

## Uso off label do bevacizumabe no tratamento da degeneração macular relacionada à idade

Use off label of bevacizumab in the treatment of age-related macular degeneration (amd)

Evelyn Roxana Pérez Umaña<sup>1</sup>

Gustavo Alves dos Santos<sup>2</sup>

### Resumo

Durante os últimos anos, cresceu o uso dos medicamentos *off label*, definidos como aqueles utilizados para indicações terapêuticas não previstas no registro concedido pelos órgãos regulatórios. Um exemplo recente é o uso do Bevacizumabe no tratamento da degeneração macular relacionada à idade (DMRI), doença responsável pela perda da visão associada ao envelhecimento. **Objetivo:** Relatar o uso de Bevacizumabe como medicamento *off label* na terapêutica da DMRI. **Método:** Trata-se de estudo de revisão da literatura narrativa realizado em periódicos nacionais e internacionais, com os descritores bevacizumabe, *off label*, degeneração macular relacionada à idade e farmacoeconomia. **Resultados:** A pesquisa apurou a descrição do uso do Bevacizumabe para DMRI em protocolos clínicos e artigos científicos, dentre os quais destacaram-se um estudo clínico envolvendo 1200 pacientes e um instrumento legal do governo brasileiro recomendando o uso do Bevacizumabe para o tratamento de DMRI. **Conclusões:** O uso da droga estudada na forma de injeção intravítrea (IV) para combate à DMRI, apresenta-se efetivo, com boa margem de segurança, e mecanismo de ação compatível quando comparado a outras drogas. Destaca-se também a avaliação farmacoeconômica que trouxe resultados positivos quanto ao uso do Bevacizumabe no tratamento da DMRI.

**Palavras-chave:** Bevacizumabe, *off label*, DMRI, farmacoeconomia, VEGF.

---

<sup>1</sup> Pós graduanda em farmacologia clínica. Centro universitário do SENAC. Endereço: Av. Tiradentes, 822 - Luz. São Paulo – SP. roxauma@hotmail.com

<sup>2</sup> Docente do programa de pós graduação em farmacologia clínica do Centro Universitário Senac e doutorando em biotecnologia pela Universidade Bandeirante Anhanguera.

## **Abstract**

During the last years, have increased the use of off label medicines, known as those used for therapeutic indications not covered by the registration granted by the regulatory agencies. A recent example is the use of Bevacizumab in the treatment of Age-related Macular Degeneration (AMD), a disease responsible for age-related vision loss.

**Objective:** Describe the use of off label medicine on therapy, with emphasis to the Bevacizumab on AMD. **Method:** It is the study of the literature review carried out in national and international periodicals, performed with the Bevacizumab, off label and Age-related Macular Degeneration (AMD) descriptors. **Results:** The research found the description of Bevacizumab use for AMD in clinical protocols and scientific articles, among which stood out the clinical study involving 1,200 patients; has also been identified legal instrument of the Brazilian government recommending Bevacizumab for the treatment of AMD. **Conclusions:** The use of the drug studied in the form of intravitreal injection (IV) to struggle against AMD, demonstrated effectiveness, with good safety margin, and compatible mechanism of action when compared to other drugs. Also noteworthy is the pharmacoeconomic evaluation that brought positive results regarding the use of Bevacizumab in the treatment of AMD.

**Keywords:** Bevacizumab, off label, AMD, pharmacoeconomic, VEGF.

## **1. Introdução**

Segundo a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), o medicamento *off label* pode ser definido como aquele não autorizado por uma agência reguladora, não significando com isso, que seu uso seja incorreto (ANVISA, 2005).

De forma mais precisa, medicamentos *off label* ou não licenciados são aqueles que são utilizados para indicações e finalidades diferentes daquelas constantes na bula aprovada pela autoridade sanitária competente (TABARROK, 2000; STAFFORD, 2008).

A ANVISA leva em consideração algumas situações para o reconhecimento de um medicamento *off label*: administração de doses diferentes da descrita; indicações e posologias não usuais; administração do medicamento por via diferente; administração em faixas etárias para as quais o medicamento não foi testado; e indicação terapêutica diferente da aprovada para o medicamento (ANVISA, 2005).

A degeneração macular relacionada à idade (DMRI) é a principal causa de cegueira legal em pacientes acima de 60 anos no mundo ocidental (MEDINA *et al.*, 1993,

OLIVEIRA *et al.*, 1998, NEHEMY *et al.*, 2001; SANTOS *et al.*, 2005).

A cegueira legal ou cegueira parcial é a acuidade visual (AV) no melhor olho com a melhor correção óptica inferior a 20/400 ou campo visual menor que 10 graus no melhor olho com a melhor correção óptica (MOSQUERA, 2014).

A forma neovascular da DMRI é caracterizada por um crescimento de vasos sanguíneos no espaço sub-retiniano, denominada membrana neovascular sub-retiniana (MNSR) ou neovascularização de coróide. A MNSR estende-se anteriormente através de um defeito na membrana de *Bruch* para o espaço abaixo do epitélio pigmentar da retina (EPR), e/ou da retina neurosensorial, ou entre o epitélio pigmentar da retina, levando ao acúmulo de líquido, sangue e até lipídios no espaço sub-retiniano (GASS, 1977).

Na atualidade existem três medicamentos para o tratamento da DMRI neovascular, todos atuando como inibidores antiangiogênicos e aplicados na forma de injeção intravítrea (IV): Ranibizumabe, Pegaptanibe e Bevacizumabe. Os dois primeiros são registrados pelo *Food and Drug Administration* (FDA) e pela ANVISA para o tratamento da DMRI, enquanto que o Bevacizumabe vem sendo usado como *off label* em vários países. Ele atua inibindo a ligação do endotélio vascular humano (VEGF) e seus receptores no tratamento do câncer colo retal metastático, além disso possui comprovação científica através de pesquisas e estudos clínicos para ser utilizado no tratamento da DMRI. Em setembro de 2012, foi aprovada a Consulta Pública do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Degeneração pela Secretaria de Atenção à Saúde, Ministério da Saúde (DAE/SAS/MS) no Brasil.

Por tratar-se de assunto constantemente discutido no âmbito sanitário e de grande impacto na área da saúde, a temática sobre o uso do *off label* vem sendo amplamente abordada e discutida. Nesta pesquisa, o uso do Bevacizumabe em patologia totalmente diferente daquela para a qual seu registro foi obtido, é justificada, sendo inclusive adotada em protocolos clínicos, principalmente devido as suas vantagens farmacoeconômicas frente a outras opções terapêuticas.

A análise farmacoeconômica é reconhecida como ferramenta contributiva para contribuir para a tomada de decisão sobre o financiamento público e privado de medicamentos, além do registro e fixação de preços em um determinado país (RÊGO, 2000).

Diante disto, apesar da farmacoeconomia ter emergido há pouco tempo na área da

economia da saúde, ela motiva estudos cada vez mais aprofundados quanto ao emprego racional de medicamentos no setor saúde, o que justifica o desenvolvimento deste estudo que tem por objetivo relatar o uso de Bevacizumabe como medicamento *off label* na terapêutica da DMRI.

## **2. Revisão de Literatura**

A DMRI é uma doença ocular caracterizada pelo dano à mácula e uma das principais causas de neovascularização ocular. Quando há lesão na mácula, a região central das imagens é bloqueada, ocorrendo perda progressiva da visão central. Os indivíduos acometidos pela DMRI podem manter alguma visão periférica, porém a habilidade para a execução de atividades mais refinadas fica prejudicada (BRAST, 2008,).

A mácula é uma área pequena, com cerca de 6 mm de diâmetro, localizada na retina central. No centro da mácula encontra-se a fóvea, com 0,35 mm de diâmetro, que contém as células fotorreceptoras responsáveis pela visão a cores e distinção de detalhes. Esse tipo de lesão, é apresentado como se uma área manchada estivesse no centro da imagem (GUERRA, 2008). Os indivíduos acometidos pela DMRI terão parte de sua visão mantidas, porém a habilidade para leitura e a execução de atividades mais refinadas ficam prejudicadas (NICE, 2008).

O principal fator de risco identificado para o desenvolvimento da doença é o envelhecimento, de modo que a sua prevalência aumenta consideravelmente com a idade (BRAST, 2008,).

Acredita-se que a insuficiência circulatória, com redução do fluxo sanguíneo para a área macular, também contribui para o desenvolvimento da doença. Outros fatores de risco que vêm sendo investigados incluem: predisposição genética, tabagismo, hipertensão arterial, exposição aos raios ultravioleta e dieta não balanceada associada à obesidade (FINE, 2001; NEHEMY, 2006; WHO, 2014).

A DMRI é a principal causa de cegueira legal em indivíduos acima de 50 anos, em países industrializados (NEHEMY, 2006; WHO, 2014). A prevalência de cegueira é de 8,7% entre os indivíduos acometidos pela doença. Por não existir um tratamento de fácil administração nem medidas preventivas, a DMRI não foi considerada uma doença ocular prioritária pela Organização Mundial da Saúde (WHO, 2014).

Contudo, com a evolução do conhecimento sobre a doença e o aumento da expectativa de vida, ela provavelmente será considerada prioritária em breve. O processo de transição epidemiológica, com a previsão de duplicação na proporção de indivíduos acima de 65 anos até o ano de 2030, contribuirá para o desafio relacionado ao manejo da DMRI (SCHMIDT UM *et al.*, 2007).

A DMRI apresenta-se sob duas formas clínicas distintas: uma forma “não exsudativa”, também conhecida como forma seca ou não-neovascular, e uma forma exsudativa, também denominada úmida ou neovascular (NEHEMY, 2006; VEDULA, 2008). A DMRI pode progredir para a forma úmida ou seca, e as duas podem coexistir no mesmo paciente.

A forma seca ocorre em 79% dos casos e apresenta evolução lenta. Não há ainda nenhum tratamento comprovado cientificamente para curar a forma seca (BRATS, 2008). A forma úmida é caracterizada pelo desenvolvimento de vasos sanguíneos imaturos (neovasos), que crescem entre as células do EPR e as células fotorreceptoras na retina central, culminando com a formação da membrana neovascular coroidal (MNVC). Esse processo é conhecido como neovascularização coroidal (NVC). A proteína conhecida como VEGF, está envolvida no desenvolvimento e progressão da NVC por induzir a formação de novos vasos sanguíneos (angiogênese), aumentar a permeabilidade vascular e a resposta inflamatória. Embora ocorra em apenas 10% dos portadores de DMRI, 80% dos indivíduos com perda visual grave têm essa forma da doença (FARAH *et al.*, 2001; VEDULA, 2008).

Frequentemente a DMRI afeta um olho independentemente do outro. Nesses casos, dificilmente o paciente percebe qualquer problema na visão, nos estágios precoces da doença. Muitos pacientes não tomam consciência da sua existência até a percepção de visão central “borrada” ou mais comumente “ondulada” ou “distorcida” (GUERRA, 2008). Contudo, após a ocorrência da forma neovascular em um dos olhos, o risco de se desenvolver a doença no outro olho é de aproximadamente 40% (VEDULA, 2008).

Os olhos com DMRI encontram-se em estado de estresse, pois há consumo de oxigênio muito elevado na mácula devido à alta taxa de metabolismo local e grande quantidade de ácidos graxos poli-insaturados. Essas características, associadas à exposição contínua à luz visível, causam dano oxidativo às células do EPR e acúmulo de lipofuscina na mácula. Oftalmoscopicamente, a lipofuscina é visível sob a forma de drusas, que são uma das primeiras manifestações clínicas da DMRI (BEATTY *et al.*,

2000).

### **3. Metodologia**

Trata-se um artigo de revisão de literatura narrativa realizado através da pesquisa de artigos e jornais indexados na *Scielo*, *Pubmed* e nos manuais da Sociedade Brasileira de Farmacêuticos em Oncologia (SOBRAFO), além dos materiais editados pelas agências reguladoras: Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), *European Medicines Agency* (EMA) e *Food and Drug Administration* (FDA), e consultas às publicações do Boletim Brasileiro de Avaliação em Tecnologias em Saúde (BRATS, 2008), revistas impressas pela Secretaria de Atenção à Saúde e monografia do produto Avastin® do laboratório Roche.

Os descritores utilizados nesta pesquisa foram bevacizumabe, *off label*, degeneração macular relacionada à idade (DMRI), farmacoeconomia e fator de crescimento endotelial vascular (VEGF).

A busca de referências bibliográficas para a elaboração deste trabalho de investigação foi realizada no período compreendido entre o segundo semestre de 2012 e primeiro semestre de 2013.

Os critérios de inclusão utilizados foram: estudos que relacionaram uso de medicamentos na forma *off label*, degeneração macular relacionada à idade e a droga Bevacizumabe.

### **4. Resultados**

Na terapêutica da DMRI existem várias opções de tratamento, as quais estão descritas no quadro 1.

Quadro 1- tratamentos atuais para a DMRI, segundo a literatura científica.

Fonte: Elaborada pelo autor

Medicamento	Evidências
Pegaptanibe sódico	<p>O Pegaptanibe foi o primeiro inibidor de angiogênese aprovado pela ANVISA para o tratamento da DMRI. Registrado em apresentação com 0,3 mg, em seringa preenchida, o medicamento está indicado para o tratamento da forma neovascular úmida. A molécula não possui depósito de patente no Brasil. De acordo com a bula, o medicamento deve ser administrado uma vez a cada 6 semanas (9 aplicações por ano), por meio de IV no olho afetado (BRAST, 2008). O medicamento caiu em desuso com os melhores resultados alcançados com os outros medicamentos anti-VEGF-A não seletivos para a isoforma 165: Ranibizumabe e Bevacizumabe (American Academy of Ophthalmology, 2006; CHAPPELOW; SCHACHAT, 2010).</p>
Ranibizumabe	<p>O Ranibizumabe foi desenvolvido pela empresa americana <i>Genentech Inc.</i> a partir da fragmentação do Bevacizumabe. Possui o mesmo número de patente de molécula que o Bevacizumabe depositado no Instituto Nacional de Propriedade Intelectual (INPI), e foi registrado na ANVISA em setembro de 2007, em apresentação com 10mg/ml. Está indicado para o tratamento da DMRI na forma úmida ou exsudativa, sendo a dose recomendada em bula de 0,5 mg (0,05 ml). O tratamento é iniciado com uma IV por mês, por três meses consecutivos, seguido por uma fase de manutenção em que os pacientes devem ser monitorados mensalmente quanto à sua AV (BRAST, 2008).</p>
Becavizumabe	<p>É um anticorpo completo humanizado que inibe a ação do VEGF-A e é utilizado de forma <i>off label</i>, nacional e internacionalmente pelos oftalmologistas desde junho de 2005, quando Rosenfeld mostrou resultados promissores deste medicamento (BRATS, 2008; CHAPPELOW; SCHACHAT, 2010; KLEIN; LOEWENSTEIN, 2010; ANDROILO <i>et al.</i>, 2009). A equipe de Rosenfeld publicou dois relatos de caso nos quais Bevacizumabe mostrou benefício e, no período de seis meses, o uso intra-ocular do medicamento já era uma realidade em vários países do mundo. A quantidade de Bevacizumabe para IV (1,25mg/0,05ml) foi obtida por meio do fracionamento da apresentação comercialmente disponível de Bevacizumabe, 100mg/ml (STEINBROOK, 2006).</p> <p>As evidências disponíveis apontam que o Bevacizumabe parece ser tão eficaz quanto o Ranibizumabe, além de apresentar um menor custo (BRAST, 2008). A evidência mais recente é o estudo (CATT, 2011; 2012) onde os resultados de AV (ganho de letras, porcentagem de ganho, estabilização e perda de visão) foram semelhantes entre os grupos que receberam o Bevacizumabe e o Ranibizumabe no esquema mensal e conforme a necessidade (BRASIL, 2012).</p>

Na análise do quadro 1 evidencia-se o uso de Bevacizumabe como alternativa relevante visto que os resultados do estudo (CATT, 2011; 2012) mantiveram-se semelhantes no seguimento de dois anos, confirmando o menor custo direto de tratamento por paciente/ano ao utilizar-se o Bevacizumabe. (BRASIL, 2012). As informações econômicas apresentadas no boletim (BRAST, 2008) apontam para uma importante redução no custo de tratamento da DMRI com o uso de Bevacizumabe. As estimativas apresentadas consideraram desde o fracionamento até a utilização de um frasco-ampola por injeção. Considerando a última situação, o custo de tratamento com Bevacizumabe seria seis vezes menor em comparação com a opção mais onerosa, ou seja, o Pegaptanibe, e três vezes menor em relação ao Ranibizumabe.

Os resultados serão apresentados através da descrição do mecanismo de ação, informações sobre estabilidade e segurança, e impacto farmacoeconômico do uso de Bevacizumabe.

#### **4.1 Mecanismos de ação e esquemas posológicos para o Bevacizumabe**

O Bevacizumabe (Avastin®) inibe seletivamente a proteína VEGF, impedindo que ela se ligue ao receptor de VEGF. Trata-se de um anticorpo IgG1 monoclonal humanizado recombinante de peso molecular de 149 kDa (GORDON 2000; 2001).

A função dessa proteína é estimular a angiogênese e regular a permeabilidade vascular, participando, assim, da hemostasia fisiológica. No entanto, em condições patológicas, a permeabilidade endotelial é uma importante etapa para o crescimento, a propagação e a metástase do tumor, pois permite o extravasamento das células plasmáticas para o espaço extracelular, as quais criam um microambiente de fibrina, facilitando a formação de novos vasos (FERRARA N, 2001; ALEKSHUN T, 2005).

O VEGF está envolvido no desenvolvimento e progressão da NVC por induzir a formação de novos vasos sanguíneos (angiogênese), aumentar a permeabilidade vascular e a resposta inflamatória. O paciente pode manter a visão periférica, mas a habilidade para execução de atividades refinadas fica prejudicada. O Bevacizumabe está registrado na ANVISA desde maio de 2005, e possui indicação terapêutica aprovada apenas para o tratamento, em primeira linha, de pacientes com câncer metastático de cólon ou reto; contudo, vem sendo utilizado na prática clínica para o tratamento da DMRI. Como não possui indicação aprovada na ANVISA para este fim, essa prática é denominada uso *off-label* do medicamento (BRAST, 2008).

Philip Rosenfeld, pesquisador da *University of Miami School of Medicine*, foi o pioneiro no uso do Bevacizumabe no tratamento da DMRI. Após a aprovação pelo FDA para o tratamento de câncer de cólon e reto, em fevereiro de 2004, Rosenfeld e seus colaboradores administraram Bevacizumabe intravenoso em 18 pacientes com DMRI úmida e os resultados obtidos foram similares aos observados com Ranibizumabe intravítreo (BRATS, 2008).

Recentemente, em 2011, os pesquisadores compararam os resultados da infusão endovenosa de Bevacizumabe ao Ranibizumabe intravítreo em pacientes com DMRI, encontrando resultados semelhantes (VAN der Reis, 2011; ZOU *et al.*, 2011). O custo do tratamento com o Bevacizumabe, a princípio, não apresentou vantagens financeiras, entretanto em 2005 os pesquisadores haviam publicado dois estudos avaliando a utilização intraocular de Bevacizumabe, com resultados favoráveis a este último (COSTA, 2007; BRATS, 2008). Desde então, foram feitos vários estudos clínicos, que apresentaram, em sua grande maioria, resultados positivos sobre a segurança de utilização do Bevacizumabe intraocular para tratamento de DMRI, (SCHMUCKER, 2011), sem efeitos adversos graves (ZOU *et al.*, 2011).

Entretanto, assim como no tratamento do câncer de cólon e reto, o uso sistêmico de Bevacizumabe poderia causar reações adversas como infarto e acidente vascular cerebral e, além disso, o custo do tratamento continuaria alto, aproximadamente U\$ 2.200,00, naquele período. Dessa forma, os pesquisadores começaram a avaliar a possibilidade de aplicar uma quantidade menor de Bevacizumabe diretamente no olho, por meio de injeção intravítrea, como realizado com o Ranibizumabe. A quantidade de Bevacizumabe para injeção intravítrea (1,25mg/0,05ml) foi obtida por meio do fracionamento da apresentação comercialmente disponível de Bevacizumabe, 100mg/ml. Em julho de 2005, a equipe de Rosenfeld publicou dois relatos de caso nos quais o Bevacizumabe mostrou benefício e, no período de seis meses, o uso intraocular do medicamento já era uma realidade em vários países do mundo (STEINBROOK, 2006).

O estudo clínico com maior número de pacientes realizado até o momento foi publicado EM 2011 pelo grupo de pesquisa *Comparison of Age-Related Macular Degeneration Treatments Trials* (The CATT), que avaliou 1200 pacientes, comparando os efeitos de uma dose de 1,25 mg de Bevacizumabe com 0,5 mg de Ranibizumabe administrados a cada 28 dias, com desfecho analisado após 1 ano de tratamento. Os

pacientes apresentaram melhora de AV (Ranibizumabe = ganho de  $8,5 \pm 0,8$  letras; Bevacizumabe = ganho de  $8,0 \pm 1,0$  letras), com incidência de eventos adversos e hospitalizações semelhantes entre os grupos (Ranibizumabe = 17,6%, Bevacizumabe = 21,5% para eventos adversos; e Ranibizumabe = 19%, Bevacizumabe = 24,1% para hospitalizações) (CATT *et al.*, 2011).

Na consulta pública número 10, de 12 de setembro de 2012, se estabeleceu que, deve ser utilizado o Bevacizumabe em solução injetável de 25 mg/ml em frasco ampola de 4 ml para o tratamento da DMRI. O esquema de tratamento inclui uma fase de indução, constituída de 3 aplicações com intervalo de 30 dias entre elas, seguida de uma fase de manutenção, conforme resposta. A dose intravítrea a ser aplicada é de 1,25 mg/0,05ml por olho. Não é recomendada a aplicação nos dois olhos simultaneamente, mas com um intervalo de, pelo menos, duas semanas (BRASIL, 2012).

A preparação da dose a ser administrada deve ser realizada em área controlada, como a destinada ao preparo de medicamentos injetáveis antineoplásicos. As questões sobre a manutenção da estabilidade e esterilidade do medicamento após fracionamento devem ser observadas e devem seguir as normas descritas na Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 67/2007, que estabelece as Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais e Oficiais para Uso Humano em Farmácias (BRASIL, 2007).

O tratamento da DMRI com o Bevacizumabe tem como objetivo estabilizar a evolução da doença. Segundo o estudo publicado por Catt e seus colaboradores (2011), cerca de um terço dos casos atingiu este objetivo. A finalidade do tratamento é a resolução do líquido sub e intra-retiniano de preferência com a cicatrização ou interrupção da atividade da membrana neovascular.

#### **4.2 Informações de segurança e estabilidade no uso de Bevacizumabe.**

Questões sobre a manutenção da estabilidade e esterilidade após fracionamento devem ser observadas. Em bula, é descrito que o Bevacizumabe deve permanecer em geladeira até o momento do uso, protegido da luz. Após diluição com NaCl a 0,9% para infusão endovenosa, o fabricante estabelece estabilidade de 24 h sob refrigeração de 2-8°C e de 1 ano de cada ampola sem abertura da embalagem a 2-8°C. Para utilização intravítrea, há alguns estudos na literatura sobre a estabilidade do medicamento após fracionamento. Há relatos em que o produto fracionado para uso *off label* é mantido em

seringas até 14 dias em geladeira (HORSLEY, 2009). Outros estudos demonstraram a manutenção da estabilidade e esterilidade do medicamento fracionado em seringa de até 6 meses sob refrigeração a 4°C (BAKRI *et al.*, 2006; CHEN *et al.*, 2009).

No Brasil, o fracionamento do Bevacizumabe deve seguir as disposições referentes às Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais e Oficiais para Uso Humano em Farmácias (BRASIL, 2007; BRATS, 2008). Um medicamento que seja fracionado deve ser utilizado dentro de 48 horas conforme descrito no item 9.5 do anexo I da RDC 67/2007 (BRASIL, 2007):

“[...] Ficam dispensadas dos testes de esterilidade e de endotoxinas bacterianas, toda preparação estéril, obtida por reconstituição, transferência, incorporação ou fracionamento de especialidades farmacêuticas estéreis, com prazo de utilização de 48 horas e nos casos de administração prolongada (dispositivos de infusão portáteis), desde que a infusão inicie até 30 horas após o preparo, em serviços de saúde [...]” (BRASIL, 2007).

Desta forma, conforme legislação, a dose unitária do Bevacizumabe mantido sob refrigeração de 2 a 8°C, sem diluição, pode ser fracionada e dispensada com prazo de 48 h sem necessidade de testes de esterilidade e endotoxinas. Após este período, além da necessidade de realização dos testes citados anteriormente, a RDC nº 67/2007 estabelece que o prazo de validade será de no máximo 25% do tempo remanescente, quando houver rompimento da embalagem primária do produto, caso não haja recomendação específica do fabricante, mantendo-se a segurança, qualidade e eficácia do medicamento, observando-se as boas práticas de manipulação, estocagem e transporte (BRASIL, 2007; BRATS, 2008).

#### **4.3 Aspectos farmacoeconômicos do uso de Bevacizumabe**

O Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologias em Saúde (BRATS) publicou no ano 2008, um estudo de estimativa do custo de tratamento com Ranibizumabe, Bevacizumabe e com o Pegaptanibe.

Sabe-se que a aplicação da injeção IV no tratamento da DMRI deve ser sempre

realizada por médico oftalmologista experiente, em ambiente adequado (de preferência em centro cirúrgico), sob condições assépticas. Além disso, o procedimento inclui a administração prévia de anestesia e antimicrobiano tópico no olho afetado (BRATS, 2008).

Na estimativa de custos, foram considerados apenas os preços de fábrica dos respectivos medicamentos, não tendo sido incluídos os custos relacionados aos procedimentos médicos. O preço de fábrica compreende o valor de aquisição do medicamento, portanto apenas um dos componentes do custo total. Assim, os custos presentes corresponderiam àqueles assumidos pelos serviços de saúde, quando da aquisição dos medicamentos para uso nos pacientes (BRATS, 2008). Os resultados obtidos no estudo, onde o uso do Bevacizumabe avanta-se na posologia, tempo de tratamento e custo dos tratamentos estão resumidos no quadro 2.

Quadro 2- Custo de tratamento da DMRI com Pegaptanibe, Ranibizumabe e Bevacizumabe.

Fonte: BRATS, 2008

Medicamento	Posologia	Tempo de Tratamento	Custo do Tratamento
Pegaptanibe	0,3mg - 1 injeção a cada 6 semanas (total de 9 injeções)	Um ano	R\$20.343,78(Vinte mil trezentos e quarenta e três reais e setenta e oito centavos).
Ranibizumabe	0,5mg –1 injeção a cada 4 semanas (total de 3 injeções)	Três meses	R\$10.341,96 (Dez mil trezentos e quarenta e um real e noventa e seis centavos).
Bevacizumabe	1,25mg – 1 injeção a cada 4 semanas (total de 3 injeções)	Três meses	R\$ 1.127,75 (um mil, cento e vinte e sete reais e setenta e cinco centavos)

O ensaio clínico realizado com o maior número de pacientes (CATT, 2011), comparou de maneira uni-cega os dois medicamentos antiangiogênicos mais utilizadas (Bevacizumabe e Ranibizumabe) no tratamento da DMRI. Foram randomizados 1.208 pacientes em 44 centros dos Estados Unidos, entre fevereiro de 2008 e dezembro de 2009. Os pacientes tinham de ter 50 ou mais anos de idade, DMRI neovascular ativa virgem de tratamento e AV entre 20/25 e 20/320. O desfecho primário a ser avaliado foi à alteração na média da AV após 12 meses de seguimento.

Os resultados do estudo demonstraram semelhança entre os grupos, e são resumidos

no quadro 3.

Quadro 3- Resultados do estudo que demonstrou as semelhanças e diferenças entre o Bevacizumabe e o Ranibizumabe.

Fonte: CATT, 2011

Medicamento	Posologia/ média de aplicações nos esquemas conforme a necessidade	Resposta ao Tratamento.	O custo anual de tratamento, calculando-se o custo por dose.
Bevacizumabe	1,25 mg mensal e conforme a necessidade /7,7 injeções.	Ganho médio de 8,0 no grupo do Bevacizumabe mensal e 5,9 letras no grupo conforme a necessidade de Bevacizumabe	O custo anual de tratamento do Bevacizumabe como U\$ 50/ U\$ 595 (Bevacizumabe mensal) e U\$ 385 (Bevacizumabe conforme a necessidade).
Ranibizumabe	0,5 mg mensal e conforme a necessidade/ de 6,9 injeções	Ganho médio de 8,5 letras no grupo de Ranibizumabe mensal, 6,8 no grupo conforme a necessidade de Ranibizumabe.	O custo anual de tratamento do Ranibizumabe U\$ 2,000/ U\$ 23,400 (Ranibizumabe mensal),U\$ 13,800 (Ranibizumabe conforme a necessidade).

No segundo ano de acompanhamento dos doentes do estudo (CATT, 2012), houve manutenção dos achados de AV e tomografia de coerência óptica (OCT) entre os grupos. Os autores concluíram pela eficácia e segurança similares entre os dois medicamentos. Os tratamentos mensais demonstraram redução significativa do extravasamento e da área da lesão na angiografia quando comparados com o protocolo. Apesar das pequenas diferenças nos exames complementares, não houve ganho significativo na AV, ficando os esquemas terapêuticos com médias semelhantes de ganho, proporção de ganho de letras e perda de AV. O número total de injeções no período foi de no máximo 26, com uma média de 12,6 injeções para o Ranibizumabe e 14,1 para o Bevacizumabe finalmente, em relação a custo-efetividade dos dois fármacos, há clara vantagem, segundo os autores, quanto ao uso do Bevacizumabe em relação ao Ranibizumabe (CATT, 2011; 2012).

Uma pesquisa na literatura permitiu identificar um estudo de custo-efetividade comparando o Ranibizumabe e o Bevacizumabe no tratamento da DMRI, denominado “*Ranibizumab (Lucentis®) versus Bevacizumab (Avastin®): modelling cost effectiveness*” (RAFTERY, 2007). O objetivo do referido estudo era demonstrar o quão melhor o Ranibizumabe deveria ser, em relação ao Bevacizumabe, para atingir o valor de

referência do *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) para tecnologias custo-efetivas, qual seja, 30.000 libras/QALY. Para tanto, os autores desenvolveram um modelo de Markov, baseado em dois estudos anteriores (SMITH DH, 2004; SHARMA S *et al.*, 2001).

O modelo de Markov teve seis estados de saúde, cinco definidos pela AV e um estado de morte. As probabilidades de transição de perdas e ganhos de visão foram baseadas em um ensaio clínico de Ranibizumabe, e as utilidades para cada estágio de saúde foram baseadas em um estudo que considerou AV e utilidades (BROWN DM *et al.*, 2006; SMITH DH, 2004). Foi simulado para 1000 pacientes, em ciclos de 3 meses. Os preços utilizados para ambos os medicamentos foram os praticados nos Estados Unidos, sendo de US\$ 1.950 para uma injeção de Ranibizumabe e de US\$ 50,00 para uma injeção de Bevacizumabe. Com base nos resultados do estudo, os autores concluíram que o Ranibizumabe não é custo-efetivo, comparado ao Bevacizumabe, a menos que aquele seja 2,5 vezes mais eficaz que o último. Entretanto, um estudo de avaliação econômica da *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) (BROWN A *et al.*, 2006). Aponta a impossibilidade do Ranibizumabe ser 2,5 vezes mais eficaz do que o Bevacizumabe devido à similaridade entre essas duas moléculas (BRAST, 2008).

Em 2011, a Câmara Técnica de Oftalmologia do Conselho Federal de Medicina (CFM) encaminhou à ANVISA parecer técnico solicitando autorização para o tratamento com Bevacizumabe para pacientes portadores de DMRI (CFM, 2011).

## **5. Discussão**

A clínica desempenha um papel importante na descoberta de indicações *off label* e divulgação das observações realizadas. De acordo com Dooley (2007) grande parte das novas indicações para medicamentos aprovados são realizadas na prática clínica, ao invés de pesquisas envolvidas no desenvolvimento inicial do medicamento.

Um estudo de revisão de literatura avaliou a quantidade inicial e a descoberta de novos usos terapêuticos para medicamentos aprovados, sendo que, das novas indicações, aproximadamente 57% foram descobertas pelos médicos durante a prática clínica (DOOLEY, 2007).

Sox (2009) reforça que os fabricantes relatam pouca motivação para assumir os enormes custos de ensaios para testar outros efeitos dos medicamentos aprovados que já

estejam no mercado. No entanto, nem todos os usos não aprovados são resultados da promoção ilegal da indústria farmacêutica, eles podem muitas vezes ocorrer diretamente a partir da observação clínica ou “inovação terapêutica” (DOOLEY, 2007).

Um exemplo típico foi a utilização precoce do propranolol no tratamento da hipertensão. Este  $\beta$ -bloqueador foi inicialmente aprovado para o tratamento da angina, entretanto, com base nas observações clínicas reconheceu-se que era eficaz na redução da pressão sanguínea em pacientes hipertensos. Ele foi utilizado durante muitos anos para esta indicação antes de ter sido aprovado para esta finalidade (PAGE, 2004).

O ácido acetilsalicílico também foi amplamente prescrito para reduzir os riscos de ataque cardíaco antes de ser aprovado para esta indicação. Existe extenso uso de medicamento *off label* na oncologia e nas terapias combinadas de antirretrovirais, as quais têm salvado muitos pacientes com *Human Immuno deficiency Virus* (HIV) (WILKES; JOHNS, 2008).

De acordo com Wong e Kyle (2006), na área oftalmológica, o uso de medicamentos para indicações não aprovadas, não é ilegal, tornando-se prática comum em todo o mundo. Ainda segundo os mesmos autores, o médico quando prescreve um medicamento para uma indicação não aprovada em bula, assume a responsabilidade pelos possíveis riscos dessa conduta e o paciente deve ser informado sobre tais riscos, uma vez que esse tipo de situação pode configurar um uso experimental do medicamento.

O Bevacizumabe e o Ranibizumabe são medicamentos produzidos a partir do mesmo anticorpo monoclonal de camundongos, e ambos inibem o VEGF, responsável pelo crescimento de neovasos na DMRI. Os dois medicamentos possuem o mesmo número de patente de molécula depositada no INPI (PI98093879 de 03/04/1988). Considerando essas semelhanças, torna-se bastante pertinente o debate sobre a diferença significativa dos preços praticados pelas duas empresas que comercializam os medicamentos no Brasil. Para os pacientes que precisam comprar o medicamento e para os serviços de saúde, a redução de custos com a utilização do Bevacizumabe poderá contribuir decisivamente para o aumento do acesso ao tratamento da DMRI (BRATS, 2008).

O Ranibizumabe, medicamento registrado e utilizado no tratamento da DMRI, teve seu uso aprovado em oftalmologia, porém os resultados dos estudos comparativos financiados pelo *National Institute of Health* (NIH), *National Health System* (NHS), entre Ranibizumabe e Bevacizumabe, concluíram que os dois medicamentos são igualmente

eficazes no tratamento da DMRI e não mostraram diferenças significativas entre os dois, tanto em nível de eficácia quanto de segurança (CATT, 2011; IVAN, 2012).

O custo do Ranibizumabe aprovado pelo FDA é, sem dúvida, significativamente superior ao custo do Bevacizumabe no tratamento da DMRI exsudativa. Uma injeção de Ranibizumabe pode custar aproximadamente até 40 vezes mais em comparação ao custo do Bevacizumabe preparado para administração IV. A enorme diferença de custos e a aparente semelhança de segurança e eficácia levam aos oftalmologistas a utilizarem crescentemente o Bevacizumabe no tratamento da DMRI (FARIA J.R. *et al*, 2011).

## **6. Conclusão**

Este estudo permitiu concluir que o uso terapêutico do Bevacizumabe quando, aprovado na forma IV para combater a DMRI, trará grandes benefícios aos pacientes e economia aos sistemas de saúde.

Na atualidade existem muitas publicações científicas comprovando a eficácia, efetividade e a segurança de seu uso; além da sua resposta terapêutica semelhante quando comparado com outras classes de drogas antiangiogênicas, como: o Ranibizumabe, medicamento aprovado no tratamento da DMRI.

Entretanto, é fundamental que a manipulação de Bevacizumabe seja feita em ambientes controlados e por profissionais capacitados, já que no Brasil, existem regras e normas legais claras quanto a essa necessidade.

Este estudo evidenciou que caso haja a aprovação e posterior incorporação do uso de Bevacizumabe para o tratamento de DMRI nos pacientes atendidos pelo SUS, certamente muitos serão beneficiados, já que conforme os dados do parecer técnico da Câmara Técnica de Oftalmologia do CFM, o estudo mostrou que vinte milhões de brasileiros estão na faixa etária superior aos 65 anos e que 14% deles apresentam DMRI (aproximadamente 2.800.000 pessoas). Sendo que deste total, entre 10 e 15% apresentam DMRI exsudativa (responsável por 90% dos casos de cegueira).

Isto significa que ao ser aprovado, o Bevacizumabe beneficiará, aproximadamente, 280 e 420 mil brasileiros, reduzindo os riscos de cegueira, melhorando sua qualidade de vida e tornando-os economicamente ativos.

## 7. Referências

- ALEKSHUN T, GARRETT C. TARGETED. Therapies in the treatment of colorectal cancers. *Cancer control*. 2005; 12 (2):105-10.
- ANDROILO, RE et al. Bevacizumab for ocular diseases: a systemic review. *São Paulo Med J*. 2009; 127 (2):84-91.
- AMERICAN ACADEMY OF OPHTHALMOLOGY. Age-related Macular Degeneration - Limited revision. 2006.
- ÁVILA, MP. Subretinal neovascularization: contribution on angiographic and therapeutic study of patients with age-related macular degeneration (dissertation). Belo Horizonte: Universidade Federal de Minas Gerais; 1997.
- BAKRI, SJ et al. Six-month stability of bevacizumab (Avastin) binding to vascular endothelial growth factor after withdrawal into a syringe and refrigeration or freezing. *Retina* 26(5):519-22, 2006.
- BEATTY S, KOH H, PHIL M, HENSON D, BOULTON M. The role of oxidative stress in the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol*. 2000; 45 (2): 115-34.
- BRASIL. Ministério Público. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Uso off label: erro ou necessidade? *Revista de Saúde Pública*. São Paulo, vol.46, n.2, p. 395-397, abr. 2012. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0034-891020120002000200026&script=sci\\_arttext](http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0034-891020120002000200026&script=sci_arttext)> . Acesso em: 24 nov. 2013
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. ANVISA. Registro de medicamentos. Como a ANVISA vê o uso *off label* de medicamentos. Disponível em [http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/registro/registro\\_offlabel.htm](http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/registro/registro_offlabel.htm). Acesso em: 14 dic. 2012.
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. ANVISA. Resolução de Diretoria Colegiada – RDC nº 67, de 08 de outubro de 2007. Dispõe sobre o Regulamento Técnico sobre Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais e Oficiais para Uso Humano em Farmácias e seus Anexos. *Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília, DF, 09 out. 2007*. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/e-legis>. Acesso em: 14 dic. 2012.
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. CONSULTA PÚBLICA Nº 10, DE 12 DE SETEMBRO DE 2012.

Disponível em:

[http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2012/cop0010\\_12\\_09\\_2012.html](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2012/cop0010_12_09_2012.html).

Acesso em: 16 nov. 2012.

BRATS - Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologias em Saúde. Inibidores da angiogênese para o tratamento da degeneração macular relacionada à idade. Ano III n°6, dezembro de 2008.

Disponível em: <http://200.214.130.94/rebrats/publicacoes/Brats06.pdf>

Acesso em: 10 nov. 2014.

BRESSLER, NM; BRESSLER, SB; FINE, SL. Neovascular (exudative) Age-Related Macular Degeneration. Chapter 61 in: Ryan, SJ. Retina. Fourth edition, Mosby Elsevier, China, 2006.

BROWN, DM et al. Ranibizumab versus Verteporfin for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. N Eng J Med.2006; 355:1432-44.

CASELLA AMB, TABA KE, RAMOS A, FARAH ME. Indocianina verde vídeo-angiografia e oftalmoscopia de rastreamento a laser em neovascularização subretiniana. Arq. Bras Oftalmol. 1998; 61(2):230-2.

CATT, et al. Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. N Engl J Med. 2011 May 19; 364(20):1897-908.

CHAPPELOW, AV; SCHACHAT, AP. Neovascular age-related macular degeneration. First edition. Sauders Elsevier. China, 2010.

CHEN, YH et al. Evaluation of sterility, stability and efficacy of bevacizumab stored in multiple-dose vials for 6 months. J Ocul Pharmacol Ther 2009; 25(1): 65-69.

COSTA, RA. Indocyanine green mediated photothrombosis for the management of predominantly classic choroidal neovascularization caused by age related macular degeneration. Br J Ophthalmol. 2004; 88 (8): 1055-9.

COSTA RA. Fármaco-modulação angiogênica em degeneração macular relacionada à idade: uma nova era de tratamento (para todos?). Rev. Bras Oftalmol. 66(3): 210- 6,2007.

DOOLEY A. Off-label drug use. Medicine & Health v. 90, n. 2, p.63-65, 2007.

FARAH ME, OSHIMA A, COSTA RA, SALLUM JF. Degeneração macular relacionada à idade: modalidades terapêuticas. Arq. Bras Oftalmol. 2001; 64 (6):583-8.

FERRARA N. Role of vascular endothelial growth factor in regulation of physiological angiogenesis. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2001; 280(6):C1358-366.

GORDON MS. Vascular endothelial growth factor as a target for antiangiogenic therapy. *J Clin Oncol*. 2000; 18(21Suppl):45S-6S.

GORDON MS, et al. Phase I safety and pharmacokinetic study of recombinant human anti-vascular endothelial growth factor in patients with advanced cancer. *J Clin Oncol*. 2001; 19 (3): 843-50.

GUERRA, R.A.A. Identificação automática do disco óptico em imagens coloridas da retina. 2008. 115 p. Dissertação (Mestrado em Engenharia biomédica) – Faculdade de ciências da Universidade do Porto. Porto.

IVAN Study Investigators, Chakravarthy U, Harding SP, Rogers CA, Downes SM, Lotery AJ, Wordsworth S, Reeves BC. Ranibizumab versus Bevacizumab to Treat Neovascular age-related macular degeneration: one-year findings from the IVAN randomized trial. *Ophthalmology*. 2012 Jul; 119 (7): 1399-411.

KLEIN, A; LOEWENSTEIN, A. Therapeutic Monoclonal Antibodies and Fragments: bevacizumab. First edition. Saunders Elsevier. China, 2010.

MEDINA NH, et al. Morbidade ocular em idosos da cidade de São Paulo - SP, Brasil. *Arq. Bras Oftalmol*. 1993; 56 (5): 276-8, 281-3.

MOSQUERA, C. Deficiência visual: do currículo aos processos de reabilitação. 1 ed. Curitiba: Chain, 2014.

NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CLINICAL EXCELLENCE (NICE). Ranibizumab and pegaptanib for the treatment of age-related macular degeneration technology appraisal guidance 155/2008. Disponível em: <http://www.nice.org.uk/guidance/TA155>

Acesso em: 1 mar. 2013.

NEHEMY M, PASSOS E, CAMPOS C, RODRIGUES RP, NEHEMY DB. Indocianina verde como adjuvante da termoterapia transpupilar em membrana neovascular subretiniana secundária à degeneração macular relacionada à idade. *Rev. Bras Oftalmol*. 2001; 60 (4): 251-9.

NEHEMY, M. B. Degeneração macular relacionada à idade: novas perspectivas. *Arq. Bras Oftalmol*. São Paulo, v. 69, n. 6, p. 955-958, nov./dec. 2006.

OLIVEIRA NETO H, BORDON AF, FARAH ME, BREUER M, Uno F. Estudo e classificação das membranas neovasculares subretinianas na degeneração

macular relacionada à idade pela angiografia digital com indocianina verde. Arq. Bras Oftalmol. 1998; 61 (3): 312-22.

RODRIGUES et al. Tratamento da forma neovascular de degeneração macular relacionada à idade com drogas antiangiogênicas. Arq. Bras Oftalmol. 2006, vol.69, n.5, Arq. Bras. Disponível:

[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0004-27492006000500027](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27492006000500027).

Acesso em: 14 nov. de 2012.

PAGE, C. Regulamentação do uso das drogas: Farmacologia integrada. 2ª ed. Barueri SP: Manole, 2004. p. 83-88.

SANTOS LPF, Diniz JR, Leão ACS, Sena MF. Degeneração macular relacionada à idade: prevalência e fatores de risco em dois centros oftalmológicos de referência em Pernambuco. Arq. Bras Oftalmol. 2005; 68 (2): 229-33.

SHARMA, et al. The cost-effectiveness of photodynamic therapy for fellow eyes with subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. Ophthalmology 2001; 108 (11):2051–9.

SCHMIDT-ERFURTH UM, et al., Bandello F et al. Guidance for the treatment neovascular age-related macular degeneration. Acta Ophthalmologica Scandinavica 2007; 85: 486-494.

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

SMITH DH, FENN P, DRUMMOND M. Cost effective-ness of photodynamic therapy with verteporfin for age related macular degeneration: the UK case. Br J Ophthalmology 2004; 88(9):1107–12.

STAFFORD RS. Regulating off-label drug use – rethinking the role of the FDA. N Engl J Med 2008; 358(14):1427-1429.

STEINBROOK, R. The price of sight – ranibizumab, bevacizumab, and the treatment of macular degeneration. N Engl J Med 2006; 355(14):1409-1412.

TABARROK AT. Assessing the FDA Via the Anomaly of Off-Label Prescribing. Independent Review 2000; V (5):25-53

VAN der Reis MI et al. A systematic review of the adverse events of intravitreal anti-vascular endothelial growth factor injections. Retina 31:1449-1469, 2011.

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.

WILKES, M.; JOHNS, M. Informed Consent and Shared Decision-Making: A Requirement to Disclose to Patients off-label Prescriptions. PLOS Med United States, v. 5, n. 11, p. 1553-1556, nov. 2008.

WONG D & KYLE G. Some ethical considerations for the “off -label” use of drugs such as Avastin. Br J Ophthalmology 2006; 90: 1218-1219.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Priority Eye Diseases. Disponível em: <http://www.who.int/blindness/causes/priority/en/index1.html>. Acesso em: 10 nov. 2014.

ZOU L et al. Lasting Controversy on Ranibizumab and Bevacizumab. Theranostics 1:395-402, 2011.

Recebido em 16/09/14

Aceito em 10/12/14