

**Data: 14/01/2014**

**NOTA TÉCNICA 02/2014**

**Solicitante**  
**Juiza Adriane Aparecida de Bessa**  
**Pouso Alegre MG**  
**Processo número: 0005154-51.2014.8.13.0525**

<b>Medicamento</b>	<b>X</b>
<b>Material</b>	
<b>Procedimento</b>	
<b>Cobertura</b>	

**TEMA: USO DO BEVACIZUMABE (Avastim®) NA OCLUSÃO DE VEIA RETINIANA CENTRAL**

**Sumário**

1. Resumo executivo .....	1
1.1 Recomendação.....	2
2. Análise da solicitação.....	3
2.2 Pergunta clínica estruturada.....	3
2.3 Contexto <sup>1</sup> .....	3
2.4 Descrição da tecnologia a ser avaliada .....	4
2.5 Disponibilidade no SUS .....	5
2.6 Preço do medicamento.....	6
3. Resultados da Revisão da literatura.....	6
4. Referências.....	8

**1. RESUMO EXECUTIVO**

### ***Pergunta encaminhada***

Preciso de informação sobre o medicamento Avastim, para fins de terapia Antineovasogênica). A requerente possui oclusão na veia central da retina. O processo está em tramite no 1o. JESP- Pouso Alegre- Autora: R.A.B. - Réu: Município de Pouso Alegre - autos nº 0005154-51.2014.8.13.0525, distribuido em 7/1/2014.

## **1.1 RECOMENDAÇÃO**

### **Adequação/necessidade do tratamento requerido:**

Não há qualquer tratamento disponível no momento que impeça com certeza o risco de perda visual irreversível no paciente com oclusão de veia central.

O tratamento padrão é a aplicação de laser.

O ranibizumabe mostrou ser melhor que nenhum tratamento (placebo).

Não há comparação entre pacientes tratados com laser ou com ranibizumabe, portanto, não se sabe se o uso do ranibizumabe é eficaz em pacientes que não melhoraram com laser.

O estudo que utilizou ranibizumabe para tratamento da oclusão de veia retiniana acompanhou os pacientes por apenas um ano, e não se sabe sobre os efeitos do tratamento prolongado acima disso.

- O tratamento não é disponível ainda no sistema público.

**Diante de tantas incertezas em relação ao ranibizumabe, não recomendamos seu uso nessa situação até que estudos com melhor qualidade metodológica confirmem sua eficácia comparada ao tratamento padrão e sua segurança para tratamento prolongado.**

### **Tratamento é de competência do Município?**

- O tratamento não é disponível ainda no sistema público.

### **A eventual moléstia pode ser tratada, de maneira eficaz, com medicamentos e/ou procedimentos disponibilizados pelo SUS?**

Sim. Casos iniciais podem ser tratados com aplicação de laser, oferecido pelo SUS.

Casos que não respondem ao laser podem ser tratados com cirurgia (vitrectomia), também oferecida pelo SUS.

## **Conclusão:**

Disponibilidade no SUS

**Existe diretriz de utilização no SUS?** Não.

Para a degeneração macular relacionada à idade, foram realizadas três consultas públicas, feitas pela SAS e pela CONITEC para avaliação da inclusão de tratamento para a DMRI pelo SUS.

**Não há diretriz de utilização do medicamento na oclusão de veia retiniana central.**

- Há evidências fracas na literatura de que o tratamento paliativo com antiangiogênicos promova melhora inicial em pacientes com oclusão de ramo venoso retiniano

Não há comprovação de que o medicamento Lucentis® ou Avastin® diminuam o risco de cegueira.

- Estudos de melhor qualidade são necessários para estabelecer a eficácia e segurança do tratamento e seu resultado em longo prazo.

- Tanto o ranibizumabe quanto o bevacizumabe têm eficácia semelhante.

## **2. ANÁLISE DA SOLICITAÇÃO**

### **2.2 PERGUNTA CLÍNICA ESTRUTURADA.**

População: paciente portador de trombose de veia retiniana central

Intervenção: bevacizumabe (Avastim®)

Comparação: fotocoagulação com laser, vitrectomia.

Desfecho: melhora da acuidade visual, melhora da qualidade de vida.

## **2.3 CONTEXTO<sup>1</sup>**

### **OCLUSÃO VEIA CENTRAL DE RETINA**

Na oclusão de veia central da retina o doente apresenta hemorragias em todos os quadrantes da retina e as veias retinianas estão visualmente dilatadas e tortuosas.

Na situação de isquemia grave não controlada, as chances de desenvolvimento de glaucoma são altas. Ao examinar o paciente, o clínico deve observar se existe formação de novos vasos (neovasos) na retina. Em geral, este tipo de complicação ocorre nos primeiros quatro meses de instalação do quadro. A constatação de neovasos no segmento anterior é indicação precisa de panfotocoagulação (laser) retiniana imediata. Há, no entanto, a possibilidade de alguns casos evoluírem desfavoravelmente, a despeito deste tipo de tratamento.

## **2.4 DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA A SER AVALIADA**

O ranibizumabe é uma molécula obtida pela fragmentação do bevacizumabe e possui o mesmo número de patente de molécula que o bevacizumabe depositado no Instituto Nacional de Propriedade Intelectual (INPI).

**Nome comercial:** Avastin®

**Fabricante:** Roche SA.

**Indicações de Bula:**

## INDICAÇÕES

### Câncer colorretal metastático (CCRm)

Avastin®, em combinação com quimioterapia à base de fluoropirimidina, é indicado para o tratamento de pacientes com carcinoma colorretal metastático.

### Câncer de pulmão de não pequenas células localmente avançado, metastático ou recorrente

Avastin®, em combinação com quimioterapia à base de platina, é indicado para o tratamento de primeira

linha de pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células, não escamoso, irressecável, localmente

avançado, metastático ou recorrente.

### Câncer de mama metastático ou localmente recorrente (CMM)

Avastin®, em combinação com paclitaxel, é indicado para o tratamento de pacientes com câncer de mama

localmente recorrente ou metastático que não tenham recebido quimioterapia.

### Câncer de células renais metastático e / ou avançado (mRCC)

Avastin®, em combinação com alfainterferona 2a, é indicado para o tratamento de primeira linha de pacientes com

câncer de células renais avançado e / ou metastático.

### Câncer epitelial de ovário, tuba uterina e peritoneal primário

Avastin®, em combinação com carboplatina e paclitaxel, é indicado para o tratamento de primeira linha de pacientes

com câncer epitelial de ovário, tuba uterina e peritoneal primário avançados (International Federation of Gynecology and Obstetrics – FIGO – III B, III C e IV).

## 2.5 DISPONIBILIDADE NO SUS

**Existe diretriz de utilização no SUS? Não.**

**Não há diretriz de utilização do medicamento na oclusão de veia central de retina.**

## 2.6 PREÇO DO MEDICAMENTO<sup>a</sup>:

Bevacizumabe – Avastin® será usado na dose (1,25mg/0,05ml) frasco ampola com 4 ml — preço fábrica + ICMS MG R\$1288,37. Um frasco seria suficiente para 80 doses do medicamento, ou 40 doses, considerando até 50% de perdas (em perspectiva muito conservadora) com a manipulação e fracionamento. Nesse caso, a dose do medicamento seria R\$32,21. Pode-se considerar ainda o custo de R\$50,00 pagos para o fracionamento do medicamento por farmácia especializada. O custo final da dose seria R\$82,21.

**Sendo assim, o custo do tratamento inicial de 3 meses consecutivos, considerando exclusivamente o medicamento:**

**Avastin®: R\$ 246,63.**

## 3. RESULTADOS DA REVISÃO DA LITERATURA

At the end of follow-up, 18 of 30 patients (60.0%) in the bevacizumab/bevacizumab (bz/bz) group had gained  $\geq 15$  letters compared with 10 of 30 patients (33.3%) in the sham/bevacizumab (sh/bz) group ( $P < 0.05$ ). The BCVA improved by 16.0 letters at 12 months in the bz/bz group compared with 4.6 letters in the sh/bz group ( $P < 0.05$ ). In an unplanned retrospective analysis, patients aged  $>70$  years had a significantly worse outcome when receiving delayed treatment, losing 1.4 letters (95% confidence interval [CI], -9.7 to 8.4) in the sh/bz group compared with a gain of 20.1 letters (95% CI, 13.9-26.3) in the bz/bz group in patients aged  $<70$  years ( $P < 0.003$ ). The mean decrease in central retinal thickness (CRT) was 435  $\mu\text{m}$  in the bz/bz group compared with 404  $\mu\text{m}$  in the sh/bz group ( $P =$  not significant). No patients developed iris rubeosis during the 6-month open-label extension period. There were no events of endophthalmitis, retinal tear, or retinal detachment during the 12-month treatment period. No serious nonocular adverse events were reported.

---

<sup>a</sup>Preço fábrica dos medicamentos, obtido no portal da ANVISA, atualizado em 25/09/2012, disponível em [http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/61b903004745787285b7d53fbc4c6735/LISTA+CONFORMIDADE\\_2012-09-25.pdf?MOD=AJPERES](http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/61b903004745787285b7d53fbc4c6735/LISTA+CONFORMIDADE_2012-09-25.pdf?MOD=AJPERES)

### 1.1.1.1. CONCLUSIONS:

Intraocular injections of bevacizumab given every 6 weeks for 12 months improve visual acuity (VA) and reduce ME significantly. Patients receiving delayed treatment have a limited visual improvement.

[J Fr Ophthalmol](#). 2012 Nov;35(9):700-4. doi: 10.1016/j.jfo.2011.11.015. Epub 2012 Aug 24.

## 2. [ROLE OF INTRAVITREAL BEVACIZUMAB FOR RESISTANT MACULAR EDEMA DUE TO CENTRAL RETINAL VEIN OCCLUSION AFTER FAILURE OF INTRAVITREAL TRIAMCINOLONE ACETONIDE].

[Article in French]

[Le Moigne O](#), [Duncombe A](#), [Portmann A](#), [Muraine M](#), [Genevois O](#).

### 2.1.1. AUTHOR INFORMATION

### 2.1.2. ABSTRACT

#### 2.1.2.1. PURPOSE:

To evaluate the efficacy of bevacizumab injection used secondarily in patients with macular edema due to central retinal vein occlusion after failure of intravitreal triamcinolone acetonide injection.

#### 2.1.2.2. PATIENTS AND METHODS:

The present study represents a retrospective review of eight patients presenting with central retinal vein occlusion complicated by macular edema with central foveolar thickness greater than 350 µm by Cirrus-OCT, Zeiss. Between 4 and 6 months after the central vein occlusion, all patients initially underwent intravitreal triamcinolone acetonide injection (4 mg/0.1 ml). In the case of functional or anatomic failure, three monthly bevacizumab injections (1.25mg/0.05 ml) were administered. Prior to each injection, an ophthalmic examination was performed, documenting visual acuity (ETDRS), biomicroscopy, IOP and central foveolar thickness (OCT 3).

#### 2.1.2.3. RESULTS:

After three intravitreal bevacizumab injections, we found no improvement in visual acuity (M0 = 45.56 ± 13 letters; M3 = 44.2 ± 8.6 letters), and no decrease in macular thickness (M0 = 559 µm ± 193; M3 = 543 µm ± 263). No intraocular pressure spikes or endophthalmitis were observed.

#### 2.1.2.4. DISCUSSION:

The lack of anatomic and functional efficacy observed in our study does not appear to be related to the method, dosage or timing of injection, nor to the presence of subretinal macroaneurysms. It may be due to a cross-resistance to these two drugs. In any event, recent approval of ranibizumab and intraocular dexamethasone implants will likely change our therapeutic approach.

#### 2.1.2.5. CONCLUSION:

In case of recalcitrant macular edema secondary to central vein occlusion after failed intravitreal triamcinolone acetonide injection, secondary intravitreal bevacizumab does not appear beneficial.

Copyright © 2012 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

**Não existem, até o momento, estudos demonstrando que a sua utilização reduz a incidência de hemorragia vítrea e perda de acuidade visual e cegueira.<sup>2</sup>**

— VEGF is a potent mitogen and vascular permeability factor that plays a pivotal role in neovascularization. Anti-VEGF molecules limit the destructive effects of choroidal neovascular membranes in patients with exudative age-related macular degeneration. In RVO, they have been hypothesized to limit macular edema and improve vision by decreasing vascular permeability. Four anti-VEGF intravitreal agents available for clinical use

are [pegaptanib](#), [bevacizumab](#), [ranibizumab](#), and [aflibercept](#). Only ranibizumab and aflibercept are approved for the indication of RVO by the US Food and Drug Administration, the latter only for central RVO.

— In the six-month BRAVO trial in which 397 patients with macular edema from BRVO were randomly assigned to [ranibizumab](#) (0.3 or 0.5 mg intraocularly) or sham, more patients receiving low- and high-dose ranibizumab had improvements in visual acuity of at least 15 letters (55 and 61 versus 29 percent) and achieved visual acuity of 20/40 or better (68 and 65 versus 42 percent) [18]. A 12-month update of the BRAVO trial has confirmed longer-term benefits, as more patients receiving low- and high-dose ranibizumab had improvements in visual acuity of at least 15 letters compared to sham (56 and 60 versus 44 percent, respectively) and achieved visual acuity of 20/40 or better (68 and 66 versus 57 percent, respectively) [19].

Given the improvement in visual acuity observed in the BRAVO trial, intravitreal [ranibizumab](#) is considered a reasonable alternative to grid laser photocoagulation in patients with BRVO and macular edema, particularly in whom retinal hemorrhage precludes laser treatment or in those who have not responded to laser treatment. Ranibizumab's advantage over laser treatment is that, because it is not associated with the risk of permanent paracentral scotoma induced by laser therapy, it could be given at the onset of significant visual loss at a time during which laser therapy is usually withheld. However, the long-term superiority of VEGF inhibitors over laser therapy as primary treatment has not been established.

## Conclusão:

- Não há nenhum tratamento disponível no momento que impeça com certeza o risco de perda visual irreversível.
- Nenhum dos medicamentos é capaz de recuperar a visão normal do paciente.
- Há evidências fracas na literatura de que o tratamento paliativo com antiangiogênicos promova melhora inicial em pacientes com retinopatia diabética com edema macular.
- Estudos de melhor qualidade são necessários para estabelecer a eficácia e segurança do tratamento e seu resultado em longo prazo.
- Tanto o ranibizumabe quanto o bevacizumabe têm eficácia semelhante.
- Custo mensal do tratamento: ver item 2.6

## 4. REFERÊNCIAS

1. Weiss T., Fortes B.B., Gerchman F. Capítulo 10. Retinopatia diabética. Acesso em: 08/04/2013. Disponível em:

[http://www.diabetesendocrinologia.org.br/pdf/ivroderotinas\\_nov2011/capitulo\\_10\\_retinopatia\\_diabetica.pdf](http://www.diabetesendocrinologia.org.br/pdf/ivroderotinas_nov2011/capitulo_10_retinopatia_diabetica.pdf)

2. Avastim . Informações técnicas. Acesso em: 14/01/2014. Disponível em: [http://www.roche.com.br/portal/roche-brazil/lista\\_de\\_produtos?siteUId=re7193008&paf\\_gear\\_id=39800146&pagelD=re7477058&synergyaction=show&paf\\_dm=full&nodeId=1415-bd0e96fd2b8c11dfb976db479ef1a7de](http://www.roche.com.br/portal/roche-brazil/lista_de_produtos?siteUId=re7193008&paf_gear_id=39800146&pagelD=re7477058&synergyaction=show&paf_dm=full&nodeId=1415-bd0e96fd2b8c11dfb976db479ef1a7de)
3. Solicitação de incorporação do medicamento ranibizumabe para o tratamento da DMRI, consulta pública 25/2012, disponível em [http://portal.saude.gov.br/portal/saude/Gestor/visualizar\\_texto.cfm?idtxt=39823&janela=1](http://portal.saude.gov.br/portal/saude/Gestor/visualizar_texto.cfm?idtxt=39823&janela=1)
4. Ministério da Saúde. Secretaria de Assistência à Saúde. Consulta Pública nº 10, de 12 de setembro de 2012. Disponível em [http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/cp\\_sas\\_10\\_dmri\\_2012.pdf](http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/cp_sas_10_dmri_2012.pdf)
5. Covert, .D.J., Han D.P. Retinal vein occlusion: Treatment . UpToDate. Acesso em: 13/01/2014. Disponível em: <http://www.uptodate.com>
6. Epstein D.L., Algvere P.V., von Wendt G., Seregard S., Kvanta A. Benefit from bevacizumab for macular edema in central retinal vein occlusion: twelve-month results of a prospective, randomized study. Ophthalmology. 2012 Dec;119(12):2587-91. doi: 10.1016/j.ophtha.2012.06.037. Epub 2012 Aug

00NATSGL