



Medicamento	X
Material	

NOTA TÉCNICA DE NÚMERO 94

Solicitante: Juíza Joriza Magalhães Pinheiro da 9ª Vara da Fazenda Pública da Comarca de Fortaleza.

Número do processo: 0115560-18.2018.8.06.0001

Data: terça-feira, 27 de março de 2018.

SUMÁRIO

TÓPICO	Pág.
1) Tema -----	02
2) Considerações teóricas e epidemiológicas sobre a doença -----	02
3) Considerações específicas sobre o caso em questão ----	03
4) Eficácia do tratamento e evidências científicas -----	03
5) Sobre o registro pela ANVISA -----	05
6) Sobre a recomendação de incorporação pela CONITEC	05
7) Sobre a presença de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Ministério da Saúde ou de órgão público -----	06
8) Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS -----	06
9) Custo do tratamento -----	06
10) Conclusões -----	07
11) Referências -----	08

NOTA TÉCNICA

1) **Tema:** o uso do Ranibizumabe (Lucentis) ou Bevacizumabe (Avastin) ou Aflibercepte (Eylia) no tratamento do edema macular relacionado à retinopatia diabética.

2) **Considerações teóricas e epidemiológicas sobre a doença.**

A retinopatia diabética (RD) é umas das principais complicações relacionadas ao diabetes *mellitus* (DM) e a principal causa de cegueira em pessoas com idade entre 20 e 74 anos. Aproximadamente 12% dos novos casos de cegueira legal, isto é, a diminuição da acuidade visual a um nível que impeça o exercício de atividades laborais, são causados pela RD. Após 20 anos de doença, mais de 90% dos diabéticos tipo 1 e 60% daqueles com o tipo 2 apresentarão algum grau de retinopatia.

Na RD, a principal causa de baixa visual é o edema macular, podendo estar presente desde as fases iniciais da retinopatia até em casos nos quais há doença proliferativa grave, acometendo 30% dos pacientes com mais de 20 anos de diabetes.

A forma proliferativa é aquela que, por sua vez, se relaciona mais frequentemente com a perda visual grave, devido a eventos oculares potencialmente causadores de cegueira irreversível, como a isquemia retiniana difusa, incluindo a macular, e o descolamento tracional de retina (**presente no caso em questão**). Estima-se que em olhos com RD proliferativa não tratada a taxa de evolução para cegueira seja de 50%, em 5 anos.

No Brasil, ainda não há estudos que demonstrem, com exatidão, a prevalência da RD. Estudos realizados em diferentes regiões do país referem prevalência variando de 24 a 39%, sendo sua maior frequência em pacientes residentes em regiões não metropolitanas. Avaliando-se as estatísticas disponíveis, com percentuais adaptados de outros países, estima-se um número aproximado de 2 milhões de brasileiros com algum grau de RD, podendo-se presumir que uma parte importante desses indivíduos apresentará algum grau

de perda visual relacionada à doença. O risco de cegueira pela RD pode ser reduzido a menos de 5% quando o diagnóstico é realizado em tempo adequado e o tratamento realizado corretamente, antes que alterações irreversíveis possam se instalar.¹

3) Considerações específicas sobre o caso em questão.

Trata-se do caso de um paciente com retinopatia diabética na forma proliferativa, em estágio avançado, associada a síndrome de tração vitreomacular e buraco macular com IBM > 0,5 no olho direito.

Embora não esteja escrito de forma explícita no relatório do médico assistente do demandante, os medicamentos em discussão são fármacos provavelmente utilizados, neste contexto, para o tratamento do edema macular relacionado à retinopatia diabética (EMD), uma complicação comum em casos de retinopatia diabética.

4) Eficácia do medicamento e evidências científicas

O edema macular difuso ocasionado pela retinopatia diabética (EMD) é causado pela liberação do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF). Esta liberação é induzida pela isquemia dos capilares retinianos danificados pela própria retinopatia diabética.

Tanto o Avastin, quanto o Lucentis, quanto o Eylia são drogas anti-angiogênicas. O Avastin (nome comercial do bevacizumab) é um anticorpo monoclonal completo que neutraliza a ação do VEGF. O Lucentis (nome comercial do ranibizumab) é um fragmento do bevacizumab (Avastin) que também neutraliza a ação do VEGF. O Eylia (nome comercial do Aflibercepte) é uma proteína de fusão recombinante que consiste de porções de domínios extracelulares dos receptores 1 e 2 do VEGF (vascular endothelial growth factor – fator de crescimento endotelial vascular) humano.

Tanto o Avastin quanto o Lucentis são drogas que foram desenvolvidas pelo laboratório farmacêutico Genentech, contudo apenas o Lucentis é liberado pelo FDA (US Food and Drug Administration) para uso oftalmológico, sendo o Avastin liberado em bula no Brasil apenas para o tratamento de algumas neoplasias, tais como de cólon e de reto.

Apesar disso, o Avastin vem sendo utilizado por oftalmologistas brasileiros e de diversos países do mundo de forma **off label**, uma vez que na prática os dados da literatura apontam para uma eficácia (em média) apenas um pouco inferior do Avastin - alguns trabalhos mais antigos, dizem até mesmo similar - frente a estas duas outras drogas para o tratamento do EMD, sendo o Avastin, entretanto, um fármaco bem mais barato.

Muitos oftalmologistas acreditam que a não liberação em bula do uso do Avastin para fins oftalmológicos deva-se muito mais a interesses comerciais que a uma questão médica propriamente dita. Apesar disso, o governo brasileiro (ANVISA) ainda não liberou o uso oftalmológico **on label** (ou seja, em bula) do Avastin em território nacional.

Um importante estudo publicado em 2016, envolvendo 660 pacientes, não constatou diferença de eficácia significativa entre o uso do Avastin e do Lucentis no tratamento do EMD. Este estudo, entretanto, não foi conclusivo em relação aos desfechos de segurança do uso destas medicações.²

Um outro importante estudo deste mesmo grupo (possivelmente o grupo de pesquisadores mais respeitado em todo o mundo sobre este tema), bem mais recente, comparou a eficácia das três drogas, constatando que o EMD foi mais frequente após 24 semanas de tratamento com o bevacizumab (65,6%), seguido do ranibizumab (41,5%) e depois do aflibercepte (31,6%) [aflibercepte vs bevacizumab ($p < 0,001$); ranibizumab vs bevacizumab ($p < 0,001$); e aflibercepte vs ranibizumab ($p = 0,05$)]. Em síntese: os melhores resultados terapêuticos obtidos para o tratamento do EMD foram respectivamente com uso do aflibercepte (Eylia), seguido do ranibizumabe (Lucentis) e depois do bevacizumab (Avastin). Além disso, entre os olhos com EMD persistente (com mais de 24 semanas de duração), os olhos tratados com o bevacizumabe (Avastin) foram mais propensos a ter EMD persistente crônico (com mais de dois anos de duração) do que os olhos submetidos à terapia com o aflibercepte (Eylia). Os resultados do estudo também sugeriram ganhos significativos de

visão com o uso continuado dos agentes anti-angiogênicos ***independentemente do agente fator de crescimento endotelial anti-vascular dado*** ou da persistência de EMD ao longo de 2 anos.³

Um outro estudo, também deste mesmo grupo, constatou que quando a perda de acuidade visual inicial fosse leve, não parecia haver diferenças aparentes, em média, entre os resultados obtidos com a terapia com aflibercepte (Eylia), ou ranibizumab (Lucentis) ou bevacizumab (Avastin) no tratamento do EMD. Já quando a perda da acuidade visual fosse moderada ou maior, seria mais provável que o aflibercepte (Eylia) fosse a droga mais eficaz.⁴

Por fim, ainda que os dados destes estudos apontem para uma superioridade da terapia com aflibercepte e do ranibizumabe frente ao bevacizumab (Avastin), a relação de custo-eficácia ainda parece favorecer o uso clínico do Avastin. Isto decorre do fato de que os preços tanto do aflibercepte quanto do ranibizumabe ainda são por demais elevados.

5) Sobre o registro pela ANVISA.

- Aflibercepte: tem registro na ANVISA/MS aprovado para uso no tratamento de doenças no aparelho visual;
- Ranibizumabe: tem registro na ANVISA/MS aprovado para uso no tratamento de doenças no aparelho visual;
- Bevacizumabe: tem registro na ANVISA/MS aprovado ***para uso no tratamento de neoplasias.***

6) Sobre a recomendação de incorporação pela CONITEC.

- Aflibercepte: não há solicitação para incorporação no SUS;
- Ranibizumabe: decisão de não incorporação pelo SUS para Doença Macular Relacionado à idade, mas não para o tratamento do edema macular difuso ocasionado pela retinopatia diabética (EMD);

- Bevacizumabe: sugerido incorporação no Protocolo de Doença Macular Relacionado à idade, porém sem publicação do PCDT ainda.

7) Sobre a presença de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Ministério da Saúde ou de órgão público.

Atualmente não existe um Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica para o tratamento da Retinopatia Diabética.

8) Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS.

Apesar de o SUS disponibilizar terapias, inclusive cirúrgicas para o tratamento das complicações relacionadas à retinopatia diabética, não há medicamentos disponibilizados pelo SUS que possam substituir os medicamentos em questão.

9) Custo do tratamento

Medicamento	TABELA DE PREÇOS			
	PMC ICMS 18% (R\$)	PMVG (R\$)	Custo médio estimado do tratamento mensal (R\$)	Custo global médio estimado do tratamento (R\$)
AFLIBERCEPT E 40mg/ml – 0,278mL	5.080,07	2.966,23	5.932,46	71.189,52
BEVACIZUMAB E 25mg/ml 4 ml	1.600,40	1.291,84	1.291,84*	15.502,08
RANIBIZUMAB E 910mg/ml – 0,23mL	5.184,97	3.027,48	6.054,96	72.659,52
	<p>PMC: preço máximo ao consumidor.</p> <p>PMVG: preço máximo de venda ao governo.</p> <p>Obs: O custo médio do tratamento mensal e total é estimado com base no PMVG.</p>			

Valores obtidos com base na Lista CMED 2018⁵

*01 frasco-ampola do medicamento tem quantidade suficiente para aplicação nos dois olhos, contemplando a dose mensal. Uma ampola de 4 ml poderia ser utilizada por até 4 pacientes (pois a infusão é de 0,5 ml por olho), o que reduziria sobremaneira o custo *per capita* da terapia.

10) Conclusões

- A retinopatia diabética é um problema de saúde pública relevante. Estima-se que cerca de 2 milhões de brasileiros sejam acometidos por esta enfermidade.
- Com base nos autos do processo, o paciente em questão tem risco real de evoluir para cegueira irreversível.
- Os três fármacos em questão (Avastin, o Lucentis e o Eylia) são drogas antiangiogênicas utilizadas no tratamento do edema macular difuso ocasionado pela retinopatia diabética (EMD).
- O Avastin é liberado em bula no Brasil apenas para o tratamento de algumas neoplasias, tais como de cólon e de reto, *não sendo liberado para tratamento **on label** do EMD no Brasil.*
- O Lucentis e o Eylia possuem liberação em bula para o tratamento do EMD no Brasil.
- Muitos oftalmologistas brasileiros acreditam que a não liberação em bula do uso do Avastin, para fins oftalmológicos, deva-se muito mais a interesses comerciais que a uma questão médica propriamente dita.
- Apesar de o Avastin ser frequentemente utilizado por oftalmologistas brasileiros para o tratamento do EMD, o governo brasileiro (ANVISA) ainda não liberou o seu uso oftalmológico **on label** (ou seja, em bula) em território nacional.
- Um estudo recente, de um grupo de cientistas mundialmente respeitado, sugere ganhos significativos de visão com o uso continuado destes 3 agentes anti-angiogênicos, ***independentemente de qual destes fármacos é empregado***, ou mesmo da persistência de EMD ao longo de 2 anos.
- Este estudo demonstrou que os melhores resultados terapêuticos obtidos para o tratamento do EMD foram respectivamente, em ordem decrescente de superioridade, o aflibercepte, seguido do ranibizumabe e depois do bevacizumab.
- Um outro estudo, deste mesmo grupo de pesquisadores, demonstrou, entretanto, que quando a perda de acuidade visual inicial fosse leve, não pareceria haver diferenças, em média, entre os resultados obtidos com a terapia com aflibercepte, o ranibizumab ou bevacizumab no tratamento do EMD. Já quando a perda da acuidade visual fosse moderada ou grave (como parece ser

o caso em questão), seria mais provável que o aflibercepte fosse a droga mais eficaz.

- Apesar disso, a relação de custo-eficácia ainda parece favorecer o uso clínico do Avastin. Isto decorre da prática de preços ainda por demais elevados por parte dos fabricantes tanto do aflibercepte quanto do ranibizumabe.

- Os custos referentes à terapia constam no item 08. Vide a observação do (*) abaixo da tabela.

11) Referências

1. Sociedade Brasileira de Diabetes. Retinopatia Diabética. *Dir. da SBD* (2015).
2. Shanmugam, M. P., Harshey, K. B., Ramanjulu, R. & Mishra, D. K. Re: Wells et al.: Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema: two-year results from a comparative effectiveness randomized clinical trial (Ophthalmology 2016;123:1351-1359). *Ophthalmology* **124**, e5 (2017).
3. Bressler, N. M. *et al.* Persistent Macular Thickening Following Intravitreous Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab for Central-Involved Diabetic Macular Edema With Vision Impairment. *JAMA Ophthalmol.* **136**, 257 (2018).
4. Cai, S. & Bressler, N. M. Aflibercept, bevacizumab or ranibizumab for diabetic macular oedema. *Curr. Opin. Ophthalmol.* **28**, 636–643 (2017).
5. Listas de preços de medicamentos - Anvisa. Available at: <http://portal.anvisa.gov.br/listas-de-precos>. (Acessado: 26^o março 2018)