



## NOTA TÉCNICA Nº 439

**Solicitante:** Dr. Denys Karol Martins Santana

Vara Única da Comarca de Ipu

**Número do processo:** 0000210-54.2019.8.06.0095

**Data:** 04/08/2020

Medicamento	X
Material	
Procedimento	
Cobertura	

## SUMÁRIO

TÓPICO	Pág
1. Tema	2
2. Considerações teóricas	2-3
3. Eficácia do medicamento e evidências científicas	3-5
4. Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS	5-6
5. Sobre a liberação na ANVISA e custo da medicação	6
6. Sobre a presença de diretriz clínica do Ministério da Saúde ou de órgão público SUS e a incorporação pela CONITEC	7
7. Sobre o fornecimento da medicação pelo SUS	7
8. Conclusões	7
9. Referências	8



### 1) Tema:

Trata-se de nota técnica sobre esclarecimento acerca da solicitação do fornecimento de Ranibizumabe (Lucentis ®) 03 doses mensais em olho direito, uso contínuo em paciente com diagnóstico em RETINOPATIA DIABÉTICA COM EDEMA MACULAR (CID H36.0).

### 2) Considerações teóricas

O edema macular diabético é uma grave consequência do diabetes não controlado. Ao longo do tempo, níveis glicêmicos altos (glicose no sangue) podem levar a complicações vasculares em vários tecidos e órgãos, como no coração, sistema nervoso, rins, membros inferiores (pernas e pés) e inclusive nos olhos. O diabetes mellitus é uma doença muito comum em indivíduos de todas as idades, e o número de casos vem aumentando nos últimos anos. Estima-se que 422 milhões de pessoas vivam com o diabetes, o que corresponde a quase 9% da população mundial. Existem duas formas de o diabetes acometer a retina, sendo uma delas o edema macular diabético e a outra a retinopatia diabética. O diabetes é hoje a principal causa de cegueira em pessoas na idade produtiva. Ele afeta os vasos sanguíneos do olho, em particular os vasos da retina, que é a área do olho responsável por formar as imagens enviadas ao cérebro. O edema macular diabético (EMD), também conhecido como maculopatia diabética, é caracterizado pelo acúmulo de líquido na mácula, que é a área da retina responsável pela visão central nítida, usada para ler, reconhecer rostos, cores e dirigir. O edema macular diabético é na verdade uma consequência da retinopatia diabética. O EMD pode ocorrer em qualquer estágio da retinopatia diabética, embora o risco aumente de acordo com a gravidade da retinopatia diabética. Cerca de metade das pessoas com retinopatia diabética desenvolve também EMD. A principal causa do desenvolvimento do edema macular diabético são alterações estruturais nos vasos da retina causadas pela hiperglicemia (altos níveis de açúcar no sangue). Quando o diabetes não está controlado, a hiperglicemia desencadeia várias alterações no nosso corpo, como aumento do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), danos na estrutura do DNA e de outros componentes celulares (danos oxidativos) e da inflamação crônica. Essas alterações lesam os vasos sanguíneos e aumentam a permeabilidade vascular da retina. À medida que se tornam mais permeáveis, líquidos, proteínas e outras moléculas vazam de dentro dos vasos sanguíneos e se acumulam



próximos da retina e da mácula formando o edema macular diabético. No início o edema geralmente não apresenta sinais ou sintomas, mas com o passar do tempo, a visão se torna borrada e distorcida e, se não diagnosticado e tratado corretamente o EMD pode evoluir para cegueira irreversível. Portanto, manter o controle da glicemia e as consultas frequentes ao endocrinologista e ao oftalmologista são as melhores formas de evitar a perda da visão. Por isso, pessoas com diabetes precisam ter cuidado redobrado com a saúde ocular, e procurar um especialista periodicamente ou caso apresentem qualquer alteração da visão.<sup>3,5</sup>

Durante muitos anos, a cirurgia a laser era o único tratamento para o edema macular diabético. No entanto, mais recentemente, tratamentos com medicamentos como os anti-VEGF e implantes de corticosteroides têm demonstrado barrar a progressão do edema macular diabético e, em alguns casos, até recuperar parte da visão perdida em muitos pacientes com EMD.

### 3) Eficácia do medicamento e evidências científicas

O ranibizumabe é um fragmento (Fab) de anticorpo monoclonal recombinante humanizado anti-VEGF, desenvolvido especificamente para administração intravítrea, que tem como alvo o fator de crescimento endotelial vascular humano A (VEGF-A). Liga-se com alta afinidade às várias isoformas de VEGF-A (VEGF110, VEGF121 e VEGF165), prevenindo a ligação do VEGF-A aos seus receptores VEGFR1 e VEGFR2. A ligação do VEGF-A aos seus receptores leva à proliferação das células endoteliais e neovascularização, assim como ao vazamento vascular, os quais acredita-se que contribuem para a progressão da forma neovascular de degeneração macular relacionada à idade, para o desenvolvimento da neovascularização coroidal (NVC) secundária à miopia patológica ou para o edema macular causando dano visual na diabetes e oclusão de veia da retina (13,14). Em relação ao aflibercepte, anti-VEGF, incorporado no SUS no final de 2019, ambos são agentes antiangiogênicos, administrados pela via intravítrea, com mecanismos de ação semelhantes.

Em uma revisão tendo busca por evidências nas bases de dados da Cochrane Library, MEDLINE via Pubmed, EMBASE e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), foram incluídos 12 estudos, sendo 3 revisões sistemáticas (Régnier et al., 2014; Yanagida & Ueda, 2014; Avery et al., 2016) (17,18,20), e nove estudos clínicos : 2 estudos de extensão do RESTORE (Mitchell et al., 2015; SchmidtErfurth et



al., 2014), 1 ensaio clínico randomizado (ECR) (Mitchell et al., 2011, estudo RESTORE) ,1 ECR Nguyen et al., 2012), estudo RISE e RIDE e 2 análises suplementares derivados do estudo RISE e RIDE Brown et al., 2013 ; Bressler et al., 2014), além de 3 ECR (Prunte et al., 2016, estudo RETAIN, Ishibashi et al., 2015, estudo REVEAL, Elman et al., 2015 estudo PROTOCOLO I DRCCR.net). Dentre as três revisões sistemáticas com metanálises selecionadas, a de Avery et al. (2016) avaliou a segurança sistêmica das injeções intravítreas de anti-VEGF (ranibizumabe e aflibercepte) em pacientes de alto risco com EMD; a de Régnier et al. (2014) avaliou a eficácia do ranibizumabe, aflibercepte e laser como primeira linha de tratamento para pacientes com EMD e a de Yanagida & Ueta (2014) avaliou a segurança sistêmica do ranibizumabe em pacientes com EMD. A metanálise conduzida por Avery e colaboradores (2016) demonstrou que o tratamento combinado com ranibizumabe 0,5 mg e aflibercepte aumentou o risco de morte (OR: 2,98; IC95%, 1,44-6,14; P= 0,003), bem como o risco de acidentes vasculares cerebrais (OR:2,33; IC95%, 1,04-5,22; p=0,04) e morte vascular (OR:2,51; IC95%, 1,08-5,82; p=0,03), quando comparado com controle e tratamento a laser. Nenhum risco aumentado de infarto do miocárdio e eventos arteriotrombóticos foram observados com as combinações de doses. A metanálise conduzida por Yanagida & Ueta (2014), concluiu que ranibizumabe apresenta segurança sistêmica favorável no tratamento do EMD, quando os pacientes são tratados com o regime PRN. Na metanálise conduzida por Régnier e colaboradores (2014), os autores concluíram que o ranibizumabe e aflibercepte apresentaram eficácia estatisticamente superior ao laser e que o ranibizumabe não foi superior ao aflibercepte. Entre as metanálises incluídas, quatro ECRs de ranibizumabe foram inseridos na revisão: RISE e RIDE [Nguyen et al., 2012 e Brown et al., 2013]; RESTORE [Mitchell et al., 2011] e PROTOCOLO I [Elman et al., 2010]. Por fim as metanálises em rede conduzidas por Virgili e colaboradores, realizada pela Cochrane, comparou terapias anti-VEGF (ranibizumabe, bevacizumabe, aflibercepte) com a fotocoagulação a laser buscando identificar e atualizar informações de segurança e efetividade dos medicamentos utilizados para tratamento da perda visual ocasionada por edema macular diabético. Foram avaliados os desfechos de acuidade visual e a qualidade de vida após o tratamento. De 24 estudos incluídos, 3 avaliaram aflibercepte, sendo dois estudos com resultados do DA VINCI e dois estudos realizados nos EUA e na Europa usando o mesmo protocolo, ao qual foi referido como um único estudo (Korobelnik, 2014) que apresentou os resultados visuais e anatômicos de 52 semanas de seguimento dos estudos VISTA E VIVID. Os resultados mostraram que Aflibercepte e ranibizumabe foram mais efetivos que laser, melhorando a visão em 2 ou mais linhas depois de um ano de tratamento (alta qualidade). O risco relativo (RR)



versus laser foi de 3,66 (IC95% 2,79 a 4,79) para aflibercepte e RR 2,76 (IC95% CI 2,12 a 3,59) para ranibizumabe. Pessoas com EMD em tratamento com ranibizumabe foram menos propensas a ganhar 3 ou mais linhas de acuidade visual em um ano comparado com aflibercepte: RR 0,75 (IC95% 0,60 a 0,94). Foi identificado que aflibercepte e ranibizumabe não diferem com relação a eventos adversos graves sistêmicos. Outra metanálise em rede de Zhang e colaboradores incluiu 21 estudos. O ranibizumabe teve melhores resultados que o aflibercepte na melhora do BCVA em 6 meses OR: 7,01 IC95% (2.56 to 11.39) e o aflibercepte teve melhor eficácia em 12 meses OR: 8,19 IC95% (5.07 to 11.96). Esses resultados demonstram que tanto o ranibizumabe quanto o aflibercepte tem eficácia semelhante para o EMD. As diferenças de eficácia, ora favorecendo um ,hora outro, podem estar relacionadas a qualidade dos estudos primários e protocolos utilizados e as comparações indiretas das metanálises em rede.

#### 4) Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS:

Está em avaliação pela Conitec a proposta de texto do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para retinopatia diabética. Ainda não há no SUS um tratamento específico para pacientes com a doença e, se aprovado, o documento orientará critérios para o diagnóstico e as opções terapêuticas para a doença. A retinopatia diabética está entre as principais causas de perda de visão entre pessoas de 20 e 75 anos. Ela causa o comprometimento dos vasos da retina, o que pode estar associado tanto ao descontrole dos níveis de glicemia quanto à duração e progressão da diabetes. No Brasil, a incidência dessa condição varia de 24 a 39 % na população diabética, afetando quase 2 milhões de pessoas. Como a perda visual pode não estar presente nos estágios iniciais da retinopatia, o acompanhamento oftalmológico dos diabéticos é essencial para permitir o diagnóstico e a intervenção precoce, evitando a progressão a doença. Esse rastreamento é fundamental, se considerarmos que 50% dos casos não tratados tendem a evoluir para cegueira em 5 anos. Com recomendação favorável da Conitec, a proposta de texto do PCDT inclui no tratamento pacientes com diabetes mellitus tipo 1 e tipo 2. Entre as medidas para diagnóstico precoce, o documento orienta a realização do exame de fundo de olho, além de direcionar para exames complementares. Também determina critérios para classificar da doença em níveis de gravidade. Para alguns casos, orienta a opção do uso da fotocoagulação - procedimento utilizado para reduzir o inchaço macular. Em ou-



tros casos, o documento recomenda o medicamento aflibercepte. Estabelece, ainda, etapas para acompanhamento e reavaliação dos pacientes após o início do tratamento.

### 5) Sobre a liberação pela ANVISA e custo da medicação

Registro -1006810560032

Produto-LUCENTIS

Classe Terapêutica -OUTROS MEDICAMENTOS COM ACAO NO APARELHO VISUAL

Autorização -1000685

Processo -25351.472680/2006-12

#### Indicação:

Deficiência visual devido ao edema macular diabético (EMD); degeneração macular neovascular (exsudativa ou neovascular) relacionada a idade (DMRI); comprometimento visual devido a neovascularização coroidal (NVC); deficiência visual devido ao edema macular secundário a oclusão de veia da retina (OVR). Ainda segundo a bula, o ranibizumabe deve ser administrado por oftalmologista qualificado com experiência em injeções intravítreas em ambiente hospitalar, clínicas oftalmológicas especializadas ou salas de cirurgia ambulatoriais com o adequado acompanhamento do paciente.

Medicamento	Tabela de preços da medicação (preço por)				
	PF	PMGV 0%	ICMS PMGV 18%	Custo médio estimado do tratamento mensal	Custo global médio estimado do tratamento (1 ano)
LUCENTIS (NOVARTIS BIOCIENTIAS S.A) 10 MG/ML SOL INJ CT 1 FAVD INC X 0,23 ML + SERVO + AGU + FILTRO P/ INJ	3381,51	2702,16	3295,32	9.885,96	118.631,52
	<b>PF:</b> Preço de fábrica <b>PMC:</b> preço máximo ao consumidor <b>PMG:</b> preço máximo ao governo				



#### **6) Sobre a presença de diretriz clínica do Ministério da Saúde ou de órgão público e a incorporação pela CONITEC**

A Conitec, em sua 86ª reunião ordinária, nos dias 04 e 05 de março de 2020, recomendou que o tema seja levado em consulta pública com recomendação preliminar favorável a incorporação no SUS do Ranibizumabe para o tratamento de pacientes adultos com edema macular diabético (EMD). Considerou-se que o ranibizumabe apresenta eficácia e segurança comprovada e semelhante ao Aflibercepte (antiangiogênico) incorporado pelo SUS no final de 2019. A custo-minimização e AIO demonstram uma provável economia de recursos se os preços do medicamento forem semelhantes as análises apresentadas. A Conitec recomenda preliminarmente ainda que a incorporação seja condicionada a elaboração e publicação do PCDT de retinopatia diabética e negociação de preço com o fabricante.

Na Reunião 87ª da Conitec ocorrida nos dias 03 e 04 de junho de 2020, onde foi pautado o PCDT para Retinopatia Diabética, os membros presentes deliberaram por unanimidade recomendar a aprovação do Protocolo. Ato contínuo, o documento contendo a recomendação da Comissão foi encaminhado ao Secretário da SCTIE/MS que o ratificou e enviou ao Secretário da Secretaria de Atenção Especializada à Saúde (SAES/MS) para decisão final e posterior publicação de portaria conjunta no Diário Oficial da União – DOU. CONITEC”

#### **7) Sobre o fornecimento da medicação pelo SUS**

A medicação ranibizumabe não está disponibilizada pelo SUS no momento.

#### **8) Conclusões:**

Vários estudos clínicos comprovaram que o ranibizumabe apresenta eficácia e segurança semelhantes ao Aflibercepte (agente antiangiogênico) incorporado pelo SUS em 2019 e por esse motivo foi recomendado para ser incorporado no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do SUS para Retinopatia Diabética do Ministério Da Saúde.



## 9) Referências

1. World Health Organization. Global report on diabetes. Disponível em: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204871/1/9789241565257\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204871/1/9789241565257_eng.pdf)
2. American Diabetes Association. Statistics about diabetes. Disponível em: <http://www.diabetes.org/diabetes-basics/statistics/>
3. World Journal of Diabetes. Diabetic retinopathy – ocular complications of diabetes mellitus. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4398904/>
4. The Lancet Diabetes & Endocrinology. Diabetic macular oedema. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213858716300523>
5. NIH-National Eye Institute. Facts about diabetic eye disease. Disponível em: <https://nei.nih.gov/health/diabetic/retinopathy>
6. NIH-National Eye Institute. Facts about macular edema. Disponível em: [https://nei.nih.gov/health/macular-edema/fact\\_sheet](https://nei.nih.gov/health/macular-edema/fact_sheet)
7. Oftalmologia. Na era dos anti-vegfs faz sentido fazer laser focal/grelha macular no tratamento do edema macular diabético? Disponível em: [http://www.spoftalmologia.pt/wp-content/uploads/revista\\_n3\\_2014/files/assets/common/downloads/publication.pdf#page=71](http://www.spoftalmologia.pt/wp-content/uploads/revista_n3_2014/files/assets/common/downloads/publication.pdf#page=71)
8. Instituto Panamericano da Visão. Degeneração macular. Disponível em: [http://www.ipvisao.com.br/site/especialidades-degeneracao\\_macular](http://www.ipvisao.com.br/site/especialidades-degeneracao_macular)
9. ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária). Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/medicamentos>
10. Ranibizumabe para tratamento de Edema Macular Diabético (EMD). Relatório de Recomendação da Conitec. Ministério da Saúde. Março de 2020