



NOTA TÉCNICA Nº 297

Solicitante: Juíza Dra. Regma Aguiar Dias

Janebro

Medicamento	x
Material	
Procedimento	
Cobertura	

Número do processo: 0009542-76.2019.8.06.0117

Data: 05/07/19

SUMÁRIO

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



NOTA TÉCNICA Nº 297

1) Tema

Trata-se de pedido de avaliação a respeito de BEVACIZUMABE para paciente com retinopatia diabética e hemorragia vítrea – CID H36.0.

Medicamento solicitado: BEVACIZUMABE

2) 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 vitreoretiniana (vitrectomia via pars plana, endolaser/ endodiatermia, membranectomia, troca fluido-gasosa, infusão de gás expander e implante de silicone intravítreo).

3) Evidências científicas

O Avastin® (nome comercial do bevacizumab) é um anticorpo monoclonal completo que neutraliza a ação do VEGF. O bevacizumab é usado no tratamento do câncer de pulmão de cólon e não-pequenas células, e é comumente usado off-label no tratamento da degeneração macular relacionada à idade, edema macular diabético, oclusões da veia retiniana e neovascularização coroidal e da retina.

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 edema macular diabético, sendo o Avastin®, entretanto, um fármaco bem mais barato.

Há um número crescente de relatos de casos, séries de casos prospectivos e estudos randomizados que documentam a regressão da neovascularização relacionada ao diabetes após a injeção intravítrea única ou repetida de inibidores do VEGF, com e sem tratamentos padrão subsequentes, como a fotocoagulação

Num ensaio aleatorizado de uma única injeção intravítrea de bevacizumab (1,25 mg) versus tratamento simulado em 80 olhos com retinopatia diabética proliferativa na sua primeira sessão de tratamento de fotocoagulação panretiniana padrão, uma maior proporção de olhos tratados com bevacizumab mostrou regressão



completa às 6 semanas (88 versus 25%). No entanto, a retinopatia diabética proliferativa recorreu em uma proporção substancial de indivíduos tratados com bevacizumab, e em 16 semanas não houve diferença na taxa de regressão completa (25 %).

O bevacizumabe também tem sido usado em conjunto com a vitrectomia para reduzir complicações pós-operatórias, como hemorragia recorrente. Em revisões sistemáticas e metanálises de ensaios randomizados que examinaram a vitrectomia com ou sem tratamento prévio com bevacizumab, a administração de bevacizumab (1,25 a 2,5 mg três a sete dias antes da cirurgia) reduziu a hemorragia da cavidade vítrea recorrente no pós-operatório precoce (≤ 3 semanas). Se o pré-tratamento com bevacizumab melhora significativamente a acuidade visual, em comparação com a vitrectomia isolada, é incerto.

Assim, os inibidores de VEGF mostraram contrair neovascularizações do disco óptico, retina e íris e diminuir o vazamento de fluoresceína . Quando usados como adjuntos, eles têm o potencial de reforçar os tratamentos padrão e reduzir a necessidade de fotocoagulação adicional. Estudos em andamento sobre os inibidores do VEGF, a fotocoagulação panretiniana e a vitrectomia irão elucidar ainda mais o papel de cada uma dessas importantes opções de tratamento (que são frequentemente usadas em conjunto) para a retinopatia diabética proliferativa.

4) 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.

5) Sobre o registro na ANVISA

O medicamento Bevacizumabe (AVASTIN®) tem registro na ANVISA/MS aprovado para uso no tratamento de neoplasias - MS – 1.0100.0637.

6) Sobre a incorporação pela CONITEC



- Aflibercepte: até o dia 18 de julho de 2019, a população pode participar da Consulta Pública sobre a incorporação do aflibercepte para o tratamento de edema macular diabético (EDM) no site da CONITEC. Mais informações: <http://conitec.gov.br/conitec-analisa-tratamento-para-edema-macular-diabetico>
- 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.

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

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

8) Custo do medicamento

OBSERVAÇÃO: No receituário, datado de 07/04/2016, a indicação é uma aplicação 1 vez ao mês durante 12 meses nos 2 olhos – bevacizumabe 0,5mg, o que não corresponde ao indicado no Relatório de Recomendação da CONITEC “Antiangiogênicos (bevacizumabe e ranibizumabe) no tratamento do edema macular diabético (EMD)” de 2015, em que a posologia e a administração testadas nos Ensaio Clínicos Randomizados – ECR - foi de 1,25 mg como injeção intravítrea única. Isto corresponde a um volume injetado de 0,05ml. O intervalo entre duas doses injetadas no mesmo olho não foi menor que 1 mês. Segundo diretrizes, recomenda-se a aplicação mensal do antiangiogênico durante 3 meses.



Medicamento Bevacizumabe (AVASTIN®)	PREÇOS REFERENTES AO MEDICAMENTO AVASTIN® Bevacizumabe (ROCHE) 25 MG/ML SOL INJ P/ INF IV CT FA VD INC X 4 ML			
	INDICAÇÃO/POSOLOGIA: Uma aplicação 1 vez ao mês durante 12 meses nos 2 olhos.			
	PF ICMS 18%	PMVG 18%*	Custo médio estimado do tratamento mensal* - 1 FRASCO	Custo global médio estimado do tratamento total* - 12 FRASCOS
RS 1.704,60	RS 1.360,95	RS 1.360,95	RS 16.331,40	
PF: preço fabricante. 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 01/07/2019				

9) Conclusões

O último atestado médico acostado ao processo, datado do dia 21/05/19, assinado pela Dra Carine Ramos, CRM 7732, não deixa claro se há ou não necessidade de injeção intra vítrea de anti-angiogênico ou vitrectomia, pois limita-se a dizer que o paciente deveria ser reavaliado em 15 dias para tomada de decisão. Não há descrição de edema macular. Não há descrição do controle glicêmico no período. Os demais atestados que referem necessidade de anti-angiogênico são muito antigos e datam de 2016. Além do mais, não há evidências científicas de que a utilização de anti-angiogênico, nesse caso, melhore a acuidade visual. Sendo assim, não há relatório médico atualizado que sustente a solicitação do medicamento em questão.

10) Referências



1. Sociedade Brasileira de Diabetes. Retinopatia Diabética. Dir. da SBD (2017/2018).
2. FRASER, Claire E.; D'AMICO, Donald J. Diabetic retinopathy: Prevention and treatment. Sitio web actualizado <https://www.uptodate.com/contents/diabetic-retinopathy-prevention-and-treatment>, v. 28, 2015.
3. MIRSHAHI, A. et al. Bevacizumab-augmented retinal laser photocoagulation in proliferative diabetic retinopathy: a randomized double-masked clinical trial. *European journal of ophthalmology*, v. 18, n. 2, p. 263-269, 2008.
4. USHIDA, Hiroaki et al. Influence of preoperative intravitreal bevacizumab on visual function in eyes with proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmic research*, v. 49, n. 1, p. 30-36, 2013.
5. SMITH, Jonathan M.; STEEL, David HW. Anti-vascular endothelial growth factor for prevention of postoperative vitreous cavity haemorrhage after vitrectomy for proliferative diabetic retinopathy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, n. 8, 2015.
6. ZHAO, Li-Quan et al. A systematic review and meta-analysis of clinical outcomes of vitrectomy with or without intravitreal bevacizumab pretreatment for severe diabetic retinopathy. *British Journal of Ophthalmology*, v. 95, n. 9, p. 1216-1222, 2011.
7. ZHANG, Zhi-Hua et al. Vitrectomy with or without preoperative intravitreal bevacizumab for proliferative diabetic retinopathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *American journal of ophthalmology*, v. 156, n. 1, p. 106-115. e2, 2013.
8. ANDREOLI, Christopher M.; MILLER, Joan W. Anti-vascular endothelial growth factor therapy for ocular neovascular disease. *Current opinion in ophthalmology*, v. 18, n. 6, p. 502-508, 2007.