

Ranibizumabe para Degeneração
Macular Relacionada à Idade

Nº 119
Abril/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

Home Page: www.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.



Cabe à Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS) da 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	5
2.	A DOENÇA	8
3.	A TECNOLOGIA	10
4.	ANÁLISE DA EVIDÊNCIA APRESENTADA PELO DEMANDANTE	13
4.1	EVIDÊNCIA CLÍNICA:	14
4.2	ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE:	30
4.3	ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO:	37
4.4	ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO – CONITEC:	39
5.	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	41
6.	RECOMENDAÇÃO DA CONITEC	42
7.	CONSULTA PÚBLICA	42
8.	DELIBERAÇÃO FINAL.....	44
9.	DECISÃO	44
10.	REFERÊNCIAS.....	45



1. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Ranibizumabe (Lucentis®)

Indicação: Degeneração Macular neovascular (exsudativa ou úmida) Relacionada à Idade

Demandante: Novartis Biociências SA.

Contexto: A Degeneração Macular Relacionada à Idade (DMRI) é um distúrbio degenerativo da mácula, a área central da retina, na qual as imagens são formadas. A DMRI é a principal causa de cegueira legal em indivíduos acima de 50 anos. A prevalência de cegueira é de 8,7% entre os indivíduos acometidos pela doença. A DMRI atinge cerca de 10% (1.081.831) da população acima de 65 anos de idade. Destes, apenas 10% (108.183) desenvolveriam a forma úmida ou exsudativa, para a qual a terapia com anti-angiogênicos é indicada.

Pergunta: O uso do ranibizumabe é eficaz, seguro e custo-efetivo em pacientes com degeneração macular exsudativa (ou úmida) relacionada à idade quando comparado ao(s) bevacizumabe ou placebo?

Evidências científicas: A evidência atualmente disponível sobre eficácia e segurança do ranibizumabe para tratamento da DMRI exsudativa é baseada em estudos de boa qualidade metodológica e grau de recomendação A, fundamentada em 6 revisões sistemáticas e 9 ensaios clínicos (MARINA, SAILOR, PIER, EXCITE, CATT, IVAN, HARBOR, GEFAL, MANTA). Neste sentido, os resultados apresentados sugerem que o tratamento da DMRI com ranibizumabe é mais eficaz que o placebo em retardar a progressão da doença (Perda \geq 15 letras: RR 0,14 (0,08-0,25); Perda \geq 30 letras: RR 0,09 (0,03-0,28)); efeito que pode estar associado à prevenção da cegueira (Cegueira: RR 0,27 (0,19-0,40)), e também em produzir melhora na AV dos pacientes (Ganho \geq 15 letras: RR 6,69 (3,75-11,94)). Os estudos comparativos entre ranibizumabe e bevacizumabe consideraram que bevacizumabe (comparador) é não-inferior que o ranibizumabe no tratamento da DMRI, porém com relação à manutenção dos resultados a longo prazo essa é mais significativa com ranibizumabe.

Avaliação econômica: Foi realizada análise de custo-utilidade do ranibizumabe em comparação ao bevacizumabe para DMRI exsudativa, na perspectiva do Sistema Único de Saúde, num horizonte temporal de 10 anos, utilizando um modelo de Markov. No resultado da análise, ranibizumabe mostrou-se como dominante (Δ custo=-2.158,95; Δ utilidade= 0,0439).



Avaliação de Impacto Orçamentário: A análise de impacto orçamentário realizada pelo demandante utilizou o preço proposto para incorporação no SUS, sem negociação (R\$ 777,00). O resultado do impacto após 5 anos da incorporação foi de R\$ 377.146.478,00 (apenas para a população do SUS) e de R\$ 508.337.168,00 para 95% da população-alvo no Brasil. A Secretaria-Executiva da CONITEC também realizou análise de impacto orçamentário, utilizando o preço proposto pela empresa produtora ao Ministério da Saúde posteriormente à submissão. O impacto orçamentário, no cenário em cinco anos para 100% da população, e considerando o fracionamento de 4 doses por frasco de 0,3 ml de ranibizumabe com o novo valor proposto (R\$ 507,50) e de 40 doses por frasco de 40 ml de bevacizumabe (R\$ 847,16), sem os custos de aplicação e acompanhamento, os quais são idênticos entre ambos, teríamos um gasto de R\$ 300.949.504,64 para o ranibizumabe e R\$ 50.236.922,63 para o bevacizumabe e um valor por dose de R\$ 126,88 e de R\$ 21,18, respectivamente.

Recomendação da CONITEC: Na 22ª reunião ordinária, o plenário da CONITEC, recomendou a não incorporação no SUS do ranibizumabe para DMRI exsudativa. Considerou-se que o medicamento é eficaz e seguro, porém se equipara em eficácia e segurança ao bevacizumabe, o qual representa a alternativa de tratamento. Além disso, este último medicamento apresenta muito menor custo por dose: R\$ 21,18, enquanto o custo por dose do ranibizumabe pode chegar a cerca de seis vezes mais, R\$ 126,88. Isto significa que, caso incorporasse o ranibizumabe, o Ministério da Saúde estaria deixando de tratar 5 pacientes a cada 1 tratado.

Consulta pública: A consulta pública foi realizada entre os dias 08/04/2014 e 28/04/2014. Foram recebidas 153 contribuições durante a consulta pública. Do total das contribuições enviadas sobre a proposta de incorporação do ranibizumabe, 101 não contemplavam o tema proposto. Foram recebidas 52 contribuições a favor da incorporação do ranibizumabe que apresentaram justificativas como: medicamento com eficácia e segurança comprovada por diversos estudos clínicos, realizados com a população da indicação, em apresentação apropriada para uso intra-vítreo, sem necessidade de fracionamento ou fracionamento em muito menos doses, o que diminuiria o risco de contaminação.

Deliberação final: Os membros da CONITEC presentes na 25ª reunião ordinária do plenário do dia 08/05/2014 deliberaram, por unanimidade, por não recomendar a incorporação do medicamento ranibizumabe para o tratamento da Degeneração Macular Relacionada à Idade, em virtude de sua relação de custo-efetividade desfavorável.



Decisão: PORTARIA Nº 16, DE 9 DE ABRIL DE 2015: Torna pública a decisão de não incorporar ranibizumabe para degeneração macular relacionada à idade exsudativa no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.



2. A DOENÇA

A Degeneração Macular Relacionada à Idade (DMRI) é um distúrbio degenerativo da mácula, a área central da retina, na qual as imagens são formadas. A mácula é uma área altamente especializada que se localiza dentro da retina e é responsável pela visão central nítida exigida para tarefas como a leitura ou o reconhecimento facial^{1,2,3}. No centro da mácula, uma pequena depressão denominada fóvea contém a mais alta densidade de cones (sensores de cor) e constitui a área responsável pela maior acuidade visual (AV).

A etiologia da DMRI não é claramente conhecida. Uma das suposições quanto à fisiopatologia da doença diz respeito ao acúmulo de excretos metabólicos decorrente do envelhecimento, entre a base da camada de células fotorreceptoras e a coroide, onde estão os vasos sanguíneos. Isso dificulta a passagem de oxigênio e nutrientes para as células fotorreceptoras e estimula a formação desorganizada e exacerbada de neovasos⁴.

Dos diversos fatores de risco associados reconhecidos, a idade é o mais forte, ocorrendo mais frequentemente após 55 anos de idade⁵. Além da idade, o tabagismo é o fator de risco melhor identificado para o desenvolvimento de DMRI². Mais recentemente, fatores genéticos⁶ também demonstraram estar fortemente ligados ao desenvolvimento de DMRI. A presença de DMRI úmida em um olho e o fato de ser da raça branca, em comparação a negros e hispânicos, também são fatores que também elevam o risco de desenvolver DMRI^{2,7}.

A DMRI é a principal causa de cegueira legal em indivíduos acima de 50 anos, em países industrializados^{1,2}. A prevalência de cegueira é de 8,7% entre os indivíduos acometidos pela doença⁸. Além disso, a doença, por provocar a perda de visão central, causa incapacidade de ler, contar dinheiro, assinar, reconhecer rostos ou dirigir um veículo, e é associada com um aumento do risco de quedas⁹. Tudo isso representa déficit em relação à independência funcional, à vida diária e à qualidade de vida dos pacientes.

A DMRI apresenta-se sob duas formas clínicas distintas: uma forma “não exsudativa”, também conhecida como forma seca ou não-neovascular, e uma forma exsudativa, também denominada úmida ou neovascular^{3,10,11,12}. A DMRI pode progredir para a forma úmida ou seca, e as duas podem coexistir no mesmo paciente. A forma seca ocorre em 79%¹³ a 90%¹⁴ dos casos e apresenta evolução lenta. Atualmente não há nenhum tratamento cientificamente comprovado para a forma seca da DMRI.



A forma úmida é caracterizada pelo desenvolvimento de vasos sanguíneos imaturos (neovasos), que crescem entre as células do EPR e as células fotorreceptoras na retina central, culminando com a formação da membrana neovascular coroidal. Esse processo é conhecido como neovascularização coroidal (NVC). A proteína conhecida como fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF – do inglês *vascular endothelial growth factor*) está envolvida no desenvolvimento e progressão da NVC por induzir a formação de novos vasos sanguíneos (angiogênese), aumentar a permeabilidade vascular e a resposta inflamatória. Embora ocorra em apenas 10% dos portadores de DMRI, 80% dos indivíduos com perda visual grave tem essa forma da doença^{2,15}. A DMRI úmida pode ser classificada como¹³:

1. Clássica: a membrana neovascular apresenta-se bem delimitada por meio de hiperfluorescência precoce, com vazamento intenso e uniforme tardio, que geralmente obscurece as margens da lesão, o que permite a sua identificação.

A DMRI úmida clássica ainda pode ser classificada como predominantemente clássica, quando a área identificável da lesão corresponde a 50% ou mais da lesão total, ou como minimamente clássica, quando a área identificável da lesão corresponde a até 49% da lesão;

2. Oculta: não é possível identificar os vasos sanguíneos responsáveis pela formação da lesão devido ao deslocamento do epitélio pigmentar fibrovascular e/ou vazamento tardio de origem indeterminada.

Frequentemente, a DMRI afeta um olho independentemente do outro. Nesses casos, dificilmente o paciente percebe qualquer problema na visão, nos estágios precoces da doença. Muitos pacientes não tomam consciência da sua existência até a percepção de visão central “borrada” ou mais comumente “ondulada” ou “distorcida”¹². Contudo, após a ocorrência da forma neovascular em um dos olhos, o risco de desenvolver a doença no outro olho é de aproximadamente 40%².

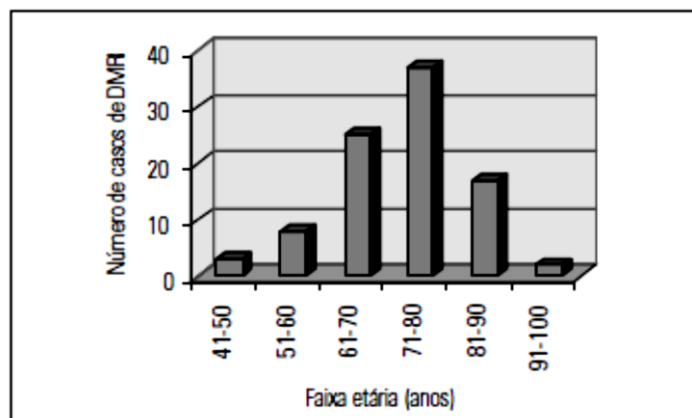
Segundo a Sociedade Brasileira de Retina e Vítreo, a DMRI atinge 10% (1.081.831) da população acima de 65 anos de idade. Destes, apenas 10% (108.183) desenvolveriam a forma úmida ou exsudativa, para a qual a terapia com anti-angiogênicos é indicada¹⁶.

Em estudo realizado no setor de Retina da Faculdade de Medicina no ABC paulista, de 1179 prontuários avaliados, 92 (7,8%) pacientes apresentaram diagnóstico de DMRI. Em relação ao gênero 40,3% dos pacientes eram do sexo masculino e 59,7% do sexo feminino. Quando avaliada a faixa etária dos pacientes, observou-se uma variação entre 46-92 anos com



predomínio dos casos entre 71 – 80 (40,22%) anos de idade (Figura 1), sendo a média de idade de 72,5 anos¹⁷. Em outro estudo brasileiro, realizado em Pernambuco, também foi observada maior frequência de olhos com DMRI e estágio mais avançado da doença em faixas etárias mais idosas¹⁵.

Figura 1. Distribuição do diagnóstico de DMRI por faixa etária¹⁷.



3. A TECNOLOGIA

Tipo: Medicamento.

Princípio Ativo: Ranibizumabe.

O Ranibizumabe é um fragmento de anticorpo monoclonal humano recombinante (Fab), produzido em células de *Escherichia coli* através de tecnologia de DNA recombinante, que tem como alvo o fator de crescimento endotelial vascular humano A (VEGF-A). Liga-se com alta afinidade às isoformas do VEGF-A, deste modo prevenindo a ligação do VEGF-A aos seus receptores VEGFR-1 e VEGFR-2. A ligação do VEGF-A aos seus receptores leva à proliferação das células endoteliais e neovascularização, assim como ao vazamento vascular, os quais se acredita que contribuem para a progressão da forma neovascular de DMRI^{18,19}.

Nome comercial: Lucentis®.

Fabricante: Novartis Biociências SA.

Indicação aprovada na Anvisa: Tratamento da degeneração macular neovascular (exsudativa ou úmida) relacionada à idade e edema macular diabético.

Indicação proposta pelo demandante: Tratamento da degeneração macular neovascular (exsudativa ou úmida) relacionada à idade.



Posologia e Forma de Administração: Deve ser administrado por um oftalmologista qualificado com experiência em injeções intravítreas. A dose recomendada em bula é de 0,5 mg administrada mensalmente através de uma única injeção intravítrea. Isto corresponde a um volume de injeção de 0,05 ml. O tratamento é iniciado com uma injeção mensal, por três meses consecutivos, seguido por uma fase de manutenção em que os pacientes devem ser monitorados mensalmente quanto a sua acuidade visual. Se o paciente apresentar uma perda de mais de 5 letras na acuidade visual (EDTRS ou uma linha equivalente Snellen), o ranibizumabe deve ser administrado novamente. O intervalo entre duas doses não deve ser inferior a um mês^{18,19}.

O tratamento é realizado mensalmente e continua até que a acuidade visual máxima seja atingida, a qual é confirmada pela acuidade visual estável por três avaliações mensais consecutivas realizadas durante o tratamento. O tratamento é retomado com injeções mensais quando o monitoramento indicar uma perda da acuidade visual devido à forma úmida da DMRI e continua até que a acuidade visual estável seja atingida novamente por três avaliações mensais consecutivas (implicando um mínimo de duas injeções)^{18,19}.

A apresentação disponível no mercado brasileiro é um frasco de uso único somente para injeção intravítrea.

Preço proposto para incorporação:

APRESENTAÇÃO	Preço
Solução para injeção 10 mg/mL: frasco-ampola contendo 2,3 mg de ranibizumabe em 0,23 mL 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	R\$ 3100,87*
	R\$ 1985,35**
	R\$ 777,00***

* Preço Fábrica aprovado pela CMED²⁰ (ICMS 18%).

**Preço Máximo de Venda ao Governo.

*** Preço proposto para incorporação.

Contraindicações: Ranibizumabe não deve ser utilizado em pacientes com hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes, doentes com infecções oculares ou perioculares, ativas ou suspeitas, ou doentes com inflamação intraocular grave ativa. A exposição sistêmica ao ranibizumabe após administração ocular é baixa, mas devido ao seu mecanismo de ação, o ranibizumabe deve ser considerado como potencialmente teratogênico e embrio/fetotóxico. Para as mulheres que pretendem engravidar e foram tratadas com ranibizumabe, recomenda-se que aguardem pelo menos 3 meses após a última



dose antes de engravidar. Este medicamento não deve ser utilizado durante a gravidez e lactação. A segurança e a eficácia de ranibizumabe não foram estudadas em doentes pediátricos^{18,19}.

Eventos adversos: A maioria das reações adversas notificadas após administração de ranibizumabe está relacionada com o procedimento de administração intravítrea. As reações adversas oculares notificadas mais frequentemente após injeção de ranibizumabe são: dor ocular, hiperemia ocular, aumento da pressão intraocular, vitrite, descolamento do vítreo, hemorragia da retina, afeção ocular, flocos vítreos, hemorragia conjuntival, irritação ocular, sensação de corpo estranho nos olhos, aumento da lacrimação, olho seco e prurido ocular. As reações adversas oculares notificadas menos frequentemente, porém consideradas mais graves, incluem endoftalmite, cegueira, descolamento da retina, lesões da retina e catarata traumática iatrogênica^{18,19}.

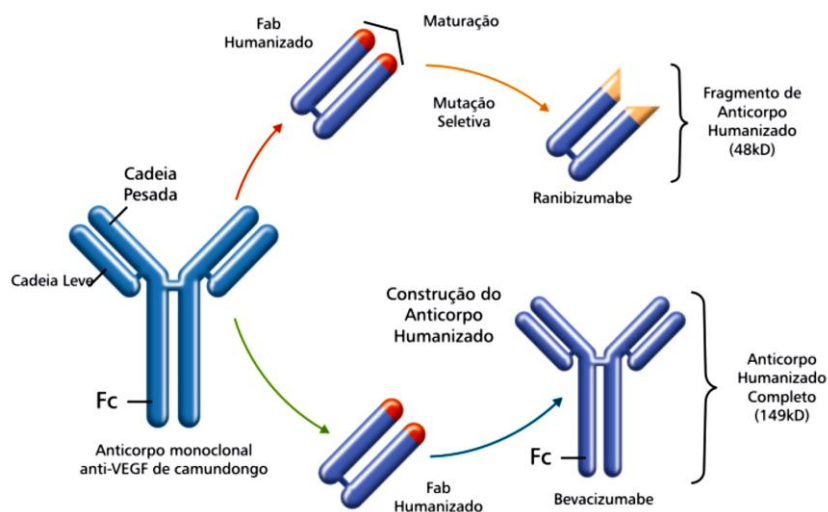
As reações adversas não oculares notificadas mais frequentemente são cefaleia, nasofaringite e artralgia.

Reações adversas relacionadas com a classe terapêutica: Em estudos de fase III, verificou-se que a frequência global de hemorragias não oculares, um acontecimento adverso relacionado com a inibição sistêmica do VEGF (fator de crescimento endotelial vascular), se encontra ligeiramente aumentada em doentes tratados com ranibizumabe. Existe ainda um risco de ocorrência de eventos tromboembólicos arteriais após utilização intravítrea de inibidores do VEGF^{18,19}.

O ranibizumabe foi desenvolvido pela empresa americana Genentech Inc. a partir da fragmentação do bevacizumabe. Com peso molecular reduzido em relação ao bevacizumabe, o ranibizumabe atinge concentrações significativas no espaço sub-retiniano e coroideano (Figura 2)¹². Possui o mesmo número de patente de molécula que o bevacizumabe depositado no Instituto Nacional de Propriedade Intelectual (INPI), e foi registrado na Anvisa em setembro de 2007, em apresentação com 10mg/ml. Uma análise mais detalhada das estruturas moleculares do ranibizumabe e do bevacizumabe permite evidenciar as semelhanças entre esses dois anticorpos monoclonais¹².



Figura 2. Relação entre ranibizumabe e bevacizumabe. (adaptado de Steinbrook, 2006)



4. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA APRESENTADA PELO DEMANDANTE

Demandante: Novartis Biociências SA.

Esta seção resume os resultados de eficácia dos estudos apresentados pelo demandante.

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas apresentadas pelo demandante sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do ranibizumabe, para degeneração macular relacionada à idade, visando avaliar a sua incorporação no Sistema Único de Saúde.

O demandante realizou uma revisão sistemática da literatura. Para a revisão da literatura, foi realizada uma busca bibliográfica nas bases de dados Pubmed/MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library (via Cochrane BVS), LILACS e CRD - Centres for Reviews and Dissemination (York University) até 27/06/2013, de estudos que avaliaram o uso do ranibizumabe no tratamento da degeneração macular relacionada à idade. Dos 506 artigos localizados (sem excluir duplicidades) foram analisadas 15 publicações, 6 revisões sistemáticas e 9 ensaios clínicos.



Somente serão avaliados os estudos que se enquadram nos critérios estabelecidos na pergunta seguinte, cuja estruturação encontra-se na Tabela 1.

Tabela 1. Pergunta estruturada para elaboração do relatório (PICO).

População	Degeneração macular exsudativa (ou úmida) relacionada à idade
Intervenção (tecnologia)	Ranibizumabe (em monoterapia)
Comparação	Bevacizumabe ou placebo
Desfechos (Outcomes)	Melhora na acuidade visual (perda de menos letras ou ganho de letras na AV)
Tipo de estudo	Revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados (ECR), preferencialmente

Pergunta: O uso do ranibizumabe é eficaz, seguro e custo-efetivo em pacientes com degeneração macular exsudativa (ou úmida) relacionada à idade quando comparado ao(s) bevacizumabe ou placebo?

4.1 Evidência Clínica:

Os estudos incluídos pela revisão sistemática realizada pelo demandante desta proposta encontram-se descritos no Quadro a seguir:

Autores	Publicação	Ano
Revisões sistemáticas:		
Takeda AL et al.	Br J Ophthalmol	2007
Colquitt JL et al.	Health Technol Assess	2008
Vedula SS, Krzystolik MG.	Cochrane Database Syst Rev	2008
Mitchell P et al.	Br J Ophthalmol	2010
Mitchell P.	Curr Med Res Opin	2011
Schmucker C et al.	Br J Ophthalmol	2011
Ensaio clínico randomizado		
Rosenfeld PJ et al.	N Engl J Med	2006
Brown DM et al.	Ophthalmology	2009
Boyer DS et al.	Am J Ophthalmol	2009
Abraham et al.	Am J Ophthalmol	2010
Holz FG et al.	Am J Ophthalmol	2011
Schmidt-Erfurth U et al.	Am J Ophthalmol	2011
Martin DF et al.	Am J Ophthalmol	2012
Chakravarthy U et al.	Am J Ophthalmol	2012
Busbee BG et al.	Ophthalmology	2013

- **Revisões sistemáticas:**



Foram incluídas seis revisões sistemáticas^{21,9,22,23,24,25} da literatura sobre a eficácia e segurança do uso de ranibizumabe no tratamento da DMRI. As características e os resultados das revisões sistemáticas selecionadas encontram-se a seguir:

Estudo e local	Tipo de estudo/População	Desfechos	Resultados (IC 95%; valor p)	Comentários
<p>Takeda AL et al. 2007</p> <p>Título: Pegaptanib and ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: a systematic review.</p> <p>Local de origem do estudo: Southampton Health Technology Assessments Centre, Wessex Institute for Health Research and Development, University of Southampton, Southampton, UK.</p>	<p>Revisão sistemática de ECRs</p> <p>Três ECRs de ranibizumabe (RAN) [MARINA (N=716), ANCHOR (N=423) e FOCUS (N=162)] foram incluídos na revisão, os quais incluíam pacientes com diferentes tipos de lesão macular.</p> <p>Pacientes com degeneração macular relacionada à idade</p> <p>Última busca: set/2006</p>	<p>1 ou 2 anos:</p> <p>a) AV média basal (n° letras ± DP)</p> <p>b) Perda <15 letras</p> <p>c) Ganho ≥15 letras</p> <p>d) Média de alteração AV</p> <p>e) AV ≤ 6/60 basal</p> <p>f) AV 6/60 ou pior</p>	<p>MARINA (2 anos); RAN (N=240); SHA (N=238):</p> <p>a) RAN: 53,7 ± 12,8 (52,0 – 55,3); SHA: 53,6 ± 14,1 (51,8 – 55,4)</p> <p>b) RAN: 216 (86,2 – 93,8); SHA: 126 (46,6 – 59,3); p<0,0001</p> <p>c) RAN: 80 (27,4 – 39,3); SHA: 9 (1,4 – 6,2); p<0,0001</p> <p>d) RAN: 6,6; SHA: -14,9; p<0,0001</p> <p>e) RAN: 31 (8,7 – 17,6); SHA: 32 (9,1 – 17,8)</p> <p>f) RAN: 36 (10,5 – 19,5); SHA: 114 (41,6 – 54,3); p<0,0001</p> <p>ANCHOR (1 ano); RAN+TFD (N=139); TFD (n=143)</p> <p>a) RAN: 47,1 ± 13,2 (44,9 – 49,3); TFD: 45,5 ± 13,1 (43,4 – 47,6)</p> <p>b) RAN: 134 (93,3 – 99,5); TFD: 92 (56,5 – 72,2); p<0,001</p> <p>c) RAN: 56 (32,1 – 48,4); TFD: 8 (1,8 – 9,4); p<0,0001</p> <p>d) RAN: 11,3; TFD: -9,5; p<0,0001</p> <p>e) RAN: 32 (16,0 – 30,0); TFD: 46 (24,5 – 39,8)</p> <p>f) RAN: 23 (10,4 – 22,7); TFD: 86 (52,1 – 68,1); p<0,0001</p> <p>FOCUS (1 ano); RAN+TFD (N=105); TFD (N= 56)</p> <p>a) RAN: 45,1 ± 13,8 (42,5 – 47,7); TFD: 48,5 ± 14,1 (44,8 – 52,2)</p> <p>b) RAN: 95 (84,9 – 96,1); TFD: 38 (55,6 – 80,1); p<0,001</p> <p>c) RAN: 25 (15,7 – 32,0); TFD: 3 (-0,5 – 11,3); p=0,003</p> <p>d) RAN: 4,9; TFD: -8,2; p<0,001</p> <p>e) RAN: 40 (28,5 – 47,0); TFD: 15 (15,2 – 38,4)</p> <p>f) RAN: 31 (20,8 – 38,2); TFD: 26 (33,4 – 59,5); p=0,006</p>	<p>Os resultados apresentados na revisão com base nos estudos incluídos mostraram benefícios estatisticamente significativos em diferentes medidas de acuidade visual para os pacientes recebendo ranibizumabe ou ranibizumabe + terapia fotodinâmica em comparação com os pacientes dos braços de controle dos estudos (procedimento inativo, terapia fotodinâmica ou procedimento inativo + terapia fotodinâmica).</p> <p>Pacientes com DMRI tendo qualquer tipo de lesão se beneficiaram do tratamento com ranibizumabe, considerando as medidas de acuidade visual. Ranibizumabe também se mostrou eficaz na menor perda da acuidade visual, refletindo diretamente nos hábitos e funções básicas dos pacientes, como leitura, ato de dirigir, entre outros fatores de maneira positivamente significativa.</p> <p>Os estudos mostraram que ranibizumabe mantém os seus resultados de eficácia após dois anos de seguimento.</p> <p>Eventos adversos foram considerados de natureza leve a moderada.</p>



Estudo e local	Tipo de estudo/População	Desfechos	Resultados (IC 95%; valor p)	Comentários
<p>Colquitt JL et al. 2008</p> <p>Título: Ranibizumab and pegaptanib for the treatment of age-related macular degeneration: a systematic review and economic evaluation.</p> <p>Local de origem do estudo: Southampton Health Technology Assessments Centre, Wessex Institute for Health Research and Development, University of Southampton, UK.</p>	<p>Revisão sistemática de ECRs.</p> <p>Seis ECRs foram incluídos, sendo 4 de ranibizumabe (RAN) no tratamento da degeneração macular relacionada à idade [MARINA (N=716), ANCHOR (N=423), FOCUS (N=162) e PIER (N=184)], os quais incluíam pacientes com diferentes tipos de lesão macular.</p> <p>Pacientes com degeneração macular relacionada à idade</p> <p>Última busca: set/2006</p>	<p>Acuidade visual (AV)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Perda <15 letras - Ganho ≥15 letras <p>Cegueira</p> <p>Eventos adversos (EAs)</p>	<p>Acuidade visual (AV):</p> <p>Significativamente mais pacientes recebendo RAN (0,5 mg; 94,6 – 96,4%) tiveram perda <15 letras da AV após 12 meses comparado com injeções sham (62,2%, p<0,0001) ou com TFD (64,3%, p<0,0001).</p> <p>RAN+TFD aumentou significativamente a proporção de perda <15 letras da AV comparado com TFD + sham (90,5 vs. 67,9%, p<0,001) em pacientes com lesões predominantemente ou minimamente clássicas.</p> <p>A proporção de pacientes com ganho ≥ 15 letras de AV foi estatística e significativamente maior nos grupos RAN (MARINA: 33,8% e ANCHOR: 40,3%) comparado com injeções sham (4,6%, p<0,0001) ou com TFD (5,6%, p<0,0001). Este desfecho também foi estatisticamente significativo para pacientes recebendo RAN+TFD (23,8 vs 5,4%, p=0,003).</p> <p>Nos estudos MARINA e ANCHOR, pacientes com RAN apresentaram ganho de letras na AV aos 12 meses, enquanto que pacientes com sham ou TFD tiveram perda de cerca de 10 letras (p<0,001).</p> <p>No estudo PIER, pacientes RAN perderam em média 0,2 letras comparado com perda de 16,3 letras no grupo sham (p<0,0001).</p> <p>Cegueira: Significativamente menos pacientes RAN regressaram à cegueira legal (MARINA: 11,7% e ANCHOR: 16,4%) vs. sham (42,9%) ou TFD (60,1%), p<0,0001. Semelhantemente, menos pacientes recebendo RAN+TFD chegaram à cegueira legal comparado com TFD (29,5 vs. 46,4%, p=0,006).</p> <p>EAs foram comuns porém a maioria foi leve a moderado. Endoftalmite foi relatado por muito poucos pacientes RAN e nenhum nos grupos controle.</p>	<p>Pacientes em tratamento com ranibizumabe tiveram mais benefícios em termos de AV quando comparado com sham ou TFD. Os pacientes que continuaram o tratamento parecem ter mantido os benefícios após 2 anos.</p> <p>No grupo de pacientes tratados com ranibizumabe a evolução da condição para um estágio de perda potencial de acuidade caracterizada como cegueira legal (conceito aceito nos EUA e na maior parte da Europa, que significa uma acuidade visual de 20/200 [6/60] ou menos no melhor olho com o uso da melhor correção possível) foi considerável e significativamente menor em relação ao grupo tratado com procedimento inativo (sham) e TFD.</p> <p>Os eventos adversos foram descritos como leves e moderados.</p>

Estudo e local	Tipo de estudo/População	Desfechos	Resultados (IC 95%; valor p)	Comentários
<p>Vedula SS, Krzystolik MG. 2008</p> <p>Título: Antiangiogenic therapy with anti-vascular endothelial growth factor modalities for neovascular age-related macular degeneration.</p> <p>Local de origem do estudo: Brown University, USA</p>	<p>Revisão sistemática de ECRs.</p> <p>Cinco ECRs foram incluídos na revisão, sendo três de ranibizumabe (RAN) [MARINA (N=716), ANCHOR (N=423), FOCUS (N=162)].</p> <p>Pacientes com degeneração macular relacionada à idade</p> <p>Última busca: fev/2008</p>	<p>Acuidade visual (AV)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Perda ≥15 letras 2) Perda ≥30 letras 3) Ganho ≥15 letras 4) Média de alteração AV <p>5) Cegueira (AV<20/200)</p> <p>6) Média de alteração no tamanho da lesão</p> <p>Eventos adversos (EAs)</p>	<p>MARINA; 1 ano; RAN vs. sham</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) RR =0,14 (IC 95%: 0,08 – 0,25); NNT = 3,13 (IC 95%: 2,56 – 3,84). 2) RR = 0,09 (IC 95%: 0,03 – 0,28). 3) RR = 6,69 (IC 95%: 3,75 – 11,94). 4) Diferença na média ponderada (DMP) foi 17,6 (IC 95%: 14,80 – 20,40). 5) RR= 6,69 (IC 95% 3,75 – 11,94). <p>ANCHOR; 1 ano; RAN vs. TFD</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) RR =0,10 (IC 95%: 0,04 – 0,25); NNT = 3,125 (IC 95%: 2,43 – 4,17). 2) nenhum paciente RAN 3) RR = 7,2 (IC 95%: 3,57 – 14,55). 4) DMP foi 20,80 (IC 95%: 17,18 – 24,42). 5) RR= 0,27 (IC 95% 0,18 – 0,41). 6) DMP foi -2,28 (IC 95% -2,38 a -1,73) <p>FOCUS; 1 ano; RAN+TFD vs. TFD</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) RR =0,3 (IC 95%: 0,15 – 0,60); NNT = 4,35 (IC 95%: 2,78 – 11,11). 2) RR = 0,11 (IC 95%: 0,01 – 0,89). 3) RR = 4,44 (IC 95%: 1,40 – 14,08). 4) DMP foi 13,10 (IC 95%: 7,99 – 18,21). 5) RR= 0,64 (IC 95% 0,42 – 0,96). 6) DMP foi -1,82 (IC 95% -2,47 a -1,17) <p>GERAL</p> <p>EAs: Endoftalmite (0,7 – 4,7%); pressão intraocular elevada (4,3 – 16%).</p>	<p>Os autores concluíram que o tratamento com ranibizumabe reduz significativamente o risco de perda de acuidade visual em pacientes com DMRI, além de promover um ganho significativo na acuidade visual, principalmente quando comparado ao pegaptanibe. Ranibizumabe também mostrou-se seguro uma vez que os eventos adversos tiveram baixa ocorrência e foram similares entre pacientes tratados com outras intervenções avaliadas.</p>



Estudo e local	Tipo de estudo/População	Desfechos	Resultados (IC 95%; valor p)	Comentários
<p>Mitchell P et al. 2010</p> <p>Título: Ranibizumab (Lucentis) in neovascular age-related macular degeneration: evidence from clinical trials.</p> <p>Local de origem do estudo: Eye Clinic, Westmead Hospital, Westmead, Australia.</p>	<p>Revisão sistemática de ECRs.</p> <p>Evidências de ranibizumabe (RAN): nível 1 [MARINA (N=716), ANCHOR (N=423), PIER (N=184), EXCITE (N=353) e SAILOR (N=4300)]; nível 2 [SUSTAIN (N=531)]; nível 3 [PRoNTO (N=37)].</p> <p>Pacientes com degeneração macular relacionada à idade</p> <p>Última busca: out/2008</p>	<p>Acuidade visual (AV)</p> <p>1) Perda <15 letras (% pacientes)</p> <p>2) Ganho ≥15 letras (% pacientes)</p> <p>3) Média de alteração AV (letras): (a) após os primeiros 3 meses; (b) 12 meses; (c) 24 meses</p> <p>Eventos adversos (EAs)</p>	<p>MARINA; 2 anos; RAN (N=240) vs. Sham (N=238)</p> <p>1) 90,0% vs. 52,9% (p < 0,001)</p> <p>2) 33,3% vs. 3,8% (p < 0,001)</p> <p>3a) +5,9 vs -3,7 (p < 0,001)</p> <p>3b) +7,2 vs. -10,4 (p < 0,001)</p> <p>3c) +6,6 vs. -14,9 (p < 0,001)</p> <p>ANCHOR; 2 anos; RAN (N=139) vs. TFD (N=143)</p> <p>1) 89,9% vs. 65,7% (p < 0,0001)</p> <p>2) 41,0% vs. 6,3% (p < 0,0001)</p> <p>3a) +10 vs -2,5 (p < 0,001)</p> <p>3b) +11,3 vs. -9,5 (p < 0,001)</p> <p>3c) +10,7 vs. -9,8 (p < 0,001)</p> <p>PIER; 1 ano; RAN (N=61) vs. Sham (N=63)</p> <p>1) 82,0% vs. 41,3% (p < 0,0001)</p> <p>2) 8,2% vs. 4,8%</p> <p>3a) +4,3 vs -8,7</p> <p>3b) -0,2 vs. -16,3 (p < 0,0001)</p> <p>3c) -2,2 vs. -21,4 (p < 0,0001)</p> <p>EXCITE; 1 ano; RAN 0,5mg (N=88)</p> <p>3a) +5,9; 3b) +2,8;</p> <p>PRoNTO; 2 anos; RAN 0,5mg (N=40)</p> <p>1) 95,0%; 2) 35,0%; 3a) +10,8; 3b) +9,3; 3c) +10,7;</p> <p>SAILOR; 1 ano; RAN 0,5mg (N=1209, sendo 490 virgens de tratamento (VT), 719 tratados anteriormente)</p> <p>2) 19,3% (VT); 16,5% (já tratados)</p> <p>3a) +7,0 (VT); +6,0 (já tratados);</p> <p>3b) +2,3 (ambos grupos)</p> <p>GERAL</p> <p>EAs: baixa incidência de eventos adversos sérios sistêmicos e oculares.</p>	<p>Os autores da revisão validaram o regime mensal de tratamento com ranibizumabe como nível de evidência mais elevado disponível, tendo como base os resultados dos estudos pivotais do produto, que mostraram a intervenção como eficaz e segura no tratamento da DMRI.</p> <p>Outro regime, o PRN (pro re nata), foi também avaliado, uma vez que tal esquema passou a ser comum na prática clínica, por ser mais flexível e adequado ao perfil de resposta dos pacientes em tratamento. Embora o nível de evidência definido pelos autores seja inferior ao regime mensal, por conta do menor número de estudos avaliando tal tratamento durante o período de seleção dos artigos nesta revisão, os especialistas consideraram tal regime de tratamento viável, com acompanhamento mensal do paciente com exames de OCT (tomografia de coerência óptica).</p> <p>Em relação aos eventos adversos, com base nos estudos ANCHOR, MARINA, PIER e SAILOR, ranibizumabe mostrou proporcionar uma alta relação de benefício-risco no tratamento da DMRI.</p>



Estudo e local	Tipo de estudo/População	Desfechos	Resultados (IC 95%; valor p)	Comentários
<p>Mitchell P. 2011</p> <p>Título: A systematic review of the efficacy and safety outcomes of anti-VEGF agents used for treating neovascular age-related macular degeneration: comparison of ranibizumab and bevacizumab.</p> <p>Local de origem do estudo: Department of Ophthalmology, University of Sydney, Sydney, Australia.</p>	<p>Revisão sistemática de ECRs.</p> <ul style="list-style-type: none"> oito evidências nível 1 de ranibizumabe (RAN) (N=1.485): <i>MARINA</i>, <i>ANCHOR</i>, <i>FOCUS</i> e <i>PIER</i>; uma evidência nível 1 de bevacizumabe (BEV) (N=131): <i>ABC</i>; quatro evidências nível 2 de RAN (N=4.484) cinco evidências nível 2 de BEV (N=293) <p>Pacientes com degeneração macular relacionada à idade</p> <p>Última busca: jun/2010</p>	<p>Acuidade visual (AV) - Média de alteração AV (letras)</p> <p>Eventos adversos (EAs)</p>	<p>Nível I:</p> <p><i>MARINA</i>; 2 anos; RAN (N=240) vs. <i>Sham</i> (N=238) +6,6 vs. -14,9 (p < 0,001)</p> <p><i>ANCHOR</i>; 2 anos; RAN (N=140) vs. TFD (N=143) +11,3 vs. -9,5 (p < 0,001)</p> <p><i>FOCUS</i>; 1 ano; RAN+TFD (N=106) vs. TFD (N=56) +4,9 vs. -8,2 (p < 0,001)</p> <p><i>PIER</i>; 1 ano; RAN (N=61) vs. <i>Sham</i> (N=63) -0,2 vs. -16,3 (p < 0,0001)</p> <p><i>FOCUS</i>; 2 anos; RAN (N=106) vs. <i>Sham</i> (N=56) +4,6 vs. -7,8 (p < 0,0001)</p> <p><i>ABC</i>; 1 ano; BEV (N=65) vs. TFD/pegaptanibe/sham (N=66) +7 vs. -9,4 (p < 0,001)</p> <p>EAs GERAL:</p> <p>RAN: Eventos adversos oculares graves foram raros e incluíram quadros de endoftalmite (0% a 2,9%), uveíte (0% a 3,8%), ruptura da retina em 0% a 1% e hemorragia vítrea em 0% a 3,4% dos pacientes. Eventos adversos sistêmicos também foram raros. Com base em tais estudos, concluiu-se que RAN é seguro no tratamento da DMRI, também com nível de evidência 1.</p> <p>BEV: Os autores fizeram um alerta para os aspectos de segurança, uma vez que os estudos de BEV incluídos nesta revisão não tinham rigor técnico suficiente para detectar os mesmos.</p>	<p>A revisão teve como principal objetivo comparar os tratamentos com ranibizumabe e bevacizumabe em termos de segurança e eficácia no tratamento da DMRI.</p> <p>Considerando os estudos específicos de ranibizumabe que foram incluídos, todos foram classificados como nível de evidência 1, garantindo melhoras significativas na acuidade visual, especialmente considerando o ganho médio de letras desde o início do tratamento.</p> <p>Os autores também avaliaram separadamente os estudos de ranibizumabe com nível de evidência 2, por conta dos diferentes regimes de dose utilizados. Do mesmo modo, foram constatadas melhoras significativas em termos de acuidade visual.</p> <p>Em termos de segurança, os grandes ECRs de ranibizumabe (todos com nível 1 de evidência), os eventos adversos oculares e sistêmicos que ocorreram durante o período de estudo foram relatados prospectivamente, independentemente de se suspeitar que eles pudessem ou não ter relação com os tratamentos em estudo.</p>

Estudo e local	Tipo de estudo/População	Desfechos	Resultados (IC 95%; valor p)	Comentários
<p>Schmucker C et al. 2011</p> <p>Título: Intravitreal bevacizumab (Avastin) versus ranibizumab (Lucentis) for the treatment of age-related macular degeneration: a safety review.</p> <p>Local de origem do estudo: German Cochrane Centre, Institute of Medical Biometry and Medical Informatics, Department of Medical Biometry and Statistics, University Medical Centre Freiburg, Freiburg, Germany.</p>	<p>Revisão sistemática de ECRs.</p> <ul style="list-style-type: none"> Onze artigos de quatro ECRs incluídos de ranibizumabe (RAN) (N=1.392) [<i>MARINA</i>, <i>ANCHOR</i>, <i>PIER</i> e <i>FOCUS</i>] Cinco artigos incluídos de quatro ECRs de bevacizumabe (BEV) (N=287) e 17 série de casos prospectivos e retrospectivos (N=1790). <p>Última busca: ago/2009</p>	<p>Segurança</p>	<p>Nos principais estudos de RAN foram observados endoftalmite ($\leq 2,1\%$), uveíte ($\leq 1,3\%$), descolamento da retina ($\leq 1,5\%$), lágrima da retina ($\leq 1,9\%$), hemorragia vítrea ($\leq 8\%$) e dano traumático às lentes ($\leq 0,4\%$); RR (análise agrupada) 3,13, p=0,03.</p> <p>Os eventos tromboembólicos não fatais foram numérica, mas não estatisticamente superiores vs. placebo; RR da análise agrupada foi 1,35, IC 95% 0,66 – 2,77.</p> <p>O RR da análise agrupada de eventos hemorrágicos sérios não oculares foi 1,62, p=0,04, atingindo significância estatística.</p> <p>Os estudos de BEV incluídos nesta revisão apresentam muitas limitações metodológicas como tamanho amostral pequeno. A maioria dos estudos BEV incluídos são relatos de casos. Todas essas limitações impossibilitaram uma análise mais rigorosa com avaliação estatística dos resultados, bem como a comparação entre ambas drogas.</p>	<p>Nesta revisão, foram avaliados os aspectos de segurança de ranibizumabe e bevacizumabe.</p> <p>Os estudos incluídos de ranibizumabe apresentaram boa qualidade, ao contrário dos estudos de bevacizumabe, com qualidade metodológica baixa.</p> <p>Durante o período de 2 anos dos estudos <i>MARINA</i>, <i>ANCHOR</i> e <i>PIER</i>, concluiu-se que as taxas de eventos adversos oculares sérios foram significativamente baixas (<2,1%), mas sugeriram haver um risco aumentado para eventos do tipo tromboembólicos e hemorragias não oculares. Entretanto, estudos avaliando especificamente tais desfechos devem ser conduzidos para conclusões adequadas.</p> <p>Os autores alertam para uma comparação inadequada de tais estudos quando comparados aos estudos de bevacizumabe que apresentam valor limitado, uma vez que incluem amostras pequenas de pacientes e mostram uma importante falta de monitoramento rigoroso em relação aos eventos adversos do tratamento. Assim, a comparação entre os referidos fármacos, principalmente em relação aos aspectos de segurança, está comprometida e embasada por referências pouco confiáveis.</p>



- **Ensaio clínico:**

Entre os nove ensaios clínicos localizados pelo demandante em sua revisão sistemática, sete serão descritos detalhadamente. Dois, por não se enquadrarem nos critérios de inclusão da pergunta PICO deste relatório, serão mencionados, porém não terão seus resultados descritos.

- **Estudo MARINA²⁶:**

O estudo *Minimally Classic/Occult Trial of the Anti-VEGF Antibody Ranibizumab in the Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration* (MARINA) foi um estudo randomizado, duplo-cego, multicêntrico, envolvendo 716 pacientes. Os pacientes foram randomizados para receber: 24 injeções intravítreas mensais de 0,3 mg de ranibizumabe (n=238), 0,5 mg de ranibizumabe (n=240) ou placebo (n=238). O desfecho primário investigado foi a proporção de pacientes que perderam menos de 15 letras na AV em 12 meses em comparação ao valor da AV no início do estudo (*baseline*), sendo os pacientes acompanhados por 24 meses.

Os critérios de inclusão do estudo MARINA foram: idade de 50 anos ou mais, AV de 20/40 a 20/320 e progressão recente da doença. As pessoas com um tratamento anterior que poderia comprometer a avaliação do tratamento no estudo, incluindo TFD com verteporfina, foram excluídas. A TFD com verteporfina foi permitida em ambos os grupos, a critério do investigador, se a lesão tivesse se tornado predominantemente clássica ou crescido significativamente ou se a AV tivesse diminuído em >20 letras desde o *baseline*.

Na apresentação dos resultados, utilizaremos os resultados referentes aos grupos do ranibizumabe 0,5 mg, já que representa a dose aprovada em bula.

Resultados:

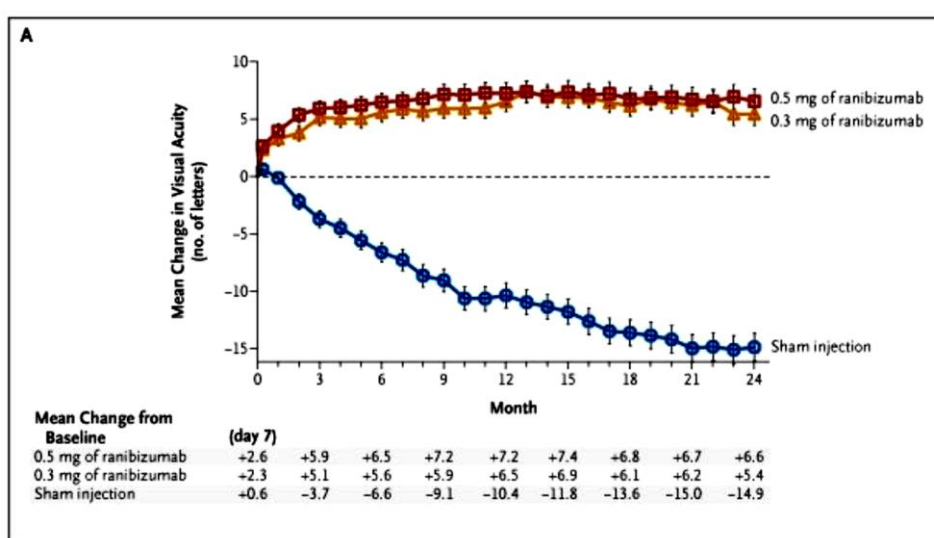
- **Perder menos de 15 letras na AV em 12 meses:** RR=1,52 (IC95% 1,46-1,57); NNT=3,08 (2,87-3,38) (94,6% do grupo ranibizumabe 0,5mg vs 62,2% do grupo placebo, p<0,001).
- **Aumento na AV de 15 ou mais letras em 12 meses:** RR=6,76 (5,07-9,09); NNT=3,47 (3,21-3,84) (33,8% do grupo ranibizumabe 0,5mg vs 5,0% do grupo placebo, p<0,001).
- **Perder menos de 15 letras na AV em 24 meses:** RR=1,70 (1,62-1,78); NNT=2,69 (2,49-2,97) (90,0% do grupo do ranibizumabe vs 52,9% do grupo placebo).
- **Aumento na AV de 15 ou mais letras em 24 meses:** RR=8,76 (6,30-12,32); NNT=3,39 (3,17-3,71) (33,3% do grupo ranibizumabe 0,5mg vs 3,8% do grupo placebo).



Em 24 meses, os ganhos na acuidade visual nos grupos do ranibizumabe foram geralmente sustentados (ganho médio de 4,5 pontos no braço de 0,5 mg), enquanto que o grupo placebo apresentou uma diminuição contínua (perda de 6,5 pontos desde o valor de *baseline*).

Mais de um terço do aumento total na AV foi observado uma semana após o início do tratamento com ranibizumabe e mais de metade do aumento total foi observado após o primeiro mês (4,0 letras para grupo ranibizumabe 0,5mg) (Figura 3).

Figura 3. Alteração média na AV desde o *baseline*.



- **ANCHOR²⁷:**

O estudo *Anti-VEGF Antibody for the Treatment of Predominantly Classic Choroidal Neovascularization in Age-Related Macular Degeneration* (ANCHOR) foi um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por tratamento ativo, multicêntrico, envolvendo 423 pacientes para investigar a eficácia e a segurança do ranibizumabe. Os pacientes foram alocados aleatoriamente em dois grupos: injeções intravítreas mensais de 0,3 mg ou 0,5 mg de ranibizumabe mais terapia fotodinâmica (TFD) com verteporfina vs injeções mensais de placebo mais TFD com verteporfina. Como o braço ativo com ranibizumabe no estudo apresenta associação com verteporfina e esta é também a intervenção ativa presente no grupo comparador, os resultados desse estudo não serão apresentados nesse parecerⁱ.

ⁱ A Terapia Fotodinâmica (TFD) com verteporfina não está disponível atualmente no Sistema Único de Saúde, não representando, portanto, uma comparação ou combinação adequadas.



- **SAILOR²⁸:**

O estudo *Safety Assessment of Intravitreal Lucentis for AMD (SAILOR)* foi um estudo multicêntrico randomizado fase IIIb para avaliar a segurança e a eficácia a longo prazo do ranibizumabe em 4300 indivíduos tratados de acordo com um plano individualizado, baseado em critérios pré-especificados. O desfecho primário do estudo foi a segurança, com todos os dados de eficácia sendo secundários.

Duas coortes de estudo foram incluídas. Os indivíduos da coorte 1 receberam ranibizumabe (0,3mg ou 0,5mg) mensalmente pelos primeiros três meses e foram, depois, avaliados pelo médico durante visitas de acompanhamento programadas nos meses 3, 6, 9 e 12. Após as doses de ataque, os pacientes continuaram recebendo injeções de ranibizumabe, de acordo com critérios pré-especificados baseados em tomografia de coerência ótica (OCT) e acuidade visual. Os indivíduos da coorte 2 receberam uma injeção no início do estudo e as demais aplicações ocorreram a critério do médico investigador. Os indivíduos da coorte 2 tinham visitas programadas nos meses 6 e 12.

Resultados:

O número médio total de injeções de ranibizumabe foi de 4,9 na coorte 1 e 3,6 na coorte 2.

A incidência de mortes vasculares e não-vasculares durante 12 meses foi 0,9% e 0,7% no grupo 0,3mg da coorte 1, 0,8% e 1,5% no grupo 0,5mg da coorte 1 e 0,7% e 0,9% na coorte 2, respectivamente.

A incidência de morte por causa desconhecida foi de 0,1% em ambos os grupos de dose da coorte 1 e coorte 2. A incidência de morte vascular e morte por causa desconhecida não diferiu entre coortes ou grupos de dose.

Acidente vascular cerebral: 0,7%, 1,2% e 0,6% nos grupos 0,3 mg e 0,5 mg da coorte 1 e coorte 2, respectivamente.

Ganho médio de letras no mês 12: pacientes virgens de tratamento: 0,5 (0,3 mg) e 2,3 (0,5 mg) letras; indivíduos previamente tratados: 1,7 (0,3 mg) e 2,3 (0,5 mg) letras.

- **PIER²⁹:**

O estudo PIER foi um estudo fase IIIb, multicêntrico, randomizado, duplo-cego (pacientes e avaliadores cegados, mas não o médico responsável pelo procedimento),



envolvendo 184 pacientes, que investigou a eficácia e a segurança do ranibizumabe trimestralmente, após uma fase inicial mensal de três meses. O desfecho primário foi a alteração média na AV em 12 meses. Após a conclusão do estudo de 12 meses, o protocolo foi alterado para oferecer aos pacientes do grupo placebo a oportunidade, primeiro, de serem transferidos para receber 0,5mg de ranibizumabe trimestralmente e, depois, de receberem 0,5 mg de ranibizumabe mensalmente de 12 meses a 24 meses (estudo PIER 2³⁰ - estudo de *cross over*).

Os critérios de inclusão do PIER foram idade de 50 anos ou mais, AV de 20/40 a 20/320 e progressão recente da doença. Os pacientes eram excluídos se tivessem recebido um tratamento anterior para DMRI. Os pacientes foram randomizados para receber: ranibizumabe 0,3mg (n=60) ou ranibizumabe 0,5mg (n=61) (injeção intravítrea mensal durante três doses, seguido de doses a cada três meses vs placebo (n=63) administrado usando o mesmo cronograma.

Dos 184 indivíduos randomizados, 19 (10,3%) receberam um ou mais tratamentos com TFD no olho do estudo durante o primeiro ano de tratamento: 17 indivíduos do grupo placebo (27,0%), 1 no grupo de 0,3mg de ranibizumabe (1,7%) e 1 no grupo de 0,5mg de ranibizumabe (1,6%). Apresentaremos os resultados referentes aos grupos do ranibizumabe 0,5 mg, já que representa a dose aprovada em bula.

Resultados:

Alteração média da AV do *baseline* aos 12 meses: perda média de 16,3 letras no grupo placebo, perda média de 0,2 letras no grupo 0,5mg ($p < 0,0001$). Logo, há diferença de 16,1 letras no grupo ranibizumabe 0,5mg em relação ao grupo placebo, após um ano de tratamento.

Perda de menos de 15 letras de AV em 12 meses: RR=1,83 (1,74-1,92); NNT 2,44 (2,27-2,66) (90,2% do grupo ranibizumabe 0,5mg vs 49,2% do grupo placebo, $p < 0,0001$).

Ganho de pelo menos 15 letras em 12 meses: RR=1,38 (1,07-1,79); NNT=27,78 (15,69-137,69) (13,1% no grupo ranibizumabe 0,5 mg vs 9,5% no grupo placebo , não significativo).

- **SUSTAIN³¹:**

O estudo SUSTAIN foi um estudo aberto multicêntrico não comparativo de 12 meses de acompanhamento para avaliar a segurança, a tolerabilidade e a eficácia do ranibizumabe em regime de dosagem individualizado (*pro re nata* – PRN). Os pacientes receberam a



administração de injeções intravítreas mensais de ranibizumabe por três meses consecutivos, seguidas por um cronograma de dosagem individualizado com doses de 0,3 mg ou 0,5 mg. Por não apresentar braço comparador do esquema individualizado versus esquema tradicional, os resultados desse estudo não serão apresentados neste parecer.

- **EXCITE³²:**

O estudo *Efficacy and Safety of Ranibizumab in Patients with Subfoveal CNV Secondary to AMD* (EXCITE) foi um estudo randomizado, fase IIIb, duplo-cego, controlado por ativo, multicêntrico, envolvendo 353 pacientes. Seu objetivo principal foi demonstrar a não inferioridade de um regime de tratamento trimestral para um regime mensal com ranibizumabe para DMRI.

Os pacientes foram randomizados (1:1:1) para 0,3mg trimestral, 0,5mg trimestral ou 0,3mg mensal de ranibizumabe. O tratamento compreendeu uma fase inicial de 3 injeções mensais consecutivas, seguida por uma fase de manutenção de 9 meses (injeção mensal ou trimestral). O desfecho primário foi a alteração média na AV do *baseline* para o mês 12.

Resultados:

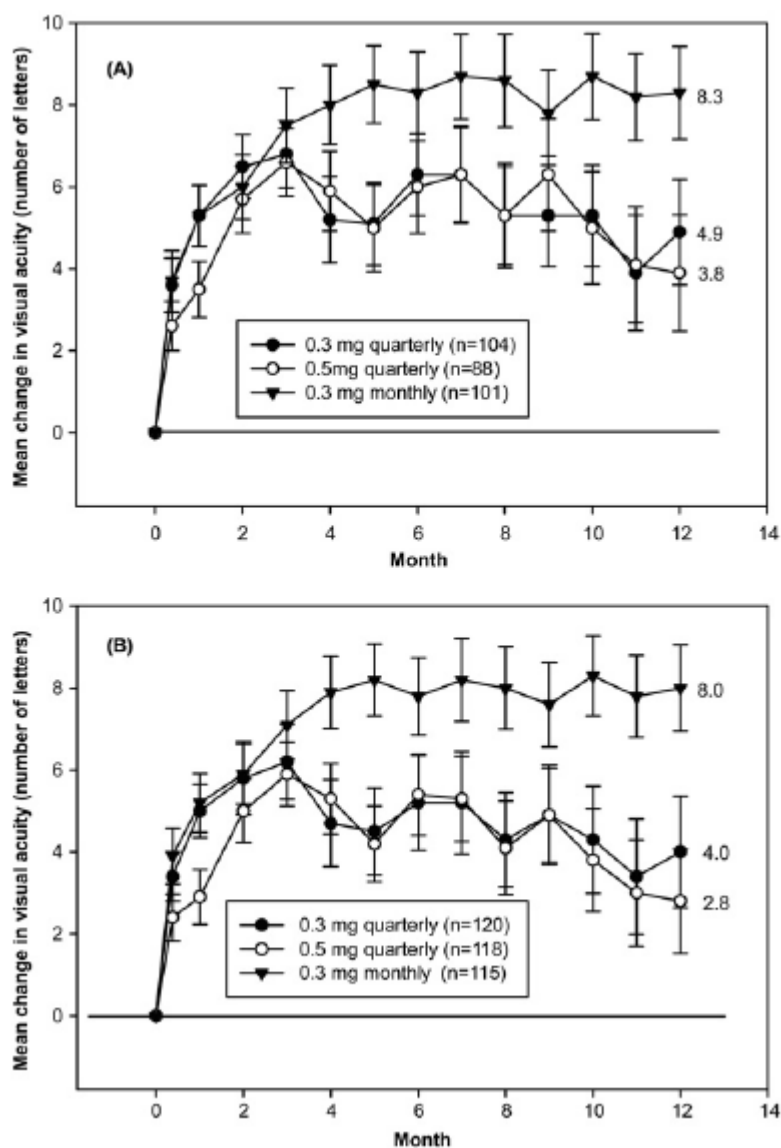
Mudança na AV, medida pela escala ETDRS (*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*): Na análise por protocolo (293 pacientes) a AV aumentou em 12 meses 4,9 letras no grupo 0,3mg trimestral (104 pacientes), 3,8 letras no grupo 0,5mg trimestral (88 pacientes) e 8,3 letras no grupo 0,3mg mensal (101 pacientes). Resultados similares foram observados na análise por intenção de tratar (ITT) (353 pacientes): 4,0, 2,8 e 8,0 letras para 0,3mg trimestral, 0,5mg trimestral e 0,3mg mensal, respectivamente ($p=0,0751$ [IC95% -7,7 a -0,9] para 0,3mg trimestral e $p=0,1678$ [IC95% -8,6 a -1,7] para 0,5 mg trimestral, comparados com o grupo de 0,3mg mensal).

Em todos os três braços de tratamento, a AV média aumentou desde o *baseline* até o mês 3 (fase de administração mensal para todos os braços de tratamento) de 6,8, 6,6, 7,5 letras, nos grupos 0,3mg trimestral, 0,5mg trimestral e 0,3mg mensal, respectivamente. No entanto, entre o 3º e 12º meses (fase de manutenção), os pacientes dos grupos de tratamento trimestrais perderam 1,8 (0,3mg trimestral) e 2,8 (0,5mg trimestral) letras, ao passo que os pacientes no grupo mensal ganharam 0,8 letras em média (Figura 4).



- Redução média na espessura central da retina aos 12 meses: na população ITT foi - 96,0 μ m em 0,3mg trimestral, -105,6 μ m em 0,5mg trimestral e -105,3 μ m em 0,3mg mensal.
- Perda < 15 letras em 12 meses: ITT 93,3%, 91,5% e 94,8% nos grupos 0,3mg trimestral, 0,5mg trimestral e 0,3mg mensal, respectivamente.
- Ganho de \geq 15 letras em 12 meses: 14,2% no grupo 0,3mg trimestral, 17,8% no grupo 0,5mg trimestral e 28,7% no grupo 0,3 mg mensal.
-

Figura 4. Alteração média na pontuação de AV (A) análise por protocolo e (B) análise por intenção de tratar³².





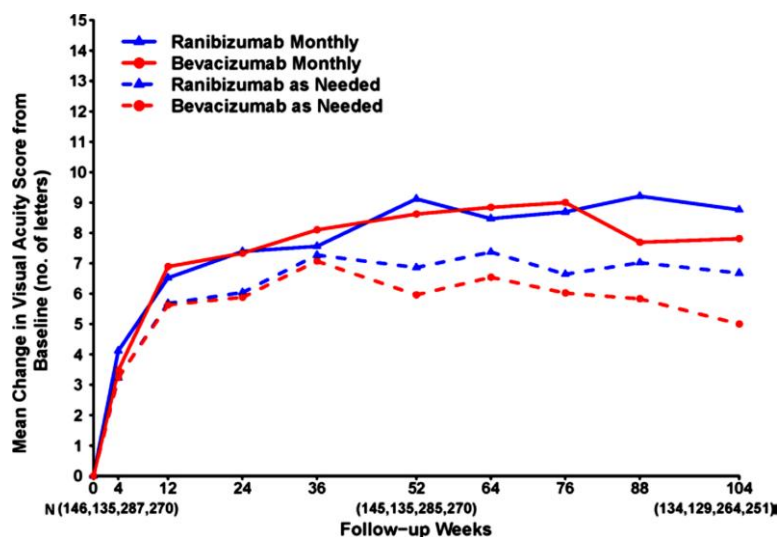
- CATT^{33,34}:

O estudo CATT foi um ECR de não inferioridade duplo-cego, multicêntrico (limite de não inferioridade de 5 letras no exame ETDRS), com 1107 pacientes que comparou os efeitos de ranibizumabe e bevacizumabe administrados mensalmente ou quando necessário por 2 anos. Foram randomizados 4 grupos de tratamento: definidos por medicamento (RANIBIZUMABE ou BEVACIZUMABE) e administração (mensal ou quando necessário). Após 1 ano, pacientes do grupo mensal foram randomizados novamente para tratamento mensal ou quando necessário, sem alterar os medicamentos.

No ano 1, bevacizumabe mensal mostrou não ser inferior ao ranibizumabe mensal (ganho de 8,0 letras versus ganho de 8,5 letras, respectivamente), e bevacizumabe PRN foi não-inferior ao ranibizumabe PRN (ganho de 5,9 letras versus 6,8 letras, respectivamente). A comparação entre bevacizumabe PRN e ranibizumabe mensal (e inclusive bevacizumabe mensal) foi inconclusiva, ou seja, a não inferioridade não pôde ser confirmada. A redução média da espessura da retina (espessura foveal total) foi significativamente maior no grupo ranibizumabe mensal comparado com todos os outros grupos de tratamento ($p = 0,03$). Pacientes no braço de bevacizumabe PRN receberam 7,7 injeções ao longo de 12 meses comparado com 6,9 no braço de ranibizumabe PRN ($p=0,003$).

O CATT mostrou pequena diferença na ocorrência de eventos adversos sistêmicos graves, que foram mais frequentes com bevacizumabe do que com ranibizumabe (39,9% vs 31,7%; taxa de risco ajustado 1,30, IC95% 1,07-1,57, $p=0,009$).

Figura 5. Resultados de 2 anos do estudo CATT ranibizumabe vs bevacizumabe no desfecho mudanças na acuidade visual.





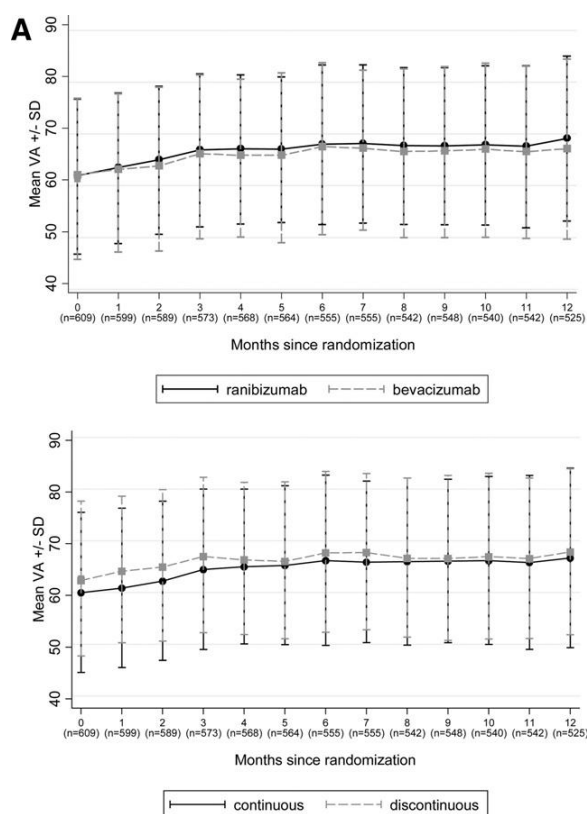
No ano 2 do estudo CATT, pacientes no esquema mensal de tratamento foram re-randomizados, com 50% mantidos no esquema mensal e 50% mudando para o esquema de tratamento PRN (com o mesmo medicamento). Ganhos na AV atingidos com ranibizumabe PRN no ano 1 (6,8 letras) foram totalmente mantidos no ano 2 (6,7 letras) com 5,7 aplicações no ano 2. Uma pequena redução na AV foi observada com o bevacizumabe PRN ao segundo ano (5,9 letras no ano 1 e 5,0 no ano 2), com 6,4 injeções no segundo ano. Significativamente mais injeções foram necessárias com bevacizumabe PRN (14,1) do que para ranibizumabe PRN (12,6) no período completo de 2 anos ($p=0,01$).

- **IVAN^{35,36}**:

O estudo IVAN foi um ensaio clínico randomizado (ECR) de não inferioridade (limite de 3,5 letras no exame ETDRS), com 610 pacientes com DMRI, os quais foram randomizados para cada um dos 4 grupos: medicamentos (RANIBIZUMABE ou BEVACIZUMABE) e regimes de tratamento (contínuo ou descontínuo). A alocação para os grupos dos fármacos foi mascarada, porém a alocação para o regime de tratamento não foi mascarada. O estudo teve acompanhamento de 2 anos.

No estudo IVAN, após 1 ano de acompanhamento, a comparação entre bevacizumabe e ranibizumabe foi inconclusiva (bevacizumabe menos ranibizumabe 1,99 letras (IC -4,04-0,06). A análise de segurança não trouxe diferenças estatisticamente significativas entre os medicamentos. Ela mostra uma tendência para menos eventos vasculares ou arteriotrombóticos com bevacizumabe, enquanto que ranibizumabe traz uma tendência para menos eventos adversos sistêmicos como um todo. Houve menos eventos arteriotrombóticos ou insuficiência cardíaca com bevacizumabe (OR 0,23, IC95% 0,05-1,07; $p=0,03$). Não houve diferença na proporção de eventos adversos sistêmicos graves (OR 1,35, IC95% 0,80-2,27; $p=0,25$).

Figura 6. Resultados do estudo IVAN (A) ranibizumabe vs bevacizumabe e (B) esquema contínuo vs descontínuo de tratamento, no desfecho acuidade visual em 12 meses.



Para acuidade visual à distância, com a melhor correção, bevacizumabe não foi “nem não-inferior nem inferior” ao ranibizumabe (diferença média $-1,37$ letras, IC95% $-3,75$ a $1,01$; $p=0,26$).

O tratamento descontínuo foi “nem não inferior nem inferior” em comparação ao tratamento contínuo ($-1,63$ letras, $-4,01$ a $0,75$; $p=0,18$). A frequência de eventos trombóticos arteriais ou internação por insuficiência cardíaca não diferiu entre os grupos que receberam ranibizumabe (20 [6%] de 314 participantes) e bevacizumabe (12 [4%] de 296; OR 1,69, IC95% 0,80 -3,57, $p=0,16$), ou aqueles que receberam tratamento contínuo (12 [4%] de 308) e tratamento descontínuo (20 [7%] de 302, OR 0,56, IC95% 0,27 – 1,19, $p=0,13$). A mortalidade foi menor no tratamento contínuo do que no descontínuo (OR 0,47, IC95% 0,22 – 1,03, $p=0,05$), mas não diferiu por grupo de medicamentos (OR 0,96, IC95% 0,46 – 2,02, $p=0,91$).

O estudo concluiu que ranibizumabe e bevacizumabe têm eficácia similar. Redução na frequência de retratamento resultou em uma pequena perda de eficácia, independentemente da droga. A segurança foi pior quando o tratamento foi administrado de forma descontínua.

- HARBOR³⁷:



O estudo HARBOR é um estudo de fase III, randomizado, multicêntrico, duplo cego, de 24 meses, envolvendo 1098 pacientes com DMRI \geq 50 anos de idade, virgens de tratamento, para avaliar eficácia e segurança do tratamento com ranibizumabe. Os pacientes foram randomizados para 0,5 mg e 2,0 mg administrados mensalmente ou no esquema de dose PRN, após 3 doses mensais iniciais. Até o momento, apenas os resultados de 12 meses foram publicados.

Os resultados interinos de 1 ano do estudo HARBOR mostram que o grupo ranibizumabe 2mg mensal não atingiu a superioridade pré-especificada no estudo, e os grupos de ranibizumabe 0,5mg e 2,0mg PRN não atingiram a não-inferioridade pré-especificada no estudo. No entanto, o estudo conseguiu demonstrar que os grupos PRN necessitaram de aproximadamente 4 injeções a menos (6,9 – 7,7) do que os grupos do esquema mensal (11,2 – 11,3).

A alteração média a partir do baseline da melhor AV corrigida foi de +10,1 letras (0,5mg mensalmente), +8,2 letras (0,5mg PRN), +9,2 letras (2,0 mg mensalmente) e +8,6 letras (2,0 mg PRN).

A proporção de pacientes que tiveram ganhos \geq 15 letras a partir do baseline no mês 12, nos quatro grupos, foi 34,5%; 30,2%; 36,1% e 33,0% respectivamente. A alteração média a partir do baseline da espessura da fóvea central nos quatro grupos foi -172,0 μ m; -161,2 μ m; -163,3 μ m; e -172,4 μ m respectivamente.

O número médio de injeções foi 7,7 e 6,9 para os grupos de ranibizumabe 0,5mg PRN e 2,0 mg PRN, respectivamente. Os resultados segurança ocular e sistêmica foram consistentes com os resultados dos estudos clínicos anteriores de ranibizumabe em DMRI e comparáveis entre os grupos de tratamento.

Além da análise dos estudos apresentados pelo demandante, a Secretaria-Executiva da CONITEC considerou relevante a realização de nova busca na literatura por artigos científicos, com o objetivo de localizar evidências complementares sobre o tema. A estratégia de busca realizada foi baseada nos critérios estabelecidos na pergunta PICO (Tabela 1) e utilizou os seguintes descritores na base Pubmed (Medline): (ranibizumab OR lucentis) AND (bevacizumab OR avastin) AND comparative AND (macular degeneration) AND ("last 5 years"[PDat] AND Humans[Mesh]).



A referida busca resultou em 83 referências. Com base nos critérios de inclusão (ensaios clínicos randomizados e revisões sistemáticas), na estratégia de busca e nas referências dos artigos selecionados, foram incluídos dois estudos.

- **GEFAL³⁸:**

Ensaio clínico randomizado multicêntrico de não inferioridade, duplo-cego realizado em 38 centros de oftalmologia franceses com o objetivo de avaliar o perfil de eficácia e segurança de bevacizumabe vs ranibizumabe para o tratamento da DMRI. Limite de não inferioridade proposto foi de 5 letras. Os 501 pacientes foram randomizados para bevacizumabe (1,25 mg) ou ranibizumabe (0,50 mg). Os pacientes foram acompanhados por 1 ano, com 3 injeções intravítreas mensais nos três primeiros meses, seguido por um regime PRN (1 injeção em caso de doença ativa) para os restantes 9 meses, com acompanhamento mensal.

Na análise por protocolo, o bevacizumabe foi não inferior ao ranibizumabe (bevacizumabe menos ranibizumabe + 1,89 letras, IC95% -1,16 a +4,93, $p < 0,0001$). A análise por intenção de tratar foi concordante. A média do número de injeções foi de 6,8 no grupo bevacizumabe e 6,5 no grupo ranibizumabe ($p = 0,39$). Ambas as drogas reduziram a espessura macular central, com uma redução média de 95 mm para bevacizumabe e 107 mm para ranibizumabe ($p = 0,27$). Não houve diferenças significativas na presença de fluido sub ou intra-retiniano na avaliação final, na infiltração de corante na angiografia, ou mudança na área de coróide neovascular. A proporção de pacientes com eventos adversos graves foi de 12,6% no grupo de bevacizumabe e 12,1% no grupo ranibizumabe ($p = 0,88$). A proporção de pacientes com eventos adversos oculares ou sistêmicos graves foi similar em ambos os grupos.

Bevacizumabe não foi inferior ao ranibizumabe para mudança na AV em 1 ano com perfis de segurança semelhantes. O ranibizumabe tende a ter um melhor resultado anatômico. Os resultados são semelhantes a outros de estudos anteriores cabeça-a-cabeça.

- **MANTA³⁹:**

Ensaio clínico randomizado multicêntrico em 10 centros austríacos, com objetivo de avaliar a não inferioridade de bevacizumabe frente ao ranibizumabe. Os pacientes foram randomizados para o tratamento com 0,5 mg de ranibizumabe ou 1,25 mg de bevacizumabe. Ambos os grupos receberam três injeções mensais iniciais e, após avaliação mensal de AV e atividade da lesão, os doses seguintes seguiram esquema PRN.



154 pacientes foram randomizados para o grupo do bevacizumabe e 163 para o grupo do ranibizumabe. No mês 12, houve um aumento médio na AV pela escala ETDRS de 4,9 letras para o bevacizumabe e 4,1 letras para o grupo do ranibizumabe ($p=0,78$). Além disso, não houve diferenças significativas na redução da espessura da retina, mudança do tamanho da lesão e efeitos adversos eventos entre os grupos.

4.2 Análise de Custo-efetividade:

Os demandantes dessa proposta apresentaram análise de custo-utilidade do ranibizumabe em comparação ao bevacizumabe para DMRI exsudativa, na perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS). A seguir nesta seção encontram-se trechos do relatório da empresa submetido à CONITEC.

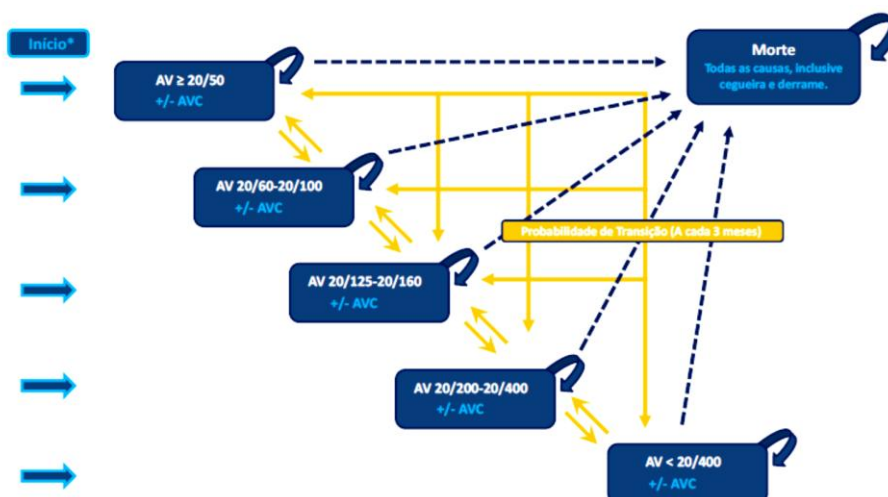
A população-alvo é composta de pacientes com degeneração macular relacionada à idade exsudativa, incluindo todos os tipos de lesão. Os comparadores do modelo são ranibizumabe e bevacizumabe, ambos administrados de acordo com o **esquema PRN, ou seja, a administração dos medicamentos é realizada conforme a necessidade do paciente e conforme reportado nos estudos clínicos de ranibizumabe (MONT BLANC⁴⁰ e SUSTAIN³¹)**. O horizonte temporal adotado foi de 10 anos.

Para simular a progressão da doença e mortalidade dos pacientes, foi desenvolvido um modelo de Markov com 5 estados de saúde relacionados à acuidade visual e à mortalidade dos pacientes. Neste modelo, o ranibizumabe é considerado equivalente ao bevacizumabe em termos de eficácia do tratamento, mas com melhor perfil de segurança cardiovascular, conforme Curtis e colaboradores⁴¹. A estrutura do modelo está apresentada na

Figura .



Figura 7. Estrutura do Modelo.



Os pacientes entram no modelo em diferentes níveis de acuidade visual e sem um acidente vascular cerebral (AVC) prévio. Os pacientes podem migrar de um nível de acuidade visual para outro de acordo com as probabilidades de transição e isto definirá o custo e a qualidade de vida associados a este paciente. A ocorrência de um evento cardiovascular ou a presença de um evento cardiovascular prévio adicionará custo a este paciente e diminuirá a qualidade de vida atribuída ao mesmo.

Os custos considerados incluem o custo com o tratamento da DMRI neovascular (ranibizumabe ou bevacizumabe), custo do tratamento do evento cardiovascular e custo médico associado à AV do paciente. A efetividade, que será mensurada em termos de qualidade de vida, é atrelada ao nível de AV do paciente e ao fato deste paciente já ter sofrido



ou não um evento cardiovascular. Durante cada ciclo do modelo de Markov, os pacientes recebem valores de utilidade (qualidade de vida) de acordo com o grau de AV naquele ciclo do modelo. O valor de utilidade de cada paciente diminui com o passar do tempo caso este paciente sofra um evento cardiovascular ou diminua sua acuidade visual.

A transição entre cada estado ocorre em ciclos de 3 meses num horizonte total de 10 anos. Custos e desfechos foram descontados a uma taxa de desconto de 5% ao ano.

Neste modelo, a mortalidade durante e depois do tratamento foi modelada com base na mortalidade geral da população, acrescida do risco relativo de 1,5, aplicado para pacientes com AV <20/400, para refletir o risco adicional de morte associado à cegueira⁴², advindo de um pôster de congresso.

O risco dos eventos cardiovasculares foi estimado com base no estudo de Curtis e colaboradores⁴¹. As taxas de eventos cardiovasculares foram consideradas apenas para mensurar custo e redução da qualidade de vida do paciente, mas não influenciaram as taxas de transição para a morte do paciente, de forma a evitar a dupla contagem. Nenhum evento cardiovascular novo foi considerado após o término do tratamento. O método considerado para obter as probabilidades de transição entre os diferentes níveis de AV usa um modelo de regressão logística multinomial.

A frequência de injeções foi considerada a mesma para ranibizumabe e bevacizumabe, sendo a mesma frequência observada nos estudos Mont Blanc⁴⁰ e SUSTAIN³¹. Considerou-se que as 3 primeiras injeções são aplicadas nos 3 primeiros meses consecutivamente e as demais injeções ao longo dos nove meses de manutenção. A frequência das injeções nos anos seguintes é considerada equivalente ao padrão de consumo no período de manutenção. Assim, o número de injeções a partir do segundo ano é menor do que o necessário no primeiro ano de tratamento. **A duração do tratamento considerada no caso base é de 3 anos.**

A taxa de evento cardiovascular durante o tratamento foi estimada com base no estudo de Curtis e colaboradores⁴¹, um estudo de coorte retrospectivo com 146.942 beneficiários do Medicare, com 64 anos de idade ou mais, e com DMRI reportada entre janeiro de 2004 e dezembro de 2006. Os indivíduos foram divididos em grupos, dependendo do tratamento da DMRI atribuído no início do tratamento: terapia fotodinâmica (n=52.256), ranibizumabe (n=19.026), pegaptanibe (n=36.942) e bevacizumabe (n=38.718)⁴¹.



A duração do seguimento foi de um ano após o início do tratamento da doença e o desfecho primário estudado foi a associação entre eventos cardiovasculares e o tratamento da DMRI. Na Tabela 2, pode-se observar os hazards ratios (HR) para eventos cardiovasculares advindos do estudo de Curtis⁴¹.

Tabela 2. Hazard ratio ajustado para eventos adversos durante o primeiro ano de tratamento com ranibizumabe vs bevacizumabe.

Evento	Incidência acumulada em 1 ano		HR ⁵ ranibizumabe vs bevacizumabe (95% CI)
	Ranibizumabe (N=19.026)	Bevacizumabe (n=21.815)	
Mortalidade	4,10%	4,70%	0,86(0,75-0,98)*
AVC	1,80%	2,20%	0,78(0,64-0,96)*
IAM	1,10%	1,30%	0,83(0,64-1,08)
Sangramento	5,80%	5,60%	1,03(0,92-1,16)

* Diferença estatisticamente significativa ⁵ Calculado pelo método de Cox ajustado.

Uma vez que a mortalidade é modelada nesta avaliação econômica com base na mortalidade todas as causas reportadas pelo IBGE⁴³, os eventos cardiovasculares estão sendo computados apenas para adicionar custos e perdas de utilidade, mas não são usados para calcular mortalidade evitando a dupla contagem.

Dados de utilidade:

Os dados de utilidade para cada nível de acuidade visual foram obtidos através do método time trade off em indivíduos que usavam lentes de contato, simulando os níveis de acuidade visual considerados no modelo⁴⁴. A Tabela 3 apresenta os dados de utilidade considerados.

Tabela 3. Valores de utilidade associada à acuidade visual utilizados no modelo.

Nível de acuidade	Utilidade
>=20/50	0,86
20/60-20/100	0,78
20/125-20/160	0,69
20/200-20/400	0,64
< 20/400	0,50

Foi realizada uma busca por dados de utilidade relacionada à perda de AV em pacientes brasileiros. Como não foram encontrados dados publicados para a população brasileira, foi necessário recorrer a dados internacionais.



A Tabela 4 resume os dados obtidos de utilidade para AVC encontrados na literatura. Uma vasta gama de dados de utilidade para o AVC foi obtida, diferenciando em parte pelos métodos de medição e definição do AVC e sua gravidade. No caso base, o valor de 0,66 relatado por Schwander e colaboradores⁴⁵ foi aplicado. A estimativa de 0,66 foi considerada adequada para o caso base, pois os valores mais frequentemente relatados estão entre 0,6 e 0,7.

Tabela 4. Dados de utilidade associada ao AVC – literatura internacional.

Referência	utilidade	Comentário
Schwander (2009)	0,66	Avaliação econômica; utilidades oriundas do estudo sueco prévio
Lamotte (2006)	0,68	Avaliação econômica; utilidade oriunda da literature para AVC moderado ¹
Lindgren (2004)	-0,145	Avaliação econômica; utilidades oriundas do estudo sueco prévio
Lindgren (2005)	0,63 -0,75	EQ-5D, 3,6,9 e 12 meses após AVC, Suécia. n=275
Stavem (2007)	0,64	SF36, 6 meses após AVC, n=325 ,
Karnon (2005)	0,63	Avaliação econômica; utilidades oriundas da literatura
Tengs (2001)	0,11-0,78	Revisão da literatura 1985-2000, menor, moderado e maior ¹
Post (2001)	0,35	Revisão da literatura 1966-2000, TTO, pacientes, menor e maior ²
Post (2001)	0,31	Revisão da literatura 1966-2000, EuroQol (menor e maior) ²
Sturm (2004)	0,47	Qol questionário; 2 anos após AVC, Melbourne, n=225,
Haacke (2006)	0,73	EQ-5D, 4 anos após AVC, Alemanha, n=77
Haacke (2006)	0,67	HUI2, 4 anos após AVC, Alemanha, n=77
Haacke (2006)	0,47	HUI3, 4 anos após AVC, Alemanha, n=77
Christensen (2009)	0,62	3 meses após AVC, n=621, estudo internacional (Fator VII)

²Intervalo calculado para nossa análise com distribuição de gravidade de Youman et al 2003 ³Intervalo calculado para nossa análise com distribuição de gravidade de Youman et al 2003, e assumindo que moderado = média de evento maior e evento menor.

Para IAM, dados de utilidade foram relatados por Schwander e colaboradores⁴⁵, Lamotte e colaboradores⁴⁶ e Karnon e colaboradores⁴⁷. Os valores variaram de 0,8 a 0,93. Baseado neste intervalo, o valor médio de 0,87 é proposto para o caso base.



Custo de tratamento com ranibizumabe:

O custo unitário por ampola de 0,23ml de ranibizumabe considerado no modelo é de R\$ 777,00, o qual representa o preço inicialmente proposto para incorporação.

Custo de tratamento com bevacizumabe:

O custo unitário por ampola de 4ml de bevacizumabe considerado no modelo é de R\$ 964,98, menor preço praticado segundo busca nas atas de registro de preços de Secretarias de Saúde. Outros cenários de preços de bevacizumabe foram avaliados nas análises de sensibilidade. Cada ampola tem 25mg de substância por ml. **No caso base do modelo foi considerado que uma ampola de bevacizumabe é necessária por aplicação, não sendo considerado o reaproveitamento do frasco.** Na Tabela 5 podem ser observados os resultados das análises, primeiramente de custo, e a seguir de custo-efetividade.

Tabela 5. Resultados da análise de custo e de custo-efetividade.

Análise de custo	Ranibizumabe	Bevacizumabe	Incremental
Tratamento da DMRI	R\$ 8.689,68	R\$ 10.791,98	-R\$ 2.102,30
Tratamento concomitante	R\$ 6,74	R\$ 6,74	R\$ 0,00
Consultas	R\$ 1.412,57	R\$ 1.412,57	R\$ 0,00
Exames	R\$ 2.367,06	R\$ 2.367,06	R\$ 0,00
Cegueira	R\$ 36.797,11	R\$ 36.797,11	R\$ 0,00
Eventos adversos	R\$ 24,70	R\$ 24,70	R\$ 0,00
AVC	R\$ 199,17	R\$ 255,82	-R\$ 56,65
Total	R\$ 49.497,03	R\$ 51.655,98	-R\$ 2.158,95

Análise de custo-utilidade	Custo	QALY	RCEI
Ranibizumabe	R\$ 49.497,03	4,3773	
Bevacizumabe	R\$ 51.655,98	4,3334	
Incremental	-R\$ 2.158,95	0,0439	Dominante

RCEI: Razão de custo-efetividade incremental

Na análise de sensibilidade univariada realizada, foi avaliada a variação de três variáveis do modelo: duração de tratamento, eventos cardiovasculares considerados e preço do bevacizumabe. Resultados para essa última variável podem ser visualizados abaixo.



Tabela 6. RCEI para diferentes custos da ampola de bevacizumabe.

Custo por ampola de bevacizumabe	RCEI
R\$ 900	Dominante
R\$ 850	Dominante
R\$ 800	Dominante
R\$ 750	R\$ 5.588
R\$ 700	R\$ 18.326
R\$ 650	R\$ 31.065
R\$ 600	R\$ 43.803
R\$ 550	R\$ 56.541
R\$ 500	R\$ 69.279
R\$ 450	R\$ 82.018

Limitações do estudo:

- Para fontes de dados com apenas 1 ano de seguimento disponível, assumiu-se que as probabilidades de transição no 2º ano são similares àquelas durante a fase de manutenção do primeiro ano (segundo ao quarto trimestre).
- A média do número de aplicações no esquema PRN varia de estudo para estudo. Seria uma variável importante de ser analisada na análise de sensibilidade
- Não foi considerado o fracionamento do medicamento bevacizumabe, o que ocorre na prática clínica e diminuiria ainda mais os custos associados.
- As probabilidades de eventos adversos cardiovasculares são advindas de um único estudo observacional, enquanto existem revisões sistemáticas sobre o tema, com informações agregadas mais adequadas.
- As utilidades relacionadas aos eventos cardiovasculares foram obtidas de estudos internacionais, na falta de estudos nacionais.
- O risco adicional de morte associado à cegueira foi obtido de um pôster de congresso.

Tabela 7. Parâmetros de qualidade metodológica avaliados.

PARÂMETRO	ESPECIFICAÇÃO	COMENTÁRIOS
1. Tipo de estudo	Custo-utilidade	Adequado
2. Tecnologia/intervenção	Ranibizumabe	Adequado
3. Comparador	Bevacizumabe	Adequado
4. População-alvo	Pacientes com DMRI exsudativa com todos os tipos de lesão	Adequado



5. Desfecho	QALY	Considerou-se no modelo a utilidade associada aos vários níveis de acuidade visual, cegueira e às possíveis complicações cardiovasculares, AVC e IAM.
6. Horizonte temporal	10 anos	
7. Duração de cada ciclo	3 meses	Adequado
8. Taxa de desconto	5%	Adequado
9. Perspectiva	SUS	Adequado
10. Modelo	Markov	Adequado
11. Tipos de custos	Médicos diretos	Adequado
12. Quantidade anual dos medicamentos de acordo com a dose	Posologia no esquema PRN.	Existe dúvida sobre a real quantidade de aplicações utilizando-se o esquema PRN (de acordo com a necessidade do paciente)
13. Busca por evidência	Ok	Adequado
14. Origem dos dados econômicos	SIGTAP, BANCO DE PREÇOS	Adequado
15. Origem dos dados de efetividade	Estudos internacionais	Falta de dados de estudos nacionais sobre a utilidade dos estados de saúde considerados
16. Razão de custo-efetividade incremental	Dominante	-
17. Análise de sensibilidade	Univariada Investigou as variáveis: duração de tratamento, eventos cardiovasculares considerados e preço do bevacizumabe	Outras variáveis importantes poderiam ser consideradas na análise de sensibilidade, como a variação do número de doses.
18. Resultado das análises de sensibilidade	Apresentado	Adequado

4.3 Análise de Impacto Orçamentário:

Uma análise de impacto orçamentário foi realizada pelo **demandante** com o objetivo de estimar a quantidade de recursos necessários para a incorporação do ranibizumabe no tratamento de pacientes com DMRI exsudativa, sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde, num horizonte de tempo de 5 anos.

O número de pacientes elegíveis ao tratamento com ranibizumabe foi calculado a partir do total da população idosa, acima de 65 anos, no Brasil, estimada em 14.081.477⁴⁸.

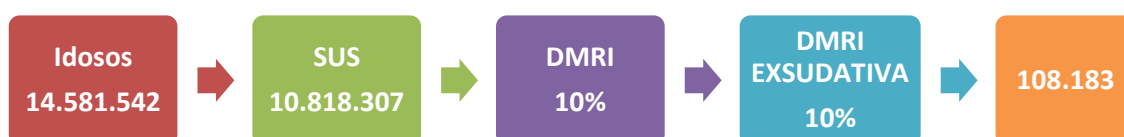


Estima-se que em 2013 esse número seja de **14.581.542**, atribuindo taxa de crescimento populacional de 1,17%⁴⁸. Foram considerados dois cenários para cálculo da população elegível:

- 1) **Apenas população atendida pelo SUS;**
- 2) **População total**, ou seja, considerando inclusive pacientes com plano de saúde.

No cenário 1, segundo dados da ANS, 3.719.715 são beneficiários acima de 65 anos da saúde suplementar no Brasil, ou seja, 10.818.307 provavelmente utilizam os serviços e medicamentos disponibilizados pelo sistema público de saúde.

Adicionalmente, segundo a Sociedade Brasileira de Retina e Vítreo, a DMRI atinge cerca de 10% (1.081.831) da população acima de 65 anos de idade. Destes, apenas 10% (108.183) desenvolvem a forma úmida ou exsudativa, para a qual a terapia com anti-angiogênicos é indicada.



Portanto, no cenário 1 (apenas população atendida pelo SUS), estima-se que 108.183 pacientes sejam elegíveis ao tratamento com ranibizumabe, ou seja, pacientes acima de 65 anos, com DMRI úmida. No cenário 2, a totalidade da população idosa (acima de 65 anos) foi considerada para a análise, ou seja, 14.581.542. Desta população, cerca de 10% (1.458.154) são afetados pela DMRI, e 10% (145.815) desenvolvem a forma úmida ou exsudativa.

Devido à inexistência de dados publicados sobre o percentual de pacientes tratados, foi considerado que 100% dos pacientes estimados a desenvolver DMRI úmida serão tratados. Ao longo do período de análise, foram atribuídas taxa de crescimento populacional de 1,17%⁴⁸.

Tabela 8. Estimativa de pacientes para a análise.

População	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Cenário 1	108.183	109.449	110.729	112.025	113.336
Cenário 2	145.815	147.521	149.247	150.994	152.760

Cenário 1: apenas população atendida pelo SUS; Cenário 2: população total.



Foi considerado o preço de R\$777,00 como custo unitário de ranibizumabe por ampola de 0,23ml, conforme preço inicial proposto para a incorporação submetido pelo demandante à CONITEC, antes da negociação de valores realizada entre a empresa produtora e o Ministério da Saúde.

Foram considerados os preços de R\$82,28 para a administração de medicamentos intravítreos no SUS⁴⁹ (SIGTAP) e de R\$10,00 para consulta do especialista⁴⁹ (SIGTAP).

Foi considerada a frequência de injeções observada em estudos clínicos do ranibizumabe, sendo três injeções mensais iniciais e as demais injeções ao longo dos nove meses de manutenção, totalizando em média 5,6 aplicações no primeiro ano de tratamento e 3,4 nos anos subsequentes.

Recentemente, foi publicada a decisão final do MS, seguindo a recomendação da CONITEC sobre a incorporação do procedimento de OCT (tomografia de coerência óptica) para utilização em casos de doenças da retina no âmbito do SUS. Portanto, este custo também foi considerado na análise. Segundo a prática clínica, a realização deste exame é recomendada mensalmente para acompanhar a resposta do paciente ao tratamento, tanto com ranibizumabe quanto com bevacizumabe. O custo unitário do exame considerado na análise foi de R\$ 48,00, conforme descrito no relatório de recomendação da CONITEC. Além deste exame, também foram considerados na análise, uma visita mensal ao oftalmologista (R\$ 10) e exames mensais de acuidade visual (R\$ 3,37), tonometria (R\$ 3,37), fundoscopia (R\$ 3,37) e biomicroscopia de fundo de olho (R\$ 12,34) durante o acompanhamento do paciente com DMRI⁴⁹. Portanto, o custo anual de acompanhamento é de R\$ 965,00.

Dentre os indivíduos com DMRI elegíveis ao tratamento, o modelo assume que a proporção de pacientes utilizando ranibizumabe seja crescente ao longo dos 5 anos, distribuindo-se em **20%, 40%, 60%, 80% e 95%**, consecutivamente.

Com base nos resultados da análise, o impacto orçamentário para incorporação de ranibizumabe no SUS, ao valor de R\$ 777,00 por aplicação, considerando **95% da população-alvo** em 5 anos, seria de R\$ 508.337.168,00 (**Erro! Fonte de referência não encontrada.**).

Tabela 9. Impacto orçamentário para incorporação do ranibizumabe.



	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Cenário 1: apenas população atendida pelo SUS					
Ranibizumabe (1º ano)	R\$ 105.848.031	R\$ 103.165.123	R\$ 100.537.646	R\$ 97.964.504	R\$ 72.640.979
Ranibizumabe (anos seguintes)	R\$ -	R\$ 61.204.644	R\$ 117.943.439	R\$ 170.461.098	R\$ 218.990.044
Acompanhamento	R\$ 20.888.553	R\$ 40.252.951	R\$ 58.176.712	R\$ 74.739.160	R\$ 85.515.455
Impacto orçamentário total	R\$ 126.736.584	R\$ 204.622.718	R\$ 276.657.797	R\$ 343.164.762	R\$ 377.146.478
Impacto anual		R\$ 77.886.134	R\$ 72.035.079	R\$ 66.506.965	R\$ 33.981.716
Cenário 2: População total (SUS e saúde suplementar)					
Ranibizumabe (1º ano)	R\$ 142.665.163	R\$ 139.053.708	R\$ 135.507.069	R\$ 132.046.279	R\$ 97.907.756
Ranibizumabe (anos seguintes)	R\$ -	R\$ 82.493.461	R\$ 158.970.407	R\$ 229.754.815	R\$ 295.167.400
Acompanhamento	R\$ 28.154.153	R\$ 54.254.928	R\$ 78.412.897	R\$ 100.737.515	R\$ 115.262.012
Impacto orçamentário total	R\$ 170.819.316	R\$ 275.802.097	R\$ 372.890.373	R\$ 462.538.609	R\$ 508.337.168
Impacto anual	R\$ -	R\$ 104.982.781	R\$ 97.088.276	R\$ 89.648.236	R\$ 45.798.559

4.4 Análise de Impacto Orçamentário – CONITEC:

O Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde – DGITS – realizou análise de impacto orçamentário considerando uma nova proposta de preço e mudança de apresentação do medicamento ranibizumabe advinda da empresa produtora (Novartis), documento registrado sob SIPAR nº 25000.214769/2013.67. Na nova proposta de preço, caberia destacar que a empresa disponibilizaria nova apresentação com 0,30 ml ao preço de R\$ 507,50 o frasco, sendo que a apresentação atual é de 0,23 ml, com preço proposto anteriormente de R\$ 777,00. Desta forma, o produto poderia ser utilizado em até 4 olhos ao custo de R\$ 126,88 a dose, a partir de seu fracionamento.

A partir dos novos dados, foi considerada para cálculo da população-alvo da tecnologia a população brasileira acima de 65 anos (14.581.542), e a prevalência da DMRI úmida, ou seja, 1% dos indivíduos acima de 65 anos, que em 2013 chegaria a 145.815 pessoas. Levou-se em conta um crescimento de 1,17% da população, de acordo com dados do IBGE. Na Tabela 9 pode-se observar o cálculo da população-alvo para os 5 anos da análise de impacto orçamentário.

Tabela 10. Cálculo do crescimento populacional ao longo dos 5 anos da análise.



População					
Ano	1	2	3	4	5
Acima de 65 anos	14.581.542	14.752.146	14.924.746	15.099.366	15.276.028
DMRI	1.458.154	1.475.215	1.492.475	1.509.937	1.527.603
DMRI úmida	145.815	147.521	149.247	150.994	152.760

O número de doses por ano por paciente foi obtido da média de doses advindas dos estudos (Mont Blanc⁴⁰ e SUSTAIN³¹). O número médio de doses foi de 5,6 no primeiro ano e de 3,4 nos anos seguintes.

A penetração no mercado considerada foi de 60% no primeiro ano, o que equivale a 87.489 pacientes, aumentando 10% por ano até chegar a 100% no quinto ano de tratamento (60%, 70%, 80%, 90% e 100%).

Além do ranibizumabe, o plenário da CONITEC sugeriu que o DGITS incluísse na análise o medicamento bevacizumabe, considerando a equivalência de eficácia entre ambos os medicamentos, comprovada por diversos estudos clínicos já apresentados neste relatório (CATT, IVAN, GEFAL, MANTA).

Utilizou-se para isso o preço do bevacizumabe cadastrado no Preço Máximo de Venda ao Governo – PMVG (ICMS 0%) – de R\$ 847,16 (09/01/2014), considerando o fracionamento de 40 doses por frasco de 4 ml. Portanto, o custo por dose do bevacizumabe considerado foi de R\$ 847,16/40 = R\$ 21,18.

O impacto orçamentário, no cenário em cinco anos e considerando o fracionamento de 4 doses por frasco de 0,3 ml de ranibizumabe e de 40 doses por frasco de 40 ml de bevacizumabe, foi de R\$ 300.949.504,64 para o ranibizumabe e R\$ 50.236.922,63 para o bevacizumabe. Não foram considerados os custos de aplicação e acompanhamento, pois são semelhantes para os dois medicamentos (Tabela 10).

Tabela 11. Impacto orçamentário

Ano	1	2	3	4	5	Total
Pacientes em 1º ano	87.489	15.776	16.133	16.496	16.866	
Pacientes em fase de manutenção	-	87.489	103.265	119.398	135.894	
Total de Pacientes	87.489	103.265	119.398	135.894	152.760	
Impacto anual Rani (4 doses por frasco)	62.161.113,55	48.949.360,87	56.008.407,77	63.225.935,69	70.604.686,77	300.949.504,64
Impacto anual Beva (40 doses por frasco)	10.376.435,26	8.171.022,77	9.349.375,91	10.554.183,98	11.785.904,72	50.236.922,63

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS



A evidência atualmente disponível sobre eficácia e segurança do ranibizumabe para tratamento da DMRI exsudativa é baseada em estudos de boa qualidade metodológica e grau de recomendação A, fundamentada em ensaios clínicos randomizados e revisões sistemáticas.

O medicamento ranibizumabe, no contexto de incorporação após a Lei 12.401, foi submetido pela primeira vez para apreciação pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC – em 01/06/2012, tendo recebido uma negativa de incorporação, pelo Registro de Deliberação nº 24 de 11/10/2012. Essa primeira negativa teve como base a equivalência em eficácia, comprovada por ensaios clínicos de boa qualidade, em comparação ao bevacizumabe, que, na época, possuía muito menor preço.

No entanto, uma segunda submissão para análise, datada de 29/07/2013, veio acompanhada de várias reuniões que se sucederam, com vistas à diminuição do preço do medicamento. O preço proposto no documento da demanda, de R\$ 777,00, apresentou a seguir uma queda para R\$ 507,50.

Além da redução de preço proposta pela empresa produtora ao Ministério da Saúde, esta também propôs a produção de ampola com volume de dose superior, com aumento de 0,23 ml para 0,30 ml, para que fosse possível o fracionamento programado nos centros do SUS. Desta forma, o produto poderia ser utilizado em até 4 olhos ao custo de R\$ 126,88, a partir de seu fracionamento.

No entanto, considerando-se a equivalência de eficácia entre ranibizumabe e bevacizumabe, seria plausível a equiparação de preços da dose entre ambos. Logo, o preço máximo do frasco de 0,30 ml de ranibizumabe, considerando o preço do concorrente de R\$ 847,16/40 doses = R\$ 21,18, deveria ser de $R\$ 21,18 * 4 \text{ doses} = R\$ 84,72$.

6. RECOMENDAÇÃO DA CONITEC

Pelo exposto, a CONITEC, em sua 22ª reunião ordinária, recomendou a não incorporação no SUS do ranibizumabe para DMRI exsudativa. Considerou-se que o medicamento é eficaz e seguro, porém se equipara em eficácia e segurança ao bevacizumabe, o qual representa a alternativa de tratamento. Além disso, este último medicamento apresenta muito menor custo por dose: R\$ 21,18, enquanto o custo por dose do ranibizumabe pode chegar a cerca de seis vezes mais, R\$ 126,88. Isto significa que, caso incorporasse o ranibizumabe, o Ministério da Saúde estaria deixando de tratar 5 pacientes a cada 1 tratado.



7. CONSULTA PÚBLICA

A consulta pública foi realizada entre os dias 08/04/2014 e 28/04/2014. Foram recebidas 153 contribuições durante a consulta pública do relatório CONITEC nº 119 que tratou da demanda sobre Ranibizumabe para Degeneração Macular Relacionada à Idade. Somente são consideradas contribuições de consulta pública aquelas que foram encaminhadas no período estipulado e por meio do site da CONITEC, em formulário próprio.

Dentre as contribuições enviadas (Gráfico 1), 28% (n= 45) se referiram a contribuições de instituições de saúde/hospitais, 17,6% (n= 28) de categoria classificada como “Outra”, 16,9% (n= 27) de sociedades médicas, 15% (n= 24) de empresas e as demais de secretarias municipais e estaduais de saúde, além do Ministério da Saúde, associações de pacientes e instituições de ensino.

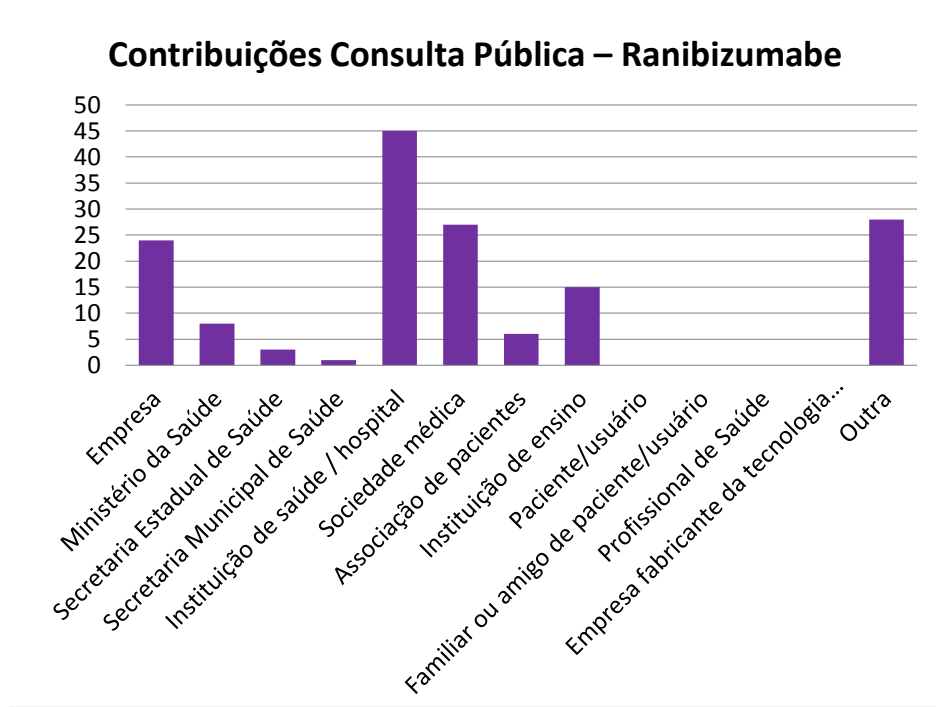


Gráfico 1. Número de contribuições recebidas por cada tipo de contribuinte.

Do total das contribuições enviadas sobre a proposta de incorporação do ranibizumabe, 101 não contemplavam o tema proposto, pois se referiam a outras matérias, quais sejam: consultas públicas anteriormente disponibilizadas; textos que não tratavam do tema; e 81 eram sobre o bevacizumabe.



Foram recebidas 52 contribuições a favor da incorporação do ranibizumabe que apresentaram justificativas como: medicamento com eficácia e segurança comprovada por diversos estudos clínicos, realizados com a população da indicação, em apresentação apropriada para uso intra-vítreo, sem necessidade de fracionamento ou fracionamento em muito menos doses, o que diminuiria o risco de contaminação.

Segundo relatos de especialistas, além do medicamento ser de primeira linha, o uso do ranibizumabe trouxe excelentes resultados terapêuticos. A experiência clínica refere-se à melhora da visão para pacientes com oclusão vascular, além de enfatizarem o uso com segurança.

Em relação ao grande impacto orçamentário com a incorporação do ranibizumabe, uma contribuição destacou que a perda da patente do medicamento em 2016 permitirá melhores condições de mercado e de preço para não comprometer a receita pública.

8. DELIBERAÇÃO FINAL

Os membros da CONITEC presentes na 25ª reunião ordinária do plenário do dia 08/05/2014 deliberaram, por unanimidade, por não recomendar a incorporação do medicamento ranibizumabe para o tratamento da Degeneração Macular Relacionada à Idade, em virtude de sua relação de custo-efetividade desfavorável.

Foi assinado o Registro de Deliberação nº 88/2014.

9. DECISÃO

PORTARIA Nº 16, DE 9 DE ABRIL DE 2015

Torna pública a decisão de não incorporar o ranibizumabe para degeneração macular relacionada à idade exsudativa no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais e com base nos termos dos art. 20 e art. 23 do Decreto 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:



Art. 1º Fica não incorporado o ranibizumabe para degeneração macular relacionada à idade exsudativa no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

Art. 2º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: <http://conitec.gov.br/>.

Art. 3º A matéria poderá ser submetida a novo processo de avaliação pela CONITEC caso sejam apresentados fatos novos que possam alterar o resultado da análise efetuada.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

JARBAS BARBOSA DA SILVA JÚNIOR

Publicado no DOU nº 68, página 34, no dia 10 de abril de 2015.



10. REFERÊNCIAS

- ¹ Fine SL, Berger JW, Maguire MG, Ho AC. Age-related macular degeneration. *NEJM* 2001; 342 (7): 483-92.
- ² Klein R, Wang Q, Klein BE, Moss SE, Meuer SM. The relationship of age-related maculopathy, cataract, and glaucoma to visual acuity. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995, 36(1):182-191.
- ³ National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Ranibizumab and pegaptanib for the treatment of age-related macular degeneration. Issued: August 2008, last modified: May 2012. Disponível em: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12057/41719/41719.pdf>. Acesso em: 08/08/2012.
- ⁴ de Jong PTVM. Age-Related Macular Degeneration: Mechanisms of disease. *N Engl J Med* 2006;355:1474-85.
- ⁵ VanNewkirk MR, Weih L, McCarty CA, Stanislavsky YL, Keeffe JE, Taylor HR. Visual impairment and eye diseases in elderly institutionalized Australians. *Ophthalmology* 2000, 107(12):2203-2208.
- ⁶ Zanke B, Hawken S, Carter R, Chow D. A genetic approach to stratification of risk for age-related macular degeneration. *Can J Ophthalmol* 2010, 45(1):22-27.
- ⁷ Age-Related Eye Disease Study Research Group. Risk factors associated with age-related macular degeneration. A case-control study in the age-related eye disease study: Age-Related Eye Disease Study Report Number 3. *Ophthalmology* 2000, 107(12):2224-2232.
- ⁸ Organização Mundial da Saúde (OMS) Priority Eye Diseases. Disponível em: <http://www.who.int/blindness/causes/priority/en/print.html>. Acesso em: 03/10/2008 apud BRATS – Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologias em Saúde. Inibidores da Angiogênese para o tratamento da Degeneração Macular Relacionada à Idade. Ano III nº 06, dezembro de 2008.
- ⁹ Colquitt JL, Jones J, Tan SC, Takeda A, Clegg AJ, Price A. Ranibizumab and pegaptanib for the treatment of age-related macular degeneration: a systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment* 2008;12(16).
- ¹⁰ Nehemy MB. Degeneração macular relacionada a idade: novas perspectivas. *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia* 2006; 69:955-958.
- ¹¹ Vedula SS, Krzystolic MG. Antiangiogenic therapy with anti-vascular endothelial growth factor modalities for neovascular age-related macular degeneration (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2008. Oxford: Update Software.
- ¹² BRATS – Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologias em Saúde. Inibidores da Angiogênese para o tratamento da Degeneração Macular Relacionada à Idade. Ano III nº 06, dezembro de 2008.
- ¹³ Farah ME, Oshima A, Costa RA, Sallum JF. Degeneração macular relacionada à idade: modalidades terapêuticas. *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia* 2001;64:583-588.
- ¹⁴ Van der Hagen AM, Yolton DP, Kaminski MS, Yolton RL. Free radicals and antioxidant supplementation: a review of their roles in age-related macular degeneration. *J Am Optom Assoc*. 1993;64(12):871-8 apud Santos LPF, Diniz JR, Leão ACS, Sena MF. Degeneração macular relacionada à idade: prevalência e fatores de risco em dois centros oftalmológicos de referência em Pernambuco. *Arq Bras Oftalmol*. 2005;68(2):229-33.



- ¹⁵ Santos LPF, Diniz JR, Leão ACS, Sena MF. Degeneração macular relacionada à idade: prevalência e fatores de risco em dois centros oftalmológicos de referência em Pernambuco. *Arq Bras Oftalmol*. 2005;68(2):229-33.
- ¹⁶ SBRV (Sociedade Brasileira de Retina e Vítreo). Recomendações da Sociedade Brasileira de Retina e Vítreo (SBRV) sobre o tratamento intraocular quimioterápico com antiangiogênicos para degeneração macular relacionada à idade (DMRI) do tipo úmida ou exsudativa. *Dez/2011*;1-3.
- ¹⁷ Serra D, Angelucci R, Sugano D, Sampaio PR, Rehder JR. Análise epidemiológica dos pacientes acometidos por Degeneração Macular Relacionada à Idade, atendidos no Setor de Retina da Faculdade de Medicina do ABC. *Arquivos Brasileiros de Ciências da Saúde* 2008;33(1):20-3.
- ¹⁸ Micromedex® 2.0. Disponível em: http://www.thomsonhc.com.ez1.periodicos.capes.gov.br/micromedex2/librarian/ND_T/evidencexpert/ND_PR/evidencexpert/CS/DF7998/ND_AppProduct/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/12E57A/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.IntermediateToDocumentLink?docId=2644&contentSetId=31&title=RANIBIZUMAB&servicesTitle=RANIBIZUMAB. Acessado em: 03/07/2012.
- ¹⁹ European Medicines Agency. Bula do Ranibizumabe. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000715/WC500043546.pdf. Acessado em: 03/07/2012.
- ²⁰ Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Lista de preços de medicamentos - preços fábrica e preço máximo ao consumidor. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/61b903004745787285b7d53fbc4c6735/LISTA+CONFORMIDADE_2012-07-23.pdf?MOD=AJPERES. Acessado em:
- ²¹ Takeda AL, Colquitt J, Clegg AJ, Jones J. Pegaptanib and ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: a systematic review. *Br J Ophthalmol*. 2007 Sep;91(9):1177-82.
- ²² Vedula SS, Krzystolic MG. Antiangiogenic therapy with anti-vascular endothelial growth factor modalities for neovascular age-related macular degeneration (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2008. Oxford: Update Software.
- ²³ Mitchell P. A systematic review of the efficacy and safety outcomes of anti-VEGF agents used for treating neovascular age-related macular degeneration: comparison of ranibizumab and bevacizumab. *Curr Med Res Opin*. 2011 Jul;27(7):1465-75.
- ²⁴ Mitchell P, Korobelnik J, Lanzetta P, Holz F, Prünke C, Schmidt-Erfurth U, Tano Y, Wolf S. Ranibizumab (Lucentis) in neovascular age-related macular degeneration: evidence from clinical trials. *Br J Ophthalmol* 2010;94:2-13
- ²⁵ Schmucker C, Loke YK, Ehlken C, Agostini HT, Hansen LL, Antes G, Lelgemann M. Intravitreal bevacizumab (Avastin) versus ranibizumab (Lucentis) for the treatment of age-related macular degeneration: a safety review. *Br J Ophthalmol*. 2011 Mar;95(3):308-17.
- ²⁶ Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, Boyer DS, Kaiser PK, Chung CY, Kim RY; MARINA Study Group. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2006 Oct 5;355(14):1419-31.



-
- ²⁷ Brown DM, Kaiser PK, Michels M, Soubrane G, Heier JS, Kim RY, Sy JP, Schneider S; ANCHOR Study Group. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2006 Oct 5;355(14):1432-44.
- ²⁸ Boyer DS, Heier JS, Brown DM, Francom SF, Ianchulev T, Rubio RG. A Phase IIIb study to evaluate the safety of ranibizumab in subjects with neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2009 Sep;116(9):1731-9.
- ²⁹ Regillo CD, Brown DM, Abraham P, Yue H, Ianchulev T, Schneider S, Shams N. Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER Study year 1. *Am J Ophthalmol*. 2008 Feb;145(2):239-248.
- ³⁰ Abraham P, Yue H, Wilson L. Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER study year 2. *Am J Ophthalmol*. 2010 Sep;150(3):315-324.
- ³¹ Holz FG, Amoaku W, Donate J, et al. Safety and efficacy of a flexible dosing regimen of ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration: the SUSTAIN study. *Ophthalmology* 2011;118:663-671
- ³² Schmidt-Erfurth U, Eldem B, Guymer R, Korobelnik JF, Schlingemann RO, Axer-Siegel R, Wiedemann P, Simader C, Gekkieva M, Weichselberger A; EXCITE Study Group. Efficacy and safety of monthly versus quarterly ranibizumab treatment in neovascular age-related macular degeneration: the EXCITE study. *Ophthalmology*. 2011 May;118(5):831-9.
- ³³ CATT Research Group, Martin DF, Maguire MG, Ying GS, Grunwald JE, Fine SL, Jaffe GJ. Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2011 May 19;364(20):1897-908.
- ³⁴ CATT Research Group, Martin DF, Maguire MG, Fine SL, Ying GS, Jaffe GJ, Grunwald JE, Toth C, Redford M, Ferris FL 3rd. Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: two-year results. *Ophthalmology*. 2012 Jul;119(7):1388-98.
- ³⁵ The IVAN Study Investigators, Chakravarthy U, Harding SP, Rogers CA, Downes SM, Lotery AJ, Wordsworth S, Reeves BC. Ranibizumab versus Bevacizumab to Treat Neovascular Age-related Macular Degeneration: One-Year Findings from the IVAN Randomized Trial. *Ophthalmology*. 2012 Jul;119(7):1399-1411.
- ³⁶ Chakravarthy U, Harding SP, Rogers CA, Downes SM, Lotery AJ, Culliford LA, Reeves BC; IVAN study investigators. Alternative treatments to inhibit VEGF in age-related choroidal neovascularisation: 2-year findings of the IVAN randomised controlled trial. *Lancet*. 2013 Oct 12;382(9900):1258-67.
- ³⁷ Busbee BG, Ho AC, Brown DM, et al. Twelve-Month Efficacy and Safety of 0.5 mg or 2.0 mg Ranibizumab in Patients with Subfoveal Neovascular Age-related Macular Degeneration. *Ophthalmology* 2013;120:1046–1056.
- ³⁸ Kodjikian L, Souied EH, Mimoun G, Mauget-Faÿsse M, Behar-Cohen F, Decullier E, Huot L, Aulagner G; GEFAL Study Group. Ranibizumab versus Bevacizumab for Neovascular Age-related Macular Degeneration: Results from the GEFAL Noninferiority Randomized Trial. *Ophthalmology*. 2013 Nov;120(11):2300-9.
- ³⁹ Krebs I, Schmetterer L, Boltz A, Told R, Vécsei-Marlovits V, Egger S, Schönherr U, Haas A, Ansari-Shahrezaei S, Binder S; MANTA Research Group. A randomised double-masked trial comparing the visual



outcome after treatment with ranibizumab or bevacizumab in patients with neovascular age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol*. 2013 Mar;97(3):266-71.

⁴⁰ Larsen M, Schmidt-Erfurth U, Lanzetta P, Wolf S, Simader C, Tokaji E, Pilz S, Weisberger A; MONT BLANC Study Group. Verteporfin plus ranibizumab for choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: twelve-month MONT BLANC study results. *Ophthalmology*. 2012 May;119(5):992-1000.

⁴¹ Curtis LH, Hammill BG, Schulman KA, Cousins SW. Risks of mortality, myocardial infarction, bleeding, and stroke associated with therapies for age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol*. 2010 Oct;128(10):1273-9.

⁴² Zhou et al. Evaluating the risk of mortality for exudative (wet) AMD patients compared to a control group. Annual meeting of the Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO), Florida, 2006. Poster 2213.

⁴³ IBGE (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística). Tábua completa de mortalidade 2009. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br/home/> Acessado em: 23/7/2013.

⁴⁴ Czoski-Murray et al. Valuing condition specific health states using simulation contact. *Value in Health*, 2009;12(5):793-799.

⁴⁵ Schwander B, Gradl B, Zöllner Y et al. Cost-utility analysis of eprosartan compared to enalapril in primary prevention and nitrendipine in secondary prevention in Europe - the HEALTH model. *Value in Health*, 2009;12(6): 857-871.

⁴⁶ Lamotte M, Annemans L, Evers T, et al. A multi-country economic evaluation of low-dose Aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease. *Pharmacoeconomics*, 2006;24:155-69.

⁴⁷ Karnon J, Brennan A, Pandor A, et al. Modelling the long term cost effectiveness of clopidogrel for the secondary prevention of occlusive vascular events in the UK. *Current Medical Research and Opinions*, 2005;21(1): 101-112

⁴⁸ IBGE (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística). Censo Demográfico 2010. Características da população e dos domicílios. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br/home/> Acessado em: 14/05/2012.

⁴⁹ SIGTAP (Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, medicamentos e OPM do SUS). Disponível em: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp> Acessado em: 23/7/2013.