



NOTA TÉCNICA AVALIAÇÃO TECNOLÓGICA EM SAÚDE (ATS) Nº 496

Solicitante: Juiz da Vara única da Comarca de Reriutaba

Número do processo: 0020007-24.2019.8.06.0157

Data: 14/12/2020

Medicamento	X
Material	
Procedimento	
Cobertura	

SUMÁRIO

TÓPICO	Pág
1. Tema	2
2. Considerações teóricas	2
3. Eficácia do medicamento, evidências científicas e riscos	4
4. Sobre a liberação na ANVISA e custo da medicação/material	6
5. Sobre a incorporação pela CONITEC e do fornecimento da medicação pelo SUS	6
6. Sobre a presença de diretriz clínica do Ministério da Saúde ou de órgão público	6
7. Conclusões	7
8. Respostas aos questionamentos	7
9. Referências	9



NOTA TÉCNICA

1) Tema:

Uso do bevacizumabe (Avastin) para o tratamento do glaucoma secundário a oclusão vascular da retina (H40.4 e H 34.8).

2) Considerações teóricas

Trata-se de atualização de nota técnica (NT) rápida (versão reduzida e mais simples por se tratar de medicação(ões)/tratamento(s)/procedimento(s) de indicação e critérios estabelecidos na literatura).

As oclusões venosas da retina (OVRs) são a segunda desordem vascular retiniana em incidência após a retinopatia diabética, afetando aproximadamente 16 milhões de pessoas nos Estados Unidos (EUA), Europa, Ásia e Austrália.

A obstrução venosa retiniana secundária à formação de um trombo implica no ingurgitamento e dilatação do sistema venoso retiniano, hemorragias, edema intra-retiniano, isquemia, edema macular e diminuição da acuidade visual, de forma progressiva ou súbita, a depender da área foveal afetada.

As obstruções venosas são classificadas conforme a localização do evento trombogênico em: oclusão da veia central da retina (OVCR); hemioclusão venosa (HOV); e oclusão de ramo da veia central da retina (ORVCR), podendo esta última acometer vaso maior ou macular, diferindo quanto a associações sistêmicas, fisiopatologia, idade média de início, curso clínico e terapia.

A incidência da OVR varia conforme a faixa etária, acometendo raramente crianças e aumentando exponencialmente a partir da sexta década de vida, todavia sem predileção pelo sexo afetado. Há uma variação étnica relevante com maior prevalência entre indivíduos de origem hispânica (0,69%) e asiática (0,57%), quando comparada aos de origem caucasiana (0,37%). Estudos populacionais com dados dos EUA, Europa, Ásia e Austrália indicam uma incidência de 5,2/1000 novos casos de OVR, sendo 4,2 por ORVCR e 0,8 por OVCR.

A etiologia da OVR é multifatorial e a patogênese precisa permanece obscura. Acredita-se que o evento desencadeador seja a formação de um trombo ao nível da veia central da retina, na lâmina cribrosa ou posterior a ela ou em



um de seus ramos, com proliferação endotelial e reação inflamatória secundária. A aterosclerose de artéria central da retina também pode estar implicada ao causar um fluxo venoso turbulento e dano endotelial. Outra teoria sugere que a oclusão venosa retiniana seja o fenômeno de um estágio final, conseqüente a uma variedade de lesões primárias de causas compressivas ou inflamatórias do nervo óptico ou da órbita, bem como por anormalidades estruturais na lâmina cribrosa ou mudanças hemodinâmicas.

À etiopatogenia da OVCR, admite-se um mecanismo compressor externo pela artéria e tecido fibroso envolvente dentro do canal do nervo óptico. Todavia as doenças inflamatórias e degenerativas da parede vascular, os fatores hemodinâmicos gerais (hipotensão e discrasias sanguíneas) e locais (diminuição do fluxo de sangue) são precursores da trombogênese, conforme a relevante tríade de Virchow.

As oclusões venosas de ramo ocorrem ao nível dos cruzamentos arteriovenosos, onde a adventícia é comum à artéria e à veia. Admite-se que a rigidez arterial condiciona um estrangulamento da veia, ocasionando um fluxo sanguíneo turbulento, lesão endotelial, formação de trombo e oclusão.

Os fatores de risco sistêmicos, com evidência científica comprovada, para oclusão retiniana são: hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus, síndromes de hiperviscosidade sanguínea, dislipidemia e trombofilias. A hipertensão arterial sistêmica é o fator de risco mais relevante, sobretudo nos indivíduos acima de 60 anos, estando presente em 64% das oclusões, com maior prevalência na ORVCR e, quando não tratada adequadamente, associa-se a recorrência em 88%. A dislipidemia é o principal fator de risco para oclusões venosas em pacientes com idade inferior a 50 anos.

Dentre as trombofilias hereditárias, a mutação do Fator V de Leiden apresenta risco aumentado de oclusão venosa em 50 a 60% dos casos. Em trombofilias adquiridas, a síndrome do anticorpo antifosfolípide não apresenta uma relação bem esclarecida, mas a reatividade plaquetária pode ser relevante na gênese das oclusões venosas. A hiperhomocisteinemia, hereditária ou adquirida, associa-se a um risco comprovadamente mais elevado.

Demais fatores de risco de ordem sistêmica estão presentes como leucemias, linfomas, mieloma múltiplo, sarcoidose, tuberculose, doença de Behçet, lúpus eritematoso sistêmico, poliarterite nodosa, granulomatose de Wegener, síndrome de Goodpasture e apnéia do sono.



O edema macular é a principal causa de baixa acuidade visual na oclusão da veia da retina (OVR). Sua detecção, localização e classificação são cruciais para a prevenção e tratamento da perda visual na OVR.

As graves consequências das OVR e sua crescente prevalência tornam o tratamento necessariamente mais efetivo e aplicável. Historicamente, a fotocoagulação a laser foi o principal tratamento, contudo com a introdução da terapia com os inibidores de fator de crescimento endotelial vascular (anti-VEGF) e com a instituição dos agentes corticosteróides intravítreos (triancinolona e dexametasona) com propriedades anti-inflamatórias, antiangiogênicas e antiedematosas permitiu-se um maior controle da formação e refratariedade do edema macular cistoide (EMC) nas OVRs.

3) Eficácia do medicamento, evidências científicas e riscos

O bevacizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado recombinante, produzido por tecnologia de DNA recombinante em um sistema de expressão de célula de mamífero de ovário de hamster chinês, em meio nutriente que contém o antibiótico gentamicina, o qual é purificado por um processo que inclui inativação viral específica e etapas de remoção. Gentamicina é detectável no produto final em $\leq 0,35$ ppm. O bevacizumabe é constituído de 214 aminoácidos e tem peso molecular de, aproximadamente, 149 mil daltons.

É um anticorpo monoclonal humanizado recombinante que se liga e neutraliza seletivamente a atividade biológica do fator de crescimento do endotélio vascular humano (VEGF). O bevacizumabe contém regiões estruturais humanas, com regiões ligantes de antígenos de um anticorpo murino humanizado, que se liga ao VEGF. O bevacizumabe inibe a ligação de VEGF a seus receptores, Flt-1 e KDR, na superfície das células endoteliais. A neutralização da atividade biológica do VEGF reduz a vascularização de tumores, inibindo, assim, o crescimento tumoral. A administração de bevacizumabe (ou de seu anticorpo murino original) a modelos de xenoinxerto de câncer em camundongos resultou em atividade antitumoral extensa em cânceres humanos, incluindo câncer colorretal, mama, pâncreas e próstata. A progressão da doença metastática foi inibida, e a permeabilidade microvascular foi reduzida.

Anticorpos monoclonais antiangiogênicos são proteínas que reconhecem e ligam-se seletivamente a uma proteína chamada fator de crescimento



endotelial vascular humano A (VEGF-A, abreviatura do inglês, vascular endothelial growth factor). Os antiangiogênicos atuam nos receptores das células da retina e coróide e inibem o crescimento de novos vasos sanguíneos assim como diminuem a permeabilidade vascular, reduzindo a exsudação e regredindo o edema. Pacientes fâcicos com edema macular recente são sua principal indicação. Seu tempo de ação é limitado, sendo necessário repetir o tratamento com frequência, usualmente com intervalo de 30 dias, ou seja, tratamento mensal.

Duas medicações anti-VEGF, atualmente, encontram-se aprovadas pela ANVISA e podem ser indicadas: ranibizumabe e aflibercepte. O implante biodegradável de dexametasona é a terceira forma terapêutica aprovada que completa o rol de tratamentos medicamentosos disponíveis.

Assim, para o tratamento do edema macular secundário à oclusão venosa da retina, têm-se medicações anti-VEGF e os implantes de dexametasona como primeira linha de tratamento, a fotocoagulação a laser focal ou em grade nas oclusões de ramo, como segunda linha de tratamento. A panfotocoagulação é indicada em casos de isquemia periférica que mostrem neovascularização de retina, íris ou ângulo.

Diversos estudos demonstraram o benefício da utilização do bevacizumabe no tratamento do edema macular a OVRs, inclusive com resultados clínicos semelhantes às medicações ranibizumabe e aflibercepte, os padrões terapêuticos atuais. Esta medicação tem sido utilizada de forma oft-label em diversos países, incluindo no Brasil. Recentemente, a ANVISA aprovou, sob condições específicas, o uso excepcional do bevacizumabe para o tratamento da DMRI neovascular no Sistema Único de Saúde por meio da Resolução da Diretoria Colegiada de número 111 que foi publicada no Diário Oficial da União (DOU) no dia 08 de setembro de 2016.

A decisão da Anvisa atende a uma solicitação de autorização de uso feita pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) do Ministério da Saúde à Agência, com base nos estudos científicos sobre o efeito do bevacizumabe na DMRI. A autorização dada pela Anvisa tem duração de três anos, renovável por igual período. Na RDC 111/2016, a agência estabeleceu as exigências sanitárias às quais estão condicionadas o uso do medicamento, tornando a medicação aprovada para uso EXCLUSIVO em DMRI.



Não houve até o momento, posicionamento oficial da ANVISA, sobre a utilização do bevacizumabe no tratamento do edema macular secundário à oclusão venosa da retina, tal qual foi realizado, por meio da RDC nº 111/2016, em relação à DMRI neovascular, autorizando seu uso. A indústria não submeteu seu registro para tal fim no Brasil.

4) Sobre a liberação pela ANVISA e custo da medicação/material (parecer farmacêutico)

Não houve até o momento, posicionamento oficial da ANVISA, sobre a utilização do bevacizumabe no tratamento do edema macular secundário à oclusão venosa da retina, tal qual foi realizado, por meio da RDC nº 111/2016, em relação à DMRI neovascular, autorizando seu uso. **A indústria não submeteu seu registro para tal fim no Brasil.**

5) Sobre o fornecimento da medicação/material pelo SUS (parecer farmacêutico):

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

6) Sobre a presença de diretriz clínica do Ministério da Saúde ou de órgão público e a incorporação pela CONITEC:

Em relação ao medicamento ranibizumabe (Lucentis®), que tem ação semelhante a do bevacizumabe, houve uma avaliação da CONITEC, em sua 40ª reunião ordinária, que posicionou-se desfavoravelmente à sua incorporação no SUS para edema macular diabético, recomendando favoravelmente a incorporação do bevacizumabe para essa indicação. Considerou-se que o ranibizumabe é eficaz e seguro, porém se equipara em eficácia e segurança ao bevacizumabe, o qual representa a alternativa de tratamento mais custo-efetiva.



7) Conclusões

Não houve até o momento, posicionamento oficial da ANVISA, sobre a utilização do bevacizumabe no tratamento do edema macular secundário à oclusão venosa da retina. Entretanto, Em relação ao medicamento ranibizumabe (Lucentis®), que tem ação semelhante a do bevacizumabe, houve uma avaliação da CONITEC, em sua 40ª reunião ordinária, que posicionou-se desfavoravelmente à sua incorporação no SUS para edema macular diabético, recomendando favoravelmente a incorporação do bevacizumabe para essa indicação. Considerou-se que o ranibizumabe é eficaz e seguro, porém se equipara em eficácia e segurança ao bevacizumabe, o qual representa a alternativa de tratamento mais custo-efetiva.

8) Respostas aos Questionamentos

a) *Há evidências científicas de eficácia e custo-efetividade do fármaco apontado para o caso em exame?*

Resposta: Sim.

b) *Há possibilidade de sua substituição por outro fármaco que produza efeitos similares do fármaco prescrito?*

Resposta: Sim.

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

Resposta: Ver acima.

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

Resposta: Não possui registro na ANVISA para o paciente em questão. Em relação ao medicamento ranibizumabe (Lucentis®), que tem ação semelhante a do bevacizumabe, houve uma avaliação da CONITEC, em sua 40ª reunião ordinária, que posicionou-se desfavoravelmente à sua incorporação no SUS para edema macular diabético, recomendando favoravelmente a incorporação do bevacizumabe para essa indicação. Considerou-se que o ranibizumabe é eficaz e seguro, porém se equipara em eficácia e segurança ao bevacizumabe, o qual representa a alternativa de tratamento mais custo-efetiva. Há disponibilidade deste medicamento em alguns serviços terciários em oftalmologia do SUS.



- e) *Em caso negativo a uma das perguntas acima, há tratamento alternativo eficaz disponibilizado pelo sistema público?*
Resposta: Sim.
- f) *Havendo tratamento oficial alternativo disponibilizado, esse possui eficácia similar daquele realizado a partir do uso do fármaco cuja disponibilização foi requerida nos autos?*
Resposta: Não.
- g) *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 em detrimento a outros disponibilizados, se for o caso?*
Resposta: Não.



9) Referências

1. Rogers SL, McIntosh R, Cheung Ning et al. The prevalence of Retinal Vein Occlusions: Pooled Data from Population Studies from USA, Europe, Asia and Australia. *Ophthalmology* 2010;117:313-319.
2. Kearns TP. Differential diagnosis of central retinal vein obstruction. *Ophthalmology* 1983;90:475-480.
3. Rogers SL, McIntosh R, Lim L et al. Natural history of branch retinal vein occlusion: An evidence-based systemic review. *Ophthalmology* 2010;117:1094-1101.
4. Bula da medicação Avastin® (bevacizumabe). Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A. 02/12/2020.
5. Ata da 40ª reunião da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), disponível em: http://conitec.gov.br/images/Reuniao_Conitec/Ata_40ReuniaoCONITEC.pdf
6. Clemente Capasso, Jean-Yves Winum. (2019) Novel method of treating macular degeneration: a patent evaluation (WO2018/107005). *Expert Opinion on Therapeutic Patents* 29:10, pages 749-752.