



NOTA TÉCNICA NÚMERO 445/2020

Medicamento	x
Material	

Solicitante: Exmo. Sr. Juiz Dr. Francisco Eduardo Fontenele
Batista

Número do processo: 0237048-66.2020.8.06.0001

Data da solicitação de parecer: 24/07/2020

Data do Parecer: 24/08/2020

SUMÁRIO

TÓPICO	Pág.
1. Tema -----	2
2. Da solicitação -----	2
3. Considerações teóricas e eficácia do tratamento -----	2
4. Sobre o registro pela ANVISA -----	4
5. Sobre a recomendação da CONITEC -----	4
6. Sobre a presença de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde ou órgão público -----	5
7. Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS -----	5
8. Custo do tratamento -----	6
9. Sobre as perguntas formuladas -----	7
10. Referências -----	9



NOTA TÉCNICA 445/2020

1) Temas

- O uso do aflibercept para o tratamento de um caso de retinopatia diabética.
- O uso do Galvus Met e Stanglit para controle glicêmico em um caso de diabetes tipo 2.

2) Da solicitação

Trata-se de uma paciente de 71 anos, residente em Milagres – Ce, portadora de Diabetes Mellitus tipo 2, apresentando retinopatia diabética CID 10: H36.0 e E10 e diabetes mellitus de difícil controle. Desta forma, a paciente necessitaria fazer uso dos seguintes medicamentos: Aflibercept 40 mg (Eylia®), Vildagliptina + Cloridrato de Metformina 50/1000 mg (Galvus Met®) e Cloridrato de Pioglitazona 30 mg (Stanglit®).

3) Considerações teóricas e eficácia do tratamento

Conforme explicitado na NT 258/2019,

“O edema macular difuso, ocasionado pela retinopatia diabética, 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.

Tanto o Avastin quanto o Lucentis 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 que também neutraliza a ação do VEGF.

Ambas as medicações 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 apenas para o tratamento de algumas neoplasias, tais como de cólon e de reto.



*Apesar disso, o Avastin vem sendo utilizado por oftalmologistas brasileiros e de diversos países do mundo de forma **off label**, uma vez que na prática os dados da literatura apontam para uma eficácia semelhante entre estas drogas, sendo o Avastin 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** 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 edema macular difuso da retinopatia diabética. Este estudo, entretanto, não foi conclusivo em relação aos desfechos de segurança do uso destas medicações.”

No que se refere à Pioglitazona (Stanglit[®]), esta é uma medicação mais frequentemente prescrita como uma terapia de segunda linha ou, mais comumente, como terapia de terceira linha, quando outros agentes orais em combinação não estão resultando em controle glicêmico adequado, sobretudo quando o custo do tratamento é uma preocupação.

Já a Vildagliptina (um dos componentes do Galvus Met[®]), um inibidor da DPP-4, não deve ser considerada como terapia inicial para a maioria dos pacientes com diabetes tipo 2. A terapia inicial destes indivíduos deve começar por uma dieta adequada, redução do peso, exercícios físicos regulares e uso de metformina (na ausência de contraindicações). Os inibidores da DPP-4 podem ser considerados como monoterapia em pacientes que são intolerantes ou têm contraindicações à metformina, como pacientes com doença renal crônica, particularmente aqueles com alto risco de hipoglicemia. Os inibidores da DPP-4 podem ser considerados como terapia medicamentosa adicional para pacientes que são controlados de forma inadequada com metformina, uma tiazolidinediona ou uma sulfonilureia (como o caso da paciente em questão). No entanto, sua modesta eficácia na redução da glicemia e custo elevado tornam a relação custo-eficácia até certo ponto desfavorável. Além disso, alguns dos inibidores da DPP-4 foram associados a um risco aumentado de insuficiência cardíaca, resultando em hospitalização.



No caso da paciente específica, ainda que consideremos que o SUS, há diversos anos, não vem incorporando novas terapias voltadas para o adequado controle glicêmico ao seu arsenal, não está evidente o motivo pelo qual a demandante não poderia ser conduzida, no âmbito do SUS, com a utilização das insulinas disponibilizadas pela rede pública (regular e NPH).

4) Sobre o registro pela ANVISA

MEDICAMENTO SOLICITADO NA AÇÃO			
Nome do Produto	Eylia® - Solução injetável – 40 mg/ml	Galvus Met ® 50 mg/1.000 mg	Stanglit® 30 mg
Princípio Ativo	Aflibercepte	Vildagliptina + cloridrato de metformina	Cloridrato de pioglitazona
Registro	170560097	1006810590268	1003301650020
Nome da Empresa	Bayer S.A.	Novartis Biociências S.A	Libss
Situação	Válido	Válido	Válido
Vencimento	10/2027	01/2029	09/2027

*Fonte <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351178460200263/?substancia=8837> (Acesso em 27.07.20).

5) Sobre a recomendação da CONITEC

Até a presente data, não foi protocolada na CONITEC demanda incorporação da Vildagliptina para tratamento de qualquer condição clínica, seja pelo laboratório fabricante ou por qualquer outro demandante.

Segundo CONITEC, a tecnologia demandada do medicamento Aflibercepte, para tratamento de Retinopatia Diabética Proliferativa, teve seu processo encerrado, a pedido do demandante. Portanto, não foi incorporado.

O medicamento Pioglitazona também não avaliado pela CONITEC.

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (Yury Trindade)

nat.ceara@tjce.jus.br



6) Sobre a presença de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Ministério da Saúde ou de órgão público

O Ministério da Saúde do Brasil não possui Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para tratamento da Retinopatia Diabética e PCDT para Diabetes Mellitus tipo 2, de acordo com a CONITEC, encontram-se em fase de elaboração.

7) Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS

Os medicamentos solicitados não pertencem a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) 2020 e também não fazem parte de nenhum programa de medicamentos da Assistência Farmacêutica no SUS estruturado pelo Ministério da Saúde.

Galvus Met 50 mg/1.000 mg, contém duas substâncias ativas: a vildagliptina e o cloridrato de metformina. Ambas as substâncias pertencem ao grupo de medicamentos conhecidos como antidiabéticos orais. O SUS disponibiliza somente a substância ativa: cloridrato de metformina.

Atualmente, o SUS fornece à população opções para o tratamento, como as insulinas humana NPH e humana regular, e os medicamentos metformina, glibenclamida e glicazida.



8) Custo do tratamento

Seguem abaixo informações com os valores extraídos da Tabela da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), ANVISA, atualizada em 20.07.2020.

MEDICAMENTO	TABELA DE PREÇOS (R\$)			Custo médio estimado do tratamento mensal [§]	Custo médio estimado do tratamento anual [§]
	ICMS 0%				
	PF	PMC	PMVG [#]		
Eylia ® 40 mg/ml Solução (Aflibercepte) SOL INJ CT 1 SER PREENC VD TRANS BL PLAS X 0,165 ML	R\$ 4.040,37	R\$ 5.585,57	R\$ 3.228,66	R\$ 3.228,66	R\$ 12.914,64
Stanglit® 30 mg (Cloridrato de pioglitazona)	R\$ 76,76	R\$ 106,12	R\$ 61,34	R\$ 61,34	R\$ 736,08
Galvus Met ® 50 mg/1.000 (Vildagliptina + cloridrato de metformina) C/ 56	R\$ 141,04	R\$ 194,98	R\$ 112,71	R\$ 225,42	R\$ 2.705,04

PF = Preço de Fábrica; PMC = Preço Máximo ao Consumidor; PMVG = Preço Máximo de Venda ao Governo. Preço Fábrica (PF): é o preço máximo permitido para vendas de medicamentos destinadas a farmácias, drogarias, além das destinadas a entes da Administração Pública, no mercado brasileiro.

[#]Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG): é o preço teto para compra dos medicamentos inseridos na lista de produtos sujeitos ao CAP ou ainda de qualquer medicamento adquirido por força de decisão judicial. É o resultado da aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) sobre o Preço Fábrica – PF [PF* (1-CAP)]. Conforme o Comunicado nº 15/2018 o CAP é de 20,16%.

[§]O custo médio do tratamento mensal e anual é estimado com base no PMVG.



9) Respostas aos quesitos constantes às folhas 79 e 80

- a) O Ministério da Saúde ainda não disponibilizou PCDTs para o tratamento da diabetes mellitus tipo 2 e da retinopatia diabética.
- b) A prescrição do Aflibercept está de acordo com as diretrizes internacionais para o tratamento da retinopatia diabética. Não obstante, o uso do Avastin seria uma opção mais barata e aceitável, apesar de considerada “off label” para o tratamento desta condição (vide item 3).

No que diz respeito à pioglitazona (Stanglit[®]), esta é uma medicação mais frequentemente prescrita como uma terapia de segunda linha ou, mais comumente, como terapia de terceira linha, quando outros agentes orais em combinação não estão resultando em controle glicêmico adequado, sobretudo quando o custo do tratamento é uma preocupação.

Já a vidagliptina, um inibidor da DPP-4, não deve ser considerada como terapia inicial para a maioria dos pacientes com diabetes tipo 2. A terapia inicial na maioria dos pacientes com diabetes tipo 2 deve começar por uma dieta adequada, redução de peso, exercícios físicos e metformina (na ausência de contraindicações). Os inibidores da DPP-4 podem ser considerados como monoterapia em pacientes que são intolerantes ou que apresentam contraindicações ao uso metformina, como pacientes com doença renal crônica, particularmente aqueles com alto risco de hipoglicemia. Os inibidores da DPP-4 podem ser considerados como terapia medicamentosa adicional para pacientes que são controlados de forma inadequada com metformina, uma tiazolidinediona ou uma sulfonilureia (como o caso da paciente em questão). No entanto, sua modesta eficácia na redução da glicemia e custo elevado tornam sua relação custo-eficácia até certo ponto desfavorável. Além disso, alguns dos inibidores da DPP-4 foram associados a um risco aumentado de insuficiência cardíaca, resultando em hospitalização. No caso da paciente específica, não está evidente o motivo pelo qual a demandante não possa ser conduzida, no âmbito do SUS, com a utilização das insulinas disponibilizadas pela rede pública.



- c) O Ministério da Saúde ainda não possui um PCDT voltado para o tratamento do diabetes do tipo 2 e da retinopatia diabética. As diretrizes das sociedades nacionais estão em acordo com as das principais sociedades internacionais sobre o a utilização dos fármacos em questão.
- d) Conforme explicitado no item “c”, ainda não existe uma diretriz do Ministério da Saúde voltada para o tratamento das condições que acometem a parte autora no âmbito do SUS.
- e) Todos os fármacos solicitados pela parte autora possuem registro na ANVISA.
- f) A resposta ao quesito “a” foi negativa. O SUS, entretanto, disponibiliza as insulinas regular e NPH, as quais possuem boa relação de custo-efetividade. Não está claro, pelos autos do processo, o motivo pelo qual tal tratamento não poderia ser aplicado ao caso em questão em detrimento do tratamento proposto com Stanglit e Galvus Met.
- g) Não é possível se afirmar isso com base nos autos do processo. Contudo, o uso alternativo do Avastin para o tratamento da retinopatia diabética, em tese, poderia ser uma alternativa custo-efetiva para a preservação da visão (e, portanto, integridade e dignidade) de pacientes com retinopatia diabética. Ademais, há que se esclarecer o porquê da impossibilidade de a paciente em questão ser conduzida clinicamente através do uso das insulinas disponibilizadas no âmbito do SUS (objetivando um adequado controle glicêmico).



11) Referências

- ANVISA, Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos- CMED Secretaria Executiva. PMGV (Preço Máximo de Venda ao Governo). Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/listas-de-precos>>. Acesso em 29.07.2020.

- Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: RENAME 2020/ Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. – Brasília: Ministério da Saúde, 2020.

- ANVISA, Consultas. Medicamentos

Disponível em:

<<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351178460200263/?substancia=8837>>. Acesso em 30.07.2020.

- CONITEC, Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde. Tecnologias demandadas, atualizada em 14 de fevereiro de 2020.

Disponível em: <<http://conitec.gov.br/fichas-tecnicas>>. Acesso em 30.07.2020.

- Wells, J. A. *et al.* Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab for Diabetic Macular Edema Two-Year Results from a Comparative Effectiveness Randomized Clinical Trial. *Ophthalmology* **123**, 1351–1359 (2016).

- Nota Técnica de número 258/2019 – Nat Jus – Estado do Ceará.

- Thiazolidinediones in the treatment of type 2 diabetes mellitus

[https://www.uptodate.com/contents/thiazolidinediones-in-the-treatment-of-type-2-diabetes-](https://www.uptodate.com/contents/thiazolidinediones-in-the-treatment-of-type-2-diabetes-mellitus?search=adult%20thiazolidinediones&source=search_result&selectedTitle=1~149&usage_type=default&display_rank=1)

[mellitus?search=adult%20thiazolidinediones&source=search_result&selectedTitle=1~149&usage_type=default&display_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/thiazolidinediones-in-the-treatment-of-type-2-diabetes-mellitus?search=adult%20thiazolidinediones&source=search_result&selectedTitle=1~149&usage_type=default&display_rank=1)

- Dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus

[https://www.uptodate.com/contents/dipeptidyl-peptidase-4-dpp-4-inhibitors-for-the-treatment-of-type-2-diabetes-](https://www.uptodate.com/contents/dipeptidyl-peptidase-4-dpp-4-inhibitors-for-the-treatment-of-type-2-diabetes-mellitus?search=vidagliptina&source=search_result&selectedTitle=1~7&usage_type=default&display_rank=1)

[mellitus?search=vidagliptina&source=search_result&selectedTitle=1~7&usage_type=default&display_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/dipeptidyl-peptidase-4-dpp-4-inhibitors-for-the-treatment-of-type-2-diabetes-mellitus?search=vidagliptina&source=search_result&selectedTitle=1~7&usage_type=default&display_rank=1)