



GOVERNO DO ESTADO
RIO DE JANEIRO

Subsecretaria Jurídica
Núcleo de Assessoria Técnica em Ações de Saúde

PARECER TÉCNICO/SES/SJ/NATJUS-FEDERAL Nº 1306/2019

Rio de Janeiro, 27 de dezembro de 2019.

Processo nº 5014846-47.2019.4.02.5118,
ajuizado por representado por

O presente parecer visa atender à solicitação de informações técnicas da 2ª Vara Federal de Duque de Caxias, da Seção Judiciária do Rio de Janeiro, quanto ao medicamento **Bevacizumabe 25mg/mL (Avastin®)**.

I – RELATÓRIO

1. De acordo com formulário médico da Defensoria Pública da União Núcleo Regional da Baixada Fluminense e documentos médicos do Hospital do Olho Júlio Cândido de Brito (Evento 1_OUT2, págs. 7 a 12), em 09 e 01 de novembro de 2019, respectivamente, assinados pelo médico o Autor com diagnóstico oftalmológico de **membrana neovascular em ambos os olhos (AO)**. Ao exame apresenta acuidade visual em olho direito 20/100 e olho esquerdo 20/40. Sendo indicado uso de antiangiogênico anti-VEGF **Bevacizumabe (Avastin®)** - 03 injeções **em cada olho**, com intervalo mensal entre as aplicações. Pela indicação de **edema macular**. O medicamento deve ser realizado em caráter de urgência, sob risco de perda permanente da visão. A não realização do tratamento ocasiona ao paciente risco de cegueira. Foi descrita a Classificação Internacional de Doenças (CID-10): **H35.0 – Retinopatias de fundo e alterações vasculares da retina**.

II - ANÁLISE

DA LEGISLAÇÃO

1. A Política Nacional de Medicamentos e a Política Nacional de Assistência Farmacêutica estão dispostas, respectivamente, na Portaria de Consolidação nº 2/GM/MS, de 28 de setembro de 2017, alterada por diversas portarias, sendo a mais recente a Portaria nº 702/GM/MS, de 21 de março de 2018, e na Resolução nº 338/CNS/MS, de 06 de maio de 2004.

2. A Portaria de Consolidação nº 6/GM/MS, de 28 de setembro de 2017, cuja alteração mais recente consta na Portaria nº 3.550/GM/MS, de 01º de novembro de 2018, dispõe, também, sobre as normas para o financiamento da assistência farmacêutica, promovendo a sua organização em três componentes: Básico, Estratégico e Especializado.

3. A Portaria de Consolidação nº 2/GM/MS, de 28 de setembro de 2017, alterada pela Portaria nº 702/GM/MS, de 21 de março de 2018, considera, inclusive, as normas de execução dos Componentes Básico e Especializado da Assistência Farmacêutica no âmbito do SUS.

4. A Deliberação CIB-RJ nº 1.589, de 09 de fevereiro de 2012, relaciona os medicamentos disponíveis no âmbito do Estado do Rio de Janeiro e/ou Municípios definindo a Relação Estadual dos Medicamentos Essenciais (REME-RJ).



GOVERNO DO ESTADO
RIO DE JANEIRO

Subsecretaria Jurídica
Núcleo de Assessoria Técnica em Ações de Saúde

5. A Deliberação CIB-RJ nº 5.743, de 14 de março de 2019 dispõe sobre as normas de financiamento e de execução do Componente Básico da Assistência Farmacêutica (CBAF) no âmbito do SUS no Estado do Rio de Janeiro e, em seu artigo 4º, estabelece o Elenco Mínimo Obrigatório de Medicamentos Essenciais do Componente Básico da Assistência Farmacêutica no Estado do Rio de Janeiro.
6. No tocante ao Município de Duque de Caxias, em consonância com as legislações supramencionadas, esse definiu o seu elenco de medicamentos, a saber, Relação Municipal de Medicamentos Essenciais, REMUME - Duque de Caxias, publicada no Portal da Prefeitura de Duque de Caxias, <<http://www.duquedecaxias.rj.gov.br/portal>>.
7. A Portaria de Consolidação nº 2/GM/MS, de 28 de setembro de 2017, alterada por diversas portarias, sendo a mais recente a Portaria nº 702/GM/MS, de 21 de março de 2018, define a Política Nacional de Atenção em Oftalmologia a ser implantada em todas as unidades federadas, respeitadas as competências das três esferas de gestão.
8. A Portaria SAS/MS nº 288, de 19 de maio de 2008 dispõe, dentre outros, sobre a organização das Redes Estaduais de Atenção Oftalmologia, que devem ser compostas por Unidades de Atenção Especializada em Oftalmologia e Centros de Referência em Oftalmologia.
9. A Deliberação CIB-RJ nº 5.891, de 19 de julho de 2019 pactua as unidades da Rede de Atenção em Oftalmologia do Estado do Rio de Janeiro, com os seus respectivos níveis de complexidade, e as referências da Rede de Atenção em Oftalmologia do Estado do Rio de Janeiro.

DO QUADRO CLÍNICO

1. A **Membrana Neovascular Subretiniana (MNVSR)**, são membranas formadas por novos vasos, que surgem em região abaixo da retina e podem penetrar na retina gerando sangramentos e liberação de substâncias que elevam a superfície da retina¹. Membrana Neovascular Sub-retiniana (MNSR) ou neovascularização de coroide caracterizada por um crescimento de vasos sanguíneos no espaço sub-retiniano. A MNSR estende-se anteriormente através de um defeito na membrana de Bruch para o espaço abaixo do epitélio pigmentar da retina (EPR), e/ou da retina neurosensorial, ou entre o epitélio pigmentar da retina, levando ao acúmulo de líquido (edema), sangue e até lipídios no espaço sub-retiniano². A MNSR pode se desenvolver no curso de diversas patologias oculares, dentre elas a degeneração macular relacionada à idade, miopia patológica, estrias angioides, hemoglobinopatias e outras doenças inflamatórias³.
2. O **edema macular** é o acúmulo de líquido na mácula, o que distorce a visão. O principal sintoma do edema macular é a visão borrada ou ondulada perto ou no centro do campo de visão além de distorções na percepção das cores, que parecem desbotadas. O tratamento padrão para o edema macular foi a fotocoagulação focal a laser, que usa o calor de um laser para selar os

¹MINISTÉRIO DA SAÚDE. Doença: Membrana Neovascular Subretiniana (MNVSR). Medicamento: Ranibizumabe (Lucentis®). NOTA TÉCNICA Nº 2690/2018-CGJUD/SE/GAB/SE/MS. Disponível em: <https://sei.saude.gov.br/sei/documento_consulta_externa.php?id_acesso_externo=26156&id_documento=4973120&infra_hash=e978eaacbe4797a26b37dad8ef7a6fe>. Acesso em: 23 dez. 2019.

²AMARO, M. H., et al. Tratamento da degeneração macular relacionada à idade com neovascularização de coroide extrafoveal. análise de uma série de casos e revisão de literatura. Revista Brasileira de Oftalmologia, v.70, n.4, Rio de Janeiro, 2011. Disponível em: <www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-72802011000400012>. Acesso em: 23 dez. 2019.

³JIAN, L., PANPAN, Y., WEN, X. Current Choroidal Neovascularization Treatment. Ophthalmologica, v 230, p.55-61, 2013. Disponível em: <<http://www.karger.com/Article/FullText/351660>>. Acesso em: 23 dez. 2019.



GOVERNO DO ESTADO
RIO DE JANEIRO

Subsecretaria Jurídica
Núcleo de Assessoria Técnica em Ações de Saúde

vasos sanguíneos na retina, mas, recentemente, injeções intravitreas de medicamentos que bloqueiam a atividade do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) tem sido utilizada⁴.

3. Os estágios progressivos da retinopatia diabética podem ser reconhecidos clinicamente. O estágio inicial conhecido como **retinopatia de fundo**, é caracterizado por: edema retiniano, microaneurismas capilares, hemorragias e exsudatos⁵.

DO PLEITO

1. O **Bevacizumabe (Avastin®)** é um anticorpo monoclonal humanizado recombinante que se liga e neutraliza seletivamente a atividade biológica do fator de crescimento do endotélio vascular humano (VEGF). Está indicado em bula para o tratamento das seguintes patologias: Câncer colorretal metastático (CCRm); Câncer de pulmão de não pequenas células localmente avançado, metastático ou recorrente; Câncer de mama metastático ou localmente recorrente (CMM); Câncer de células renais metastático e/ou avançado (mRCC); Câncer epitelial de ovário, tuba uterina e peritoneal primário; Câncer de colo do útero⁶.

III - CONCLUSÃO

1. Informa-se que o medicamento **Bevacizumabe 25mg/mL (Avastin®)** possui indicação clínica, que não consta em bula⁶ aprovada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), para o tratamento do quadro clínico que acomete o Autor – **edema macular**, conforme descrito em documento médico (Evento 1_OUT2, pág. 11). Nesses casos, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) caracteriza o uso como “*off label*”.

2. O uso off-label é, por definição, não autorizado por uma agência reguladora (no Brasil a ANVISA), ou seja, não tem aprovação em bula para o tratamento de determinada patologia. Porém isso não implica que seja incorreto. Em geral, esse tipo de prescrição é motivado por uma analogia da patologia do indivíduo com outra semelhante, ou por base fisiopatológica, que o médico acredite que possa vir a beneficiar o paciente. A classificação de uma indicação como *off label* pode variar temporalmente e de lugar para lugar⁷.

3. O fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) tem sido implicado como estímulo angiogênico primário responsável por doenças retinianas nas quais a quebra da barreira

⁴BRASIL. Ministério da Saúde. Relatório de Recomendação Aflibercepte para Edema Macular Diabético. Nº 478, novembro/2019. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2019/Relatorio_Aflibercepte_EdemaMacularDiabetico.pdf>. Acesso em: 23 dez. 2019.

⁵CORRÊA, Z. M. S.; JUNIOR, R. E. Aspectos patológicos da retinopatia diabética. Arquivo Brasileiro de Oftalmologia. 2005;68(3):410-4. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/abo/v68n3/24752.pdf>>. Acesso em: 23 dez. 2019.

⁶Bula do medicamento Bevacizumabe (Avastin®) por Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/firm/VisualizarBula.asp?pNuTransacao=4549902019&pIdAnexo=11190552>. Acesso em: 23 dez. 2019.

⁷ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Uso *off label* de medicamentos. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/resultado-de-busca?p_p_id=101&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&p_p_col_id=column-1&p_p_col_count=1&_101_struts.action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&_101_assetEntryId=352702&_101_type=content&_101_groupId=33836&_101_urlTitle=como-a-anvisa-ve-o-uso-off-label-de-medicamentos&redirect=http%3A%2F%2Fportal.anvisa.gov.br%2Fresultado-de-busca%3Fp_p_id%3D3%26p_p_lifecycle%3D0%26p_p_state%3Dnormal%26p_p_mode%3Dview%26p_p_col_id%3Dcolumn-1%26p_p_col_count%3D1%26_3_groupId%3D0%26_3_keywords%3Dlabel%26_3_cur%3D1%26_3_struts.action%3D%252Fsearch%252Fsearch%26_3_format%3D%26_3_formDate%3D1441824476958&inheritRedirect=true>. Acesso em: 23 dez. 2019.



GOVERNO DO ESTADO
RIO DE JANEIRO

Subsecretaria Jurídica
Núcleo de Assessoria Técnica em Ações de Saúde

hemoretiniana e neovascularização tem um papel patogênico importante. **Bevacizumabe** (Avastin[®]), um anticorpo monoclonal humano total contra todos os tipos de VEGF que age na inibição da formação de vasos sanguíneos anormais, diminuindo a permeabilidade vascular, surgiu como estratégia terapêutica para doenças retinianas, tais como: doença macular relacionada à idade, oclusão venosa retiniana, **edema macular** diabético, edema macular cistóide do pseudofácico e neuropatia óptica por radiação⁸.

4. No que tange à disponibilização pelo SUS do medicamento pleiteado insta mencionar que: **Bevacizumabe 25mg/mL** (Avastin[®]) foi **incorporado pelo SUS** para o tratamento da Degeneração Macular Relacionada com a Idade (forma neovascular) – *doença que difere do quadro clínico do Autor* (Retinopatias de fundo e alterações vasculares da retina (CID-10: H35.0) e edema macular), conforme previsto em **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas**⁹.

5. Destaca-se ainda que as alternativas anti-VEGF elegíveis, com indicação de uso expressa em bula, seriam aflibercepte e ranibizumabe. O bevacizumabe não foi desenvolvido para uso oftalmológico (seu uso é off label), e existem questionamentos relativos ao seu fracionamento/manipulação e segurança para o paciente, com seus possíveis efeitos adversos, como endoftalmite infecciosa. Ainda assim ele foi objeto de análise pela Conitec, dado seu uso consagrado na prática clínica, para a indicação analisada nesse parecer. O parecer da ANVISA sobre o uso off label do bevacizumabe para EMD concluiu que, "(...) Portanto, diante de todo o exposto, mesmo que existam evidências científicas da eficácia do uso de Avastin (bevacizumabe) em EMD, ainda existem questões relacionadas à segurança do produto, tanto referentes à distribuição sistêmica e quantidade de partículas para administração intravítrea, quanto devido à necessidade de fracionamento do produto, que precisam ser melhor respondidas. Consideramos que a Anvisa, assim como o Ministério da Saúde, deve levar em consideração todos os riscos associados ao uso do medicamento com uma formulação inadequada para fracionamento e também os custos com o tratamento de efeitos adversos, devido à distribuição sistêmica do produto Avastin (bevacizumabe), além das responsabilidades a serem assumidas pelo Ministério da Saúde, determinando se a relação custo-benefício será, ainda, positiva para o governo e para os pacientes. Por fim, informamos que os seguintes produtos biológicos se encontram regularmente registrados na Anvisa e possuem aprovada a indicação terapêutica para tratamento de EMD: i) Lucentis (ranibizumabe): "tratamento de deficiência visual devido ao edema macular diabético (EMD)"; e ii) Eylia (aflibercepte): "deficiência visual devido ao edema macular diabético (EMD)". " Diante do posicionamento da ANVISA, até o momento não se encontra disponível no SUS a terapia antiangiogênica para EMD⁴.

6. Em caráter informativo, é importante mencionar que a bula do **Bevacizumabe** não aprova seu uso intravítreo devido à possibilidade de ocorrer endoftalmite infecciosa e outras condições inflamatórias oculares, algumas levando à cegueira⁶.

7. Acrescenta-se que, até o momento, o Ministério da Saúde ainda não publicou o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas¹⁰ que verse sobre a **Retinopatias de fundo e alterações vasculares da retina (CID-10: H35.0) e edema macular** – *quadro clínico que acomete o Autor* e, portanto, não há lista oficial de medicamentos que possam ser implementados nestas circunstâncias

⁸LAVEZZO, M. M.; HOKAZONO, K.; TAKAHASHI, W. Y.. Tratamento da retinopatia por radiação com injeção intravítrea de bevacizumab (Avastin[®]): relato de caso. Arq. Bras. Oftalmol., São Paulo, v. 73, n. 4, Aug. 2010. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/abo/v73n4/v73n4a16.pdf>>. Acesso em: 23 dez. 2019.

⁹BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria Conjunta nº 18, de 02 de julho de 2018. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Degeneração Macular Relacionada com a Idade (DMRI) forma neovascular. Disponível em: <<http://conitec.gov.br/images/Protocolos/PCDT-DMRI.pdf>>. Acesso em: 23 dez. 2019.

¹⁰Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC. Disponível em: <<http://conitec.gov.br/index.php/protocolos-e-diretrizes#O>>. Acesso em: 23 dez. 2019.



GOVERNO DO ESTADO
RIO DE JANEIRO

Subsecretaria Jurídica
Núcleo de Assessoria Técnica em Ações de Saúde


8. Elucida-se ainda que, até a presente data, nas listas oficiais de medicamentos para dispensação pelo SUS, no âmbito do Município de Duque de Caxias e Estado do Rio de Janeiro, não constam alternativas terapêuticas que possam representar substitutos farmacológicos ao medicamento pleiteado **Bevacizumbe 25mg/mL** (Avastin).

É o parecer.

À 2ª Vara Federal de Duque de Caxias da Seção Judiciária do Rio de Janeiro, para conhecer e tomar as providências que entender cabíveis.


LUCIANA MANHENTE DE CARVALHO
SORIANO
Médica
CREMERJ 52.85062-4


CHEILA TOBIAS DA HORA BASTOS
Farmacêutica
CRF-RJ 14680


MARCELA MACHADO DURAÓ
Assistente de Coordenação
CRF-RJ 11517
ID. 4.216.255-6

FLÁVIO AFONSO BADARÓ
Assessor-chefe
CRF-RJ 10.277
ID. 436.475-02