



NOTA TÉCNICA NÚMERO 121

Solicitante: Juiz Dr. Carlos Augusto Gomes
Correia da 07ª Vara da Fazenda Pública da
Comarca de Fortaleza

Número do processo:

0115595-75.2018.8.06.0001

Data: 25/05/2018

Medicamento	x
Material	
Procedimento	
Cobertura	

SUMÁRIO

TÓPICO	Pág
1. Tema -----	02
2. Considerações teóricas-----	2-5
3. Eficácia do medicamento-----	5-6
4. Evidências científicas-----	6-12
5. Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS-----	12
6. Sobre a liberação na ANVISA-----	12-13
7. Sobre a incorporação pela CONITEC-----	13-14
8. Do fornecimento da medicação pelo SUS-----	14
9. Sobre a presença de diretriz clínica do Ministério da Saúde ou órgão público	14
10. Custo da medicação-----	15
11. Conclusões-----	15-17
12. Referências-----	17-19



NOTA TÉCNICA

1) Tema

Trata-se da paciente O.M.da Cruz de 75 anos portadora de neoplasia maligna do reto(CID 10: C21.8) e oclusão da veia central da retina do olho direito (CID 10: H34.8: “outras oclusões vasculares retinianas”) em acompanhamento no serviço de Oftalmologia do Hospital Geral de Fortaleza(HGF) sendo solicitado o uso de Ranibizumade(Lucentis®) solução injetável(10mg/ml),03 doses em olho direito ,uma dose por mês durante três meses, correspondente a três frascos-ampolas do medicamento.

2) Considerações teóricas

A oclusão da veia retiniana é uma causa comum de perda de visão em idosos, e a segunda doença vascular retiniana mais comum após retinopatia diabética. Tem dois tipos distintos, classificados de acordo com o local de oclusão:

- Oclusão do ramo da veia retiniana,onde a oclusão é tipicamente em uma interseção arteriovenosa
- Oclusão dentro da veia central da retina, a oclusão é na ou proximal à lâmina cribrosa do nervo óptico, onde a veia central da retina sai do olho.

A oclusão da veia retiniana tem uma prevalência de 1 a 2% em pessoas com mais de 40 anos anos de idade e afeta 16 milhões de pessoas em todo o



mundo. A Oclusão do ramo da veia retiniana é quatro vezes mais comum que a oclusão da veia central da retina.

Na oclusão do ramo da veia retiniana (ORVR) que ocorre quando uma veia da retina que drena parte da retina fica bloqueada, a gravidade da perda de visão está relacionada na medida do envolvimento macular por hemorragia, inchaço (edema) e falta de irrigação sanguínea (isquemia). A causa mais comum de perda visual em pacientes com ORVR é o **edema macular**. Pacientes com ORVR em um olho correm o risco de uma oclusão venosa no outro olho.

Acredita-se que a patogênese da oclusão da veia retiniana siga os princípios da Tríade de Virchow para trombogênese, envolvendo **dano vascular, estase e hipercoagulabilidade**. Danos na parede do vaso retiniano devido à aterosclerose alteram propriedades reológicas na veia adjacente, contribuindo para a estase, trombose e, portanto, oclusão.

A doença inflamatória também pode levar à oclusão da veia retiniana por meio desses mecanismos. Entretanto, evidência de hipercoagulabilidade em pacientes com oclusão da veia retiniana é menos consistente. Embora estudos individuais tenham relatado associações entre oclusão da veia retiniana e hiperhomocisteinemia, mutação do fator V Leiden, deficiência de proteína C ou S, mutação no gene da protrombina, e anticorpos anticardiolipina, uma metanálise de 26 estudos sugeriu que apenas hiperhomocisteinemia e anticorpos anticardiolipina têm associações independentes significativas com oclusão da veia retiniana.

O fator de risco mais forte para a oclusão da veia retiniana é **hipertensão**, mas são conhecidos outros fatores de risco como **diabetes mellitus, dislipidemia, tabagismo, doença renal, doenças neoplásicas e inflamatórias ou auto-imunes**. Para a oclusão da veia central da retina, um



fator de risco ocular é o **glaucoma** ou pressão intraocular elevada, que pode comprometer o escoamento venoso da retina.

Na avaliação dos pacientes com oclusão da veia retiniana deve-se incluir uma história clínica detalhada, avaliação clínica e investigações laboratoriais para verificar a presença de fatores de risco cardiovascular:

Na história e avaliação clínica:

- Hipertensão
- Diabetes Mellitus
- Dislipidemia
- Doença cardiovascular (por exemplo, doença vascular cerebral, doença arterial coronariana, doença arterial periférica)
- Medicamentos (por exemplo, contraceptivos orais, diuréticos)
- Estados hipercoaguláveis e síndromes de hiperviscosidade (por exemplo, leucemia, policitemia vera)

Exames laboratoriais:

- Hemograma completo
- Função renal (níveis de eletrólitos séricos, uréia, creatinina)
- Níveis séricos de glicose e hemoglobina glicada em jejum
- Níveis de jejum de lipídios

Investigações adicionais (considerar em casos selecionados, como em pacientes com menos de 50 anos de idade, oclusão da veia retiniana bilateral, ou que podem ter distúrbios trombofílicos ou de coagulação):

- Níveis de homocisteína
- Níveis de proteína funcional C e proteína S
- Níveis de antitrombina III



- Anticorpos antifosfolípides - anticoagulante lúpico, anticorpos anticardiolipina
- Resistência da proteína C ativada - ensaio de reação em cadeia da polimerase para a mutação do fator V de Leiden (R506Q)
- Fator XII
- Mutação do gene da protrombina (G20210A)

Não há dados mais detalhados sobre o caso clínico da paciente além do CID 10 descrito (C21.8) que corresponde a “**neoplasia maligna do reto, ânus e do canal anal com lesão invasiva**”. Sabe-se que o câncer é um estado pré-trombótico e há um maior risco de pacientes oncológicos em desenvolver fenômenos tromboembólicos. Não dispomos ainda de dados sobre o tratamento oncológico realizado pela paciente nem o estadiamento da neoplasia atual, nem também o estado clínico funcional da paciente, importante para a formulação do prognóstico visto que pode haver relação causal entre a neoplasia maligna do reto e a oclusão da veia central da retina.

3) Eficácia do medicamento

O ranibizumabe é um fragmento de anticorpo monoclonal recombinante humanizado cujo alvo é o fator de crescimento endotelial vascular humano A (VEGF-A). O ranibizumabe liga-se com elevada afinidade às isoformas do VEGF-A (ex. VEGF110, VEGF121 e VEGF165), impedindo assim a ligação do VEGF-A aos seus receptores VEGFR-1 e VEGFR-2. A ligação do VEGF-A aos seus receptores leva à proliferação das células endoteliais e neovascularização, assim como a exsudação vascular, que se pensa que contribuem para a progressão da forma neovascular da degenerescência macular relacionada



com a idade, miopia patológica e neovascularização coroideia (NVC) ou à perda de visão devida tanto a edema macular diabético como a edema macular secundário à oclusão de veia retiniana (OVR).

Ranibizumabe é um fragmento de anticorpo monoclonal humanizado produzido em células de *Escherichia coli* através de tecnologia de DNA recombinante cujo nome comercial é o Lucentis®.

Lucentis® solução injetável (um ml contém 10 mg de ranibizumabe), cada frasco-ampola contém 2,3 mg de ranibizumabe em 0,23 ml de solução.

O medicamento é administrado por oftalmologista experiente através de injeção no olho (via intravítrea) sob anestésico local.

Lucentis é indicado em adultos no:

- Tratamento da degenerescência macular relacionada com a idade (DMI) neovascular (úmida)
- Tratamento da perda de visão devida a edema macular diabético (EMD)
- Tratamento da perda de visão devida a neovascularização coroideia (NVC)
- Tratamento da perda de visão devida a edema macular secundário à oclusão da veia retiniana (Oclusão de Ramo da Veia Retiniana (ORVR) ou Oclusão da Veia Central da Retina (OVCR))

4) Evidências científicas

A segurança e eficácia clínica de Lucentis® em doentes com perda de visão devida a edema macular secundário a OVR foram avaliadas nos estudos controlados, aleatorizados, duplo-cego, BRAVO e CRUISE que incluiu indivíduos com ORVR (n=397) e OVCR (n=392), respectivamente. Em ambos os estudos os indivíduos receberam 0,3 mg ou 0,5 mg de ranibizumabe ou simulação de injeção. Após seis meses, os doentes do grupo controle com simulação mudaram para 0,5 mg de ranibizumabe. Em ambos os estudos, a melhoria da visão foi acompanhada por uma contínua e significativa



redução do edema macular determinada pela espessura central da retina.

Em doentes com OVCR (CRUISE e extensão do estudo HORIZON): Os indivíduos tratados com simulação nos primeiros 6 meses e que posteriormente receberam ranibizumabe não atingiram ganhos comparáveis em acuidade visual (AV) ao Mês 24 (~6 letras) comparativamente com os indivíduos tratados com ranibizumabe desde o início do estudo (~12 letras). Foram observados, pela descrição dos doentes, benefícios estatisticamente significativos em subescalas relacionadas com atividade de perto e à distância com o tratamento com ranibizumabe face ao grupo controle, conforme avaliado pelo NEI VFQ-25.

A segurança e eficácia clínica de longa duração (24 meses) de Lucentis® em doentes com perda de visão devida a edema macular secundário a OVR foram avaliadas nos estudos BRIGHTER (ORVR) e CRYSTAL (OVCR). Em ambos os estudos, os doentes receberam ranibizumabe 0,5mg num regime PRN (*pro re nata*) orientado por critérios de estabilização da AV. O estudo BRIGHTER foi um estudo de 3 grupos, aleatorizado, com controle ativo, que comparou ranibizumabe 0,5 mg administrado em monoterapia ou em associação com fotocoagulação a laser adjuvante ou fotocoagulação a laser isoladamente. A partir do mês 6, aos doentes no grupo de tratamento de laser foi permitido receberem ranibizumabe 0,5 mg. O estudo CRYSTAL foi um estudo de braço único com ranibizumabe 0,5 mg em monoterapia. No estudo BRIGHTER, o tratamento com ranibizumabe 0,5 mg e laser adjuvante demonstrou não inferioridade *versus* ranibizumab em monoterapia desde a *baseline* até ao mês 24 (95% IC -2,8; 1,4). Em ambos os estudos, foi observada uma diminuição rápida e significativa da espessura central da retina, desde a *baseline* ao mês 1. Este efeito foi mantido até ao mês 24. O efeito do tratamento com ranibizumabe foi semelhante, independentemen-



te da presença de isquemia retiniana. No estudo BRIGHTER, os doentes com isquemia presente (n=46) ou ausente (n=133) e tratados com ranibizumabe em monoterapia tiveram uma variação média desde a *baseline* de +15,3 e +15,6 letras, respectivamente, ao mês 24. No estudo CRYSTAL, os doentes com isquemia presente (n=53) ou ausente (n=300) e tratados com ranibizumabe em monoterapia tiveram uma variação média desde a *baseline* de +15,0 e +11,5 letras, respectivamente. Em ambos os estudos BRIGHTER e CRYSTAL foi observada uma melhoria da acuidade visual em todos os grupos de doentes tratados com ranibizumabe 0,5 mg em monoterapia, independentemente da duração da doença. Em doentes com < 3 meses de doença foram observados ganhos em acuidade visual de 13,3 e 10,0 letras ao mês 1 e 17,7 e 13,2 letras ao mês 24 nos estudos BRIGHTER e CRYSTAL, respectivamente. Os ganhos em acuidade visual correspondente em doentes com ≥ 12 meses de duração da doença foram de 8,6 e 8,4 letras nos respectivos estudos. Deve ser considerado iniciar o tratamento no início do diagnóstico. O perfil de segurança de longa duração de ranibizumabe observado nos estudos de 24 meses é consistente com o perfil de segurança conhecido de Lucentis®.

Em revisão da Cochrane por Mitry D. *et al* de 2013 sobre o uso do Fator de crescimento endotelial anti-vascular para o edema macular secundário à oclusão de ramo da veia retiniana os autores concluem:

”Atualmente o tratamento padrão “ouro” é a fotocoagulação a laser, que demonstrou reduzir o risco de perda visual e melhorar a visão em até dois terços dos indivíduos com edema macular secundário a ORVR, entretanto, existem limitações para este tratamento e novas modalidades sugeriram eficácia igual ou melhorada. Estudos recentes sugeriram que uma injeção de fator de crescimento endotelial anti-vascular (anti-VEGF) no olho pode ser benéfica para pacientes com ORVR. Nesta revisão, ava-



liamos e apresentamos o nível de evidência atual para o uso de injeções de anti-VEGF no tratamento de edema macular após ORVB. No total, encontramos um estudo randomizado controlado ensaio clínico e um ensaio controlado quase randomizado. Um estudo dos EUA teve 397 participantes e comparou injeções de anti-VEGF com injeções simuladas. Demonstrou um benefício potencial de injeções repetidas de anti-VEGF para melhorar a visão (pelo menos 15 letras) em um ano. Um segundo estudo com 30 participantes, realizado na Itália, comparou injeções de anti-VEGF com fotocoagulação a laser e não demonstrou uma melhoria na visão (de pelo menos 15 letras) de injeções de anti-VEGF sobre fotocoagulação a laser em um ano. O tratamento antiangiogênico foi bem tolerado nesses estudos, mas como os estudos duraram apenas um ano, não conseguimos discutir os efeitos a longo prazo. Existem vários estudos em andamento que, sem dúvida, irão adicionar à evidência disponível. A evidência disponível de estudos clínicos randomizados controlados (RCT) sugere que o tratamento repetido de edema macular não isquêmico secundário à ORVR com o agente anti-VEGF ranibizumabe pode melhorar os resultados clínicos e visuais em seis e 12 meses. Contudo, a frequência do re-tratamento ainda não foi determinada e o impacto do tratamento prévio ou combinado com fotocoagulação a laser no desfecho primário não é claro. Resultados de estudos em andamento devem avaliar não apenas a eficácia do tratamento, mas também o número de injeções necessárias para manutenção e longo prazo, segurança e o efeito de qualquer tratamento prévio.”

Ranibizumabe e bevacizumabe são amplamente utilizados no tratamento da oclusão da veia central da retina, bem como no tratamento da oclusão do ramo da veia da retina. No estudo Ranibizumabe para o Trata-



mento do edema macular após a oclusão da veia retiniana central (CRUISE), que incluiu 392 pacientes com oclusão da veia central da retina com edema macular, a proporção de pacientes com melhoria clinicamente significativa na acuidade visual foi maior nos grupos de ranibizumabe do que no grupo com injeção simulada (46% dos pacientes receberam 0,3 mg de ranibizumab e 48% daqueles que receberam 0,5 mg vs. 17% dos que foram submetidos injeção sham). Como no estudo BRAVO, que avaliou a mesma intervenção de ranibizumabe em pacientes com oclusão do ramo da veia retiniana e naqueles com oclusão da veia central da retina, o estudo CRUISE não mostrou diferenças entre grupos na incidência de eventos vasculares sistêmicos entre os pacientes com oclusão da veia central da retina e o ganho de visão com o tratamento com ranibizumabe foi mantido em 12 meses.

Regnier SA, *et al.* em meta-análise da rede bayesiana confirmou a superioridade da monoterapia com ranibizumabe sobre a dexametasona (implante) ou laser para o tratamento do edema macular secundário à ORVR e mostrou que não houve diferenças estatísticas entre monoterapia com ranibizumabe e aflibercept (ambos anti-VEGF)

Em editorial sobre o “preço da visão” no NEJM por Robert Steinbrook o autor observa que: “Antes do FDA aprovar o ranibizumabe, alguns oftalmologistas começaram a usar outro anticorpo monoclonal, bevacizumabe, que está intimamente relacionado com o ranibizumabe para tratar pacientes que têm degeneração macular neovascular ou outras doenças coriorretinianas mediadas por fator de crescimento vascular endotelial. Comercializado como Avastin® e também fabricado pela Genentech, o bevacizumabe é um anticorpo que é derivado do mesmo rato monoclonal precursor de anticorpos como ranibizumabe, neutraliza fator de crescimento endotelial vascular, e custa consideravelmente menos que o ra-



ranibizumabe quando administrado como uma injeção intraocular. A administração intra-ocular do bevacizumabe é totalmente *off-label*; a droga é formulada para infusão por via intravenosa e não para injeção intravítrea. No entanto, e embora falte dados de ensaios controlados, o bevacizumabe parece ser seguro e eficaz no curto prazo e oftalmologistas frequentemente usam medicamentos *off-label*. É possível que o bevacizumabe prove ser superior para degeneração macular relacionada à idade. Por exemplo, a molécula é cerca de três vezes tão grande quanto o ranibizumabe e pode permanecer no olho por muito tempo, diminuindo a frequência com que as injeções sejam necessárias. Atualmente, dados farmacocinéticos intra-oculares não estão disponíveis. No entanto, o ranibizumabe também pode provar ser melhor. Além de seu tamanho menor, o ranibizumabe é geneticamente modificado para ter maior afinidade por fator de crescimento endotelial vascular e é formulado para uso intraocular e pode penetrar em todas as camadas da retina. Além disso, o ranibizumabe que vaza do olho na circulação tem uma meia-vida de horas; a meia-vida do bevacizumabe é mais longa. Por esta razão, o ranibizumabe poderia teoricamente estar associado com menos toxicidade sistêmica do que o bevacizumabe, mas não há comprovação em definitivo. Como um fragmento de anticorpo, ranibizumabe não tem uma porção Fc, por isso pode ser menos provável induzir inflamação dentro do olho. No entanto, de acordo com Philip Rosenfeld da Faculdade de Medicina da Universidade de Miami não foi observado inflamação aparente com bevacizumabe, mesmo com a dose mais alta que foi administrada. O FDA aprovou o uso do ranibizumabe para o tratamento da degeneração macular relacionada à idade em 2006 e o bevacizumabe para o tratamento de câncer do reto e cólon metastático em 2004.”



Wong TY em revisão do NEJM(2010) alerta sobre mais dados serem necessários para avaliar se o tratamento anti-VEGF aumenta o risco de eventos cardiovasculares, especialmente acidente vascular cerebral, em pacientes com oclusão de veia retiniana. Não existem dados suficientes que permitam concluir sobre o efeito de Lucentis® em doentes com oclusão de veia retiniana (OVR) apresentando perda da função visual isquêmica irreversível.

5) Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS

Os tratamentos da oclusão venosa da retina podem incluir cirurgia a laser e implantes anti-inflamatórios (corticosteroides) disponíveis no SUS.

6) Sobre a liberação pela ANVISA

Lucentis® é aprovado pela ANVISA e indicado para:

- Tratamento da degeneração macular neovascular (exsudativa ou úmida) relacionada à idade (DMRI)
- Tratamento de deficiência visual devido ao edema macular diabético (EMD)
- Tratamento da deficiência visual devido ao edema macular secundário à oclusão de veia da retina (OVR): oclusão de ramo da veia da retina (ORVR) e oclusão da veia central da retina (OVCR)
- Tratamento do comprometimento visual devido à neovascularização coroidal (NVC) secundária a miopia patológica (MP)

7) Sobre a incorporação pela CONITEC

Não há, no momento, relatório da CONITEC sobre o uso do ranibizumabe no tratamento da deficiência visual devido ao edema macular secundário à oclusão de veia da retina (OVR).



A CONITEC através do relatório “Ranibizumabe para Degeneração Macular Relacionada à Idade” de Abril de 2014, em sua 22ª reunião ordinária, recomendou a **não** incorporação no SUS do ranibizumabe para DMRI exsudativa. Considerou-se que o medicamento é eficaz e seguro, porém se equipara em eficácia e segurança ao bevacizumabe, o qual representa a alternativa de tratamento. Além disso, este último medicamento apresenta muito menor custo por dose: R\$ 21,18, enquanto o custo por dose do ranibizumabe pode chegar a cerca de seis vezes mais, R\$ 126,88. Isto significa que, caso incorporasse o ranibizumabe, o Ministério da Saúde estaria deixando de tratar 5 pacientes a cada 1 tratado.

A CONITEC ainda em publicação “Antiangiogênicos (bevacizumabe e ranibizumabe) no tratamento do edema macular diabético” de Outubro/2015 em sua 40ª Reunião ordinária posicionou-se **desfavoravelmente** à incorporação no SUS do ranibizumabe para edema

macular diabético, recomendando favoravelmente a incorporação do bevacizumabe para essa indicação. Considerou-se que o ranibizumabe é eficaz e seguro, porém se equipara em eficácia e segurança ao bevacizumabe, o qual representa a alternativa de tratamento mais custo-efetivo.

8) Do fornecimento da medicação pelo SUS

O medicamento ranibizumabe (Lucendis®) não é disponível no SUS, não possui genérico, não faz parte da RELAÇÃO NACIONAL DE MEDICAMENTOS ESSENCIAIS (RENAME).



9) Sobre a presença de diretriz clínica do Ministério da Saúde ou de órgão público

Não há, no momento, PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS (PCDT) da doença acometida pela paciente.

10) Custo da medicação

	Tabela de preços da medicação (preço por)				
	PF	PMC ICMS 0%	PMG	Custo médio estimado do tratamento mensal	Custo global médio estimado do tratamento
	Medicamento Lucendis@	R\$ 3075,48	R\$ 4.251,67	R\$ 5.184,97	R\$ 4.262,00
	PF: Preço de fábrica PMC: preço máximo ao consumidor PMG: preço máximo ao governo				

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (Yury Trindade) – (85) 99689-0669 (Maria Andreína)

nat.ceara@tjce.jus.br



11) Conclusões

A oclusão da veia da retina além de uma avaliação oftalmológica necessita uma avaliação clínica cuidadosa para avaliar os fatores de risco como pressão alta, diabetes, níveis elevados de colesterol e problemas de coagulação e assim poder identificar os fatores de risco modificáveis e tratá-los de forma eficaz. No caso da paciente em questão a presença de neoplasia maligna do reto pode estar associada à oclusão da veia retiniana e necessita uma avaliação e seguimento quanto ao quadro clínico, tratamento e prognóstico da neoplasia. Dados não disponíveis no relatório médico.

Os tratamentos da oclusão venosa da retina podem incluir cirurgias a laser, injeções de fármacos anti fator de crescimento endotelial vascular (anti-VEGF) e implantes anti-inflamatórios (corticosteroides)

Lucentis® contém a substância ativa ranibizumabe, um agente antineovascularizante que é parte de um anticorpo e se liga seletivamente a uma proteína chamada fator de crescimento endotelial (VEGF-A) inibindo o crescimento dos vasos anormais.

Lucentis® é aprovado pela ANVISA e tem indicação em bula para:

- Tratamento da degeneração macular neovascular (exsudativa ou úmida) relacionada à idade (DMRI)
- Tratamento de deficiência visual devido ao edema macular diabético (EMD)
- Tratamento da deficiência visual devido ao edema macular secundário à oclusão de veia da retina (OVR): oclusão de ramo da veia da retina (ORVR) e oclusão da veia central da retina (OVCR)
- Tratamento do comprometimento visual devido à neovascularização coroidal (NVC) secundária a miopia patológica (MP)



Ressalte-se a diferença entre aprovação de um medicamento para ser comercializado no país pela ANVISA e sua padronização pelo sistema de saúde (SUS), para ser fornecido gratuitamente a toda a população. A aprovação da comercialização garante apenas que o produto possa ser adquirido por compra no país, se a indústria produtora se prestar à efetivação da comercialização. Portanto, quando se afirma que um determinado medicamento foi aprovado por Órgão Sanitário (ANVISA) no Brasil, não se pode entender que esse medicamento foi padronizado para disponibilização gratuita e universal aos pacientes.

O medicamento ranibizumabe (Lucendis®) não é disponível no SUS, não possui genérico, não faz parte da RELAÇÃO NACIONAL DE MEDICAMENTOS ESSENCIAIS (RENAME) e não está contemplado em nenhum Componente de Medicamentos da Assistência Farmacêutica do Ministério da Saúde . Não há, no momento, PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS (PCDT) da doença acometida pela paciente nem recomendação pela CONITEC.

Segundo o Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde da UFMG em parecer anterior sobre o uso de antiangiogênicos (anti-VEGF) no edema macular secundário à oclusão da veia central da retina não há previsão de cobertura, junto ao SUS, para esse uso. Os dados de literatura disponíveis mostram que essa terapia pode ser eficaz, em curto prazo, para melhorar a acuidade visual, mas não se conhece bem os seus efeitos a longo prazo e se a mesma é capaz de prevenir complicações; além disso, há o risco de eventos cardiovasculares particularmente doença vascular cerebral.

O custo do tratamento é cerca de R\$ 4.251,00(quatro mil duzentos e cinquenta e um reais) por injeção,no total R\$ 12.753,00(doze mil,setecentos e cinquenta e três reais) durante os três meses de tratamento.



12) Referências

1. Mitry D, Bunce C, Charteris D. Anti-vascular endothelial growth factor for macular oedema secondary to branch retinal vein occlusion. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 1. Art. No.: CD009510. DOI: 10.1002/14651858. CD009510.pub2. www.cochranelibrary.com
2. Tien Y. Wong, M.D., Ph.D., and Ingrid U. Scott, M.D., M.P.H. Retinal-Vein Occlusion. *N Engl J Med* 2010;363:2135-44.
3. Lucentis (ranibizumabe) Novartis Biociências SA. Solução para injeção 10 mg/mL. Bula. www.anvisa.org.br
4. Brown DM, Campochiaro PA, Singh RP, et al. Ranibizumab for macular edema following central retinal vein occlusion: six-month primary end point results of a phase III study. *Ophthalmology* 2010;117:1124–33.
5. Genentech Press Release 2012. FDA Approves Lucentis® (Ranibizumab Injection) for the Treatment of Macular Edema Following Retinal Vein Occlusion. <http://www.gene.com/media/press-releases/12827/2010-06-22/fda-approves-lucentis-ranibizumab-inject>.
6. Ranibizumabe para o tratamento da Degeneração Macular Relacionada à Idade (DMRI). Ficha técnica sobre medicamentos. CONITEC. 07/01/2015.



7. Ranibizumabe para Degeneração Macular Relacionada à Idade. Relatório de Recomendação da CONITEC – 119. Abril de 2014.
8. Wong TY. Age-related macular degeneration and cardiovascular disease in the era of anti-vascular endothelial growth factor therapies. *Am J Ophthalmol* 2009;148:327-9.
9. Schmucker C, Loke YK, Ehlken C, Agostini HT, Hansen LL, Antes G, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) versus ranibizumab (Lucentis) for the treatment of age-related macular degeneration: A safety review. *Br J Ophthalmol*. 2011;95:308–17.
10. Antiangiogênicos (bevacizumabe e ranibizumabe) no tratamento do edema macular diabético. Relatório de Recomendação. CONITEC. Outubro/2015
11. The Price Of Sight — Ranibizumab, Bevacizumab, And The Treatment Of Macular Degeneration. Robert Steinbrook, M.D. *N Engl J Med* 355;14 www.nejm.org. October 5, 2006.
12. Regnier SA, Larsen M, Bezlyak V, et al. Comparative efficacy and safety of approved treatments for macular oedema secondary to branch retinal vein occlusion: a network meta-analysis. *BMJ Open* 2015;5:e007527. doi:10.1136/bmjopen-2014-007527.



13. Ministério da Saúde Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União
Nota Técnica N° /2014 Brasília, janeiro de 2014.Princípio Ativo:
ranibizumabe.Nome Comercial: Lucentis®