

# Nota Técnica 68030

Data de conclusão: 15/03/2022 15:26:06

## Paciente

---

**Idade:** 82 anos

**Sexo:** Feminino

**Cidade:** Porto Alegre/RS

## Dados do Advogado do Autor

---

**Nome do Advogado:** -

**Número OAB:** -

**Autor está representado por:** -

## Dados do Processo

---

**Esfera/Órgão:** Justiça Federal

**Vara/Serventia:** Juízo Substituto da 2ª Vara Federal de Porto Alegre

## Tecnologia 68030

---

**CID:** H35.3 - Degeneração da mácula e do pólo posterior

**Diagnóstico:** Degeneração da mácula e do pólo posterior

**Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s):** laudo médico

## Descrição da Tecnologia

---

**Tipo da Tecnologia:** Medicamento

**Registro na ANVISA?** Sim

**Situação do registro:** Válido

**Nome comercial:** -

**Princípio Ativo:** AFLIBERCEPTE

**Via de administração:** IV

**Posologia:** Aflibercepte 40 mg/mL, administração intravítrea de 3 doses (2 mg ou 0,05 mL) no olho direito com intervalo mensal, OU  
Ranibizumabe 10 mg/mL, administração intravítrea de 3 doses (0,5 mg ou 0,0 5mL) no olho direito com intervalo mensal, OU  
Bevacizumabe 25 mg/mL, administração intravítrea de 3 doses (1,25 mg ou 0,05 mL) no olho direito com intervalo mensal.

**Uso contínuo?** -

**Duração do tratamento:** dia(s)

**Indicação em conformidade com a aprovada no registro?** Sim

**Previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Min. da Saúde para a situação clínica do demandante?** Não

**O medicamento está inserido no SUS?** Não

**Oncológico?** Não

### **Outras Tecnologias Disponíveis**

---

**Tecnologia:** AFLIBERCEPTE

**Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar:** tratamento não medicamentoso com fotocoagulação a laser.

**Existe Genérico?** Não

**Existe Similar?** Não

### **Custo da Tecnologia**

---

**Tecnologia:** AFLIBERCEPTE

**Laboratório:** -

**Marca Comercial:** -

**Apresentação:** -

**Preço de Fábrica:** -

**Preço Máximo de Venda ao Governo:** -

**Preço Máximo ao Consumidor:** -

### **Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal**

---

**Tecnologia:** AFLIBERCEPTE

**Dose Diária Recomendada:** -

**Preço Máximo de Venda ao Governo: -**

**Preço Máximo ao Consumidor: -**

**Fonte do custo da tecnologia: -**

## **Evidências e resultados esperados**

---

**Tecnologia: AFLIBERCEPTE**

**Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:** O fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) é um potente indutor de mitose, promovendo neovascularização e aumentando a permeabilidade vascular. Os medicamentos anti-VEGF impedem a ligação do VEGF aos receptores endoteliais e o desencadeamento da cascata de sinalização angiogênica, diminuindo a neovascularização e permeabilidade vascular (7).

Uma revisão sistemática com meta-análise de ensaios clínicos randomizados comparou vários grupos de medicamentos anti-VEGFs no tratamento da DMRI (10). No grupo aflibercepte versus ranibizumabe, não foi observada diferença no desfecho ganho de visão entre os tratamentos. Ambos os grupos atingiram ganho de visão (Risco Relativo/RR 0,99; IC95% 0,81 a 1,22), apresentando ganho de 9 letras, em média, com diferença média (DM) de risco entre os grupos de -0,05 (IC95% -2,5 a 2,4). Ademais, houve ganho na função visual identificado pelo aumento de 5 pontos no questionário NEI-VFQ-25 quando comparado antes e depois do tratamento (DM 2,2; IC95% -0,6 a 5,1). Os dados de segurança na comparação entre aflibercepte e ranibizumabe mostram ocorrência de tromboembolismo arterial (2%) e tromboembolismo venoso (<1%), independente do fármaco utilizado (RR 0,96; IC95% 0,45 a 2,04) (10).

O estudo RIVAL, um ensaio clínico-randomizado, multicêntrico, de fase IV, composto por 281 pacientes que foram randomizados para aflibercepte (n=139) e ranibizumabe (n=142) apresentou a seguinte mudança média na acuidade visual em 12 meses: +5,2 letras (DP 12,8 letras) no grupo aflibercepte e +6,9 letras (DP 12,5 letras) no grupo ranibizumabe, partindo de uma acuidade basal de 65,1 letras (DP 12,5 letras) para aflibercepte e 65,3 letras (DP 15,1 letras) para ranibizumabe. A mudança média na acuidade visual, estimada pelo modelo misto, foi de +4,8 letras (IC95% 3,0 a 6,7 letras) para aflibercepte e +7,2 letras (IC95% 5,3 a 9,0 letras) para ranibizumabe, com diferença entre os dois grupos de 2,3 letras (IC95% -0,3 a 4,9 letras; P=0,08), sem significância clínica ou estatística. Ambos os medicamentos alcançaram melhora da acuidade visual e melhora da espessura da retina similares durante 24 meses usando o regime tratar e estender. O número de injeções e os eventos adversos também foram similares nos dois grupos. Um total de 255 pacientes (91,1%) experienciaram pelo menos um evento adverso durante o estudo, sendo 125 (88,7%) no braço ranibizumabe e 130 (93,5%) no braço aflibercepte. Dor no olho foi o evento adverso ocular mais relatado. Pelo menos um evento adverso não-ocular sério foi relatado por 50 pacientes (35,5%) em uso de ranibizumabe e 54 pacientes (38,8%) em uso de aflibercepte, como: fibrilação atrial, câncer de pele, dificuldade na fala, dor no peito e acidente cerebral vascular. Onze pacientes no grupo ranibizumabe (8%) e 7 pacientes (5%) no aflibercepte apresentaram eventos tromboembólicos arteriais (11).

O estudo IVAN (12) comparou o uso de ranibizumabe e bevacizumabe para tratamento da DMRI exsudativa em pacientes com mais de 50 anos. Foram randomizados 610 participantes em quatro grupos: 1,25 mg de bevacizumabe mensal, 1,25 mg de bevacizumabe conforme a necessidade, 0,5 mg de ranibizumabe mensal e 0,5 mg de ranibizumabe conforme a

necessidade. Os pacientes alocados para o esquema de tratamento conforme a necessidade receberam uma injeção mensal nos 3 primeiros meses de seguimento. Após, foram reavaliados mensalmente e, se apresentassem critérios de atividade, recebiam novo ciclo de três injeções mensais. Com 1 ano de seguimento, a diferença entre bevacizumabe e ranibizumabe foi de -1,99 letra em relação à acuidade visual (AV) (IC95% -4,04 a 0,06). O tratamento mensal contínuo foi equivalente ao tratamento em esquema conforme a necessidade. A espessura foveal não diferiu significativamente entre os fármacos, mas foi 9% menor no grupo com tratamento mensal. Após 2 anos de seguimento do estudo IVAN (13), a diferença entre bevacizumabe e ranibizumabe foi de -1,37 letra (IC95% -3,75 a 1,01; p=0,26). Também não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos tratamento mensal e conforme a necessidade em relação à AV. Os autores concluíram que os fármacos possuem eficácia similar, apesar de os resultados serem inconclusivos se avaliados a partir da margem de não inferioridade pré-estabelecida de 3,5 letras.

O estudo GEFAL (14) comparou, por meio de um ensaio clínico randomizado e duplo-cego, o uso de ranibizumabe com o de bevacizumabe para o tratamento da DMRI exsudativa em 501 pacientes com AV entre 20/32 e 20/320. Os pacientes foram acompanhados durante 1 ano, tendo sido realizadas três injeções mensais nos 3 primeiros meses de acompanhamento, seguidas por um esquema conforme a necessidade até o final do acompanhamento. Nenhuma diferença estatisticamente significativa foi encontrada entre os fármacos, que apresentaram resultados similares em relação a AV, número de injeções, redução da espessura macular central e efeitos adversos.

A fotocoagulação a laser foi o primeiro tratamento introduzido para tentar parar a progressão da degeneração macular relacionada à idade neovascular (DMRI) e é o único tratamento atualmente disponível pelo SUS. Uma revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados investigou o efeito desta tecnologia na DMRI. Quinze estudos foram incluídos na revisão (2.064 participantes). Três tipos de fotocoagulação foram usados nos ensaios: fotocoagulação direta de toda a neovascularização coroidal, fotocoagulação perifoveal e fotocoagulação em grade. O efeito do tratamento foi na direção do dano em todos os estudos em três meses de acompanhamento (RR 1,41; IC95% 1,08 a 1,82). Somente após dois anos, o efeito do tratamento foi na direção do benefício (RR 0,67; IC95% 0,53 a 0,83). Concluiu-se que a médio e longo prazo, a fotocoagulação a laser retarda a progressão da perda visual em pessoas com DMRI neovascular. No entanto, está associado a um risco aumentado de perda visual imediatamente após o tratamento e este período pode ser mais longo em pessoas com DMRI subfoveal (15).

**Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:** estabilização da doença e melhora da acuidade visual.

**Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante:** Não avaliada

## Conclusão

---

**Tecnologia:** AFLIBERCEPTE

**Conclusão Justificada:** Favorável

**Conclusão:** Embora a fotocoagulação a laser seja a única alternativa de tratamento atualmente disponível pelo SUS, esta não apresenta resultados de ganho visual quando comparada aos anti-VEGFs e está associada a possibilidade de perda visual imediatamente

após o procedimento. A tecnologia pleiteada possui maior efetividade à alternativa disponível no SUS.

Ademais, em abril de 2021 a CONITEC manifestou-se favorável ao uso dos anti-VEGFs para situações idênticas à do caso em tela. Sendo assim, conclui-se por favorável ao pleito, sendo recomendada a alternativa de menor custo para aquisição, já que os medicamentos mostraram igual eficácia e segurança e as análises econômicas para uso na condição não são conclusivas quanto à redução de custos no cenário brasileiro.

**Há evidências científicas? Sim**

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

**Referências bibliográficas:**

1. Ministério da Saúde. Protocolo clínico e Diretrizes Terapêuticas da da Degeneração Macular Relacionada com a Idade. 2018 [acesso em 09 de agosto de 2021]. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Protocolos/PCDT-DMRI.pdf>
2. Degeneração macular relacionada à idade. Revista da Associação Médica Brasileira [online]. 2013, v. 59, n. 2 [Acessado 14 Agosto 2021] , pp. 106-111. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.ramb.2012.08.002>>. Epub 07 Maio 2013. ISSN 1806-9282. <https://doi.org/10.1016/j.ramb.2012.08.002>.
3. Schmidt-Erfurth U, Chong V, Loewenstein A, Larsen M, Souied E, Schlingemann R, Eldem B, Monés J, Richard G, Bandello F; European Society of Retina Specialists. Guidelines for the management of neovascular age-related macular degeneration by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). Br J Ophthalmol. 2014 Sep;98(9):1144-67. doi: 10.1136/bjophthalmol-2014-305702. PMID: 25136079; PMCID: PMC4145443.
4. American Academy of Ophthalmology Retina/Vitreous Panel. Preferred Practice Pattern Guidelines. Age Related Macular Degeneration PPP 2019. San Francisco: American Academy of Ophthalmology, 2015 [acesso em 14 de agosto de 2021]. Disponível em: <https://www.aao.org/preferred-practice-pattern/age-related-macular-degeneration-ppp>
5. Bressler NM. Age-Related Macular Degeneration Is the Leading Cause of Blindness. JAMA. 2004;291(15):1900–1901. doi:10.1001/jama.291.15.1900
6. Solomon SD, Lindsley KB, Krzystolik MG, Vedula SS, Hawkins BS. Intravitreal Bevacizumab Versus Ranibizumab for Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Findings from a Cochrane Systematic Review. Ophthalmology. 2016 Jan;123(1):70-77.e1.
7. Ministério da Saúde. Relatório de Recomendação: Aflibercepte e ranibizumabe para tratamento de Degeneração Macular Relacionada à Idade (DMRI) neovascular em pacientes acima de 60 anos. 2021. [acesso em 28 de setembro de 2021]. Disponível em: [http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2021/20210510\\_Relatorio\\_608\\_aflibercepte\\_e\\_ranibizumabe\\_DMRI.pdf](http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2021/20210510_Relatorio_608_aflibercepte_e_ranibizumabe_DMRI.pdf)

8. Schmidt-Erfurth U, Kaiser PK, Korobelnik JF, Brown DM, Chong V, Nguyen QD, et al. Intravitreal aflibercept injection for neovascular age-related macular degeneration: Ninety-six-week results of the VIEW studies. *Ophthalmology*.2014;121(1):193–201. 79.
9. Regillo CD, Brown DM, Abraham P, Yue H, Ianchulev T, Schneider S, et al. Randomized, DoubleMasked, Sham-Controlled Trial of Ranibizumab for Neovascular Age-related Macular Degeneration: PIER Study Year 1. *Am J Ophthalmol*. 2008;145(2):239–48.
10. Pham B., Thomas S.M., Lillie E., Lee T., Hamid J., Richter T., et al. Anti-vascular endothelial growth factor treatment for retinal conditions: A systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* [Internet]. 2019;9(5). Disponível em: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L627899710>
11. Gillies MC, Hunyor AP, Arnold JJ, Guymer RH, Wolf S, Pecheur FL, Munk MR, McAllister IL. Macular Atrophy in Neovascular Age-Related Macular Degeneration: A Randomized Clinical Trial Comparing Ranibizumab and Aflibercept (RIVAL Study). *Ophthalmology*. 2020 Feb;127(2):198-210.
12. Chakravarthy U, Harding SP, Rogers CA, Downes SM, Lotery AJ, Wordsworth S, et al. Ranibizumab versus bevacizumab to treat neovascular age-related macular degeneration: one-year findings from the IVAN randomized trial. *Ophthalmology*. 2012;119(7):1399-411.
13. Chakravarthy U, Harding SP, Rogers CA, Downes SM, Lotery AJ, Culliford LA, et al. Alternative treatments to inhibit VEGF in age-related choroidal neovascularisation: 2-year findings of the IVAN randomised controlled trial. *Lancet*. 2013;382(9900):1258-67.
14. Kodjikian L, Souied EH, Mimoun G, Mauget-Faÿsse M, Behar-Cohen F, Decullier E, et al. Ranibizumab versus Bevacizumab for Neovascular Age-related Macular Degeneration: Results from the GEFAL Noninferiority Randomized Trial. *Ophthalmology*. 2013;120(11):2300-9.
15. Virgili G, Bini A. Laser photocoagulation for neovascular age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Jul 18;(3):CD004763. doi: 10.1002/14651858.CD004763.pub2. PMID: 17636773.

**NatJus Responsável:** RS - Rio Grande do Sul

**Instituição Responsável:** TelessaúdeRS-UFRGS

**Nota técnica elaborada com apoio de tutoria?** Não

**Outras Informações:** A parte autora apresenta laudo médico informando ser portadora de degeneração macular relacionada à idade (DMRI), com acuidade visual no olho direito de contar dedos e 20/50 no olho esquerdo. Além disso, no exame de tomografia de coerência

óptica (OCT) apresenta membrana vascular/DMRI úmida no olho direito. Neste contexto, pleiteia o fornecimento de um dos três fármacos anti angiogênicos para tratamento do olho direito.

A degeneração macular relacionada à idade (DMRI) é uma doença degenerativa que afeta a porção central da retina (mácula) (1,2). Cerca de 10% dos pacientes acometidos com DMRI apresentam a forma exsudativa, caracterizada pela formação de membrana neovascular que acaba por levar a edema e hemorragia, sendo responsável por 90% dos casos de cegueira (3,4). Pacientes com acuidade de 20/200 (10% de visão) ou menos, apresentam baixa chance de recuperação se não receberem o tratamento adequado. Estudos internacionais apontam para incidência e prevalência crescentes na faixa etária maior que 50 anos de idade, com cerca de 30% da população com mais de 75 anos apresentando algum estágio dessa doença (1-3). No Brasil, os estudos epidemiológicos realizados foram em populações pequenas e em centros de referências para tratamento da doença. A prevalência estimada é de 2,7% em indivíduos entre 70 e 79 anos e 10,33% em indivíduos acima de 80 anos (1). Após o início da DMRI neovascular em um dos olhos, 15% das pessoas a desenvolvem também no segundo olho (2). O principal fator de risco para a DMRI é a idade. Etnia caucasiana, aterosclerose e tabagismo, assim como certos polimorfismos genéticos, também estão associados. O tratamento está baseado na aplicação de fármacos na cavidade vítrea que bloqueiam a atividade do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), inibindo a permeabilidade vascular e a angiogênese (3,5). A ação dos fármacos dura em torno de 4-6 semanas, estabilizando a acuidade visual e, em cerca de 1/3 dos casos, melhorando-a (6). Os resultados já podem ser observados nos primeiros 30 dias, mas na maioria dos casos são necessárias aplicações contínuas por longo tempo para que haja controle da doença (3).