

# Nota Técnica Número 01/2017

Medicamento anti-VEGF, Ranibizumabe (Lucentis®) para o tratamento de oclusão de ramo da veia central da retina

Esclarecimentos sobre o medicamento, sua indicação para o tratamento da OCR, evidência científica de sua eficácia, disponibilidade da dispensação do medicamento pelo Sistema Único de Saúde, preço do medicamento e do tratamento a ser ofertado, possibilidade de substituição por outro(s) com a mesma eficácia no tratamento e outros informes e registros que entendam relevantes para solução do caso.

A **oclusão da veia retiniana** é uma obstrução do sistema venoso retiniano por formação de trombo e tem como fator causal mais comum a compressão por artérias retinianas ateroscleróticas adjacentes além de compressão externa ou doenças vasculares (p. ex.: vasculite).

As duas maiores complicações da oclusão da veia retiniana são o **edema macular** e a **isquemia retiniana** que levam à neovascularização da retina e íris.

**Edema Macular:** A Trombose das veias retinianas causa um aumento na pressão capilar retiniana levando a um aumento da permeabilidade capilar e escape de líquido e sangue para dentro da retina. A isquemia retiniana co-existente pode exacerbar o processo pela produção de **fator de crescimento endotelial vascular (VEGF)** o qual por sua vez, promove um aumento da permeabilidade capilar retiniana e vazamento para o espaço extracelular, resultando no posterior desenvolvimento de oclusão macular.

A **oclusão macular** é a causa mais comum de dano visual na oclusão da veia retiniana seguido pela **isquemia da fóvea**.

As condições mais comumente associadas estão relacionadas a um risco aumentado de aterosclerose como:

- Hipertensão
- Diabetes
- Hiperlipidemia
- Hiperhomocisteinemia
- Alteração da coagulação do sangue: aumento da viscosidade do plasma como p.ex:  
leucemia, mieloma, Fator V Leiden, mielofibrose.
- Doenças inflamatória sistêmicas (Behçet, poliarterite nodosa, sarcoidose, Granulomatose de Wegener e Sd de Goodpasture)
- Glaucoma

- Eixo axial curto
- Compressão externa retrobulbar

A incidência e prevalência dessa condição aumenta com a idade e embora alguns pacientes possam experimentar uma melhora na acuidade visual, uma revisão sistemática da história natural da oclusão retiniana revela que somente uma pequena porção desses pacientes podem ter uma melhora espontânea, geralmente a acuidade visual diminui ao longo do tempo.

O tratamento envolve os cuidados clínicos e a terapêutica oftalmológica específica incluindo a terapia com uso de agentes anti-VEGF como ranibizumabe e o bevacizumabe.

#### Medicamentos anti-VEGF

##### RANIBIZUMABE

Ranibizumabe (Lucentis®) é um fragmento de anticorpo monoclonal recombinante (imunoglobulina G1) que se liga a receptores de todas as isoformas biologicamente ativas do fator de crescimento endotelial vascular A (VEGF-A) e bloqueia a ligação do VEGF-A ao VEGFR1 e receptores VEGFR2 nas células endoteliais (*Genentech 2008*).

Ranibizumabe tem uma afinidade de ligação para o VEGF 100 vezes maior do que o bevacizumabe (*Ferrara 2006*) tendo sido aprovado para o tratamento da oclusão venosa da retina pelo *Food and Drug Administration, FDA*(EUA) em junho de 2010 e pela União Européia para o tratamento do edema macular secundário à oclusão da veia retiniana em 2011.

Segundo nota técnica do Ministério da Saúde em Jan/2014 o medicamento possui registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e tem seu uso aprovado no tratamento da deficiência visual devido ao edema macular secundário à oclusão da veia da retina (OVR) dentre outros usos.

Dose intravítrea: 0,5mg

Custo por injeção US\$1800,00

##### BEVACIZUMABE (Avastin®)

É um anticorpo monoclonal completo e humanizado que neutraliza a ação do fator de crescimento endotelial vascular estando intimamente relacionado ao ranibizumabe, este essencialmente um fragmento do anticorpo do bevacizumabe.

Do ponto de vista terapêutico podem ser consideradas alternativas equivalentes em eficácia.

Dose intravítrea: 1,25 a 2,5mg  
Custo por injeção US\$30,00

Recomendações por um painel de especialistas e Diretrizes do Colégio Britânico de Oftalmologia publicadas em 2015:

#### Agentes Anti-VEGF

(Ranibizumabe, Aflibercept e Bevacizumab) são agora uma escolha popular no tratamento da oclusão macular devido a oclusão da veia central da retina baseado no fato de que a VEGF-A é a citocina central que media a ruptura vascular e leva à oclusão macular pós-occlusão da veia retiniana. Níveis intraoculares de VEGF são significativamente elevados na oclusão de veia central retiniana comparado com controles.

Ranibizumabe é indicado para o tratamento da lesão visual devido ao edema secundário à oclusão da veia retiniana.

Ranibizumabe geralmente não é recomendado para pacientes com perda visual isquêmica irreversível devido à limitação de dados disponíveis nos estudos fase III nessa população de pacientes.

No entanto, o tratamento com ranibizumabe pode ser considerado quando o edema macular está presente em áreas da retina perfundidas adjacentes a zonas da retina isquêmica macular, porque alguns pacientes podem ter benefício.

Revisão da Cochrane de 2014 (*Anti-vascular endothelial growth factor for macular oedema secondary to central retinal vein occlusion*) baseada em seis *trials* (Copernicus 2012; CRUISE 2010; Epstein 2012; GALILEO 2013; ROCC 2010 e Wroblewski 2009) que investigaram quatro agentes anti-VEGF em comparação com injeção simulada: VEGF Trap Eye® (Aflibercept), **bevacizumabe** (Avastin®), **ranibizumabe** (Lucentis®) e Pegaptanibe sódico (Macugen®).

Segundo a revisão da Cochrane (2014) evidências de alta qualidade sugerem que em cinco desses estudos o tratamento anti-VEGF foi associado a 80% de diminuição do risco de perder 15 letras de acuidade visual em seis meses comparado com injeção simulada (*RR 0.20; 95% CI 0.12 to 0.34*).

Três dos *trials* com moderada qualidade de evidência (481 participantes) revelaram que

a redução média da linha de base a seis meses da espessura da retina central foi 267.  $\mu\text{m}$  (*95% CI 211.4  $\mu\text{m}$  to 323.4  $\mu\text{m}$* ) maior em participantes tratados com anti-VEGF do que em participantes tratados com injeção de simulação.

A meta-análise demonstra que o tratamento com anti-VEGF está associado com ganho clínico significativo da visão em seis meses.

Um estudo demonstrou ainda benefício mantido por 12 meses.

Não houve questões relacionadas à segurança clínica ou ocular identificadas nesse período.

A conclusão é de que a injeção intravítrea repetida com agentes anti-VEGF

em olhos com edema macular por oclusão central da retina melhorou a acuidade visual em seis meses.

Todos os agentes foram relativamente bem tolerados com uma baixa incidência de efeitos adversos a curto prazo

A revisão ainda enfatiza a necessidade de analisar eficácia e segurança dos agentes anti-VEGF e outros tratamentos inclusive corticosteroides intravítreo a longo prazo.

Bevacizumabe e ranibizumabe podem ser considerados alternativas terapêuticas equivalentes em eficácia no tratamento da oclusão da veia retiniana conforme as últimas evidências científicas.

Recomenda-se que no caso de indicação de medicamentos anti-VEGF seja prescrito o **bevacizumabe** em relação ao ranibizumabe, particularmente devido ao custo-benefício.

#### Bibliografia:

- The Royal College of Ophthalmologists Clinical Guidelines Retinal Vein Occlusion (RVO) Guidelines July 2015.
- Braithwaite T, Nanji AA, Lindsley K, Greenberg PB. Anti-vascular endothelial growth factor for macular oedema secondary to central retinal vein occlusion. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 5. Art. No.: CD007325. DOI: 10.1002/14651858.CD007325.pub3. [www.cochranelibrary.com](http://www.cochranelibrary.com)
- Anti-VEGF Therapy and the Retina: An **Update** Tah V, Orlans HO, Hyer J, Casswell E, Din N, Sri Shanmuganathan V, Ramskold L, Pasu S.J Ophthalmol. 2015;2015:627674. doi: 10.1155/2015/627674. Review.
- [Update on Pharmacologic Retinal Vascular Toxicity](#). Schwartz SG, Grzybowski A, Wasinska-Borowiec W, Flynn HW, Mieler WF. Curr Pharm Des. 2015;21(32):4694-7. Review.
- [Branch retinal vein occlusion: treatment modalities: an update of the literature](#). Chatziralli IP, Jaulim A, Peponis VG, Mitropoulos PG, Moschos MM. Semin Ophthalmol. 2014 Mar;29(2):85-107. doi:10.3109/08820538.2013.833271. Review.

- [Branch retinal vein occlusion: epidemiology, pathogenesis, risk factors, clinical features, diagnosis, and complications. An update of the literature.](#)Jaulim A, Ahmed B, Khanam T, Chatziralli IP.Retina. 2013 May;33(5):901-10. doi: 10.1097/IAE.0b013e3182870c15. Review.
- [Retinal venous occlusions: diagnosis and choice of treatments.](#)Querques G, Triolo G, Casalino G, García-Arumí J, Badal J, Zapata M, Boixadera A, Castillo VM, Bandello F.Ophthalmic Res. 2013;49(4):215-22. doi: 10.1159/000346734. Review.
- Ranibizumab in retinal vein occlusion: treatment recommendations by an expert panel. Gerding H, et al. Br J Ophthalmol 2015;99:297–304.
- Retinal-Vein Occlusion.Tien Y. Wong, M.D., Ph.D., and Ingrid U. Scott, M.D., M.P.H. N Engl J Med 2010;363:2135-44.
- Anti-VEGF Therapy and the Retina: An Update  
Journal of Ophthalmology  
Volume 2015, Article ID 627674, 13 pages  
<http://dx.doi.org/10.1155/2015/627674>
- The Price of Sight — Ranibizumab, Bevacizumab, and the Treatment of Macular Degeneration  
Robert Steinbrook, M.D. NEJM 355;14 www.nejm.org october 5, 2006.
- Ranibizumab for Macular Edema following Central Retinal Vein Occlusion  
Six-Month Primary End Point Results of a Phase III Study.Ophthalmology 2010;117:1124–1133.
- Nota Técnica no./2014 Ministério Público/Consultoria Jurídica/Advocacia

Geral da União. [www.agu.gov.br](http://www.agu.gov.br)