

INHIBIDORES DE LA ANGIOGENESIS PARA EL TRATAMIENTO DE LA DEGENERACIÓN MACULAR RELACIONADA A LA EDAD

Resumen

La degeneración macular relacionada a la edad (DMRI) es una enfermedad ocular caracterizada por el daño a la mácula. Cuando hay lesión en la mácula, la región central de las imágenes es bloqueada, ocurriendo pérdida progresiva de la visión central. Los individuos que padecen DMRI pueden mantener alguna visión periférica, pero la habilidad para la ejecución de tareas más refinadas queda afectada.

Entre las opciones terapéuticas existentes para el tratamiento de la DMRI, fueron evaluados en este boletín los inhibidores de la angiogénesis, que constituyen una clase de medicamentos utilizados en el tratamiento de la forma húmeda de la DMRI, por medio de la inhibición del factor de crecimiento endotelial vascular. Los medicamentos de esta clase utilizados en el Brasil son el *pegaptanibe*, el *ranibizumabe* y el *bevacizumabe*, todos aplicados por medio de inyección intravítrea.

Los dos primeros poseen indicación terapéutica aprobada por la ANVISA para el tratamiento de la enfermedad. El *bevacizumabe*, por su lado, posee indicación aprobada para el tratamiento de cáncer metastásico de colon o recto; entretanto, viene siendo utilizado de forma *off-label* en el tratamiento de la DMRI en varios países, incluyendo el Brasil.

La eficacia de un medicamento en relación a otro aún es desconocida, debido a la falta de estudios. Entretanto, la evidencia disponible hasta el momento apunta hacia una posible superioridad del *ranibizumabe* en relación al *pegaptanibe*. El *bevacizumabe* parece ser tan eficaz como el *ranibizumabe*, aparte de presentar un menor costo, con todo, las evidencias de eficacia y seguridad aún son muy limitadas.

El principal desenlace clínico, evaluado en la mayor parte de los estudios, fue la proporción de pacientes que perdió menos de 15 letras en la AV después de 12 meses de tratamiento. Entretanto, la ganancia terapéutica de mayor relevancia desde el punto de vista clínico sería aquella relacionada con la recuperación de la agudeza visual, debido a su potencial impacto en la mejora de calidad de vida del paciente.

Las informaciones económicas presentadas en este boletín apuntan hacia una importante reducción en el costo del tratamiento de la DMRI, con el uso del *bevacizumabe*. Las estimaciones presentadas consideraron desde el fraccionamiento hasta la utilización de un frasco-ampolla por inyección. Considerando la última situación, el costo del tratamiento con *bevacizumabe* sería seis veces menor en comparación con la opción más onerosa, o sea, el *pegaptanibe*, y tres veces menor en relación al *ranibizumabe*.

Los inhibidores de angiogénesis representan un avance en el tratamiento de la DMRI. Entretanto, las incertidumbres en relación a la comparación de la eficacia entre los medicamentos existentes hacen necesaria la realización de ensayos clínicos comparativos, que tengan como desenlace, de preferencia, ganancia en la agudeza visual. El uso del *bevacizumabe* trae a la luz la discusión de las implicaciones éticas y legales del uso *off-label* de medicamentos, además del posible impacto sobre los sistemas de salud, debido a la reducción del costo del tratamiento en comparación a los demás medicamentos.

Situación Clínica

La degeneración macular relacionada a la edad (DMRI) es una enfermedad ocular caracterizada por el daño o necrosis de la mácula. La mácula es un área pequeña, de casi 6 mm de diámetro, localizada en la retina central. En el centro de la mácula se encuentra la *fóvea*, con 0,35 mm de diámetro, que contiene las células foto receptoras responsables de la visión a colores y distinción de detalles¹.

Si la mácula está lesionada, la región central de las imágenes es bloqueada, como si un área manchada estuviese en el centro de la imagen². De esta forma, la lesión de la mácula lleva a la pérdida progresiva de la visión central. Los individuos que padecen DMRI pueden mantener alguna visión periférica, pero la habilidad para la lectura y para la ejecución de actividades más refinadas se encuentra perjudicada¹.

El principal factor de riesgo identificado para el desarrollo de la enfermedad es el envejecimiento, de modo que su aumento prevalece considerablemente con la edad.

Se cree que la insuficiencia circulatoria, con reducción del flujo de sangre dentro del área macular, también contribuye para el desarrollo de la enfermedad. Otros factores de riesgo que están siendo investigados incluyen: predisposición genética, tabaquismo, hipertensión arterial, exposición a los rayos ultravioletas y dieta no balanceada asociada a la obesidad^{3,4,5}.

La DMRI es la principal causa de ceguera legal en individuos con más de 50 años, en países industrializados^{4,5}. La prevalencia de la ceguera es del 8,7% entre los individuos que sufren de la enfermedad⁴. Por no existir un tratamiento de fácil aplicación ni medidas preventivas, la DMRI no fue considerada una enfermedad ocular prioritaria por la Organización Mundial de la Salud (OMS)⁴. Sin embargo, con la evolución del conocimiento sobre la enfermedad y el aumento de la expectativa de vida, probablemente será considerada prioritaria en breve. El proceso de transición epidemiológica, con la previsión de duplicación en la proporción de individuos con más de 65 años en el año de 2030, aumentará considerablemente el desafío relacionado al manejo de la DMRI⁶.

La fase inicial de la DMRI se caracteriza por alteraciones del epitelio pigmentado de la retina (EPR) y por la presencia de drusas, sin el compromiso significativo de la función visual, en la mayor parte de los casos⁷.

La DMRI se presenta bajo dos formas clínicas distintas: una forma “no exudativa”, también conocida como forma seca o no-neovascular, y una forma exudativa, también denominada húmeda o neovascular^{5,8}. La DMRI puede ir en aumento hacia la forma húmeda o seca, y las dos pueden coexistir en el mismo paciente.

La forma seca ocurre en el 79% de los casos y presenta evolución lenta. No hay aún ningún tratamiento comprobado científicamente para curar la forma seca⁹.

La forma húmeda se caracteriza por el desarrollo de vasos sanguíneos inmaduros (neo vasos), que crecen entre las células del EPR y las células fotorreceptoras en la retina central, culminando con la formación de la membrana neovascular *coroidal* (MNVC). Este proceso es conocido como neo vascularización *coroidal* (NVC). La proteína conocida como factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF – del inglés *vascular endothelial growth factor*) está involucrada en el desarrollo y progresión de la NVC por inducir la formación de nuevos vasos sanguíneos (angiogénesis), aumentar la permeabilidad vascular y la respuesta inflamatoria. Aunque ocurra en apenas 10% de los portadores de DMRI, 80% de los individuos con pérdida visual grave tienen esa forma de enfermedad^{7,8}. La DMRI húmeda puede ser clasificada como⁷:

1. Clásica: La membrana neo-vascular se presenta bien delimitada por medio de hiperfluorescencia precoz, con pérdida intensa y uniforme tardía, que generalmente oscurece los márgenes de la lesión, lo que permite su identificación. La DMRI húmeda clásica aún puede ser clasificada como predominantemente clásica, cuando el área identificable de la lesión corresponde al 50% o más de la lesión total, o como muy poco clásica, cuando el área identificable de la lesión corresponde hasta el 49% de la lesión;
2. Oculta: no es posible identificar los vasos sanguíneos responsables de la formación de la lesión debido al desplazamiento del epitelio pigmentar fibrovascular y/o infiltración tardía de origen indeterminado.

La ANVC también puede ser clasificada de acuerdo a su localización en relación a la fovea, como subfoveal, justafoveal o extrafoveal^{1,10}.

Frecuentemente, la DMRI afecta un ojo independientemente del otro. En estos casos, difícilmente el paciente se da cuenta de cualquier problema en la visión, en los primeros momentos de la enfermedad. Muchos pacientes no toman conciencia de su existencia hasta la percepción de la visión central “borrada” o, más comúnmente, ondulada o distorsionada². Sin embargo, después de la ocurrencia de la forma neovascular en uno de los ojos, el riesgo de desarrollar la enfermedad en el otro ojo es de aproximadamente 40%⁸.

Tecnologías

Los inhibidores de la angiogénesis constituyen una clase de medicamentos utilizados en el tratamiento de la forma neovascular húmeda de la DMRI, por medio de la inhibición del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), que es uno de los factores proangiogénicos más importantes ya identificados. El VEGF aumenta la permeabilidad vascular y promueve la neo vascularización sub retiniana, que son las principales causas de la pérdida visual¹¹.

Los medicamentos pertenecientes a esta clase, utilizados en el Brasil para el tratamiento de la DMRI, son el *pegaptanibe*, el *ranibizumabe* y el *bevacizumabe*, todos aplicados por medio de inyección intravítrea (IV).

1. Pegaptanibe

El *pegaptanibe* fue el primer inhibidor de angiogénesis aprobado por la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (ANVISA) para el tratamiento de la DMRI. Registrado en presentación con 0,3 mg. En jeringa llena, el medicamento está indicado para el tratamiento de la forma neo vascular húmeda. La molécula no posee depósito de patente en el País.

El medicamento debe ser aplicado una vez a cada 6 semanas (9 aplicaciones por año), por medio de inyección intravítrea en el ojo afectado.

2. Ranibizumabe

El *ranibizumabe* fue desarrollado por la empresa americana *Genentech Inc.* A partir de la fragmentación del *bevacizumabe*. Con peso molecular reducido en relación al *bevacizumabe*, el *ranibizumabe* alcanza concentraciones significativas en el espacio sub retiniano y coroidal (Figura 1). Posee el mismo número de patente de molécula que el *bevacizumabe* depositado en el Instituto Nacional de Propiedad Intelectual (INPI) (PI98093879 de 03/04/1088) (INPI, 2008), y fue registrado en la Anvisa en septiembre de 2007, en presentación de 10mg/ml. Un análisis más detallado de las estructuras moleculares del *ranibizumabe* y del *bevacizumabe* permite evidenciar las semejanzas entre estos dos anticuerpos.

El *ranibizumabe* se encuentra también indicado para el tratamiento de la DMRI en la forma húmeda o exudativa, siendo que la dosis recomendada en bula es de 0,5 mg (0,05 ml). El tratamiento se inicia con una inyección por mes, durante tres meses consecutivos, seguido por una fase de mantención en la que los pacientes deben ser seguidos mensualmente en relación a su agudeza visual. Si el paciente presenta una pérdida de más de 5 letras en la agudeza visual (EDTRS o una línea equivalente Snellen), el *ranibizumabe* debe ser aplicado de nuevo. El intervalo entre las dos dosis no debe ser inferior a un mes.

3. Bevacizumabe

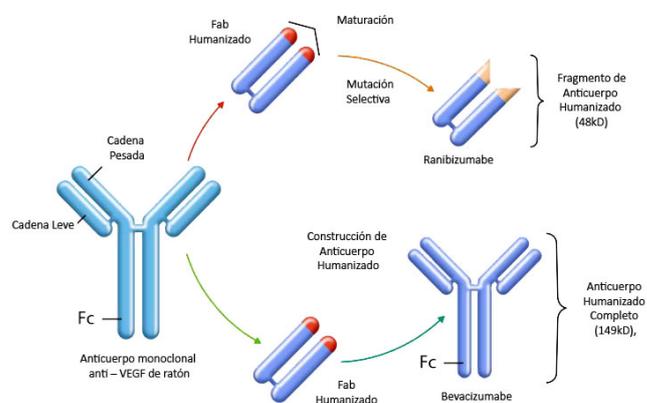
El *bevacizumabe* es un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante IgG1 (Figura 1). Está registrado en la Anvisa desde mayo del 2005, y posee indicación terapéutica aprobada solo para el tratamiento, en primera línea, de pacientes con cáncer en metástasis de colon o recto; sin embargo, viene siendo utilizado en la práctica clínica para tratamiento de la DMRI. Como no posee indicación aprobada en la Anvisa para este fin, esta práctica es denominada de uso *off-label* del medicamento.

Philip Rosenfeld, investigador de la University of Miami School of Medicine, fue el pionero en el uso del *bevacizumabe* en el tratamiento de la DMRI. Después de la aprobación por la *Food and Drug Administration* (FDA) para el tratamiento del cáncer de colon y recto, en febrero de 2004, Rosenfeld y sus colaboradores aplicaron *bevacizumabe* intravenoso en 18 pacientes con DMRI húmeda y los resultados obtenidos fueron similares a los observados con *ranibizumabe* intravítrea. Entretanto, así como en el tratamiento del cáncer de colon y recto, el uso sistémico de *bevacizumabe* puede causar reacciones adversas como infarto y accidente cerebrovascular y, además de eso, el costo del

tratamiento aún sería alto, aproximadamente U\$ 2,200.00, en aquel período¹².

De esta forma, los investigadores empezaron a evaluar la posibilidad de aplicar una cantidad menor de *bevacizumabe* directamente en el ojo, por medio de inyección intravítrea, como era hecho con el *ranibizumabe*. La cantidad de *bevacizumabe* para inyección intravítrea (1,25mg /0,05ml) fue obtenida por medio del fraccionamiento de la presentación comercialmente disponible de bevacizumabe, 100mg/ml. En julio de 2005, el equipo de Rosenfeld publicó dos series de caso en los cuales el *bevacizumabe* mostró beneficio y, en el periodo de seis meses, el uso intraocular del medicamento ya era una realidad en varios países del mundo¹².

Figura 1 - Relación entre ranibizumabe y bevacizumabe (Adaptado de Steinbrook, 2006)



Opciones Terapéuticas

Hasta el presente, no hay conductas terapéuticas preventivas o curativas para la mayor parte de los pacientes. El tratamiento es paliativo y busca apenas retardar la progresión de la enfermedad.

Los principales esquemas terapéuticos disponibles tienen como blanco la forma neovascular de la enfermedad, e incluyen fotocoagulación con láser, terapia foto-dinámica con verteporfina, corticosteroides por medio de inyección intravítrea y la aplicación combinada de estas terapias.

La rehabilitación para los individuos con deficiencia visual consiste en el uso de iluminación brillante (*bright lighting*) en los ambientes residenciales y de trabajo, así como la utilización de ortesis especiales.

Entre los tratamientos utilizados en el manejo de la DMRI, apenas dos se encuentran cubiertos por el Sistema Único de Salud (SUS): inyección intravítrea y fotocoagulación con láser. La terapia con inyección intravítrea no es contemplada en la Resolución Normativa 167/08¹³, que fija las normas de Atención a la Salud Suplementaria y actualiza el Rol de procedimientos y Eventos en Salud.

Este procedimiento tampoco se encuentra en la 5ª edición de la Clasificación Brasileña Jerárquica de Procedimientos Médicos (CBHPM)¹⁴.

1. Fotocoagulación con láser

Este tratamiento consiste en la ablación térmica de los neovasos por fotocoagulación con láser de argón o kriptónio. Los neovasos son identificados previamente por medio de angiografía. El objetivo de este tratamiento, que tiene carácter destructivo, es interrumpir la progresión de la enfermedad⁷.

La fotocoagulación con láser puede lesionar la parte externa de la retina, incluyendo los foto receptores que están juxtapuestos al epitelio pigmentado de la retina y a la membrana neovascular coroidal, llevando a la formación de una cicatriz fibrogial y escotoma (punto ciego) en el sitio tratado⁷. De esta forma, las lesiones pasibles de tratamiento deben ser bien delimitadas y encontrarse localizadas extra-fóvea o justa-fóvea para evitar la formación de un escotoma central. Solamente una pequeña parte de los pacientes posee los criterios para recibir el tratamiento y, aún así, presenta tasas de recurrencia de 50%. De una revisión sistemática¹⁰ se concluyó que la fotocoagulación con láser retardó la progresión de la neo vascularización en lesiones de localización no subfoveal al compararse a la observación.

2. Terapia foto-dinámica con verteporfina (TFD-V)

La terapia foto-dinámica (TFD) consiste en la aplicación intravenosa de un medicamento fotosensibilizante, asociada a la activación del fármaco por medio de luz de baja intensidad⁶. De esta forma, el tratamiento es aplicado en dos etapas. En la primera, ocurre la aplicación intravenosa de la verteporfina. Posteriormente, el paciente es expuesto a la irradiación de la luz. La luz es utilizada para inducir oxidación foto-química del endotelio vascular, y no ocasiona lesión térmica⁶. La sustancia fotosensibilizante queda retenida en el tejido neo vascular, permitiendo el tratamiento selectivo, sin destruir la retina neurosensorial subyacente a la lesión. De esta forma, la función retiniana es mantenida y no ocurre el escotoma, lo que representa un avance en relación a la foto-coagulación con láser⁷.

La TDF es utilizada como terapia patrón en el tratamiento de la forma neo-vascular con lesiones predominantemente clásicas y en fase inicial. De modo general, el tamaño de la lesión fue identificado como el factor pronóstico más importante, siendo que, cuanto mayor sea la lesión, peor el pronóstico. Las lesiones también son identificadas previamente por medio de angiografía, y el tratamiento puede ser realizado en ambulatorio¹⁵. Sin embargo, apenas un tercio de los pacientes con DMRI neo vascular presentan NVC clásica. Más del 90% de estos pacientes van a requerir un re-tratamiento, después de tres meses y la mayoría necesita de múltiples tratamientos durante el primer año¹⁶.

3. Inyección intravítrea de corticosteroides

Los corticosteroides inhiben la expresión de VEGF y de mediadores inflamatorios. El acetato de triancinolona es un corticosteroide de larga duración, y ha sido utilizado por medio de inyección intravítrea en el tratamiento de la DMRI^{6,17}.

Estudios retrospectivos y no controlados han mostrado resultados promisorios; sin embargo, el único ensayo clínico doble-ciego, controlado por placebo, no mostró beneficio en la agudeza visual después de una única inyección de triancinolona, en la dosis de 4 mg, en 12 meses de seguimiento. A parte de los riesgos inherentes a la aplicación intravítrea, los corticosteroides pueden causar aumento de la presión intraocular y catarata, que pueden ocurrir varios meses después del tratamiento^{6,15}.

El acetato de triancinolona no posee indicación aprobada por la Anvisa para el tratamiento de la DMRI. De este modo, así como el bevacizumabe, su uso es *off-label*.

4. Terapias combinadas

La asociación entre la TDF-V e inyección intravítrea de corticosteroide ha sido usada rutinariamente en muchos países. Como los corticosteroides inhiben la expresión de VEGF y de mediadores inflamatorios, esta asociación podría mejorar la agudeza visual y reducir la tasa de recurrencia de la enfermedad⁶.

Los principales eventos adversos están relacionados a la propia aplicación intravítrea del corticosteroide. Así, los individuos sometidos a este régimen terapéutico deben pasar por una evaluación cuidadosa antes de la operación y tener un buen acompañamiento post operatorio.

La combinación de la terapia fotodinámica con la inyección intravítrea de inhibidores de angiogénesis también está siendo estudiada, y se mostró segura y eficaz en el tratamiento de lesiones predominantemente clásicas. El pronóstico, en términos de manutención y mejora de la agudeza visual, parece similar al observado con la monoterapia utilizando los inhibidores de la angiogénesis⁶. También viene siendo utilizado un esquema compuesto por inyección intravítrea de corticosteroides. Sin embargo, hay poca evidencia disponible con respecto a las terapias combinadas; de este modo, ensayos clínicos aleatorios y controlados necesitan ser realizados para realizar recomendaciones formales sobre la utilización de estas terapias¹⁸.

Otro abordaje disponible para el tratamiento de la DMRI es la reposición de substancias antioxidantes, por medio de suplementos vitamínicos o dieta. Se cree que el stress oxidativo de la retina puede estar involucrado en la patogénesis de la DMRI. El estudio AREDS¹⁹ (*Age-Related Eye Disease Study*), aleatorio, doble-ciego y multicéntrico concluyó que la combinación de 500mg de vitamina C,

400UI de vitamina E, 15mg de beta caroteno, 80mg de óxido de zinc y 2mg de óxido cúprico redujo en un 25% el riesgo de progresión de la enfermedad y pérdida de la agudeza visual, en individuos con DMRI en fases intermedias o avanzadas^{10,19}.

Existen otras estrategias terapéuticas, tales como la radioterapia, el tratamiento quirúrgico, la termoterapia transpupilar, el tratamiento del vaso nutridor, usando angiografía con indocianina Phi-Motion y la alfainterferona^{7,15}.

Evidencias

La búsqueda por evidencias de eficacia y seguridad de la tecnología resultó en cuatro revisiones^{6,8,10,20} en la base electrónica MEDLINE, a la cual se llega por intermedio de PubMed, y en dos trabajos de agencias de evaluación de tecnologías en salud^{21,22}. El análisis de las revisiones evidenció un pequeño número de ensayos clínicos aleatorios para el *pegaptanibe* (VISION²³), el *ranibizumabe*^{27,28} (MARINA²⁴, ANCHOR²⁵ y FOCUS²⁶) y el *bevacizumabe*^{27,28}. También fueron utilizados para evaluar la seguridad del bevacizumabe un estudio prospectivo²⁹ y una pesquisa en centros de tratamiento de la DMRI³⁰.

Eficacia

Los ensayos clínicos incluidos utilizaron diferentes variables para medir la eficacia de los medicamentos; entretanto, en este boletín, se consideró como la variable más importante, desde el punto de vista clínico con impacto en la calidad de vida, la mejora en la agudeza visual (AV), definida por ganancia de 15 o más letras²⁰.

Pegaptanibe

Las evidencias sobre el uso del *pegaptanibe* en el tratamiento de la DMRI neovascular se originan en las publicaciones del estudio VISION²³, que relatan los resultados agregados de dos ensayos clínicos aleatorios multicéntrico, conducidos concomitantemente (EOP 1003 y EOP 1004), uno en los EUA y Canadá y el otro en países de los cuatro continentes. Los ensayos comparan las dosis de *pegaptanibe* de 0,3mg (n=294), 1,0mg (n=300) y 3,0mg (n=2960) con inyecciones placebo (n=296). Los pacientes pudieron recibir la TFD-V, cuando se consideraba apropiada. Pacientes con todos los tipos angiográficos de lesión fueron incluidos en este estudio, y la distribución de estos por tipo de lesión fue adecuadamente balanceada entre los grupos. Se observó que de los grupos que recibieron 0,3mg, 1,0mg y 3,0mg de *pegaptanibe*, 6, 7 y 4% de los individuos, respectivamente obtuvieron ganancia de agudeza visual

mayor o igual a 15 letras versus 2% para el grupo placebo. El cálculo del riesgo relativo mostró que cada individuo del grupo placebo, beneficiado con ganancia de 15 letras, corresponde a aproximadamente 3 individuos de los grupos de 0,3mg e 1,0mg, y a 2 individuos del grupo de 3,0mg. El (NNT) calculado es de 24 individuos para la dosis de 0,3mg, esto equivale a tratar 24 individuos para obtener el beneficio para uno de ellos. Para la dosis de 1,0mg, el NNT fue de 22 individuos y para la dosis de 3,0mg fue de 42. Las demás variables son presentados en la Tabla 1 del Anexo.

Ranibizumab

Las evidencias relativas a la eficacia del *ranibizumabe* fueron extraídas de tres ensayos clínicos aleatorizados, controlados y publicados, denominados MARINA²⁴, ANCHOR²⁵, y FOCUS²⁶. No fue posible combinar los resultados de los ensayos clínicos en un mismo objetivo de análisis, debido a la heterogeneidad de los pacientes, de las intervenciones y de los comparadores utilizados como control²⁰. Por lo tanto, los resultados de los estudios serán presentados separadamente.

El ensayo MARINA²⁴, comparó inyecciones intravítreas mensuales de *ranibizumabe*, en las dosis de 0,3 mg (n=238) y 0,5 mg (n=240) con inyecciones placebo (n=238). Incluyó pacientes con lesiones ocultas y muy poco clásicas. La proporción de pacientes que ganaron 15 o más letras en la AV, después de 24 meses de tratamiento, fue de 26,1% para el grupo tratado con 0,3mg y 33,3% para el grupo tratado con 0,5mg, comparado con 3,8% del grupo que recibió inyecciones placebo. El cálculo del riesgo relativo demostró que cada individuo del grupo placebo, beneficiado con una ganancia de 15 o más letras equivale a aproximadamente 7 individuos del grupo de 0,3mg y a 9 del grupo de 0,5mg. El NNT calculado fue de 4 para la dosis de 0,3mg y de 3 para 0,5mg.

El ensayo ANCHOR²⁵ comparó inyecciones intravítreas de *ranibizumabe* en las dosis de 0,3mg (n=140) y 0,5mg (n=140), asociadas a la TFD – V placebo en el grupo de tratamiento, e inyecciones intravítreas de placebo con TFD – V activa en el grupo control (n=143). La proporción de pacientes con mejora en la AV de 15 o más letras fue significativamente mayor en los grupos de tratamiento (35,7% en el grupo de 0,3mg, 40,3% en el grupo de 0,5mg y 5,6% en el grupo control; p<0,001 para cada comparación). El cálculo del riesgo relativo demostró que cada individuo del grupo control, beneficiado con ganancia de 15 o más letras, equivale a aproximadamente 6 individuos del grupo de 0,3mg, y a 7 del grupo de 0,5mg. El NNT calculado fue de 3 individuos para los dos grupos.

El ensayo FOCUS²⁶ comparó inyecciones intravítreas de *ranibizumabe* en la dosis de 0,5mg (n=105) asociadas a la TFD – V activa en el grupo de tratamiento con la

TFD-V aislada en el grupo control (n=56). La proporción de pacientes con mejora en la AV de 15 o más letras fue significativamente mayor en el grupo de tratamiento, que obtuvo 23,8% al ser comparado con el grupo control que llegó a 5,4%; p=0,003. Así, cada individuo del grupo control, beneficiado con ganancia de 15 o más letras equivale a aproximadamente 4 individuos del grupo tratado. El NNT calculado fue de 5 individuos. La Tabla 2 del anexo presenta los resultados para otras variables evaluadas en los estudios.

Bevacizumabe

El estudio de Bashshur et al²⁷ tuvo como objetivo comparar la inyección intravítrea de bevacizumabe de 2,5mg (n=32) con la TFD-V 9 (N=30) en el tratamiento de individuos con lesión predominantemente clásica y tiempo de seguimiento de seis meses. La proporción de pacientes con mejora en la AV de 15 o más letras fue del 50% en el grupo que recibió el bevacizumabe intravítreo, contra 16,7% en el grupo TFD-V. El cálculo del riesgo relativo mostró que el aumento en la AV de 15 o más letras en el grupo de tratamiento fue 3 veces mayor que en el grupo control. El NNT calculado fue de 3 individuos.

En el estudio de Lazic et al²⁸, fueron comparados tres grupos: 55 individuos en el grupo BEV, en los cuales fue aplicada inyección IV de 1,25mg de bevacizumabe en dosis única; 55 individuos en el grupo TFD, aleatorizados, para recibir por única vez TFD-V aislada; y 55 en el grupo COMB, los cuales recibieron la combinación de las dos intervenciones con un intervalo máximo de una hora entre la realización de la TDF-V y la administración IV de 1,25mg de bevacizumabe. Los grupos BEV y TFD fueron utilizados como grupo control. Después de tres meses de seguimiento, fueron observadas alteraciones en la AV entre

los grupos (p<0,0001). Sin embargo, el mayor beneficio ocurrió en el grupo COMB, que presentó una variación de 0,223 logMAR al final del período, lo que equivale a cerca de 10 letras en la escala ETDRS. La Tabla 3 del Anexo presenta los valores para los demás grupos.

Seguridad

Pegaptanibe

En el estudio VISION²³, al final del primer año, constató que la mayoría de los eventos adversos oculares fue transitoria, de intensidad leve a moderada, y relacionada a la inyección. Los eventos adversos oculares fueron similares entre los grupos, con excepción de la ocurrencia de: moscas volantes (33% versus 8% en el grupo placebo, p<0,001), opacidades vítreas (18% versus 10%, p<0,001) e inflamación en la cámara anterior (14% versus 6%, p=0,001). En cuanto a los eventos adversos relacionados a la inyección intravítrea, se observó que 12 pacientes (1,3%) desarrollaron endoftalmite; 5 (0,6%) sufrieron lesión traumática en el cristalino y 6 (0,7%) tuvieron desprendimiento de retina.

Ranibizumabe

En cuanto a los eventos adversos relacionados al ranibizumabe, estos pueden ser oculares y no oculares. Entre los eventos oculares, la inflamación fue la más frecuente en los tres estudios y presentó diferencia significativa en el estudio FOCUS²⁶. En este estudio también hubo diferencia significativa en cuanto al aumento de la presión intraocular, pero no en cuanto a la ocurrencia de endoftalmite y catarata (Tabla 1). Otros eventos oculares graves fueron descritos en los estudios; entretanto la frecuencia de ocurrencia fue baja.

Tabla 1 - Porcentaje de eventos adversos oculares observados en los estudios FOCUS, ANCHOR y MARINA

Eventos adversos oculares (%)	FOCUS		ANCHOR			MARINA		
	TFD-V aislada (n=56)	IV 0,5mg + TFD-V (n=105)	TFD-V + IV placebo (n=137)	IV + TFD-V (n=277)		IV placebo (n=236)	IV (n=477)	
				0,3 mg	0,5 mg		0,3 mg	0,5 mg
Inflamación general	5	38,0 (p<0,001)	2,8	10,2	15	-	--	--
Inflamación grave	0	11,4 (p=0,009)	3,5	12,4	17,1	12,7	16,8	20,9
Endoftalmite	0	1,9 (p=0,54)	0	0	1,4	0	0,8	1,3
Presión Intraocular Pos- inyección >30mm Hg	1,8	16,0 (p=0,007)	4,2	8,8	8,6	3,4	13,0	17,6
Catarata	10,7	12,4 (p>0,99)	7	10,9	12,9	15,7	15,5	15,5

Fuente: Adaptado de MARINA²⁴, ANCHOR²⁵ y FOCUS²⁶

Por otro lado, en los tres estudios, no hubo diferencia estadística entre los grupos para los eventos adversos no oculares, tales como: óbito, hipertensión, hemorragia y eventos asociados al uso sistémico de las drogas anti-VEGF.

La tasa de inmunorreactividad al ranibizumabe, después de un año de tratamiento, no mostró aumento, excepto para el grupo que usó inyección intravítrea de 0,4mg en el estudio ANCHOR²⁵ (3,9%). Después de dos años, el estudio MARINA²⁴ relató un aumento de esta tasa para los grupos que recibieron inyecciones IV de 0,3mg y 0,5mg. Sin embargo, la significancia clínica de este hallazgo aún es incierta. En el estudio ANCHOR²⁵, los autores observaron que el grupo tratado con ranibizumabe IV que tenía inmunorreactividad positiva, en el inicio del estudio, presentó mayor frecuencia de inflamación, en comparación al grupo tratado con TFD-V activa e inmunorreactividad positiva. Los autores aún relatan que la presencia o ausencia de inmunorreactividad no parecía estar relacionada a los desenlaces de AV y eventos adversos no oculares.

Bevacizumabe

Se consideraron tres estudios para evaluar la seguridad del bevacizumabe, siendo 1 ensayo clínico aleatorizado (32 pacientes en el grupo tratamiento y 30 en el control) con tiempo de seguimiento de seis meses²⁷, un estudio prospectivo (n=51) con un año de seguimiento²⁹, y una pesquisa en 70 centros de tratamiento, representando 12 países en 4 continentes (n=5.228 pacientes)³⁰. No fueron relatados eventos adversos oculares y no oculares del bevacizumabe en el período de 6 meses²⁷ y 1 año²⁹. En la pesquisa de los centros, fueron relatados 15 casos de aumento de la presión sanguínea, 11 de abrasión de la córnea, 10 de inflamación ocular y 10 de leve malestar.

Informaciones Económicas

Como ya se ha mencionado, el bevacizumabe viene siendo ampliamente utilizado de forma *off-label*, tanto en el Brasil como en el exterior, para el tratamiento de la DMRI. Así, teniendo en cuenta este hecho, será presentada a continuación una estimación del costo de tratamiento con ranibizumabe, bevacizumabe y con el pegaptanibe.

Se sabe que la aplicación de la inyección IV en el tratamiento de la DMRI debe ser siempre realizada por un médico oftalmólogo con experiencia, en un ambiente adecuado (de preferencia en un centro quirúrgico) bajo condiciones asépticas. Además de eso, el procedimiento incluye también la aplicación previa de anestesia y antimicrobiano tópico en el ojo afectado. Entretanto, en la presente estimación, fueron considerados apenas los costos (en precios de fábrica) de los respectivos medicamentos, no habiendo sido incluidos los costos relacionados al procedimiento médico.

Así, los costos aquí presentes corresponderían a aquellos asumidos por los servicios de salud, cuando se adquieren los medicamentos para uso en los pacientes.

Para el cálculo del costo de tratamiento con el pegaptanibe, fue utilizada la presentación de 0,3MG SOL INT-OCCT ENV PLAS X SR VC (LLENA C/AG) + ENV PLAS X TRAVA PLAS + EMB PLAS que posee precio de fábrica de R\$2.260,42 (dos mil, doscientos sesenta reales y cuarenta y dos centavos), con una incidencia de ICMS de 18% y libre de PIS / COFINS de 12%. La posología recomendada de este medicamento, recomendada, es de 0,3mg, una vez cada 6 semanas (9 aplicaciones por año), por medio de inyección intravítrea en el ojo afectado (Cuadro 1).

El medicamento ranibizumabe (10MG SOL INJCT 1 FA X 0,3ML + SER + AGUJA + FILTRO PARA INYECCIÓN) encontró su precio de fábrica definido por la Cámara de Regulación del Mercado de Medicamentos – CMED en R\$3.447,32 (tres mil, cuatrocientos cuarenta y siete reales y treinta y dos centavos), con ICMS de 18% y libre de PIS / COFINS de 12%. El precio de fábrica del ranibizumabe fue definido como precio provisorio por la CMED, y será revisto cada 6 meses, de acuerdo con una de las siguientes condiciones: (1) realización de estudios comparativos directos entre los medicamentos bevacizumabe y ranibizumabe, que comprueben la semejanza de eficacia y seguridad entre esos dos medicamentos; (2) aprobación por la Anvisa de la indicación del bevacizumabe para el tratamiento de la DMRI; (3) inclusión del bevacizumabe en el protocolo clínico del Ministerio de Salud para el tratamiento de la DMRI.

La dosis indicada de ranibizumabe para el tratamiento de la DMRI es de una inyección (0,50MG), una vez al mes, en los primeros 3 meses, seguidos por una fase de manutención en la que los pacientes deben ser seguidos mensualmente en cuanto a su AV. En caso de que el paciente presente una pérdida de más de 5 letras en la AV (EDTRS o una línea equivalente Snellen), el ranibizumabe debe ser aplicado de nuevo. El intervalo entre las dos dosis no debe ser menor a un mes. Para el cálculo del costo del tratamiento del ranibizumabe, fue considerado el esquema de 3 aplicaciones (Cuadro 1).

En cuanto al esquema de tratamiento del bevacizumabe, según especialistas, son aplicadas en promedio, 3 inyecciones (una por mes) en el ojo afectado y, después de 30 días, el paciente es reevaluado. Se optó por considerar la dosis de 125mg por aplicación, teniendo en cuenta que fue la dosis más utilizada en los estudios. La presentación de 25MG/ML SOL INJ P/INF IV CT FA VC INC X 4 ML, con precio de fábrica R\$1.127,75 (un mil, ciento veintisiete reales y setenta y cinco centavos), con ICMS de 18% y libre de PIS / COFINS de 12%, disponible comercialmente, posee 80 veces más de la cantidad de principio activo, en miligramos,

que la necesaria para una aplicación de bevacizumabe para el tratamiento de la DMRI. De esta forma, la entimación presentada en el Cuadro 1 consideró la utilización de 3 alícuotas de 1,25 mg de bevacizumabe, obtenidas de 1 frasco-ampolla del medicamento, que equivale al valor de R\$1.127,75.

La entimación de costo del tratamiento para el bevacizumabe, presentada en el cuadro 1, asume la utilización

de un frasco-ampolla para el tratamiento completo de un paciente. Entretanto, en caso de que se considere la utilización de un frasco-ampolla para cada inyección intravítrea, o sea, 1,25mg de medicamento y el descarte del resto, el costo del tratamiento con bevacizumabe sería de R\$3.383,25 (tres mil, trescientos ochenta y tres reales y veinte y cinco centavos).

Cuadro 1 - Costo del tratamiento de la DMRI con pegaptanibe, ranibizumabe y bevacizumabe

Medicamento	Posología	Tiempo de tratamiento	Costo del Tratamiento
<i>Pegaptanibe</i>	0,3 mg – 1 inyección a cada 6 semanas (total de 9 inyecciones)	1 año	R\$ 20.343,78 (Veinte mil trescientos cuarenta y tres reales y setenta y ocho centavos)
<i>Ranibizumabe</i>	0,5 mg – 1 inyección a cada 4 semanas (total de 3 inyecciones)	3 meses	R\$ 10.341,96 (Diez mil trescientos cuarenta y un reales y setenta y cinco centavos)
<i>Bevacizumabe</i>	1,25 mg – 1 inyección a cada 4 semanas (total de 3 inyecciones)	3 meses	R\$ 1.127,75 (Un mil ciento veintisiete reales y setenta y cinco centavos)

Se destaca que las consultas realizadas a los especialistas brasileros en el área de oftalmología mostraron que la preparación de dosis unitarias de bevacizumabe, a partir de las presentaciones del medicamento disponibles comercialmente, han ocurrido en la práctica clínica.

Así, en base a estas informaciones, considerando la preparación de dosis unitarias a partir de la presentación de 25mg/ml (para obtención de alícuotas con 1,25mg de bevacizumabe) cuyo precio de fábrica es de R\$1.127,75, el precio por miligramo de bevacizumabe sería de R\$11,27 (once reales y veinte y siete centavos). A partir de la presentación de 25mg/ml, es posible obtener, (sin considerar las pérdidas por manipulación) 80 dosis del medicamento, en jeringas para aplicación intravítrea. Así, el costo de tratamiento, que consiste en la aplicación de 3 inyecciones intravítreas, correspondería a R\$42,26 (cuarenta y dos reales y veinte y seis centavos). Se puede decir, todavía, que la preparación de dosis unitarias de medicamento inyectable requiere cuidados específicos, de entre los cuales se destacan aquellos necesarios para el mantenimiento de la esterilidad del producto.

Las estimaciones presentadas apuntan hacia una importante reducción en el costo del tratamiento de la DMRI con el uso *off-label* de bevacizumabe. Considerando la entimación más conservadora (1 frasco-ampolla de bevacizumabe para cada inyección intravítrea), el costo del tratamiento de la DMRI con bevacizumabe sería 6 (seis) veces menor que el costo del tratamiento con la opción más onerosa, o sea, con el pegaptanibe, y cerca de 3 (tres) veces menor que el costo del tratamiento con el ranibizumabe.

Es importante resaltar que el costo del tratamiento para el paciente, en el servicio de salud privado, así como para el Sistema Único de Salud, no se restringe apenas al costo de los medicamentos, pero incluye otros costos relacionados al procedimiento. En los EUA, el costo mensual del tratamiento con bevacizumabe es de US\$4.400,00, y un frasco-ampolla de 4ml del medicamento es vendido en el atacado (distribuidor) por US\$550,00. Las farmacias preparan pequeñas alícuotas de bevacizumabe (a partir de la presentación en frasco-ampolla) en jeringas para aplicación intravítrea. Los médicos pagan por esas jeringas entre US\$17,00 y US\$50,00, dependiendo de la dosis y de la eficiencia del proceso. Entretanto, muchas veces el precio cobrado al paciente es muy superior a esos valores¹². En relación a esta práctica en Brasil, no fue posible realizar tales estimaciones, teniendo en cuenta la posibilidad de variación del valor por dosis unitaria cobrado por las farmacias, así como la falta de acceso a otras informaciones de costo relacionadas al procedimiento médico.

Una búsqueda en la literatura permitió identificar apenas un estudio de costo-efectividad comparando el ranibizumabe y el bevacizumabe en el tratamiento de la DMRI, denominado “Ranibizumab (Lucentis) versus bevacizumabe (Avantin): modelling cost effectiveness”³¹. El objetivo de este estudio era demostrar cuan superior el ranibizumabe debería ser, en relación al bevacizumabe, para respetar el valor de referencia del National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) para tecnologías costo-efectivas, que sería, 30.000libras/QALY. Para esto, los autores desarrollaron un modelo de Markov, basado en

dos estudios anteriores^{32,33} ajustados para permitir observar tanto lucros como pérdidas en la AV. El modelo tuvo seis estados de salud, cinco definidos por la AV y un estado de muerte. Las probabilidades de transición de pérdidas y lucros de visión se basaron en un ensayo clínico de ranibizumabe²⁵, y las utilidades para cada etapa de salud fueron basadas en un estudio que consideró AV y utilidades³⁴. El modelo de Markov fue simulado para 1000 pacientes, en ciclos de 3 meses. Los precios utilizados para ambos medicamentos fueron los practicados en los Estados Unidos, siendo de US\$1.950 para una inyección de ranibizumabe y de US\$50,00 para una inyección de bevacizumabe. En base a los resultados del estudio, los autores concluyeron que el ranibizumabe no es costo-efectivo, en comparación al bevacizumabe, a menos que aquel sea 2,5 veces más eficaz que el último. Entretanto, un estudio de evaluación económica de la *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH)²² apunta la imposibilidad del ranibizumabe ser 2,5 veces más eficaz que el bevacizumabe, debido a la semejanza entre estas dos moléculas.

Discusión y Consideraciones Finales

El objetivo primario evaluado en la mayoría de los ensayos clínicos presentados en este boletín fue la proporción de pacientes que perdieron menos de 15 letras en la AV después de 12 meses de tratamiento. Entretanto, de acuerdo a información obtenida en comunicación personal con especialistas, esta variable no es considerada el resultado más relevante desde el punto de vista clínico, ya que el interés mayor sería el de mantener o mejorar la AV de base del paciente. Por lo tanto, una ganancia de 15 o más letras en la AV puede ser considerada la variable más relevante desde el punto de vista clínico, debido a su potencial impacto en la mejora de la calidad de vida del paciente²⁰.

Aún no fue comprobada la superioridad de las terapias combinadas en relación a la monoterapia y no se conoce la eficacia de un medicamento en relación a otro, debido a la falta de estudios con este objetivo. Entretanto la evidencia disponible hasta el momento apunta hacia una posible superioridad del ranibizumabe en relación al pegaptanibe. El bevacizumabe puede ser tan eficaz como el ranibizumabe en el tratamiento de la DMRI, además de presentar un menor costo; todavía las evidencias de eficacia y seguridad son muy limitadas²². Los estudios multicéntricos que están en marcha, CATT e IVAN, financiados por el *National Institute of Health* (NIH) en los Estados Unidos, y por el *National Health System* (NHS), en el Reino Unido, respectivamente, podrán presentar evidencias fundamentales para la comparación de eficacia y seguridad entre el bevacizumabe y el ranibizumabe. De acuerdo a los resultados de estos estudios clínicos, el uso del bevacizumabe en el tratamiento de la DMRI podrá ser consagrado o rechazado.

Así como en los demás países donde es comercializado, el bevacizumabe no posee indicación terapéutica aprobada para el tratamiento de la DMRI en los Estados Unidos. Entretanto, teniendo en vista el uso *off-label* diseminado del medicamento, y las evidencias clínicas disponibles (mismo sin ser las más fuertes, y en la ausencia de una directriz nacional sobre el tema), actualmente, la mayor parte de los Medicare regionales de Estados Unidos poseen cobertura para el tratamiento de la DMRI con bevacizumabe intravítreo¹².

Como la dosis de bevacizumabe a ser utilizada en una aplicación para el tratamiento de la DMRI es bastante inferior a la cantidad de principio activo presente en las presentaciones del producto disponibles en el mercado, lo que se ha observado es la preparación de dosis unitaria a partir de estas presentaciones, de manera a optimizar el uso del medicamento y reducir el costo global del tratamiento.

En los Estados Unidos se encuentra permitida la preparación de dosis unitarias de los medicamentos en establecimientos que, en Brasil, corresponderían a farmacias de manipulación (*compounding pharmacies*). Hasta enero de 2008, algunos de estos establecimientos adquirirían el bevacizumabe de distribuidores autorizados y preparaban las dosis unitarias. Entretanto, en octubre de 2007, la empresa *Genentech*, que posee la patente del medicamento, informó que vetaría la venta de bevacizumabe de distribuidores para farmacias, a partir de enero de 2008³⁵.

Posteriormente, la referida empresa, reconociendo la necesidad de discutir la cuestión del uso del medicamento para el tratamiento de la DMRI, publicó una nota a la imprenta, en su dirección electrónica, elaborada en colaboración con la *American Academy of Ophthalmology* (AAO) y la *American Society of Retina Specialists* (ASRS)³⁵. En la nota, la empresa informa que los profesionales médicos podrían prescribir bevacizumabe y adquirirlo directamente de distribuidores autorizados. Estos, por su lado, podrían enviar el producto hacia el local de elección del médico, incluyendo farmacias hospitalarias, farmacias de manipulación o directamente al consultorio del médico.

La *Genentech* refuerza, entretanto, que el ranibizumabe es la opción más adecuada para el tratamiento de la DMRI húmeda. Por otro lado, informa también que no interferirá en la elección del médico en cuanto al medicamento a ser prescrito, y está de acuerdo en que los mismos deben tener libertad para prescribir el tratamiento que creen ser el más adecuado para sus pacientes³⁵.

Un documento entregado por la farmacia americana *Leiter's Pharmacy Inc.* reitera la restricción de la venta del bevacizumabe determinada por la *Genentech*. De acuerdo al documento, los médicos deben realizar el pedido de bevacizumabe directamente a las distribuidoras, que por

su lado, enviarán el medicamento a la farmacia, para que la misma realice la preparación de las dosis unitarias. El documento informa que el plazo de validez del medicamento es de 90 días a partir de su preparación, y que la presentación de 4mg origina 22 jeringas, en cambio la de 16mg prepara 88 jeringas. En relación al precio, la farmacia informa que el distribuidor cobra el equivalente a \$25,00 por jeringa, y la farmacia, por el servicio de preparación de las dosis unitarias, cobra \$15,00 por unidad. De esa manera, el costo de una jeringa, para el médico, sería de \$40,00.

En Brasil, considerando que sería realizada la preparación de dosis unitarias del medicamento para uso en diferentes pacientes, deben ser seguidas las disposiciones referentes a las buenas prácticas para Preparación de Dosis Unitaria y Uнитарización de Dosis de Medicamento. Tales disposiciones están descritas en la Resolución de la Directoria Colegiada – RDC n° 67, de 8 de octubre de 2007, de la Anvisa, que establece las Buenas Prácticas de Manipulación de Preparaciones Magistrales y Oficinales para Uso Humano en Farmacias³⁶.

Además de esto, otro punto importante a ser considerado es la garantía de la calidad del medicamento después de su manipulación, especialmente de su esterilidad. El producto fraccionado debe ser utilizado en hasta 48 horas. Siendo el plazo de consumo mayor que este, sería obligatoria la realización de un test de esterilidad. En este caso, la RDC n° 67/2007 establece que para productos en los cuales haya rompimiento del embalaje primario, el plazo de validez será, salvo recomendación específica del fabricante, en lo máximo, 25% del tiempo remanente que consta en el embalaje original; preservando la seguridad, calidad y eficacia del medicamento, y observando los cuidados en el transporte y la forma de estocar el producto.

Aún el proceso de fraccionamiento no se debe configurar como una comercialización por parte del laboratorio responsable, y sí como una prestación de servicios al que prescribe, quedando la administración del producto fraccionado restringida a los servicios de salud.

En un artículo publicado por Wong y Kyle³⁷, los autores presentan una discusión sobre los aspectos éticos del uso *off-label* de bevacizumabe. Destacan que el uso *off-label* de medicamentos no es ilegal y que es una práctica común en todo el mundo. Cuando se prescribe un medicamento para una indicación no aprobada, el médico asume la responsabilidad por los posibles riesgos de esta conducta y el paciente debe ser informado sobre tales riesgos, una vez que este tipo de situación puede configurar un uso experimental del medicamento.

En el área de oftalmología, en especial, es frecuente el uso de medicamentos para indicaciones no aprobadas. Wong y

Kyle³⁷ destacan, entretanto, que el hecho de ser común entre los médicos no hace del uso *off-label* de medicamentos una práctica segura. Y, como suele acontecer con la mayoría de los medicamentos (también con indicaciones aprobadas), muchas reacciones adversas sólo se manifiestan cuando el medicamento es usado por un número muy grande de pacientes, por un largo período de tiempo.

El bevacizumabe y el ranibizumabe son producidos a partir del mismo anticuerpo monoclonal de ratones, y ambos inhiben el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), responsable del crecimiento de neo vasos en la DMRI. Como se ha visto anteriormente, los dos medicamentos poseen el mismo número de patente registrada en el INPI. Considerando estas semejanzas, se torna bastante pertinente el debate sobre la diferencia significativa de los precios practicados por las dos empresas que comercializan los medicamentos en el Brasil. Para los pacientes que precisan comprar el medicamento y para los servicios de salud, la reducción de costos con la utilización del bevacizumabe podrá contribuir decisivamente para el aumento del acceso al tratamiento de la DMRI.

El dilema está puesto: ¿garantizar un medicamento más barato para muchos pacientes, pero cuyas evidencias clínicas de eficacia y seguridad, disponibles actualmente, no son fuertes, o garantizar un medicamento seguro, pero sin superioridad clínica comprobada, para un número reducido de pacientes? El debate sobre este tema deberá contar con la participación de diversos actores, los gestores públicos y privados, las sociedades médicas, las asociaciones de pacientes, los fabricantes de los medicamentos y los servicios de salud.

Agradecimientos

Al Dr. Rubens Belfort Júnior, médico, profesor titular de la Universidad Federal de São Paulo – Unifesp, por la revisión técnica del texto y aclaraciones relevantes sobre el tema.

Al Dr. Eliezer Benchimol, médico, profesor adjunto de la Universidad Federal de Rio de Janeiro, por la discusión del tema.

Referencias

1. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Ranibizumab and pegaptanib for the treatment of age-related macular degeneration technology appraisal guidance 155/2008. Disponible en: www.nice.org.uk/TA Acceso en: 27/08/2008.

2. Centro Brasileiro de Cirurgia dos Olhos (CBCO). Disponible en: <http://www.cbco.com.br/> Acceso en: 17/11/2008.
3. Fine SL, Berger JW, Maguire MG, Ho AC. Age-related macular degeneration. *NEJM* 2001; 342 (17): 483-92.
4. Organização Mundial da Saúde (OMS) Priority Eye Diseases. Disponible en: <http://www.who.int/blindness/causes/priority/en/print.html> Acceso en: 03/10/2008.
5. Nehemy MB. Degeneração macular relacionada à idade: novas perspectivas. *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia* 2006; 69:955-958.
6. Schmidt-Erfurth UM, Richard G, Augustin A, Aylward WG, Bandello F et al. Guidance for the treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmologica Scandinavica* 2007; 85: 486-494.
7. Farah ME, Oshima A, Costa RA, Sallum JF. Degeneração macular relacionada à idade: modalidades terapêuticas. *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia* 2001; 64: 583-588.
8. 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.
9. Hospital dos Olhos de São Paulo (HOSP) Disponible en: <http://www.hospitaldeolhos.net/> Acceso en: 17/11/2008.
10. Virgili G, Do DV, Bressler NM e Menchini U. New therapies for neovascular age-related macular degeneration: critical appraisal of the current evidence. *Acta Ophthalmologica Scandinavica* 2007; 85: 6-20.
11. Damico FM. Angiogênese e Doenças da Retina. *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia*. 2007; 70(3): 547-53.
12. Steinbrook, R. The price of sight ranibizumab, bevacizumab, and the treatment of macular degeneration. *New England Journal of Medicine* 2006; 355(14):1409-1412.
13. Agência Nacional de Saúde Suplementar. Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde. Resolução Normativa RN 167. Disponible en: http://www.ans.gov.br/portal/site/roldeprocedimentos/roldeprocedimentos_hsiteasp Acceso en: 04/12/2008.
14. Associação Médica Brasileira (AMB). Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos (CBHPM) 2008. Disponible en: www.amb.org.br Acceso en: 04/12/2008.
15. Bylsma GW, Guymer RH. Treatment of age-related macular degeneration. *Clinical and Experimental Optometry* 2005; 88(5): 322-34.
16. Wormald R, Evans J, Smeeth L, Henshaw K. Photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 3. Art. No.: CD002030. DOI: 10.1002/14651858.CD002030.pub3.
17. Rodrigues EB, Rossi EE, Grumann Junior A, Meyer CH, Ho AC. Tratamento da forma neovascular da degeneração macular relacionada à idade com drogas antiangiogênicas. *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia* 2006; 69(5): 756-65.
18. What's happening in AMD? An answer from AMD Alliance International Based on Presentations at the 2007 Annual Meeting of the American Academy of Ophthalmology.
19. Age-Related Eye Disease Study Research Group. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of highdose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: AREDS report no. 8. *Archives Ophthalmology* 2001 Oct; 119(10):1417-36.
20. 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).
21. Augustovsky F, Pichon-Riviere A, Colantonio L. Inhibidores del factor de crecimiento del endotelio vascular (pegaptanib, ranibizumab y bevacizumab) en el tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad. Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (www.iecs.org.ar). Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe Técnico Breve numero 33, Buenos Aires, Argentina. Abril 2007.
22. Brown A, Hodge W, Kymes S, Cruess A, Blackhouse G et al. 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. Disponible en: http://www.cadth.ca/media/pdf/460_Neovascular-Age-Related-MacularDegeneration_tr_e.pdf Acceso en: 27/08/2008.
23. Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham Jr ET, Feinsod M, Guyer DR. Pegaptanib for Neovascular AgeRelated Macular Degeneration. *New England Journal of Medicine* 2004; 351:2805-2816.

24. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, Boyer DS, Kaiser PK et al. Ranibizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *New England Journal of Medicine* 2006; 355:1419-1431.
25. Brown DM, Kaiser PK, Michels M, Soubrane G, Heier JS et al. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *New England Journal of Medicine* 2006; 355:1432-1444.
26. Heier JS, Boyer DS, Ciulla TA, Ferrone PJ, Jumper JM et al. Ranibizumab Combined With Verteporfin Photodynamic Therapy in Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Archives of Ophthalmology* 2006; 124:1532-1542.
27. Bashshur ZF, Schakal A, Hamam, El Haibi CP, Jaafar RF et al. Intravitreal Bevacizumab vs Verteporfin Photodynamic Therapy for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Archives of Ophthalmology* 2007; 125:1357-1361.
28. Lazic R, Gabric N. Verteporfin Therapy and Intravitreal Bevacizumab Combined and Alone in Choroidal Neovascularization due to Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology* 2007; 114:1179-1185.
29. Bashshur ZF, Haddad Z, Schakal A, Jaafar R, Saab M, Noureddin B. Intravitreal Bevacizumab for Treatment of Neovascular Age-related Macular Degeneration: A one year Prospective Study. *American Journal of Ophthalmology* 2007; 145: 249-256.
30. Fung A, Rosenfeld P, Reichel E. The International Intravitreal Bevacizumab Safety Survey: using the internet to assess drug safety worldwide. *British Journal of Ophthalmology* 2006; 90: 1344-1349.
31. Raftery J, Clegg A, Jones J, Tan SC, Lotery A. Ranibizumab (Lucentis) versus bevacizumab (Avastin): modeling cost-effectiveness. *British Journal of Ophthalmology* 2007; 91: 1244-46.
32. Sharma S, Brown GC, Brown MM, et al. The costeffectiveness of photodynamic therapy for fellow eyes with subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2001; 108(11):20519.
33. Smith DH, Fenn P, Drummond M. Cost effectiveness of photodynamic therapy with verteporfin for age related macular degeneration: the UK case. *Br J Ophthalmology* 2004; 88(9):110712.
34. Brown GC, Sharma S, Brown MM, et al. Utility values and age-related macular degeneration. *Archives of Ophthalmology* 2000; 118(1):4751.
35. Genentech. Avastin Distribution Update. December 20th Press Statement. Disponible en: <http://www.gene.com/gene/features/avastin/press-statement.html> Acceso em: 10 Nov 2008.
36. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC nº 67, de 08 de outubro de 2007. Dispõe sobre Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais e Oficiais para Uso Humano em farmácias. *Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Poder Executivo, Brasília, DF, 09 de outubro de 2007, Seção 1.*
37. Wong D & Kyle G. Some ethical considerations for the “off-label” use of drugs such as Avastin. *British Journal of Ophthalmology* 2006; 90: 1218-1219.
38. Fugh-Berman A, Melnick D. Off-Label Promotion, On-Target Sales. *PLoS Medicine* 2008; Vol. 5, No. 10, e210 doi: 10.1371/journal.pmed.0050210. Disponible en: <http://medicine.plosjournals.org/perlserv/?request=index-html&issn=1549-1676>. Acceso em: 14 Nov 2008.

Destacados

SUSPENSA LA COMERCIALIZACIÓN DEL MEDICAMENTO ACOMPLIA

En 23 de octubre de este año, la empresa Sanofi-Aventis Farmacéutica hizo un comunicado sobre la recomendación de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) para la suspensión de comercialización del Acomplia (rimonabanto). El medicamento era comercializado en 18 países de Europa, desde junio de 2006 e, en el Brasil, desde marzo de este año. Acomplia era indicado como coadyuvante a la dieta y a los ejercicios físicos para el tratamiento de pacientes obesos ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$) o pacientes con sobrepeso ($IMC \geq 27 \text{ kg/m}^2$), con factores de riesgo asociados, como diabetes tipo 2 y dislipidemia.

Como justificativa para la suspensión de la comercialización, la agencia europea afirmó que los beneficios del Acomplia no superaban más sus riesgos. El análisis de estudios post-comercialización y de nuevos ensayos clínicos demostró que los pacientes que utilizaron el medicamento tuvieron aproximadamente el doble de riesgo de desarrollar problemas psiquiátricos, como ansiedad y depresión, cuando comparados a aquellos que no utilizaron el producto. La Sanofi-Aventis estima que más de 700.000 pacientes ya fueron tratados con Acomplia en el mundo y que el perfil de seguridad del medicamento está de acuerdo con lo previsto en bula.

Se destaca que el perfil de seguridad del Acomplia fue publicado anteriormente en el FDA Briefing Document (junio de 2007). Como resultado de ese estudio el medicamento no fue registrado en los EUA y fue incluida una contraindicación en las bulas en las cuales el medicamento era comercializado.

La Sanofi-Aventis extendió la suspensión temporaria de comercialización a los países además de la Unión Europea, y proseguirá con el programa de estudios clínicos en andamiento, excepto aquellos de la fase IV; A más de eso, la empresa complementa que está comprometida en presentar evidencias adicionales para reevaluar de manera positiva el perfil de seguridad / eficacia del Acomplia.

Los pacientes tratados con Acomplia deben consultar sus médicos para una revisión del tratamiento, y los médicos son orientados a no prescribir más referido medicamento.

Expediente

Equipo Técnico

Alexandre Lemgruber Portugal d'Oliveira
Aline monte de Mesquita
Cecilia Pessanha Lima
Cintia Maria Gava
Diogo Penha Soares
Eduardo Vieira Neto
Flavia Tavares Silva Elias
Marcus Aurélio Miranda de Araújo
Marcus Tolentino Silva
Maria Clara Schmidt Lyra
Misani Akiko Kanamota Ronchini
Rosimary Terezinha de Almeida
Suzana Yumi Fujimoto
Symone Oliveira Lima
Telma Rodrigues Caldeira

Núcleo Editorial Ejecutivo

Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA
Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS
Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos - SCTIE/MS

Consejo Consultivo

Adolfo Rubinstein
Afrânio Lineu Kritsky
Carlos José Coelho de Andrade
Cid Manso de Mello Viana
Claudia Garcia Serpa Osório de Castro
Giacomo Balbinotto Neto
Hillegonda Maria Dutilh Novais
Lenita Wannmacher
Luis Guilherme Costa Lyra
Ronir Raggio Luiz
Sebastião Loureiro
Thais Queluz

Revisión y Traducción

Giselle Balaciano
Carolina Interlandi
Victoria Wurcel

Dirección

SEPN Quadra 515, Bloco B
Ed. Ômega Brasília-DF CEP 70770-502
Teléfono: (61) 3448-1468
E-mail: brats@anvisa.gov.br

www.anvisa.gov.br
www.ans.gov.br
www.saude.gov.br/sctie

Apoyo

Organización Pan-Americana de Salud OPS
Subcomisión de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de MERCOSUR

Encamine sugerencias de temas, críticas y preguntas sobre BRATS para el e-mail: brats@anvisa.gov.br