



NOTA TÉCNICA NÚMERO N° 408 de 2020

Medicamento	x
Material	

Solicitante: Exmo. Sr. Juiz Dr. Emilio Medeiros de Viana

Número do processo 0179717-63.2019.8.06.0001

Data da solicitação de parecer: 08/04/2020

Data do Parecer: 12/06/2020

SUMÁRIO

TÓPICO	Pág.
1. Tema -----	02
2. Da solicitação -----	02
3. Considerações iniciais sobre a doença -----	02
4. Considerações teóricas e eficácia do tratamento -----	03
5. Sobre o registro pela ANVISA -----	06
6. Sobre a recomendação da CONITEC -----	07
7. Sobre a presença de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde ou órgão público -----	07
8. Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS -----	08
9. Custo do tratamento -----	08
10. Sobre as perguntas formuladas -----	09
11. Referências -----	12



NOTA TÉCNICA 408/2020

1) **Tema:** o uso do Lucentis e/ou do Eylia para o tratamento de um caso específico de DMRI.

2) **Da solicitação:**

Trata-se do paciente M.H.G.H. da Silva, 82 anos, com diagnóstico de Degeneração Macular Relacionada a Idade (DMRI), CID H35. Em razão de seu diagnóstico, necessitaria da administração de doses no olho esquerdo (olho único) de agentes antiangiogênicos. O médico assistente da paciente coloca como opções terapêuticas o Lucentis® (Ranibizumabe) ou Eylia® (Aflibercepte).

3) **Considerações iniciais sobre a doença:**

A degeneração macular relacionada à idade (DMRI) é uma doença que ocorre em uma parte da retina chamada mácula e que leva a perda progressiva da visão central. A DMRI é a causa mais comum de perda da visão em pessoas acima de 50 anos.

A mácula é uma pequena região no centro da retina, que permite que uma pessoa possa ver detalhes. As células sensíveis à luz da mácula, conhecidas como fotorreceptores, convertem a luz do campo visual em impulsos elétricos e, em seguida, transferem os impulsos para o cérebro através do nervo óptico. A perda da visão central na DMRI ocorre quando as células fotorreceptoras na mácula são degeneradas.

Na maioria dos casos, se um olho é afetado pela DMRI, o outro olho também irá desenvolver a doença. A extensão da perda da visão central varia dependendo do tipo de DMRI (seca ou úmida) e da rapidez para diagnóstico e início do tratamento.

**TJCE**Tribunal de Justiça
do Estado do Ceará**NAT-JUS**Núcleo de Apoio
Técnico ao Judiciário

A DMRI seca é a forma mais comum de degeneração macular relacionada à idade e corresponde à cerca de 90% de todos os casos. Ela é causada pelo envelhecimento e desgaste dos tecidos da mácula e normalmente afeta menos a visão do que a DMRI úmida. Uma característica da DMRI seca é o acúmulo de proteínas e gorduras, conhecido como drusas, nas células sob a retina. A origem das drusas é desconhecida, mas pode ser a partir de resíduos de células e tecidos da retina. As drusas podem interferir na saúde da mácula, causando degeneração progressiva das células fotorreceptoras e, eventualmente, a mácula pode ficar mais fina e parar de funcionar adequadamente

A DMRI úmida ou exsudativa representa cerca de 10% dos casos de degeneração macular relacionada à idade. Na DMRI úmida, vasos sanguíneos anormais começam a crescer sob a retina. Este crescimento de vasos sanguíneos é chamado de neovascularização, e esses novos vasos podem apresentar vazamento de líquido ou sangue, distorcendo a visão central. A DMRI úmida pode progredir rapidamente e causar perda substancial da visão central.³

4) Considerações teóricas e eficácia do tratamento

A forma neovascular (DMRI úmida) é a principal causa de perda visual associada à Degeneração Macular Relacionada à Idade (DMRI). A perda da visão relaciona-se à neovascularização da coróide, com o consequente crescimento de vasos sanguíneos anormais nessa camada, a qual se situa entre a retina e a esclera. Esses novos vasos (os quais são anormais) tendem a extravasar líquido e sangue para a retina. Mesmo quando cicatrizados, a cicatriz tecidual, que ocorre no local dos vasos, destrói as células visuais resultando em perda da visão central.

O Avastin, o Eylia e o Lucentis são drogas anti-angiogênicas. Inibem, pois, a síntese dos neovasos através do bloqueio da ação de uma proteína chamada fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), responsável pela promoção do crescimento de novos vasos sanguíneos no olho.

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 Aflibercepte, substância ativa de Eylia[®] (Aflibercepte), bloqueia a atividade de um grupo de fatores conhecidos como Fator de Crescimento Endotelial Vascular A (VEGF-A) e o Fator de Crescimento Placentário (PLGF). Em pacientes com DMRI úmida, estes fatores, em excesso, estão envolvidos na formação anormal de novos vasos sanguíneos no olho. Estes novos vasos sanguíneos podem causar extravasamento de componentes do sangue para dentro do olho e eventual lesão aos tecidos do olho responsáveis pela visão.

Tanto o Avastin como o Lucentis foram desenvolvidos 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 apenas para o tratamento de algumas neoplasias, tais como as 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 semelhante entre estas drogas para o tratamento da DMRI, sendo o Avastin, entretanto, um fármaco bem mais barato.

Muitos oftalmologistas acreditam que a não liberação em bula do uso do Avastin para fins oftalmológicos deva-se muito mais a interesses comerciais que a uma questão médica propriamente dita. Apesar disso, o governo brasileiro (ANVISA) ainda não liberou o uso oftalmológico **on label** (ou seja, em bula) do Avastin em território nacional.

O registro IRIS sugere que o bevacizumabe (Avastin), o ranibizumabe (Lucentis) e aflibercept (Eylia) sejam drogas de eficácia semelhante quando empregadas no tratamento da DMRI.¹ Um outro importante estudo observacional, envolvendo 372 pacientes, demonstrou que os resultados da acuidade visual aos 12 meses não diferiram entre os grupos de pacientes que receberam os tratamentos com ranibizumabe ou aflibercept.² Os dados de um ano de seguimento do estudo CATT demonstraram que os tratamentos com



TJCE
*Tribunal de Justiça
do Estado do Ceará*



NAT-JUS
Núcleo de Apoio
Técnico ao Judiciário

ranibizumabe (Lucentis) e bevacizumab (Avastin) tiveram efeitos quase idênticos na acuidade visual dos pacientes estudados.³ Uma metanálise publicada no ano de 2015 estabeleceu que permanece incerta a questão da superioridade terapêutica quando comparados os efeitos das aplicações de ranibizumabe versus bevacizumabe intravítreos no tratamento da DMRI neovascular. Esta metanálise constatou que aflibercept intravítreo administrado a cada 2 meses exigiu um menor número de aplicações, não obstante tenha produzido uma eficácia semelhante ao das aplicações de ranibizumabe mensais.⁴

É relevante ressaltarmos que o significado de tais estudos não nos permite concluir que determinado paciente, individualmente, não possa responder de forma melhor a uma ou a outra medicação. Uma demonstração deste entendimento é o fato de que depois destes estudos, alguns gestores em saúde nos Estados Unidos da América, passaram a exigir, no âmbito do Medicare, uma espécie de “abordagem escalonada” para terapêutica com o Lucentis, sendo exigida a demonstração de falha terapêutica no tratamento com o Avastin antes de sua indicação.

5) Sobre o registro pela ANVISA

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

nat.ceara@tjce.jus.br



MEDICAMENTO SOLICITADO NA AÇÃO		
Nome do Produto	Lucentis 10 mg/ml sol inj	Eylia 40 mg/ml sol inj
Princípio Ativo	Ranibizumabe	Aflibercepte
Registro	100681056	170560097
Laboratório	NOVARTIS BIOCIEENCIAS S. A	BAYER S. A
Situação	Válido	Válido
Vencimento	09/2027	10/2027
Indicação conforme bula:	<p>Lucentis® é indicado para:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tratamento da degeneração macular neovascular (exsudativa ou úmida) relacionada à idade (DMRI); - Tratamento de deficiência visual devido ao edema macular diabético (EMD); - Tratamento de retinopatia diabética proliferativa (RDP); - Tratamento da deficiência visual devido ao edema macular secundário à oclusão de veia da retina (OVR); - Tratamento do comprometimento visual devido à neovascularização coroidal (NVC) 	<p>Eylia® (Aflibercepte) é indicado para o tratamento de:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Degeneração macular relacionada à idade, neovascular (DMRI) (úmida); - Deficiência visual devido ao edema macular secundário à oclusão da veia da retina (oclusão da veia central da retina (OVCR) ou oclusão de ramo da veia da retina (ORVR)); - Deficiência visual devido ao edema macular diabético (EMD); - Deficiência visual devido à neovascularização coroidal miópica (NVC miópica).

O bevacizumab, de nome comercial do Avastin (laboratório Roche), tem registro na ANVISA de número 101000637 na categoria de droga antineoplásica. Contudo a ANVISA, através da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 111 de 06/09/2016 ⁵ autorizou o uso deste fármaco em caráter excepcional para o tratamento da DMRI em território brasileiro.

6) Sobre a incorporação pela CONITEC

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

nat.ceara@tjce.jus.br



As evidências sobre o uso de Aflibercepte para tratamento de DMRI foram avaliadas pela Conitec na elaboração do PCDT, e identificou-se que as evidências não pareceram superar a melhor relação custo-efetividade e o custo-minimização de Bevacizumabe. Desse modo, a Conitec considerou incluir no PCDT o Bevacizumabe, mas não o Aflibercepte. Entretanto, até a presente data, não foi protocolada junto à Conitec proposta para avaliar a incorporação do Bevacizumabe ao SUS.

A Conitec avaliou o Ranibizumabe para tratamento de DMRI e durante a 25ª reunião ordinária, realizada no dia 08 de maio de 2014, os membros da Comissão recomendaram a não incorporação do medicamento Ranibizumabe para tratamento DMRI, em virtude da sua relação de custo-efetividade desfavorável, quando comparado ao Bevacizumabe.

Embora aprovados pela ANVISA para serem utilizados com esta finalidade, nenhum desses fármacos foi incorporado ao SUS pela CONITEC.

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

A Portaria Conjunta nº 18, de 02 de julho de 2018, aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Degeneração Macular Relacionada com a Idade (forma neovascular). De acordo com o PCDT, tanto o Lucentis® (Ranibizumabe) quanto o Eyllia® (Aflibercepte) têm indicação para tratamento da Degeneração Macular Relacionada a Idade (DMRI), contudo o medicamento Bevacizumabe é o fármaco de escolha para o tratamento da DMRI neste protocolo, em virtude de sua melhor relação custo-efetividade e o custo-minimização.

8) Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS

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

nat.ceara@tjce.jus.br



Os medicamentos solicitados Lucentis® (nome comercial do ranibizumab) e/ou Eyllia® (nome comercial do Aflibercepte) não estão disponíveis na Relação Nacional de Medicamentos (RENAME), portanto não são disponibilizados pelo SUS.

9) Custo do tratamento

Seguem abaixo informações com os valores extraídos da Tabela da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), ANVISA, atualizada em 09.04.2020.

TABELA DE PREÇOS (R\$)					
MEDICAMENTO	ICMS 0%			Custo médio estimado do tratamento mensal [§]	Custo médio estimado do tratamento anual [§]
	PF	PMC	PMVG [#]		
Eyllia 40 mg/ml sol inj	R\$ 3.913,95	R\$ 5.410,81	R\$ 3.127,64	R\$ 3.127,64	R\$ 62.552,80
Lucentis 10 mg/ml sol inj	R\$ 3.994,76	R\$ 5.522,52	R\$ 3.192,21	R\$ 3.192,21	R\$ 63.844,20
Avastin 25 MG/ML SOL INJ P/ INF IV CT FA VD INC X 4 ML#				R\$ 1059,31	R\$ 1059,31

PF = Preço de Fábrica; PMC = Preço Máximo ao Consumidor; PMVG = Preço Máximo de Venda ao Governo.
Preço Fábrica (PF): é o preço máximo permitido para vendas de medicamentos destinadas a farmácias, drogarias, além das destinadas a entes da Administração Pública, no mercado brasileiro.

[#]Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG): é o preço teto para compra dos medicamentos inseridos na lista de produtos sujeitos ao CAP ou ainda de qualquer medicamento adquirido por força de decisão judicial. É o resultado da aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) sobre o Preço Fábrica – PF [PF*(1-CAP)]. Conforme o Comunicado nº 15/2018 o CAP é de 20,16%.

[§]O custo médio do tratamento mensal e anual é estimado com base no PMVG.

[#] Estima-se que uma ampola de 4ml de Avastin seja suficiente para um total de 17 aplicações. O mesmo não ocorre com a ampola do Lucentis, destinada a uma única aplicação.

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

nat.ceara@tjce.jus.br



10) Sobre as perguntas formuladas

a) Há PCDT aprovado no âmbito do Ministério da Saúde estabelecendo a utilização do Eylia para o tratamento da DMRI.

Resposta: Não.

b) O Eylia possui registro na ANVISA? Foi incorporada ao SUS?

Resposta: sim (vide item 5). Não obstante, a medicação não fora incorporada ao SUS.

c) Há evidência científica de que o Eylia seja mais eficaz/eficiente que o Avastin para o tratamento da DMRI?

Resposta: não. O registro IRIS sugere que o bevacizumabe (Avastin), o ranibizumabe (Lucentis) e aflibercept (Eylia) sejam drogas de eficácia semelhante.

d) Há evidência científica de que o Eylia seja mais eficaz/eficiente que o Lucentis para o tratamento da DMRI?

Resposta: não. O registro IRIS sugere que o bevacizumabe (Avastin), o ranibizumabe (Lucentis) e aflibercept (Eylia) sejam drogas de eficácia semelhante. Um outro importante estudo observacional, envolvendo 372 pacientes, demonstrou que os resultados da acuidade visual aos 12 meses não diferiram entre os grupos de pacientes que receberam os tratamentos com ranibizumabe ou aflibercept.

e) Há evidência científica de que o Lucentis seja mais eficaz/eficiente que o Avastin para o tratamento da DMRI?

Resposta: não. Os dados de um ano de seguimento do estudo CATT demonstraram que os tratamentos com ranibizumabe (Lucentis) e bevacizumab (Avastin) tiveram efeitos quase idênticos na acuidade visual dos pacientes estudados.



É relevante ressaltarmos que o significado de tais estudos não nos permite concluir que determinado paciente, individualmente, não possa responder de forma melhor a uma ou a outra medicação. Uma demonstração deste entendimento é o fato de que depois destes estudos, alguns gestores em saúde nos Estados Unidos da América, passaram a exigir, no âmbito do Medicare, uma espécie de “abordagem escalonada” para terapêutica com o Lucentis, sendo exigida a demonstração de falha terapêutica no tratamento com o Avastin antes de sua indicação.

f) O uso de qualquer dos fármacos referidos tem potencial para impedir/retardar a progressão do mal que padece a autora? Quais?

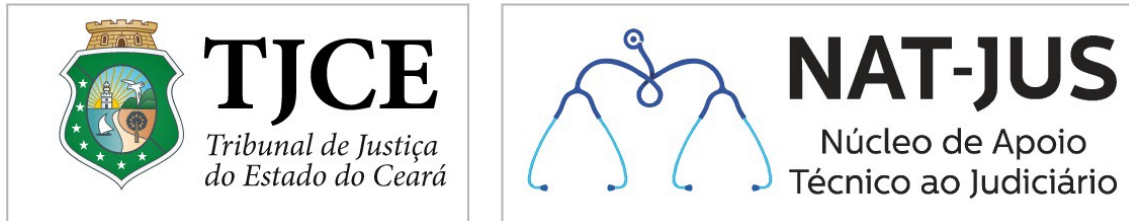
Resposta: sim. Em tese, como já explicitado, qualquer um dos fármacos em questão teria benefício equivalente para o caso em questão.

g) O tratamento é por tempo certo ou indeterminado? Qual o custo do tratamento com cada um deles (se o tratamento for por tempo indeterminado qual o custo anual)?

Resposta: Não há previsão de tempo para a duração do tratamento. A tabela comparativa de preços do Lucentis e do Eyllia está expressa no item 9.

h) Há alternativas terapêuticas para a autora (seja pelo uso de fármacos, seja cirúrgica)? Qual (is)?

Resposta: não. O tratamento da paciente se baseia no uso de uma das três drogas propostas.



i) Quais dos medicamentos antes referidos são dispensados pelo SUS?

Resposta: embora o Avastin tenha seu uso oncológico já estabelecido no âmbito do SUS, o seu uso é considerado off-label para DMRI pela ANVISA. Nenhum dos três fármacos em questão é disponibilizado pelo SUS para o tratamento da DMRI



11) Referências

1. P, R. *et al.* Real-World Vision in Age-Related Macular Degeneration Patients Treated With Single Anti-VEGF Drug Type for 1 Year in the IRIS Registry. *Ophthalmology* **125**, (2018).
2. MC, G. *et al.* Twelve-Month Outcomes of Ranibizumab vs. Aflibercept for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Data From an Observational Study. *Ophthalmology* **123**, (2016).
3. S, P. *et al.* Use of Bevacizumab and Ranibizumab for Wet Age-Related Macular Degeneration: Influence of CATT Results and Introduction of Aflibercept. *Am. J. Ophthalmol.* **207**, (2019).
4. J, B. *et al.* Intravitreal anti-VEGF Injections for Treating Wet Age-Related Macular Degeneration: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Drug Des. Devel. Ther.* **9**, (2015).
5. *Ministério da Saúde-MS Agência Nacional de Vigilância Sanitária-ANVISA.* (2016).
6. Outras fontes de pesquisa empregadas nesta NT:
 - ANVISA, Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos- CMED Secretaria Executiva. PMGV (Preço Máximo de Venda ao Governo). Disponível em: < <http://portal.anvisa.gov.br/listas-de-precos> >. Acesso em 15.04.2020.



- ANVISA, Consultas. Medicamentos Disponível em: <
<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351472680200612/?nomeProduto=Iucentis>>. Acesso em 14.04.2020.

- ANVISA, Consultas. Medicamentos Disponível em: <
<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351541054201146/?nomeProduto=eylia>>. Acesso em 14.04.2020.

- CONITEC, Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde. Perguntas e Respostas, atualizada em 07.2019. Disponível em: <
<http://conitec.gov.br/perguntas-e-respostas-v2>>. Acesso em 14.04.2020.

- CONITEC, Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde. Tecnologias demandadas, atualizada em 06.04.2020. Disponível em: <
<http://conitec.gov.br/tecnologias-em-avaliacao>>. Acesso em 14.04.2020.

- Protocolo Clínico E Diretrizes Terapêuticas Degeneração Macular Relacionada Com A Idade (Forma Neovascular) - A Portaria Conjunta nº 18, de 02 de julho de 2018. Disponível em: <
<http://conitec.gov.br/images/Protocolos/PCDT-DMRI.pdf>>. Acesso em: 13.04.2020.

- Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: RENAME 2020/ Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. – Brasília: Ministério da Saúde, 2020.