



CENTRO COLABORADOR DO SUS
AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS
& EXCELÊNCIA EM SAÚDE

PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO

PTC 06/2012

**Eficácia e segurança de ranibizumabe e
bevacizumabe no tratamento de Degeneração
Macular relacionada a Idade (DMRI)**

Belo Horizonte - MG
Agosto - 2012

Faculdade de Farmácia - UFMG
Dep. de Farmácia Social
www.ccates.org.br

**UNIVERSIDADE FEDERAL
DE MINAS GERAIS**





CENTRO COLABORADOR DO SUS
AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS
& EXCELÊNCIA EM SAÚDE

PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO

2012. CCATES.

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 área técnica. Este estudo é parte integrante do Projeto “Centro Colaborador do SUS/MG para Estudos Farmacoeconômicos e Epidemiológicos” que tem o apoio da Secretaria de Estado de Minas Gerais e tem por objetivo subsidiar a tomada de decisão, mas não expressa decisão formal para fins de incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

Informações:

CENTRO COLABORADOR DO SUS: AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS E EXCELÊNCIA EM SAÚDE
Faculdade de Farmácia UFMG
Av. Presidente Antônio Carlos 6627 Campus Pampulha
CEP: 31270-901, Belo Horizonte – MG
Tel.: (31) 3409-6394
Home Page: <http://www.ccates.org.br>

Elaboração:

Luciana Tarbes Mattana Saturnino
Faculdade de Farmácia /UFSJ

Micheline Rosa Silveira
FAFAR/UFMG

Revisão Técnica:

Augusto Afonso Guerra Júnior
CCATES/UFMG

Francisco de Assis Acurcio
CCATES/UFMG



CENTRO COLABORADOR DO SUS
AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS
& EXCELÊNCIA EM SAÚDE

PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO

DECLARAÇÃO DE POTENCIAIS CONFLITOS DE INTERESSE

Nenhum dos autores recebe qualquer patrocínio da indústria ou participa de qualquer entidade de especialidade ou de pacientes que possa representar conflitos de interesse.

RESUMO EXECUTIVO

Intensidade das recomendações: Fraca a favor da tecnologia.

Tecnologia: Ranibizumabe e bevacizumabe.

Indicação: Degeneração Macular relacionada à Idade (DMRI).

Caracterização da tecnologia: Ranibizumabe e bevacizumabe são medicamentos (anticorpos) inibidores da angiogênese, utilizados com o objetivo de inibir o crescimento dos vasos sanguíneos impedindo, consequentemente, a perda da visão em indivíduos acometidos pela DMRI.

Pergunta: Ranibizumabe ou bevacizumabe são eficazes e seguros para o tratamento da Degeneração Macular Relacionada à Idade?

Busca e análise de evidências científicas: Foram pesquisadas as bases *The Cochrane Library*, *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD), *Medline* (via Pubmed) e LILACS objetivando-se encontrar revisões sistemáticas que comparassem ranibizumabe ou bevacizumabe com outras opções terapêuticas para o tratamento da Degeneração Macular Relacionada com a Idade (DMRI). Estudos de avaliação de tecnologia também foram buscados em sites da Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias e Saúde (REBRATS), no *National Institute for Clinical Excellence and Health*, *Health Technology Assessment Programme* e *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*.

Resumo dos resultados dos estudos selecionados: Os resultados das revisões sistemáticas mostraram que tanto o ranibizumabe quanto o bevacizumabe são eficazes quando comparados às demais terapias disponíveis para o tratamento da DMRI. Ambos os medicamentos evitam a perda progressiva da visão e/ou aumentam a acuidade visual. Entretanto, como não foram encontrados na literatura estudos que comparem a eficácia do ranibizumabe *versus* o bevacizumabe, a avaliação da superioridade clínica de um em relação ao outro não pode ser realizada. A vantagem apontada pelos estudos que enfocaram avaliação econômica está na diferença entre os custos desses medicamentos. O ranibizumabe em todos os cenários apontados foi mais caro e para torná-lo custo-efetivo é necessário que seu preço diminua. O bevacizumabe, possui eficácia equivalente e um custo mais baixo o que tem promovido a discussão quanto à sua utilização *off label*¹.

Recomendações: Recomenda-se a utilização do ranibizumabe ou do bevacizumabe para a forma úmida da Degeneração Macular Relacionada à Idade em pacientes maiores de 50 anos de idade.

¹ Utilização *off label* é definida pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) como o uso não aprovado e que não consta na bula do medicamento para uma determinada enfermidade. O uso *off label* de um medicamento geralmente é feito por conta e risco do médico que o prescreve (ANVISA, 2005).

ABSTRACT

Strength of recommendation: Weak in favor of the technology.

Technology: Ranibizumab and bevacizumab.

Indication: Age-related macular degeneration.

Characterization of the technology: Ranibizumab and bevacizumab are angiogenesis inhibitors (antibodies) that inhibit the activity of human vascular endothelial growth factor and, consequently, inhibit the formation of new blood vessels preventing therefore the loss of vision in individuals affected by Age-related Macular Degeneration (AMD).

Question: Are ranibizumab and bevacizumab effective and safe for the treatment of age-related macular degeneration?

Search and analysis of scientific evidence: We searched The Cochrane Library, Centre for Reviews and Dissemination, Medline and LILACS databases aiming to find systematic reviews comparing treatment containing ranibizumab or bevacizumab regimens for the treatment of age-related macular degeneration. Health Technology Assessments (HTA) were searched on the websites of national and international agencies.

Summary of results of selected studies: The results presented by the systematic reviews showed that both ranibizumab and bevacizumab are effective when compared to other available therapies for the treatment of AMD. Both drugs prevent the progressive loss of vision and / or improve visual acuity. However, there are no literature studies comparing the effectiveness of ranibizumab *versus* bevacizumab (head-to-head) to prove the clinical superiority in relation one to each other. The advantage pointed out by studies that focused on economic evaluation is the difference between the cost of these drugs. Ranibizumab in all these scenarios is more expensive and to make it cost-effective it is necessary that its price decreases. Bevacizumab has equivalent efficacy and lower cost which has promoted discussion regarding its off-label² use.

Recommendations: We recommend the use of ranibizumab or bevacizumab for the wet form of age-related macular degeneration in patients aged over 50 years.

² Off label use is defined by Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) as unapproved use of a medicine for a particular disease. The off-label use of a drug is responsibility of the physician who prescribes it (ANVISA, 2005).



SUMÁRIO

1. CONTEXTO	6
2. PERGUNTA.....	7
3. INTRODUÇÃO.....	8
3.1 Descrição da tecnologia avaliada	9
3.2 Descrição de tecnologias alternativas	10
3.3 Estimativa de custo	11
4. BASES DE DADOS E ESTRATÉGIA DE BUSCA.....	12
4.1 Critérios de inclusão e exclusão.....	13
5. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA	14
6. RESULTADOS DOS ESTUDOS SELECIONADOS	17
6.1 Revisões sistemáticas	17
6.2 Avaliações de tecnologias de saúde.....	21
7. RECOMENDAÇÃO	23
REFERÊNCIAS	24
ADENDO 1 – CRITÉRIOS PARA A AVALIAÇÃO DA QUALIDADE	26

1. CONTEXTO

Em 2012, a Defensoria Pública do Estado de Minas Gerais solicitou ao Comitê Executivo do Estado de Minas Gerais no Fórum Nacional do Judiciário para a Saúde do Conselho Nacional de Justiça, a elaboração de parecer técnico-científico enfocando a avaliação sobre eficácia e segurança dos medicamentos ranibizumabe e bevacizumabe para tratamento de Degeneração Macular Relacionada à Idade (DMRI) em resposta às demandas judiciais recebidas para o fornecimento deste medicamento no Estado, pelo Sistema Único de Saúde. O Comitê Executivo encaminhou a solicitação ao Centro Colaborador do SUS (CCATES/UFMG) para desenvolver essa avaliação.

De acordo com o Conselho Nacional de Justiça, compete ao Comitê Executivo Estadual realizar e cooperar nos trabalhos relacionados aos objetivos do Fórum no âmbito de seus Estados e Regiões, sob coordenação do Comitê Executivo Nacional. A Defensoria Pública do Estado de Minas Gerais atua na esfera da Justiça Estadual e é responsável pela assistência jurídica integral e gratuita aos cidadãos que não possuem condições financeiras para pagar os custos de um processo e de um advogado particular.

O Centro Colaborador do SUS é um núcleo de cooperação técnico-científica que integra a Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias de Saúde (REBRATS), e tem, dentre outras atribuições, a função de elaborar pareceres independentes a fim de subsidiar a defesa técnica junto ao Poder Judiciário.

Este parecer possui caráter informativo, portanto as recomendações e conclusões apresentadas não refletem, necessariamente, a opinião dos gestores do Sistema Único de Saúde. No processo de elaboração, buscou-se atender às Diretrizes Metodológicas propostas pelo Ministério da Saúde para a elaboração de pareceres técnico-científicos (PTC). Objetiva-se com a elaboração deste PTC embasar a tomada de decisão da Defensoria do Estado de Minas Gerais bem como dos gestores em saúde, visando ao bem comum, à efetividade e à eficiência do Sistema Único de Saúde.

2. PERGUNTA

O objetivo deste PTC é analisar as evidências científicas disponíveis sobre uso de ranibizumabe ou bevacizumabe para o tratamento da Degeneração Macular Relacionada à Idade (DMRI). Para sua elaboração, estabeleceu-se a seguinte pergunta, cuja estruturação encontra-se apresentada no Quadro 1.

Quadro 1 - Eixos norteadores para elaboração da pergunta

População	Pacientes adultos e idosos com Degeneração Macular Relacionada à Idade (DMRI)
Intervenção	ranibizumabe ou bevacizumabe
Comparação	Pegaptanibe Fotocoagulação a laser Terapia fotodinâmica com verteporfina
Parâmetros	Eficácia e segurança
Desfechos (outcomes)	Prevenção da perda visual e eventos adversos

Pergunta: Ranibizumabe ou bevacizumabe são eficazes e seguros no tratamento da Degeneração Macular Relacionada à idade?

3. INTRODUÇÃO

A Degeneração Macular Relacionada à Idade (DMRI) é uma doença degenerativa da retina, caracterizada pelo dano à mácula, que leva à perda progressiva da visão central (CLEMONS, 2005; NEHEMY, 2006). Suas causas ainda são desconhecidas, entretanto, envelhecimento e fator genético representam fatores de risco para o seu desenvolvimento (BRATS, 2008). Sua profilaxia, todavia, não foi descoberta e os tratamentos disponíveis são paliativos com objetivo de retardar a progressão da doença.

A DMRI é a principal causa de cegueira em indivíduos acima de 75 anos e é rara naqueles menores de 55 anos de idade. O estudo de Klein et al. (2004) encontrou que ela é mais comum em pessoas de cor de pele branca que em pessoas negras. Entre seus sintomas, o mais comum é a visão central borrada ou distorcida com acometimento da leitura e de atividade que exija mais detalhes, o que leva a uma redução significativa da qualidade de vida dos pacientes (CLEMONS, 2005; NEHEMY 2006).

A DMRI pode ser classificada em duas formas clínicas distintas: seca ou úmida. A forma seca, também denominada não exudativa, leva a perda, em áreas localizadas, do epitélio pigmentar da retina. Ela representa 79% dos casos acometidos e não há tratamento que leve à cura dessa forma da doença (WORMALD 2005; BRATS, 2008; CBO, 2011).

Por outro lado, a DMRI úmida ou exudativa ou neovascular caracteriza-se pelo crescimento de vasos sanguíneos (angiogênese) devido ao estímulo do fator de crescimento endotelial (VEGF). Esses vasos se desenvolvem sob a retina aumentando a permeabilidade vascular, a resposta inflamatória e, em alguns casos, podem levar à hemorragia ocasionando grandes cicatrizes ou edema macular seguido de perda significativa da visão. Essa forma da doença é responsável por 90% dos casos de perda visual grave em idosos (NEHEMY 2006; REBRATS, 2008).

Diante do conhecimento de como a forma úmida da doença se desenvolve, os medicamentos inibidores da angiogênese conhecidos como pegaptanibe (Macugen[®]),

ranibizumabe (Lucentis®) e bevacizumabe (Avastin®) passaram a ser utilizados com objetivo de inibir o crescimento dos vasos sanguíneos impedindo, consequentemente, a perda da visão.

3.1 Descrição da tecnologia avaliada

O ranibizumabe (Lucentis®) é um fragmento do bevacizumabe, isso é, um fragmento de anticorpo humanizado com peso molecular reduzido, que inibe todas as isoformas do fator de crescimento do endotélio vascular - VEGF (FARAH, 2001). Foi aprovado pela ANVISA em setembro de 2007 para o tratamento da DMRI. A dose recomendada é de 0,5 mg, administrada por uma injeção intravítrea, uma vez a cada quatro semanas, por três meses consecutivos. Os pacientes devem ser acompanhados quanto a sua acuidade visual e caso haja perda de mais de cinco letras o medicamento deve ser administrado novamente com intervalo de, no mínimo, um mês entre as doses.

As reações adversas oculares mais frequentes relacionadas com a utilização deste medicamento são: inflamação, dor ou sangramento do olho, distúrbio visual com aparecimento de pequenas partículas ou manchas na visão (moscas volantes), mancha de sangue no olho, aumento da produção de lágrimas, inflamação ou infecção nas margens da pálpebra, olho seco, vermelhidão ou coceira e aumento da pressão intraocular (COLQUITT, 2008; NOVARTIS, 2012). Em relação as reações adversas não oculares deve-se chamar atenção para inflamação da garganta, congestão e corrimento nasal, dor de cabeça e dor na articulação. Além dessas reações o paciente pode apresentar acidente vascular cerebral, gripe, infecção do trato urinário (bexiga), ansiedade, tosse, náusea e reações alérgicas (NOVARTIS, 2012).

O bevacizumabe (Avastin®) é um anticorpo monoclonal humano recombinante IgG₁ utilizado para o tratamento do câncer metastático de cólon ou reto, indicação para qual foi aprovado na ANVISA em 2005. Entretanto, em função da semelhança da estrutura molecular e dos bons resultados observados com o uso do ranibizumabe, despertou-se o interesse pelo uso do bevacizumabe para a DMRI. Por ele não possuir indicação em bula e

consequente aprovação pela ANVISA para o tratamento da DMRI sua utilização para tal enfermidade é considerada *off label*. A dose recomendada é de 1,25 mg, administrada por meio de uma injeção intravítrea a cada quatro semanas durante três meses.

Em função da sua indicação *off label* para a DMRI sua segurança e seus eventos adversos todavia estão sendo investigados. Alguns eventos oculares descritos na literatura estão relacionados a endoftalmite, uveíte, descolamento de retina e hemorragia intravítrea (SCHMUCKER et al. 2012).

3.2 Descrição de tecnologias alternativas

O pegaptanibe (Macugen[®]) possui um mecanismo de ação antiangiogênico, ou seja, inibe o efeito vasoproliferativo. Ele deve ser administrado, por injeção intravítrea, na dosagem de 0,3 mg a cada seis semanas com tratamento total de nove injeções. O pegaptanibe foi o primeiro medicamento dessa classe registrado na ANVISA com indicação para DMRI, entretanto, ainda não é fornecido pelo SUS.

As potenciais reações adversas do Pegaptanibe estão relacionadas tanto ao procedimento de injeção como ao próprio fármaco, entre essas ressaltam-se a inflamação da câmara anterior, dor ocular, aumento da pressão intra-ocular, hemorragia conjuntival, edema de córnea, secura ocular, endoftalmite, irritação, e/ou vermelhidão ocular, aumento do lacrimejamento, hipertensão ocular, distúrbio visual, descolamento do vítreo e descolamento da retina (COLQUITT et al., 2008).

Fotocoagulação a laser: procedimento coberto pelo Sistema Único de Saúde (SUS), que se baseia na destruição dos vasos por fotocoagulação a laser de argônio ou kriptônio causando destruição da membrana neovascular (FARAH, 2001). Entretanto o laser, por não ser seletivo, pode danificar também os fotorreceptores subjacentes causando uma baixa de visão imediatamente após a sua aplicação.

Terapia fotodinâmica com verteporfina: consiste na administração intravenosa dos medicamentos (verteporfina ou corticóide), que quando irradiados com luz infravermelha

são ativados, induzindo a destruição dos vasos sanguíneos e interrompendo a progressão da doença (FARAH, 2001; WORMALD, 2005). O objetivo dessa terapia é reduzir a velocidade da progressão da degeneração macular. Sua principal reação adversa é a perturbação visual, com relatos de “visão anormal”, “visão diminuída” e defeito do campo visual, que podem ocorrer em um a cada quatro indivíduos tratados. Há também relatos de pacientes que possuem reações de foto sensibilidade e ainda dor nas costas relacionadas à infusão de verteporfina (WORMALD, 2003).

3.3 Estimativa de custo

Para estimar e comparar o custo dos diferentes tratamentos da DMRI considerou-se o esquema terapêutico de cada medicamento e seu preço máximo de venda ao governo, baseado na lista da Câmara de Regulação do Mercado Farmacêutica (CMED) da ANVISA referente ao mês de julho de 2012 (**Quadro 2**).

Quadro 2- Custo do tratamento da DMRI de acordo com o preço máximo de venda ao governo.

Medicamento / tratamento	Posologia	Custo unitário / Custo do tratamento ³ (R\$)
Pegaptanibe	0,3mg – 1 injeção a cada 6 semanas (total 9 injeções)	1.654,43 / 14.889,87
Ranibizumabe	0,5mg – 1 injeção a cada 4 semanas (total de 3 injeções)	1.934,40 / 5.803,20
Bevacizumabe	1,25mg – 1 injeção a cada 4 semanas (total de 3 injeções)	825,41 / 2.476,23

³ Preços obtidos em consulta realizada à página da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) /Secretaria Executiva – CMED. Lista de Preços de Medicamentos – Preços de Medicamentos para Compras Públicas. Disponível em: <http://anvisa.gov.br/wps/s/r/bs> (Atualizada em 23/07/2012).

4. BASES DE DADOS E ESTRATÉGIA DE BUSCA

Foi realizada uma busca em 04 de julho de 2012 nas bases de dados *The Cochrane Library* (via Bireme), *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD), *Tripdatabase* e *Medline* (via Pubmed). As estratégias de busca estão descritas no Quadro 3.

Quadro 3 - Estratégias de busca utilizada para identificação de estudos

Bases	Estratégia de Busca
The Cochrane Library (via Bireme)	ranibizumab or bevacizumab and age-related macular degeneration
Medline (via Pubmed)	((systematic review)) OR (metaanalysis) AND (ranibizumab OR Lucentis OR bevacizumab OR Avastin AND ((age-related eye disease) OR (age-related macular degeneration) OR (macular degeneration) OR (retinal degeneration) OR (neovascularization) OR (maculopathy)))
LILACS	ranibizumab or bevacizumab and age-related macular degeneration and systematic review
Centre for Reviews and Dissemination (CRD)	ranibizumab AND age-related macular degeneration bevacizumab AND age related macular degeneration
Tripdatabase	ranibizumab or bevacizumab and age related macular degeneration

As buscas de Avaliações de Tecnologias de Saúde (ATS) foram realizadas nas bases citadas, e também em sites da Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias e Saúde (REBRATS), no National Institute for Clinical Excellence and Health (NICE/Reino Unido), Health Technology Assessment Programme (NIHR/ Reino Unido) e Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH/Canadá). Foram incluídas nove avaliações que analisaram o ranibizumabe e/ou bevacizumabe para o tratamento da DMRI.

4.1 Critérios de inclusão e exclusão

Foram selecionadas revisões sistemáticas (RS) com ou sem metanálise e estudos de avaliação econômica que avaliassem o tratamento com ranibizumabe ou bevacizumabe em indivíduos com Degeneração Macular Relacionada à Idade (DMRI). Não houve restrição de ano de publicação e de idade dos pacientes e foram considerados estudos nos idiomas inglês, espanhol e português.

Foram incluídas RS de ensaios clínicos controlados ou não, desde que apresentassem desfecho de eficácia (diminuição da perda da visão) ou desfechos de segurança. Foram excluídos ensaios clínicos, estudos de coorte, estudos caso-controle, estudos econômicos, estudos descritivos, relatos de caso e revisões não sistemáticas, além de revisões sistemáticas com ou sem metanálise consideradas de baixa qualidade. A Figura 1 apresenta o diagrama com os estudos encontrados e selecionados para esse PTC.

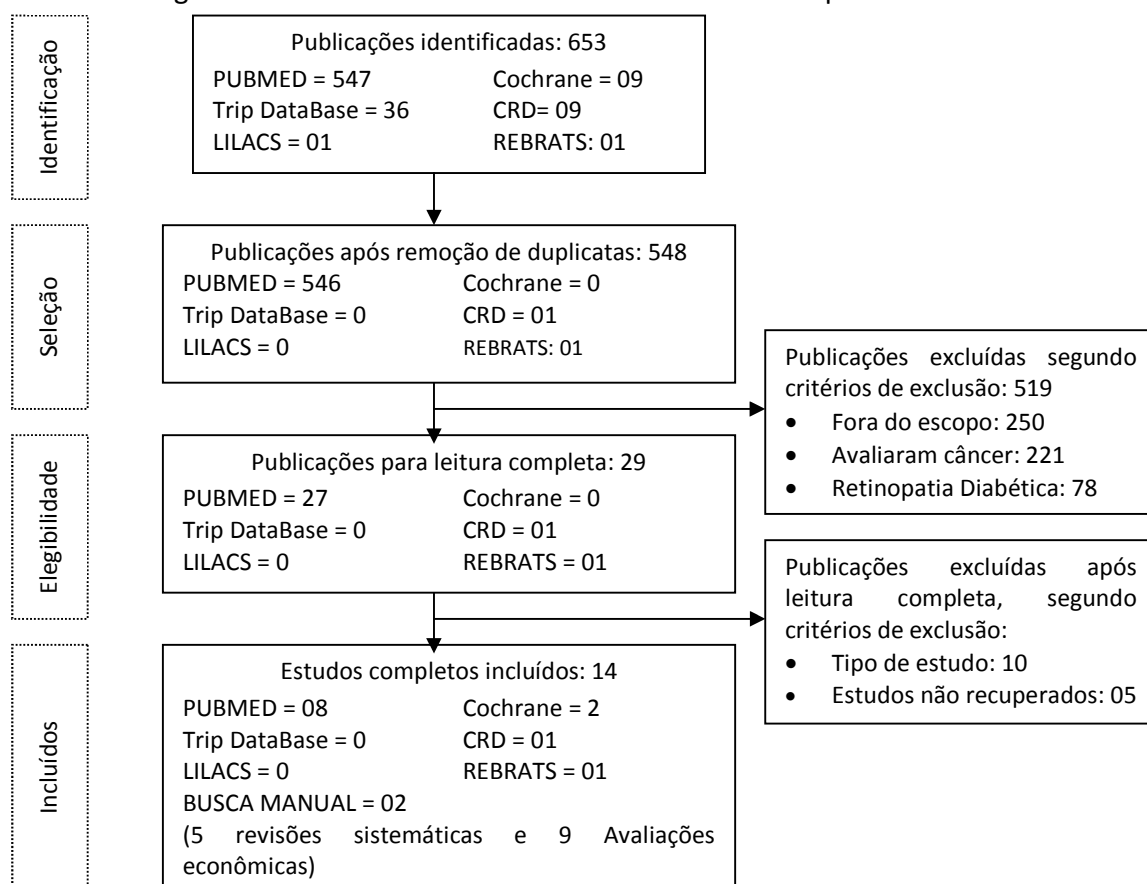


Figura 1 – Diagrama dos estudos incluídos

5. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA

Para a avaliação da qualidade da evidência apresentada, utilizou-se o sistema GRADE proposto pelo grupo *Grades of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) (GUYATT, 2008). Uma sistematização da avaliação da qualidade dos estudos selecionados pode ser visualizada no Quadro 4.

De maneira geral todas as cinco revisões sistemáticas apresentaram qualidade metodológica, com consequente qualidade da evidência. Todas apresentaram pergunta estruturada, busca adequada em bases de dados e busca de estudos não publicados, metodologia reprodutível, análise de evidência direta, consistência dos resultados entre os estudos, precisão dos resultados e descrição de desfechos relevantes conforme Quadro 4.

Quadro 4 – Parâmetros para avaliação da qualidade das revisões sistemáticas incluídas

Parâmetros	Brown et al. (2008)	Colquitt et al. (2008)	Andriolo et al. (2009)	Schouten et al. (2009)	Schmuker et al. (2011)
A revisão se baseou numa pergunta estruturada, explícita e sensível?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
A busca por estudos relevantes foi detalhada e completa?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
A avaliação dos estudos incluídos pode ser reproduzida?	Sim	Sim	Sim	Sim	Não
Evidência direta?*	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Os estudos incluídos apresentam limitações importantes?*	Sim	Sim	Sim	Parcialmente**	Parcialmente***
Consistência dos resultados entre os estudos?*	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Precisão dos resultados adequada?*	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Desfecho clinicamente relevante?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim

Parâmetros	Brown et al. (2008)	Colquitt et al. (2008)	Andriolo et al. (2009)	Schouten et al. (2009)	Schmuker et al. (2011)
Livre de viés de publicação?*	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Conflitos de interesse nos estudos primários?	NR	Sim	NR	NR	Sim
Os conflitos de interesse foram declarados na revisão?	Não	Sim	Sim	Sim	Não
Qualidade da evidência	A	A	B	C	B
Nível de recomendação	↑↑	↑↑	↑?	↑?	↑?

*Itens considerados para a avaliação GRADE; ** Alguns estudos não possuíam grupo comparador; ***Foram incluídos série de casos

↑?: Recomendação fraca a favor da tecnologia; ↑↑ Recomendação forte a favor da tecnologia

A: Qualidade alta; B: Qualidade moderada; C: Qualidade baixa; D: Qualidade muito baixa.

NR: Não relata

6. RESULTADOS DOS ESTUDOS SELECIONADOS

6.1 Revisões sistemáticas

Foram incluídas cinco revisões sistemáticas com alta qualidade de evidência com resultados favoráveis à intervenção, ou seja, o ranibizumabe ou o bevacizumabe. O resumo de cada uma dessas revisões está apresentado no quadro 5.

Quadro 5 - Características e resultados dos estudos incluídos

Estudos	Tipo de estudo/população	Desfechos	Resultados/ conclusão
Brown et al. (2008)	Revisão sistemática e avaliação econômica.		A intervenção ranibizumabe aplicado mensalmente evitou em 12 meses de tratamento a perda da visão em 45% (RR = 0,59, IC 95%=0,53-0,75; p <0,00001). Além disso, pacientes desse grupo apresentaram seis vezes mais chances de ter efeitos de ganho de visão do que aqueles tratados com terapia fotodinâmica com verteporfina (RR = 0,16, IC 95% = 0,10-0,25, p <0,00001).
	Incluiu doze ensaios clínicos que utilizaram como opção de tratamento da DMRI a terapia fotodinâmica com verteporfina, ou o pegaptanibe, ou o ranibuzumabe ou o bevacizumabe.	Melhora da acuidade visual	Para os desfechos: 1) ganhar 15 ou mais letras na acuidade visual e 2) evitar perda severa da visão o tratamento com ranibizumabe apresentou resultados significantes.
	Pacientes acima de 40 anos de idade com DMRI.	Informações econômicas	Quando comparado com a terapia fotodinâmica com verteporfina e com o pegaptanibe, o ranibizumabe demonstrou uma reversão do processo degenerativo da DMRI.
			Ranibizumabe apresentou um maior risco do paciente desenvolver hipertensão ocular (≥ 30 mm Hg) em relação ao grupo controle (RR = 2,04, IC 95% =1,04-4,00; p =

Estudos	Tipo de estudo/população	Desfechos	Resultados/ conclusão
			0,04). Houve também um aumento da percentagem de pacientes que desenvolveram cataratas no grupo do ranibizumabe em relação ao grupo controle (RR = 1,68, IC 95% = 0,99 para 2,86; p = 0,05). Não houve diferença estatística nos eventos adversos sistêmicos entre a intervenção e o controle. A taxa de mortalidade não foi estatisticamente diferente entre os grupos.
Limitações: Não possui estudo que compara ranibizumabe versus bevacizumabe. Poucos estudos que utilizam bevacizumabe.			
Estudos	Tipo de estudo/população	Desfechos	Resultados
Colquitt et al. (2008)	Revisão sistemática com seis ensaios clínicos sendo três avaliando a eficácia do ranizumabe versus terapia fotodinâmica com verteporfina e três comparando o pegaptanibe versus placebo. Pacientes maiores de 50 anos de idade com DMRI	Melhora da acuidade visual Eventos adversos Informações econômicas	Os pacientes perderam significativamente menos acuidade visual (menos que 15 letras) aos 12 meses de seguimento quando tratados com pegaptanibe ou ranibizumabe em relação a terapia fotodinâmica. Cerca de 25 a 40% dos doentes que utilizaram ranibizumabe sozinho ou em combinação com terapia fotodinâmica apresentaram resultados significantes com ganho de pelo menos 15 letras na acuidade visual. Eventos adversos foram comuns para ambos os tratamentos, os mais observados foram: - endoftalmite - hemorragia conjuntival - dor no olho - aumento da pressão dos olhos - inflamação intraocular
Limitações: O ranibizumabe é comparado somente com terpaia fotodinâmica. Não possui estudo que compara ranibizumabe versus bevacizumabe.			

Estudos	Tipo de estudo/população	Desfechos	Resultados/ conclusão
Andriolo et al. (2009)	Revisão sistemática com 09 ensaios clínicos que compararam os seguintes esquemas: bevacizumabe+triancinolona <i>versus</i> bevacizumabe bevacizumabe+triancinolona <i>versus</i> placebo bevacizumabe <i>versus</i> placebo bevacizumabe <i>versus</i> triancinolona Foto coagulação + bevacizumabe <i>versus</i> foto coagulação Bevacizumabe + triancinolona <i>versus</i> foto coagulação Bevacizumabe + terapia fotodinâmica <i>versus</i> bevacizumabe bevacizumabe <i>versus</i> terapia fotodinâmica (2 ensaios) Pacientes acima de 50 anos de idade com DMRI	Melhora da acuidade visual Eventos adversos	Indivíduos tratados com bevacizumabe obtiveram melhora significativa na acuidade visual quando comparado aos demais tratamentos. Independente dos critérios dos autores uma maior proporção de pacientes apresentaram um aumento da acuidade visual no grupo tratado com bevacizumabe (29/100) do que no grupo tratado com a terapia fotodinâmica sozinho ou combinado com triamcinolona (12/99) (RR, 0,49; 95% CI, 0,31 a 0,78, P = 0,003 e NNT = 4; IC 95%, de 1 a 4). Uma maior proporção de pacientes apresentaram acuidade visual $\geq 20/40$ letras no grupo tratado com bevacizumabe (6/30) do que no grupo tratado com a terapia fotodinâmica (0/32) (RR, 0,08; 95% CI: 0,00 a 1,39; P = 0,08) Os eventos adversos foram mais associados ao bevacizumabe, sendo os mais frequentes: - reação moderada da câmara anterior (19%) - inflamação transitória da câmara anterior (16%) - neovascularização da íris (11%) - hemorragia subconjuntival (15%) - deslocamento do vítreo posterior (15%)
Limitações: cada estudo possui um esquema comparador podendo ser terapias combinadas com o próprio bevacizumabe. As análises possuem grupos pequenos de participantes.			

Estudos	Tipo de estudo/população	Desfechos	Resultados
Schouten et al. (2009)	Revisão sistemática sobre bevacizumabe com 26 estudos sendo apenas três ensaios clínicos. Os demais 23 estudos são revisões, relatos de casos, entre outros. Os ensaios controlados utilizaram os seguintes esquemas: - bevacizumabe <i>versus</i> terapia fotodinâmica - bevacizumabe <i>versus</i> terapia fotodinâmica + triancinolona Pacientes acima de 50 anos de idade com DMRI.	Melhora da acuidade visual Eventos adversos	O bevacizumabe apresentou-se efetivo para a melhora da acuidade visual para DMRI úmida. Para os 23 estudos com injeções intravítreas de bevacizumabe a alteração média na acuidade visual foi de 8,6 letras (intervalo de 2-26) Os eventos adversos para o tratamento completo com o bevacizumabe foram raros. Eventos adversos sistêmicos ocorreram em dezoito pacientes. Estes foram: aumento da pressão sanguínea (0,59%), acidente vascular cerebral (0,5%), infarto do miocárdio (0,4%), aneurismas das artérias ilíacas (0,17%) e mortes (0,4%). Eventos adversos oculares foram endoftalmite bacteriana (0,16%), descolamento da retina tracional (0,16%), uveíte (0,09%), descolamento da retina regmatogênico (0,02%) e vítreo hemorragia.
Limitações: Apenas três estudos eram ensaios clínicos controlados. Os demais estudos não possuem grupo comparador.			
Schmucker et al. (2011)	Revisão sistemática com 25 estudos incluídos. Foram incluídos 8 ensaios sendo que 4 analisaram o ranibizumabe e outros 4 o bevacizumabe (4) como monoterapia ou comparado a qualquer outro tratamento para DMRI. 17 estudos foram Série de casos Pacientes acima de 50 anos de idade com DMRI.	Segurança (eventos adversos)	Eventos adversos oculares relacionados ao ranibizumabe - Endoftalmite ($\leq 2,1\%$) - Uveíte ($\leq 1,3\%$) - Descolamento da retina ($\leq 1,5\%$) - Hemorragia vítrea ($\leq 8,0\%$) Eventos adversos oculares graves RR=3,13; IC 1,10-8,92. Eventos adversos não-oculares relacionados ao ranibizumabe: - infarto miocárdio não fatal - acidente cerebrovascular - hemorragia não ocular apresentaram RR=1,35; IC 0,66-2,77

Estudos	Tipo de estudo/população	Desfechos	Resultados
			- Hipertensão (RR=0,91; IC 0,69-1,20) Apenas um ensaio clínico relatou eventos adversos oculares relacionados ao bevacizumabe. Aumento do pigmento da retina (5,5%), descolamento vítreo (14,6%) e catarata (7,3%). Não houve relatos nos ensaios clínicos sobre eventos adversos não oculares relacionados ao bevacizumabe. Os autores concluem que as publicações sobre o bevacizumabe são limitadas e sugerem ensaios que comparem ambas as drogas.
Limitações: Série de casos foi incluída desde que fossem tratados mais de 10 pacientes. Ensaios clínicos e série de casos podem não ser adequados ou suficientes para avaliar as reações adversas uma vez que o tempo de seguimento é curto e que não há o objetivo de observar tais eventos. O tamanho da amostra foi muito diferente entre os tratamentos (112 bevacizumabe versus 941 pacientes ranibizumabe).			

6.2 Avaliações de tecnologias de saúde

Em relação às avaliações econômicas encontradas, o Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologia em Saúde sobre os inibidores da angiogênese para tratamento da DMRI foi publicado em 2008. Essa publicação apresenta uma revisão das evidências de eficácia de todos os tratamentos para a DMRI e informa custos desses tratamentos para o SUS. O resultado desse estudo aponta para uma possível superioridade em relação à melhora da acuidade visual, definida pelo ganho de 15 ou mais letras, do ranibizumabe em relação ao pegaptanibe. Além disso, o estudo relata que o bevacizumabe pode ser tão eficaz quanto o ranibizumabe no tratamento da DMRI e tem a vantagem de apresentar menor custo (BRATS, 2008).

A avaliação econômica desenvolvida pelo *National Institute for Health Research (HTA)* sobre a utilização do ranibizumabe e do pegaptanibe para DMRI mostrou pela análise de custo-efetividade que ambos os medicamentos, comparados aos cuidados usuais e/ou a

terapia fotodinâmica, oferecem benefícios adicionais significativos à saúde com inerente aumento nos custos. O estudo ressalta a necessidade de se realizar ensaios que comparem esses medicamentos entre si (*head-to-head*) para que esses benefícios fiquem mais claros visando subsidiar a escolha entre eles. Além disso, reforça a escassez de estudos que avaliam as reações adversas desses tratamentos (COLQUITT, 2008).

A Agência Canadense, *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* – CADTH, também elaborou uma avaliação econômica e comparou todos os tratamentos para a DMRI. O estudo conclui que o ranibizumabe possui eficácia superior quando comparado aos cuidados usuais, à terapia fotodinâmica com verteporfina, e ao pegaptanibe. Porém seu custo é muito alto, o que não torna essa alternativa custo-efetiva. Em contrapartida, o bevacizumabe, considerado um substituto para ranibizumabe, também tem apresentado eficácia para DMRI e possui menor custo que as demais terapias. No entanto, o estudo ressalta o volume limitado de evidências sobre a eficácia e a segurança do bevacizumabe no tratamento da DMRI (BROWN, 2008).

Outros estudos que analisaram custo-efetividade do ranibizumabe em relação às demais terapias chegaram às mesmas conclusões, ou seja, ele apresenta eficácia superior, entretanto, seu custo é elevado. Resguardando as diferenças entre os modelos e os contextos nos quais eles foram desenvolvidos, o ranibizumabe pode vir a ser custo efetivo caso seu preço diminua (COHEN, 2008; HERNÁNDEZ-PASTOR, 2008; HURLEY, 2008; HERNÁNDEZ-PASTOR, 2010; GOWER, 2010; NEUBAUER, 2010; ATHANASAKIS, 2012).

Dois estudos compararam ranibizumabe *versus* bevacizumabe utilizando a avaliação econômica. O primeiro deles foi uma análise de custo-efetividade realizado no Reino Unido, em 2007, e o segundo foi uma análise de custo-utilidade realizado nos Estados Unidos, em 2010 (RAFTERY, 2007; PATEL, 2010). Ambos os autores encontraram como resultado que o bevacizumabe é mais custo-efetivo quando comparado ao ranibizumabe (RAFTERY, 2007; PATEL, 2012). Este resultado está relacionado ao alto custo do ranibizumabe nos dois sistemas de saúde analisados.

7. RECOMENDAÇÃO

De maneira geral as revisões sistemáticas apresentaram boa qualidade metodológica, mesmo diante dos poucos ensaios clínicos controlados disponíveis sobre o tema. Em função disso é necessário ressaltar a cautela na interpretação desses resultados devido à pouca evidência existente, sobretudo em relação ao bevacizumabe.

Os resultados apontados pelas revisões e avaliações econômicas mostraram que tanto o ranibizumabe quanto o bevacizumabe são eficazes quando comparados às demais terapias disponíveis para o tratamento da DMRI. Ambos os medicamentos evitam a perda progressiva da visão e/ou aumentam a acuidade visual. Entretanto, como não há na literatura estudos que comparem a eficácia do ranibizumabe *versus* o bevacizumabe a superioridade clínica de um em relação ao outro não pode ser avaliada.

Ao analisar a segurança em relação aos eventos adversos desses medicamentos observou-se que somente os estudos sobre ranibizumabe relataram tais eventos. Dessa forma, ao contrário do bevacizumabe, ao utilizar o ranibizumabe o médico pode prever e monitorar clinicamente alguns sintomas do paciente uma vez que conhece os riscos que aquele tratamento apresenta. Por outro lado, o ranibizumabe constitui fragmento do bevacizumabe, com peso molecular reduzido, o que leva à discussão de que a segurança entre os medicamentos seria parecida.

A vantagem apontada pelos estudos que enfocaram avaliação econômica está na diferença entre os custos desses medicamentos. O ranibizumabe em todos os cenários apontados foi mais caro e para torná-lo custo-efetivo é necessário que seu preço diminua. O bevacizumabe, possui eficácia equivalente e um custo mais baixo o que tem promovido o debate quanto à sua utilização *off label*.

Com tudo, baseando-se nas evidências disponíveis, a força de recomendação desse PTC é forte a favor do ranibizumabe ou do bevacizumabe no tratamento da forma úmida da DMRI em pacientes maiores de 50 anos de idade.

REFERÊNCIAS

- ANDRIOLO RB, PUGA ME, BELFORT JUNIOR R E ATALLAH AN. Bevacizumab for ocular neovascular diseases: a systematic review. **Sao Paulo Med J.** 2008; 27 (2) 84-91.
- ANVISA. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Como a Anvisa vê o uso *off label* de medicamentos.** ANVISA; Brasília; 2005. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/registro/registro_offlabel.htm
- ATHANASAKIS K, FRAGOULAKIS V, TSIANTOU V. et al. Cost-effectiveness analysis of ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy, pegaptanib sodium, and best supportive care for the treatment of age-related macular degeneration in Greece. **Clin Ther.** 2012; 34 (2): 446-456
- BRATS. BOLETIM BRASILEIRO DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIA EM SAÚDE. **Inibidores da angiogênese para o tratamento da degeneração macular relacionada à idade.** Ministério da Saúde; Brasília; 2008: Ano III; nº 6; 12p.
- BROWN A, HODGE W, KYMES S, CRUESS A, BLACKHOUSE G, HOPKINS R, MCGAHAN L, SHARMA S, PAN I, BLAIR J, VOLLMAN D, MORRISON A. Management of Neovascular Age-related Macular Degeneration: Systematic Drug Class Review and Economic Evaluation [Technology report number 110]. Ottawa: **Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health**; 2008.
- COHEN SY, BREMOND-GIGNAC D, QUENTEL G. et al. Cost-effectiveness sequential modeling of ranibizumab versus usual care in age-related macular degeneration. **Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.** 2008; 246 (11):1527-1534
- CLEMONS TE, MILTON RC, KLEIN R, SEDDON JM, FERRIS FL 3rd; Age-Related Eye Disease Study Research Group. Risk factors for the incidence of Advanced Age-Related Macular Degeneration in the Age-Related Eye Disease Study (AREDS) AREDS report nº.19. **Ophthalmology.** 2005; 112(4):533-9.
- COLQUITT JL, JONES J, TAN SC, TAKEDA A, CLEGG AJ E PRICE A. Ranibizumab and pegaptanib for the treatment of age-related macular degeneration: a systematic review and economic evaluation. **Health Technol Assess.** 2008; 12 (16) iii-iv, ix-201
- CONSELHO BRASILEIRO DE OFTALMOLOGIA (CBO). **Degeneração Macular Relacionada à Idade - Projeto Diretrizes.** 2011; 12p. Disponível em: http://www.projetoDiretrizes.org.br/diretrizes11/degeneracao_macular_relacionada_a_idade.pdf
- FARAH ME; OSHIMA AI; COSTA RA E SALLUM JF. Degeneração macular relacionada à idade: modalidades terapêuticas. **Arq. Bras. Oftalmol.** [online]. 2001, vol.64, n.6 [cited 2012-07-13], pp. 583-588
- GOWER EW, CASSARD SD, BASS EB et al. A cost-effectiveness analysis of three treatments for age-related macular degeneration. **Retina.** 2010; 30 (2):212-221

HERNANDEZ-PASTOR LJ; ORTEGA A; GARCIA-LAYANA A. Cost-effectiveness of ranibizumab compared with photodynamic treatment of neovascular age-related macular degeneration. **Clin Ther.** 2008; 30(12):2436-2451

HERNANDEZ-PASTOR LJ; ORTEGA A; GARCIA-LAYANA A. Cost-effectiveness of ranibizumab compared with pegaptanib in neovascular age-related macular degeneration. **Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.** 2010; 248(4):467-476

HURLEY SF, MATTHEWS JP, GUYMER RH. Cost-effectiveness of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. **Cost Eff Resour Alloc.** 2008; 6: 1-12

KLEIN R, PETO T, BIRD A, VANNEWKIRK MR. The Epidemiology of Age-Related Macular Degeneration. **American Journal of Ophthalmology.** 2004; VOL. 137, NO. 3, 486-495.

NEHEMY, MARCIO BITTAR. Degeneração macular relacionada à idade: novas perspectivas. **Arq. Bras. Oftalmol.**, São Paulo, v. 69, n. 6, Dec. 2006 .

NEUBAUER AS, HOLZ FG, SAUER S et al. Cost-effectiveness of ranibizumab for the treatment of neovascular age-related macular degeneration in Germany: Model analysis from the perspective of Germany's statutory health insurance system. **Clin Ther.** 2010; 32(7):1343-1356

NOVARTIS. **Bula do medicamento Lucentis.** Disponível em <http://www.portal.novartis.com.br/UPLOAD/ImgConteudos/1511.pdf>

PATEL JJ, MENDES MAS, BOUNTHAVONG M et al. Cost-utility analysis of bevacizumab versus ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration using a Markov model. **J Eval Clin Pract.** 2012; 18(2):247-255

RAFTERY, J., CLEGG, A., JONES, J., TAN, S. C. & LOTERY, A. Ranibizumab (Lucentis) versus bevacizumab (Avastin): modelling cost effectiveness. **The British Journal of Ophthalmology.** 2007; 91, 1244–1246.

SCHMUCKER C, LOKE YK, EHLKEN C, AGOSTINI HT et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) versus ranibizumab (Lucentis) for the treatment of age-related macular degeneration: a safety review. **Br J Ophthalmol.** 2011; 95 (3) 308-317

SCHOUTEN JSAG, HEIJ ECL, WEBERS CAB, LUNDQVIST IJ E HENDRIKSE F. A systematic review on the effect of bevacizumab in exudative age-related macular degeneration. **Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.** 2009; 247 (1) 1-11

WORMALD R, EVANS J, SMEETH L, HENSHAW K. Terapia fotodinâmica para degeneração macular idaderelacionada neovascular. **Base de Dados Cochrane de Revisões Sistemáticas** 2005, Edição 2. Art. No.: CD002030. DOI:10.1002/14651858.CD002030

ADENDO 1 – CRITÉRIOS PARA A AVALIAÇÃO DA QUALIDADE

Domínios para avaliar a qualidade e a força da evidência segundo o sistema GRADE

Domínio	Descrição	Pontuação
Qualidade da evidência		
Limitações dos estudos	- Randomização inadequada da sequência de randomização e/ou falta de sigilo da lista de randomização; - Ausência de cegamento de pacientes, profissionais de saúde e/ou avaliadores, em particular para desfechos definidos subjetivamente; - Análise não segue o princípio de intenção de tratar; - Perdas substanciais de seguimento – mais de 20%; - Interrupção precoce por benefício.	Se houver limitações, o estudo perde 1 ponto
Consistência dos resultados	- As estimativas do efeito do tratamento não devem variar muito (heterogeneidade ou variabilidade nos resultados); - Se existir heterogeneidade os investigadores devem ser capazes de identificar uma plausível explicação.	Se os resultados forem consistentes, somar 1
Evidência direta/indireta	A evidência é indireta quando a questão sendo abordada não é respondida diretamente pelos estudos disponíveis seja por diferenças na população, nas intervenções, comparações ou desfechos.	Se a evidência for direta, somar 1
Precisão	Há imprecisão quando: - Poucos eventos clínicos são observados e os intervalos de confiança são largos; - O intervalo de confiança engloba efeito em duas direções (efeito e não efeito).	Se os resultados forem precisos, somar 1
Viés de publicação	Os principais itens a considerar quanto ao viés de publicação são: - Gráfico de funil (<i>funnel plot</i>) e sua análise visual ou através de teste estatístico; - Realização de buscas mais completas e exaustivas.	Se ausente, ou provavelmente ausente, somar 1
Força da recomendação		
Balanco entre benefícios e malefícios	Quanto maior a diferença entre os efeitos desejáveis e indesejáveis, maior a probabilidade de que uma forte recomendação seja justificada. Quanto mais estreito o gradiente, maior a probabilidade de que uma recomendação fraca seja garantida.	
Qualidade da evidência	Quanto maior a qualidade da evidência, maior a probabilidade de que uma forte recomendação seja justificada.	
Valores e preferências	Os valores e as preferências dos pacientes, médicos ou sociedade variam, e quanto maior a incerteza nos valores e preferências, maior a probabilidade de que uma recomendação fraca seja feita.	
Custos	Quanto maior os custos de uma intervenção menor a probabilidade de que uma forte recomendação seja justificada.	

Representação da qualidade da evidência e força da recomendação

Qualidade da evidência			Força da recomendação		
Alta qualidade	++++	A	Forte a favor da tecnologia	↑↑	1
Moderada qualidade	+++	B	Forte contra a tecnologia	↓↓	1
Baixa qualidade	++	C	Fraca a favor da tecnologia	↑?	2
Muito baixa qualidade	+	D	Fraca contra a tecnologia	↓?	2



CCATES

**CENTRO COLABORADOR DO SUS
AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS
& EXCELÊNCIA EM SAÚDE**

Av. Presidente Antônio Carlos 6627
tel +55 31 34096394
Faculdade de Farmácia UFMG
Dep. de Farmácia Social
Campus Pampulha 31270 901
Belo Horizonte MG Brasil

www.ccates.org.br



UNIVERSIDADE FEDERAL
DE MINAS GERAIS

