoagulação [13,14]. Os efeitos colaterais decorrentes da fotocoagulação consistem em escotomas centrais – áreas sem visão dentro do campo visual, dificuldade para leitura, aceleração da catarata e principalmente na perda da visão periférica ou diminuição do campo visual [13].

Em casos que apresentam hemorragia vítrea, que não permite aplicar fotocoagulação, é indicada a cirurgia de vitrectomia, seguida de fotocoagulação trans ou pós-operatória. A vitrectomia também é indicada quando há aderências do vítreo e da retina que ocasionam a tração dessa, causando seu descolamento ou edema macular [3,12].

Recentemente, tem-se desenvolvido novas estratégias no tratamento da proliferação vascular da retina por meio de substâncias inibidoras da angiogênese (antiangiogênicos) e da permeabilidade, buscando-se reduzir ou evitar a proliferação vascular da retina sem os inconvenientes da fotocoagulação com laser [15]. Os antiangiogênicos são medicamentos que têm a possibilidade de inibir o crescimento de vasos sanguíneos anormais, que cobrem a retina e impedem a chegada do estímulo visual ao fundo do olho. No caso do paciente com edema macular e baixa acuidade visual, há indicação na literatura para utilização de antiangiogênico para diminuir o processo inflamatório crônico provocado pela retinopatia diabética e, com isso, minimizar o risco de descolamento de retina [15].

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*. Esses



medicamentos são, respectivamente, fragmentos de anticorpos e o próprio anticorpo do Fator de Crescimento Vascular endotelial (VEGF). Eles podem ajudar a reduzir o EMD e a neovascularização do disco ou retina [12]. Segundo indicação de bula, o ranibizumabe é utilizado para tratamento da degeneração macular relacionada à idade (DMRI) exsudativa e para tratamento de EMD, entre outros; enquanto o bevacizumabe tem indicação de bula, no Brasil, para tratamento de câncer. 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].

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].

3. A TECNOLOGIA

3.1. Bevacizumabe

Tipo: Medicamento

Princípio Ativo: Bevacizumabe

Nome comercial: Avastin®

Fabricante: Roche S. A.

Indicação aprovada na Anvisa: Carcinoma colorretal metastático; câncer de pulmão de não pequenas células, não escamoso, irressecável, localmente avançado, metastático ou recorrente; câncer de mama localmente recorrente ou metastático; câncer de células renais avançado e/ou metastático; câncer epitelial de ovário, tuba uterina e peritoneal primário avançados; câncer do colo do útero persistente, recorrente ou metastático. Até o momento não existe aprovação de órgãos nacionais ou internacionais para uso em doenças oculares. É



utilizado *off-label* nacional e internacionalmente no meio oftalmológico para o tratamento da DMRI e outras doenças oculares como retinopatia diabética e oclusões venosas.

Indicação proposta pelo demandante: Edema macular diabético.

Apresentação: Solução injetável concentrada para infusão intravenosa. Cada caixa contém 1 frasco-ampola de dose única de bevacizumabe de 100 mg (4 mL) ou 400 mg (16 mL). [18].

Posologia e Forma de Administração: A dose testada por ECRs foi de 1,25 mg como injeção intravítrea única. Isto corresponde a um volume injetado de 0,05 ml. O intervalo entre duas doses injetadas no mesmo olho não foi menor que um mês. Ainda, em alguns ECRs, observou-se o uso do medicamento concomitantemente com a fotocoagulação a laser [19,20].

Patente: WO-09845332 – Vigência: 07/04/2017 [21]

Preço proposto para incorporação:

QUADRO 2. APRESENTAÇÃO DE BEVACIZUMABE AVALIADA

| APRESENTAÇÃO | PREÇO PROPOSTO PARA A INCORPORAÇÃO | PREÇO MÁXIMO DE VENDA AO GOVERNO – PMVG 0%* |
|---|------------------------------------|---|
| Bevacizumabe 25 mg/mL, frasco-ampola com 4 mL | R\$ 934,84 | R\$ 934,84 |

* PMVG 0% = Preço Fábrica com aplicação do Coeficiente de adequação de preço e desoneração de ICMS. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br>, acesso em 29/09/2015.

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. Sendo assim, é recomendado técnicas de injeção asséptica para a administração do medicamento. Pacientes devem ser orientados a relatar qualquer sintoma que sugira endoftalmite ou infecção intraocular. Os indivíduos devem ser monitorados na semana seguinte a injeção, a fim de permitir um tratamento precoce caso se desenvolva alguma infecção. Há um risco potencial de ocorrência de eventos tromboembólicos arteriais após a administração de inibidores de



VEGF. Desse modo, pacientes com risco conhecido para acidente vascular cerebral, devem ser cuidadosamente avaliados por médicos a fim de verificar se os benefícios sobrepõem os riscos.

Eventos adversos: A maioria dos eventos adversos está relacionada à técnica de injeção intravítrea e não propriamente com o fármaco [23]. As reações adversas podem ser divididas em oculares e não oculares. As reações adversas oculares observadas nos ECRs foram: catarata, hemorragia do vítreo após descolamento agudo posterior e endoftalmite. As não oculares foram: eventos cardiovasculares, incluindo o aumento da pressão arterial e piora transitória da função renal.

Não existem estudos adequados e bem controlados do uso do bevacizumabe em mulheres grávidas e crianças.

3.2. Ranibizumabe

Tipo: Medicamento

Princípio Ativo: Ranibizumabe

Nome comercial: Lucentis®

Fabricante: Novartis S.A.

Indicação aprovada na Anvisa: Degeneração macular neovascular (exsudativa ou úmida) relacionada à idade; deficiência visual devido ao edema macular diabético, deficiência visual devido ao edema macular secundário à oclusão da veia da retina; comprometimento visual devido a neovascularização coroidal secundária à miopia patológica.

Indicação proposta pelo demandante: Edema macular diabético.

Apresentação: Solução para injeção a 10mg/ml. Cada embalagem contém 1 frasco-ampola de 2,3mg de ranibizumabe em 0,23ml de solução, uma agulha com filtro para retirada do conteúdo do frasco, uma agulha para injeção intravítrea e uma seringa para retirada do conteúdo do frasco e para injeção intravítrea[22].

Posologia e Forma de Administração: A dose recomendada em bula é de 0,5 mg como injeção intravítrea única. Isto corresponde a um volume injetado de 0,05 mL. O intervalo entre as duas doses injetadas no mesmo olho não deve ser menor que um mês. Nos estudos clínicos, o medicamento foi utilizado concomitantemente com fotocoagulação a laser. Quando administrado no mesmo dia do procedimento, a injeção deve ocorrer pelo menos 30 minutos após a fotocoagulação a laser. Não há contraindicações para pacientes que já receberam fotocoagulação a laser anteriormente.



Patente: WO-09845332 – Vigência: 07/04/2017 [21]

Preço proposto para incorporação:

QUADRO 3. APRESENTAÇÃO DE RANIBIZUMABE AVALIADA

| APRESENTAÇÃO | PREÇO PROPOSTO PARA A INCORPORAÇÃO | PREÇO MÁXIMO DE VENDA AO GOVERNO – PMVG 0%* |
|---|------------------------------------|---|
| Ranibizumabe 10 mg/mL, frasco-ampola de 0,23 ML, com seringa, agulha e filtro para injeção. | R\$ 2190,85 | R\$ 2190,85 |

* PMVG 0% = Preço Fábrica com aplicação do Coeficiente de adequação de preço e desoneração de ICMS. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br>, acesso em 29/09/2015.

Contraindicações: O medicamento é contraindicado para pacientes com inflamação intraocular ativa, infecções oculares ou perioculares ativas ou suspeitas e indivíduos com hipersensibilidade ao princípio ativo ou a qualquer um dos excipientes [22].

Precauções: É recomendado o uso de técnicas de injeção asséptica para a administração do medicamento. Pacientes devem ser orientados a relatar qualquer sintoma que sugira endoftalmite ou infecção intraocular. Os indivíduos devem ser monitorados na semana seguinte a injeção, a fim de permitir um tratamento precoce caso se desenvolva alguma infecção. Há um risco potencial de ocorrência de eventos tromboembólicos arteriais após a administração de inibidores de VEGF (fator de crescimento endotelial vascular). Desse modo, pacientes com risco conhecido para acidente vascular cerebral, devem ser cuidadosamente avaliados por médicos a fim de verificar se os benefícios superam os riscos.

Eventos adversos: As reações adversas mais comuns, ou seja, com frequência $\geq 1/10$ são as seguintes: nasofaringite, dor de cabeça, inflamação intraocular, vitreite, deslocamento do vítreo, hemorragia retiniana, distúrbio visual, dor no olho, moscas volantes, hemorragia conjuntival, irritação do olho, sensação de corpo estranho no olho, lacrimejamento aumentado, blefarite, olho seco, hiperemia ocular e prurido nos olhos, artralgia e aumento da pressão intraocular.



4. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA

Demandante: Secretaria de Atenção à Saúde do Ministério da Saúde – SAS/MS

Data da solicitação: 06/07/2015

O presente relatório se refere à demanda encaminhada ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde – DGITS/SCTIE/MS por meio do Memorando nº 199-GS/SAS que solicita a avaliação da incorporação dos antiangiogênicos para o tratamento da retinopatia diabética. Após reunião envolvendo representantes do Departamento de Atenção Especializada e Temática (DAET/SAS/MS), de acordo com o cenário de priorização, definiu-se que o escopo de avaliação seria refeito à condição clínica a ser avaliada seria o edema macular diabético e as intervenções a serem comparadas seriam o bevacizumabe e ranibizumabe. Para responder tal demanda, foi realizada uma busca pelas evidências de eficácia e segurança por métodos reprodutíveis, conforme aqui descrito.

4.1. Busca por evidências

A busca de evidências enfocou as revisões sistemáticas e, sendo uma pergunta no campo de terapia, o delineamento adotado dos estudos primários foi, preferencialmente, o ensaio clínico randomizado (ECR). Foi elaborada uma estratégia de busca com poucas restrições, incluindo uma população ampla de indivíduos acometidos pelo evento em tela, tratados com bevacizumabe ou ranibizumabe de forma isolada ou em combinação com outras intervenções. Como desfechos foram privilegiados os dados referentes à qualidade de vida, acuidade visual, hemorragias intravítreas/intra-oculares evitadas e reações adversas ao medicamento (Quadro 4).

QUADRO 4. PERGUNTA ESTRUTURADA PARA ELABORAÇÃO DO RELATÓRIO (PICO)

| | |
|-----------------------------|---|
| População | Indivíduos com edema macular diabético |
| Intervenção | Bevacizumabe de forma isolada ou em combinação com outras intervenções |
| Comparação | Ranibizumabe de forma isolada ou em combinação com outras intervenções |
| Desfechos (Outcomes) | <input type="checkbox"/> Aumento na qualidade de vida <input type="checkbox"/> Aumento da acuidade visual <input type="checkbox"/> Redução de hemorragias intra-oculares <input type="checkbox"/> Incidência de efeitos adversos |
| Tipo de estudo | Revisões sistemáticas e ECR. |



Pergunta: O bevacizumabe é eficaz e seguro para o tratamento de pacientes com edema macular diabético quando comparado ao ranibizumabe?

A busca preferencial por revisões sistemáticas está de acordo com as diretrizes de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Ministério da Saúde [24]. Para tanto, foram utilizadas as bases MEDLINE, *Cochrane Library* e *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD). Também foi utilizado como fonte de evidências o metabuscador Tripdatabase. A partir da pergunta estruturada (Quadro 4), dos descritores e filtros específicos de cada base, foram elaboradas as estratégias de busca (Quadro 5).

QUADRO 5. ESTRATÉGIAS DE BUSCA POR REVISÕES SISTEMÁTICAS

| Base | Estratégia |
|---|---|
| MEDLINE (via PubMed) | <p>#1: systematic[<i>sb</i>] AND (((("Diabetic Retinopathy"[Mesh]) OR Diabetic Retinopathy[Title/Abstract]) OR ("diabetic macular edema"[Title/Abstract]) OR "diabetic macular OR edema"[Title/Abstract])) AND (((((((antiangiogenic[Title/Abstract]) OR "Anti-vascular endothelial growth factor"[Title/Abstract]) OR anti-vgef[Title/Abstract]) OR "bevacizumab" [Supplementary Concept]) OR "ranibizumab" [Supplementary Concept]) OR bevacizumab[Title/Abstract]) OR Avastin [Title/Abstract]) OR ranibizumab[Title/Abstract]) OR Lucentis[Title/Abstract]))</p> <p><i>*Limites: Sem limites</i></p> |
| CRD | <p>#1 MeSH descriptor Diabetic Retinopathy explode all trees #2 (diabetic retinopathy) #3 (diabetic macular edema) #4 (diabetic macular oedema) #5 (antiangiogenic) #6 ("Anti-vascular endothelial growth factor") #7 (bevacizumab) #8 (Avastin) #9 (ranibizumab) #10 (Lucentis) #11 #1 OR #2 OR #3 OR #4 #12 #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 #13 (#11 AND #12)</p> <p><i>*Limites: Sem limites</i></p> |



| | |
|--|---|
| <p>Cochrane Library (via Willey)</p> | <p>#1 MeSH DESCRIPTOR: [Diabetic Retinopathy] EXPLODE ALL TREES #2 "diabetic retinopathy" #3 "diabetic macular edema" #4 "diabetic macular oedema" #5 antiangiogenic #6 "Anti-vascular endothelial growth factor" #7 bevacizumab #8 Avastin #9 ranibizumab #10 Lucentis #11 #1 OR #2 OR #3 OR #4 #12 #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 #13 #11 AND #12</p> <p><i>*Limites: in Cochrane Reviews (Reviews only)</i></p> |
| <p>Tripdatabase</p> | <p>#1: ((title:(<i>"diabetic retinopathy"</i> OR <i>"diabetic macular edema"</i> OR <i>"diabetic macular oedema"</i>)) OR (abstract:(<i>"diabetic retinopathy"</i> OR <i>"diabetic macular edema"</i> OR <i>"diabetic macular oedema"</i>))) AND ((title:(<i>bevacizumab</i> OR <i>Avastin</i> OR <i>ranibizumab</i> OR <i>Lucentis</i>)) OR (abstract:(<i>bevacizumab</i> OR <i>Avastin</i> OR <i>ranibizumab</i> OR <i>Lucentis</i>)))</p> <p><i>*Limites: Systematic Reviews; Controlled Trials</i></p> |

Devido à escassez de revisões sistemáticas compreendendo a comparação direta entre bevacizumabe e ranibizumabe para o tratamento de pacientes com edema macular diabético, foi construída uma estratégia de busca complementar para acesso a ECR que compreendessem grupos com ambos os tratamentos (Quadro 6).

QUADRO 6. ESTRATÉGIAS DE BUSCA COMPLEMENTAR POR ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS

| Base | Estratégia |
|---|---|
| <p>MEDLINE (via PubMed)</p> | <p>#1: (Therapy/Narrow[filter]) AND (((("Diabetic Retinopathy"[Mesh]) OR Diabetic Retinopathy[Title/Abstract]) OR ("diabetic macular edema"[Title/Abstract]) OR "diabetic macular oedema"[Title/Abstract])) AND (antiangiogenic[Title/Abstract]) OR "Anti-vascular endothelial growth factor"[Title/Abstract]) OR anti-vgef[Title/Abstract]) OR "bevacizumab" [Supplementary Concept]) OR "ranibizumab" [Supplementary Concept]) OR bevacizumab[Title/Abstract]) OR Avastin [Title/Abstract]) OR ranibizumab[Title/Abstract]) OR Lucentis[Title/Abstract]))</p> <p><i>*Limites: Sem limites</i></p> |



Com o uso das estratégias de buscas, até a data de 01/09/2015, foram identificadas 415 referências. Após o processo de seleção, foram incluídos três ensaios clínicos que compararam diretamente os tratamentos com bevacizumabe e ranibizumabe em pacientes com edema macular diabético (Figura 1).

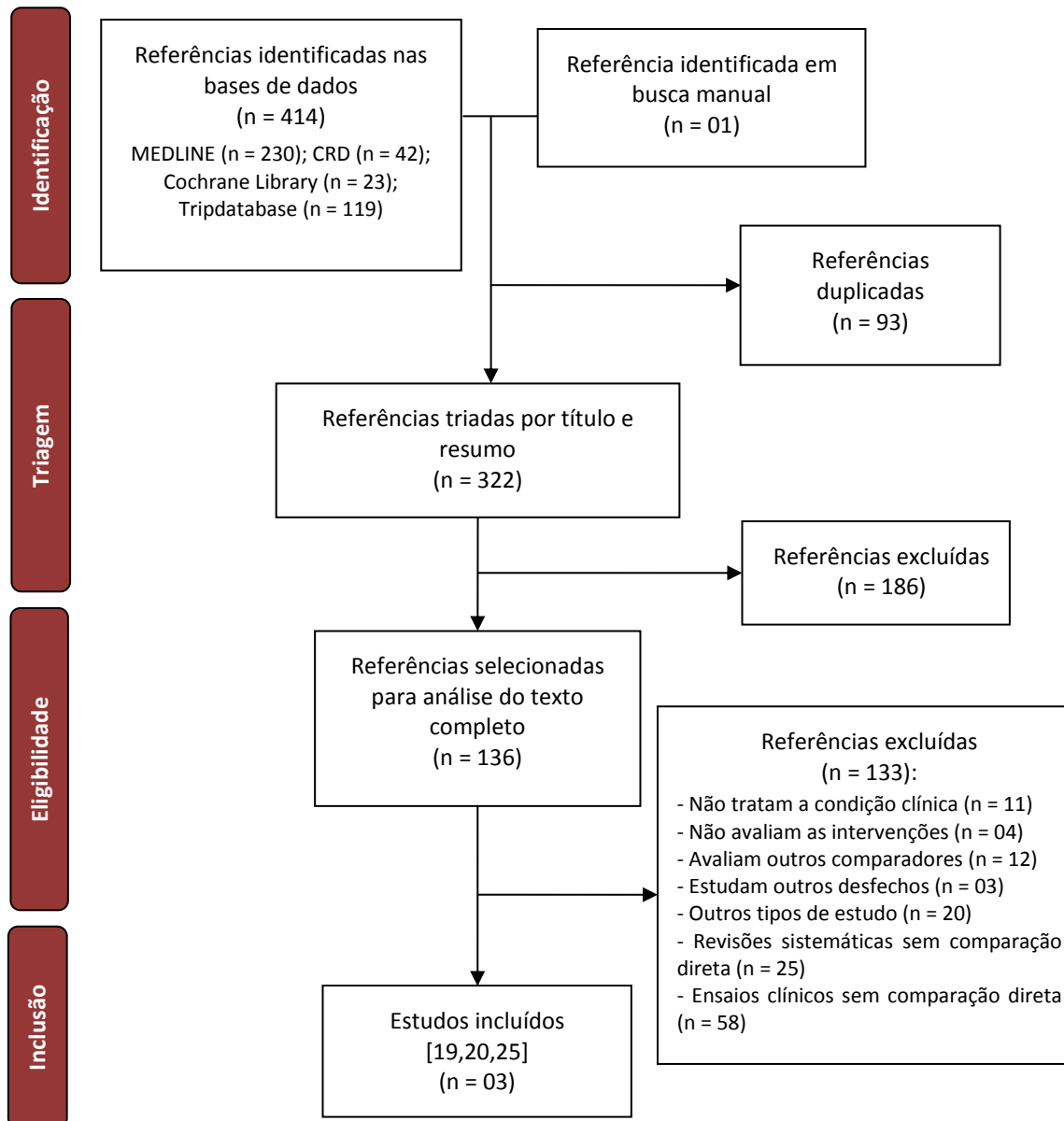


FIGURA 1. FLUXOGRAMA DA SELEÇÃO DAS EVIDÊNCIAS [19,20,25]

Após a avaliação do texto completo dos estudos selecionados como fonte das evidências, foi realizado um processo de extração dos dados de eficácia e segurança que atendessem aos elementos da pergunta estruturada deste relatório, seguido do risco de viés nos estudos por meio do instrumento preconizado pela Colaboração Cochrane [26].



4.2. Evidência Clínica

As evidências apresentadas estão embasadas nos dados de três ECR [19,20,27], que totalizam 808 pacientes estudados (823 olhos). Os estudos foram realizados em um centro no Brasil [27], um na Turquia [19] e em 89 centros nos Estados Unidos da América [20]. Todos os pacientes tinham edema macular diabético, diagnosticado de acordo com a espessura do sub-campo central medida por meio de tomografia de coerência óptica - OCT (Quadro 7).

No estudo de Nepomuceno et al. (2013) [25], foi feita comparação entre bevacizumabe 1,5 mg e ranibizumabe 0,5 mg. No estudo de Ekinci et al. (2014) [19] a comparação foi feita entre bevacizumabe 1,25 mg e ranibizumabe 0,5 mg. Já no estudo do DRCR.net (2015) [20], foram avaliados bevacizumabe 1,25 mg e ranibizumabe 0,3 mg, além de aflibercepte 2,0 mg. Tratamento auxiliar com fotocoagulação a laser foi utilizado de acordo com critérios preestabelecidos em cada estudo.

Eficácia

Nenhum dos estudos apresentou resultados para o desfecho de qualidade de vida.

Sobre a acuidade visual dos pacientes, ressalta-se que houve heterogeneidade entre os estudos com relação às unidades de medida. Feita a conversão das medidas para decimais da tabela de Snellen [28], percebeu-se heterogeneidade entre os estudos com relação às medidas de melhor acuidade visual corrigida (BCVA – *best-corrected visual acuity*) na linha de base. Os estudos de Nepomuceno et al. (2013) [25] e Ekinci et al. (2014) [19] envolveram pacientes que iniciaram o estudo com acuidade visual entre 0,22 e 0,25 (aproximadamente 20/80 na tabela de Snellen), enquanto que no estudo do DRCR.net (2015) [20] os valores foram em torno de 0,40 (aproximadamente 20/50 na tabela Snellen).

Os tratamentos se mostraram eficazes após 48 e 52 semanas de uso [19,25,29]. Considerando os valores decimais de acordo com a tabela de Snellen, o tratamento com bevacizumabe proporcionou aumento médio de 0,25 para 0,43 em 48 semanas ($p < 0,05$), segundo Nepomuceno et al. (2013) [25] e de 0,22 para 0,38 em 52 semanas ($p < 0,01$) segundo Ekinci et al. (2014) [19]. Com a utilização de ranibizumabe, os aumentos médios observados foram de 0,23 para 0,46 em 48 semanas ($p < 0,05$), segundo Nepomuceno et al. (2013) [25], e de 0,24 para 0,39 em 52 semanas ($p < 0,01$) Ekinci et al. (2014) [19]. O estudo do DRCR.net (2015) [20] não apresentou as estatísticas para eficácia isolada de cada tratamento

Considerando os resultados de eficácia comparada, não se observou diferença significativa entre os tratamentos. Nos estudos de Nepomuceno et al. (2013) [25] e Ekinci et al.



(2014) [19], os respectivos valores p foram maiores que 0,05. No estudo do DRCR.net (2015) [20], a acuidade visual média na linha de base e após 52 semanas para bevacizumabe foi de, respectivamente, 0,39 e 0,61. Para ranibizumabe foi de, respectivamente, 0,40 e 0,67. O valor p para a comparação após 52 semanas de tratamento foi de 0,12. No entanto, ao considerar a eficácia comparativa do tratamento com aflibercepte, a acuidade visual média foi de 0,40 na linha de base para 0,74 após 52 semanas ($p < 0,001$ vs. bevacizumabe e $p = 0,03$ vs. ranibizumabe). Apesar da diferença estatisticamente significativa, os autores não a consideraram clinicamente relevante devido ao grupo de pacientes tratados com aflibercepte apresentarem pior acuidade visual na linha de base ($p < 0,001$).

O estudo do DRCR.net (2015) [20] analisou os resultados de acuidade visual média estratificando os valores de linha de base em perda moderada e perda acentuada. Em ambos os grupos, não se observou diferença significativa entre os tratamentos com bevacizumabe ou ranibizumabe. Para pacientes que iniciaram o estudo com moderada perda de acuidade visual, aflibercepte também não proporcionou diferença significativa. Porém, para pacientes que iniciaram o estudo com acentuada perda de acuidade visual, aflibercepte foi mais eficaz que bevacizumabe ($p < 0,001$) e ranibizumabe ($p = 0,003$).

No edema macular diabético, a espessura do subcampo central é considerado um marcador de evolução da doença e está associado à acuidade visual. Nepomuceno et al. (2013) [25] e Ekinci et al. (2014) [19] relataram eficácia de ambas as alternativas terapêuticas na redução da espessura do subcampo central. Com relação à eficácia comparativa, estes autores não identificaram diferenças significativas entre os tratamentos com bevacizumabe e ranibizumabe. De acordo com o estudo do DRCR.net (2015) [20], 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.

Segurança

Para sobrevida, o estudo do DRCR.net (2015) [20] demonstrou que, ao final de 52 semanas de acompanhamento, a proporção foi de 99%, 98% e 98% para aflibercepte, bevacizumabe e ranibizumabe, respectivamente ($p = 0,72$). Nepomuceno et al. (2013) [25] e Ekinci et al. (2014) [19] não relataram óbitos no período estudado.

Ekinci et al. (2014) [19] limitaram-se ao relato de que nenhuma complicação foi observada como sendo resultado das intervenções terapêuticas. Nepomuceno et al. (2013)



[25] relataram que em nenhum dos pacientes ocorreu infarto do miocárdio, acidente vascular encefálico ou sangramento gastrointestinal. No estudo do DRCC.net (2015) [20], não houve diferença significativa entre bevacizumabe, ranibizumabe e aflibercepte na ocorrência de eventos adversos graves ($p=0,40$), hospitalização ($p=0,51$) ou principais eventos cardiovasculares ($p=0,56$). Contudo, em análise agrupada de quaisquer eventos cardiovasculares, a ocorrência foi significativamente maior no grupo tratado com ranibizumabe (26%) em relação aos com bevacizumabe (16%) e aflibercepte (19%) ($p=0,038$). Excluindo o evento hipertensão, diferença significativa foi observada para ocorrências no grupo tratado com ranibizumabe (17%) comparado aos tratados com bevacizumabe (9%) ou aflibercepte (9%) ($p=0,012$).

Sobre eventos adversos oculares, não foram observadas significantes alterações médias de pressão intraocular dentro de cada grupo [20,27]. Endoftalmite foi observada em três pacientes tratados com ranibizumabe, sendo dois no estudo de Nepomuceno et al. (2013) [25] e um no do DRCC.net (2015) [20]. Não se observou endoftalmite em pacientes tratados com bevacizumabe.



Quadro 7. PRINCIPAIS ESTUDOS INCLUÍDOS NA REVISÃO DA LITERATURA

| Estudo | População | Intervenções | Desfechos | Resultados |
|--------|-----------|--------------|-----------|------------|
|--------|-----------|--------------|-----------|------------|



| | | | | |
|--|---|--|---|---|
| <p>Artigo principal: Nepomuceno et al. 2013 [25]</p> <p>Delineamento: Ensaio clínico randomizado, cego</p> <p>Seguimento: 48 semanas</p> <p>Financiamento: FAPESP (benefício número 2010/013368), FAEPA, do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto. Um dos autores recebeu apoio financeiro da Novartis para ida a congresso da área de Retina.</p> | <p>País: Brasil (Ribeirão Preto)</p> <p>Situação clínica: - Pacientes Edema macular diabético central –(CST > 300µm medido em OCT, e que tenham feito ao menos uma sessão de fotocoagulação, pelo menos 3 meses antes. - BCVA entre 0,3 logMAR (Snellen equivalente: 20/40) e 1,6 logMAR (equivalente de Snellen: 20/800)</p> <p>Tamanho da amostra: 45 pacientes (60 olhos)</p> <p>Idade e sexo: Grupo bevacizumabe Idade média: 63,8 ± 8,8 Sexo (mas/fem): 13/19 Grupo ranibizumabe Idade média: 63,7 ± 9,0 Sexo (mas/fem): 14/14</p> | <p>Intervenção: - Bevacizumabe (1,5mg) (32 olhos)</p> <p>Comparador: - Ranibizumabe (0,5mg) (28 olhos)</p> | <p>Eficácia: - Mudanças no BCVA padronizado pelo protocolo ETDRS e através da escala logMAR - Mudanças no OCT (Espessura da retina) - CSFT - Espessura central da mácula</p> <p>Segurança: - Eventos adversos</p> | <p>Eficácia: BCVA (média logMAR ± DP): Melhoria média (máxima) ao chegar na semana 48 Bevacizumab: - 0,23 ± 0,02 logMAR: ~ 2,5 linhas no ETDRS (~11 letras) Ranibizumabe: -0,29 ± 0,04 logMAR: ~ 3 linhas no ETDRS (~13 letras)</p> <p>Score ETDRS <i>Ao final das 48 semanas</i> Ganho ≥ 10 letras ETDRS Bevacizumab: 61% dos olhos Ranibizumabe: 68% dos olhos</p> <p>Ganho ≥ 15 letras ETDRS Bevacizumab: 39% dos olhos Ranibizumabe: 48% dos olhos</p> <p>Com relação a proporção do ganho ou perda de letras no score ETDRS, não houve diferença significativa entre o bevacizumabe e o ranibizumabe.</p> <p>CSFT (µm) Redução média máxima Bevacizumab: -126, 6 ± 25 µm (48 semanas) Ranibizumabe: -136, 6 ± 23 µm (44 semanas) Não houve diferença na média de redução do CSFT entre as alternativas terapêuticas</p> |
|--|---|--|---|---|



| | | | | |
|--|--|--|--|---|
| | | | | <p>Número médio de injeções (mean ± SEM) Bevacizumabe: 9,84 ± 0,55 Ranibizumabe: 7,67 ± 0,6 p-valor: 0,05</p> <p>Terapia de resgate (nº de olhos) Becavizumabe: 9 Ranibizumabe: 4 p-valor: 0,042</p> <p>Segurança: -Pressão ocular média: não houve mudança significativa em nenhum dos grupos quando comparado ao baseline. -Becavizumabe: 1 paciente progrediu catarata, 1 paciente desenvolveu hemorragia do vítreo depois de um descolamento agudo posterior. -Ranibizumabe: 2 pacientes desenvolveram endoftalmite, 1 paciente com aumento da pressão arterial. - Tratamento bilateral: 1 paciente desenvolveu transitória piora da função renal.</p> |
|--|--|--|--|---|



| | | | | |
|---|---|---|--|---|
| | | | | Limitações -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 |
| Artigo principal: Ekinci et al. 2014 [19] Delineamento: Ensaio randomizado clínico | País: Turquia (Istambul) Situação clínica: Edema macular diabético clinicamente significante (central macular thickness) | Intervenção: - Bevacizumab (1,25mg) n=50 (50 pacientes) Comparador: | Eficácia: - best-corrected visual acuity (BCVA) através do gráfico Snellen - CMT avaliado com OCT | Eficácia: BCVA (média ± DP):: Bevacizumabe: Antes 0,22 ± 0,11; Depois 0,38 ± 0,12 Ranibizumabe: Antes 0,24 ± 0,12; Depois 0,39 ± 0,11 p-valor<0,01 (para os dois tratamentos) |



| | | | | |
|--|--|--|--|---|
| <p>Seguimento: 12 meses (avaliação mensal)</p> <p>Financiamento: Autores afirmam não haver financiamento privado nem conflito de interesse relacionado</p> | <p>(CMT)>300μm) medido através de fundus fluorescein angiography (FFA) e avaliações de optic coherence Tomography (OCT) e exame de fundo de olho.</p> <p>Tamanho da amostra: 100 pacientes (100 olhos)</p> <p>Idade e sexo: Grupo bevacizumabe Idade média: 68 \pm 9 Sexo (mas/fem): 18/32 Grupo ranibizumabe Idade média: 65 \pm 14 Sexo (mas/fem): 14/36</p> | <p>- Ranibizumab 0,5mg N=50 (50 pacientes)</p> | <p>- Pressão intraocular avaliado por tonometria de aplanção</p> <p>Segurança: - Pressão intraocular - Pressão arterial</p> | <p>antes e depois)</p> <p>Não houve diferença estatisticamente significativa na acuidade visual entre o bevacizumabe e o ranibizumabe após o tratamento.</p> <p>CMT (μm) (Média \pm DP)</p> <p>Bevacizumabe: Antes 438,8 \pm 126; Depois 342,3 \pm 121 Ranibizumabe: Antes 489,8 \pm 141; Depois 339,3 \pm 121 p-valor<0,01 (para os dois tratamentos antes e depois)</p> <p>Não houve diferença estatisticamente significativa na espessura foveal entre o bevacizumabe e o ranibizumabe após o tratamento.</p> <p>Número médio de injeções: Bevacizumabe: 5,1 \pm 0,74 Ranibizumabe: 6,5 \pm 0,85 p-valor<0,05</p> <p>Segurança: Não foram observadas alterações na pressão ocular, tampouco na pressão arterial de nenhum paciente.</p> |
|--|--|--|--|---|



| | | | | |
|--|--|--|--|--|
| | | | | <p>Limitações</p> <p>- 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</p> |
|--|--|--|--|--|



| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| <p>Artigo principal: DRCR.net 2015 [30]</p> <p>Delineamento: Ensaio clínico randomizado</p> <p>Seguimento: 52 semanas</p> <p>Financiamento: National Institutes of Health (NIH)</p> | <p>País: Multicêntrico (EUA)</p> <p>Situação clínica: Pacientes com diabetes mellitus tipo 1 ou tipo 2, menores de 18 anos, com score de melhor acuidade visual corrigida (BCVA) entre 78 e 24, com edema macular diabético e não tratados com anti-VEGF nos últimos 12 meses.</p> <p>Tamanho da amostra: 660 (Masculino: 353)</p> <p>Idade (anos): Mediana (percentis 25, 75): - Aflibercepte: 61 (54, 66) - Bevacizumabe: 63 (56, 68) - Ranibizumabe: 59 (53, 67)</p> | <p>Intervenção: - Aflibercepte 2,00 mg, - Bevacizumabe 1,25 mg</p> <p>Comparador: - Ranibizumabe 0,30 mg,</p> <p>- Todos por infusão intra-ocular</p> <p>- Aplicação na linha de base e a cada 4 semanas até a semana 24, quando somente ocorreu aplicação se constatada piora de ≥ 5 no score de BCVA ou aumento de 10% na espessura do subcampo central (CST)</p> <p>- Fotocoagulação a laser focal ou em grade, de acordo com protocolo inicialmente</p> | <p>Eficácia: - Alteração média de acuidade visual (score de letras) – desfecho primário</p> <p>- Alteração média da espessura do subcampo central (μm)</p> <p>- N^o mediano de injeções necessárias (n (percentis 25, 75))</p> <p>Segurança: - Efeitos adversos</p> | <p>Eficácia: - Alteração média de acuidade visual (score de letras)</p> <p>- Todos os olhos</p> <p>- Aflibercepte: - 13,3\pm11,1 ($p < 0,001$ vs. bevacizumabe; $p = 0,034$ vs. ranibizumabe).</p> <p>- Bevacizumabe: - 9,7\pm10,1 ($p = 0,12$ vs. ranibizumabe).</p> <p>- Ranibizumabe: - 11,2\pm9,4.</p> <p>- Score de linha de base < 69</p> <p>- Aflibercepte: - 18,9\pm11,5 ($p < 0,001$ vs. bevacizumabe; $p = 0,003$ vs. ranibizumabe).</p> <p>- Bevacizumabe: - 11,8\pm12,0 ($p = 0,21$ vs. ranibizumabe).</p> <p>- Ranibizumabe: - 14,2\pm10,6.</p> <p>- Score de linha de base entre 69 e 78</p> <p>- Aflibercepte: - 8,0\pm7,6 ($p = 0,69$ vs. bevacizumabe; $p = 0,69$ vs. ranibizumabe).</p> <p>- Bevacizumabe: - 7,5\pm7,4 ($p = 0,69$ vs. ranibizumabe).</p> <p>- Ranibizumabe: - 8,3\pm6,8.</p> |
|---|---|---|---|---|



| | | | | |
|--|--|--------------|--|--|
| | | estabelecido | | <ul style="list-style-type: none">- Espessura do sub-campo central (μm)<ul style="list-style-type: none">- Aflibercepte:<ul style="list-style-type: none">- -169\pm138 ($p < 0,001$ vs. bevacizumabe; $p = 0,036$ vs. ranibizumabe).- Bevacizumabe:<ul style="list-style-type: none">- -101\pm121 ($p < 0,001$ vs. ranibizumabe).- Ranibizumabe:<ul style="list-style-type: none">- -147\pm134. - Nº mediano de injeções necessárias (n (percentis 25, 75))<ul style="list-style-type: none">- Aflibercepte:<ul style="list-style-type: none">- 9 (8, 11) ($p = 0,045$ vs. bevacizumabe; $p = 0,19$ vs. ranibizumabe).- Bevacizumabe:<ul style="list-style-type: none">- 10 (8, 12) ($p = 0,22$ vs. ranibizumabe).- Ranibizumabe:<ul style="list-style-type: none">- 10 (8, 11). Segurança:<ul style="list-style-type: none">- Efeitos adversos:<ul style="list-style-type: none">- Eventos cardiovasculares, exceto hipertensão (n (%))<ul style="list-style-type: none">- Aflibercepte:<ul style="list-style-type: none">- 20 (9) ($p = 1,0$ vs. bevacizumabe; $p = 0,015$ vs. ranibizumabe).- Bevacizumabe:<ul style="list-style-type: none">- 19 (9) ($p = 0,014$ vs. ranibizumabe). |
|--|--|--------------|--|--|



| | | | | |
|--|--|--|--|---|
| | | | | <ul style="list-style-type: none">- Ranibizumabe:<ul style="list-style-type: none">- 37 (17).- Eventos cardiovasculares, incluindo hipertensão (n (%))<ul style="list-style-type: none">- Aflibercepte:<ul style="list-style-type: none">- 42 (19) ($p=0,53$ vs. bevacizumabe; $p=0,087$ vs. ranibizumabe).- Bevacizumabe:<ul style="list-style-type: none">- 35 (16) ($p=0,038$ vs. ranibizumabe).- Ranibizumabe:<ul style="list-style-type: none">- 56 (26).- Por classificação MedDRA, eventos adversos graves, hospitalização ou óbito:<ul style="list-style-type: none">- Sem diferença significativa |
|--|--|--|--|---|



| | | | | |
|--|--|--|--|--|
| | | | | <p>Limitações</p> <p>- 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. Parte dos autores recebeu auxílio financeiro das companhias farmacêuticas Genentech e Regeneron, detentoras das patentes dos medicamentos avaliados.</p> |
|--|--|--|--|--|



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. Sobre esses dois últimos vieses, o estudo de Ekinci et al. (2014) apresentou alto risco. O risco é incerto para vieses de performance e detecção.

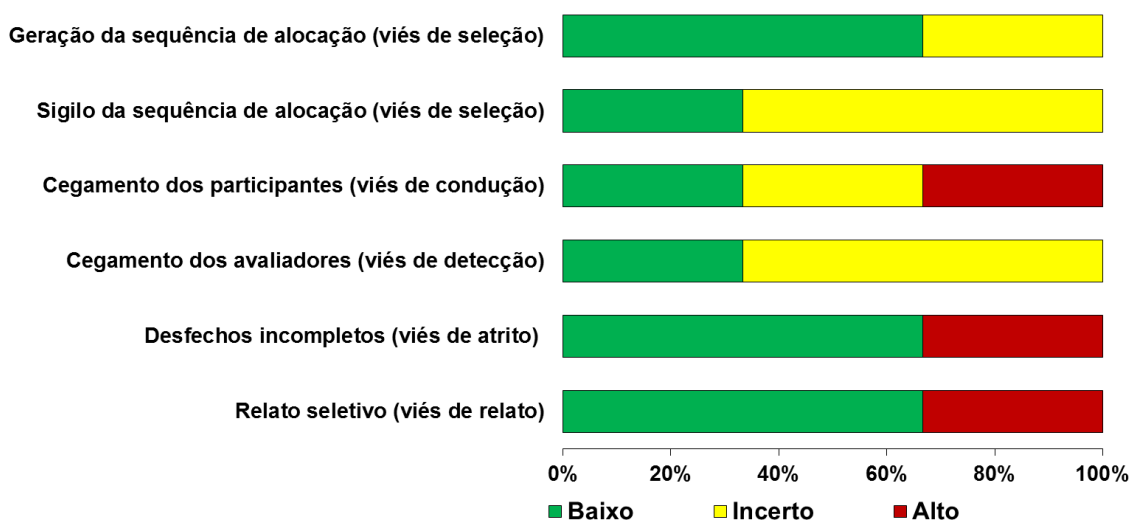


FIGURA 2. RISCO DE VIÉS GLOBAL QUANTIFICADO POR TIPO

4.3. Análise de Impacto Orçamentário

A análise de impacto orçamentário foi realizada a fim de estimar a quantidade de recursos necessários para a incorporação tanto do ranibizumabe quanto do bevacizumabe no tratamento de pacientes com edema macular diabético, sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde, num horizonte de 3 anos.

Para a construção do modelo de avaliação de impacto orçamentário, considerou-se 611.905 pacientes elegíveis para tratamento com os antiangiogênicos.

O crescimento populacional não foi considerado nesse estudo devido ao curto período de tempo selecionado (três anos). O valor base (611.905) foi alcançado após a análise de estudos epidemiológicos nacionais e internacionais [2,3,31] e considerando uma população elegível para tratamento na faixa etária de 35-75 anos de idade. A prevalência de diabetes foi retirada da pesquisa VIGITEL (2013) e foi assumido que esta se manteve constante ao longo do tempo, sendo utilizada para calcular a estimativa de pacientes diagnosticados há 10 e 20 anos com essa doença. Por exemplo, para calcular a população de 45-54 anos diagnosticada com



diabetes há 20 anos, aplicou-se a taxa de prevalência do diabetes da faixa etária de 25-34 anos (20 anos anteriores), na própria população brasileira com a faixa etária de 45-54 anos (24.842.585 pessoas)[32]. No caso da população diagnosticada há 10 anos, era preciso evitar o problema da dupla contagem, ou seja, contar na população diagnosticada há 20 anos, aqueles já tinham sido diagnosticados há 10. Então, para construir a taxa de diabéticos há 10 anos dos pacientes de 45-54 anos, utilizou-se a taxa de prevalência de 35-44 (10 anos anteriores) subtraída da taxa de 25-34 anos (20 anos anteriores). Esse raciocínio foi repetido para todas as faixas etárias (de 35 a 75 anos) e as populações foram somadas ao final. A tabela 1 ilustra as taxas de diabetes segundo o tempo de diagnóstico. Estudos epidemiológicos [2,3] mostravam quantos desses pacientes portadores de diabetes tipo I e tipo II também seriam diagnosticados com edema macular diabético. Dos indivíduos diagnosticados há 20 anos ou mais, em torno de 30% apresentam o EMD e, entre aqueles que têm a doença por um período entre 10 anos e 20 anos, estima-se que 10% o apresentem.

TABELA 1 - PREVALÊNCIAS DE DIABETES CONSIDERANDO O TEMPO DE DIAGNÓSTICO

| Faixa Etária | % de indivíduos com Diabetes | % Pacientes com Diabetes diagnosticado há 20 anos | % Pacientes com Diabetes diagnosticado há 10 anos (tx. da categoria anterior – tx de 20 anos) |
|---------------------|-------------------------------------|--|--|
| 18 – 24 anos | 0,8% | - | - |
| 25 – 34 anos | 1,2% | - | - |
| 35 – 44 anos | 3,6% | 0,8% | 0,4% |
| 45 – 54 anos | 8,5% | 1,2% | 2,4% |
| 55- 64 anos | 17,1% | 3,6% | 4,9% |
| 65- 75 anos | 22,1% | 8,5% | 8,6% |

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)[29]. No caso do bevacizumabe, foram avaliadas duas opções de



fracionamento: 20 e 40 doses. O Preço Máximo de Venda ao Governo – PMVG (ICMS 0%) do ranibizumabe por ampola de 0,23 ml é de R\$2.190,85. No caso do bevacizumabe, foi considerado o Preço Máximo de Venda ao Governo – PMVG (ICMS 0%) de R\$934,84, conforme consta na tabela da Câmara de Regulação de Mercado de Medicamentos (CMED) de agosto de 2015, fracionando-se em 40 ou 20 doses o frasco de 4 ml. O fracionamento em 40 ou 20 doses foi adotado de forma a permitir a retirada de um volume de segurança. Portanto, o custo por dose do bevacizumabe considerado para análise foi de R\$23,37, no caso de 40 doses, e R\$46,74, no caso de 20 doses de fracionamento.

Foi considerado um cenário de difusão da tecnologia de 10%, 30%, 60% nos três primeiros anos da implantação dos antiangiogênicos no SUS. Como resultado, observou-se um impacto orçamentário incremental em três anos (preço da dose x número de doses anuais x taxa de absorção x número de pacientes) para a aquisição dos medicamentos de: R\$12.359.563.100,00 para o ranibizumabe e R\$ 286.004.397,00 para o bevacizumabe em 20 doses e R\$ 143.002.198,00 para 40 doses.



TABELA 2 - IMPACTO ORÇAMENTÁRIO DA INCORPORAÇÃO DOS MEDICAMENTOS EM REAIS (R\$), DURANTE 3 ANOS.

| Cenário | Ano 1 10% | Ano 2 30% | Ano 3 60% | Total (3 anos) |
|--------------------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|------------------------------|
| Bevacizumabe (40 doses) | R\$ 14.300.219,85 | R\$ 42.900.659,55 | R\$ 85.801.319,10 | R\$ 143.002.221,87 |
| Bevacizumabe (20 doses) | R\$ 28.600.439,70 | R\$ 85.801.319,10 | R\$ 171.602.638,20 | R\$ 286.004.443,74 |
| Ranibizumabe (dose única) | R\$ 1.340.592.069,25 | R\$ 4.021.776.207,75 | R\$ 8.043.552.415,50 | R\$ 13.405.922.883,35 |



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.

Apesar disso, as evidências até o momento apresentadas devem ser interpretadas com cautela devido às limitações das fontes usadas.

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. Com relação ao impacto orçamentário, pondera-se que não foram considerados no modelo de avaliação os custos referentes ao fracionamento dos antiangiogênicos, nem tampouco a terapia de resgate com FC visto que o custo não difere conforme o antiangiogênico empregado e que a FC já está incorporada no SUS.

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.



7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BRASIL - Ministerio da Saúde. DATASUS [Internet]. Informações Demográficas e Socioeconômicas. 2015. Available from: <http://www2.datasus.gov.br/>
2. Klein R, Klein BEK, Moss SE, Cruickshanks KJ. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy XV. *Ophthalmology*. 1995 Jan;102(1):7–16.
3. Sociedade Brasileira de Diabetes. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes: 2014-2015. São Paulo; 2015.
4. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global Prevalence of Diabetes: Estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*. 2004 May 1;27(5):1047–53.
5. A. Y. Sukha AR. Definition , classification and visual aspects of diabetes mellitus , diabetic retinopathy and diabetic macular edema : A review of. *Publ ethics J metrics Freq asked Quest Contact us Read Tools Print this Artic Index metadata How to cite item Rev policy Email this Artic (Login required) Email author (Login required) Transl content Powered by Tra*. 2007;66(September):120–31.
6. Funatsu H1 YH. Pathogenesis of diabetic retinopathy and the renin-angiotensin system. *Ophthalmic Physiol Opt*. 2003;23(6):495–501.
7. Klein R, Klein BEK, Moss SE, Cruickshanks KJ. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy XV. *Ophthalmology*. 1995;
8. Funatsu H1 YH. Pathogenesis of diabetic retinopathy and the renin-angiotensin system. *Ophthalmic Physiol Opt*. 2003;23(6):495–501.
9. Guyton AC, Hall JE, Guyton AC. *Tratado de fisiologia Medica*. Elsevier; 2006. 1115 p.
10. Messias¹ A, Jorge² R, Cruz AAV e. Tabelas para medir acuidade visual com escala logarítmica: porque usar e como construir. *Arq Bras Oftalmol*. 2010;73(1):96–100.
11. Boelter MC, Azevedo MJ de, Gross JL, Lavinsky J. Fatores de risco para retinopatia diabética. *Arq Bras Oftalmol. Conselho Brasileiro de Oftalmologia*; 2003;66(2):239–47.
12. Bhavsar AR. Diabetic retinopathy: the latest in current management. *Retina*. Jan;26(6 Suppl):S71–9.
13. Fong DS, Aiello LP, Ferris FL, Klein R. Diabetic Retinopathy. *Diabetes Care*. 2004 Sep 24;27(10):2540–53.
14. Leese GP. Difficult therapeutic decisions in the management of diabetic retinopathy. *Diabetes Metab Res Rev*. Jan;16(2):133–7.
15. Clapp C, Aranda J, González C, Jeziorski MC, Martínez de la Escalera G. Vasoinhibins: endogenous regulators of angiogenesis and vascular function. *Trends Endocrinol*



- Metab. 2006 Oct;17(8):301–7.
16. NATS/UFMG. RESPOSTA RÁPIDA 300/2014 Antiangiogênicos e fotocoagulação a laser para tratamento de retinopatia diabética. 2014.
 17. 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>
 18. Roche. Avastin® (bevacizumabe) Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A. Solução injetável 25 mg/mL 4 mL e 16 mL [Internet]. Bula do Medicamento. 2013 [cited 2015 Sep 23]. p. 1–14. Available from: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=3667502013&pIdAnexo=1604556
 19. Ekinci M, Ceylan E, Çakıcı Ö, Tanyıldız B, Olcaysu O, Çağatay HH. 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.
 20. Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, Jampol LM, Aiello LP, Antoszyk AN, et al. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema. *N Engl J Med*. 2015 Mar 26;372(13):1193–203.
 21. Manuel PLGWJAB. Humanized Antibodies And Methods For Forming Humanized Antibodies. World; WO-09845332, 1998.
 22. Novartis. Lucentis (ranibizumabe) Novartis Biociências SA Solução para injeção 10 mg/mL [Internet]. Bula do medicamento. 2013 [cited 2015 Sep 23]. p. 1–6. Available from: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=10292072013&pIdAnexo=1894371
 23. CONITEC. Ranibizumabe para Degeneração Macular Relacionada à Idade. 2015.
 24. BRASIL - Ministerio da Saúde. DIRETRIZES METODOLÓGICAS Diretriz de Avaliação Econômica. Brasília; 2014.
 25. Nepomuceno AB, Takaki E, Paes de Almeida FP, Peroni R, Cardillo JA, Siqueira RC, 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.
 26. Cochrane Informatics & Knowledge Management Department [Internet]. [cited 2015 Sep 23]. Available from: <http://tech.cochrane.org/>
 27. Nepomuceno AB, Takaki E, Paes de Almeida FP, Peroni R, Cardillo JA, Siqueira RC, 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.
28. Kanski JJ. *Oftalmologia Clínica.* Elsevier Health Sciences Brazil; 2012. 920 p.
 29. Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, Jampol LM, Aiello LP, Antoszyk AN, et al. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema. *N Engl J Med.* 2015 Mar 26;372(13):1193–203.
 30. Borron SW, Baud FJ, Barriot P, Imbert M, Bismuth C. Prospective study of hydroxocobalamin for acute cyanide poisoning in smoke inhalation. *Ann Emerg Med.* 2007 Jun;49(6):794–801, 801.e1–2.
 31. Brasil. VIGITEL Brasil 2013. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. 2014.
 32. IBGE IB de G e E. Censo Demográfico 2010. Censo Demográfico. 2010.