



NOTA TÉCNICA NÚMERO 419

Medicamento	X
Material	

Solicitante: Juiz (a) da 15ª Vara da Fazenda

Pública da Comarca de Fortaleza

Exmo.: Emílio de Medeiros Viana

Número do processo:

017593604.2017.8.06.0001

Data: 06/09/2020.

SUMÁRIO

TÓPICO	Pág
1. Tema -----	2
2. Considerações teóricas-----	2
3. Eficácia do medicamento-----	4
4. Evidências científicas-----	4
5. Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS-----	5
6. Sobre a liberação na ANVISA-----	5
7. Sobre a incorporação pela CONITEC-----	5
8. Do fornecimento da medicação pelo SUS-----	6
9. Sobre a presença de diretriz clínica do Ministério da Saúde ou órgão público	6
10. Custo da medicação-----	7
11. Sobre as perguntas formuladas	7
12. Conclusões-----	9
13. Referências-----	10



NOTA TÉCNICA 419

1) Tema

Tratamento Ocular, para mulher de 60 anos, com Quimioterápico Antiangiogênico Ranibizumabe, nome comercial Lucentis, de forma contínua e com periodicidade mensal, em ambos os olhos, para tratamento de Edema Macular secundário à Retinopatia Diabética.

2) Considerações teóricas

A Retinopatia Diabética (RD) é definida por um grupo característico de lesões encontradas na retina de indivíduos com diagnóstico de Diabetes Mellitus (DM), que podem apresentar dor nos olhos, enucleação e até cegueira. O aparecimento da RD está diretamente relacionado a falta de controle dos níveis de glicose sanguínea. O desenvolvimento e progressão da RD são frequentemente assintomáticos, ou seja, os sintomas ocorrem apenas com o sangramento dos novos vasos caso o sangue migre para a câmara anterior do olho, fazendo com que a visão fique obscurecida. Quanto maior o tempo de evolução do DM, maior o risco de RD, sendo encontrada em mais de 90% dos pacientes com DM tipo 1 e 60% daqueles com DM tipo 2, após 20 anos de doença.

O Edema Macular Diabético (EMD) é a principal alteração nos indivíduos com RD responsável por perda irreversível de acuidade visual, com prevalência de 7%. O EMD se apresenta como um espessamento da retina ou acumulação de lipoproteínas e lipídios na camada plexiforme interna e externa da retina (exudatos duros). O aspecto central é a acumulação de fluido intra ou sub-retiniano na área macular, provocada pela disrupção da barreira hemato-retiniana (BHR). Este mecanismo promove a diminuição da Acuidade Visual (AV), ao alterar o funcionamento das células da retina e ao promover uma resposta inflamatória. Vários fatores de risco foram estabelecidos: mau controle da doença de base, duração do diabetes, a idade de



diagnóstico, a necessidade ou não de insulino terapia, hipertensão arterial e o valor da hemoglobina glicosilada.

O tratamento do EMD é multifatorial e multidisciplinar e requer duas abordagens fundamentais: tratamento sistêmico e o tratamento ocular. O Tratamento sistêmico baseia-se no controle dos níveis de glicemia, hemoglobina glicada (HbA1c), níveis pressóricos, lípidos séricos, a função renal e índice de massa corporal, associado a exercício físico e alimentação adequada. O objetivo dos tratamentos oculares disponíveis para o tratamento do EMD é reduzir ou impedir a progressão do EMD. De acordo com o estágio da doença, o tratamento pode ser realizado com um ou mais dos seguintes métodos: terapia a laser, terapia antiangiogênica, terapia com corticosteroide e tratamento cirúrgico. A utilização dessas terapias acarreta redução significativa do risco de perda visual grave e cegueira, além de proporcionar ganhos de acuidade visual em parcela significativa dos pacientes. Até o momento não há nenhum procedimento ou medicamento que cure o EMD, sendo importante a utilização dos tratamentos mais eficazes para controle da doença .

A utilização de injeções intravítreas de antiangiogênicos anti-VEGF é um procedimento indolor, em que gotas anestésicas são aplicadas no olho, e uma agulha fina e curta é usada para injetar medicação no gel vítreo (o fluido no centro do olho). O tratamento com anti-VEGF bloqueia a atividade do VEGF e retarda o progresso do edema macular. Existem hoje dois antiangiogênicos disponíveis no mercado aprovados para o tratamento do EMD: o Alibercepte (Eylia®), aprovado pela ANVISA e incorporado ao SUS e o Ranibizumabe (Lucentis®), aprovado pela ANVISA e em processo de análise de incorporação ao SUS até o momento da elaboração desta nota técnica. Oftalmologistas de todo o Brasil também utilizam outro angiogênico, o Bevacizumabe (Avastin), entretanto, este uso é **off-label**, ou seja, sua aprovação junto à ANVISA não é para tratamento de Edema Macular Diabético, entretanto, representa alternativa de mais baixo custo financeiro em comparação com o Alibercepte.



3) Eficácia do medicamento

A eficácia e segurança do Lucentis[®] foram avaliadas em dois estudos randomizados, duplo-mascarados, controlado por simulado ou ativo com duração de 12 meses em pacientes com deficiência visual devido a edema macular diabético (Estudos D2301 (RESTORE) e D2201 (RESOLVE)). Um total de 496 pacientes (336 ativos e 160 controle) foram incluídos nestes estudos, a maioria tinha diabetes tipo II, 28 pacientes tratados com ranibizumabe tinham diabetes tipo I.

4) Evidências científicas

A Conitec, em março de 2020, analisou os estudos que trataram dos resultados esperados (eficácia), segurança e impacto orçamentário de ranibizumabe comparando-o aos já disponíveis no SUS. Todos os estudos demonstraram que o ranibizumabe apresentou resultados mais eficazes quanto à melhora da visão, comparado com o tratamento à laser. Alguns estudos avaliaram que o ranibizumabe, comparado a outros medicamentos da mesma classe a qual pertence, demonstra eficácia semelhante, e outros parecem avaliar o aflibercepte como superior quanto aos resultados obtidos.

Tanto o aflibercepte quanto o ranibizumabe apresentaram a mesma frequência de complicações indesejadas (eventos adversos graves sistêmicos). Outros estudos mostraram que o ranibizumabe teve resultados superiores ao aflibercepte na melhora da capacidade da visão em relação à percepção da forma e do contorno de objetos em seis meses, e o aflibercepte teve melhor eficácia em 12 meses. Esses resultados demonstram que tanto o ranibizumabe quanto o aflibercepte tem eficácia semelhante para o EMD.

De acordo com o demandante (Novartis Biociências S.A.), a análise de impacto orçamentário para o tratamento anual chega a R\$ 79.266.917,64, no primeiro ano, e R\$ 181.283.719,49, no quinto ano. Sugere-se que a incorporação do ranibizumabe como alternativa de tratamento para EMD, além do aflibercepte, pode promover uma economia de até R\$ 104,1 milhões em cinco anos.



5) Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS

De acordo com o estágio da doença, as terapias disponíveis no SUS para o tratamento de EMD são as baseadas na terapia a laser, a fotocoagulação e pan-fotocoagulação, e, conforme a recente incorporação em 2019, o antiangiogênico aflibercepte. Atualmente, essas terapias são utilizadas principalmente no tratamento de pacientes com RD sem envolvimento do centro da mácula e com boa visão.

Como ainda não há cura para essa doença, o principal objetivo dos tratamentos é impedir ou diminuir a velocidade da evolução da doença e, se possível, melhorar a visão. Assim, é importante manter o controle da glicemia, da hemoglobina glicada, da pressão arterial, dos lipídios, da função renal e do índice de massa corporal, por meio de exercícios físicos e de uma alimentação equilibrada.

6) Sobre a liberação pela ANVISA

Ranibizumabe (Lucentis®) é aprovado pela ANVISA e indicado em bula em adultos para:

- o tratamento da degeneração macular neovascular (exsudativa ou úmida) relacionada à idade (DMRI);
- o tratamento de deficiência visual devido ao edema macular diabético (EMD);
- o tratamento de retinopatia diabética proliferativa (RDP);
- o tratamento da deficiência visual devido ao edema macular secundário à oclusão de veia da retina (OVR);
- o tratamento do comprometimento visual devido à neovascularização coroidal (NVC).

7) Sobre a incorporação pela CONITEC

A Conitec recomendou inicialmente a incorporação no SUS do ranibizumabe para o tratamento do Edema Macular Diabético. O tema foi discutido durante a 86ª reunião ordinária da Comissão, realizada nos dias 4 e 5 de março de 2020. Na ocasião, o Plenário considerou que o ranibizumabe possui eficácia e segurança semelhante ao aflibercepte, já ofertado pelo SUS, e uma provável economia de recursos.



A incorporação do medicamento ficou condicionada a elaboração e publicação do PCDT de retinopatia diabética e negociação de preço com o fabricante.

8) Do fornecimento da medicação pelo SUS

Segundo a nota Técnica Rápida (NTR) N° 316, deste mesmo NAT-JUS, referente ao processo 0006581-57.2018.8.06.0034, que versa sobre: “O uso de antiangiogênico para o tratamento do edema macular difuso associado à retinopatia diabética”. O SUS oferece os antiangiogênicos Lucentis (ranibizumabe), Eylia (afibercept) e Avastin (bevacizumabe, de uso *off label*, ou seja, não aprovado pela ANVISA) no âmbito do serviço de Oftalmologia do Hospital Geral de Fortaleza (HGF). Embora apenas o afibercept tenha sido oficialmente incorporado ao SUS em 2019 e o Ranibizumabe tenha sido em março de 2020 recomendado pela CONITEC sua incorporação ao SUS após elaboração de PCDT de edema macular diabético, embora até o momento desta nota técnica não haver nada em elaboração sobre este tem, mas há um PCDT em elaboração sobre Retinopatia Diabética, que muito provavelmente contemplará este assunto.

Vale ressaltar que o fornecimento de ranibizumabe no ambulatório do serviço de Oftalmologia do Hospital Geral de Fortaleza tem sido por vezes irregular, alegando-se desabastecimento administrativo, por conta do atendimento a demandas judiciais, segundo consta na folha 29 deste processo em resposta do Núcleo de Atendimento Integrado à Saúde (NAIS) à demanda do Núcleo de Saúde (NUDESA) da Defensoria Pública do Estado do Ceará em que diz que tanto o Estado do Ceará como o Município de Fortaleza possuem programa de fornecimento deste medicamento.

9) Sobre a presença de diretriz clínica do Ministério da Saúde ou de órgão público

Até o momento de elaboração desta Nota Técnica, não havia sido iniciada elaboração de PCDT sobre Edema Macular Diabético, conforme sugerido pelo CONITEC, após encerradas as consultas públicas em abril de 2020 sobre o relatório final do mesmo sobre este assunto. Atualmente, consta no site do CONITEC, que está em elaboração um PCDT sobre o tema Retinopatia Diabética que deve versar também sobre o uso de antiangiogênicos em edema macular diabético de uma forma genérica.



10) Custo da medicação

Medicamento	Tabela de preços da medicação (preço por caixa) em 06/09/2020				
	PF	PMC ICMS 18% (CE)	PMG ICMS 18% (CE)	Custo médio estimado do tratamento mensal	Custo global médio estimado do tratamento
Ranibizumabe (Lucentis)	R\$ 3381,51	R\$ 5700,90	R\$ 3295,33	R\$ 6.590,66	R\$ 19.771,98
PF: Preço de fábrica PMC: preço máximo ao consumidor ICMS 18% (CE) PMG: preço máximo ao governo ICMS 18% (CE)					

11) Sobre as perguntas formuladas

11.1) O fármaco solicitado possui registro na ANVISA para a referida na inicial? Em caso positivo, foi incorporado à RENAME? Não tendo havido incorporação, qual a razão?

Sim, há registro na ANVISA. Não foi incorporado à RENAME. A incorporação só deve ocorrer após elaboração do PCDT de Edema Macular Diabético, o que ainda não se iniciou até o momento.

11.2) O fármaco almejado é adequado para o tratamento da moléstia referida pelo autor? É indispensável? É útil? Deve ser consumido por quanto tempo?

Sim. O não tratamento implica em agravamento clínico e possível evolução para cegueira. Sim, é útil e custo – benefício comprovado. Uma dose mensal, em cada olho, contabilizando um total de três doses em cada olho, ou seja, três meses de tratamento.



11.3) Quais os tratamentos e/ou fármacos dispensados pelo SUS voluntariamente para o tratamento da moléstia?

De acordo com o estágio da doença, as terapias disponíveis no SUS para o tratamento de EMD são as baseadas na terapia a laser, a fotocoagulação e pan-fotocoagulação, e, conforme a recente incorporação em 2019, o antiangiogênico aflibercepte. Atualmente, essas terapias são utilizadas principalmente no tratamento de pacientes com RD sem envolvimento do centro da mácula e com boa visão. Segundo a nota Técnica Rápida (NTR) N° 316, deste mesmo NAT-JUS o SUS oferece os antiangiogênicos Lucentis (ranibizumabe), Eylia (aflibercept) e Avastin (bevacizumabe, de uso **off label**, ou seja, não aprovado pela ANVISA) no âmbito do serviço de Oftalmologia do Hospital Geral de Fortaleza (HGF).

11.4) Há fármaco com grau de eficácia semelhante e custo mais reduzido (como o AVASTIN, por exemplo)?

Segundo a NTR N° 316 deste NAT-JUS, citada anteriormente, o Avastin (bevacizumabe) tem sido disponibilizado, em uso **off label**, no ambulatório do serviço de Oftalmologia do Hospital Geral de Fortaleza, por conta de seu custo mais baixo, embora seu fabricante seja o mesmo laboratório do Lucentis (ranibizumabe).

11.5) Qual a projeção de custo anual do tratamento solicitado?

Considerando-se que foram solicitadas três doses para cada olho, sendo cada dose feita uma vez por mês, a estimativa de custo global do tratamento, conforme o exposto na folha sete é de R\$ 19.771,98 (valor estimado em 06/09/2020 para PMVG ICMS 18%).

11.6) Em que condições é ministrado o Lucentis? Tal deve ocorrer exclusivamente em ambiente hospitalar?

Segundo informações contida na bula do medicamento Lucentis® deve ser aplicado em hospitais, clínicas oftalmológicas especializadas ou salas de cirurgia ambulatorial, sob visão de microscópio, com o adequado monitoramento do paciente. Sua administração deve ser realizada somente por profissionais habilitados.



12) Conclusões

A solicitação do medicamento ranibizumabe (Lucentis) está adequada para a indicação clínica de Edema Macular secundário à Retinopatia Diabética, tendo demonstrado eficácia e relação custo – benefício favoráveis. Embora tenha custo elevado, tem sido fornecido, por vezes de modo irregular, no ambulatório do serviço de Oftalmologia do Hospital Geral de Fortaleza onde também se utiliza, embora de forma **off label** o bevacizumabe (AVASTIN) de indicação clínica semelhante, mas com custo bem mais reduzido.



13) Referências

WILLIAMS R., AIREY M., BAXTER H, et al. (2004). Epidemiology of diabetic retinopathy and macular oedema: a systematic review. *Eye* (London, England). 18(10):963-83.

WONG T.Y., SUN J., KAWASAKI R, et al. (2018). Guidelines on Diabetic Eye Care. The International Council of Ophthalmology Recommendations for Screening, Follow-up, Referral, and Treatment Based on Resource Settings. *American Academy of ophthalmology*. 125:1608-22.

NGUYEN Q.D., TATLIPINAR S., SHAH S.M. et al. (2006). Vascular endothelial growth factor is a critical stimulus for diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol*. 142:961-969.

CIULLA T.A., AMADOR A.G., ZINMAN B. (2003). Diabetic retinopathy and diabetic macular edema: pathophysiology, screening, and novel therapies. *Diabetes Care*. 26(9):2653-64.

Zarbin MA, Dunger-Baldauf C, Haskova Z, Koojee P, Mousseau MC, Margaron P, Snow H, Beaumont PE, Staurengi G, Francom S. Vascular Safety of Ranibizumab in Patients With Diabetic Macular Edema: A Pooled Analysis of Patient-Level Data From Randomized Clinical Trials. *JAMA Ophthalmol*. May 1;135(5):424-431. 2017.

http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2020/Relatorio_RanibizumabeEdemaMacular_HMV_CP_16_2020.pdf

<https://www.tjce.jus.br/wp-content/uploads/2019/05/ranibizumabe-lucentis-bevacizumabeavastin-para-tratamento-de-edema-macular-diabetico.pdf>

<http://portal.anvisa.gov.br/listas-de-precos/> acessado em 06/09/2020.