RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

BIOBAG (LARVAS VIVAS DE LUCILIA SERICATA NO PRIMEIRO E SEGUNDO ESTADIOS LARVARES)

Desbridamento de feridas crónicas ou com dificuldades de cicatrização, caso não se pretenda recorrer a tratamento instrumental/cirúrgico

Avaliação prévia de acordo com o Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

03/11/2023

DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO DO PEDIDO DE DESISTÊNCIA E RESPETIVO ARQUIVAMENTO DO PROCESSO: 27/10/2023

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): Larvas vivas de Lucilia sericata no primeiro e segundo estadios larvares

Nome do medicamento: BioBag 50; BioBag 100; BioBag 200; BioBag 300

Apresentação(ões):

50 Unidades, Larva medicinal, 50, registo n.º 5797923

100 Unidades, Larva medicinal, 100, registo n.º 5798012

200 Unidades, Larva medicinal, 200, registo n.º 5798020

300 Unidades, Larva medicinal, 300, registo n.º 5798038

Titular da AIM: Biomonde GmbH

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

INDICAÇÃO TERAPÊUTICA AVALIADA: Desbridamento de feridas crónicas ou com dificuldades de cicatrização, caso não se pretenda recorrer a tratamento instrumental/cirúrgico.

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento BioBag (Larvas vivas de Lucilia sericata no primeiro e segundo estadios larvares) foi sujeito a avaliação prévia para efeitos de financiamento público na seguinte indicação terapêutica: Desbridamento de feridas crónicas ou com dificuldades de cicatrização, caso não se pretenda recorrer a tratamento instrumental/cirúrgico.

Face ao comparador hidrogel, o medicamento BioBag (Larvas vivas de Lucilia sericata no primeiro e segundo estadios larvares) foi considerado equivalente.

RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA: Não aplicável (foi pedido arquivamento antes desta fase do processo)

1. Epidemiologia e caracterização da doença

As feridas agudas e crónicas são um grave problema de saúde com um importante impacto na sociedade, sendo descrita pela Organização Mundial de Saúde como uma nova epidemia escondida, a qual se prevê que afete milhões de pessoas em todo o mundo. Estima-se que a nível mundial existam cerca de 20 milhões de feridas crónicas.

Dados relativos a um estudo epidemiológico nacional reportam que a prevalência global de feridas nos cuidados de saúde diferenciados foi de 33%, onde 1 em cada 3 utentes internados apresenta ferida e, nos cuidados de saúde primários, foi de 2,2/1000 habitantes.

As feridas crónicas representam uma prevalência estimada de 1,6/1000habitantes: úlcera de pressão 0,7/1000 habitantes, úlcera de perna 0,7/1000 habitantes, pé diabético 0,15/1000 habitantes e ferida maligna 0,1/1000 habitantes. Estas feridas crónicas estão associadas a uma alta morbilidade, e em menos extensão, também a mortalidade.

Os tratamentos de feridas crónicas têm um impacto significativo na qualidade de vida dos doentes, com elevada carga para os sistemas de saúde. Para além disso, algumas destas feridas, se não convenientemente tratadas, podem conduzir a amputações dos membros.

2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

Sacos contendo larvas vivas de Lucilia sericata no primeiro e segundo estadios larvares também conhecida como Phaenicia sericata. Estas representam uma família de moscas-balão, que se alimentam exclusivamente de tecidos necróticos, o que é uma condição prévia para a sua aplicação médica.

As larvas vivas de Lucilia sericata no primeiro e segundo estádios larvares estão indicadas para a terapia de desbridamento larvar. O mecanismo de ação desta terapia baseia-se a remoção mecânica de tecido

necrótico, na atividade bactericida e bacteriostática e na promoção do processo de cicatrização. Relatos da última década apontam que o contato físico com a ferida é um efeito menos importante da presença larval dentro da ferida, e provavelmente é um efeito negativo para o paciente, que pode sentir a presença física e mexer na ferida. Os produtos químicos secretados pelas larvas iniciam o processo de eliminação bacteriana e remodelação do leito da ferida. Outras enzimas liberadas incluem leucina aminopeptidase, colagenase e proteases semelhantes à quimiotripsina. Esse fenômeno pode ser facilmente observado durante a terapia devido ao aumento da quantidade. Essas enzimas têm várias funções na ferida; transformam principalmente tecido morto em líquido, exsudato da ferida e seu odor específico. A evacuação da necrose e apresentar os efeitos proteolíticos das enzimas digestivas produzidas pelas larvas de Lucilia sericata, a redução da contaminação bacteriana favorece o processo de regeneração.

O tratamento das feridas crónicas implica a realização de um desbridamento. Este consiste em desbridar para retirar o tecido necrosado/desvitalizado, atendendo a que estes podem manter a ferida na fase inflamatória criando um ambiente propício a infeção.

O tipo de desbridamento a realizar deve ser em função do local onde se faz o tratamento, da experiência dos profissionais envolvidos, dos recursos existentes, do tipo e localização da ferida e das características do doente.

Existem diversos métodos de desbridamento, nomeadamente:

- *Desbridamento autolítico: indicado na ferida com necrose seca e pouco exsudativa:*
    - É um método de desbridamento seletivo que promove a libertação de enzimas proteolíticas endógenas (colagenase, elastase, mieloperoxidase hidroxilase ácida ou lisossomas) e a ativação de fagócitos, que quebram e dissolvem os tecidos necrosados permitindo a sua digestão pelos macrófagos.
    - Usam-se produtos capazes de ceder humidade à ferida, tais como: os pensos baseados em hidrogel (elevado teor de água), os compostos de cloreto de sódio e os pensos de poliacrilato (com solução de Ringer).

- Se a ferida apresentar muita quantidade de tecido necrótico e/ou fibrina, mas níveis de exsudado elevados ou moderados, então a opção passa por produtos dos seguintes grupos: hidrocolóides, hidrofibras, alginatos, espumas e suas combinações.

- *Desbridamento enzimático: indicado na ferida exsudativa com necrose húmida e/ou fibrina amarela.*
  - A pomada de colagenase degrada as fibras de colagénio que prendem o tecido necrótico à ferida, tem também acção de quimiotaxia atraindo os macrófagos que vão digerir os péptidos resultantes da degradação enzimática.
  - É um método inespecífico que utiliza enzimas proteolíticas exógenas, necessitando da humidade para ser ativada.
  - A sua ativação desencadeia uma exacerbação da fase inflamatória observando-se um aumento dos níveis de exsudado, que é reversível quando se cessa a utilização do produto.
- *Desbridamento cortante: envolve o corte dos tecidos necrosados, com lâmina, cureta ou tesouras.*
- *Desbridamento cirúrgico: é um procedimento levado a cabo sob o efeito de anestesia geral ou loco-regional, em ambiente de Bloco Operatório.*
  - Para além dos métodos supracitados existem outros métodos de desbridamento, nomeadamente o desbridamento hidrocirúrgico (por jato de água a elevada pressão) e desbridamento por ultrassonografia.

Pode-se ainda recorrer à associação de mais de um método de desbridamento.

Adequação das apresentações à posologia[1]

A apresentação submetida no pedido de financiamento é adequada para a dosagem administrada.

Horizonte temporal[1]

O tratamento das feridas crónicas é complexo, sendo que a resposta ao tratamento avaliada não apenas pela cura e cicatrização completa, mas também por outros fatores, tais como taxa de redução da área da ferida, tempo de cicatrização, mudança do aspeto da ferida, ausência de sinais de infeção.

Sendo assim o horizonte temporal vai desde uma semana (avaliação da melhoria do aspeto da ferida após início do tratamento) até 1 a 3 meses (obtenção de cicatrização da ferida).

Identificação da população e critérios de utilização do medicamento[1]

As feridas crónicas representam uma prevalência estimada de 1,6/1000habitantes: úlcera de pressão 0,7/1000 habitantes, úlcera de perna 0,7/1000 habitantes, pé diabético 0,15/1000 habitantes e ferida maligna 0,1/1000 habitantes.

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Foi avaliado o benefício adicional da aplicação de larvas vivas de Lucilia sericata para "*desbridamento de feridas crónicas ou com dificuldades de cicatrização, caso não se pretenda recorrer a tratamento instrumental/cirúrgico".*

A Tabela 1 mostra as populações e os comparadores selecionados para avaliação da aplicação de larvas vivas de Lucilia sericata.

Tabela 1: População e comparadores selecionados

População	Intervenção	Comparador
Doentes com feridas crónicas ou com dificuldades de cicatrização, caso não se pretenda recorrer a tratamento instrumental / cirúrgico.	Larvas vivas de Lucilia sericata	Outro método de desbridamento não cirúrgico (cortante / mecânico, enzimático, biológico ou autolítico)

Termos de comparação[1]

Tabela 2: *Termos de comparação*[1]

Termos de comparação	**Medicamento em avaliação**	**Larvas vivas de Lucilia sericata** Aplicação de sacos de Larvas vivas de Lucilia sericata 50, 100, 200 ou 300 de acordo com a dimensão da úlcera. Duração: O tratamento deve ser mantido até ocorrer cura da úlcera.
	Medicamento comparador	Desbridamento cortante, enzimático ou autolítico em doses e frequências de acordo com dimensão e características da úlcera.
Outros elementos a considerar na comparação	**Medicamento em avaliação**	Tratamento hospitalar.
	Medicamento comparador	NA

4. Medidas de avaliação de benefício e dano e classificação da sua importância

As medidas de avaliação de benefício e dano (*medidas de resultado*) definidos encontram-se na Tabela 3. Estas *medidas de resultado* foram classificadas por grau de importância em "críticos" e "importantes mas não críticos".

Tabela 3: Medidas de resultado e classificação da sua importância

Medida de resultado	Pontuação	Importância
Mortalidade	9	Crítico
Qualidade de vida	9	Crítico
Cura da úlcera crónica	8	Crítico
Taxa de amputações	8	Crítico

Taxa de redução da úlcera	6	Importante
Taxa de infeção	6	Importante
Taxa de adesão ao tratamento	6	Importante
Redução de tempo de internamento	6	Importante
Interrupção do tratamento por eventos adversos	8	Crítico
Eventos adversos graves	7	Crítico
Eventos adversos globais	6	Importante

5. Descrição dos estudos avaliados

Estudos submetidos, incluídos e excluídos

O TAIM submeteu inicialmente uma revisão sistemática da literatura que identificou apenas um estudo aleatorizado. O estudo de Markevich (2000) comparou terapia larval com desbridamento autolítico (hidrogel), não tendo encontrado diferenças estatisticamente significativas na taxa de cura completa da úlcera. Relativamente à medida de resultado 'redução de >50% da área da úlcera após 10 dias', verificou-se uma diferença estatisticamente significativa a favor da terapia larval (51,1% vs 27,1%; RR 1,89; 95% CI, 1,21-2,96).

Contudo, este estudo apenas foi publicado sob a forma de Resumo (Abstract), tendo sido considerado que esta evidência era insuficiente para suportar esta avaliação.

Foi entretanto identificado um estudo (VenUS II), multicêntrico, aleatorizado, aberto, que incluiu doentes com ulcera da perna, e comparou a aplicação de larvas com a aplicação de hidrogel, e avaliou a o tempo até à cura da úlcera maior.

Considerou-se que este estudo (VenUS II) era relevante para a presente avaliação.

Descrição dos estudos avaliados

Estudo VenUS II

Desenho de estudo

O estudo VenUS II[2] foi um estudo multicêntrico (22 centros do Reino Unido), 'pragmático', aleatorizado, aberto, que incluíu 267 doentes com úlcera da perna, hospitalizados ou em ambulatório, com úlceras venosas ou mistas, arteriais e venosas, que foram aleatorizados na relação de 1:1:1, para aplicação de larvas soltas (n= 94), para aplicação de larvas ensacadas [larvas vivas de Lucilia sericata] (n= 86), ou hidrogel (n= 87), e avaliou o tempo até à cura da úlcera maior.

Critérios de inclusão e exclusão

Foram incluídos doentes com úlcera da perna, hospitalizados ou em ambulatório em centros de saúde ou consultas hospitalares, com úlceras venosas ou mistas, venosas e arteriais (avaliadas por um índice de pressão tornozelo-braço ≥0,6), com pelo menos 25% da ferida coberta por esfacelos ou tecido necrótico.

Foram consideradas úlceras com 5 cm^2 ou menos com ausência de cicatrização (definida como sem alteração da área ao longo de um período de 1 mês). No caso de o doente apresentar várias úlceras foi selecionada a úlcera maior com a úlcera de referência.

Foram excluídos os doentes com alergia ao hidrogel, que apresentassem os membros inferiores muito edemaciados, ou que estivessem medicados com anticoagulantes.

Aleatorização e alocação aos braços de tratamento

Os doentes foram aleatorizados numa relação de 1:1:1 para receberem larvas soltas (Zoobiotic©), larvas ensacadas (Biomonde©), ou hidrogel (Purilon©), através de um serviço fornecido pela York Trials Unit). A aleatorização foi feita utilizando blocos permutados, com estratificação por centro de investigação e área da úlcera (≤5 cm^2 vs >5 cm^2).

Procedimentos

Os enfermeiros foram encorajados a considerarem em todos os participantes a utilização de compressão com ligaduras em 4 camadas, a menos que fosse contraindicado pelo indíce de pressão tornozelo-braço ou intolerância do doente.

Foram usadas larvas vivas de Lucilia sericata. As larvas foram deixadas na úlcera durante 3 ou 4 dias, e os enfermeiros podiam avaliar os doentes durante este período. Os doentes não podiam receber ligaduras de compressão enquanto as larvas estavam in situ. No caso de ser necessário aplicação de mais larvas após retirar o penso, era aplicado hidrogel e ligaduras de compressão enquanto se aguardava a receção do pedido de larvas.

Os doentes no grupo controlo recebiam hidrogel com a úlcera coberta por um penso, de compressão com ligaduras em 4 camadas, a menos que fosse contraindicado pelo indíce de pressão tornozelo-braço ou intolerância do doente. A frequência de aplicação era decidida pelo enfermeiro.

O tratamento aleatorizado foi aplicado na fase de desbridamento, terminando após esta fase. Nos casos em que o tratamento foi interrompido antes da fase de desbridamento terminada, o doente era considerado como uma interrupção precoce do tratamento.

Após a fase de desbridamento, os doentes recebiam um penso padrão, com ou sem compressão. O doente era depois seguido até à cicatrização ou fim de estudo, o que ocorresse primeiro.

Medidas de resultado

A medida de resultado primária foi o tempo mediano até à cura da úlcera de referência, definida como cobertura epitelial completa na ausência de tecido necrosado, avaliada por um enfermeiro, e confirmado uma semana depois por outro enfermeiro. No caso de divergência o tratamento continuava até que se observasse concordância sobre o estado de cura entre os dois enfermeiros. Os enfermeiros tiravam fotografias digitais semanalmente durante 6 meses, e a partir daí mensalmente. Estas fotografias eram avaliadas centralmente por dois avaliadores independentes, para quem os braços de tratamento estavam ocultos.

As medidas de resultado secundárias foram o tempo até ao desbridamento da úlcera de referência, qualidade de vida, dados de microbiologia, eventos adversos, e dor relacionada com a úlcera.

Desbridamento foi definido como uma ferida limpa cosmeticamente. O desbridamento foi também avaliado centralmente por dois avaliadores independentes, para quem os braços de tratamento estavam ocultos.

A dor foi avaliada no basal e no final do tratamento de desbridamento, utilizando uma escala visual analógica, que variava entre 0 mm (sem dor) e 150 mm (máxima dor possível), e referia-se à dor nas 24 horas anteriores.

Análise estatística

As análises de eficácia foram realizadas na população intenção-de-tratar.

O estudo foi desenhado para mostrar superioridade da terapia larvar em relação a hidrogel.

Estimou-se que seria necessário incluir 370 doentes, para detetar, com um poder de 90%, uma redução do tempo mediano até à cura, de 20 pra 12,7 semanas, assumindo uma perda para seguimento de 15%, ou 270 doentes para detetar, com um poder de 80%, a mesma diferença entre grupos de tratamento.

Inicialmente, o plano de análise estatística previa que o tempo até ao desbridamento, e o tempo até à cura, fosse comparado entre os 3 grupos de tratamento. O plano de análise estatística também previa que, no caso de não se detetarem diferenças entre os dois grupos que receberam terapia larvar, a análise final agruparia estes dois grupos de tratamento.

Resultados

O estudo teve início em julho de 2004, sendo a data de corte maio de 2007.

Participaram no estudo 18 centros do Reino Unido (dos 22 centros previstos inicialmente, 4 centros não recrutaram doentes).

Fluxo de doentes

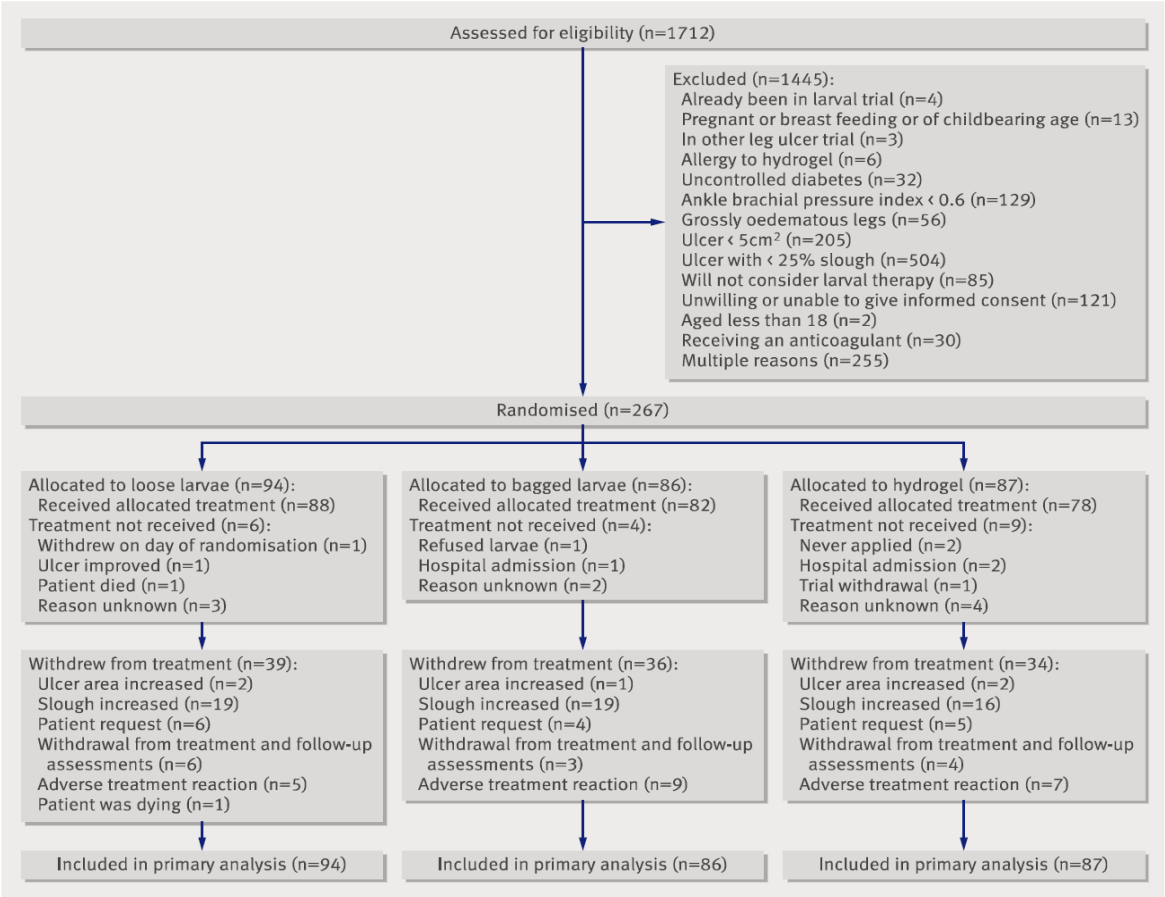
O estudo VenUS II[2] avaliou 1712 doentes com úlcera da perna, dos quais 267 (15,6%) foram aleatorizados: 94 doentes para larvas soltas, 86 para larvas ensacadas, e 87 para hidrogel.

Do total, não receberam tratamento 6 doentes no grupo larvas soltas, 4 doentes no grupo larvas ensacadas, e 9 doentes no grupo hidrogel.

Interromperam precocemente tratamento, 39 doentes no grupo larvas soltas, 36 doentes no grupo larvas ensacadas, e 34 doentes no grupo hidrogel, a maioria por aumento da área necrótica.

Estes dados são apresentados na Figura 1.

Figura 1: *Fluxo de doentes*



Fonte: Extraído de referência 2

Características basais dos doentes

Os doentes tinham em média 74,0 anos, 40,8% eram do sexo masculino. A proporção de doentes do sexo masculino era maior no grupo hidrogel (50,6%), do que no grupos de terapia larvar (larvas soltas: 38,3%; larvas ensacadas: 33,7%).

Do total, 75,5% dos doentes apresenta uma úlcera com mais de 5 cm^2. A área mediana de úlcera era 13,2 cm^2, sendo a área no grupo de larvas ensacadas (17,3 cm^2), maior do que no grupo das larvas soltas ou no grupo hidrogel (12,2 cm^2). Apresentava úlcera há mais de 6 meses, 46,5% dos doentes no grupo larvas ensacadas, 64,9% no grupo larvas soltas, e 59,8% no grupo hidrogel.

Estes dados são apresentados na Tabela 4.

Tabela 4: *características basais dos doentes*

Characteristics	Loose larvae (n=94)	Bagged larvae (n=86)	Hydrogel (n=87)	Overall (n=267)
Men	36 (38.3)	29 (33.7)	44 (50.6)	109 (40.8)
Mean (SD) age (years)	74.1 (12.9)	73.5 (12.2)	74.3 (12.8)	74.0 (12.6)
Area of ulcer (cm^2):				
≤5	23 (24.5)	20 (23.3)	22 (25.3)	65 (24.3)
>5	71 (75.5)	66 (76.7)	65 (74.7)	202 (75.7)
Median (range) area of ulcer (cm^2)*	12.2 (0.6-174.9)	17.3 (1.8-197.9)	12.2 (1.0-116.8)	13.2 (0.6-197.9)
Duration of ulcer (months):				
≤6	33 (35.1)	46 (53.5)	35 (40.2)	114 (42.7)
>6	61 (64.9)	40 (46.5)	52 (59.8)	153 (57.3)
Median (range) duration of ulcer (months)*	9.0 (1.0-240.0)	6.0 (1.0-204.0)	8.0 (1.0-372.0)	7.0 (1.0-372.0)
ABPI, treatment:				
≥0.8, high compression	50 (53.2)	46 (53.5)	61 (70.1)	157 (58.8)
≥0.8, lower or no compression	31 (33.0)	30 (34.9)	17 (19.5)	78 (29.2)
0.6-0.8	13 (13.8)	10 (11.6)	9 (10.3)	32 (12.0)

ABPI=ankle brachial pressure index.
*Median presented as data were skewed.

Fonte: Extraído de referência 2

Eficácia

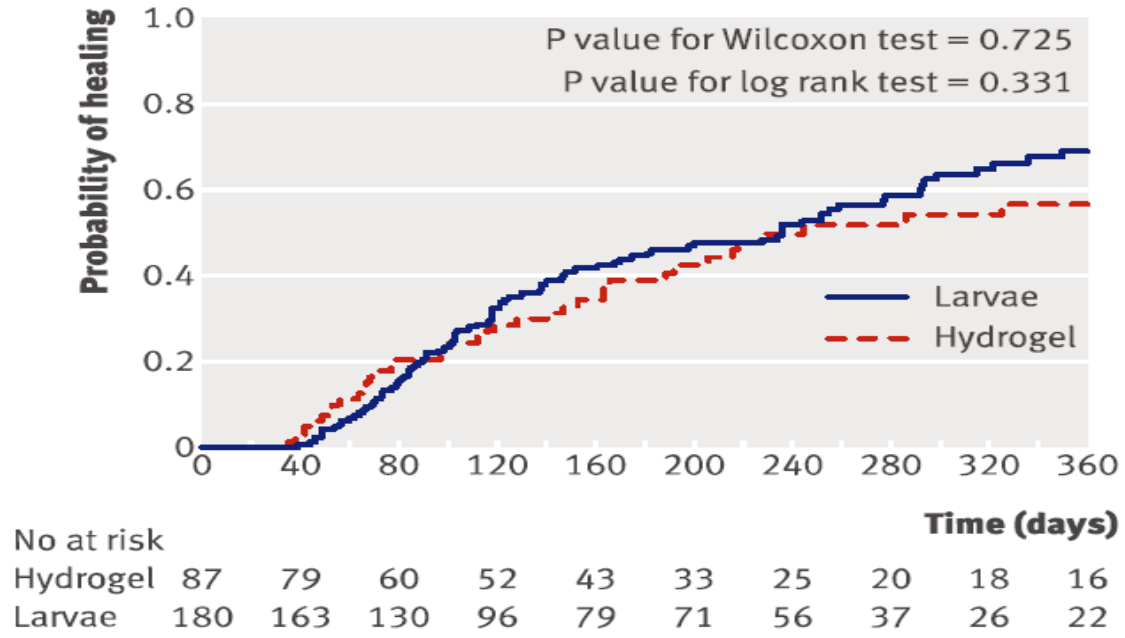
Tempo até à cura da úlcera maior

O tempo até à cura da úlcera maior não mostrou diferenças estatisticamente significativas entre grupos de tratamento (teste log rank 1,00; p= 0,62). O efeito do tratamento nas taxas de cura não mostrou diferença estatisticamente significativa entre os grupos de terapia larvar. Assim os resultados agruparam os grupos de larvas soltas e larvas ensacadas.

O tempo mediano até à cura foi de 236 dias (IC95% 147 a 292) no grupo de terapia larvar, e de 245 dias (IC95% 166 a NE) no grupo hidrogel (razão de riscos 1,13; IC95% 0,76 a 1,68; p= 0,54).

Estes dados são apresentados na Figura 2.

Figura 2: *tempo mediano até à cura*



Fonte: Extraído de referência 2

Tempo até ao desbridamento

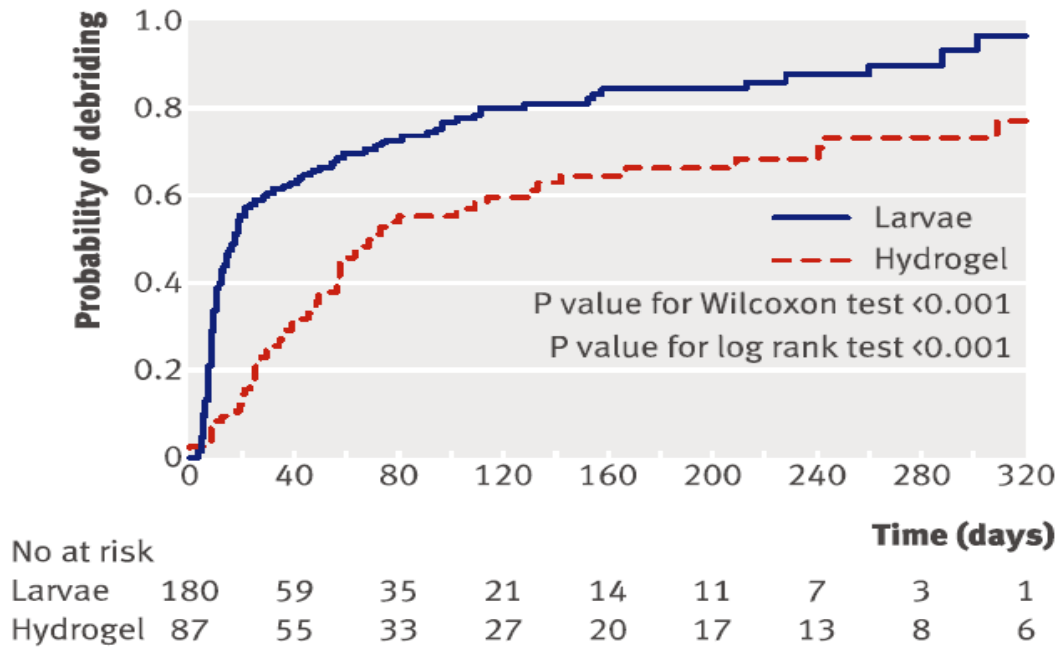
O tempo até ao desbridamento mostrou diferenças estatisticamente significativas entre grupos de tratamento.

O tempo mediano até ao desbridamento foi mais curto com as larvas soltas (14 dias; IC95% 10 a 17), do que com as larvas ensacadas (28 dias; IC95% 13 a 55), ou o hidrogel (72 dias; IC95% 56 a 131).

A comparação dos dois grupos de terapia larvar com hidrogel mostrou diferença entre grupos de tratamento, com significado estatístico, em relação ao tempo até ao desbridamento (razão de riscos 2,31; IC95% 1,65 a 3,24; p nominal<0,001)

Estes dados são apresentados na Figura 3.

Figura 3: *tempo mediano até ao desbridamento*



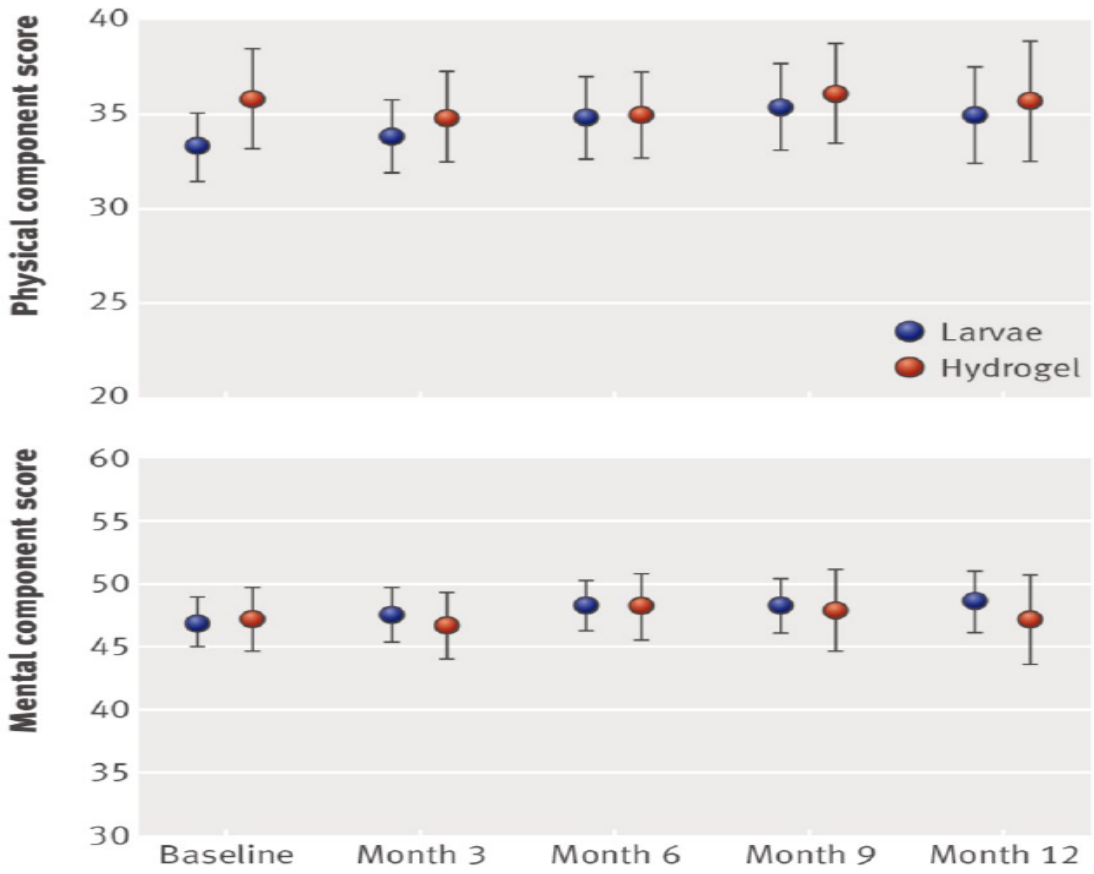
Fonte: Extraído de referência 2

Qualidade de vida (SF-12)

Não se observaram diferenças entre grupos de tratamento, em relação à variação, entre o basal e o fim do estudo, na qualidade de vida, avaliada pelos componentes físico ou mental do SF-12.

Estes dados são apresentados na Figura 4.

Figura 4: *média e IC95% dos componentes físico e mental do SF-12 ao longo do tempo*



Fonte: Extraído de referência 2

Microbiologia

De acordo com o TAIM, a média do logaritmo da contagem de bactérias no basal foi de 6,5 (cerca de 3,1 X 10^{6}), sem diferenças entre grupos de tratamento.

Não se observaram diferenças com significado estatístico, entre grupos de tratamento, na variação da contagem de bactérias entre o basal e a data de desbridamento ou o fim de estudo (diferença: -0,06; IC95% -0,24 a 0,12; p= 0,75)..

Dor relacionada com a úlcera

Os doentes nos grupos de terapia larvar apresentaram mais dor do que os doentes no grupo hidrogel (p nominal< 0,001), avaliada à data de desbridamento.

Estes dados são apresentados na Tabela 5.

Tabela 5: *Diferença na pontuação da dor relacionada com a úlcera à data de desbridamento*

Variables	Estimate (SE)	P value	95% CI
Treatment group:			
Loose larvae (n=82): hydrogel (n=71)	46.74 (7.25)	‹0.001	32.44. to 61.04
Bagged larvae (n=70): hydrogel (n=71)	38.58 (7.67)	‹0.001	23.46 to 53.70
Baseline pain score	0.41 (0.07)	‹0.001	0.26 to 0.55
Area (log)	1.34 (2.94)	0.65	−4.41 to 7.10
Duration of ulcer (log)	−4.23 (2.36)	0.07	−8.86 to 0.40

Segurança

Observaram-se eventos adversos em 51,7% dos doentes no grupo de terapia larvar, e em 43,7% no grupo hidrogel.

Observaram-se eventos adversos graves em 14,6% dos doentes do grupo larvas soltas, em 13,5% no grupo larvas ensacadas, e em 13,5% no grupo hidrogel.

6. Avaliação da evidência por *outcome*

O benefício adicional de larvas vivas de Lucilia sericata foi depois analisado para cada medida de resultado.

Não foram submetidos dados do efeito comparativo do tratamento em relação mortalidade, taxa de amputações, redução da úlcera, taxa de adesão ao tratamento, e redução de tempo de internamento.

Não se observaram diferenças com significado estatístico em relação ao efeito do tratamento na qualidade de vida, cura de úlcera crónica, ou taxa de infeção.

Assim, em termos de eficácia comparativa, a terapia larvar não mostrou mostrou benefício adicional em relação a hidrogel em termos de mortalidade, qualidade de vida, cura de úlcera crónica, taxa de amputações, redução da úlcera, taxa de infeção, taxa de adesão ao tratamento, ou redução de tempo de internamento.

Em termos de segurança a terapia larvar parece estar associada a maior incidência de eventos adversos, sem diferenças significativas em relação a eventos adversos graves.

Devido às limitações inerentes ao desenho do estudo (estudo aleatorizado, 'pragmático', aberto), e aos desequilíbrios entre grupos de tratamento em relação a variáveis prognósticas/modificadores de efeito, estas conclusões estão associadas a elevado grau de incerteza.

7. Qualidade da evidência submetida

Foram consideradas as questões metodológicas que poderiam reduzir a confiança nas estimativas de efeito. O TAIM submeteu apenas um estudo relevante.

A certeza da evidência foi classificada como baixa para todas as medidas de resultado (Tabela 6).

A qualidade global da evidência foi classificada como baixa. Qualidade baixa significa baixa certeza de resultados. Isto significa que a nossa confiança nas estimativas de efeito é limitada, e que o verdadeiro efeito pode ser substancialmente diferente da estimativa de efeito.

Tabela 6 - Avaliação da certeza de resultados

	Risco de viés										
	Geração de sequência	**Alocação oculta**	**Ocultação**	**Dados de outcome incompletos**	**Reporte seletivo de outcomes**	**Outros**	**Comparação indireta**	**Imprecisão**	**Inconsistência**	**Certeza da evidência**	**Nº de estudos**
Mortalidade	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	baixa	1
Qualidade de vida	Sim	Sim	Não**	Não claro*	Não claro	Não*	Sim	Não***	NA	baixa	1
Cura da úlcera crónica	Sim	Sim	Não**	Sim	Sim	Não*	Sim	Não***	NA	baixa	1
Taxa de amputações	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados		0
Taxa de redução da úlcera	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados		0
Taxa de infeção	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados		0
Taxa de adesão ao tratamento	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados		0
Redução de tempo de internamento	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados		0
Interrupção do tratamento por eventos adversos	Sim	Sim	Não**	Não claro*	Não claro*	Sim	Sim	NA	NA	baixa	1
Eventos adversos graves	Sim	Sim	Não**	Não claro*	Não claro*	Sim	Sim	NA	NA	baixa	1
Eventos adversos globais	Sim	Sim	Não**	Não claro*	Não claro*	Sim	Sim	NA	NA	baixa	1

Nota: 'sim' significa ausência de problema nessa dimensão

* Desequilíbrios entre grupos de tratamento em relação a variáveis prognósticas/modificadoras de efeito

** Estudo com desenho aberto

*** Intervalo de confiança 95% inclui o valor nulo

8. Avaliação e comentários à evidência submetida

Foi avaliado o benefício adicional de larvas vivas de Lucilia sericata para "desbridamento de feridas crónicas ou com dificuldades de cicatrização, caso não se pretenda recorrer a tratamento instrumental/cirúrgico".

Os critérios de avaliação definidos pelo INFARMED,I.P. previam a avaliação do benefício adicional da aplicação de larvas vivas de Lucilia sericata, numa única população (doentes com feridas crónicas ou com dificuldades de cicatrização, caso não se pretenda recorrer a tratamento instrumental / cirúrgico.), em que a intervenção era a aplicação de larvas vivas de Lucilia sericata, e os comparadores eram aplicação de outro método de desbridamento não cirúrgico (cortante / mecânico, enzimático, biológico ou autolítico).

O TAIM submeteu um único estudo (estudo VenUS II)[2]. O estudo VenUS II foi um estudo multicêntrico (22 centros do Reino Unido), 'pragmático', aleatorizado, aberto, que incluiu 267 doentes com úlcera da perna, hospitalizados ou em ambulatório, com úlceras venosas ou mistas (arteriais e venosas), que foram aleatorizados numa relação de 1:1:1, para aplicação de larvas soltas (n= 94), para aplicação de larvas ensacadas [larvas vivas de Lucilia sericata] (n= 86), ou hidrogel (n= 87), e avaliou o tempo até à cura da úlcera maior.

O estudo incluiu doentes com úlcera da perna, hospitalizados ou em ambulatório em centros de saúde ou consultas hospitalares, com úlceras venosas ou mistas [venosas e arteriais (avaliadas por um índice de pressão tornozelo-braço ≥0,6)], com pelo menos 25% da ferida coberta por esfacelos ou tecido necrótico. Foram consideradas úlceras com 5 cm^2 ou menos com ausência de cicatrização (definida como sem alteração da área ao longo de um período de 1 mês). No caso de o doente apresentar várias úlceras foi selecionada a úlcera maior como a úlcera de referência. Foram excluídos os doentes com alergia ao hidrogel, que apresentassem os membros inferiores muito edemaciados, ou que estivessem medicados com anticoagulantes.

O estudo foi desenhado para mostrar superioridade da terapia larvar em relação a hidrogel. Inicialmente, o plano de análise estatística previa que o tempo até ao desbridamento, e o tempo até à cura, fosse comparado entre os 3 grupos de tratamento. O plano de análise estatística também previa

que, no caso de não se detetarem diferenças entre os dois grupos que receberam terapia larvar, a análise final agruparia estes dois grupos de tratamento.

A terapia larvar não mostrou benefício adicional em relação a hidrogel em termos de mortalidade, qualidade de vida, cura de úlcera crónica, taxa de amputações, redução da úlcera, taxa de infeção, taxa de adesão ao tratamento, ou redução de tempo de internamento. De salientar que não foram submetidos dados do efeito comparativo do tratamento em relação a mortalidade, taxa de amputações, redução da úlcera, taxa de adesão ao tratamento, ou redução de tempo de internamento.

O tempo até à cura da úlcera não mostrou diferenças estatisticamente significativas entre grupos de tratamento (teste log rank 1,00; p= 0,62). O efeito do tratamento nas taxas de cura não mostrou diferença estatisticamente significativa entre os grupos de terapia larvar. Assim os resultados agruparam os grupos de larvas soltas e larvas ensacadas. O tempo mediano até à cura foi de 236 dias (IC95% 147 a 292) no grupo de terapia larvar, e de 245 dias (IC95% 166 a NE) no grupo hidrogel (razão de riscos 1,13; IC95% 0,76 a 1,68; p= 0,54).

Uma vez que a hipótese primária do estudo foi negada (a hipótese primária era que a terapia larvar era superior a hidrogel, em relação ao tempo até à cura), o efeito do tratamento nas medidas de resultado secundárias deve ser considerado exploratório. Acresce que a análise não foi ajustada para multiplicidade, pelo que, mesmo que o efeito relativo do tratamento na medida de resultado primária tivesse tido significado estatístico, os valores de p, relativos ao efeito do tratamento nas medidas de resultado secundárias, deveriam ser considerados nominais, não podendo ser usados para inferir o efeito do tratamento.

O estudo apresenta algumas limitações importantes.

Observaram-se alguns desequilíbrios nas características basais dos doentes entre grupos de tratamento. A proporção de doentes do sexo masculino era maior no grupo hidrogel (50,6%), do que no grupos de terapia larvar (larvas soltas: 38,3%; larvas ensacadas: 33,7%). No grupo de larvas ensacadas, a área mediana de úlcera era maior, menos doentes apresentavam úlcera há mais de 6 meses, e o tempo mediano de duração da úlcera era também menor. A área mediana de úlcera no grupo de larvas ensacadas era 17,3 cm^2, no grupo das larvas soltas era 12,2 cm^2 e no grupo hidrogel era 12,2 cm^2. Apresentavam úlcera há mais de 6 meses, 46,5% dos doentes no grupo larvas ensacadas, 64,9% no grupo larvas soltas, e 59,8% no grupo hidrogel. O tempo mediano de úlcera era de 9 meses (1-240) no

grupo larvas soltas, 6 meses (1-204) no grupo larvas ensacadas, e 8 meses (1-372) no grupo hidrogel. Este perfil de úlceras de maior diâmetro e com menos tempo de evolução no grupo de larvas ensacadas pode influenciar o resultado, embora seja difícil de determinar qual o sentido dessa influência. Acresce, que a análise agrupou os dois grupos de terapia larvar, e não existem dados do tempo mediano ou dimensão da úlcera da terapia larvar agrupada.

Foram usadas larvas vivas de Lucilia sericata. As larvas foram deixadas na úlcera durante 3 ou 4 dias, e os enfermeiros podiam avaliar os doentes durante este período. Os doentes não podiam receber ligaduras de compressão enquanto as larvas estavam *in situ*. No caso de ser necessário aplicação de mais larvas após retirar o penso, era aplicado hidrogel e ligaduras de compressão enquanto se aguardava a receção do pedido de larvas. Não é referido o tempo durante o qual o grupo de terapia larvar recebeu aplicação de hidrogel, e este cruzamento dificulta a interpretação dos resultados.

O estudo teve um desenho aberto. A medida de resultado primária foi o tempo mediano até à cura da úlcera de referência, definida como cobertura epitelial completa na ausência de tecido necrosado, avaliada por um enfermeiro, e confirmada uma semana depois por outro enfermeiro. No caso de divergência o tratamento continuava até que se observasse concordância sobre o estado de cura entre os dois enfermeiros. Os enfermeiros tiravam fotografias digitais semanalmente durante 6 meses, e a partir daí mensalmente. Estas fotografias eram avaliadas centralmente por dois avaliadores independentes, para quem os braços de tratamento estavam ocultos. No entanto, não é claro se os resultados apresentados se referem ao efeito do tratamento avaliado pelo investigador (enfermeiro), ou avaliado por revisão centralizada oculta. Não é descrito o grau de discordância obtido com estes dois métodos de avaliação.

Concluiu-se que não foi demonstrada a existência de benefício adicional da terapia larvar em relação à aplicação de hidrogel.

Esta conclusão baseou-se nos seguintes factos:

- Um estudo multicêntrico (22 centros do Reino Unido), 'pragmático', aleatorizado, aberto, que incluíu 267 doentes com úlcera da perna, hospitalizados ou em ambulatório, com úlceras venosas ou mistas (arteriais e venosas), que foram aleatorizados na relação de 1:1:1, para aplicação de larvas soltas (n= 94), para aplicação de larvas ensacadas [larvas vivas de Lucilia sericata] (n= 86), ou hidrogel (n= 87), não mostrou uma diferença com

significado estatístico, entre grupos de tratamento, em relação ao tempo até à cura da úlcera maior. Agrupando os 2 grupos de terapia larvar, o tempo mediano até à cura foi de 236 dias (IC95% 147 a 292) no grupo de terapia larvar, e de 245 dias (IC95% 166 a NE) no grupo hidrogel (razão de riscos 1,13; IC95% 0,76 a 1,68; p= 0,54).

9. Valor terapêutico acrescentado

Foi avaliado o benefício adicional de Larvas vivas de Lucilia sericata para "desbridamento de feridas crónicas ou com dificuldades de cicatrização, caso não se pretenda recorrer a tratamento instrumental/cirúrgico".

Concluiu-se que não foi demonstrada a existência de valor terapêutico acrescentado da terapia larvar em relação à aplicação de hidrogel. Contudo, constatou-se o efeito benéfico do fármaco, pelo que se recomenda o seu financiamento nesta população, ao abrigo do art. 25.º, n.º9, alínea a) do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

Esta conclusão baseou-se nos seguintes factos:

- Um estudo multicêntrico (22 centros do Reino Unido), 'pragmático', aleatorizado, aberto, que incluíu 267 doentes com úlcera da perna, hospitalizados ou em ambulatório, com úlceras venosas ou mistas (arteriais e venosas), que foram aleatorizados na relação de 1:1:1, para aplicação de larvas soltas (n= 94), para aplicação de larvas ensacadas [larvas vivas de Lucilia sericata] (n= 86), ou hidrogel (n= 87), não mostrou uma diferença com significado estatístico, entre grupos de tratamento, em relação ao tempo até à cura da úlcera maior. Agrupando os 2 grupos de terapia larvar, o tempo mediano até à cura foi de 236 dias (IC95% 147 a 292) no grupo de terapia larvar, e de 245 dias (IC95% 166 a NE) no grupo hidrogel (razão de riscos 1,13; IC95% 0,76 a 1,68; p= 0,54).

10. Avaliação económica

Não aplicável (foi pedido arquivamento antes desta fase do processo).

11. Conclusões

Tendo em consideração as conclusões da avaliação farmacoterapêutica, bem como o pedido do Titular da AIM, defere-se o pedido de desistência apresentado, prosseguindo-se para o arquivamento do processo em conformidade com a Deliberação n.º 065/CD/2023, de 14 de setembro de 2023.

12. Referências bibliográficas

Grupo de Avaliação da Evidência. Relatório de Avaliação Farmacoterapêutico (Larvas vivas de Lucilia sericata). INFARMED IP. Versão 1.0. agosto de 2021

Dumville JC et al. Larval therapy for leg ulcers (VenUS II): randomized controlled trial. BMJ 2009; 338: b773 (doi:10.1136/bmj.b773)

Recomendação da CATS versão 1.0. Biobag (larvas vivas de Lucilia sericata no primeiro e segundo estadios larvares) para o tratamento de feridas crónicas ou com dificuldade de cicatrização. 17 de agosto de 2021.