



NOTA TÉCNICA Nº 187

Solicitante: Juiz Dr. Dr. Francisco Eduardo
Fontenele Batista

Medicamento	x
Material	
Procedimento	
Cobertura	

Número do processo: 0180413-36.2018.8.06.0001

Data: 03/12/2018

SUMÁRIO

TÓPICO	Pág
1. Tema -----	
1. Considerações teóricas-----	
2. Evidências científicas-----	
3. Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS-----	
4. Sobre o registro na ANVISA -----	
5. Sobre a incorporação pela CONITEC -----	
6. Sobre a presença de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Ministério da Saúde ou de órgão público -----	
7. Custo do exame -----	
8. Esclarecimentos -----	
9. Conclusões-----	
10. Referências-----	



NOTA TÉCNICA

1) Tema

Trata-se de pedido de avaliação a respeito de RANIBIZUMABE ou AFLIBERCEPT ou BEVACIZUMABE para paciente com retinopatia diabética e edema macular bilateral

Medicamento solicitado: RANIBIZUMABE ou AFLIBERCEPT ou BEVACIZUMABE.

1) Considerações teóricas

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. Estima-se que em olhos com RD proliferativa não tratada a taxa de evolução para cegueira seja de 50%, em 5 anos.



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.

De acordo com o estágio da doença, o tratamento pode ser realizado com um ou mais dos seguintes métodos: fotocoagulação a laser, farmacomodulação com antiangiogênico, infusão intravítrea de medicamento anti-inflamatório, implante intravítreo de polímero farmacológico de liberação controlada e cirurgia vitreorretiniana (vitrectomia via pars plana, endolaser/ endodiatermia, membranectomia, troca fluido-gasosa, infusão de gás expensor e implante de silicone intravítreo).

2) 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 antiangiogênicas. 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.

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.

3) 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.

4) Sobre o registro na 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.

5) Sobre a 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, como fármaco de escolha.



6) 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.

7) Custo do medicamento

POSOLOGIA INDICADA PARA O PACIENTE: 1 dose mensal e 3 doses bimestrais, em ambos os olhos. Total: 4 doses em ambos os olhos.

MEDICAMENTO	PMVG (ICMS 18%)	Custo médio estimado do tratamento mensal (R\$) - 2 olhos	Custo global médio estimado do tratamento (R\$) - 2 olhos - 4 doses
Bevacizumabe * (Avastin ®) Fabricante: Roche S. A. Apresentação: 25 MG/ML SOL INJ P/ INF IV CT FA VD INC X 4 ML	R\$ 1.304,47	R\$ 1.304,47	R\$ 5.217,88
Ranibizumabe (Lucentis ®) Fabricante: Novartis S.A. Apresentação: 10 MG/ML SOL INJ CT 1 FA VD INC X 0,23 ML + SER + AGULHA + FILTRO P/ INJ	R\$ 3.057,05	R\$ 6.114,10	R\$ 24.456,40
Aflibercept	R\$ 2.995,21	R\$ 5.990,42	R\$ 23.961,68

 TJCE Tribunal de Justiça do Estado do Ceará	 NAT-JUS Núcleo de Apoio Técnico ao Judiciário		
(Eyliã ®) Fabricante: Bayer S.A. Apresentação: 40 MG/ML SOL INJ CT 1 FA VD TRANS X 0,278 ML + AGU COM FILTRO 01			

PMVG: preço máximo de venda ao governo.

Obs: O custo médio do tratamento mensal e total é estimado com base no PMVG (ICMS 18%).
TABELA CMED – Atualizada em 19/11/2018

***01 frasco-ampola do medicamento tem quantidade suficiente para aplicação nos dois olhos.**

8) Esclarecimentos

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

RESPOSTA: A fotocoagulação por raios laser, que é tratamento padrão para Retinopatia Diabética, segundo publicação do Conselho Brasileiro de Oftalmologia, de 2016, está prevista na tabela 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?

RESPOSTA: Sim para os dois questionamentos.

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

RESPOSTA: Sim.

D) Há possibilidade de contra indicação para algum tipo de paciente? Ou: a



medicação é contra-indicada para o caso do autor?

RESPOSTA: Possíveis efeitos adversos: o principal efeito adverso e a ocorrência de infecção ocular, embora seja uma situação considerada muito infrequente; outros possíveis efeitos adversos são aumento da pressão intraocular, formação de catarata, hemorragia intraocular e descolamento de retina, todos sendo de ocorrência muito baixa. Não foram descritos comorbidades que dessem indícios de probabilidade aumentada dessas complicações

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

RESPOSTA: Não há outras drogas com a mesma eficácia a serem utilizadas.

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

RESPOSTA: Vide quesito 4 e 5

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

RESPOSTA: Dados preliminares sugerem que há um papel para os inibidores de VEGF no tratamento da retinopatia diabética proliferativa, particularmente em pacientes que também têm edema macular. No entanto, eficácia e segurança a longo prazo em pacientes com retinopatia diabética proliferativa não foram estabelecidas e, portanto, não recomendamos inibidores intravítreos de VEGF como terapia inicial de rotina para retinopatia diabética proliferativa



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.

RESPOSTA: O fármaco solicitado atua como coadjuvante da fotocoagulação.

9) Conclusões

Existem estudos que mostram evidências dos fármacos no tratamento da retinopatia diabética com edema macular.

Referências

1. Sociedade Brasileira de Diabetes. Retinopatia Diabética. Dir. da SBD (2017/2018).
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 Intravitreal Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab for Central-Involvement 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. Brasil. Relatório de Recomendação da CONITEC: Antiangiogênicos (bevacizumabe e ranibizumabe) no tratamento do edema macular diabético. 2015