

Ministério da Saúde

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde



Ranibizumabe para Degeneração Macular Relacionada à Idade

Outubro de 2012

2012 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, 9º andar, sala 933

CEP: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: conitec@saude.gov.br

Home Page: www.saude.gov.br/sctie -> Novas Tecnologias

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.	A DOENÇA	5
2.	A TECNOLOGIA	7
3.	ANÁLISE DA EVIDÊNCIA APRESENTADA PELO DEMANDANTE.....	10
3.1	EVIDÊNCIA CLÍNICA	10
4.	EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS	17
4.1.	RANIBIZUMABE	18
4.2.	RANIBIZUMABE VS BEVACIZUMABE	26
5.	ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	28
6.	ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE	31
7.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	32
8.	RECOMENDAÇÃO DA CONITEC.....	36
9.	CONSULTA PÚBLICA.....	36
10.	DELIBERAÇÃO FINAL.....	39
11.	DECISÃO.....	40
12.	REFERÊNCIAS.....	41

1. 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. Por não existir um tratamento de fácil administração nem medidas preventivas, a DMRI não foi considerada uma doença ocular prioritária pela Organização Mundial da Saúde⁸. Porém, gera um impacto inegável sobre a saúde em razão da sua natureza incapacitante associada à perda de visão. Neste sentido, 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.

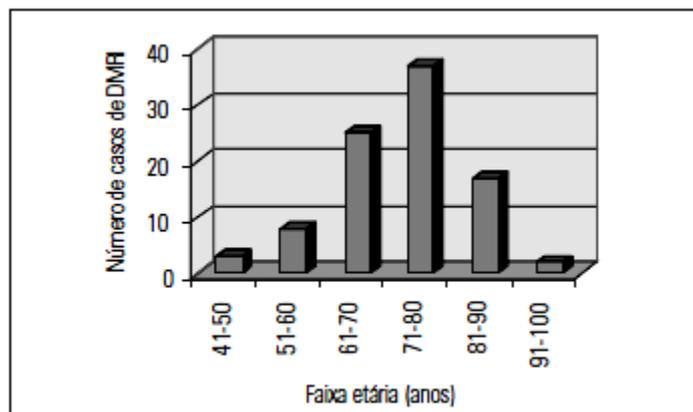
Frequentemente, a DMRI afeta um olho independentemente do outro. Nesses casos, dificilmente o paciente percebe qualquer problema na visão, nos estágios precoces da doença. Muitos pacientes não tomam consciência da sua existência até a percepção de visão central “borrada” ou mais comumente “ondulada” 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 cerca de 10% (1.042.673) da população acima de 65 anos de idade. Destes, apenas 10% (104.267) 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.



2. 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.

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\$ 3019,35*
	R\$ 777,00**

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

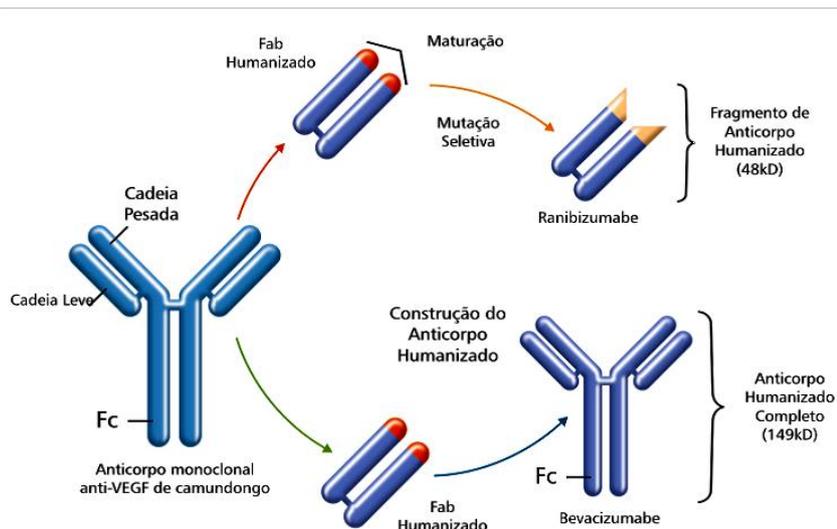


Tabela 1. Indicação registrada e aprovada no Brasil, EUA e União Europeia.

Ranibizumabe (Lucentis®)	
Brasil	Aprovado em setembro/2007. Indicação aprovada: Ranibizumabe é indicado para o tratamento da degeneração macular neovascular (exsudativa ou úmida) relacionada à idade
FDA (EUA)	Indicação aprovada: degeneração macular exsudativa relacionada à idade, edema macular secundário a oclusão da veia retiniana – trombose da veia retiniana, edema macular diabético.
EMA (União Européia)	Indicações aprovadas: tratamento da degeneração macular relacionada à idade (DMRI) neovascular (úmida); tratamento da perda de visão devida a edema macular diabético (EMD); tratamento da perda de visão devida a edema macular secundário a oclusão da veia retiniana.

3. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA APRESENTADA PELO DEMANDANTE

Demandante: Novartis Biociências SA.

Esta seção resume os resultados de eficácia de seis estudos de Fases III / IIIb (**MARINA, ANCHOR, PIER, EXCITE, SUSTAIN e SAILOR**) apresentados pelo demandante. Esses estudos representam todos os tipos de lesão que ocorrem na DMRI úmida, bem como os diferentes regimes de dosagem de ranibizumabe.

3.1 Evidência Clínica:

- **Estudo MARINA²¹:**

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.

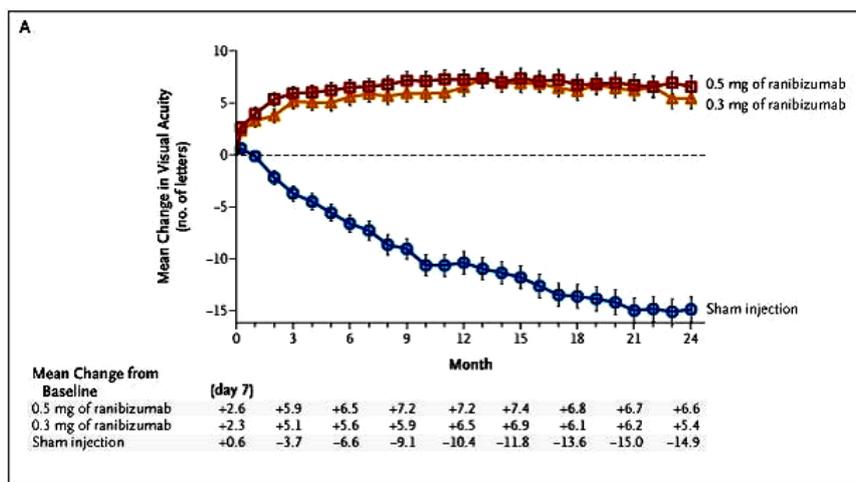
Os critérios de inclusão do estudo MARINA foram: idade de 50 anos ou mais, AV de 20/40 a 20/320 e progressão recente da doença. As pessoas com um tratamento anterior que poderia comprometer a avaliação do tratamento no estudo, incluindo TFD com verteporfina, foram excluídas. **A TFD com verteporfina 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, as pontuações nos braços de ranibizumabe foram geralmente sustentadas (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*.



- ANCHOR²²:

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.**

- PIER²³:

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 2²⁴ - estudo de *cross over*).

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

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).

- SAILOR²⁵:

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.

- **EXCITE²⁶:**

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.

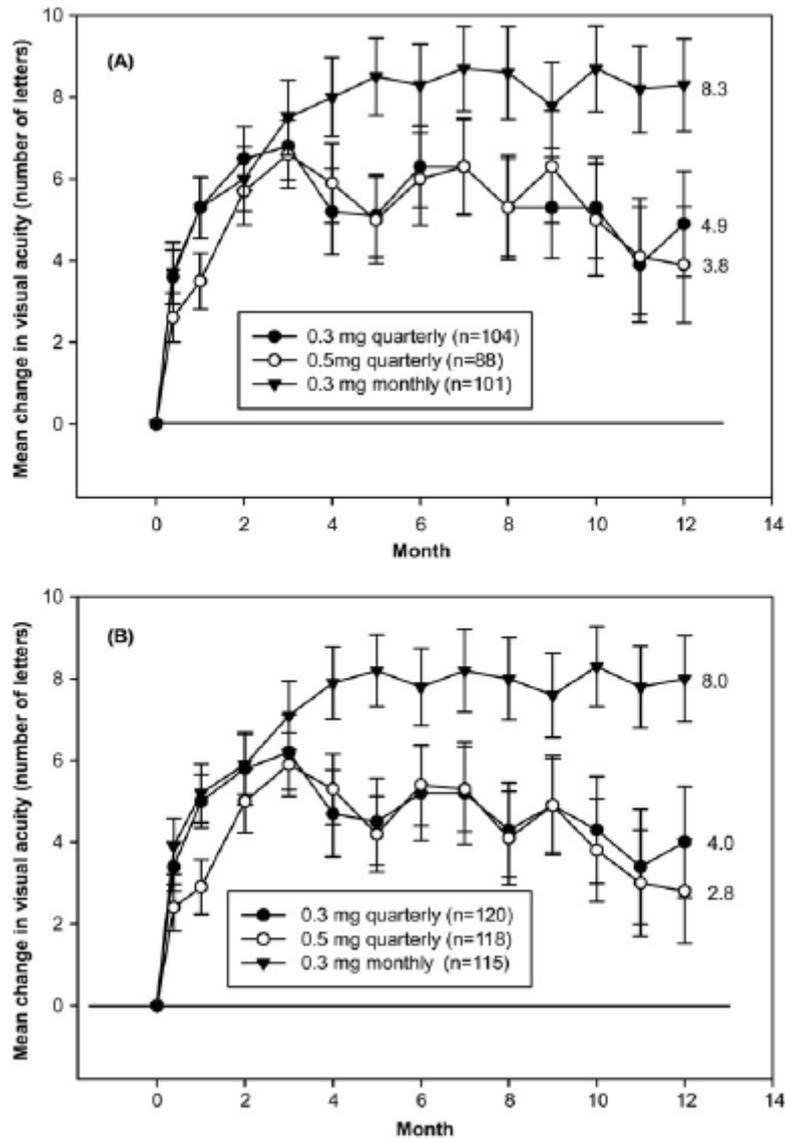
Resultados:

- 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 -96,0µm em 0,3mg trimestral, -105,6µm em 0,5mg trimestral e -105,3µm 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 ≥ 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 tratar²⁶.



- **SUSTAIN²⁷:**

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 (mensal), os resultados desse estudo não serão apresentados neste parecer.**

- **PrONTO²⁸:**

O estudo Prospective OCT Study With Lucentis for Neovascular AMD (PrONTO) foi um estudo clínico, prospectivo, aberto, de centro único, não randomizado e não comparativo de dois anos de acompanhamento para avaliar um regime de dosagem variável de ranibizumabe

orientado por tomografia de coerência óptica (OCT). Os pacientes receberam três injeções intravítreas mensais consecutivas de ranibizumabe (0,5mg). Durante o primeiro ano, na fase de manutenção, as aplicações de ranibizumabe foram realizadas mensalmente a cada visita somente se um dos critérios fosse cumprido, tais como um aumento na espessura central da retina por OCT de pelo menos 100µm ou uma perda de 5 letras ou mais na AV. Durante o segundo ano, os critérios para retratamento foram alterados para incluir aplicações se houvesse aumento da quantidade de líquido detectada qualitativamente usando OCT. **Por não apresentar braço comparador do esquema individualizado versus esquema tradicional (mensal), os resultados desse estudo não serão apresentados neste parecer.**

- **Mont Blanc:**

O estudo Mont Blanc (apresentado pelo demandante como dois resumos de congresso, publicados posteriormente²⁹) foi um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por ativo e multicêntrico de 24 meses que avaliou a segurança e a eficácia da TFD com verteporfina administrada em conjunto com ranibizumabe versus monoterapia com ranibizumabe. Nesse estudo, o ranibizumabe foi aplicado na forma de 3 injeções de ataque (0,5 mg), com injeções adicionais fundamentadas em critérios pré-especificados durante a fase de manutenção. No grupo da associação, a TFD com verteporfina foi administrada no início do estudo e, depois, quando houvesse necessidade. A eficácia e a segurança foram avaliadas em 255 pacientes com DMRI úmida. **Como o estudo compara ranibizumabe em monoterapia vs associação de ranibizumabe + TFD, os resultados desse estudo não serão apresentados nesse parecer.**

- **DENALI:**

O estudo DENALI (apresentado pelo demandante como resumo de congresso, publicado posteriormente³⁰) foi um estudo de fase IIIb, multicêntrico, randomizado, duplo-cego com 321 pacientes para avaliar a segurança e a eficácia da terapia de combinação de TFD com verteporfina e ranibizumabe em comparação àquelas da monoterapia com ranibizumabe, em 24 meses. Houve três braços de tratamento: TFD com verteporfina de fluência padrão (FP) (50 J/cm²) e 0,5 mg de ranibizumabe, TFD com verteporfina de fluência reduzida (FR) (25 J/cm²) e 0,5 mg de ranibizumabe e ranibizumabe mensalmente. **Como o estudo compara ranibizumabe em monoterapia vs associação de ranibizumabe + TFD, os resultados desse estudo não serão apresentados nesse parecer.**

4. EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

4.1. Ranibizumabe:

Além da análise dos estudos apresentados pelo demandante, a Secretaria-Executiva da CONITEC realizou busca na literatura por artigos científicos, com o objetivo de localizar a melhor evidência científica disponível sobre o tema. Para isso, foi considerada a estratégia de busca descrita na

Tabela 2, tendo como principal critério de inclusão o tipo de estudo considerado a melhor evidência para avaliar a eficácia de uma tecnologia para tratamento, isto é, revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados (ECR). Outro critério de inclusão foi estudos que avaliassem a eficácia e/ou segurança do ranibizumabe no tratamento da DMRI exsudativa.

Alguns critérios de exclusão foram estabelecidos: registros de ensaios controlados em andamento, revisões narrativas, estudos sobre outros medicamentos que não o de interesse, estudos que incluam outras indicações do medicamento, estudos de biologia molecular ou ensaios pré-clínicos (com modelos animais), estudos fase I/II, estudos sem grupo comparador, relatos ou séries de casos, e estudos escritos em outro idioma que não inglês, português ou espanhol. Não houve restrições com relação à data de publicação.

Tabela 2. Estratégia de busca utilizada na pesquisa por evidências científicas.

Base	Termos	Encontrados	Selecionados	Utilizados
<i>The Cochrane Library</i> (via Bireme) ⁱⁱ	(ranibizumab and (age related macular degeneration)) (RS e ECR)	99	14	4
<i>Medline</i> (via Pubmed) ⁱⁱⁱ	("ranibizumab" [Supplementary Concept] OR lucentis) AND ("Macular Degeneration"[Mesh]) Filtros ativados: Humans, Randomized Controlled Trial, Systematic Reviews, Clinical Trial, Clinical Trial, Phase III, Clinical Trial, Phase IV, Controlled Clinical Trial, Meta-Analysis, English, Portuguese, Spanish	158	16	4
<i>Centre for Reviews and Dissemination</i> (CRD) ^{iv}	(ranibizumab or lucentis) and (age related macular degeneration)	29	6	1

RS: revisão sistemática; ECR: ensaio clínico randomizado.

ⁱⁱ *The Cochrane Library* (via Bireme). Disponível em: <<http://cochrane.bvsalud.org/portal/php/index.php?lang=pt>>. Acessado em: 16/07/2012.

ⁱⁱⁱ *Medline* (via Pubmed). Disponível em: www.pubmed.gov. Acessado em: 03/07/2012.

^{iv} *Center for Reviews and Dissemination* (CRD). Disponível em <www.york.ac.uk/inst/crd>. Acessado em: 16/07/2012.

Além dos artigos obtidos com a estratégia de busca descrita na Tabela 2, foram verificados os “artigos relacionados” dos estudos incluídos, por meio da ferramenta *related articles* do Pubmed, assim como as referências dos artigos incluídos, visando localizar estudos relevantes adicionais.

A busca realizada na Cochrane Library obteve como resultado 99 referências (entre revisões sistemáticas e ensaios clínicos): 7 revisões sistemáticas completas e 92 ensaios clínicos registrados na base CENTRAL. Destas, a partir da leitura dos títulos e resumos, foram pré-selecionadas 15: 1 revisão sistemática e 13 referências de estudos clínicos. Foram excluídas 33 referências devido ao tipo de estudo, 3 estudos sobre dose, 17 que avaliavam outras intervenções, 12 pela utilização de comparadores inadequados, 8 sobre associação do ranibizumabe com outras tecnologias (não cobertas pelo SUS), 7 sobre outras indicações, 5 por avaliar desfechos inadequados (anatômicos ou angiográficos). Após exclusão de 8 referências duplicadas de estudos apresentados pelo demandante e 2 resumos de congressos, foram incluídos 4 estudos^{11,31,32,33}.

A busca realizada no Medline obteve como resultado 158 referências, entre as quais inicialmente foram selecionadas 16: 2 estudos já apresentados pelo demandante (e seus desdobramentos, num total de 5 referências^{21,23,34,35,36}), 5 revisões sistemáticas, 1 avaliação de tecnologias, 1 estudo de modelagem e 3 ensaios clínicos com comparação entre ranibizumabe e bevacizumabe. Foram excluídas a princípio 54 referências pelo tipo de estudo, 44 pela indicação, 12 por tratarem de outra intervenção, 12 por tratarem de associação do ranibizumabe com outras tecnologias, 8 pela comparação inadequada (incluindo o estudo ANCHOR apresentado pelo demandante e seus desdobramentos), 5 estudos sobre dose, 3 estudos com desfechos inadequados e 4 estudos de segurança (estes serão comentados em seção própria no parecer). Após leitura do texto completo, foram excluídas 5 duplicidades do demandante, 5 duplicidades da busca anterior, 1 estudo do qual não obtivemos o texto completo³⁷ e ainda 1 referência³⁸ de um estudo incluído que já havia sido atualizado⁹, sendo selecionados 4 estudos^{39,40,41}.

A busca realizada no CRD retornou 29 resultados, sendo selecionadas previamente 6 referências. Foram excluídas 17 pelo tipo de estudo (14 avaliações econômicas, 1 monitoramento do horizonte tecnológico e 1 resumo executivo), 2 pela intervenção e 4 cujos textos completos estavam indisponíveis. Dentre as selecionadas, 4 foram excluídas por duplicidade^{9,11,38,39} e uma avaliação de tecnologias em saúde (CADTH⁴²) foi excluída após análise por somente considerar estudos comparativos vs terapia de fotocoagulação (verteporfina), a qual não está disponível no SUS e, por isso, não pode ser considerada uma

comparação adequada. Ao final, foi selecionado apenas 1 estudo de avaliação de tecnologias em saúde (NICE3).

Com base nos critérios de inclusão e exclusão descritos, na estratégia de busca e nas referências dos artigos selecionados, foram incluídos 10 estudos, sendo 4 revisões sistemáticas, 2 estudos de avaliação de tecnologias em saúde e 3 ensaios clínicos (em 4 publicações). Os resultados dos estudos serão apresentados na Tabela 3 por ordem cronológica decrescente de publicação.

Tabela 3. Resultados dos estudos selecionados.

Estudos	Desenho	Desfechos	Resultados (IC 95%)	Comentários
The IVAN Study, 2012 ⁴³ . UK	Ensaio clínico randomizado (ECR) de não inferioridade (limite de 3,5 letras no exame ETDRS) N=610 Descreve resultados de 1 ano de follow-up, porém planeja fornecer resultados com 2 anos de seguimento. Após resultados do ECR, apresenta meta-análise utilizando resultados do IVAN + CATT	AV Eventos aterotrombóticos e insuficiência cardíaca	BEVA RANI -1,99 letras (-4,04 a 0,06) OR=0,23 (0,05-1,07) CONCLUSÃO: Após 1 ano de seguimento, a comparação entre bevacizumabe e ranibizumabe foi inconclusiva (bevacizumabe - ranibizumabe = -1,99 letras), sem diferenças significativas com relação aos efeitos adversos.	ECR de não inferioridade. Existem estudos que questionam o limite de 3,5 letras para comprovar a não inferioridade. A comparação foi inconclusiva.
CATT, 2011 ³¹ . EUA	ECR de não inferioridade duplo-cego, multicêntrico (limite de 5 letras) N=1107 Compara os efeitos de RANI e BEVA administrados mensalmente ou quando necessário por 2 anos e descreve o impacto da mudança para tratamento quando necessário, após 1 ano de tratamento mensal. 4 grupos de tratamento: definidos por droga (RANI ou BEVA) e administração (mensal ou quando necessário). Após 1 ano, pacientes do grupo mensal foram randomizados para tratamento mensal ou quando necessário, sem alterar os medicamentos.	Média de alteração na AV Média de alteração na AV 1 ou + eventos adversos sistêmicos graves Morte ou eventos aterotrombóticos	BEVA RANI -1,4 letras (-3,7 a 0,8) MENSAL NECESSÁRIO -2,4 letras (p=0,046) BEVA RANI 39,9% 31,7% RR 1,30 (1,07-1,57; p=0,009) p=0,60	ECR bem delineado, com amostra significativa da população de estudo, desfechos clinicamente significativos. Não mostra diferenças de eficácia entre os dois tratamentos. Porém, com relação à segurança, aponta para maior incidência de eventos adversos sistêmicos graves no BEVA. Já com relação ao esquema de tratamento, o tratamento mensal mostra mais vantagens que o esquema quando necessário. A transição de esquema de tratamento mensal para tratamento quando necessário resultou em maior perda de AV durante o ano 2 (2,2 letras; p=0,03).

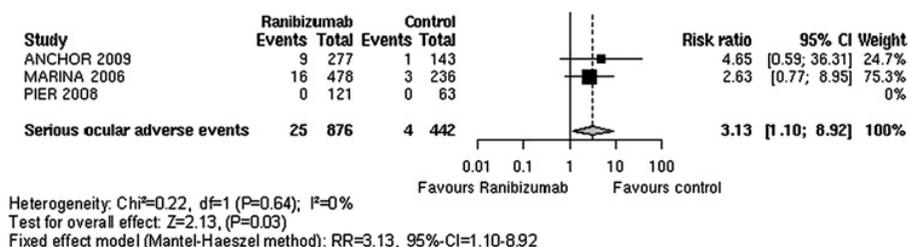
Estudos	Desenho	Desfechos	Resultados (IC 95%)	Comentários
Subramanian et al., 2009 ³² e Subramanian et al., 2010 ³³ .	1º ECR duplo-cego cabeça-a-cabeça N=20 Os pacientes foram randomizados para receber bevacizumabe ou ranibizumabe mensalmente durante os primeiros 3 meses, seguido de esquema de dose variável guiado por OCT.	AV (12 meses) AV (6 meses) Média do nº de injeções Espessura foveal	BEVA RANI 31,6 30,4 46,4 37,4 5 4 Os resultados não mostraram diferença de eficácia entre bevacizumabe e ranibizumabe para neovascularização coroidal no tratamento de DMRI.	1º ECR de comparação direta entre os dois medicamentos. Duas publicações: 1ª com resultados de 6 meses de seguimento e outra com 1 ano de seguimento. Limitações: - amostra muito pequena (N=20; 15 BEVA e 7 RANI), leva a um baixo nível de significância dos resultados.
van der Reis et al., 2011 ⁴¹ .	Revisão sistemática de segurança Medline, Embase, Toxline e Cochrane library 278 artigos incluídos Ensaio clínico, estudos de caso, série de casos, estudos de eventos adversos, registros nas bases do FDA e EMA. Última busca: abril/2009	(Taxa de incidência/100 injeções) Endoftalmite Descolamento da retina Descolamento do epitélio pigmentar da retina Lágrimas epiteliais pigmentares da retina Inflamação da câmara anterior (irite, iridociclite, uveíte ou vitreíte) Aumento da pressão intra-ocular Hemorragia sub-retiniana e do vítreo Eventos cardiovasculares Eventos vasculares Eventos tromboembólicos	RANI BEVA 0,04 (0,02-0,08) 0,05 (0,03-0,10) 0,01 (0-0,04) 0,07 (0,04-0,12) 0,07 (0,08-0,28) 0,14 (0,09-0,20) 0,27 (0,18-0,38) 1,06 (0,57-1,81) 0,25 (0,16-0,35) 0,50 (0,18-1,07) 0,15 (0,06-0,20) 0,03 (0,01-0,06) 0,10 (0,05-0,18) 0,09 (0,05-0,14) 0,05 (0,01-0,10) 0,01 (0-0,03) 0,03 (0,01-0,08) 0,18 (0,13-0,25) 0,07 (0,03-0,14)	Seis pacientes tratados com BEVA morreram de infarto. Sete pacientes tratados com RANI morreram por parada cardíaca, bradicardia, insuficiência cardíaca (ICC) e piora da ICC, e três de infarto do miocárdio (IM). Os eventos vasculares incluem trombose venosa profunda, aneurisma da artéria ilíaca e trombose da artéria femoral. Os eventos tromboembólicos incluem IM não fatal, AVC não fatal e morte por causa vascular ou desconhecida. Limitações: - Utilizou vários estudos e fontes de baixa qualidade metodológica. - Não utilizou medidas de risco apropriadas, como risco relativo (RR), mas sim uma taxa de incidência.
Schmucker et al., 2011 ⁴⁰ .	Revisão sistemática de segurança Medline, Embase e Cochrane Library	Eventos adversos oculares graves	RANI RR 3,13 (1,10-8,92) (FIGURA 5)	Evidência advinda de ensaios de boa qualidade que investigaram RANI sugere risco aumentado para

Estudos	Desenho	Desfechos	Resultados (IC 95%)	Comentários
	8 ECR (4 RANI, 4 BEVA) + 17 séries de casos (BEVA) Última busca: março/2008 e agosto/2009 (apenas ECR)	Eventos tromboembólicos Hemorragia não ocular	RR 1,35 (0,66-2,77) RR 1,62 (1,03-2,55)	eventos oculares e sistêmicos (vasculares e hemorrágicos). Nos ECR que avaliaram BEVA este não esteve associado a quaisquer eventos adversos sistêmicos. Segundo os autores, as limitações metodológicas dos estudos que avaliaram BEVA não afastam o risco de eventos adversos. Limitações: (1) incluiu estudos de menor qualidade apenas do BEVA e isso pode ter comprometido a análise; (2) realizou análise estatística apenas do RANI.
Schmucker et al., 2010 ³⁹ .	Revisão sistemática Medline, Embase e Cochrane Library 8 ECR (4 RANI, 4 BEVA) + 25 séries de casos (BEVA) Última busca: agosto/2009	AV Perda < 15 letras Ganho de letras	Mostra apenas os resultados dos estudos clínicos, sem análise estatística ou agrupamento de informações.	Limitações: (1) incluiu estudos de menor qualidade apenas do BEVA e isso pode ter comprometido a análise; (2) realizou análise estatística apenas do RANI.
Vedula et al., 2008 ¹¹ .	Revisão sistemática MEDLINE, EMBASE, CENTRAL e LILACS 5 ECR (3 RANI - MARINA, ANCHOR, FOCUS) Última busca: 01/02/2008	1 ano Perda ≥ 15 letras Perda ≥ 30 letras Cegueira Ganho ≥ 15 letras Mudança média na AV	RANI vs PLAC RR 0,14 (0,08-0,25) NNT 3,13 (2,56-3,84) RR 0,09 (0,03-0,28) RR 0,27 (0,19-0,40) RR 6,69 (3,75-11,94) WMD 17,6 (14,80-20,40)	Revisão sistemática com padrão de qualidade Cochrane. Incluiu todos os ensaios clínicos randomizados publicados até a busca e realizou meta-análise dos resultados.
Colquitt JL et al., 20089.	Estudo de Avaliação de Tecnologias em Saúde Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Central Register of	Perda ≥ 15 letras Cegueira Ganho ≥ 15 letras	Mostra apenas os resultados dos estudos clínicos, sem análise	Estudo de Avaliação de Tecnologias em Saúde, com revisão sistemática para efetividade clínica e análise econômica com estudo de custo-

Estudos	Desenho	Desfechos	Resultados (IC 95%)	Comentários
	Controlled Trials, NHS Centre for Reviews and Dissemination (CRD), MEDLINE (Ovid), MEDLINE In-Process (Ovid), EMBASE (Ovid), National Research Register, Current Controlled Trials, ISI Proceedings, ISI Web of Science e BIOSIS 6 ECR (4 RANI – MARINA, ANCHOR, PIER, FOCUS) Última busca: setembro/2006	Mudança média na AV	estatística ou agrupamento de informações.	efetividade.
NICE, 20083.	Estudo de Avaliação de Tecnologias em Saúde Bases? 6 ECR (4 RANI – MARINA, ANCHOR, PIER, FOCUS) Última busca?	AV Perda ≥ 15 letras Perda ≥ 30 letras Ganho ≥ 15 letras Eventos adversos	Mostra apenas os resultados dos estudos clínicos mencionados, sem análise estatística ou agrupamento de informações.	

Legenda: RANI: ranibizumabe; BEVA: bevacizumabe; PLAC: placebo; AVC: acidente vascular cerebral; IM: infarto do miocárdio; ICC: insuficiência cardíaca crônica; IC: intervalo de confiança; OR: odds ratio; RR: risco relativo; WMD: diferença média ponderada; NNT: número necessário para tratar; AV: acuidade visual.

Figura 5. Eventos adversos oculares graves (endoftalmite, uveíte, descolamento de retina, hemorragia vítrea, trauma)⁴⁰.



4.2. Ranibizumabe vs Bevacizumabe:

Nesta seção, faremos uma breve síntese dos principais estudos clínicos comparativos entre ranibizumabe e bevacizumabe, já descritos na Tabela 3.

O primeiro estudo a ser descrito é o CATT³¹, 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.

O estudo CATT conseguiu demonstrar a não inferioridade do bevacizumabe em comparação ao ranibizumabe até o final do 2º ano de acompanhamento. Porém, no 2º ano de tratamento, após a “rerandomização” dos pacientes do grupo do esquema mensal, isso gerou a diminuição do tamanho das amostras dos grupos e diminuiu a significância dos resultados. Porém os autores afirmam que “os medicamentos tiveram efeitos semelhantes na acuidade visual ao longo de um período de 2 anos”. O CATT mostrou pequena diferença na ocorrência de eventos adversos sistêmicos graves, que foram um pouco 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).

O estudo IVAN⁴³ foi um ensaio clínico randomizado (ECR) de não inferioridade (limite de 3,5 letras no exame ETDRS), com 610 pacientes com DMRI, que randomizou os pacientes em 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 descreve resultados de 1 ano de seguimento, porém planeja fornecer resultados com 2 anos. Após os resultados do ECR, apresenta meta-análise utilizando resultados dos estudos IVAN, CATT e Subramanian, de acordo com os desfechos estudados.

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 de 2 anos do estudo CATT ranibizumabe vs bevacizumabe no desfecho mudanças na acuidade visual³¹.

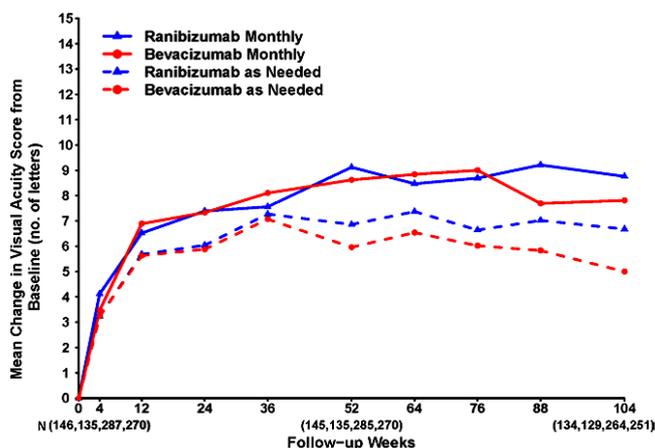


Figura 7. Resultados do estudo IVAN (A) ranibizumabe vs bevacizumabe e (B) esquema contínuo vs descontínuo de tratamento, no desfecho acuidade visual em 12 meses.

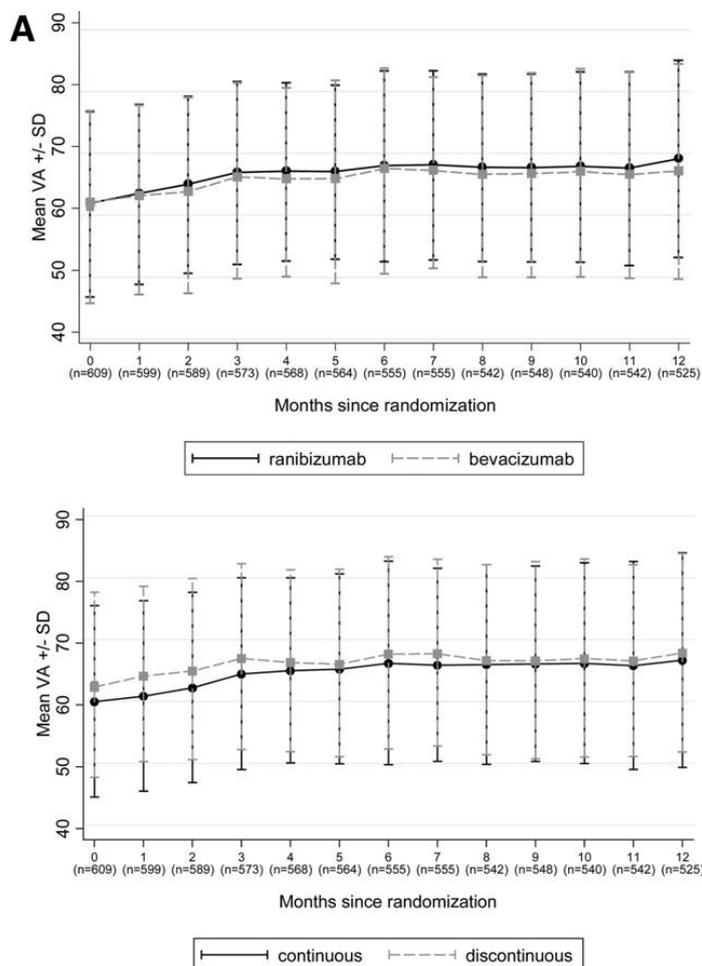


Figura 8. Resultados da meta-análise dos estudos IVAN e CATT para o desfecho mudança na AV.

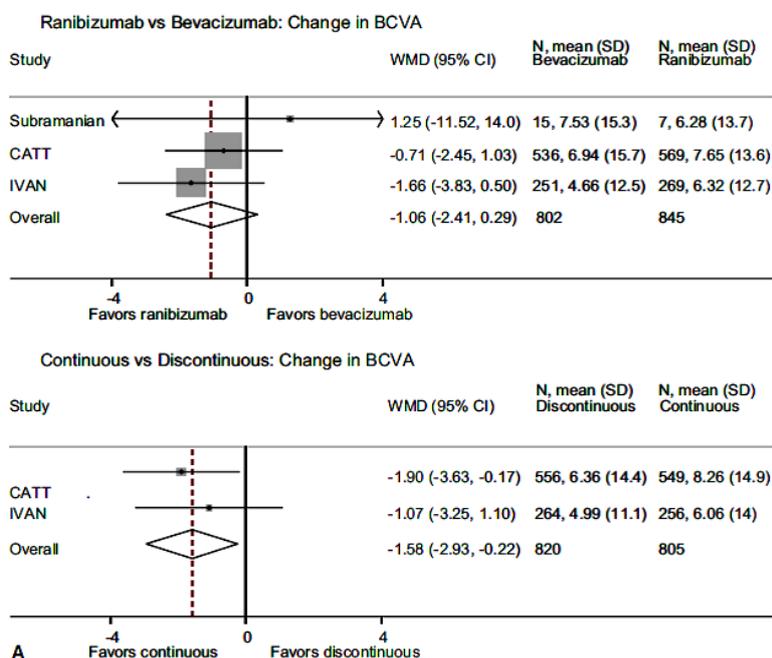
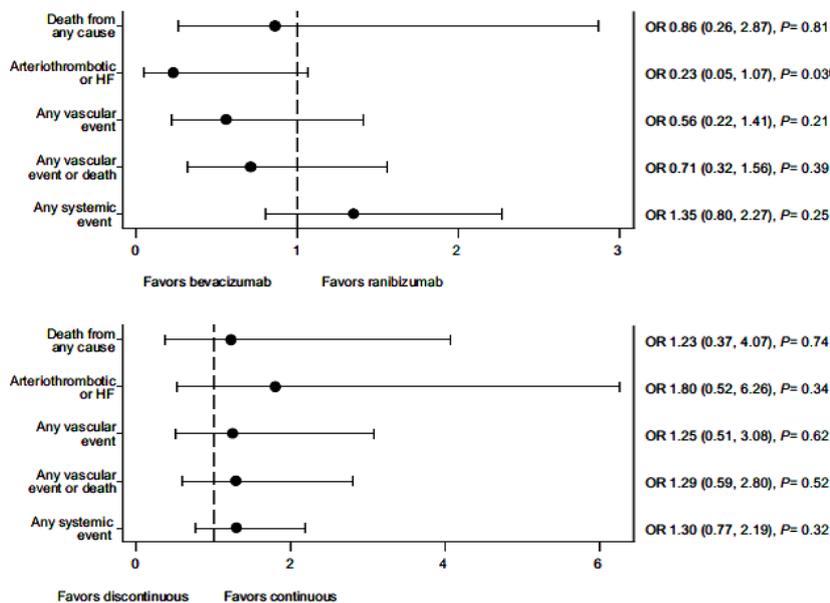


Figura 9. Resultados de segurança da meta-análise dos estudos IVAN e CATT.



5. 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 **14.081.477** (IBGE). Foram consideradas 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, 3.589.050 são beneficiários acima de 65 anos da saúde suplementar no Brasil, ou seja, 10.426.732 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% (1.042.673) da população acima de 65 anos de idade. Destes, apenas 10% (104.267) 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 104.267 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, 14.081.477. Desta população, cerca de 10% (1.408.148) são afetados pela DMRI, e 10% (140.815) desenvolvem a forma úmida ou exsudativa.

Ao longo do período de análise, foram atribuídas taxa de crescimento populacional de 1,17% e taxa de mortalidade de 1,87% (ano de referência 2010, idade acima de 65 anos, ambos sexos)⁴⁴.

Foi considerado o preço de R\$777,00 como custo unitário de ranibizumabe por ampola de 0,23ml, conforme preço proposto para a incorporação submetido pelo demandante à CONITEC.

A administração de medicamentos intravítreos no SUS tem o preço de tabela de R\$82,30 (SIGTAP). Para cada administração de medicamento intravítreo, de acordo com o Painel de Especialistas, foi considerada uma consulta médica adicional, com exames de rotina. O custo final por injeção intravítreo foi de R\$ 135,60.

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.

Com base nos resultados da análise de impacto orçamentário, estimou-se que seja necessário um investimento por paciente de R\$3.276, para que ranibizumabe seja incorporado como padrão-ouro de tratamento da DMRI, beneficiando 95% dos pacientes com DMRI ao final de 5 anos (Figura 10).

Figura 10. Impacto orçamentário para incorporação do ranibizumabe.

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Cenário 1:					
Ranibizumabe (1º ano)	R\$ 106.572.879	R\$ 103.873.033	R\$ 106.289.768	R\$ 108.748.835	R\$ 84.667.869
Ranibizumabe (anos seguintes)	-	R\$ 61.623.774	R\$ 124.689.543	R\$ 189.222.617	R\$ 255.248.695
Impacto orçamentário total	R\$ 106.572.879	R\$ 165.496.807	R\$ 230.979.311	R\$ 297.971.452	R\$ 339.916.564
Impacto anual	-	R\$ 58.923.928	R\$ 65.482.504	R\$ 66.992.141	R\$ 41.945.112
Cenário 2:					
Ranibizumabe (1º ano)	R\$ 143.928.466	R\$ 140.282.278	R\$ 143.546.120	R\$ 146.867.131	R\$ 114.345.382
Ranibizumabe (anos seguintes)	-	R\$ 83.223.943	R\$ 168.395.326	R\$ 255.548.327	R\$ 344.717.657
Impacto orçamentário total	R\$ 143.928.466	R\$ 223.506.221	R\$ 311.941.446	R\$ 402.415.458	R\$ 459.063.039
Impacto anual	-	R\$ 79.577.755	R\$ 88.435.225	R\$ 90.474.012	R\$ 56.647.581

Limitações do estudo:

- O fato de se utilizar na análise um esquema terapêutico PRN (aplicações somente quando necessário) pode ser uma limitação, já que o estudo CATT mostrou que esquemas descontínuos são menos eficazes que esquemas mensais. No cenário do impacto orçamentário, utilizou-se 3 injeções mensais iniciais + 2,6 aplicações ao longo dos nove meses de manutenção no primeiro ano, totalizando 5,6 aplicações por ano. Isso representa 3,5 meses de intervalo entre as aplicações de manutenção no 1º ano. O estudo EXCITE mostra que esquemas trimestrais, após a fase inicial dos primeiros 3 meses, levam a uma perda de 2,8 letras (0,5mg trimestral), ao passo que os pacientes no esquema mensal ganharam 0,8 letras em média.
- Se o esquema mensal fosse adotado, possivelmente os custos considerados triplicariam o impacto orçamentário apresentado, aumentando os custos dos medicamentos, consultas médicas e exames necessários.
- Os custos do exame de OCT, necessário para a administração do medicamento pelo esquema PRN, não foram considerados na análise.

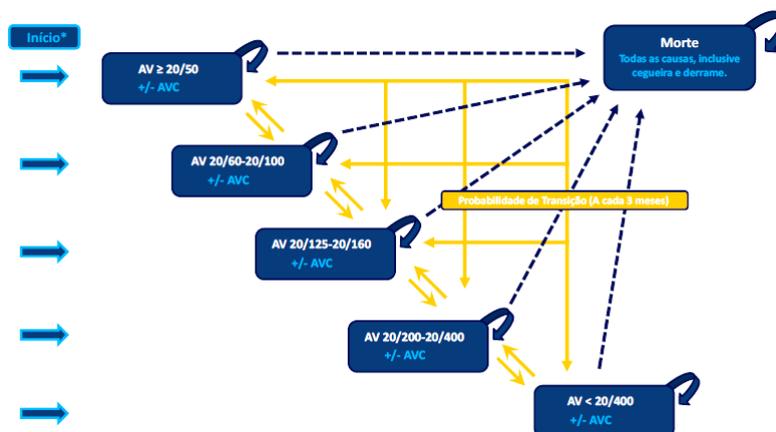
6. ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE

Os demandantes dessa proposta apresentaram análise de custo-efetividade do ranibizumabe em DMRI exsudativa em comparação ao bevacizumabe, na perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS).

A população-alvo é composta de pacientes com DMRI 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, conforme a necessidade do paciente**. O horizonte temporal adotado foi de 10 anos.

Para simular a progressão da doença e mortalidade dos pacientes, foi desenvolvido um modelo de Markov. 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 colaboradores⁴⁵. A estrutura do modelo está apresentada na Figura 11.

Figura 11. Estrutura do Modelo.



Os custos considerados incluem custo com o tratamento da DMRI (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.

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 cegueira⁴⁶, advindo de um pôster de congresso.

O risco dos eventos cardiovasculares foi estimado com base no estudo de Curtis e colaboradores⁴⁵. 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 Blanc²⁹ e SUSTAIN²⁷. 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.**

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 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 Figura 12 podem ser observados os resultados das análises, primeiramente de custo, e a seguir de custo-efetividade.

Figura 12. 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\$ 1.854,42	R\$ 1.854,42	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\$ 12.187,28	R\$ 14.346,23	-R\$ 2.158,95

Análise de custo-utilidade	Custo	QALY	RCEI
Ranibizumabe	R\$ 12.187,28	4,3773	
Bevacizumabe	R\$ 14.346,23	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 na Figura 13.

Figura 13. 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).
- O fato de se utilizar na análise um esquema terapêutico **PRN** pode ser uma limitação, já que esquemas descontínuos são menos eficazes que esquemas mensais³¹. No cenário base da análise (estudos SUSTAIN²⁷ e MONT BLANC²⁹) utilizou-se 5,6 aplicações por ano, o que representa 3,5 meses de intervalo entre as aplicações de manutenção. O estudo EXCITE²⁶ mostra que esquemas trimestrais, após a fase inicial dos primeiros 3 meses, levam a uma perda de 2,8 letras (0,5mg trimestral), ao passo que os pacientes no esquema mensal ganham 0,8 letras em média. Se o esquema mensal fosse adotado, possivelmente os custos (e os benefícios) seriam maiores.

- Não foi considerado o fracionamento do medicamento, o que ocorre na prática clínica, diminuindo ainda mais os custos associados ao bevacizumabe.
- Não considerou os custos da cegueira, porém considerou a utilidade associada à perda da visão (idêntica entre os medicamentos).
- As probabilidades de eventos adversos cardiovasculares são advindas de um único estudo observacional, enquanto existem revisões sistemáticas sobre o tema, com informações mais adequadas.
- As utilidades relacionadas aos eventos cardiovasculares foram obtidas de estudos internacionais.
- O risco adicional de morte associado à cegueira foi obtido de um pôster de congresso.

7. 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 de ensaios clínicos randomizados.

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)). O desfecho primário avaliado na maioria dos ensaios clínicos foi a proporção de pacientes que perderam menos de 15 letras na AV após 12 meses de tratamento. No entanto, este desfecho não é considerado o mais clinicamente relevante, visto que a vantagem mais importante seria manter ou melhorar a AV de base do paciente. Portanto, o ganho \geq 15 na AV poderia ser considerado o desfecho mais relevante do ponto de vista clínico, devido ao seu potencial impacto na melhoria da qualidade de vida do paciente⁴⁷. Porém este desfecho apareceu em todos os estudos como secundário, logo não se pode garantir que o poder estatístico da amostra e dos limites de significância esteja adequado a essa medida.

Com relação à segurança, os eventos adversos graves oculares mais comuns associados às injeções intravítreas de ranibizumabe em comparação ao placebo são endoftalmite, uveíte, descolamento de retina, hemorragia vítrea e trauma (RR=3,13 (1,10-8,92)). No entanto, eventos adversos sistêmicos também se destacam, como eventos tromboembólicos (RR 1,35 (0,66-2,77)) e hemorragias não oculares (RR 1,62 (1,03-2,55)).

Os estudos incluídos neste relatório comparativos entre ranibizumabe e bevacizumabe concluem que os dois medicamentos são igualmente eficazes no tratamento da DMRI^{31,43}. O medicamento bevacizumabe foi analisado pela Comissão de Incorporação de Tecnologias do Ministério da Saúde – CITEC – e recebeu recomendação para incorporação em novembro de 2011. Além disso, Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para tratamento da DMRI estão em consulta pública (Consulta pública SAS nº 10, de 12/09/2012), contendo as orientações para diagnóstico e tratamento dessa condição e recomendando a utilização do bevacizumabe.

É importante destacar que a Sociedade Argentina de Retina e Vítreo⁴⁷ (SARyV) publicou sua posição oficial por meio de seu ambiente eletrônico, na qual discute as controvérsias existentes mundialmente sobre a equivalência ou não entre os dois medicamentos anti-angiogênicos usados para tratar a DMRI. A SARyV lembrou que o primeiro relato de caso publicado na literatura científica sobre o uso do bevacizumabe em DMRI data de 2005 e o ranibizumabe só foi registrado, tanto no FDA quanto na Argentina (e no Brasil) em 2007, dois anos depois de muitos casos de sucesso. Isso provocou um dilema mundial: os dois medicamentos diferiam significativamente em seu custo, mas não foi tão fácil distinguir se eram igualmente eficazes.

Neste sentido, o Instituto Nacional de Saúde dos EUA decidiu financiar um estudo de não inferioridade para determinar se o bevacizumabe seria tão eficaz quanto ranibizumabe. Logo, para comparar bevacizumabe e ranibizumabe foi conduzido o estudo CATT³¹, com um desenho de não inferioridade. Os resultados foram publicados no *New England Journal of Medicine* em abril de 2011. O resultado foi enfático: o estudo provou que não há diferenças entre bevacizumabe e ranibizumabe para o tratamento da DMRI em doses mensais.

Em outras palavras, o estudo não conseguiu provar que ranibizumabe fosse significativamente superior ao bevacizumabe. O desenho do estudo CATT empregou um limite de 5 letras na acuidade visual como margem de não inferioridade. Após os resultados, muitos se perguntaram: o que teria acontecido se o estudo tivesse usado uma margem de não inferioridade menor, de 3 letras, por exemplo? De acordo com o cálculo dos autores, os resultados poderiam ter mostrado que ranibizumabe seria pouco melhor que bevacizumabe. Porém, essa possibilidade simplesmente não existe. Margens de não inferioridade são estimadas antes do estudo para se obter dados confiáveis e não podem ser modificadas após o estudo para se obter os dados desejados. Posteriormente, o estudo IVAN⁴³, outro estudo de não inferioridade entre os dois medicamentos, dessa vez do Reino Unido, propôs uma margem de não inferioridade de 3,5 letras e também não conseguiu demonstrar diferenças significativas entre os dois tratamentos.

Como visto anteriormente, ranibizumabe é uma fração da molécula original do bevacizumabe, possuem o mesmo número de patente e são igualmente eficazes no tratamento de DMRI, quando administrados em doses mensais intravítreas. Considerando essas semelhanças, torna-se bastante pertinente o debate sobre a diferença significativa dos preços praticados pelas duas empresas que comercializam os medicamentos no Brasil. Parafrazeando a SARYV em seus comentários, “os interesses comerciais não devem prevalecer sobre a verdade científica, e muito menos sobre a ética”⁴⁷.

Para os serviços de saúde pagadores, a redução de custos com a utilização do bevacizumabe poderá contribuir decisivamente para o aumento do acesso ao tratamento da DMRI. Além disso, os critérios científicos de qualidade, as evidências de custo-efetividade e a experiência clínica dos últimos anos devem embasar a decisão sobre a incorporação racional de medicamentos.

8. RECOMENDAÇÃO DA CONITEC

A partir do exposto, a CONITEC, em sua 8ª reunião ordinária, recomendou a não incorporação no SUS do medicamento ranibizumabe para a Degeneração Macular Relacionada à Idade.

9. CONSULTA PÚBLICA

Foram enviadas 102 contribuições à consulta pública do medicamento ranibizumabe. As categorias de contribuições seguem o apresentado na Figura. Notou-se, como em outros casos, a ocorrência de preenchimento incorreto do formulário de consulta pública. Na Tabela 4 é possível observar a análise das principais contribuições da consulta pública.

Contribuições Consulta Pública - Ranibizumabe

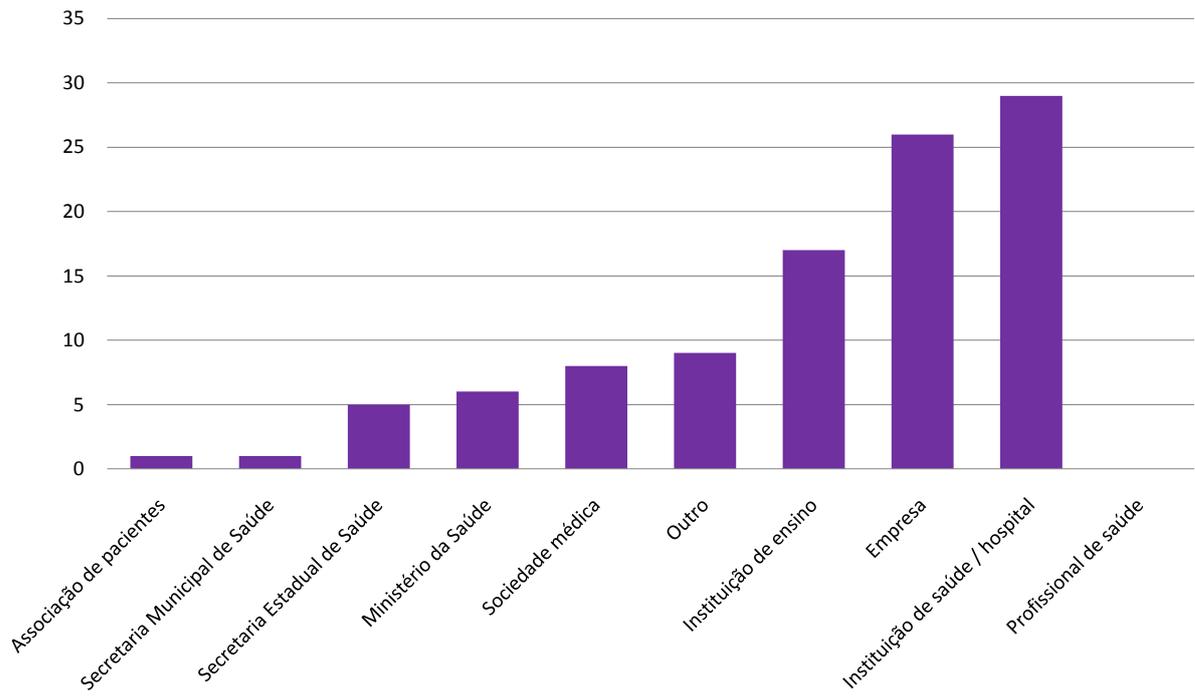


Tabela 4. Contribuições da consulta pública do Ranibizumabe.

CONTRIBUIÇÕES	JUSTIFICATIVAS
Necessidade de maior detalhamento de outros estudos encontrados na pesquisa bibliográfica.	Da estratégia de busca utilizada, foram obtidas 99 referências da Cochrane, 158 do Pubmed e 29 do CRD, porém apenas 10 alcançaram os critérios de inclusão e foram descritos no relatório (página 17).
Relatos de que ranibizumabe e bevacizumabe não seriam derivados da mesma molécula, nem seriam a mesma classe terapêutica e ranibizumabe não seria um fragmento do bevacizumabe.	Ranibizumabe é derivado da molécula original do bevacizumabe. Logo, possuem o mesmo mecanismo de ação, a mesma molécula de origem, a mesma patente ¹² .
Os estudos CATT e IVAN demonstram a superioridade de eficácia e segurança de ranibizumabe sobre bevacizumabe.	<p>CATT: Ranibizumabe e bevacizumabe tiveram efeitos semelhantes na acuidade visual ao longo de um período de 2 anos. Taxas de morte e eventos aterotrombóticos foram semelhantes para ambos os medicamentos (p=0,60). A proporção de pacientes com um ou mais eventos adversos sistêmicos graves foi pouco maior 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). A “rerandomização” de cada grupo de tratamento mensal no final de um ano em 2 grupos criou 6 grupos de tratamento e reduziu o tamanho da amostra dos grupos originais. O resultado foi um maior número de comparações possíveis, perda de poder estatístico e aumento da probabilidade de resultados inconclusivos de não-inferioridade para cada comparação.</p> <p>IVAN: Um ano após a randomização, a comparação entre bevacizumabe e ranibizumabe foi inconclusiva (bevacizumabe menos ranibizumabe 1,99 letras (IC -4,04-0,06). A análise de segurança não traz diferenças estatisticamente significativas entre os medicamentos. Ele 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).</p>
<p>Críticas ao FRACIONAMENTO: O fracionamento deste tipo de medicamento deverá atender às recomendações descritas nas RDCs que preconizam as Boas Práticas de Manipulação de Produtos Estéreis (RDC 204 - 14/11/2006 e RDC 33 - 19/04/2000). Não há no Brasil lei específica para fracionamento de materiais biológicos, nem estrutura correta para isso nos quatro cantos do Brasil.</p>	Há a RDC da ANVISA e centros na rede do SUS onde o fracionamento e manipulação de medicamentos já é feita – como para medicamentos oncológicos e antibióticos injetáveis de uso hospitalar.
<p>Falta de registro na Anvisa do bevacizumabe para DMRI. “Inadmissível excluir a única medicação que atende a todos os requisitos legais, única medicação aprovada, que cumpriu todas as exigências dos órgãos reguladores, comprovadamente eficaz e segura, tenha um parecer de um órgão do mesmo governo indicando a não incorporação desta tecnologia.”</p>	O medicamento bevacizumabe não possui registro nos órgão reguladores de diversos países para DMRI, inclusive na Anvisa, devido a acordos comerciais entre as empresas produtoras, e não devido à falta de evidências científicas de qualidade ou segurança. A própria Anvisa já procurou a Roche para que promovesse a submissão do registro do bevacizumabe para DMRI, mas essa não se mostrou interessado – devido ao acordo comercial.
Um frasco de Avastin não dá para 80 doses.	Este equívoco já foi corrigido no relatório. Havíamos desconsiderado as perdas.
O custo dos produtos não são condizentes com o que está descrito no documento da CONITEC.	O preço do bevacizumabe descrito no relatório da CONITEC é advindo do PMVG (Preço Máximo de Venda ao Governo), o qual é a aplicação do CAP (Coeficiente de Adequação de Preços) ao Preço Fábrica 18% determinado pela CMED. O preço do ranibizumabe se trata de preço para incorporação proposto pela própria empresa produtora.

<p>Incorporação pelo Ministério da Saúde de um medicamento, "off label", isto é, não aprovado pela ANVISA para uso intra-ocular. A aprovação vai abrir um sério precedente</p>	<p>A decisão para incorporação do medicamento bevacizumabe foi tomada pela antiga CITEC (extinta desde dezembro de 2011), para a qual não havia impedimentos sobre a incorporação de medicamentos <i>off label</i>. Agora, com o decreto da CONITEC, não é mais permitido a incorporação de produtos <i>off label</i> no SUS. A lei é clara, isso não gerará precedentes neste sentido.</p>
<p>Utilização do ranibizumabe em pacientes refratários ao tratamento com bevacizumabe</p>	<p>Essa prática não é utilizada nem recomendada em nenhum país do mundo e não há estudos sobre a utilização em pacientes refratários.</p>
<p>Nos estudos comparativos não foram feitos fracionamentos.</p>	<p>CORRETO. No estudo CATT, os pacientes tratados com bevacizumabe não receberam o medicamento fracionado como na prática clínica. 2 ml de uma ampola foram utilizados para o preparo de uma única seringa, e o restante do conteúdo dessa ampola foi descartado. Essa informação pode ser encontrada apenas na página 136 do Manual de Procedimentos do Estudo, sob o tópico 4.5.1 (Supplement to: The CATT Research Group. Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. N Engl J Med 2011. DOI: 10.1056/NEJMoa1102673). Já no IVAN, o anexo 3 (que descreve o protocolo do estudo, disponível no site da Ophthalmology), não traz detalhes sobre o fracionamento realizado no estudo e o próprio artigo também não traz detalhes.</p>
<p>O custo do ranibizumabe é cerca de 20x maior do que o do bevacizumabe fracionado, sendo que ambos têm a mesma eficácia. Dessa forma sou contra a adoção desse medicamento já que se trata de desperdício de dinheiro público. É falta de bom senso e aplicação racional do pouco dinheiro para a saúde. Deve se optar pelo medicamento bevacizumabe fracionado, já que com a mesma verba pode ser atendido um número maior de pessoas.</p>	
<p>Indicação para maculopatia diabética</p>	<p>Essa indicação não é foco desta demanda para incorporação avaliada pela CONITEC.</p>

10. DELIBERAÇÃO FINAL

Os membros da CONITEC presentes na reunião do plenário do dia 11/10/2012 deliberaram, por unanimidade, por não recomendar o medicamento ranibizumabe para o tratamento da degeneração macular relacionada à idade.

Foi assinado o Registro de Deliberação nº 24/2012.

11. DECISÃO

PORTARIA SCTIE-MS N.º 48, de 23 de novembro de 2012.

Torna pública a decisão de não incorporar o medicamento ranibizumabe para Degeneração Macular Relacionada à Saúde (DMRI) no Sistema Único de Saúde (SUS).

O SECRETÁRIO SUBSTITUTO 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 medicamento ranibizumabe para Degeneração Macular Relacionada à Saúde (DMRI) no SUS.

Art. 2º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

LEONARDO BATISTA PAIVA

Publicação no Diário Oficial da União: D.O.U. Nº 227, de 26 de novembro de 2012, pág. 54.

12. 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/C/DF7998/ND_AppProduct/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/12E57A/ND_PG/evidencexpert/N_D_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 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.
- ²² 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.
- ²³ 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.
- ²⁴ 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.
- ²⁵ 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.
- ²⁶ 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.
- ²⁷ 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.

-
- ²⁸ Lalwani GA, Rosenfeld PJ, Fung AE, Dubovy SR, Michels S, Feuer W, Davis JL, Flynn HW Jr, Esquiabro M. A variable-dosing regimen with intravitreal ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: year 2 of the PrONTO Study. *Am J Ophthalmol*. 2009 Jul;148(1):43-58.e1.
- ²⁹ 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.
- ³⁰ Kaiser PK, Boyer DS, Cruess AF, Slakter JS, Pilz S, Weisberger A; DENALI Study Group. Verteporfin plus ranibizumab for choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: twelve-month results of the DENALI study. *Ophthalmology*. 2012 May;119(5):1001-10.
- ³¹ 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.
- ³² Subramanian ML, Ness S, Abedi G, Ahmed E, Daly M, Feinberg E, Bhatia S, Patel P, Nguyen M, Houranieh A. Bevacizumab vs ranibizumab for age-related macular degeneration: early results of a prospective double-masked, randomized clinical trial. *Am J Ophthalmol*. 2009 Dec;148(6):875-82.e1.
- ³³ Subramanian ML, Abedi G, Ness S, Ahmed E, Fenberg M, Daly MK, Houranieh A, Feinberg EB. Bevacizumab vs ranibizumab for age-related macular degeneration: 1-year outcomes of a prospective, double-masked randomised clinical trial. *Eye (Lond)*. 2010 Nov;24(11):1708-15.
- ³⁴ 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.e1.
- ³⁵ Chang TS, Bressler NM, Fine JT, Dolan CM, Ward J, Klesert TR; MARINA Study Group. Improved vision-related function after ranibizumab treatment of neovascular age-related macular degeneration: results of a randomized clinical trial. *Arch Ophthalmol*. 2007 Nov;125(11):1460-9.
- ³⁶ Boyer DS, Antoszyk AN, Awh CC, Bhisitkul RB, Shapiro H, Acharya NR; MARINA Study Group. Subgroup analysis of the MARINA study of ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2007 Feb;114(2):246-52.
- ³⁷ 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.
- ³⁸ 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.
- ³⁹ Schmucker C, Ehlken C, Hansen LL, Antes G, Agostini HT, Lelgemann M. Intravitreal bevacizumab (Avastin) vs. ranibizumab (Lucentis) for the treatment of age-related macular degeneration: a systematic review. *Curr Opin Ophthalmol*. 2010 May;21(3):218-26.
- ⁴⁰ 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. Epub 2010 Oct 22.
- ⁴¹ van der Reis MI, La Heij EC, De Jong-Hesse Y, Ringens PJ, Hendrikse F, Schouten JS. A systematic review of the adverse events of intravitreal anti-vascular endothelial growth factor injections. *Retina*. 2011 Sep;31(8):1449-69.

⁴² 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.

⁴³ 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.

⁴⁴ 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.

⁴⁵ 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.

⁴⁶ 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.

⁴⁷ Sociedad Argentina de Retina y Vítreo (SARyV). Ranibizumab vs. bevacizumab ¿es lo mismo?: la posición de la SARyV. Disponível em: http://oftalmonet.com/ranibizumab-vs-bevacizumab-es-lo-mismo-la-posicion-de-la-saryv/?utm_source=News4&utm_medium=Mail&utm_content=N2&utm_campaign=oftalmonet. Acessado em: 09/08/2012.