



NOTA TÉCNICA NÚMERO 485

Medicamento	X
Procedimento	X

Solicitante: Exmo. Sr. Dr André de Carvalho Amorim

Juiz da Vara Única da Comarca de Reriutaba

Número do processo: 0020005-54.2019.8.06.0157

Data: 07/10/2020.

SUMÁRIO

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



NOTA TÉCNICA 485 Tratamento com Panfotocoagulação e Anti-VEGF.

1) Tema

Tratamento ocular, para mulher diabética, 55 anos, com 5 sessões de panfotocoagulação (PFC) a laser e 3 injeções intravítreas de quimioterápico antiangiogênico (Anti-VEGF) de qualquer marca, de forma contínua, em ambos os olhos, para tratamento de Retinopatia de fundo e alterações vasculares da retina relacionadas ao Diabetes Mellitus (CID – 10 H35.0) com edema macular significativo.

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 glicada.

O tratamento da RD e 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 da RD e do EMD é reduzir ou impedir a progressão dos mesmos. 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 a RD e o EMD, sendo importante a utilização dos tratamentos mais eficazes para controle da doença.

O tratamento com laser da doença ocular diabética geralmente tem como alvo o tecido do olho danificado. Alguns lasers tratam vazamento de vasos sanguíneos diretamente por “soldadura de ponto” e selando a área de vazamento (fotocoagulação). Outros lasers eliminam os vasos sanguíneos anormais que se formam a partir de neovascularização. O laser também pode ser usado para destruir intencionalmente o tecido na periferia da retina que não é necessário para a visão funcional. Isto é feito para melhorar o fornecimento de sangue à porção central mais essencial da retina para manter a visão. A retina periférica está envolvida na formação da proteína responsável pelo crescimento endotelial vascular (VEGF), que causa a formação anormal dos vasos sanguíneos. Quando as células da retina periférica são destruídas através da fotocoagulação panretinal, a quantidade de VEGF é reduzida, juntamente com o potencial para produzir vasos sanguíneos da retina anormais. Após o tratamento a laser da retina periférica, o impulso resultante de nutrientes e oxigênio ajuda a manter a saúde das células na mácula que são essenciais para a visão



detalhada e percepção de cores. No entanto, alguma visão periférica pode ser perdida devido a este tratamento.

Os dois tipos de tratamentos a laser comumente utilizados para tratar a doença ocular diabética significativa são:

Fotocoagulação a laser focal

A energia do laser é voltada diretamente para a área afetada para destruir o tecido do olho danificado e limpar cicatrizes que contribuem para pontos cegos e perda de visão. Este método de tratamento a laser geralmente tem como alvo vasos sanguíneos individuais específicos.

Scatter (pan-retinal), fotocoagulação a laser ou panfotocoagulação (PFC)

Com este método, cerca de 1.200 a 1.800 pontos minúsculos de energia de laser são aplicados para a periferia da retina, deixando a área central intacta.

O tratamento a laser para retinopatia diabética normalmente não melhora a visão, a terapia é projetada para evitar a perda de visão. Mesmo as pessoas com visão 20/20 que atendem às diretrizes de tratamento devem ser consideradas para terapia a laser para prevenir a eventual perda de visão relacionada com a diabetes.

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 procedimento / medicamento

Segundo as Diretrizes 2019 – 2020 da Sociedade Brasileira de Diabetes Mellitus em seu capítulo sobre o tratamento da Retinopatia Diabética (RD) “De acordo com o estágio da doença, o tratamento com um ou mais dos seguintes métodos: fotocoagulação a *laser* e/ou farmacomodulação com antiangiogênico, (Anti – VEGF) essas modalidades terapêuticas dispõem de ampla sustentação científica na literatura médica. Sua utilização acarreta redução significativa do risco de perda visual grave e de cegueira, além de proporcionar ganhos de acuidade visual em parcela significativa dos pacientes. Os tratamentos serão aplicados quantas vezes forem necessários ao longo do acompanhamento do paciente, até que se atinja o controle da RD”.

4) Evidências científicas

O estudo ETDRS definiu as estratégias do tratamento da RD de acordo com a sua classificação e padronizou a técnica para aplicação do laser. Segundo este estudo, o laser focal ou em grade na mácula deve ser aplicado no edema macular clinicamente significativo e no edema difuso, respectivamente; a panfotocoagulação da retina é indicada para RD não proliferativa muito grave e para RD proliferativa. O ETDRS demonstrou que o tratamento precoce com laser reduz o risco de piora da visão em mais de 50%, apesar da acuidade visual não ser um parâmetro para respectiva indicação. O laser exerce papel fundamental no tratamento da RD e visa primordialmente à prevenção da perda visual, não restaurando a visão já perdida. A dificuldade na prevenção da perda funcional é que muitos pacientes são examinados tardiamente, perdendo-se a oportunidade de evitar complicações importantes da RD.

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.

Entre as melhores evidências recuperadas, após buscas por revisões sistemáticas nas bases de dados, o CONITEC, em outubro de 2015 buscou comparar dois agentes antiangiogênicos para tratar EMD. Foram avaliados ensaios clínicos de fase III realizados no Brasil, na Turquia e nos Estados Unidos da América que totalizam 808 voluntários estudados. Todos os sujeitos das pesquisas apresentavam EMD diagnosticado por exame da espessura do subcampo central. Como tratamento, os estudos preconizavam aplicações a cada quatro semanas de bevacizumabe (1,25 mg ou 1,5 mg) ou ranibizumabe (0,3 mg ou 0,5 mg), com possibilidade de terapia de resgate por meio de sessões de fotocoagulação a laser, de acordo com a necessidade clínica. Como resultados, tanto o bevacizumabe como o ranibizumabe se mostraram eficazes na melhora da acuidade visual medida por meio do BCVA (best corrected visual acuity) e da redução da espessura do subcampo central, sem diferença estatisticamente significativa. Quanto à avaliação do risco de viés dos estudos, medida pelo instrumento Colaboração Cochrane, observou-se risco variado, sendo predominantemente baixo para os vieses de seleção atrito e relato e incerto para os vieses de performance e detecção.



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 panfotocoagulação, 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

Procedimentos de Panfotocoagulação (PFC) são aprovados pela ANVISA para o tratamento requerido.

Os agentes Anti-VEGF Aflibercepte (Elyia®) e Ranibizumabe (Lucentis®) são aprovados pela ANVISA para a indicação requerida, mas Bevacizumabe (Avastin®) **NÃO** é aprovado pela ANVISA para o uso requerido, embora seja usado por vários especialistas nacionais em uso *off-label*, devido custos bastante inferiores.

7) Sobre a incorporação pela CONITEC

Com base na recomendação da Conitec, de novembro de 2019 o Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde, no uso de suas atribuições legais, decidiu pela incorporação do aflibercepte para o tratamento de pacientes com edema macular diabético, condicionada à negociação de preço a partir da proposta apresentada pelo demandante e à elaboração do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.



A Conitec recomendou inicialmente a incorporação ao 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.

A CONITEC NÃO recebeu demanda para analisar o Bevacizumabe (Avasti®) ao SUS.

8) Do fornecimento da medicação pelo SUS

A panfotocoagulação PFC) por raios laser, que é tratamento padrão para RD segundo publicação do Conselho Brasileiro de Oftalmologia, de 2016, está prevista na tabela do SUS sob o código 04.05.03.004- 5.

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), Eyllia (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). Embora apenas o aflibercept 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 (até o momento desta nota técnica não há nada em elaboração sobre este tema), 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.



Então tanto o Estado do Ceará como o Município de Fortaleza possuem programa de fornecimento destes medicamentos.

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 Panfotocoagulação e antiangiogênicos em edema macular diabético de uma forma genérica.

10) Custo da medicação (Apenas um exemplo)

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
<p>PF: Preço de fábrica PMC: preço máximo ao consumidor ICMS 18% (CE) PMG: preço máximo ao governo ICMS 18% (CE)</p>					



11) Sobre as perguntas formuladas

11.1) O procedimento / medicamento é incorporado ao SUS?

A panfotocoagulação (PFC) por raios laser, que é tratamento padrão para RD, está prevista na tabela do SUS sob o código 04.05.03.004- 5.

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).

11.2) Há medicamentos ou alternativas terapêuticas ofertadas pelo SUS conforme a sequência progressiva da linha de cuidado PCDT?

Não.

11.3) O tratamento fornecido pelo SUS é ineficaz, inefetivo ou inseguro?

O questionamento não ficou muito claro, até porque serviços públicos da rede pública do SUS fornecem Panfotocoagulação a laser e/ou agentes Anti-VEGF.

11.4) Há evidência científica sobre a eficácia, efetividade e segurança do procedimento / medicamento pleiteado?

Sim (vide itens 3 e 4).

12) Conclusões

A Retinopatia Diabética é uma das complicações mais graves do Diabetes Mellitus, pois pode levar à cegueira e comprometer sobremaneira a qualidade de vida dos pacientes. Serviços de Oftalmologia públicos, como o do Hospital Geral de Fortaleza (HGF) fornecem acompanhamento médico e diversos procedimentos /



medicamentos autorizados e aprovados pelo Ministério da Saúde, incluindo a Panfotocoagulação a Laser e o uso de antiangiogênicos Anti-VEGF. Vale destacar que evidências recentes têm demonstrado que o uso isolado destes agentes promovem resultados satisfatórios em níveis iguais ao do uso combinado com a terapia a laser. Portanto, sugere-se a análise de se serviços públicos de cidades maiores mais próximas, como em Sobral, se a Santa Casa de Misericórdia daquela cidade não disponibiliza tais terapêuticas pelo SUS. Caso contrário, sugere-se o encaminhamento da paciente ao Ambulatório de Oftalmologia do HGF em Fortaleza – CE.



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.

<https://www.diabetes.org.br/profissionais/images/DIRETRIZES-COMPLETA-2019-2020.pdf>

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.

<http://imo.com.br/laser/laser-para-tratamento-da-retinopatia-diabetica/>

Zarbin MA, Dunger-Baldauf C, Haskova Z, Koovejee 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/2019/Sociedade/ReSoc159_Aflibercepte_Edema_Macular_Diabtico.pdf

http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2020/Relatorio_RanibizumabeEdema_Macular_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.

Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group: Fundus photographic risk factors for progression of diabetic retinopathy. ETDRS report nr. 12. **Ophthalmology** 1991;98:823-33.

Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Treatment techniques and clinical guidelines for photocoagulation of diabetic macular edema. ETDRS report nr. 2 **Ophthalmology** 1987;94:761-74.

Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Techniques for scatter and local photocoagulation treatment of diabetic retinopathy. ETDRS report 4. **Int Ophthalmol Clin** 1987;27:265-72.

Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Group. Early Photocoagulation for diabetic retinopathy: ETDRS report number 9. **Ophthalmology** 1991;98(5 suppl):767-85.



ETDRS Research Group. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early treatment diabetic retinopathy study report number 1. **Arch Ophthalmol** **1985**;103(12):1796-806.

https://sei.saude.gov.br/sei/documento_consulta_externa.php?id_acesso_externo=26156&id_documento=4972899&infra_hash=14500308385ccb7ff1e4ef80e3e69eaf