

Data: 05/08/2014

NOTA TÉCNICA 160/2014

Medicamento	x
Material	
Procedimento	
Cobertura	

Solicitante: Dr. FERNANDO DE MORAES MOURÃO
Juiz de Direito

Processo número: 0042.14.003165-1

Réus: Município de Arcos e Estado de Minas Gerais

TEMA: AFLIBERCEPTE (Eylia®) na obstrução ativa e agudizada de ramo venoso nas máculas (trombose)

SUMÁRIO

Resumo executivo.....	2
ANÁLISE DA SOLICITAÇÃO	3
PERGUNTA CLÍNICA ESTRUTURADA.....	3
CONTEXTO(1) (2).....	3
DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA A SER AVALIADA.....	10
PREÇO DO MEDICAMENTO	Erro! Indicador não definido.
RESULTADOS DA REVISÃO DA LITERATURA(3).....	11
CONCLUSÃO.....	13
REFERÊNCIAS.....	13

Resumo executivo

Pergunta encaminhada

Sirvo-me da presente mensagem eletrônica, na qualidade de Juiz de Direito da 1ª Vara Cível, Criminal e Juizado da Infância e Juventude da comarca de Arcos, para expor e solicitar o que se segue:

Em atenção à Recomendação da Desembargadora Vanessa Verdolim Hudson Andrade, Presidente do Fórum Permanente da Saúde, recomendou-se aos juízes de direito que entrassem em contato com o NATS-UFMG, para obter informações técnicas prévia acerca dos medicamentos e procedimentos disponibilizados.

Nesta data, distribuiu-se perante a 1ª Vara Cível, Criminal e Juizado da Infância e Juventude da Comarca de Arcos - Ação de Obrigação de Fazer (0042.14.003165-1) contra o Município de Arcos e o Estado de Minas Gerais, na qual a requerente M.A.G.B., com 67 anos de idade, pleiteia a condenação dos entes públicos a fornecer-lhe o seguinte medicamento: “ANTI-VEGF EYLEA (AFLIBERCEPT) em seis doses iniciais.”

Na citada ação, o requerente afirma que pleiteou o fornecimento do medicamento junto à Secretaria de Saúde do Município de Arcos e do Estado de Minas Gerais, mas não obteve resposta favorável, inclusive com informação de que o medicamento não consta na relação de medicamentos fornecidos pela Secretaria Estadual de Saúde.

Como há pedido de tutela antecipada para ser apreciado, solicito que informe a este juízo quais medicamentos possuem propriedades terapêuticas semelhantes ao acima mencionado e se os mesmos respondem positivamente ao problema de saúde da requerente classificado como obstrução ativa e agudizada de ramo venoso nas máculas (trombose) CID 10 H-34-8, bem como prestar as informações que entender relevantes para o presente caso.

Na oportunidade, apresento os protestos de estima e consideração.

Atenciosamente,

FERNANDO DE MORAES MOURÃO

Respostas

Pergunta:

Como há pedido de tutela antecipada para ser apreciado, solicito que informe a este juízo quais medicamentos possuem propriedades terapêuticas semelhantes ao acima mencionado e se os mesmos respondem positivamente ao problema de saúde da requerente classificado como obstrução ativa e agudizada de ramo venoso nas máculas (trombose) CID 10 H-34-8,

Resposta:

aceito a.

O aflibercepte não tem indicação de bula para tratamento da oclusão da veia central da retina (CRVO), sendo, portanto, para ANVISA considerado experimental.

A literatura científica, até o presente momento, não corrobora a utilização do aflibercepte no tratamento da CRVO na prática clínica de rotina.

ANÁLISE DA SOLICITAÇÃO

PERGUNTA CLÍNICA ESTRUTURADA.

População: paciente portador de oclusão da veia central da retina

Intervenção: aflibercepte (Eylia®)

Comparação: sem tratamento, injeção de corticoides, fotocoagulação a laser.

Desfecho: melhora da acuidade visual.

CONTEXTO(1) (2)

Oclusão da veia central da retina (CRVO) é uma causa importante de perda de visão entre idosos em todo o mundo. CRVO é a segunda causa mais comum de perda de visão de doença vascular da retina, após a retinopatia diabética.

A classificação anatômica da CRVO depende dos aspectos da fundoscopia do olho e inclui três grupos principais, dependendo da localização da oclusão

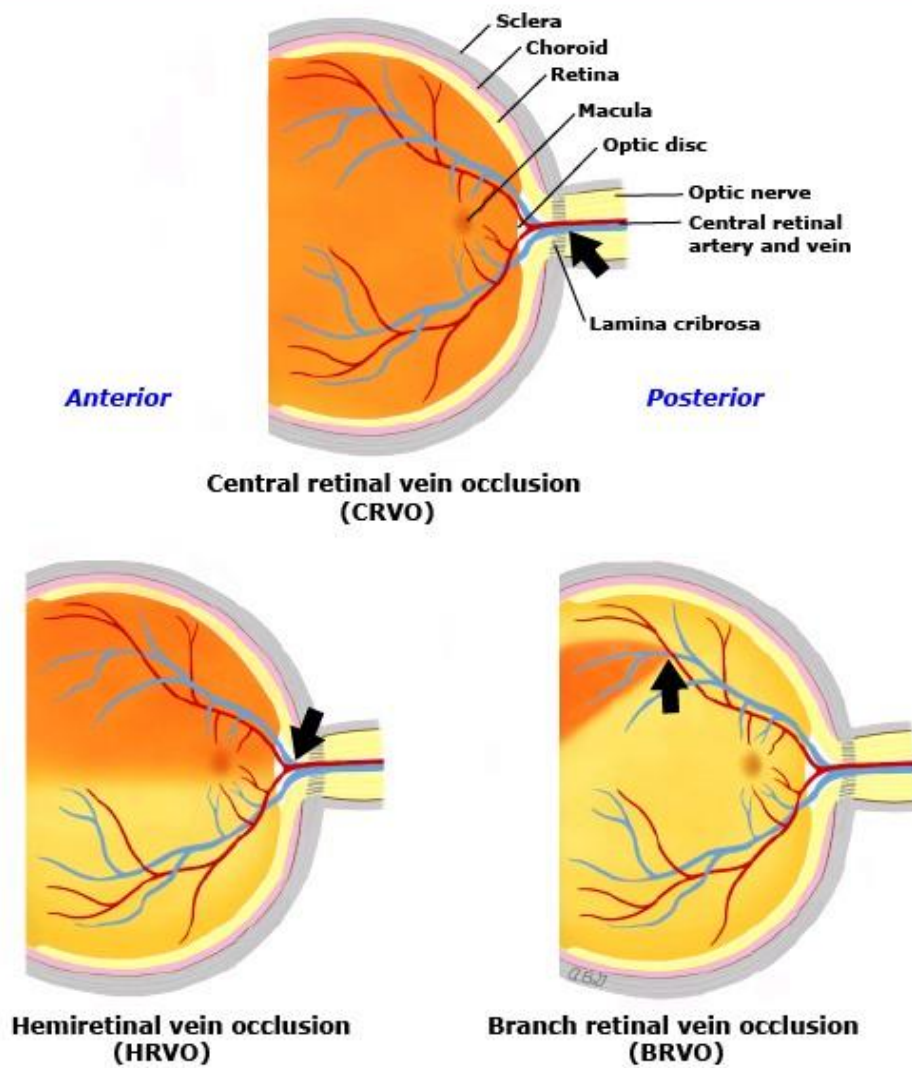
venosa: oclusão do ramo veia da retina (ORVCR), oclusão da veia central da retina (CRVO) e oclusão da veia da hemirretina (HRVO) .

- **ORVCR** ocorre quando um vaso no sistema venoso distal da retina for obstruído, levando a hemorragia ao longo da distribuição de um pequeno vaso da retina.
- **CRVO** ocorre devido a trombose no interior da veia central da retina, ao nível da lâmina cribrosa do nervo óptico, o que leva ao envolvimento de toda a retina. A lâmina cribrosa é o tecido conjuntivo "peneira" que consiste de orifícios através dos quais as fibras nervosas passam a partir da retina para o nervo óptico.
- **HRVO** ocorre quando o bloqueio é de uma veia que drena a hemirretina superior ou inferior, o que leva ao envolvimento de uma metade da retina.

Ver Figuras 1 – 2 – 3 e 4 abaixo:

Figura 1 – tipos de oclusão de veias da retina

Types of retinal vein occlusion



Black arrows show the sites of retinal vein occlusion.

Figura 2 - Oclusão de ramo da veia da retina

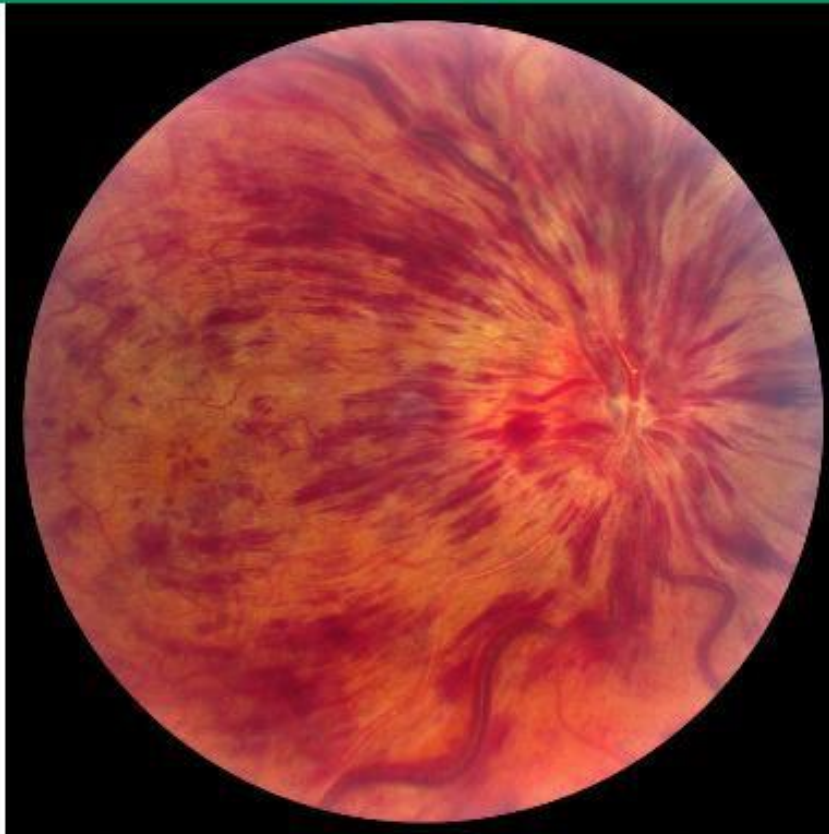
Occlusion of the superotemporal branch retinal vein



UpToDate®

Figura 3 - Oclusão da veia central da retina (CRVO)

Central retinal vein occlusion



Intraretinal hemorrhages in all four quadrants on fundoscopic examination.

UpToDate®

Figura 4 - Oclusão da veia hemirretiniana

Hemiretinal vein occlusion



Intraretinal hemorrhages in half of the retina on funduscopy examination.

UpToDate®

Em uma coorte de população de adultos nos Estados Unidos (EUA), a prevalência de ORVCR foi de 0,6 por cento, enquanto a prevalência de CRVO foi de 0,1 por cento, sem diferença significativa entre homens e mulheres.

Fatores de risco - para **ORVCR e CRVO**:

- Idade
- Hipertensão
- Diabetes
- Tabaco
- Obesidade
- Estado de hipercoagulabilidade, especialmente fator V de Leiden e ativado e resistência a proteína C
- Glaucoma, o que impede saída de veia central da retina e leva à estase
- Anormalidades arteriolares retinianas

Pacientes com oclusão da veia central da retina (CRVO) geralmente se queixam de visão embaçada de início agudo, indolor, em um olho. CRVO raramente é assintomática.

Existem dois tipos de CRVO: isquêmico e não-isquêmico. A diferença clínica e as manifestações patológicas influenciam o prognóstico visual.

NÃO-ISQUÊMICO – As veias retinianas são dilatadas e tortuosas. Usualmente tem hemorragias nos quatro quadrantes, mas em contraste com a CRVO isquêmica, o número de hemorragias intraretinianas é mínimo. Não há ou há poucas manchas algodinosas associadas com este tipo de CRVO.

ISQUÊMICO – Entre 22-31% dos olhos com obstrução veia central tem tipo isquêmico e 67% desenvolvem a neovascularização ocular. Doentes usualmente têm grave perda visão (usualmente inferior a 1/10). Em adição, um defeito pupilar aferente está presente na CRVO isquêmica.

A complicação mais dramática é o desenvolvimento de glaucoma neovascular. O pico incidência ocorre três meses após a oclusão veia central retina.

- 30% oclusão veia central são isquêmicas.

SINTOMAS: Súbita perda visão e dolorosa, usualmente unilateral, variando de episódios transitórios de turvação visão até perda grave da acuidade visual (AV), que usualmente é menor do que 20/200, com uma pupila Marcus Gunn

marcada (defeito pupilar aferente relativo).

Neovascularização da íris (NVI), ângulo da câmara anterior (NVA) e retina são complicações comuns de ambos CRVO e ORVCR, embora NVI / NVA ocorrem mais comumente em CRVO. O estudo *The Central Retinal Vein Occlusion Study* (estudo CRUISE), observou NVI / NVA em 16 por cento dos doentes. Os preditores mais fortes de NVI / NVA foram: acuidade visual no momento do diagnóstico e a área de não perfusão constatada pela angiografia com fluoresceína. Para os olhos, inicialmente classificadas como não-perfundidos ou indeterminado, 35 por cento desenvolveram NVI / NVA, em comparação com 10 por cento das pessoas inicialmente classificados com perfusão.

DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA A SER AVALIADA

Eylia® (aflibercepte solução para injeção), também conhecido como Fator de Crescimento Endotelial Vascular (VEGF) *Trap-Eye*, é uma proteína de fusão recombinante composta por porções de domínios extracelulares dos receptores de VEGF humano 1 e 2 fundidas à parte de Fc da imunoglobulina humana (Ig) G1. Diferente do bevacizumabe, que forma complexos imunes multiméricos que rapidamente são eliminados da circulação e que podem se depositar nos tecidos, Eylia® forma um complexo muito estável e inerte em 1:1 com a molécula de VEGF, que fica mantida entre as duas extremidades da proteína de Eylia®. A formação de complexos imunes multiméricos pode causar efeitos não almejados como agregação plaquetária, e o depósito destes imuno-complexos em órgãos causando lesão tecidual. Devido sua estrutura exclusiva, Eylia® se liga ao VEGF com maior afinidade que o ranibizumabe e o bevacizumabe. Esta maior afinidade de ligação sugere que Eylia® pode apresentar maior duração de ação nos olhos, permitindo administração menos freqüente e reduzindo o ônus de injeções e de monitoramento mensais. Nos regimes atuais, os pacientes são tratados mensalmente por até três meses e posteriormente tratados novamente conforme necessário, com base na presença de fluido retiniano, aumenta de edema, perda progressiva da visão, a critério médico ou outros critérios. Eylia® administrado a cada 2 meses, após 3

injeções mensais, demonstrou ser clinicamente equivalente a ranibizumabe mensal, em ganhos e manutenção da visão.

DESCRIÇÃO DE BULA DO MEDICAMENTO

Eylia®(aflibercepte) apresenta-se em forma de solução injetável, em frascos-ampola.

Cada frasco-ampola contém um volume de enchimento de 0,278 mL de solução para injeção intravítrea, que fornece aproximadamente 0,100 mL de volume extraível, acompanhado de uma agulha com filtro 18G.

Cada mL de solução para injeção intravítrea contém 40 mg de aflibercepte

COMPOSIÇÃO: (2)

Cada frasco-ampola fornece quantidade suficiente para uma dose única de 0,050 mL contendo 2 mg de aflibercepte.

Excipientes: polissorbato 20, fosfato de sódio monobásico monoidratado, fosfato de sódio dibásico heptaidratado, cloreto de sódio, sacarose e água para injetáveis.

PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

Eylia® (aflibercepte) é indicado para o tratamento de degeneração macular relacionada à idade, neovascular (DMRI) (úmida).

RESULTADOS DA REVISÃO DA LITERATURA(3)

Revisão sistemática da Cochrane(3) sobre oclusão da veia central da retina (CRVO), que incluiu o estudo CRUISE descrito acima, relata que várias complicações podem se desenvolver ao longo de horas, dias, semanas ou meses, após oclusão da veia central da retina. Entre as complicações está o edema macular (ED), na qual ocorre coleção de fluido dentro da retina com redução na visão. Até recentemente, não houve nenhum tratamento baseado em evidências para essa condição. O tratamento a laser é considerado ineficaz. Alguns ensaios clínicos randomizados recentes sugeriram ganho na acuidade visual em curto prazo, com corticosteróides intra-vitreo para pacientes com CRVO-ME não-isquêmica. O fator de crescimento anti-vascular endotelial

(VEGF), pode representar uma opção de tratamento para CRVO-ME. O fato é que ainda não há tratamento definitivo estabelecido.

Implicações para a prática clínica:

As evidências dos os ensaios clínicos disponíveis sugerem que o tratamento repetido da CRVO-ME não-isquêmica com os agentes anti-VEGF ranibizumabe e pegaptanibe de sódio podem melhoram desfechos na acuidade visual em seis meses. Entretanto, sua efetividade e segurança com acompanhamentos mais prolongados ainda tem que ser comprovados. Também ainda não existem ensaios clínicos controlados que comprovem sua efetividade no sub-tipo isquêmico da CRVO-EM. O momento ideal para início do tratamento com diferentes agentes anti-VEGFs e subsequentes retratamento, ainda não foi determinado. Além do mais, o impacto do tratamento primário ou combinado com corticoide intra-vítreo, ou outros tratamentos, também precisa ser melhor explorado, e diferentes subgrupos de pacientes devem ter desfechos diferentes. Por exemplo, pacientes com graus diferentes de isquemias no início da CRVO-EM e com diferentes tempos de duração representam importantes sub-grupos. Entretanto, a identificação destes sub-grupos é limitada pela falta de dados populacionais baseados nestes fatores de risco, dados de prevalência e a pobreza de dados sobre a história natural e prognóstico da visão de portadores de CRVO-EM não tratados. Os desfechos de inúmeros ensaios clínicos ainda em andamento, irão responder algumas destas questões. Ainda é muito cedo para recomendar o uso de agentes anti-VEGFs para tratamento da CRVO-EM na prática clínica.

A revisão da revista eletrônica *uptodate*(4) sobre o tratamento da oclusão da veia central da retina recomenda:

Em pacientes com oclusão do ramo da veia da retina (OVR) ou oclusão da veia central da retina (CRVO) sem edema macular ou neovascularização, sugerimos observação ao invés de iniciar o tratamento (Grau 2C).

- Em pacientes com edema macular de ORVCR ou CRVO que causou a perda visual, recomendamos o tratamento anti-VEGF intravítreo como terapia de primeira linha (Grau 1A). Terapias de segunda linha são dexametasona 0,7 mg implante ou intravítrea do acetato de triancinolona. Em pacientes com ORVCR e perda visual que são avessos aos tratamentos de injeção intravítrea, se a

duração dos sintomas é de pelo menos três meses, sugerimos a laser grade tratamento macular fotocoagulação ao invés de observação (Grau 2B).

- Em pacientes com neovascularização de ORVCR, sugerimos fotocoagulação periférica de dispersão em vez de observação (Grau 2C). Em pacientes com neovascularização de CRVO, sugerimos panfotocoagulação (PRP), em vez de observação (Grau 2C).

- Pacientes com nova CRVO isquêmico início, com grave perda visual, hemorragia retiniana, ou retinal não perfusão capilar deve ser observado com re-exames mensais para seis a oito meses após o diagnóstico, a fim de detectar o desenvolvimento de neovascularização do segmento anterior. O tratamento com fotocoagulação a imediata dispersão panretinal é indicada se a neovascularização é detectado. (Veja 'neovascularização do segmento anterior', acima.)

CONCLUSÃO

O aflibercepte não tem indicação de bula para tratamento da oclusão da veia central da retina (CRVO), sendo, portanto, para ANVISA considerado experimental.

A literatura científica, até o presente momento, não corrobora a utilização do aflibercepte no tratamento da CRVO-EM na prática clínica de rotina.

REFERÊNCIAS

1. Covert DJ, Dennis P Han. Retinal vein occlusion: Treatment. uptodate [Internet]. 2014; Available from: www.uptodate.com
2. Covert DJ, Dennis P Han. Retinal vein occlusion: Epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis. uptodate [Internet]. 2014; Available from: www.uptodate.com
3. Braithwaite Tasanee, Nanji Afshan A, Greenberg Paul B. Anti-vascular endothelial growth factor for macular edema secondary to central retinal vein occlusion. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 2, Art. No. CD007325. DOI:

10.1002/14651858.CD007325.pub10. Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 2, 2014 (Status in this issue: NEW)

4. Covert DJ, HP Douglas. Retinal vein occlusion: Treatment. All topics are updated as new evidence becomes available and our [peer review process](#) is complete. Literature review current through: Jul 2014. | This topic last updated: Jul 10, 2014. Disponível em www.uptodate.com