

**NÚCLEO DE APOIO TÉCNICO AO JUDICIÁRIO – NATJUS  
PARECER TÉCNICO**

**RANIBIZUMABE - degeneração macular relacionada a idade (DMRI)**

**PROCESSO: 0756444-31.2019.8.07.0016**

**1. PACIENTE:**

**1.1. Nome: A.R.S.**

**1.2. Resumo da história clínica:** Segundo informações contidas no relatório médico, a requerente “apresenta degeneração macular relacionada a idade (DMRI) da forma úmida (exsudativa) no olho direito. Relata tratamento prévio com anti-angiogênico nos 2 olhos, custeado por ela própria. No momento, apresenta progressão da lesão macular em olho direito com redução progressiva da visão por interrupção do tratamento há 2 anos.”

Foram solicitadas aplicações intravítreas de antiangiogênico (Lucentis ou Eylia) - 3 aplicações para olho direito com intervalo de 1 mês, na primeira etapa do tratamento.

**2. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA:**

**2.1. Tipo da Tecnologia:** medicamento

**2.2. Princípio Ativo:** RANIBIZUMABE

**2.3. Registro na ANVISA?** SIM

**2.4. O produto/procedimento/medicamento está disponível no SUS?** Não

**2.5. Outras tecnologias disponíveis no SUS:** fotocoagulação à laser; benvacizumabe.

**2.6. Existe genérico ou similar:** Não

**2.7. CUSTO DA TECNOLOGIA (DF):**

Denominação genérica	Laboratório	Marca comercial	Apresentação	PMVG*	PMVC**
Ranibizumabe	Novartis	Lucentis	10 MG/ML SOL INJ CT 1 FA VD INC X 0,23 ML + SER + AGULHA + FILTRO P/ INJ	R\$ 3.150,99	R\$5.455,98

\*PMVG: Preço Máximo de Venda ao Governo

\*\*PMVC: Preço Máximo de Venda ao Consumidor

**2.8. Fonte de custo da tecnologia:**

CMED:

<http://portal.anvisa.gov.br/listas-de-precos>

**2.9. Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:**

**2.9.1. Sobre a DMRI:**

### Conceitos importantes para o entendimento do texto:

**Retina:** retina é uma das membranas do seguimento posterior do olho, cuja função é transformar o estímulo luminoso em um estímulo nervoso.

**Mácula:** no centro da retina, há uma região especializada, denominada mácula, responsável pela visão mais nítida.

**Edema macular:** acúmulo de líquido (edema) e espessamento na região da mácula.

**Degeneração Macular Relacionada à Idade (DMRI):** é uma doença ocular degenerativa que acomete a mácula e compromete a visão central.

A **degeneração macular relacionada à idade (DMRI)** é a causa mais comum de perda irreversível de visão central em pacientes idosos. Pode-se entender, de forma simplificada, como o “envelhecimento da mácula”, a zona mais sensível da retina. Há duas formas de DMRI, ambas diagnosticadas pelo exame de fundo de olho:

- **DMRI seca** (não exsudativa ou atrófica): toda a DMRI começa como a forma seca. Cerca de 85% das pessoas com DMRI só têm a forma seca. A DMRI seca ocorre quando novos vasos sanguíneos anormais se desenvolvem sob a retina em um processo chamado neovascularização coriorretiniana (formação anormal de novos vasos). Edema macular localizado ou hemorragia podem elevar uma área da mácula ou provocar um descolamento localizado do epitélio pigmentar da retina. Com o tempo, a neovascularização não tratada provoca cicatrizes disformes sob a mácula, gerando sequelas irreversíveis na visão.
- **DMRI úmida** (exsudativa ou neovascular): embora a DMRI úmida ocorra em apenas 15% das pessoas, 80 a 90% das perdas visuais graves decorrentes de DMRI são provenientes desta forma da doença.

A DMRI é caracterizada por achados clínicos específicos que a classificam em três fases: precoce, intermediária e tardia; a forma atrófica, causada pelo envelhecimento dos tecidos maculares (80-90% dos casos, sendo que 10-20% há perda da visão) e a forma exsudativa, causada pela neovascularização na mácula (10-20% dos casos, sendo que de 80-90% há perda da visão), estão incluídas na fase tardia.

#### **2.9.1. Sobre a DMRI úmida:**

Perda de visão rápida, normalmente em questão de dias ou semanas, é mais típica de DMRI úmida. O primeiro sintoma é, geralmente, distorção visual, como um ponto central cego (escotoma) ou curva de linhas retas (metamorfopsia). Visão periférica e visão de cores geralmente não são afetadas; no entanto, o paciente pode ficar legalmente cego (visão < 20/200) no olho afetado, principalmente se a DMRI não for tratada. A DMRI úmida costuma afetar um olho de cada vez; assim, os sintomas da DMRI úmida são muitas vezes unilaterais.

#### **2.9.1. Sobre o tratamento habitual da DMRI úmida:**

Pacientes com DMRI úmida unilateral devem tomar suplementos nutricionais diários compostos com oxido de zinco, cobre, vitamina C, Vitamina E e Luteína, a fim de reduzir o risco de perda de visão induzida pela DMRI no outro olho. A escolha de outro tratamento depende do tamanho, local e tipo de neovascularização.

- **Injeção intravítrea de anti-VEGF** (fármacos antifator de crescimento endotelial vascular), como ranibizumabe, bevacizumabe ou aflibercepte, pode reduzir substancialmente o risco de perda da visão e ajudar a restaurar a visão de leitura em até um terço dos pacientes. Os anti-VEGF são medicamentos que bloqueiam o desenvolvimento de novos vasos sanguíneos e reduzem os vazamentos nos vasos sanguíneos anormais no olho. São administrados por um oftalmologista através de uma injeção intraocular. Podem ser necessárias várias injeções ao longo do tempo para controlar efetivamente a progressão da doença;
- Em um pequeno subconjunto de pacientes, **fotocoagulação** da neovascularização por laser térmico pode prevenir perda grave da visão. Este procedimento utiliza um laser mais forte para destruir os vasos sanguíneos novos anormais que podem danificar outros tecidos saudáveis e prejudicar alguns pontos da visão;
- A **terapia fotodinâmica**, um tipo de tratamento a laser, também ajuda em circunstâncias específicas. Este procedimento é geralmente usado em combinação com outros tratamentos para alguns tipos específicos de DMRI. A técnica envolve o tratamento a laser de áreas específicas da retina. Durante o procedimento, um feixe de laser ativa um medicamento sensível à luz para destruir os vasos sanguíneos anormais na retina. Uma vez ativado, o medicamento fecha os novos vasos sanguíneos, retarda o crescimento e diminui a progressão da perda de visão. Várias sessões podem ser necessárias de acordo com a gravidade da doença;
- **Corticóides** (por ex. triancinolona) são, por vezes, injetados via intraocular com um fármaco anti-VEGF;
- **Outros tratamentos**, incluindo termoterapia transpupilar, cirurgia sub-retiniana e cirurgia de translocação macular, raramente são utilizados.

A Sociedade Brasileira de Oftalmologia, em 2013, emitiu diretrizes para o tratamento da DMRI, indicando o início do tratamento desta doença com anti-VEGF (ranibizumabe), assim que possível, preferencialmente dentro de um período de um mês da confirmação do diagnóstico, respeitando limitações óbvias inerentes ao processo de tratamento em questão, tais como obtenção do medicamento de relativo alto custo.

### 2.9.3. Sobre o Lucentis (Ranibizumabe):

O Ranibizumabe, em última análise, é um medicamento que desacelera o processo de formação de novos vasos (neovascularização) na DMRI, fenômeno este que está intimamente ligado à progressão da doença.

Trata-se de um fragmento de anticorpo monoclonal humano (Fab), produzido em células de *Escherichia coli*, através de tecnologia de DNA recombinante, que tem como alvo o fator de crescimento endotelial vascular humano A (VEGF-A). Liga-se com alta afinidade às isoformas do VEGF-A, deste modo prevenindo a ligação do VEGF-A aos seus receptores VEGFR-1 e VEGFR-2. A ligação do VEGF-A aos seus receptores leva à proliferação das células

endoteliais e neovascularização, assim como ao vazamento vascular, os quais se acredita que contribuem para a progressão da forma proliferativa da retinopatia diabética.

Existem hoje dois antiangiogênicos disponíveis no mercado aprovados para o tratamento do EMD: o Aflibercepte (Eylia®) e o Ranibizumabe (Lucentis®). O Bevacizumabe (Avastin®) não possui esta indicação aprovada em bula no Brasil, sendo usado off-label.

#### **2.9.4. Algumas evidências disponíveis até o momento.**

Schauwvlieghe e colaboradores em ensaio clínico multicêntrico, randomizado, controlado por placebo (estudo BRAMD), analisaram 327 pacientes e concluíram que o bevacizumabe não é inferior ao ranibizumabe no tratamento da DMRI exsudativa. O grupo concluiu ainda que, por ser uma terapia mais barata, é razoável sugerir o bevacizumabe como primeira escolha de tratamento na DMRI exsudativa. Também é opinião dos estudiosos que o ranibizumabe pode ser opção de tratamento de segunda linha, caso não haja boa resposta inicial ao bevacizumabe.

Moja L. e colaboradores, realizaram revisão sistemática incluindo 09 ensaios clínicos randomizados, com um total de 3665 participantes, para avaliar a segurança sistêmica do bevacizumabe intravítreo (Avastin®) em comparação com o ranibizumabe intravítreo (Lucentis®) em pessoas com DMRI neovascular. Os desfechos primários foram morte e todos os eventos adversos sistêmicos graves. De acordo com o grupo, a evidência atual é imprecisa e pode variar entre os níveis de risco do paciente, mas no geral sugere que, se houver uma diferença, é provável que ela seja pequena. As políticas de saúde para a utilização do ranibizumabe em vez do bevacizumabe como intervenção de rotina para a DMRI neovascular por razões de segurança sistêmica não são sustentadas por evidências.

Solomon SD e colaboradores, realizaram revisão sistemática com o objetivo de investigar os efeitos oculares e sistêmicos e a qualidade de vida associados à injeção intravítrea de três agentes anti-VEGF (pegaptanibe, ranibizumabe e bevacizumabe) versus nenhum tratamento anti-VEGF para pacientes com DMRI neovascular. Foram incluídos no estudo 16 ensaios clínicos randomizados que registraram um total de 6347 participantes com DMRI neovascular. Seis estudos compararam o tratamento anti-VEGF (pegaptanibe, ranibizumabe ou bevacizumabe) versus controle, e dez ensaios compararam o tratamento com bevacizumabe versus ranibizumabe. O grupo concluiu que os resultados dos estudos mostram equivalência de efeito entre as drogas, sem maior incidência de complicações potencialmente ameaçadoras da visão com injeção intravítrea de agentes anti-VEGF em comparação com intervenções de controle; no entanto, o tamanho das amostras dos ensaios clínicos não foi suficiente para estimar diferenças nos raros resultados de segurança.

Em um estudo multicêntrico (The CATT Research Group - Comparison of Age-Related Macular Degeneration Treatments Trials), foram randomizados 1208 pacientes com DMRI neovascular para receber injeções intravítreas de ranibizumabe ou bevacizumabe, em uma programação mensal, ou conforme necessário, com avaliação mensal. Em 1 ano, o bevacizumabe e o ranibizumabe tiveram efeitos equivalentes na acuidade visual quando administrados de acordo

com o mesmo esquema. Rosenfeld e colaboradores (MARINA Study Group – 2006)) realizaram estudo envolvendo pacientes portadores de DMRI exsudativa, comparando ranibizumabe ao placebo. Em um ano, aproximadamente 30% dos pacientes apresentaram discreta melhora da acuidade visual e outros 30% não pioraram a perda visual. Cerca de 40% dos pacientes não tiveram qualquer benefício com o tratamento, apresentando, ao contrário, evolução da doença. Esses resultados se mantiveram na análise de dois anos.

Regillo e colaboradores (PIER Study, year 1 - 2008) realizaram estudo comparando duas doses de ranibizumabe (0,3 mg e 0,5 mg) versus placebo para pacientes com DMRI exsudativa. Após um ano, a perda visual foi discretamente menor no grupo ranibizumabe, com qualquer dose de tratamento, mas o ganho de visão só ocorreu na proporção de uma pessoa para cada 28 tratadas (3,57%). O estudo Sailor, de 2009, avaliou a segurança do ranibizumabe em relação a efeitos sistêmicos da droga e mostrou baixa taxa de efeitos adversos. Revisão sistemática de Vedula e colaboradores mostrou que, comparado ao placebo, o ranibizumabe apresenta menos perdas em acuidade visual e, em um grupo de pacientes, ganhos discretos da acuidade.

Evans JR et al conduziram revisão sistemática com o objetivo de avaliar os efeitos da suplementação de vitaminas ou minerais antioxidantes na progressão da DMRI em pessoas com esta doença. O grupo concluiu que pessoas com DMRI podem apresentar algum atraso na progressão da doença com suplementação vitamínica antioxidante multivitamínica e mineral. Essa descoberta foi amplamente extraída de um grande estudo, realizado em uma população americana relativamente bem nutrida. Não se sabe a generalização desses achados para outras populações. Os suplementos que contêm luteína e zeaxantina são amplamente comercializados para pessoas com degeneração macular relacionada à idade, a revisão mostra que esses suplementos podem ter pouco ou nenhum efeito na progressão da DMRI.

## **2.10. Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:**

Desaceleração da perda visual provocada pela DMRI e preservação da acuidade visual. O tratamento com esta classe de medicamento tem por objetivo estabilizar a evolução da doença.

## **2.11. Recomendações da CONITE:**

Foi publicada a Portaria Conjunta nº 18 (02/07/2018) da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos e da Secretaria de Atenção à Saúde do Ministério da Saúde aprovando o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Degeneração Macular Relacionada com a Idade (forma neovascular), indicando o Bevacizumabe como medicação de escolha para o tratamento de DMRI neovascular no âmbito do SUS.

O Protocolo Do Uso Do Bevacizumabe na Degeneração Macular Relacionada À Idade (Forma Neovascular) – DMRI é uma demanda originada da autorização excepcional, pela ANVISA, da utilização do medicamento bevacizumabe no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). Tal documento foi avaliado pela Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT da CONITEC e apresentado aos membros do Plenário da CONITEC, em sua 57ª Reunião

Ordinária. No dia 5 de julho de 2017, os membros da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde – CONITEC deliberaram por unanimidade recomendar a aprovação do Protocolo do uso do medicamento Bevacizumabe na degeneração macular relacionada a idade (Forma Neovascular) – DMRI.

### **3. CONCLUSÕES:**

#### **3.1. Conclusão justificada:**

**Considerando** que a requerente apresenta diagnóstico de DMRI, forma úmida (neovascular), de acordo com relatório médico presente no processo;

**Considerando** que não há relatos nos autos de que houve tentativa de outras terapias para o tratamento da doença;

**Considerando** que há outras opções de tratamento para pessoas que desenvolveram DMRI;

Considerando que em casos de DMRI exsudativa o tratamento indicado é o uso de antiangiogênicos, como é o caso do Ranibizumabe (nome comercial Lucentis), do Bevacizumabe (nome comercial Avastin) e do Aflibercept (nome comercial Eylea).

Considerando que trabalhos recentes, com bom nível de evidência, trazem que a medicação Bevacizumabe tem resultados clínicos não inferiores ao Ranibizumabe, com custo de tratamento bem inferior;

Considerando que o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas sobre DMRI do Ministério da Saúde, publicado em novembro de 2018, recomenda o tratamento com Bevacizumabe;

Este NATJUS conclui que a demanda pela medicação Ranibizumabe (LUCENTIS) é NÃO JUSTIFICADA, por haver tratamento mais barato, com eficácia semelhante (Bevacizumabe – Avastin), com autorização para uso no SUS.

#### **3.2. Há evidências científicas? Sim**

#### **3.3. Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM?**

#### **3.4. Referências bibliográficas:**

1. Moja L, Lucenteforte E, Kwag KH, et al. *Systemic safety of bevacizumab versus ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. Cochrane Systematic Review - Intervention Version published: 15 September 2014.*
2. Solomon SD, Lindsley K, Vedula SS, et al. *Anti-vascular endothelial growth factor for neovascular age-related macular degeneration. Cochrane Systematic Review - Intervention Version published: 04 March 2019.*

3. *PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS DEGENERÇÃO MACULAR RELACIONADA COM A IDADE (FORMA NEOVASCULAR)*  
[http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2018/Relatorio\\_PCDT\\_DMRI.pdf](http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2018/Relatorio_PCDT_DMRI.pdf).
4. Evans JR, Lawrenson JG. Antioxidant vitamin and mineral supplements for slowing the progression of age-related macular degeneration. *Cochrane Systematic Review - Intervention Version published: 30 July 2017.*
5. Conselho Brasileiro de Oftalmologia. Projeto Diretrizes da Associação Médica Brasileira, São Paulo, SP, Brasil. *Degeneração macular relacionada à idade. Revista da Associação Médica Brasileira. Print version ISSN 0104-4230 Rev. Assoc. Med. Bras. vol.59 no.2 São Paulo Mar./Apr. 2013.*
6. Schauwvlieghe AME, Dijkman G, Hooymans JM, et al. Comparing the Effectiveness of Bevacizumab to Ranibizumab in Patients with Exudative Age-Related Macular Degeneration. The BRAMD Study. *PLOS ONE* | DOI:10.1371/journal.pone.0153052 May 20, 2016. 2.
7. Moreno TA, Kim SJ. Ranibizumab (Lucentis) versus Bevacizumab (Avastin) for the Treatment of Age-Related Macular Degeneration: An Economic Disparity of Eye Health. *Semin Ophthalmol.* 2016;31(4):37884. 3. The CATT Research Group .Ranibizumab and Bevacizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *N Engl J Med* 2011; 364:1897-1908.
8. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, Boyer DS, Kaiser PK, Chung CY, Kim RY; MARINA Study Group. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med.* 2006 Oct 5;355(14):1419- 31.
9. Regillo CD, Brown DM, Abraham P, Yue H, Ianchulev T, Schneider S, Shams N. Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER Study year 1. *Am J Ophthalmol.* 2008 Feb;145(2):239-248.
10. Boyer DS, Heier JS, Brown DM, Francom SF, Ianchulev T, Rubio RG. A Phase IIIb study to evaluate the safety of ranibizumab in subjects with neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology.* 2009 Sep;116(9):1731-9.

### **3.5. NATJUS responsável: NATJUS/TJDFT**

BSB, 26/12/2019.