



NOTA TÉCNICA Nº300

Solicitante: Juiz Dr. Francisco Chagas Barreto
Alves da 02ª Vara da Fazenda Pública da
Comarca de Fortaleza

Número do processo:

0113702-15.2019.8.06.0001

Data: 11/08/2019

Medicamento	x
Material	
Procedimento	
Cobertura	

SUMÁRIO

TÓPICO	Pág
1. Tema -----	02
1. Considerações teóricas-----	2-3
2. Eficácia do medicamento-----	3-4
3. Evidências científicas-----	4-7
4. Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS-----	08
5. Sobre a liberação na ANVISA-----	08
6. Sobre a incorporação pela CONITEC-----	08
7. Do fornecimento da medicação pelo SUS-----	08
8. Sobre a presença de diretriz clínica do Ministério da Saúde ou órgão público	09
9. Custo da medicação-----	09
10. Conclusões-----	10-12
11. Referências-----	13-14

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (Yury Trindade)

nat.ceara@tjce.jus.br



NOTA TÉCNICA

1) Tema

Trata-se da paciente F.M.F. da Silva, DN: 29/10/1954, brasileira, solteira, aposentada, residente na cidade de Fortaleza-CE com diagnóstico de Edema Macular Pós Oclusão de Veia Central Retiniana (CID 10 H34.8: OUTRAS OCLUSÕES VASCULARES RETINIANAS) em acompanhamento no Serviço de Oftalmologia do HGF.

Solicitado o tratamento com o medicamento OZURDEX® (Implante biodegradável para uso oftálmico de Dexametasona (0,7mg) 01 dose trimestralmente em olho esquerdo.

1) Considerações teóricas

A oclusão da veia da retina é a segunda causa mais comum de doenças vasculares da retina, atrás apenas da retinopatia diabética. Existem dois tipos de oclusão da veia da retina(OVR):a oclusão de ramo da veia retiniana(OVVR) e oclusão da veia central da retina(OVCR). A obstrução venosa de ramo (OVVR) é definida como a oclusão focal de uma veia retiniana ao nível de um cruzamento arteriovenoso, onde a artéria passa anteriormente à veia. É uma afecção quase sempre de início súbito, na qual o paciente apresenta visão borrada ou defeito de campo visual e hemorragias intra-retinianas distribuídas setorialmente. Afeta indivíduos de ambos os sexos e a idade é um forte fator de risco associado sendo mais freqüente após os 55 anos.

Várias condições sistêmicas têm sido relatadas como associadas à oclusão de ramo venoso da retina. A associação com glaucoma crônico de ângulo aberto não está tão bem estabelecida quanto à com a obstrução de via central da retina. Alguns estudos



têm demonstrado uma maior prevalência de pressão intra-ocular elevada em olhos com obstrução venosa de ramo. A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é um fator de risco particularmente importante. Em um estudo caso-controle examinando 270 pacientes com obstrução venosa, 51% dos indivíduos eram hipertensos. Outros fatores de risco identificados foram: tabagismo, alto índice de massa corporal, história de diabetes mellitus, história de doença cardiovascular, arritmias, histórico de hipertensão ocular, níveis séricos elevados de triglicérides e α_2 -globulina, doenças inflamatórias e infecciosas, alteração da coagulação e viscosidade sanguínea.

O tratamento disponível depende dentre outros fatores do tipo de complicação gerada à mácula, se há sangramento intraocular e sua gravidade. Dentre os tratamentos disponíveis existem a terapia de fotocoagulação a laser, medicamentos injetáveis dentro do olho com antiangiogênicos (ranibizumabe, aflibercepte), corticoides (dexametasona) ou cirurgia de vitrectomia.

2) Eficácia do medicamento

Ozurdex® é o nome comercial de um implante biodegradável para uso oftálmico que contém dexametasona. A embalagem contém um aplicador de uso único contendo um implante em forma de bastão de 0,7 mg de dexametasona para ser injetado por via intravítrea, que funciona como um sistema de liberação controlada, dissolvendo-se aos poucos e liberando o medicamento de forma controlada e gradual sendo desnecessária a remoção cirúrgica.

OZURDEX® (implante biodegradável de dexametasona) é indicado para:

- Tratamento do edema da mácula após oclusão de ramo de veia retiniana (ORVR) ou de oclusão de veia retiniana central (OVRC).
- Tratamento de processos inflamatórios da parte posterior dos olhos, como as uveítes de origem não infecciosa.



- Tratamento de edema macular diabético.

Existem contraindicações ao uso do medicamento:

- Pacientes com infecções oculares ou perioculares ativas ou suspeitas incluindo a maioria das infecções virais da córnea e conjuntiva, como ceratite epitelial ativa por herpes simples (ceratite dendrítica), vacínia, varicela, infecções por micobactérias e doenças fúngicas.
- Hipersensibilidade à dexametasona ou a outros corticosteroides, ou qualquer dos componentes deste produto.
- Pacientes com glaucoma avançado.
- Pacientes afácicos com ruptura da cápsula posterior do cristalino.
- Pacientes com olhos com lente intraocular de câmara anterior (ACIOL), lente intraocular fixada na íris ou com fixação escleral e quando houver ruptura de cápsula posterior do cristalino.

3) Evidências científicas

Gewaily D, Muthuswamy K e Greenberg PB em revisão da Cochrane de 2015 incluíram dois ensaios clínicos randomizados (GENEVA e SCORE) que avaliaram esteróides em 708 participantes com edema macular secundário à oclusão da veia central da retina (CRVO-ME). Ambos os ensaios incluíram participantes com características basais semelhantes em relação à idade, sexo e co-morbidades. O estudo GENEVA foi realizado em 24 países em todo o mundo e o SCORE foi realizado nos EUA. Ambos os ensaios compararam duas doses diferentes de esteróides, mas os investigadores dos dois ensaios usaram diferentes agentes esteróides e diferentes métodos de entrega (implante versus injeção). Ambos os ensaios receberam patrocínio total ou parcial do fabricante dos medicamentos. Nenhum dos ensaios forneceu evidências suficientes para determinar se os esteróides melhoraram a acuidade visual após seis meses de

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (Yury Trindade)

nat.ceara@tjce.jus.br



tratamento. Devido à evidência limitada, não se pode determinar de forma confiável se os implantes esteróides melhoraram a visão dos olhos com o CRVO-ME. Embora o estudo SCORE tenha mostrado que mais olhos nos grupos de injeção de corticosteróides tiveram melhora na visão em comparação com os olhos no grupo de observação, os participantes tratados com esteróides e aqueles não tratados com esteróides perderam a visão em média aos oito meses. Os pesquisadores do estudo GENEVA não relataram diferença nos resultados de visão entre os participantes tratados com esteróides e aqueles não tratados com esteróides após seis meses de tratamento; no entanto, o estudo GENEVA não se limitou aos participantes com apenas CRVO-ME e incluiu participantes com outras doenças da retina. Ambos os estudos mostraram que os pacientes tratados com esteróides estavam em risco aumentado de pressão ocular alta - exigindo medicamentos adicionais para reduzir a pressão ocular - e desenvolver catarata. A qualidade geral da evidência foi baixa devido às diferenças clínicas entre os estudos, informações incompletas disponíveis para avaliar os resultados e falta de mascaramento, o que pode levar a resultados enviesados do estudo.

Qian T, Zhao M e Xu X. realizaram uma comparação entre a terapia anti-VEGF e terapia com corticosteróide ou laser para edema macular secundário à oclusão da veia retiniana em uma meta-análise de 2017:

Onze ensaios clínicos randomizados e controlados que incluíram 1045 pacientes com oclusão venosa da retina (OVR) foram identificados. Para os olhos com oclusão do ramo da veia retiniana (ORVB), a terapia anti-VEGF melhorou acuidade visual melhor corrigida (BCVA) significativamente mais do que a terapia com laser / corticosteróide em 3 ($P = 0,0002$), 6 ($P < 0,001$) e 12 meses ($P < 0,001$). Para olhos com oclusão central da veia retiniana (OVRC), essa diferença foi significativa apenas aos 6 meses ($p = 0,002$). O mesmo ocorreu quando a eficácia foi examinada usando espessura da retina central (CRT) aos 3 e 6 meses (ORVR: ambos $P < 0,001$, CRVO 6 meses: $P = 0,02$). A



eficácia a longo prazo de agentes anti-VEGF foi limitada em olhos com ORVB e OVRC. Melhorias no BCVA foram semelhantes em 1 e 3 meses ($P = ,74$), mas BCVA diminuiu entre 3 e 6 meses ($P = 0,03$). Em contraste, o BCVA diminuiu progressivamente 1 e 6 meses após a terapia com corticosteróide / laser (ambos $P < 0,001$). Por fim, os olhos que haviam sido tratados com agentes anti-VEGF tiveram mudanças de pressão intraocular (PIO) significativamente menores do que os olhos tratados com corticosteróides / laser 3 e 6 meses após o início da terapia (ambos $P < 0,001$). Os agentes anti-VEGF melhoram a acuidade visual melhor corrigida (BCVA) e reduzem a CRT de forma mais eficaz e mais longa que o corticosteróide / laser nos olhos com OVR. Os agentes anti-VEGF também têm um risco menor de elevar a PIO. Além disso, os agentes anti-VEGF são mais eficazes em tratar ORVB do que OVRC.

Lixiong Gao *et al* conduziram estudo comparando a eficácia e segurança do implante de dexametasona com tratamento *anti-vascular endothelial growth factor* (anti-VEG) na oclusão central da retina onde foram incluídos quatro ensaios clínicos randomizados que avaliaram 969 olhos. O tratamento com anti-VEGF mostrou melhor acuidade visual corrigida (BCVA) (diferença média [MD] = - 10,59, $P < 0,00001$) e mais diminuição da espessura do subcampo central (CST) (MD = - 86,71 μm , $P = 0,02$) do que os implantes de dexametasona. No entanto, os implantes de dexametasona (DEX) exigiram menos injeções. Quanto aos efeitos adversos, os implantes de dexametasona mostraram pressão intra-ocular (PIO) e catarata significativamente maiores do que o tratamento com anti-VEGF. Não foram encontradas diferenças significativas na hemorragia conjuntival, acuidade visual reduzida e edema macular.

Em resumo, esta metanálise de quatro ECRs relacionados a tratamentos da oclusão central da retina revelou que o tratamento com anti-VEGF apresentou melhorias funcionais e anatômicas maiores do que os implantes de DEX, o que foi alcançado pelo modelo 3 + PRN no tratamento com anti-VEGF. Além disso, os implantes DEX



apresentaram risco significativamente maior de elevação da PIO e formação de catarata em comparação ao tratamento com anti-VEGF.

Bandello F. et al em estudo multicêntrico randomizado de 12 meses, comparou os indivíduos com oclusão da veia central da retina divididos em tratamento com 0,7 mg de dexametasona (no dia 1 e mês 5 com a opção de retratamento aos 10 ou 11 meses), ou 0,5 mg de ranibizumabe (no dia 1 e mensalmente até o mês 5 com injeções subsequentes conforme necessário no mês 6) . O desfecho primário de eficácia foi a alteração média em relação à linha de base na melhor acuidade visual corrigida no mês 12; os desfechos secundários incluíram mudança média na acuidade visual melhor corrigida, proporção de olhos com ganho / perda ≥ 10 e ≥ 15 letras, alteração na espessura da retina central e alteração no escore Vision Functioning Questionnaire-25. No total, 307 dos 400 pacientes planejados foram incluídos no estudo e receberam (média) 2,5 injeções de dexametasona (n = 154) e 8 injeções de ranibizumabe (n = 153) durante 12 meses. A alteração média em relação à linha de base na acuidade visual melhor corrigida no mês 12 foi de 7,4 letras para dexametasona versus 17,4 letras para ranibizumabe (diferença média de quadrados mínimos (dexametasona menos ranibizumabe), -10,1 letras; intervalo de confiança de 95%, -12,9,-7.2; p = 0,0006). A dexametasona e o ranibizumabe melhoraram a acuidade visual melhor corrigida e os resultados anatômicos; no entanto, a dexametasona não demonstrou não inferioridade ao ranibizumabe neste estudo de baixa potência. A dexametasona foi associada a um risco aumentado de elevação da pressão intra-ocular e progressão da catarata, mas uma menor carga de injeção, em comparação com o ranibizumabe.



4) Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS

O SUS disponibiliza a fotocoagulação a laser, que é tratamento padrão para RD segundo publicação do Conselho Brasileiro de Oftalmologia, de 2016. Este procedimento é previsto na tabela SUS sob o código 04.05.03.004-5

Há também a recomendação do uso de Bevacizumabe: solução injetável de 25mg/mL em frasco-ampola de 4mL e 16mL.

5) Sobre a liberação pela ANVISA

O medicamento Ozurdex® tem registro ANVISA/MS número 1.0147.0176

6) Sobre a incorporação pela CONITEC

Não há recomendação da CONITEC sobre o uso do medicamento OZURDEX® (Implante biodegradável para uso oftálmico de Dexametasona (0,7mg) no tratamento do edema macular pós oclusão central da veia retiniana.

7) Do fornecimento da medicação pelo SUS

O medicamento Ozurdex® não é disponível no SUS. Este medicamento não pertence à Relação Nacional de Medicamentos Essenciais – RENAME e não faz parte de nenhum programa de medicamentos de Assistência Farmacêutica no Sistema Único de Saúde – SUS estruturado pelo Ministério da Saúde, portanto, o Sistema não definiu que o mesmo seja financiado por meio de mecanismos regulares.



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

Existe um PCDT, Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Degeneração Macular Relacionada com a Idade (forma neovascular) de 2018 que não recomenda como tratamento o uso de corticosteróides intravítreos:

Apesar de alguns relatos de casos de terapia combinada e resposta positiva a pós taquifilaxia do anti-VEGF, não há evidência científica, baseada em ensaios clínicos randomizados, de que a combinação de triancinolona e bevacizumabe melhore a eficácia do tratamento da DMRI.

Portanto, até que evidências científicas consistentes apoiem o benefício do uso de corticosteroides intravítreos (acetato de triancinolona e implante de dexametasona) em separado ou em uso combinado com outras terapias, eles não serão incluídos neste Protocolo.

9) Custo do medicamento (Ocrevus®)

Medicamento	Tabela de preços da medicação (preço por)				
	PF	PMC ICMS 0%	PMG	Custo médio estimado do tratamento c/ 3 meses	Custo global médio estimado do tratamento
OZURDEX (ALLERGAN) 0,7 MG IMPL IVIT BL APL CT	R\$ 2.472,11	R\$3.014,77	R\$4.167,00	R\$ 4000,00	R\$ 16.000,00
PF: Preço de fábrica PMC: preço máximo ao consumidor PMG: preço máximo ao governo					

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (Yury Trindade)

nat.ceara@tjce.jus.br



10) Conclusões

Em resposta aos questionamentos do Magistrado:

a - Há evidências científicas de eficácia do fármaco apontado para o caso em exame?

Sim. Vide item 04

Qual o índice de cura, assim como, há possibilidade de contra indicação para algum tipo de paciente?

Não há cura no edema macular pós-oclusão da veia central da retina.

Existem contraindicações ao uso do medicamento:

- Pacientes com infecções oculares ou perioculares ativas ou suspeitas incluindo a maioria das infecções virais da córnea e conjuntiva, como ceratite epitelial ativa por herpes simples (ceratite dendrítica), vacínia, varicela, infecções por micobactérias e doenças fúngicas.
- Hipersensibilidade à dexametasona ou a outros corticosteroides, ou qualquer dos componentes deste produto.
- Pacientes com glaucoma avançado.
- Pacientes afácicos com ruptura da cápsula posterior do cristalino.
- Pacientes com olhos com lente intraocular de câmara anterior (ACIOL), lente intraocular fixada na íris ou com fixação escleral e quando houver ruptura de cápsula posterior do cristalino.

b - Há possibilidade de sua substituição por outro fármaco que produza os mesmos efeitos do fármaco prescrito?

Sim



c - Existem outras informações relevantes a fornecer para a solução do caso em exame?

O medicamento OZURDEX® (Implante biodegradável para uso oftálmico de Dexametasona (0,7mg) não encontra-se disponível em nenhuma lista do serviço público portanto, embora aprovado pela ANVISA não é disponibilizado pelo SUS. Não há contra partida do município nem da União para a compra deste medicamento e o Estado não possui recursos orçados para tal aquisição.

d - O fármaco prescrito tem registro na ANVISA e é disponibilizado pelo SUS?

O medicamento Ozurdex® tem registro ANVISA/MS número 1.0147.0176.

Não é disponibilizado pelo SUS.

e - Em caso negativo a uma das perguntas acima, há tratamento alternativo eficaz disponibilizado pelo sistema público?

O sistema público através de PCDT disponibiliza os tratamentos:

O SUS disponibiliza a fotocoagulação a laser. Este procedimento é previsto na tabela SUS sob o código 04.05.03.004-5

Há também a opção do uso de Bevacizumabe: solução injetável de 25mg/mL em frasco-ampola de 4mL e 16mL.

f- Existem outros fármacos mais baratos mesmo não disponibilizados pelo SUS e que tenha registro na ANVISA?

Não.

g - Havendo tratamento oficial alternativo disponibilizado, esse possui a mesma eficácia daquele realizado a partir do uso do fármaco cuja disponibilização foi requerida nos autos?

Existe a opção de tratamento com Bevacizumabe.



Segundo PCDT do Ministério da Saúde em virtude de sua melhor relação custo-efetividade e o custo-minimização, o bevacizumabe é o fármaco de escolha para o tratamento da DMRI (Degeneração Macular Relacionada com a Idade)

h - Considerando as respostas aos itens anteriores, pode-se dizer, a partir do quadro apresentado pela parte autora citada, 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?

Não.

O uso de dexametasona intravítreo não é imprescindível no tratamento do edema macular pós oclusão da veia central da retina.

11) Referências

1. Gewaily D, Muthuswamy K, Greenberg PB. Intravitreal steroids versus observation for macular edema secondary to central retinal vein occlusion. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 9. Art. No.: CD007324. DOI: 10.1002/14651858.CD007324.pub3
2. Gao et al. Intravitreal dexamethasone implants versus intravitreal anti-VEGF treatment in treating patients with retinal vein occlusion: a meta-analysis. BMC Ophthalmology (2019) 19:8 <https://doi.org/10.1186/s12886-018-1016-7>



3. Qian T, Zhao M, Xu X. Comparison between anti- VEGF therapy and corticosteroid or laser therapy for macular oedema secondary to retinal vein occlusion: A meta- analysis. J Clin Pharm Ther. 2017; 42:519–529. <https://doi.org/10.1111/jcpt.12551>
4. Nicolas Feltgen et al. Comparison of ranibizumab versus dexamethasone for macular oedema following retinal vein occlusion: 1-year results of the COMRADE extension study. Acta Ophthalmologica, 31 May 2018. <https://doi.org/10.1111/aos.13770>
5. Bandello F, Augustin A, Tufail A, Leaback R. A 12-month, multicenter, parallel group comparison of dexamethasone intravitreal implant versus ranibizumab in branch retinal vein occlusion. Eur J Ophthalmol. 2018 Nov;28(6):697-705. doi: 10.1177/1120672117750058. Epub 2018 Apr 9.
6. Alexandre Antonio Marques Rosa. Oclusão de ramo da veia central da retina. Arq Bras Oftalmol 2003;66:897-900
7. Antiangiogênicos (bevacizumabe e ranibizumabe) no tratamento do edema macular diabético. Relatório de Recomendação CONITEC. Outubro/2015.
8. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Degeneração Macular Relacionada com a Idade (forma neovascular). Ministério da Saúde. 02 de julho de 2018.
9. Ozurdex® (dexametasona). European Medicines Agency. EMA/548100/2014.
10. OZURDEX® ALLERGAN PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA Implante biodegradável para uso oftálmico (intravítreo) dexametasona 0,7mg BULA PARA O PROFISIONAL DE SAÚDE.



<https://allerganwebcdnprod.azureedge.net/allerganbrazil/allerganbrazil/media/allergan-brazil/bula-ozurdex-professional.pdf>