



NOTA TÉCNICA Nº 247

Solicitante: Dra. Nadia Maria Frota Pereira

Número do processo: 0118303-64.2019.8.06.0001

Data: 21/03/2019

Medicamento	x
Material	
Procedimento	
Cobertura	

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 (LUCENTIS®) para paciente de 72 anos de idade com edema macular bilateral

Medicamento solicitado: Ranibizumabe (LUCENTIS®)

1) Considerações teóricas

A degeneração macular relacionada com a idade (DMRI) é uma doença degenerativa e progressiva que acomete a área central da retina (mácula), levando invariavelmente à perda da visão central. Pode ser classificada como seca, responsável pela maior parte dos casos (85%-90%), ou exsudativa, também denominada neovascular ou úmida (10%-15%).

A DMRI é a principal causa de cegueira irreversível após os 50 anos de idade nos países desenvolvidos. Estudos internacionais apontam para uma incidência e prevalência crescentes após esta faixa etária com cerca de 30% da população com mais de 75 anos apresentando a doença. No Brasil, estudos epidemiológicos sobre DMRI são escassos. Santos et al encontraram prevalência de 23%-30% após 55 anos em um hospital de referência de Pernambuco, enquanto que Romani cita 31,5% em pacientes acima de 80 anos em Veranópolis, no Rio Grande do Sul. Já Oguido e cols, ao estudarem imigrantes e descendentes de Japoneses em Londrina, no Paraná, descreveram uma frequência total de 13% após os 60 anos e de doença neovascular de 1,3%.

O principal fator de risco para a DMRI é o aumento da idade. Etnia caucasiana, aterosclerose e tabagismo, assim como certos polimorfismos genéticos, também estão associados. Pacientes com homozigose para o gene CFH apresentam 7,4 vezes mais risco de desenvolver DMRI. O gene CFH regula o fator H do sistema do complemento, envolvido na resposta imunológica a infecções e células anormais, poupando células



normais. Entretanto, de todos estes fatores de risco, apenas o tabagismo é um fator modificável e sua interrupção reduz o risco.

A retinografia fluorescente (angiografia fluoresceínica) e a tomografia de coerência óptica (OCT = optical coherence tomography) são os exames complementares preconizados na avaliação do paciente com DMRI exsudativa. Além de serem importantes para confirmar o diagnóstico, estes exames podem localizar anatomicamente a lesão neovascular, servindo de base para a melhor escolha e monitorização do tratamento. Na DMRI exsudativa, o extravasamento do corante pode ser observado na região macular em formações neovasculares localizadas.

Atualmente, somente a DMRI exsudativa apresenta tratamento com potencial melhora da visão. Este tratamento está baseado na aplicação de fármacos na cavidade vítrea em ambiente estéril. Estes medicamentos atuam bloqueando a atividade do fator do crescimento do endotélio vascular (VEGF-A: vascular endothelium growth factor) e com isto inibindo as permeabilidade vascular e angiogênese. A ação do fármaco dura em torno de 4 a 6 semanas, estabilizando e, em cerca de 1/3 dos casos, melhorando a acuidade visual. Os resultados já podem ser observados nos primeiros 30 dias, mas são necessárias aplicações contínuas dos medicamentos por período previamente imprevisível, até não haver, nos casos responsivos, atividade da doença definida conforme achados clínicos e de exames complementares (retinografia fluorescente, também conhecida como angiografia fluoresceínica, e tomografia de coerência óptica).

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.

Na petição inicial, o advogado se refere a edema macular para tratamento de retinopatia diabética, mas o laudo médico não cita essa condição. O laudo médico também descreve que não aceita.

2) Evidências científicas



O ranibizumabe, fármaco de uso intravítreo, consiste de 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 - no tratamento da membrana neovascular secundária à 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 re-tratamento 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.

O PCDT de edema macular pondera que sobre a relação custo-efetividade e o custo-minimização, há clara vantagem do uso de bevacizumabe sobre ranibizumabe. Por esse motivo, o ranibizumabe não é indicado neste Protocolo.

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.



Diante da regulamentação da Anvisa (Agência Nacional de Vigilância Sanitária), publicada no Diário Oficial da União em 08/09/2016, a respeito do uso off-label de Avastin® (bevacizumabe) contra degeneração macular relacionada à idade (DMRI), a Roche lançou nota informando que não concorda com a autorização temporária do uso do medicamento para tratamento off-label nos olhos. A empresa acredita que tal uso off-label deve ser de responsabilidade exclusiva daqueles que aceitarem os potenciais riscos derivados desse procedimento de tratamento.

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

A conduta para DMRI exsudativa baseava-se em terapêuticas destrutivas (fotocoagulação a laser e terapia fotodinâmica), gerando sequelas de maior ou menor grau ao tecido neurosensorial, raramente com melhora da visão. No início da década passada, surgiram os primeiros estudos com fármacos que modificaram a terapêutica da doença.

- **Tratamento não medicamentoso**

- **Fotocoagulação a laser:**

- Indicada para pacientes com membranas extrafoveais bem-delimitadas, foi praticamente abandonada para o tratamento de membranas justa- e subfoveais por gerar cicatriz com dano permanente na camada de fotorreceptores. Contudo, 80% dos casos submetidos à fotocoagulação evoluíram com AV inferior a 20/200. Pacientes com membranas extrafoveais bemdelimitadas que foram tratados com fotocoagulação obtiveram benefício persistente ao longo de 5 anos quando comparados com os sem tratamento (46% e 64% progrediram para perda visual grave, respectivamente).

- **Terapia fotodinâmica:**

- A terapia fotodinâmica (photodynamic therapy- PDT) consiste na injeção intravenosa de fármaco fotossensível (verteporfirina) combinada com irradiação de laser (689 nm) de baixa intensidade. Era o tratamento de escolha antes dos fármacos antiangiogênicos mas não está mais indicada no PCDT.



- **Tratamento medicamentoso**

- **Bevacizumabe:**

- É um anticorpo completo humanizado que inibe a ação do VEGF-A e é utilizado de forma off label, nacional e internacionalmente pelos oftalmologistas desde junho de 2005, quando Rosenfeld mostrou resultados promissores deste medicamento. Na literatura especializada, encontra-se grande número de estudos publicados sobre o uso do bevacizumabe intravítreo na DMRI, a maioria apresenta baixo nível de evidência. Os primeiros trabalhos que compararam o bevacizumabe à Terapia Fotodinâmica (PDT), padrão ouro na época, apesar do pequeno número da amostra e curto período de seguimento, mostraram benefício do medicamento. Os pacientes obtiveram uma redução média de 100 micrômetros na espessura macular central e ganharam em média 10 letras de visão, enquanto a PDT mostrava redução de 50 micrômetros na espessura e perda de visão. Na meta-análise de Andriolo et al, publicada em 2009, o bevacizumabe apresentou um NNT (número necessário para tratar) que variou de 3-4, quando comparado ao PDT em relação à manutenção e melhora da acuidade visual (AV). Subramanian et al, com amostra reduzida e seguimento de 06 meses, demonstrou equivalência do bevacizumabe em relação ao ranibizumabe para o tratamento de membranas subfoveais secundárias à DMRI. Estes achados foram corroborados posteriormente pelo estudo CATT com seguimento de até dois anos (descritos acima, em Ranibizumabe). Resumidamente, neste estudo, os achados de AV (ganho de letras, porcentagem de ganho, estabilização e perda de visão) foram semelhantes entre os grupos que receberam os dois medicamentos no esquema mensal e conforme a necessidade. Houve uma tendência, não significativa estatisticamente, de maior redução da espessura foveal à OCT nos pacientes que receberam ranibizumabe. Os resultados deste estudo mantiveram-se semelhantes no seguimento de dois anos, confirmando o menor custo direto de tratamento por paciente/ano ao utilizar-se o bevacizumabe.

4) Sobre o registro na ANVISA



- 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

- Ranibizumabe: decisão de não incorporação pelo SUS para Doença Macular Relacionado à idade;
- 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

Existe Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica para o tratamento da degeneração macular relacionada com a idade (forma neovascular).

7) Custo do medicamento

Medicamento Ranibizumabe (LUCENTIS®)	PREÇOS REFERENTES AO MEDICAMENTO LUCENTIS® Ranibizumabe (NOVARTIS) 10 MG/ML SOL INJ CT 1 FA VD INC X 0,23 ML + AGU C/ FILTRO			
	PMV	ICMS 18%	PMVG 18%	PMV
	POSOLOGIA: 12 (doze) doses para ambos os olhos de periodicidade mensal, totalizando 24 (vinte e quatro) frascos			
	RS 5.293,33	RS 3.057,05	RS 6.114,10	RS 73.369,20
	PMC: preço máximo ao consumidor. PMVG: preço máximo de venda ao governo. Obs: O custo médio do tratamento mensal e total é estimado com base no PMVG. TABELA CMED – Atualizada em 12/03/2019			



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: Vide item 4

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: O fármaco solicitado é indicado e eficiente, porém não foi contemplado no PCDT de edema macular relacionado à idade porque há um outro fármaco (AVASTIN®) com custo bem menor e liberado pela RDC 111 para uso oftalmológico. Avastin é o fármaco que consta no rol dos medicamentos custeados pelo SUS para edema macular relacionado à idade.

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: Não há elementos nos autos que permitam responder a esse quesito.

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

RESPOSTA: Sim, o medicamento AVASTIN.

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

RESPOSTA: É aprovada pela ANVISA, mas não está incorporada ao SUS.

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



RESPOSTA: Na petição inicial o advogado menciona tratar-se de caso de edema macular em paciente diabética e o relatório médico diverge disso. Penso ser razoável solicitar ao médico, nesse caso, relatório onde seja explicitado se o edema macular da paciente em questão é relacionado à idade ou diabetes. Esse questionamento é pertinente pois a aprovação da medicação pela CONITEC foi para edema macular relacionado à idade e não para edema macular por retinopatia diabética.

Além disso, no relatório médico, o médico assistente deixa claro que a medicação prescrita (LUCENTIS®) não deve ser substituída. No entanto, a RDC 111 foi clara em permitir o uso do AVASTIN® para tratamento de edema macular relacionado à idade e a CONITEC o incorporou ao PCDT. É interessante que o médico emita no seu relatório a justificativa para não aceitar substituição do medicamento indo de encontro à ANVISA e à CONITEC.

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 medicamento não é imprescindível. Caso seja confirmado com novo relatório médico (conforme explicado no quesito G) tratar-se de edema macular relacionado à idade, o SUS disponibiliza bevacizumabe.

9) Conclusões

O fármaco solicitado possui indicação para edema macular relacionado à idade porém não apresenta custo-efetividade que justifique o seu fornecimento pelo SUS. Para esses casos, existe a alternativa do bevacizumabe. De toda forma, salientamos a necessidade de relatório médico tornado mais claro o diagnóstico, conforme o disposto no quesito G.

11) Referências

1. Protocolo Clínico E Diretrizes Terapêuticas Degeneração Macular Relacionada Com A Idade (Forma Neovascular) - Portaria Conjunta Nº 18, de 02 de Julho de 2018.



2. RDC N° 111, de 6 de Setembro de 2016.
3. MORENO, Tomas A.; KIM, Stephen J. Ranibizumab (lucentis) versus bevacizumab (avastin) for the treatment of age-related macular degeneration: An economic disparity of eye health. In: Seminars in ophthalmology. Taylor & Francis, 2016. p. 378-384.