



NOTA TÉCNICA RÁPIDA (NTR) Nº 583

Solicitante: Juiz Dr. Raynes Viana de Vasconcelos da 2ª. Vara Cível da Comarca de Morada Nova

Número do processo: 0050042-83.2021.8.06.0128

Data: 04 de maio de 2021.

Medicamento	X
Material	
Procedimento	
Cobertura	

NOTA TÉCNICA RÁPIDA DE NÚMERO 583/2021

- 1) **Tema: o uso do Avastin em um caso de retinopatia diabética.**
- 2) **Considerações sobre o caso em questão.**

Trata-se de um caso de paciente com cegueira bilateral em decorrência catarata e de retinopatia diabética em estadio avançado. O magistrado do caso deseja saber, especificamente, acerca da eficácia da aplicação intravítrea do Avastin (cuja indicação seria, neste caso, seria **off label**) em olhos de pacientes portadores de retinopatia diabética.



3) Nota Técnica (NT) utilizada como referência e resposta técnica ao questionamento do magistrado.

Em virtude de se tratar de patologia, contexto clínico e indicação terapêutica semelhantes, a presente NTR tem como referência as considerações técnicas expressas na NT de número 94 de 27 de março de 2018, deste mesmo NATJUS, a qual está relacionada ao processo de número 0115560-18.2018.8.06.0001.

A retinopatia diabética (RD) é umas das principais complicações relacionadas ao diabetes *mellitus* (DM) e a principal causa de cegueira em pessoas com idade entre 20 e 74 anos. Aproximadamente 12% dos novos casos de cegueira legal, isto é, a diminuição da acuidade visual a um nível que impeça o exercício de atividades laborais, são causados pela RD. Após 20 anos de doença, mais de 90% dos diabéticos tipo 1 e 60% daqueles com o tipo 2 apresentarão algum grau de retinopatia.

Na RD, a principal causa de baixa visual é o edema macular, podendo estar presente desde as fases iniciais da retinopatia até em casos nos quais há doença proliferativa grave, acometendo 30% dos pacientes com mais de 20 anos de diabetes.

A forma proliferativa é aquela que, por sua vez, se relaciona mais frequentemente com a perda visual grave, devido a eventos oculares potencialmente causadores de cegueira irreversível, como a isquemia retiniana difusa, incluindo a macular, e o descolamento tracional de retina (**presente no caso em questão**). Estima-se que em olhos com RD proliferativa não tratada a taxa de evolução para cegueira seja de 50%, em 5 anos.



O edema macular difuso ocasionado pela retinopatia diabética (EMD) é causado pela liberação do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF). Esta liberação é induzida pela isquemia dos capilares retinianos danificados pela própria retinopatia diabética.

Atualmente a ciência médica disponibiliza três drogas anti-angiogênicas passíveis de serem utilizadas no tratamento da retinopatia diabética em sua forma proliferativa: o Avastin, o Lucentis e o Eylia.

Tanto o Avastin, o Lucentis e o Eylia são drogas anti-angiogênicas. O Avastin (nome comercial do bevacizumab) é um anticorpo monoclonal completo que neutraliza a ação do VEGF. O Lucentis (nome comercial do ranibizumab) é um fragmento do bevacizumab (Avastin) que também neutraliza a ação do VEGF. O Eylia (nome comercial do Aflibercepte) é uma proteína de fusão recombinante que consiste de porções de domínios extracelulares dos receptores 1 e 2 do VEGF (vascular endothelial growth factor – fator de crescimento endotelial vascular) humano.

Tanto o Avastin quanto o Lucentis são drogas que foram desenvolvidas pelo laboratório farmacêutico Genentech, contudo apenas o Lucentis é liberado pelo FDA (US Food and Drug Administration) para uso oftalmológico, sendo o Avastin liberado em bula no Brasil apenas para o tratamento de algumas neoplasias, tais como de cólon e de reto.

Apesar disso, o Avastin vem sendo utilizado por inúmeros oftalmologistas brasileiros respeitáveis e de diversos países do mundo de forma **off label**, uma vez que na prática os dados da literatura apontam para uma eficácia (em média) apenas um pouco inferior do Avastin - alguns trabalhos mais antigos, dizem até mesmo similar - frente a estas duas outras drogas para o tratamento do EMD, sendo o Avastin, entretanto, um fármaco bem mais barato.

Muitos oftalmologistas acreditam que a não liberação em bula do uso do



Avastin para fins oftalmológicos deva-se muito mais a interesses comerciais que a uma questão médica propriamente dita. Apesar disso, o governo brasileiro (ANVISA) ainda não liberou o uso oftalmológico *on label* (ou seja, em bula) do Avastin em território nacional.

Um importante estudo publicado em 2016, envolvendo 660 pacientes, não constatou diferença de eficácia significativa entre o uso do Avastin e do Lucentis no tratamento do EMD. Este estudo, entretanto, não foi conclusivo em relação aos desfechos de segurança do uso destas medicações.¹

Um outro importante estudo deste mesmo grupo (possivelmente o grupo de pesquisadores mais respeitado em todo o mundo sobre este tema), bem mais recente, comparou a eficácia das três drogas, constatando que o EMD foi mais frequente após 24 semanas de tratamento com o bevacizumab (65,6%), seguido do ranibizumab (41,5%) e depois do aflibercepte (31,6%) [aflibercepte vs bevacizumab ($p < 0,001$); ranibizumab vs bevacizumab ($p < 0,001$); e aflibercepte vs ranibizumab ($p = 0,05$)]. Em síntese: os melhores resultados terapêuticos obtidos para o tratamento do EMD foram respectivamente com uso do aflibercepte (Eylia), seguido do ranibizumabe (Lucentis) e depois do bevacizumab (Avastin). Além disso, entre os olhos com EMD persistente (com mais de 24 semanas de duração), os olhos tratados com o bevacizumabe (Avastin) foram mais propensos a ter EMD persistente crônico (com mais de dois anos de duração) do que os olhos submetidos à terapia com o aflibercepte (Eylia). Os resultados do estudo também sugeriram ganhos significativos de visão com o uso continuado dos agentes anti-angiogênicos ***independentemente do agente fator de crescimento endotelial anti-vascular dado*** ou da persistência de EMD ao longo de 2 anos.²

Um outro estudo, também deste mesmo grupo, constatou que quando a perda de acuidade visual inicial fosse leve, não parecia haver diferenças



aparentes, em média, entre os resultados obtidos com a terapia com aflibercepte (Eylia), ou ranibizumab (Lucentis) ou bevacizumab (Avastin) no tratamento do EMD. Já quando a perda da acuidade visual fosse moderada ou maior, seria mais provável que o aflibercepte (Eylia) fosse a droga mais eficaz.³

Por fim, ainda que os dados destes estudos apontem para uma superioridade da terapia com aflibercepte e do ranibizumabe frente ao bevacizumab (Avastin), a relação de custo-eficácia ainda parece favorecer o uso clínico do Avastin. Isto decorre do fato de que os preços tanto do aflibercepte quanto do ranibizumabe ainda são por demais elevados.

Em síntese, ainda que não aprovado pela ANVISA para uso oftalmológico no Brasil, a aplicação intravítrea do Avastin em olhos de pacientes portadores de retinopatia diabética proliferativa encontra respaldo favorável tanto na literatura médico-científica nacional quanto internacional bem como na prática clínico-oftalmológica diária.⁴

Há que se destacar que tal prática é realizada em serviços de Oftalmologia públicos tais como o Serviço de Oftalmologia do Hospital de Geral de Fortaleza e também pelo Serviço de Oftalmologia do Hospital Universitário Walter Cantídio, vinculado à Universidade Federal do Ceará. Estas instituições também disponibilizam cirurgias de retina e catarata para pacientes do sistema público de saúde. Há que se destacar ainda a notória falta de dados objetivos no corpo do processo (especificamente no relatório do médico assistente) que estabeleçam (que possam predizer) de forma mais acurada sobre o potencial de reversibilidade do quadro de cegueira bilateral da paciente com o tratamento proposto. Estes dados são fundamentais para a viabilidade da implementação da terapia sugerida.



4) Referências.

1. Shanmugam, M. P., Harshey, K. B., Ramanjulu, R. & Mishra, D. K. Re: Wells et al.: Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema: two-year results from a comparative effectiveness randomized clinical trial (Ophthalmology 2016;123:1351-1359). *Ophthalmology* **124**, e5 (2017).
2. Bressler, N. M. *et al.* Persistent Macular Thickening Following Intravitreal Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab for Central-Involved Diabetic Macular Edema With Vision Impairment. *JAMA Ophthalmol.* **136**, 257 (2018).
3. Cai, S. & Bressler, N. M. Aflibercept, bevacizumab or ranibizumab for diabetic macular oedema. *Curr. Opin. Ophthalmol.* **28**, 636–643 (2017).
4. Nota Técnica número 94 de 27 de março de 2018 - NATJUS-Ce.