

Íntegra de trabalho para o XII Encontro Nacional de Economia da Saúde realizado pela
ABrES

Título: Incorporação de antiangiogênicos para tratamento do Edema Macular Diabético.

Apresentação oral

Eixo – Avaliação Econômica em Saúde

Autores: **Gustavo Laine Araújo de Oliveira**; Fabiana Raynal Floriano; Ricardo
Ribeiro Alves Fernandes; Ivan Ricardo Zimmermann; Paulo Gomes de Freitas.

Resumo

Título: Incorporação de antiangiogênicos para tratamento do Edema Macular Diabético
Justificativa: O edema macular diabético (EMD), expressão da retinopatia diabética na região da mácula, é uma das principais causas de cegueira em pessoas com diabetes mellitus. Entre todos os pacientes com diabetes, pelo menos 10% irão desenvolver EMD ao longo da vida. O rigoroso controle glicêmico e da pressão arterial, bem como o exame oftalmológico periódico são os principais fatores para prevenir a ocorrência de EMD. O Sistema Único de Saúde (SUS) disponibiliza fotocoagulação a laser da mácula para tratamento do EMD. Entretanto, estudos clínicos demonstram que os antiangiogênicos por via intraocular também apresentam eficácia no tratamento de pacientes com EMD.

Objetivos: Comparar a eficácia e segurança dos antiangiogênicos bevacizumabe e ranibizumabe para tratamento de pacientes com EMD e estimar a quantidade de recursos necessários para a incorporação desses medicamentos no SUS.

Metodologia: Foi realizada busca de evidências nas bases MEDLINE, *Cochrane Library* e *Centre for Reviews and Dissemination*, preferencialmente por revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados de indivíduos acometidos pelo EMD, tratados com bevacizumabe ou ranibizumabe de forma isolada ou em combinação com outras intervenções. Como desfechos foram considerados qualidade de vida, acuidade visual, hemorragias intravítreas/intra-oculares evitadas e reações adversas ao medicamento. Foram elaboradas estratégias de busca a partir da pergunta estruturada – PICO, dos descritores e filtros específicos de cada base. Após seleção dos estudos foi realizada extração dos dados de eficácia e segurança, bem como avaliação do risco de viés por meio do instrumento preconizado pela Colaboração Cochrane. A análise de impacto orçamentário foi realizada sob a perspectiva do SUS, num horizonte de três anos. Para a construção do modelo foram considerados 611.905 pacientes, dos quais 30% dos indivíduos diagnosticados com diabetes há 20 anos ou mais apresentam EMD, e dos diagnosticados há mais de 10 anos e menos de 20 anos, 10%. Como tratamento, a aplicação em média de 10 injeções do medicamento por ano, com terapia de resgate com fotocoagulação em 50% dos pacientes. O cenário de difusão da tecnologia foi de 10%, 30% e 60% para cada ano. Considerou-se fracionamento da apresentação de bevacizumabe em 20 e 40 doses, enquanto a apresentação de ranibizumabe não foi fracionado. Os valores dos medicamentos foram os estabelecidos pela CMED.

Resultados: Dos três ensaios clínicos avaliados, tanto o bevacizumabe quanto o ranibizumabe se mostraram eficazes na melhora da acuidade visual e da redução da espessura do subcampo central, sem diferença estatisticamente significativa. Quanto à avaliação do risco de viés dos estudos, observou-se risco variado, sendo predominantemente baixo para os vieses de seleção, atrito e relato e incerto para os vieses de performance e detecção. O impacto orçamentário, para os três anos, foi estimado no valor de R\$ 13.405.920.692,50 para a incorporação do ranibizumabe, R\$ 286.004.397,00 para o bevacizumabe em 20 doses e R\$ 143.002.198,50 para o bevacizumabe em 40 doses.

Conclusões: Tendo em vista a eficácia e segurança semelhantes entre os antiangiogênicos, o bevacizumabe representa-se como alternativa mais favorável à incorporação pelo SUS.

INTRODUÇÃO

A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que a prevalência global da diabetes mellitus (DM) subirá de 2,8% (171 milhões) para 4,4% (366 milhões) em 2030, com aumentos mais significativos para os países em desenvolvimento [1]. Esse aumento na prevalência de DM será acompanhado da maior ocorrência de complicações agudas, como intolerância à glicose e cetoacidose diabética, além das anomalias macro e microvasculares associadas à DM. Entre as complicações macrovasculares incluem-se a doença cerebrovascular, doença cardíaca coronária e doença vascular periférica. Nas microvasculares incluem-se a neuropatia diabética, a nefropatia diabética, a retinopatia diabética (RD) e o edema macular diabético (EMD) [2].

O edema macular diabético (EMD) é definido como a presença de qualquer espessamento da retina ou exsudatos duros (acumulações de lipoproteínas e lipídios na camada plexiforme interna e externa da retina) com um diâmetro de 1.500 micrômetros do centro da fóvea ou a partir do centro da macula. Dentre todos os pacientes com diabetes, pelo menos 10% irão desenvolver EMD ao longo da vida [2].

Estudos mostram que o EMD está associado, principalmente, a três fatores: a gravidade da retinopatia, ao tipo de diabetes e à duração da doença. De acordo com a gravidade da RD, a proporção de pacientes que desenvolve EMD é 3% para pacientes com RD proliferativa leve, 40% para os com RD proliferativa de moderada a grave e até 71% para aqueles com RD grave. Quanto ao desenvolvimento de EMD de acordo com a duração da doença, a proporção é de 7 a 10% dos pacientes com DM tipo I diagnosticado há mais de 10 anos e 25 a 30% para os diagnosticado há mais de 20 anos. É raro o aparecimento de EMD em pacientes com DM tipo I diagnosticado há menos de 8 anos [3,4]. Para os pacientes com DM tipo II, a incidência de EMD depende, também, da utilização de insulina. Para os pacientes diagnosticados há 10 anos e tratados com insulina, a incidência de EMD é de 10%. Nos diagnosticados há mais de 20 anos, a incidência passa a ser de 30 a 35% [4,5]. A incidência de EMD é menor em pacientes que não utilizam insulina. Destes, 5% dos pacientes com DM diagnosticados há 10 anos e 15% dos com diagnóstico há mais de 20 anos desenvolvem EMD [4].

Não existe cura para a RD, estando os esforços terapêuticos concentrados nos fatores de risco para o aparecimento e agravamento da doença retiniana e no tratamento cirúrgico das lesões com alto risco de evolução para perda visual [5,6].

Ensaio clínicos randomizados de grande escala apontam a fotocoagulação como um dos tratamentos disponíveis para a retinopatia diabética, sendo aplicada em duas situações clínicas: edema macular e retinopatia proliferativa [5,7,8]. Nos casos em que o paciente desenvolve retinopatia diabética proliferativa – com intensa proliferação de vasos na retina – o uso do laser é indicado com o intuito de coagular os vasos sanguíneos e evitar seu crescimento sobre a retina. Apesar desse tratamento não ser de urgência, deve ser realizado em tempo adequado para obter o resultado esperado, pois a chance de indivíduos que apresentam essas alterações perderem seriamente a visão num período de dois anos é de 25 a 50%, a menos que se proceda a fotocoagulação [8,9]. Os efeitos colaterais decorrentes da fotocoagulação consistem em escotomas centrais –

áreas sem visão dentro do campo visual – dificuldade para leitura, aceleração da catarata e principalmente na perda da visão periférica ou diminuição do campo visual [8].

Em casos que apresentam hemorragia vítrea, que não permite aplicar fotocoagulação, é indicada a cirurgia de vitrectomia, seguida de fotocoagulação trans ou pós-operatória. A vitrectomia também é indicada quando há aderências do vítreo e da retina que ocasionam a tração dessa, causando seu descolamento ou edema macular [5,7].

Recentemente, tem-se desenvolvido novas estratégias no tratamento da proliferação vascular da retina por meio de substâncias inibidoras da angiogênese (antiangiogênicos) e da permeabilidade, buscando-se reduzir ou evitar a proliferação vascular da retina sem os inconvenientes da fotocoagulação com laser [10]. Os antiangiogênicos são medicamentos que têm a possibilidade de inibir o crescimento de vasos sanguíneos anômalos, que cobrem a retina e impedem a chegada do estímulo visual ao fundo do olho. No caso do paciente com edema macular e baixa acuidade visual, há indicação na literatura para utilização de antiangiogênico para diminuir o processo inflamatório crônico provocado pela retinopatia diabética e, com isso, minimizar o risco de descolamento de retina [10].

Há pelo menos dois antiangiogênicos disponíveis no mercado para tratamento do EMD: o ranibizumabe, nome comercial Lucentis® e o bevacizumabe, nome comercial Avastin®, sendo este último utilizado sem uma indicação aprovada em bula *off label*. Esses medicamentos são, respectivamente, fragmentos de anticorpos e o próprio anticorpo do Fator de Crescimento Vascular Endotelial (VEGF). Eles podem ajudar a reduzir o EMD e a neovascularização do disco ou retina [7]. Segundo indicação de bula, o ranibizumabe é utilizado para tratamento de degeneração macular relacionada à idade (DMRI) exsudativa e para tratamento de EMD, entre outros; enquanto o bevacizumabe tem indicação de bula, no Brasil, para tratamento de câncer. Embora o bevacizumabe não tenha indicação de bula para tratamento de EMD, na literatura médica, há inúmeros estudos mostrando a eficácia tanto do bevacizumabe quanto do ranibizumabe para tratamento dessa doença [11]. O bevacizumabe é da mesma classe terapêutica e tem, comprovadamente, eficácia semelhante ao ranibizumabe no tratamento da DMRI, apesar de também não possuir registro no Brasil para tal e não estar comercialmente disponível como uma injeção intravítrea. No entanto, após a devida análise das evidências disponíveis, o Ministério da Saúde emitiu recomendação favorável a esse uso [11].

Dessa forma, considerando as evidências científicas sobre eficácia, efetividade e segurança, bem como o potencial impacto orçamentário, o objetivo desse trabalho é avaliar a incorporação no SUS dos antiangiogênicos bevacizumabe e ranibizumabe para o tratamento de pacientes com EMD.

MÉTODOS

A busca de evidências enfocou as revisões sistemáticas e, sendo uma pergunta no campo de terapia, o delineamento adotado dos estudos primários foi, preferencialmente, o ensaio clínico randomizado (ECR). Foi elaborada uma estratégia de busca com poucas restrições, incluindo uma população ampla de indivíduos acometidos pelo evento em

tela, tratados com bevacizumabe ou ranibizumabe de forma isolada ou em combinação com outras intervenções. Como desfechos foram privilegiados os dados referentes à qualidade de vida, acuidade visual, hemorragias intravítreas/intra-oculares evitadas e reações adversas ao medicamento.

A busca preferencial por revisões sistemáticas está de acordo com as diretrizes de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Ministério da Saúde [12]. Para tanto, foram utilizadas as bases MEDLINE, Cochrane Library e Centre for Reviews and Dissemination (CRD). Também foi utilizado como fonte de evidências o metabuscador Tripdatabase. A partir da pergunta estruturada, dos descritores e filtros específicos de cada base, foram elaboradas as estratégias de busca.

Após a avaliação do texto completo dos estudos selecionados como fonte das evidências, foi realizado um processo de extração dos dados de eficácia e segurança que atendessem aos elementos da pergunta estruturada deste relatório, seguido do risco de viés nos estudos por meio do instrumento preconizado pela Colaboração Cochrane [13].

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

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

O crescimento populacional não foi considerado nesse estudo devido ao curto período de tempo selecionado (três anos). O valor base (611.905) foi alcançado após a análise de estudos epidemiológicos nacionais e internacionais [4,5,14] e considerando uma população elegível para tratamento na faixa etária de 35-75 anos de idade. A prevalência de diabetes foi retirada da pesquisa VIGITEL (2013) e foi assumido que esta se manteve constante ao longo do tempo, sendo utilizada para calcular a estimativa de pacientes diagnosticados há 10 e 20 anos com essa doença. Por exemplo, para calcular a população de 45-54 anos diagnosticada com diabetes há 20 anos, aplicou-se a taxa de prevalência do diabetes da faixa etária de 25-34 anos (20 anos anteriores), na própria população brasileira com a faixa etária de 45-54 anos (24.842.585 pessoas) [15]. No caso da população diagnosticada há 10 anos, era preciso evitar o problema da dupla contagem, ou seja, contar na população diagnosticada há 20 anos, aqueles já tinham sido diagnosticados há 10. Então, para construir a taxa de diabéticos há 10 anos dos pacientes de 45-54 anos, utilizou-se a taxa de prevalência de 35-44 (10 anos anteriores) subtraída da taxa de 25-34 anos (20 anos anteriores). Esse raciocínio foi repetido para todas as faixas etárias (de 35 a 75 anos) e as populações foram somadas ao final. A tabela 1 ilustra as taxas de diabetes segundo o tempo de diagnóstico. Estudos epidemiológicos [4,5] mostravam quantos desses pacientes portadores de diabetes tipo I e tipo II também seriam diagnosticados com edema macular diabético. Dos indivíduos diagnosticados há 20 anos ou mais, em torno de 30% apresentam o EMD e, entre aqueles que têm a doença por um período entre 10 anos e 20 anos, estima-se que 10% o apresentem.

A avaliação do impacto orçamentário foi realizada tanto para o ranibizumabe, como para o bevacizumabe, considerando-se o número de injeções realizadas em estudos clínicos (10 injeções anuais) [16]. No caso do bevacizumabe, foram avaliadas duas opções de fracionamento: 20 e 40 doses. O Preço Máximo de Venda ao Governo – PMVG (ICMS 0%) do ranibizumabe por ampola de 0,23 ml é de R\$2.190,85. No caso do bevacizumabe, foi considerado o Preço Máximo de Venda ao Governo – PMVG (ICMS 0%) de R\$934,84, conforme consta na tabela da Câmara de Regulação de Mercado de Medicamentos (CMED) de agosto de 2015, fracionando-se em 40 ou 20 doses o frasco de 4 ml. O fracionamento em 40 ou 20 doses foi adotado de forma a permitir a retirada de um volume de segurança. Portanto, o custo por dose do bevacizumabe considerado para análise foi de R\$23,37, no caso de 40 doses, e R\$46,74, no caso de 20 doses de fracionamento. Foi considerado um cenário de difusão da tecnologia de 10%, 30%, 60% nos três primeiros anos da implantação dos antiangiogênicos no SUS.

RESULTADOS

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

As evidências apresentadas estão embasadas nos dados de três ECR [16–18], que totalizam 808 pacientes estudados (823 olhos). Os estudos foram realizados em um centro no Brasil [18], um na Turquia [17] e em 89 centros nos Estados Unidos da América [16]. Todos os pacientes tinham edema macular diabético, diagnosticado de acordo com a espessura do sub-campo central medida por meio de tomografia de coerência óptica - OCT (Quadro 1).

No estudo de Nepomuceno et al. (2013) [18], foi feita comparação entre bevacizumabe 1,5 mg e ranibizumabe 0,5 mg. No estudo de Ekinici et al. (2014) [17] a comparação foi feita entre bevacizumabe 1,25 mg e ranibizumabe 0,5 mg. Já no estudo do DRCCR.net (2015) [16], foram avaliados bevacizumabe 1,25 mg e ranibizumabe 0,3 mg, além de aflibercepte 2,0 mg. Tratamento auxiliar com fotocoagulação a laser foi utilizado de acordo com critérios preestabelecidos em cada estudo.

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

Sobre a acuidade visual dos pacientes, ressalta-se que houve heterogeneidade entre os estudos com relação às unidades de medida. Feita a conversão das medidas para decimais da tabela de Snellen [19], percebeu-se heterogeneidade entre os estudos com relação às medidas de melhor acuidade visual corrigida (BCVA – best-corrected visual acuity) na linha de base. Os estudos de Nepomuceno et al. (2013) [18] e Ekinici et al. (2014) [17] envolveram pacientes que iniciaram o estudo com acuidade visual entre 0,22 e 0,25 (aproximadamente 20/80 na tabela de Snellen), enquanto que no estudo do DRCCR.net (2015) [16] os valores foram em torno de 0,40 (aproximadamente 20/50 na tabela Snellen).

Os tratamentos se mostraram eficazes após 48 e 52 semanas de uso [16–18]. Considerando os valores decimais de acordo com a tabela de Snellen, o tratamento com bevacizumabe proporcionou aumento médio de 0,25 para 0,43 em 48 semanas ($p < 0,05$), segundo Nepomuceno et al. (2013) [18] e de 0,22 para 0,38 em 52 semanas ($p < 0,01$) segundo Ekinici et al. (2014) [17]. Com a utilização de ranibizumabe, os aumentos médios observados foram de 0,23 para 0,46 em 48 semanas ($p < 0,05$), segundo Nepomuceno et al. (2013) [18], e de 0,24 para 0,39 em 52 semanas ($p < 0,01$) Ekinici et al. (2014) [17]. O estudo do DRCR.net (2015) [16] não apresentou as estatísticas para eficácia isolada de cada tratamento.

Considerando os resultados de eficácia comparada, não se observou diferença significativa entre os tratamentos. Nos estudos de Nepomuceno et al. (2013) [18] e Ekinici et al. (2014) [17], os respectivos valores p foram maiores que 0,05. No estudo do DRCR.net (2015) [16], a acuidade visual média na linha de base e após 52 semanas para bevacizumabe foi de, respectivamente, 0,39 e 0,61. Para ranibizumabe foi de, respectivamente, 0,40 e 0,67. O valor p para a comparação após 52 semanas de tratamento foi de 0,12. No entanto, ao considerar a eficácia comparativa do tratamento com aflibercepte, a acuidade visual média foi de 0,40 na linha de base para 0,74 após 52 semanas ($p < 0,001$ vs. bevacizumabe e $p = 0,03$ vs. ranibizumabe). Apesar da diferença estatisticamente significativa, os autores não a consideraram clinicamente relevante devido ao grupo de pacientes tratados com aflibercepte apresentarem pior acuidade visual na linha de base ($p < 0,001$).

O estudo do DRCR.net (2015) [16] analisou os resultados de acuidade visual média estratificando os valores de linha de base em perda moderada e perda acentuada. Em ambos os grupos, não se observou diferença significativa entre os tratamentos com bevacizumabe ou ranibizumabe. Para pacientes que iniciaram o estudo com moderada perda de acuidade visual, aflibercepte também não proporcionou diferença significativa. Porém, para pacientes que iniciaram o estudo com acentuada perda de acuidade visual, aflibercepte foi mais eficaz que bevacizumabe ($p < 0,001$) e ranibizumabe ($p = 0,003$).

No edema macular diabético, a espessura do subcampo central é considerada um marcador de evolução da doença e está associada à acuidade visual. Nepomuceno et al. (2013) [18] e Ekinici et al. (2014) [17] relataram eficácia de ambas as alternativas terapêuticas na redução da espessura do subcampo central. Com relação à eficácia comparativa, estes autores não identificaram diferenças significativas entre os tratamentos com bevacizumabe e ranibizumabe. De acordo com o estudo do DRCR.net (2015) [16], ranibizumabe reduz significativamente a espessura do subcampo central em relação ao bevacizumabe. Contudo, devido à interação dessa variável com a acuidade visual, os autores não consideraram ser essa diferença clinicamente relevante.

Para sobrevida, o estudo do DRCR.net (2015) [16] demonstrou que, ao final de 52 semanas de acompanhamento, a proporção foi de 99%, 98% e 98% para aflibercepte, bevacizumabe e ranibizumabe, respectivamente ($p = 0,72$). Nepomuceno et al. (2013) [18] e Ekinici et al. (2014) [17] não relataram óbitos no período estudado.

Ekinici et al. (2014) [17] limitaram-se ao relato de que nenhuma complicação foi observada como sendo resultado das intervenções terapêuticas. Nepomuceno et al.

(2013) [18] relataram que em nenhum dos pacientes ocorreu infarto do miocárdio, acidente vascular encefálico ou sangramento gastrointestinal. No estudo do DRCCR.net (2015) [16], não houve diferença significativa entre bevacizumabe, ranibizumabe e aflibercepte na ocorrência de eventos adversos graves ($p=0,40$), hospitalização ($p=0,51$) ou principais eventos cardiovasculares ($p=0,56$). Contudo, em análise agrupada de quaisquer eventos cardiovasculares, a ocorrência foi significativamente maior no grupo tratado com ranibizumabe (26%) em relação aos com bevacizumabe (16%) e aflibercepte (19%) ($p=0,038$). Excluindo o evento hipertensão, diferença significativa foi observada para ocorrências no grupo tratado com ranibizumabe (17%) comparado aos tratados com bevacizumabe (9%) ou aflibercepte (9%) ($p=0,012$).

Sobre eventos adversos oculares, não foram observadas significantes alterações médias de pressão intraocular dentro de cada grupo [16,18]. Endoftalmite foi observada em três pacientes tratados com ranibizumabe, sendo dois no estudo de Nepomuceno et al. (2013) [18] e um no do DRCCR.net (2015) [16]. Não se observou endoftalmite em pacientes tratados com bevacizumabe.

Após a avaliação do risco de viés dos estudos (Figura 2), verificou-se que as evidências atualmente disponíveis têm predominantemente baixo risco de vieses de seleção, atrito e relato. Sobre esses dois últimos vieses, o estudo de Ekinci et al. (2014) apresentou alto risco. O risco é incerto para vieses de performance e detecção.

Sobre o impacto orçamentário, observou-se um incremento em três anos (preço da dose x número de doses anuais x taxa de absorção x número de pacientes) para a aquisição dos medicamentos de: R\$13.405.920.692,50 para o ranibizumabe, R\$ 286.004.397,00 para o bevacizumabe em 20 doses e R\$ 143.002.198,50 para o bevacizumabe em 40 doses (Tabela 2).

DISCUSSÃO

Os antiangiogênicos bevacizumabe e ranibizumabe apresentaram-se como agentes de eficácia semelhante no tratamento do edema macular diabético. O risco de viés dos estudos foi considerado baixo na maioria dos domínios de avaliação pelo instrumento de avaliação de qualidade de estudos da Colaboração Cochrane.

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

Estima-se que a incorporação dessas tecnologias resultará em um impacto orçamentário em 3 anos que variará de R\$ 143.002.198,50 a R\$ 13.405.920.692,50 quando se usa, respectivamente, bevacizumabe fracionado em 40 doses ou ranibizumabe em uso único. Com relação ao impacto orçamentário, pondera-se que não foram considerados no modelo de avaliação os custos referentes ao fracionamento dos antiangiogênicos, nem tampouco a terapia de resgate com FC visto que o custo não difere conforme o antiangiogênico empregado e que a FC já está incorporada no SUS.

Pelo exposto, não é recomendada a incorporação no SUS de ranibizumabe para edema macular diabético e é recomendada a incorporação de bevacizumabe para essa indicação

clínica. Considerou-se que o ranibizumabe é eficaz e seguro, porém se equipara em eficácia e segurança ao bevacizumabe, que representa a alternativa de tratamento com menor impacto orçamentário.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global Prevalence of Diabetes: Estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* [Internet]. 2004 May 1 [cited 2014 Jul 10];27(5):1047–53. Available from: <http://care.diabetesjournals.org/content/27/5/1047.short>
2. A. Y. Sukha AR. Definition , classification and visual aspects of diabetes mellitus , diabetic retinopathy and diabetic macular edema : A review of. *Publ ethics J metrics Freq asked Quest Contact us Read Tools Print this Artic Index metadata How to cite item Rev policy Email this Artic (Login required) Email author (Login required) Transl content Powered by Tra.* 2007;66(September):120–31.
3. Funatsu H1 YH. Pathogenesis of diabetic retinopathy and the renin-angiotensin system. *Ophthalmic Physiol Opt.* 2003;23(6):495–501.
4. Klein R, Klein BEK, Moss SE, Cruickshanks KJ. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy XV. *Ophthalmology.* 1995;
5. Sociedade Brasileira de Diabetes. *Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes: 2014-2015.* São Paulo; 2015.
6. Boelter MC, Azevedo MJ de, Gross JL, Lavinsky J. Fatores de risco para retinopatia diabética. *Arq Bras Oftalmol. Conselho Brasileiro de Oftalmologia;* 2003;66(2):239–47.
7. Bhavsar AR. Diabetic retinopathy: the latest in current management. *Retina* [Internet]. Jan [cited 2015 Sep 2];26(6 Suppl):S71–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16832305>
8. Fong DS, Aiello LP, Ferris FL, Klein R. Diabetic Retinopathy. *Diabetes Care* [Internet]. 2004 Sep 24 [cited 2015 Aug 31];27(10):2540–53. Available from: <http://care.diabetesjournals.org/content/27/10/2540.full>
9. Leese GP. Difficult therapeutic decisions in the management of diabetic retinopathy. *Diabetes Metab Res Rev* [Internet]. Jan [cited 2015 Sep 8];16(2):133–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10751753>
10. Clapp C, Aranda J, González C, Jeziorski MC, Martínez de la Escalera G. Vasoinhibins: endogenous regulators of angiogenesis and vascular function. *Trends Endocrinol Metab* [Internet]. 2006 Oct [cited 2015 Sep 8];17(8):301–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16934485>
11. NATS/UFMG. RESPOSTA RÁPIDA 300/2014 Antiangiogênicos e fotocoagulação a laser para tratamento de retinopatia diabética [Internet]. 2014 [cited 2015 Sep 23]. Available from: <http://www.cnj.jus.br/files/conteudo/destaques/arquivo/2015/04/ea252003958ced2c19417077b0213e80.pdf>
12. BRASIL - Ministerio da Saúde. DIRETRIZES METODOLÓGICAS Diretriz de Avaliação Econômica [Internet]. Brasília; 2014 [cited 2015 Sep 23]. Available from: http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_diretriz_avalicao_economica.pdf

13. Cochrane Informatics & Knowledge Management Department [Internet]. [cited 2015 Sep 23]. Available from: <http://tech.cochrane.org/>
14. Brasil. VIGITEL Brasil 2013. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. 2014.
15. IBGE. Censo Demográfico 2010 [Internet]. 2010 [cited 2015 Oct 1]. Available from: <http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/censo2010/>
16. Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, Jampol LM, Aiello LP, Antoszyk AN, et al. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema. *N Engl J Med* [Internet]. 2015 Mar 26 [cited 2015 Aug 23];372(13):1193–203. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25692915>
17. Ekinçi M, Ceylan E, Çakıcı Ö, Tanyıldız B, Olcaysu O, Çağatay HH. Treatment of macular edema in diabetic retinopathy: comparison of the efficacy of intravitreal bevacizumab and ranibizumab injections. *Expert Rev Ophthalmol*. 2014 Apr;9(2):139–43.
18. Nepomuceno AB, Takaki E, Paes de Almeida FP, Peroni R, Cardillo JA, Siqueira RC, et al. A prospective randomized trial of intravitreal bevacizumab versus ranibizumab for the management of diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* [Internet]. 2013 Sep [cited 2015 Jul 20];156(3):502–10.e2. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23795985>
19. Kanski JJ. *Oftalmologia Clínica* [Internet]. Elsevier Health Sciences Brazil; 2012 [cited 2015 Aug 26]. 920 p. Available from: <https://books.google.com/books?id=cfw1hxhjrGsC&pgis=1>

Tabela 1 - Prevalências de diabetes considerando o tempo de diagnóstico

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

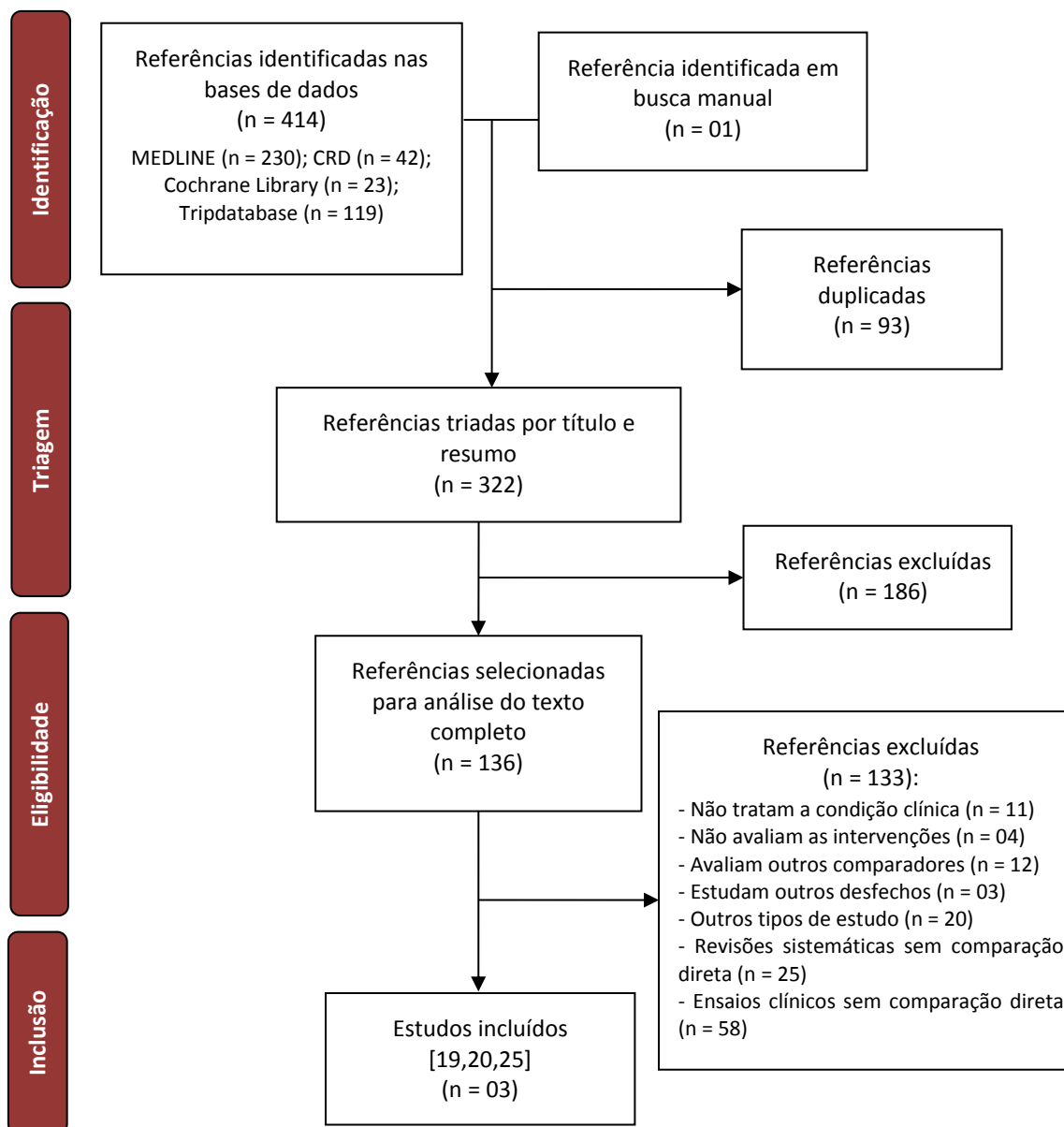


Figura 1. Fluxograma da seleção das evidências

Quadro 1. Evidências clínicas sobre bevacizumabe e ranibizumabe para tratamento de edema macular diabético

Estudo	População	Intervenções	Desfechos	Resultados
<p>Artigo principal: Nepomuceno et al. 2013 [25]</p> <p>Delineamento: Ensaio clínico randomizado, cego</p> <p>Seguimento: 48 semanas</p> <p>Financiamento: FAPESP (benefício número 2010/013368), FAEPA, do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto. Um dos autores recebeu apoio financeiro da Novartis para ida a congresso da área de Retina.</p>	<p>País: Brasil (Ribeirão Preto)</p> <p>Situação clínica: - Pacientes Edema macular diabético central –(CST > 300µm medido em OCT, e que tenham feito ao menos uma sessão de fotocoagulação, pelo menos 3 meses antes. - BCVA entre 0,3 logMAR (Snellen equivalente: 20/40) e 1,6 logMAR (equivalente de Snellen: 20/800)</p> <p>Tamanho da amostra: 45 pacientes (60 olhos)</p> <p>Idade e sexo: Grupo bevacizumabe Idade média: 63,8 ± 8,8 Sexo (mas/fem): 13/19 Grupo ranibizumabe Idade média: 63,7 ± 9,0 Sexo (mas/fem): 14/14</p>	<p>Intervenção: - Bevacizumabe (1,5mg) (32 olhos)</p> <p>Comparador: - Ranibizumabe (0,5mg) (28 olhos)</p>	<p>Eficácia: - Mudanças no BCVA padronizado pelo protocolo ETDRS e através da escala logMAR - Mudanças no OCT (Espessura da retina) - CSFT - Espessura central da mácula</p> <p>Segurança: - Eventos adversos</p>	<p>Eficácia: BCVA (média logMAR ± DP): Melhoria média (máxima) ao chegar na semana 48 Bevacizumab: - 0,23 ± 0,02 logMAR: ~ 2,5 linhas no ETDRS (~11 letras) Ranibizumabe: -0,29 ± 0,04 logMAR: ~ 3 linhas no ETDRS (~13 letras)</p> <p>Score ETDRS <i>Ao final das 48 semanas</i> Ganho ≥ 10 letras ETDRS Bevacizumab: 61% dos olhos Ranibizumabe: 68% dos olhos</p> <p>Ganho ≥ 15 letras ETDRS Bevacizumab: 39% dos olhos Ranibizumabe: 48% dos olhos</p> <p>Com relação a proporção do ganho ou perda de letras no score ETDRS, não houve diferença significativa entre o bevacizumabe e o ranibizumabe.</p> <p>CSFT (µm) Redução média máxima Bevacizumab: -126, 6 ± 25 µm (48 semanas) Ranibizumabe: -136, 6 ± 23 µm (44 semanas) Não houve diferença na média de redução do CSFT entre as alternativas terapêuticas</p> <p>Número médio de injeções (mean ± SEM) Bevacizumabe: 9,84 ± 0,55 Ranibizumabe: 7,67 ± 0,6 p-valor: 0,05</p> <p>Terapia de resgate (nº de olhos)</p>

				<p>Bevacizumabe: 9 Ranibizumabe: 4 p-valor: 0,042</p> <p>Segurança: -Pressão ocular média: não houve mudança significativa em nenhum dos grupos quando comparado ao baseline. -Becavizumabe: 1 paciente progrediu catarata, 1 paciente desenvolveu hemorragia do vítreo depois de um descolamento agudo posterior.</p> <p>-Ranibizumabe: 2 pacientes desenvolveram endoftalmite, 1 paciente com aumento da pressão arterial.</p> <p>- Tratamento bilateral: 1 paciente desenvolveu transitória piora da função renal.</p>
				<p>Limitações -O fato de não ter sido encontrada uma diferença significativa entre os grupos de tratamento com respeito à acuidade visual não indica necessariamente que ambos os tratamentos anti-VEGF tem efeito equivalente em BCVA, visto que o cálculo do tamanho da amostra deste estudo foi baseada na diferença entre os grupos com respeito à espessura subcampo central (CSFT), tornando as conclusões sobre BCVA limitadas.-O estudo permite o tratamento anti-VEGF bilateral. Isso pode causar um possível efeito “crossover” do tratamento com bevacizumabe no olho contralateral dos 15 pacientes tratados bilateralmente, podendo influenciar positivamente na redução CSFT dos olhos tratados com ranibizumabe e vice-versa.-A administração de anti-VEGF em ambos os olhos pode aumentar o risco de complicações sistêmicas; nesse estudo um paciente apresentou aumento transitório nos níveis de creatinina durante o estudo.-Tamanho de amostral pequeno</p>
Artigo principal: Ekinci et al. 2014 [19]	País: Turquia (Istambul)	Intervenção: - Bevacizumab (1,25mg)	Eficácia: - best-corrected visual	Eficácia: BCVA (média ± DP)::

<p>Delineamento: Ensaio clínico randomizado</p> <p>Seguimento: 12 meses (avaliação mensal)</p> <p>Financiamento: Autores afirmam não haver financiamento privado nem conflito de interesse relacionado</p>	<p>Situação clínica: Edema macular diabético clinicamente significativo (central macular thickness (CMT)>300µm) medido através de fundus fluorescein angiography (FFA) e avaliações de optic coherence Tomography (OCT) e exame de fundo de olho.</p> <p>Tamanho da amostra: 100 pacientes (100 olhos)</p> <p>Idade e sexo: Grupo bevacizumabe Idade média: 68 ± 9 Sexo (mas/fem): 18/32 Grupo ranibizumabe Idade média: 65 ± 14 Sexo (mas/fem): 14/36</p>	<p>n=50 (50 pacientes) Comparador: - Ranibizumab 0,5mg N=50 (50 pacientes)</p>	<p>acuity (BCVA) através do gráfico Snellen - CMT avaliado com OCT - Pressão intraocular avaliado por tonometria de aplanção</p> <p>Segurança: - Pressão intraocular - Pressão arterial</p>	<p>Bevacizumabe: Antes 0,22 ± 0,11; Depois 0,38 ± 0,12 Ranibizumabe: Antes 0,24 ± 0,12; Depois 0,39 ± 0,11 p-valor<0,01 (para os dois tratamentos antes e depois)</p> <p>Não houve diferença estatisticamente significativa na acuidade visual entre o bevacizumabe e o ranibizumabe após o tratamento.</p> <p>CMT (µm) (Média ± DP)</p> <p>Bevacizumabe: Antes 438,8 ± 126; Depois 342,3 ± 121 Ranibizumabe: Antes 489,8 ± 141; Depois 339,3 ± 121 p-valor<0,01 (para os dois tratamentos antes e depois)</p> <p>Não houve diferença estatisticamente significativa na espessura foveal entre o bevacizumabe e o ranibizumabe após o tratamento.</p> <p>Número médio de injeções: Bevacizumabe: 5,1 ± 0,74 Ranibizumabe: 6,5 ± 0,85 p-valor<0,05</p> <p>Segurança: Não foram observadas alterações na pressão ocular, tampouco na pressão arterial de nenhum paciente.</p> <p>Limitações - 15 pacientes foram excluídos após a randomização. Pacientes com infecção ocular aguda (n= 3), derrame e infarto agudo do miocárdio (n=2), hipertensão descontrolada (n= 4), gravidez (n=1), falha renal (n=4) e catarata em formação (n=4) (viés de atrito – não informa se as exclusões comprometeram a comparabilidade entre os grupos.)- O estudo não relata informação sobre cegamento de participantes e de avaliadores de desfecho</p>
---	--	---	--	---

<p>Artigo principal: DRCR.net 2015 [30]</p> <p>Delineamento: Ensaio clínico randomizado</p> <p>Seguimento: 52 semanas</p> <p>Financiamento: National Institutes of Health (NIH)</p>	<p>País: Multicêntrico (EUA)</p> <p>Situação clínica: Pacientes com diabetes mellitus tipo 1 ou tipo 2, menores de 18 anos, com score de melhor acuidade visual corrigida (BCVA) entre 78 e 24, com edema macular diabético e não tratados com anti-VEGF nos últimos 12 meses.</p> <p>Tamanho da amostra: 660 (Masculino: 353)</p> <p>Idade (anos): Mediana (percentis 25, 75): - Aflibercepte: 61 (54, 66) - Bevacizumabe: 63 (56, 68) - Ranibizumabe: 59 (53, 67)</p>	<p>Intervenção: - Aflibercepte 2,00 mg, - Bevacizumabe 1,25 mg</p> <p>Comparador: - Ranibizumabe 0,30 mg, - Todos por infusão intra-ocular</p> <p>- Aplicação na linha de base e a cada 4 semanas até a semana 24, quando somente ocorreu aplicação se constatada piora de ≥ 5 no score de BCVA ou aumento de 10% na espessura do subcampo central (CST)</p> <p>- Fotocoagulação a laser focal ou em grade, de acordo com protocolo inicialmente estabelecido</p>	<p>Eficácia: - Alteração média de acuidade visual (score de letras) – desfecho primário</p> <p>- Alteração média da espessura do sub-campo central (μm)</p> <p>- N° mediano de injeções necessárias (n (percentis 25, 75))</p> <p>Segurança: - Efeitos adversos</p>	<p>Eficácia: - Alteração média de acuidade visual (score de letras) - Todos os olhos - Aflibercepte: - 13,3\pm11,1 (p<0,001 vs. bevacizumabe; p=0,034 vs. ranibizumabe). - Bevacizumabe: - 9,7\pm10,1 (p=0,12 vs. ranibizumabe). - Ranibizumabe: - 11,2\pm9,4. - Score de linha de base < 69 - Aflibercepte: - 18,9\pm11,5 (p<0,001 vs. bevacizumabe; p=0,003 vs. ranibizumabe). - Bevacizumabe: - 11,8\pm12,0 (p=0,21 vs. ranibizumabe). - Ranibizumabe: - 14,2\pm10,6. - Score de linha de base entre 69 e 78 - Aflibercepte: - 8,0\pm7,6 (p=0,69 vs. bevacizumabe; p=0,69 vs. ranibizumabe). - Bevacizumabe: - 7,5\pm7,4 (p=0,69 vs. ranibizumabe). - Ranibizumabe: - 8,3\pm6,8. - Espessura do sub-campo central (μm) - Aflibercepte: - -169\pm138 (p<0,001 vs. bevacizumabe; p=0,036 vs. ranibizumabe). - Bevacizumabe: - -101\pm121 (p<0,001 vs. ranibizumabe). - Ranibizumabe: - -147\pm134. - N° mediano de injeções necessárias (n (percentis 25, 75)) - Aflibercepte: - 9 (8, 11) (p=0,045 vs. bevacizumabe; p=0,19 vs.</p>
---	---	--	---	---

				<p>ranibizumabe).</p> <ul style="list-style-type: none"> - Bevacizumabe: <ul style="list-style-type: none"> - 10 (8, 12) (p=0,22 vs. ranibizumabe). - Ranibizumabe: <ul style="list-style-type: none"> - 10 (8, 11). <p>Segurança:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Efeitos adversos: <ul style="list-style-type: none"> - Eventos cardiovasculares, exceto hipertensão (n (%)) <ul style="list-style-type: none"> - Aflibercepte: <ul style="list-style-type: none"> - 20 (9) (p=1,0 vs. bevacizumabe; p=0,015 vs. ranibizumabe). - Bevacizumabe: <ul style="list-style-type: none"> - 19 (9) (p=0,014 vs. ranibizumabe). - Ranibizumabe: <ul style="list-style-type: none"> - 37 (17). - Eventos cardiovasculares, incluindo hipertensão (n (%)) <ul style="list-style-type: none"> - Aflibercepte: <ul style="list-style-type: none"> - 42 (19) (p=0,53 vs. bevacizumabe; p=0,087 vs. ranibizumabe). - Bevacizumabe: <ul style="list-style-type: none"> - 35 (16) (p=0,038 vs. ranibizumabe). - Ranibizumabe: <ul style="list-style-type: none"> - 56 (26). - Por classificação MedDRA, eventos adversos graves, hospitalização ou óbito: <ul style="list-style-type: none"> - Sem diferença significativa <p>Limitações</p> <p>- As diferenças para eventos cardiovasculares foram obtidas por análise post hoc. Os autores afirmam que as características na linha de base são semelhantes, mas não apresentam as estatísticas. Parte dos autores recebeu auxílio financeiro das companhias farmacêuticas Genentech e Regeneron, detentoras das patentes dos medicamentos avaliados.</p>
--	--	--	--	---

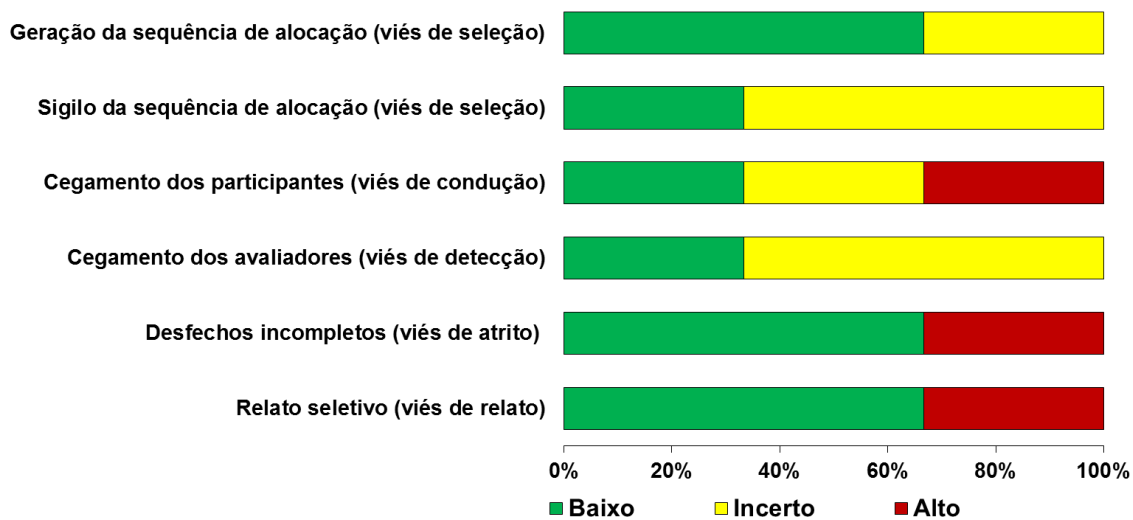


Figura 2. Risco de viés global quantificado por tipo

Tabela 2 - Impacto Orçamentário da incorporação dos medicamentos em reais (R\$), por três anos.

Cenário	Ano 1 10%	Ano 2 30%	Ano 3 60%	Total (3 anos)
Bevacizumabe (40 doses)	R\$ 14.300.219,85	R\$ 42.900.659,55	R\$ 85.801.319,10	R\$ 143.002.195,50
Bevacizumabe (20 doses)	R\$ 28.600.439,70	R\$ 85.801.319,10	R\$ 171.602.638,20	R\$ 286.004.397,00
Ranibizumabe (dose única)	R\$ 1.340.592.069,25	R\$ 4.021.776.207,75	R\$ 8.043.552.415,50	R\$ 13.405.920.692,50