ESTADO DE SANTA CATARINA
NÚCLEO DE APOIO TÉCNICO DO PODER JUDICIÁRIO – NAT-Jus/SC
Rua Esteves Júnior, 390, Térreo, Centro, Florianópolis/SC, CEP 88.015-130
E-mail: nat@saude.sc.gov.br

NOTA TÉCNICA n° 209/2018

Tecnologia: ranibizumabe (Lucentis®)
Autor: E. M. S
Processo n°: 0900165-14.2018.8.24.0045
Comarca/Subseção Judiciária: Palhoça
Réu (s): Município de Palhoça, Estado de Santa Catarina
Processo recebido em: 26/04/2018
Nota técnica emitida em: 02/05/2018

CONSIDERAÇÕES SOBRE O CASO

Trata-se de paciente com 69 anos de idade, sexo feminino, que segundo o médico assistente (fls.13, datado de 02/10/2017) "*é portadora de edema macular secundário a oclusão de ramo venoso em olho direito. Necessita portanto, urgentemente de, pelo menos, 3 aplicações de Lucentis (ranibizumabe) intravítrea em olho direito, com intervalos de 30 dias entre cada aplicação (total de 3 ampolas). Se caso não for aplicada esta medicação a paciente pode ter perda irreversível da visão. Não existem outros tratamentos disponibilizados pelo SUS que sejam efetivos, como não há outra droga genérica mais acessível economicamente. CID10 H35.3".* Consta anexado aos autos (fls. 14, datado de 02/10/2017) encaminhamento ao cardiologista "*a paciente, **portadora de diabetes mellitus**, apresentou oclusão de ramo venoso em olho direito há 1 mês necessita avaliação cardiológica*." Cabe salientar que não foi anexado aos autos, informações quanto ao retorno do médico cardiologista. Para elaboração desta Nota Técnica, o NAT-Jus/SC considerou como patologia que acomete a autora oclusão da veia da retina, decorrente de *Diabetes mellitus*, conforme descrições médicas acima supracitadas.

É importante ressaltar que esta Nota Técnica foi elaborada com base no caso concreto do(a) autor(a), considerando suas comorbidades, tratamentos prévios e medicamentos pleiteados. A utilização desta Nota Técnica para casos semelhantes deve ser avaliada.

PERGUNTA DA PESQUISA (PICO) E FONTES DA LITERATURA

P: oclusão da veia da retina
I: ranibizumabe
C: laser terapia
O: melhora da acuidade visual

A busca eletrônica foi sistematizada e realizada na base de dados PubMed/MEDLINE, na data de 27 de abril de 2018. Além da referida base de dados, *Uptodate*, *Dynamed* e Diretrizes foram analisadas, além da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias em Saúde no SUS (CONITEC).

DESCRIÇÃO DA DOENÇA

Oclusão da veia da retina

A oclusão da veia retiniana (OVR) é uma obstrução do sistema venoso que irriga a retina. A OVR é a segunda doença vascular retiniana mais comum, seguida da retinopatia diabética[1], e uma das principais causas da perda de visão[2]. O desenvolvimento da OVR geralmente está associado com fatores de risco oftalmológicos, que incluem glaucoma, aumento da pressão de perfusão ocular e alterações nas artérias da retina, e sistêmicos, como as doenças cardiovasculares e algumas coagulopatias[3,4]. As duas maiores complicações da OVR são o edema macular e a isquemia retiniana, que causam dificuldade visual e quando não tratados podem evoluir para cegueira irreversível[2], pois podem exacerbar a produção do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF, do inglês *vascular endothelial growth factor*), que favorece o desenvolvimento da oclusão macular decorrente de neovascularização com agravamento da OVR[2,4].

TECNOLOGIA SOLICITADA

DCB: ranibizumabe	**Forma farmacêutica:** solução para injeção
Classe terapêutica: outros medicamentos com ação no aparelho visual	**Concentração:** 10 mg/mL
Tempo de tratamento: 3 meses	**Posologia:** 1 ampola no olho direito 1 vez ao mês
Indicação em bula[5]: tratamento da degeneração macular neovascular (exsudativa ou ne-	

ovascular) relacionada a idade (DMRI); tratamento do comprometimento visual devido a neovascularização coroidal (NVC); tratamento de deficiência visual devido ao edema macular diabético (EMD) e tratamento visual devido ao edema macular secundário à oclusão da veia da retina (OVR)[5].		
Registros: (X) ANVISA[6] (X) FDA[6] (X) EMA[7] (X) CANADÁ[8] (X) REINO UNIDO[9] (X) AUSTRÁLIA[10]		
Avaliação pela CONITEC: (X) NÃO AVALIADO ( ) SIM, RECOMENDAÇÃO FAVORÁVEL ( ) SIM, RECOMENDAÇÃO DESFAVORÁVEL		
Cuidados no armazenamento: ( ) Não (X) Sim, qual? Conservar em temperatura entre 2 a 8ºC. Não congelar. Proteger da luz[5].		
Receituário de controle especial: (X) Não ( ) Sim, qual?		
Histórico de solicitações do (a) paciente		
Possui investida no SUS via CEAF*?	**Não (X)** **Sim ( )**	Se sim, qual:
Possui investida judicial?	**Não (X)** **Sim ( )**	Se sim, qual:

*Componente Especializado de Assistência Farmacêutica.
Fonte: Sismedex e Mejud. Bula profissional do medicamento[5] e receituário médico (fls. 15).

Até o momento, não há abordagens terapêuticas disponibilizadas pelo Sistema Único de Saúde (SUS) para a condição que acomete a autora, qual seja, edema macular secundário a oclusão da veia da retina. No entanto, o NAT-Jus/SC julga importante esclarecer que, no ano de 2015, a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) emitiu relatórios de recomendação para o uso do antiangiogênico ranibizumabe no tratamento do edema macular diabético[11] e degeneração macular relacionada à idade (DMRI)[12]. Esta agência não recomendou o uso do medicamento para edema macular diabético, pois apesar da eficácia e segurança, o ranibizumabe se equipara ao bevacizumabe (sendo que para esta indicação, para o último, seria em caráter *off-label*), o qual representa a alternativa de tratamento melhor custo-efetiva. Para o tratamento da DMRI, a agência também foi desfavorável em virtude de sua relação custo-efetividade.

SAÚDE BASEADA EM EVIDÊNCIAS

Em 2015, Song e Xia[13] publicaram uma revisão sistemática com meta-análise, na qual foram utilizados como critérios de inclusão dados de **pacientes com edema macular secundário à oclusão da veia da retina; tratados com ranibizumabe nas doses de 0,5 mg ou 0,3 mg, sendo ambas as doses comparadas com ausência de tratamento, ou comparadas entre si; com no mínimo 6 meses de seguimento terapêutico.** Foram avaliados os seguintes desfechos clínicos: melhora da acuidade visual (ganho de letras no teste BCVA usando o exame de ETDRS); ganho ou perda de 15 de letras através do

ETDRS; espessura da fóvea central e eventos adversos. Com relação aos resultados, os autores verificaram que a melhora na acuidade visual e na degeneração da fóvea central foram significativamente superiores nos pacientes tratados com o medicamento ranibizumabe, em comparação aos pacientes tratados com placebo ou placebo associado ao laser. Apesar disso, as melhoras obtidas nos desfechos não foram proporcionais às doses (0,3 ou 0,5 mg). Também foi observado que o ganho de mais de 15 letras na acuidade visual foi significativamente maior nos pacientes tratados com ranibizumabe 0,5 mg, porém não foi considerável para os tratados com ranibizumabe 0,3 mg. Ainda, a perda de 15 letras ou mais na acuidade visual foi significativamente maior nos pacientes não tratados com ranibizumabe (ou seja, àqueles que receberam placebo ou placebo associado ao laser). Em relação aos eventos adversos, foram avaliados a formação de catarata, neovascularização da íris, hemorragia vítrea, hipertensão e infarto do miocárdio. Entretanto, a ocorrência destes eventos não apresentou diferença significativa entre o grupo de pacientes tratados com ranibizumabe e os pacientes que não receberam tratamento. **Na conclusão deste estudo, os autores enfatizaram que em pacientes com edema macular secundário à oclusão da veia da retina, o tratamento com ranibizumabe, nas doses de 0,3 ou 0,5 mg, foi mais efetivo do que o não tratamento e a terapia a laser, porém a efetividade e segurança do tratamento a longo prazo deve ser avaliada**[13]**.**

Tadayoni e colaboradores[14], em 2017, publicaram um estudo multicêntrico, randomizado e controlado, que avaliou a **eficácia e segurança a longo prazo (24 meses) do tratamento com ranibizumabe em monoterapia ou associado a terapia com laser em pacientes com deficiência visual decorrente ao edema macular secundário a oclusão da veia da retina**. Foram elegíveis 455 pacientes adultos, sem tratamento prévio que receberam ranibizumabe 0,5 mg isolado e ranibizumabe 0,5 mg associado a laser, uma vez ao mês, por três meses consecutivos. Como resultados, os autores relataram que para a melhora na acuidade visual ao final dos 24 meses, os pacientes que receberam ranibizumabe isolado e os pacientes que receberam o medicamento associado ao laser tiveram melhora semelhante, com ganho de 10/15/30 letras no teste BCVA (que mede a melhora corrigida da acuidade visual). Em relação aos eventos adversos, os pacientes frequentemente relataram dor ocular, aumento da pressão intra-ocular e hemorragia conjuntival, não houve relatos de glaucoma neovascular ou neovascularização da íris. Os autores concluíram que os **resultados confirmaram a eficácia e segurança a longo prazo**

e que a adição da terapia a laser não levou a melhores resultados, sendo preferível o uso do medicamento isolado[14].

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Considerando a patologia que acomete a autora, qual seja, edema macular secundário a oclusão da veia da retina em olho direito; considerando o encaminhamento para cardiologista, informando que a autora é portadora de *Diabetes mellitus* e que apresentou a patologia supracitada antes de outubro/2017 (fls. 14); considerando que não foram anexados aos autos, informações que contraindiquem o uso do medicamento pleiteado, qual seja, ranibizumabe; considerando que, até o momento, não há abordagens terapêuticas disponibilizadas pelo SUS para tratamento do edema macular secundário a oclusão da veia da retina; considerando os dados de saúde baseada em evidências obtidas nas plataformas que o Núcleo utiliza, os estudos citados sugeriram que o tratamento com ranibizumabe isolado, ou seja, não associado a laser, é efetivo e seguro, com melhora da acuidade visual para pacientes com caso similar a condição que acomete a autora. Entretanto, o NAT-Jus/SC salienta que, conforme as Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes[15], **a paciente deve ter um controle glicêmico adequado, o qual constitui medida não farmacológica (por exemplo: dieta e exercícios físicos) importante na prevenção da perda visual**, além da manutenção das medidas farmacoterapêuticas.

REFERÊNCIAS

1. Ponto K.A. et al. Prevalence and risk factors of retinal vein occlusion: the Gutenberg Health Study. Journal of Thrombosis and Haemostasis, 13: 1254–1263. 2015.
2. Tah V, Orlans HO, Hyer J, Casswell E, Din N, Sri Shanmuganathan V, Ramskold L, Pasu S. Anti-VEGF Therapy and the Retina: An Update. J. Ophthalmol: 627674, 2015.
3. Laouri M, Chen E, Looman M, Gallagher M. The burden of disease of retinal vein occlusion: review of the literature. Eye (Lond); 25: 981–8. 2011.
4. Kolar P. Risk factors for central and branch retinal vein occlusion: a meta-analysis of published clinical data. J Ophthalmol: 724780. 2014.
5. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Bulário eletrônico. Lucentis®. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=3169642018&pIdAnexo=10527794. Acesso em: 27/04/2018.
6. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Consulta de produtos. Disponível em: https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351472680200612/?nomeProduto=lucentis. Acesso em: 27/04/2018.
6. Estados Unidos. FDA Approved Drug Products. Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=BasicSearch.process. Acesso em: 27/04/2018.
7. União Europeia. European Medicine Agency. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000715/human_med_000890.jsp&mid=WC0b01ac058001d124.Acesso em: 27/04/2018.
8. Canadá. The Drug and Health Product Register. Disponível em: https://hpr-rps.hres.ca/details.php?drugproductid=1367&query=lucentis. Acesso em: 27/04/2018.
9. Reino Unido. Eletronic Medicines Compendium. Disponível em: https://www.medicines.org.uk/emc/search?

q=lucentis. Acesso em: 27/04/2018.
10. Austrália. Therapeutic Goods Administration. Disponível em: https://tga-search.clients.funnelback.com/s/search.html?query=lucentis&collection=tga-artg. Acesso em: 27/04/2018.
11. Brasil. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC. Relatório de Recomendação – Antiangiogênicos no tratamento do edema macular diabético. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2015/Relatorio_Antiangiogenicos.pdf. Acesso em: 27/04/2018.
12. Brasil. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC. Relatório de Recomendação – Ranibizumabe para Degeneração Macular Relacionada à Idade. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2015/Relatorio_Ranibizumabe_DMRI_final.pdf. Acesso em: 27/04/2018.
13.Song W and Xiao X. Ranibizumab for macular edema secondary to retinal vein occlusion: a meta-analysis of dose effects and comparison with no anti-VEGF treatment. Ophthalmology, 2015.
14.Tadayoni R; et al. Sustained Benefits of Ranibizumab with or without Laser in Branch Retinal Vein Occlusion. American Academy of Ophthalmology. 2017. DOI: http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2017.06.027
15.Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2017-2018. Disponível em: http://www.diabetes.org.br/profissionais/images/2017/diretrizes/diretrizes-sbd-2017-2018.pdf. Acesso em: 27/04/2018.

Núcleo de Apoio Técnico do Poder Judiciário - *NAT-Jus/SC*
Portaria nº 643, de 12/07/2017
Convênio TJ/SES/SC nº 174/2015