



NOTA TÉCNICA NÚMERO 557

Solicitante: Juiz Dr. Jaison Stangherlin da
Vara Única da Comarca de Solonópole

Número do processo: 0050159-
51.2021.8.06.0168

Data: 01/04/2021

Medicamento	X
Material	
Procedimento	
Cobertura	

SUMÁRIO

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



1) Tema

Trata-se da solicitação do fornecimento das medicações antiangiogênicas ranibizumabe (Lucentis®) ou aflibercepte (Eylia®), para paciente com diagnóstico de Degeneração Macular Relacionada Idade (CID H 35.3), com aplicações no olho direito a cada 60 dias por tempo indeterminado.

2) 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 classificado 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 a 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).



3) 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. 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 aflibercepte é uma proteína composta de duas porções do receptor de VEGF (VEGFR1 e VEGFR2), fusionadas a uma região constante de IgG1 humana. Tem a capacidade de se ligar a todas as isoformas do VEGF-A, ao VEGF-B e ao PGF (placenta growth factor), exercendo, assim, a atividade antiangiogênica e reduzindo a permeabilidade vascular. Obteve aprovação da ANVISA em outubro de 2012 para uso no tratamento da DMRI exsudativa devido aos resultados dos estudos VIEW-1 e VIEW-2. Nesses estudos, analisados em conjunto por Heier et al, cerca de 2.400 pacientes com neovascularizações subfoveal ou justafoveal secundárias à DMRI foram randomizados em quatro grupos: 0,5 mg de ranibizumabe mensal, 0,5 mg de aflibercepte mensal, 2 mg de aflibercepte mensal e 2 mg de aflibercepte mensal por 3 meses e, após, a cada 2 meses. O desfecho primário avaliado foi a não inferioridade dos regimes de tratamento comparados com ranibizumabe mensal em relação à proporção de manutenção da AV em 52 semanas. Houve pouca perda de seguimento (menos de 12%), e os grupos estavam bem balanceados pela randomização em relação aos dados de entrada. Cerca de 95% dos pacientes de todos os grupos atingiram o desfecho primário, sem diferenças tam-



bém em relação a mudança na AV, proporção de ganho de mais de 15 letras, área da lesão neovascular e questionário de qualidade de vida. Achados tomográficos também foram compatíveis entre os grupos, com redução média da espessura foveal de 115-155 micrômetros e ausência de fluido intra- ou sub-retiniano em 60%-70% dos casos. No estudo VIEW-2, houve tendência de melhores achados tomográficos nos pacientes que receberam 2 mg de aflibercepte tanto no esquema de aplicação mensal quanto no esquema de aplicação a cada 8 semanas. O estudo não foi desenhado para avaliar segurança e, por apresentar cerca de 300 participantes em cada grupo, o poder para detectar diferenças foi limitado. O número de efeitos adversos sistêmicos graves variou de 8,9%-18,8% no grupo ranibizumabe versus 11,7%-16,8% nos grupos que receberam aflibercepte (respectivamente VIEW-2 e VIEW-1). Entre os grupos aflibercepte não houve evidência de dose-resposta para efeitos adversos. A incidência de efeitos adversos oculares graves ficou abaixo de 2%, com apenas dois casos de endoftalmite no VIEW-1 (um no grupo ranibizumabe e um no grupo 2 mg de aflibercepte mensal). A conclusão do estudo foi que, com esses achados, o aflibercepte apresentou eficácia não inferior a ranibizumabe mensal e que o esquema de aplicação a cada 8 semanas, após indução mensal por três vezes, poderia ser uma alternativa para a redução de número de injeções, riscos potenciais e custos. Durante o segundo ano de seguimento desses pacientes, os autores optaram por modificar o esquema de tratamento de todos os grupos para conforme a necessidade, mantendo o mínimo de uma injeção por trimestre. Discreta diminuição nos ganhos anatômicos e de AV foi evidenciada com essa troca, mas não houve diferença estatisticamente significativa de AV entre os grupos em uso de aflibercepte e de ranibizumabe. Em análise post hoc, os grupos randomizados inicialmente para receber 2 mg de aflibercepte a cada 4 semanas e 2 mg a cada 8 semanas apresentaram, durante o segundo ano de seguimento, redução discreta no número de injeções realizadas, respectivamente -0,64 e -0,55, em comparação com o grupo ranibizumabe. Durante os 2 anos de seguimento, tanto ranibizumabe quanto aflibercepte



apresentaram um perfil de segurança favorável, sem diferença na incidência de efeitos sistêmicos entre os grupos. Apesar dos dados promissores, as evidências não parecem superar a melhor relação custo-efetividade e o custo-minimização de bevacizumabe.

4) 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.



5) Sobre a liberação da ANVISA

Registro do produto LUCENTIS® ANVISA número 1006810560032

Registro do produto EYLIA® ANVISA número 170560097

6) Sobre a incorporação pela CONITEC

Ranibizumabe (Lucentis®) ou aflibercepte (Eylia®) não foram incorporados pela CONITEC para pelo SUS para Doença Macular relacionado à idade.

7) Do fornecimento da medicação pelo SUS

Ranibizumabe (Lucentis®) ou aflibercepte (Eylia®) não são fornecidos pelo SUS para Doença Macular relacionado à idade.

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

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), qua não contempla o uso de Ranibizumabe (Lucentis®) ou aflibercepte (Eylia®)



9) Conclusões

a. Há evidências científicas de eficácia dos fármacos solicitados para o caso em exame?

- Sim

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

- Sim, becacizumabe (Avastin®) é o fármaco que consta no rol dos medicamentos custeados pelo SUS para edema macular relacionado à idade, no entanto há relato do uso dessa medicação previamente sem resposta adequada assim como há um relatório médico com data de 2019 relata a não resposta ao uso de Ranibizumabe

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

- Os fármacos solicitados são indicados e eficazes para a moléstia que acomete a parte autora, porém não foi contemplado no PCDT de edema macular relacionado à idade. Além disso há inconsistência nos dois relatórios médicos que constam nos autos datados de 2019 e de 2020. No do ano de 2019 consta que a autora já fez uso de Avastin e Lucentis sem resposta terapêutica e no relatório do ano de 2020 consta que a mesma necessita do uso de Lucentis ou Eylia.

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

-Tem registro ANVISA nº 1006810560032 (Lucentis®), porém não é disponibilizado pelo SUS.



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

-Sim, porem a paciente já fez uso

sem resposta satisfatória

10) 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 Nº 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
4. ANVISA. <https://consultas.anvisa.gov.br/>