



## NOTA TÉCNICA NÚMERO 171

**Solicitante:** Dra. Joriza Magalhães  
Pinheiro da 09ª Vara da Fazenda Pública

Medicamento	X
Material	
Procedimento	
Cobertura	

### Número do processo:

0167783-45.2018.8.06.0001

**Data:** 16/10/2018

## SUMÁRIO

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

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

nat.ceara@tjce.jus.br



11. Conclusões----- -----	14-16
12. Referências----- -----	16-20

## NOTA TÉCNICA

### 1) Tema

Trata-se da paciente M.D.S.F., 74 anos, RG: 2008098010316 SSP-CE, CPF 301.987.553-68, brasileira, viúva, aposentada, residente em Acarape- CE, com diagnóstico de Degeneração Macular Relacionada a Idade – DMRI (CID 10: H 35.0). De acordo com o relatório médico, a paciente necessita do medicamento **LUCENTIS® (ranibizumabe) 10mg**, 24 frascos, 01 ampola em ambos os olhos mensalmente pelo período de 12 meses, pelo risco de perda da irreversível da visão caso a autora não inicie o tratamento em tempo hábil.

### 2) Considerações teóricas

A degeneração macular relacionada à idade (também chamada DMRI) é a principal causa de cegueira na população idosa no mundo ocidental. Nos seus estágios iniciais, a doença manifesta-se como drusas e alterações pigmentares na mácula (parte central da retina). Em estágios mais avançados, pode se manifestar de duas formas distintas: forma seca ou atrófica, e forma úmida ou exsudativa, também conhecida como neovascular, caracterizada pelo desenvolvimento de uma neovascularização da coroide (NVC : crescimento de novos vasos sanguíneos embaixo do tecido retiniano). O principal fator de

---

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

nat.ceara@tjce.jus.br



risco para a degeneração macular é a idade, geralmente atingindo os pacientes a partir dos 60 anos de idade. A DMRI leva à perda visual progressiva e é uma das principais causas de cegueira nessa faixa etária. Outros fatores de risco conhecidos são: tabagismo, obesidade, história familiar da doença, íris de cor clara, dieta pobre em carotenoides. As fases iniciais de a degeneração macular pode causar pouca ou nenhuma alteração visual. Por isso, recomenda-se a utilização da tela de Amsler (um teste que pode ser feito em casa para monitorar a visão central) e exames oftalmológicos periódicos. Os principais sintomas de degeneração macular são: embaçamento/perda da visão, distorção das imagens e mancha na área central da visão. A prevenção e tratamento da doença são feitas através de exames oftalmológicos periódicos que são fundamentais para a identificação e tratamento precoce da degeneração macular. Atualmente, existem suplementos específicos de vitaminas e antioxidantes para retardar a progressão da DMRI. Em casos de DMRI úmida ou exsudativa, o tratamento é feito com aplicações intraoculares de medicações antiangiogênicas (Avastin®, Lucentis®, Eylia®) que regridem os novos vasos sanguíneos sob a retina.

Apesar de 80% dos pacientes apresentarem a forma seca, a DMRI úmida é responsável por 90% da perda de visão relacionada a esta doença. A atrofia geográfica (AG) representa o estágio mais avançado da forma seca. **O tratamento, que previne deterioração adicional da função visual e confere alguma perspectiva de melhora, só é possível para a forma úmida, através dos agentes antiangiogênicos disponíveis.** Até este momento, não existe tratamento para a forma seca.

Ambos, riscos hereditários e ambientais, estão envolvidos no desenvolvimento de DRMI. Tabagismo é o principal fator de risco modificável constantemente identificado. Os ensaios AREDS demonstraram que suplementação oral diária com vitaminas e minerais antioxidantes, em um grupo específico de pacientes, reduziu em 25% a possibilidade de avanço emergente da DRMI em cinco anos. Estudos genéticos identificaram 19 loci susceptíveis que aparentemente explicam mais de 50% do risco de progressão da DRMI, incluindo polimorfismos únicos no fator de complemento H (FCH) e no

---

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

[nat.ceara@tjce.jus.br](mailto:nat.ceara@tjce.jus.br)



ARMS2. Awh et al sugerem que a administração de suplementos antioxidantes seja modificada em certos subgrupos de pacientes, com base em seus genótipos para FCH e ARMS2, porém essa hipótese ainda não está confirmada.

A detecção de NVC antes da ocorrência de danos significativos é fundamental para maximizar desfechos positivos após a terapia antiangiogênica. Lim et al demonstraram que a intervenção tardia resulta em tratamento insuficiente, dano macular irreversível e pior prognóstico. Nesse estudo, um atraso de 14 semanas no diagnóstico dobrou a probabilidade de piora da acuidade visual após o tratamento.

Sob suspeita clínica em uma consulta inicial, torna-se necessária realização de angiografia fluoresceínica (AF), quando a mesma não estiver contraindicada. Ela auxilia o diagnóstico, o planejamento do programa terapêutico e, em associação com a angiografia com indocianina verde (ICGA), pode detectar formas variáveis de DRMI úmida. A proliferação angiomasiosa da retina (PAR), conhecida também como NVC tipo 3, caracteriza-se clinicamente por sangramento focal, anormalidades císticas, e exsudados de lipídios na retina. Clinicamente, a vasculopatia polipoidal da coróide (VPC) é difícil de ser distinguida de outras formas de NVC ocultas (NVC tipo 1). Ela ocorre mais comumente recorrente com descolamentos do epitélio pigmentar (DEPs).

Os mediadores da angiogênese e da inflamação, incluindo os fatores de crescimento endotelial (VEGFs), têm um papel importante no desenvolvimento de NVC. A VEGF-A é uma glicoproteína homodimérica de 45 kDa, pertencente à família que inclui também da VEGF-B até a VEGF-E, o fator de crescimento derivado de plaquetas (FCDP) e o fator de crescimento placentário (PIGF). Acredita-se que a VEGF-A seja a proteína proangiogênica mais potente já descrita, induzindo proliferação, brotamento e formações tubulares das células endoteliais. A terapia de injeção intravítrea com agentes antiangiogênicos é a técnica de maior sucesso para o controle da DMRI úmida e constitui a primeira linha de tratamento.



Em um protocolo de injeções mensais fixas durante 12 meses, o custo projetado do ranibizumab gira em torno de USD\$22.000, em comparação a aproximadamente USD\$600 para a terapia com bevacizumab.

A terapia antiangiogênica com 0,5 mg de ranibizumab ficou estabelecida como a base para o manejo da DRMI úmida após a sua aprovação em julho de 2006. O ranibizumab é um anticorpo monoclonal de fragmento Fab, recombinante e modificado. O fragmento Fc foi removido da partícula original, que é traduzida por um terço do peso molecular do bevacizumab, uma meia-vida mais curta e, conseqüentemente, maior segurança e boa penetração na retina após a injeção intravítrea. Além disso, a afinidade do composto para VEGF foi aumentada por modificações de um grupo de aminoácidos.

Essa afinidade pode ser entendida como uma maior eficácia ou, como previsto por um modelo matemático, uma duração da ação intraocular substancialmente mais longa<sup>19</sup>.

Desde os resultados cruciais dos ensaios MARINA e ANCHOR, os protocolos de tratamento foram adaptados às práticas clínicas diárias reais e aos interesses dos pacientes. Indivíduos sob esquemas fixos mensais de injeções de ranibizumab durante 24 meses nesses ensaios clínicos prévios continuaram por mais 24 meses no programa “PRN” de tratamento com ranibizumab no protocolo HORIZON, observando-se um declínio geral de 8,2 letras durante o período de 7 a 8 anos. Atrofia macular foi o efeito crônico mais proeminentemente observado, presente praticamente em todos os indivíduos. Isso sugere que o distúrbio tenha características de longa duração. Naquela época, não se sabia se protocolos fixos com intervalos mensais representavam a melhor abordagem. Acreditava-se que a necessidade de repetir tratamentos era imprevisível, variando entre os pacientes.

Essa busca resultou em diferentes programas de tratamento, como o “PRN” (também conhecido como ‘se necessário’) e o “tratar e estender” (TAE). É importante ressaltar alguns estudos importantes com o protocolo “PRN”: CATT, PrONTO e HARBOR. Regil-lo definiu a estratégia TAE como uma dosagem contínua com o objetivo de minimizar

---

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

[nat.ceara@tjce.jus.br](mailto:nat.ceara@tjce.jus.br)



**TJCE**

*Tribunal de Justiça  
do Estado do Ceará*



**NAT-JUS**

Núcleo de Apoio  
Técnico ao Judiciário

recorrências e maximizar desfechos visuais de longo prazo. Ao mesmo tempo, sendo a dose variável e, portanto individualizada, com o potencial de minimizar tratamentos excessivos e suas sobrecargas, e maximizar a segurança. A estratégia variável é também econômica, uma vez que minimiza o número de consultas médicas, testes e injeções.

### 3) Eficácia do medicamento

A terapia antiangiogênica com 0,5 mg de ranibizumab ficou estabelecida como a base para o manejo da DRMI úmida após a sua aprovação em julho de 2006. O ranibizumab é um anticorpo monoclonal de fragmento Fab, recombinante e modificado. O fragmento Fc foi removido da partícula original, que é traduzida por um terço do peso molecular do bevacizumab, uma meia-vida mais curta e, conseqüentemente, maior segurança e boa penetração na retina após a injeção intravítrea. Além disso, a afinidade do composto para VEGF foi aumentada por modificações de um grupo de aminoácidos.

O bevacizumab (Avastin; Genentech, US) é um anticorpo monoclonal humanizado que se liga a todas as isoformas de VEGF. Ele foi desenvolvido para inibir a angiogênese patológica em tumores e é aprovado pelo FDA para tratamento de metástase colorretal. Em oftalmologia é uma droga “off label”. Existe uma hipótese que o bevacizumab seja tão eficiente quanto o ranibizumab para o tratamento de DRMI úmida, proporcionando uma alternativa mais econômica que as substâncias aprovadas, especialmente adaptadas para administração intraocular. Em um protocolo de injeções mensais fixas durante 12 meses, o custo projetado do ranibizumab gira em torno de USD\$22.000, em comparação a aproximadamente USD\$600 para a terapia com bevacizumab.

O aflibercept é uma fusão de proteínas que se ligam ao VEGF-A e ao PlGF, possuindo alta afinidade e eficácia. Os ensaios clínicos VIEW 1 e 2 asseguraram sua aprovação. A porção constante Fc da IgG1 sustenta a configuração da “armadilha” do aflibercept. Além de estabilizar a estrutura da molécula, a porção Fc confere uma meia-vida aceitá-



vel no plasma. Injeções intravítreas mensais de aflibercept por 3 meses iniciais, seguidas por um regime bimensal fixo produziram eficácia e segurança semelhantes ao uso mensal de ranibizumab. Entretanto, no estudo VIEW 1, o aflibercept mensal resultou a melhor acuidade visual corrigida (BCVA), estatisticamente superior. Muitos estudos intervencionais sugerem um resultado anatômico superior do aflibercept em comparação ao ranibizumab. A afinidade de ligação do aflibercept intravítreo ao VEGF é maior que a do bevacizumab e do ranibizumab. Essa afinidade pode ser entendida como uma maior eficácia ou, como previsto por um modelo matemático, uma duração da ação intraocular substancialmente mais longa.

Algumas complicações inerentes à história clínica da DRMI úmida têm sido confrontadas em um espectro adaptado de terapias. O DEP ocorre devido ao seu descolamento da membrana de Bruch subjacente. Estudos prévios demonstraram que DEPs respondem mal aos tratamentos para NVC, incluindo a terapia fotodinâmica (TFD) e os agentes antiangiogênicos. Involuções importantes de DEPs foram observadas com a introdução do aflibercept em pacientes com DRMI refratária. Infelizmente, apesar da redução das dimensões dos DEPs e da espessura da retina central em TCO, não correlação com alterações na visão foi demonstrada.

Desde os resultados cruciais dos ensaios MARINA e ANCHOR, os protocolos de tratamento foram adaptados às práticas clínicas diárias reais e aos interesses dos pacientes. Indivíduos sob esquemas fixos mensais de injeções de ranibizumab durante 24 meses nesses ensaios clínicos prévios continuaram por mais 24 meses o programa “PRN” de tratamento com ranibizumab no protocolo HORIZON, observando-se um declínio geral de 8,2 letras durante o período de 7 a 8 anos. Atrofia macular foi o efeito crônico mais proeminentemente observado, presente praticamente em todos os indivíduos. Isso sugere que o distúrbio tenha características de longa duração. Naquela época, não se sabia se protocolos fixos com intervalos mensais representavam a melhor abordagem. Acreditava-se que a necessidade de repetir tratamentos era imprevisível, variando entre os pacientes.

---

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

[nat.ceara@tjce.jus.br](mailto:nat.ceara@tjce.jus.br)



Essa busca resultou em diferentes programas de tratamento, como o “PRN” (também conhecido como ‘se necessário’) e o “tratar e estender” (TAE). É importante ressaltar alguns estudos importantes com o protocolo “PRN”: CATT, PrONTO e HARBOR. Regil-lo definiu a estratégia TAE como uma dosagem contínua com o objetivo de minimizar recorrências e maximizar desfechos visuais de longo prazo. Ao mesmo tempo, sendo a dose variável e, portanto individualizada, com o potencial de minimizar tratamentos excessivos e suas sobrecargas, e maximizar a segurança. A estratégia variável é também econômica, uma vez que minimiza o número de consultas médicas, testes e injeções.

#### 4) Evidências científicas

Ranibizumabe, fármaco de uso intravítreo, consiste em fração de anticorpo que inibe a ação de todas as isoformas do VEGF-A . Foi o primeiro tratamento a demonstrar não só estabilização da visão como melhora da AV em cerca de 30% dos casos. Dois grandes estudos, MARINA e ANCHOR , apresentaram resultados consistentes com aplicações mensais por 24 meses de seguimento. Em virtude de seu alto custo, foram estudados diferentes protocolos de aplicação (conforme a resposta: as needed, ou seja, conforme a necessidade) com resultados um pouco inferiores na maioria dos trabalhos. O ensaio clínico CATT comparou, de maneira unicega, os fármacos antiangiogênicos mais utilizados bevacizumabe e ranibizumabe n tratamento da membrana neovascular secundária a DMRI. Foram randomizados 1.208 pacientes em 44 centros dos Estados Unidos, entre fevereiro de 2008 e dezembro de 2009, em quatro braços: 0,5 mg de ranibizumabe mensal, 0,5 mg de ranibizumabe conforme a necessidade, 1,25 mg de bevacizumabe mensal e 1,25 mg de bevacizumabe conforme a necessidade. Os pacientes deveriam ter 50 anos ou mais, DMRI neovascular ativa virgem de tratamento e AV entre 20/25 e 20/320. A definição de neovascularização ativa foi avaliada pela presença de extravasamento do contraste à angiografia ou pela presença de fluido intra, sub-retiniano ou abaixo do EPR à TCO. Os pacientes eram encaminhados para

---

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

[nat.ceara@tjce.jus.br](mailto:nat.ceara@tjce.jus.br)





retratamento caso houvesse fluido à TCO ou hemorragia nova/persistente na mácula. O desfecho primário avaliado foi a alteração na média da AV após 12 meses de seguimento. Os resultados demonstraram semelhança entre os grupos, com leve tendência de melhora no regime de tratamento mensal quando comparado ao conforme a necessidade para ambos os fármacos. Houve ganho médio de 8,5 letras no grupo ranibizumabe mensal, de 6,8 no grupo conforme a necessidade de ranibizumabe, de 8,0 no grupo bevacizumabe mensal e de 5,9 no grupo conforme a necessidade de bevacizumabe. Também não houve diferença significativa entre os grupos, respectivamente, quanto à manutenção (94%, 95,4%, 94%, 91,5%), ganho de AV (34,2%, 24,9%, 31,3%, 28%) e redução da espessura foveal (-196, -186, -164, -152 micra). A média de aplicações nos esquemas conforme a necessidade foi de 6,9 injeções no grupo ranibizumabe versus 7,7 injeções no grupo bevacizumabe. O custo anual do tratamento (dose de ranibizumabe a US\$ 2.000 e dose de bevacizumabe a US\$ 50) foi de US\$ 23.400 (ranibizumabe mensal), de US\$ 13.800 (ranibizumabe conforme a necessidade), de US\$ 595 (bevacizumabe mensal) e de US\$ 385 (bevacizumabe conforme a necessidade). No segundo ano de acompanhamento dos pacientes do estudo CATT (20), houve manutenção dos achados de AV e TCO entre os grupos. Os autores concluíram haver eficácia e segurança similares entre os dois fármacos. Os pacientes submetidos a tratamentos mensais demonstraram redução significativa do extravasamento e da área da lesão à angiografia quando comparados com os tratados conforme a necessidade. Apesar das pequenas diferenças nos exames complementares, não houve ganho significativo na AV, ficando os esquemas terapêuticos com médias semelhantes de ganho, de proporção de ganho de letras e de perda de AV. O número total de injeções no período foi de, no máximo, 26, com uma média de 12,6 injeções para ranibizumabe e de 14,1 para bevacizumabe. **Finalmente, sobre a relação custo-efetividade, há clara vantagem do uso de bevacizumabe sobre ranibizumabe . Por esse motivo, ranibizumabe não é indicado neste protocolo.**

. O ensaio CATT foi um estudo de não inferioridade (NI) que indicou resultados similares com ranibizumab e bevacizumab em regime mensal ou em “PRN”, durante



um período de 24 meses. Entretanto, o bevacizumab no regime “PRN” não apresentou o ponto NI, quando comparado ao ranibizumab mensal. O tratamento “PRN” resultou em menor ganho de BCVA, independentemente se instituído no início ou após 12 meses de tratamento mensal. Além dos resultados do CATT, outros ensaios prospectivos, como o IVAN, compararam ambas as drogas em protocolos similares e distintos. Resultados de 24 meses do ensaio IVAN, um estudo europeu similar ao CATT, demonstraram que o bevacizumab não caiu na margem de NI, conforme observado no ensaio CATT, e a redução na frequência de um novo tratamento resultou em pequena perda de eficácia, independentemente da droga.

No estudo PrONTO, o protocolo “PRN” estabelecia a realização de novo tratamento nos primeiros 12 meses, caso a TCO demonstrasse aumento de pelo menos 100  $\mu\text{m}$  na TCO CRT, ou uma perda de 5 letras. Ao fim de 24 meses, os pacientes melhoraram em até 11,1 letras, com 9,9 injeções ao longo do período, indicando que pacientes inscritos no estudo PrONTO tiveram resultados similares, em comparação com os dos ensaios MARINA e ANCHOR, porém com menor número de injeções. Para o grupo do estudo HARBOR concluiu-se que 2,0 mg de ranibizumab não foi melhor que a dose usual de 0,5 mg, fato inconsistente com os resultados do ensaio SAVE, que demonstraram melhor BCVA em pacientes tratados com dose mais alta. Entretanto, enquanto o ensaio SAVE incluiu pacientes com DMRI úmida recalcitrante, o HARBOR recrutou indivíduos em tratamento ingênuo. Além de comparar o ranibizumab em regime mensal fixo e em um regime “PRN” flexível, o estudo HARBOR foi o primeiro ensaio no qual os investigadores utilizaram a tecnologia SD OCT, proporcionando uma ‘histologia’ ótica de alta resolução. De acordo com os resultados do ensaio TURF, pacientes com a forma úmida recalcitrante, já em tratamento com 2,0 mg de ranibizumab, mantiveram melhora anatômica significativa com 2,0 mg de aflibercept, geralmente em um programa mensal.

Spaide e Freund foram os primeiros a descrever um protocolo “tratar e estender”, e seus grupos publicaram subsequentemente dois pequenos estudos retrospectivos mostrando bons resultados visuais. O programa “TAE” permite um algoritmo individualizado de

---

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

[nat.ceara@tjce.jus.br](mailto:nat.ceara@tjce.jus.br)



tratamento. Atualmente, esse é o tratamento mais comumente utilizado nos Estados Unidos, de acordo com um levantamento feito em 2014 entre os membros da Sociedade Americana de Especialistas em Retina (American Society of Retina Specialists 2014 Membership Survey: Preferences and Trends), que registrou resultados similares aos obtidos em 2013, com aproximadamente 77,8% dos especialistas em retina a favor dessa forma de procedimento para a DMRI úmida. O esquema consiste de três injeções iniciais mensais, seguidas por um programa específico de injeções subsequentes, até que a deterioração seja evidente. A manutenção das injeções é considerada um atributo importante da “TAE” algorítmica, para certificar a estabilidade do distúrbio e minimizar danos estruturais que venham ocorrer em consequência da recorrência da atividade da NVC

O benefício da terapia antiangiogênica está estabelecido como a principal linha de tratamento da DMRI úmida. Infelizmente, uma parte significativa de pacientes é ainda diagnosticada com fibrose subretinal, indicando que o diagnóstico inicial é crucial para a obtenção de melhores resultados.

Os avanços de técnicas por imagem permitem analisar de forma apropriada as anormalidades da retina. A tecnologia da TCO avançou desde a sua primeira descrição e alguns desses avanços podem constituir ferramentas auxiliares na prática clínica. A TCO EN FACE permite uma vista coronal do segmento posterior em distintos níveis. A fonte de varredura da TCO (TCO SS) utiliza uma onda mais longa (1050 nm) que a TCO de domínio temporal (TCO DT) ou a TCO de domínio espectral (OCT DE). Isso representa uma vantagem para o estudo da coroide. A alta velocidade de leitura também captura imagens em um período de tempo mais curto, aumentando a possibilidade de obtenção de fotografias de maior resolução. Publicações recentes demonstram suas aplicações e a correlação entre a angiografia e a TCO SS EN FACE na DMRI úmida, que podem proporcionar melhor entendimento de sua patofisiologia, auxiliando, assim, no manejo de nossos pacientes. O monitoramento “at home” tem sido HOME observou que além de apresentarem menor perda de visão também discutida. O PHP tem mostrado alta sensi-

---

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

[nat.ceara@tjce.jus.br](mailto:nat.ceara@tjce.jus.br)



bilidade na detecção de NVC. O estudo no momento da NVC, os participantes alocados na estratégia de monitoramento em casa mantiveram também melhor BCVA que os demais pacientes. Parece existir uma lacuna entre a rotulagem das drogas disponíveis para o tratamento da DRMI úmida e suas efetivas aplicações na prática clínica. Objetivando melhorias de abordagem, além de injeções com agentes antiangiogênicos disponíveis, existe um grupo de estratégias alternativas potenciais, algumas delas ainda em investigação. A combinação terapêutica de agentes antiangiogênicos e radiação ionizante é referenciada como uma outra opção para reduzir a frequência de tratamentos. Avila et al observaram, após 12 meses, um ganho de acuidade visual de 8,9 letras, com 91% dos pacientes mantendo a visão e 68% demonstrando visão estável ou melhor. Além disso, 70% dos pacientes não necessitaram de injeção anti-VEGF adicional. A terapia de combinação farmacológica tem sido também mencionada. Um inibidor do FCDP, denominado Fovista (E10030, Ophthotech) tem sido investigado como uma terapia combinada com um agente anti-VEGF. Em um relato inicial, a combinação terapêutica atingiu o ponto final primário de superioridade sobre a monoterapia com agente anti-VEGF, demonstrando um benefício adicional de 62% em todos os pontos temporais. A busca por uma droga melhor está em andamento. Desconsiderando-se a formulação AREDS, não existe ainda uma opção aprovada para o tratamento de DMRI seca. A patofisiologia desse distúrbio mostra que o processo de envelhecimento representa danos para o RPE, que se torna incapaz de lidar com o metabolismo fotorreceptor. Com o tempo, o RPE, os fotorreceptores e finalmente os capilares da coroide degeneram determinando a AG. A terapia com células-tronco (SC) representa uma nova abordagem através da qual doenças degenerativas da retina podem ser tratadas por substituição ou suplementação dos RPEs ou fotorreceptores danificados. Células embrionárias humanas (hESC) e pluripotentes induzidas (iPSC) constituem, no momento, as principais formas de terapia de retina com SC. Schwartz e colaboradores publicaram em 2012, dados preliminares do primeiro paciente com AG tratada com RPE derivado de hESC. Apesar da perspectiva de avanços significativos com o uso dessa terapia, aspectos importantes precisam ainda ser abordados para a obtenção dos próximos resultados positivos.

---

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

[nat.ceara@tjce.jus.br](mailto:nat.ceara@tjce.jus.br)



Em conclusão, apesar dos avanços notáveis e contínuos do tratamento da DRMI úmida com terapia antiangiogênica, os pacientes ainda necessitam de várias injeções e consultas médicas. Entretanto, terapias futuras têm grande potencial não apenas de reduzir consultas e injeções, mas também de melhorar os desfechos através da busca de vias adicionais. **Contudo, sendo a DMRI um distúrbio crônico, independentemente da estratégia de tratamento utilizada, existe um consenso de que os melhores resultados serão alcançados com detecção e tratamento precoces. O objetivo da escolha terapêutica deve ser a redução de crescimento da NVC e a manutenção da melhor visão possível dos pacientes por um longo período de tempo.**

#### 5) Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS

Segundo Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde o Bevacizumabe está indicado como fármaco de escolha para o tratamento da Degeneração Macular Relacionada a Idade em virtude de sua melhor relação custo-efetividade, porém no Estado do Ceará não existe dispensação ambulatorial nas unidades da rede do SUS.

#### 6) Sobre a liberação pela ANVISA

Ranibizumabe tem registro na ANVISA/MS aprovado para uso no tratamento de doenças no aparelho visual.

#### 7) Sobre a incorporação pela CONITEC



**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).

#### **8) Do fornecimento da medicação pelo SUS**

O Ranibizumabe não é fornecido pelo SUS, e no momento não ha liberação de nenhuma alternativa terapêutica para esse tratamento na rede do SUS em nosso Estado, apesar de o Bevacizumabe está indicado como fármaco de escolha para o tratamento pelo protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para Degeneração Macular Relacionada a Idade.

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

Em 30 de agosto de 2017, reuniu-se a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde-CONITEC, regulamentada pelo Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, e os membros presentes deliberaram por unanimidade recomendar a aprovação do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Degeneração Macular Relacionada À Idade (Forma Neovascular) DMRI. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 290/2017.

#### **10) Custo da medicação**



O medicamento solicitado possui registro de preço na lista CMED

Ranibizumabe (Lucentis®) - Preço por frasco: R\$2.506,78.

Tratamento para 12 meses, uma aplicação em cada olho= 2 frascos por mês= 24 frascos no total.

MEDICAMENTO	CUSTO	QUANTIDADE	VALOR
Ranibizumabe	2.506,78	24 frascos	60.162,72

## 11) Conclusões

Em resposta aos questionamentos da magistrada acerca medicamento prescrito:

A) Qual o tratamento disponibilizado atualmente pelo sistema público para a doença que acomete a parte autora, considerando as peculiaridades do presente caso;

**-O bevacizumabe está indicado como fármaco de escolha para o tratamento da Degeneração Macular Relacionada a Idade em virtude de sua melhor relação custo-efetividade, porém no Estado do Ceará não existe dispensação ambulatorial nas unidades da rede do SUS.**

B) O fármaco requerido nesta ação se apresenta como indicado e eficiente para tratamento da doença que acomete a parte autora? Em caso positivo, pode e/ou deve ser ministrado eficazmente no caso da parte promovente?

---

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

nat.ceara@tjce.jus.br



No estudo MANTA, foram randomizados 321 pacientes para receber 0,5 mg de ranibizumabe ou 1,25 mg de bevacizumabe. Após 1 ano de seguimento, os **autores concluíram que bevacizumabe possui resultados equivalentes aos de ranibizumabe em relação a AV, espessura retiniana e eventos adversos. Em virtude de sua melhor relação custo-efetividade, bevacizumabe é o fármaco de escolha de acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde para o tratamento da Degeneração Macular Relacionada a Idade.**

C) Existem estudos que comprovam a eficácia da referida droga diante da moléstia que acomete a parte requerente?

**Sim**

D) Há possibilidade de contra indicação para algum tipo de paciente? Ou: a medicação é contra-indicada para o caso do autor?

A medicação solicitada está contra indicada para pacientes alérgicos, (hipersensível) ao ranibizumabe ou a qualquer um dos outros componentes do Lucentis® listados nem sua fórmula, além de paciente com infecção comprovada ou suspeita de infecção no olho ou ao redor do olho ou com dor ou vermelhidão no olho.

E) Existem outras drogas adequadas ao tratamento da parte autora?

**-Sim.**

- Bevacizumabe está indicado como fármaco de escolha para o tratamento da Degeneração Macular Relacionada a Idade em virtude de sua melhor relação custo-efetividade, porém no Estado do Ceará não existe dispensação ambulatorial nas unidades da rede do SUS.





- Aflibercepte.- Durante os 2 anos de seguimento, tanto ranibizumabe quanto aflibercepte apresentaram um perfil de segurança favorável, sem diferença na incidência de eventos sistêmicos entre os grupos. Apesar dos dados promissores, as evidências não parecem superar a melhor relação custo-efetividade de bevacizumabe.. Dessa forma, aflibercepte não está indicado no PCDT no Ministério da Saúde. .

F) A medicação requerida neste processo é aprovada pela ANVISA e está incorporada ao SUS?

Apesar de aprovado pela ANVISA o ranibizumabe não está incorporado pelo SUS

G) Existe alguma outra observação a ser feita especificamente em relação ao uso do citado medicamento no presente caso?

Não

H) Considerando as respostas aos itens anteriores, pode-se dizer, a partir do quadro apresentado pela parte autora, que o fármaco prescrito e requerido judicialmente é imprescindível ao tratamento da enfermidade que lhe acomete e à preservação ou restauração de sua saúde e dignidade? Em caso de resposta negativa, apontar a alternativa, dizendo se essa é fornecida pelo setor público ou não.

**A medicação indicada com comprovação científica e aprovada pelo SUS de acordo com o PCDT do Ministério da Saúde é o bevacizumabe. Os estudos mostram mesmos resultados clínicos e melhor custo efetividade.**

Bem como, outras informações que entender relevantes para o presente caso.



**Sugiro avaliação do caso pelo médico assistente e autoridades competentes para encaminhamento da paciente para obtenção da medicação aprovada pelo PCDT do SUS para tratamento da moléstia que sofre: Degeneração Macular Relacionada a Idade.**

## 12) Referências

1. Marcos Ávila; José Maurício Botto de B. Garcia; David Leonardo Cruvinel Isaac – Age related macular degeneration: present and future
2. Finger RP, Wickremasinghe SS, Baird PN, Guymer RH. Preditores de resposta ao tratamento anti-VEGF na degeneração macular neovascular relacionada à idade. *Levantamento Oftalmológico*. 2014;59(1):1 -18.
3. Schmidt-Erfurth U, Chong V, Loewenstein A, Larsen M, Souied E, Schlingemann R, et al. Diretrizes da Sociedade Européia de Especialistas em Retina (EURETINA) para o manejo da degeneração macular neovascular relacionada à idade. *Revista Britânica de Oftalmologia*. 2014;98(9):1144-67.
- 4 Grupo de Estudos sobre Doenças Oculares Relacionadas à Idade (estudo 2). Luteína + zeaxantina e ácidos graxos omega-3 para a degeneração macular relacionada à idade: ensaio clínico randomizado do estudo 2 (AREDS2) de Doenças Oculares Relacionada à idade. *Jama (Revista da Associação Médica Americana)*. 2013;309(19):2005-15.
- 5 Rofagha S, Bhisitkul RB, Boyer DS, Sadda SR, Zhang K, Grupo S-USA. Resultados em pacientes após de tratamento com ranibizumab nos estudos ANCHOR, MARINA e HORIZON: um estudo de coorte multicêntrico (SEVEN-UP). *Oftalmologia*. 2013;120(11):2292-9.



6 Chew EY, Klein ML, Clemons TE, Agron E, Ratnapriya R, Edwards AO, et al. Ausência de associação clínica significativa entre os genótipos CFH e ARMS2 e resposta a suplementos nutricionais: relatório AREDS número 38. *Oftalmologia*. 2014;121 (11):2173-80.

7 Faes L, Bodmer NS, Bachmann LM, Thiel MA, Schmid MK. Acurácia diagnóstica da Tela de Amsler e do perímetro de hiperacuidade preferencial na triagem de pacientes com degeneração macular relacionada à idade: revisão sistemática e meta-análise. *Olho*. 2014;28(7):788-96.

8 Khan S, Engelbert M, Imamura Y, Freund K. Vasculopatia polipoidal da coroide: Achados da Angiografia com Indocianina Verde de forma Simultânea e Rastreamento Ocular pela Tomografia de Coerência Óptica com Domínio Espectral. *RETINA* 2012; 32:1057-1068.

9 Keane PA, Patel PJ, Liakopoulos S, Heussen FM, Sadda SR, Tufail A. Avaliação da degeneração macular relacionada à idade pela tomografia de coerência ótica. *Levantamento Oftalmológico*. 2012;57(5):389-414.

10 de Oliveira Dias JR, Rodrigues EB, Maia M, Magalhaes O, Jr, Penha FM, Farah ME. Citoquinas em degeneração macular neovascular relacionada à idade: fundamentos da terapia combinada alvo. *Revista Britânica de Oftalmologia*. 2011 ;95(12):1631 -7.

11 Grupo de Pesquisas CATT. Ranibizumab e Bevacizumab para Degeneração Macular Neovascular Relacionada à Idade. *Rev Med N Engl*. 2011 ;364(20)1897-1908.

12 Kodjikian L, Souied EH, Mimoun G, Mauget-Faysse M, Behar-Cohen F, Decullier E, et al. Ranibizumab versus Bevacizumab para a Degeneração Macular Neovascular Relacionada à Idade: Resultados do ensaio randomizado de não inferioridade GEFAL. *Oftalmologia*. 2013;120(11):2300-9.



- 13 Chakravarthy U, Harding SP, Rogers CA, Downes SM, Lotery AJ, et al. Ranibizumab versus bevacizumab para o tratamento da degeneração macular relacionada à idade: achados de um ano do ensaio randomizado IVAN. *Oftalmologia*. 2012;119(7):1399-411.
- 14 Jeng KW, Wilgucki J, Halperin S et al. Especialistas em retina recomendam para os pacientes abordagens diferentes das que eles escolheriam para seu próprio tratamento de degeneração macular relacionada à idade *Retina* 2014; 34:1796-1801.
- 15 Rosenfeld PJ, Heier JS et al. Ranibizumab para degeneração macular neovascular relacionada à idade. *Rev Med N Engl*. 2006(355): 12.
- 16 Brown D KP, Michels M et al. Grupo de estudos ANCHOR. Ranibizumab versus Verteporfín para degeneração macular neovascular relacionada à idade. *Rev Med N Engl*. 2006(355): 1432-44.
- 17 Heier JS, Brown DM, Chong V, Korobelnik JF, Kaiser PK, Nguyen QD, et al. Aflibercept intravítreo (Armadilha-Olho de VEGF) na forma úmida de degeneração macular relacionada à idade. *Oftalmologia*. 2012; 119(12): 2537-48.
- 18 Schmidt-Erfurth U, Kaiser PK, Korobelnik JF, Brown DM, Chong V, Nguyen QD, et al. Injeções intravitreas de flibercept para a degeneração macular neovascular relacionada à idade: resultados de noventa e seis semanas de estudos VIEW. *Oftalmologia*. 2014;121 (1):193-201.
- 19 Arcinue CA, Ma F, Barteselli G, Sharpsten L, Gomez ML, Freeman WR. Resultados de um ano de aflibercept para degeneração macular neovascular relacionada à idade recorrente ou persistente. *Revista Americana de Oftalmologia*. 2015; 159(3): 426-36 e2.
- 20 Broadhead G, Hong T, Zhu M et al. Resposta de desprendimentos do epitélio pigmentário ao aflibercept intravítreo entre pacientes com degeneração macular neovascular relacionada à idade resistente a tratamento. *Retina* 2014; 0:1-7.



- 21 Grupo de Pesquisas Comparativas de Ensaios de Tratamento da Degeneração Macular Relacionada à idade, Martin DF, Maguire MG, Fine SL, Ying GS, Jaffe GJ, et al. Ranibizumab e bevacizumab para tratamento da degeneração macular neovascular relacionada à idade: resultados de dois anos. *Oftalmologia*. 2012;119(7):1388-98.
- 22 Bhisitkul RB, Mendes TS, Rofagha S, Enanoria W, Boyer DS, Sadda SR, et al. Progressão da Atrofia Macular e 7 anos de Resultados Visuais em Indivíduos dos Estudos ANCHOR, MARINA e HORIZON: o Estudo SEVEN-UP. *Revista Americana de Oftalmologia*. 2015.
- 23 Lalwani GA, Rosenfeld PJ, Fung AE, Dubovy SR, Michels S, Feuer W, et al. Regime de dose variável de ranibizumab intravítreo para a degeneração macular neovascular relacionada à idade: ano 2 do estudo PrONTO. *Revista Americana de Oftalmologia*. 2009;148(1):43-58 e1.
- 24 Ho AC, Busbee BG, Regillo CD, Wieland MR, Van Everen SA, Li Z, et al. Eficácia de vinte e quatro meses e segurança do ranibizumab a 0,5 mg ou 2,0 mg em pacientes com degeneração macular neovascular relacionada à idade. *Oftalmologia*. 2014;121(11):2181-92.
- 25 Wykoff CC, Brown DM, Croft DE, Wong TP. Resultados de Dois Anos do SAVE: ranibizumab a 2,0 mg para DMRI neovascular recalcitrante. *Oftalmologia*. 2013;120(9):1945-6 e1.
- 26 Wykoff CC, Brown DM, Maldonado ME, Croft DE. Tratamento com aflibercept para a degeneração macular relacionada à idade exsudativa em pacientes com resposta incompleta a injeções múltiplas de ranibizumab (ensaio TURF). *Revista Britânica de Oftalmologia*. 2014;98(7):951-5.
- 27 Rayess N, Houston SK, 3rd, Gupta OP, Ho AC, Regillo CD. Resultados após 3 anos de tratamento da degeneração macular neovascular relacionada à idade utilizando o regime 'tratar e estender'. *Revista Americana de Oftalmologia*. 2015;159(1):3-8 e1.

---

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

nat.ceara@tjce.jus.br



28 Flores-Moreno I, Arias-Barquet L, Rubio-Caso MJ, Ruiz-Moreno JM, Duker JS, Caminal JM. Tomografia de coerência ótica com fonte de varredura ‘En face’ na degeneração macular neovascular relacionada à idade. *Revista Britânica de Oftalmologia*. 2015.

29 Isaac D, Ávila M, Cialdini A. Comparação da T de Amsler original com o perímetro de hiperacuidade preferencial para detecção de neovascularização da coroide na degeneração macular relacionada à idade. *Arq Bras Oftalmol*. 2007;70(5):771 -6.

30 Group AHSR: Chew EY, Clemons TE, Bressler SB, Elman MJ, Danis RP, et al. Ensaio randomizado de um sistema de monitoramento em casa para detecção precoce de neovascularização da coroide, estudo de monitoramento do olho em casa (HOME). *Oftalmologia*. 2014;121(2):535-44.

31 Kaiser P. Terapias emergentes para a degeneração macular neovascular relacionada à idade: drogas em fase de preparação. *Oftalmologia*. 2013;120(5 Supl):S11 -5.

32 Ávila MP, Farah ME, Santos A, Duprat JP, Woodward BW, Nau J. Segurança de curto prazo de doze meses e resultados de acuidade visual de um estudo prospectivo multicêntrico de braquiterapia epiretinal de estrôncio-90 com bevacizumab para o tratamento de neovascularização subfoveal coroidal secundária à degeneração macular relacionada à idade. *Revista Britânica de Oftalmologia*. 2009;93(3):305-9.

33 Tolentino MJ, Dennrick A, John E, Tolentino MS. Drogas em ensaios clínicos de Fase II para o tratamento da degeneração macular relacionada à idade. *Opinião de especialista em investigação de drogas*. 2015;24(2):183-99.

34 Chakravarthy U, Soubrane G, Bandello F, Chong V, Creuzot-Garcher C, Dimitrakos SA, 2nd, et al. Evolução das diretrizes europeias para o controle da degeneração macular neovascular relacionada à idade. *Revista Britânica de Oftalmologia*. 2006;90(9):1188-96.



35 Kvanta A, Grudzinska MK. Tratamento baseado em células tronco para a atrofia geográfica: promessas e imprevistos. *Ata Oftalmológica*. 2014;92(1):21-6.

36 Garcia JM, Mendonça L, Brant R, Abud M, Regatieri C, Diniz B. Terapia de células tronco para doenças da retina. *Rev Mundial Cel Tronco* 2015; 7(1): 158-162.

37 Holz FG, Strauss EC, Schmitz-Valckenberg S, van Lookeren Campagne M. Atrofia geográfica: características clínicas e abordagens terapêuticas potenciais. *Oftalmologia*. 2014;121 (5):1079-91.

38 . Padrão de Práticas Recomendadas pela Academia Americana de Oftalmologia (PPP - AAO) para a Degeneração Macular Relacionada à Idade. <http://one.aao.org/preferred-practice-pattern/aae-related-macular-degeneration-ppp-2Q15>. 2015.

39. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Degeneração Macular Relacionada com a Idade (forma neovascular). 2017 Ministério da Saúde