



NOTA TÉCNICA Nº 549

Solicitante: Juiz Dr. Roberto Nogueira Feijó da 2ª
Vara da Comarca de Itaitinga

Número do processo: 0050536-
69.2020.8.06.0099

Data: 17/02/2021

Medicamento	X
Material	
Procedimento	
Cobertura	

SUMÁRIO

TÓPICO	Pág
1. Tema	2
2. Considerações teóricas	2-3
3. Eficácia do medicamento e evidências científicas	3-6
4. Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS	6
5. Sobre a liberação na ANVISA	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
9. Referências	9



1) Tema:

Trata-se de nota técnica sobre a solicitação do fornecimento da medicação Ranibizumabe (Lucentis[®]) 03 doses mensais em olho direito, inicialmente e depois a cada mês por 3 meses para paciente com diagnóstico de oclusão da veia central da retina (CID H 34-8) e edema macular diabético (CID 35.5).

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.^{3,5}

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.

Lucentis® foi testado em estudos clínicos controlados nos quais foram demonstradas sua segurança e eficácia no tratamento de edema macular decorrente de oclusão da veia central e oclusão de ramo venoso da retina. Os estudos clínicos CRUISE e BRAVO, cada um com mais de 390 pacientes com edema de mácula devido a oclusões venosas da retina, demonstraram que o tratamento com Lucentis® consegue melhorar a visão de maneira significativa em 48 a 61% dos casos (comparado com 17 a 29% nos grupos tratados com placebo).

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 (Régner 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 DRCR.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 Régner 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 Virgilli 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 quando o aflibercepte tem eficácia semelhante para o EMD. As diferenças de eficácia, ora favorecendo um, ora 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:

Atualmente, já são ofertados no SUS anti-inflamatórios, diuréticos e corticoides, além de medicamentos para controlar a diabetes. Há ainda a fotocoagulação por raios laser, tratamento padrão para retinopatia diabética, viterctomia (procedimento cirúrgico) e o antiangiogenico aflibercepte.

5) Sobre a liberação pela ANVISA

Registro - 1006810560032

Produto-LUCENTIS

Classe Terapêutica -OUTROS MEDICAMENTOS COM ACAO NO APARELHO VISU-

AL

Autorização -1000685

Processo -25351.472680/2006-12

Validade 09/2027

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 intravitreas em ambiente hospita-



lar, clínicas oftalmológicas especializadas ou salas de cirurgia ambulatoriais com o adequado acompanhamento do paciente.

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

Os membros da Conitec presentes na 89ª reunião ordinária, no dia 05/08/2020, deliberaram, por unanimidade, recomendar a incorporação do ranibizumabe para o tratamento do edema macular diabético, conforme protocolo do Ministério da Saúde e assistência oftalmológica no âmbito do SUS, em Portaria nº 39, publicada no Diário Oficial da União nº 181, seção 1, página 235, em 21 de setembro de 2020. Essa decisão foi baseada em levantamento de estudos clínicos e avaliação do impacto orçamentário. Considerou-se que o ranibizumabe apresenta eficácia e segurança comprovada e semelhante ao aflibercepte (antiangiogênicos) incorporado no SUS no final de 2019. A custo-minimização e AIO demonstram uma provável economia de recursos se os preços do medicamento forem semelhantes às análises apresentadas. A Conitec recomendou preliminarmente ainda que a incorporação seja condicionada a elaboração e publicação do PCDT de retinopatia diabética e negociação de preço com o fabricante.

7) Sobre o fornecimento da medicação pelo SUS

A medicação ranibizumabe não está disponibilizada pelo SUS no momento.

8) Conclusões:

Sobre os questionamentos

1. Os medicamentos solicitados foram aprovados pela ANVISA? Em caso afirmativo qual o número do registro?

Resposta: Lucentis® foi aprovado pela ANVISA e tem registro número 1006810560032



2. Os medicamentos dentre solicitados estão incluídos na lista de Rename dentre os componentes básicos da assistência farmacêutica e são fornecidos pelo SUS?

Resposta: Não. O Ranibizumabe (princípio ativo do Lucentis) não está presente na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) de 2020.

3. Em caso negativo, há protocolo para inclusão na lista de medicamentos de alto custo para tratamento da moléstia da requerente?

Resposta: Sim. Os membros da Conitec presentes na 89ª reunião ordinária, no dia 05/08/2020, deliberaram, por unanimidade, recomendar a incorporação do ranibizumabe para o tratamento do edema macular diabético, conforme protocolo do Ministério da Saúde e assistência oftalmológica no âmbito do SUS, em Portaria nº 39, publicada no Diário Oficial da União nº 181, seção 1, página 235, em 21 de setembro de 2020. Essa decisão foi baseada em levantamento de estudos clínicos e avaliação do impacto orçamentário. Considerou-se que o ranibizumabe apresenta eficácia e segurança comprovada e semelhante ao aflibercepte (antiangiogênicos) incorporado no SUS no final de 2019. A Conitec recomendou preliminarmente ainda que a incorporação seja condicionada a elaboração e publicação do PCDT de retinopatia diabética e negociação de preço com o fabricante.

4. Os medicamentos são produzidos/fornecidos por empresa sediada no país ou depende de importação?

Resposta: Lucentis é Importado por: Novartis Biociências S.A. Av. Prof. Vicente Rao, 90 São Paulo - SP CNPJ: 56.994.502/0001-30 Indústria Brasileira. Fabricado por: Novartis Pharma Stein AG, Stein, Suíça ® = Marca registrada de Genentech, Inc.

5. Qual prazo necessário para seu fornecimento?

Resposta: O prazo para fornecimento é o necessário para aquisição pelos órgãos competentes.



6. Existem medicamentos similares fornecidos pela rede pública? Quais são eles?

Resposta: O SUS fornece o antiangiogênico aflibercepte.

7. O fármaco(s) fornecido(s) pelo SUS é(são) tão eficaz(es) para o tratamento da moléstia do requerente?

Resposta: Sim. 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.

8. Existem outros esclarecimentos /observações que o corpo técnico julgue necessário para balizar a decisão judicial?

Resposta: Não

9) Referências

1. LUCENTIS® ranibizumabe. Bula aprovada pela Anvisa em 15/06/2020.
2. ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária). Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/medicamentos>
3. Ranibizumabe para tratamento de Edema Macular Diabético (EMD). Relatório de Recomendação da Conitec. Ministério da Saúde. Março de 2020
4. Aflibercepte para Edema Macular Diabético. Relatório de recomendação da Conitec Nº 478. Novembro/2019. Ministério da Saúde.
5. RELAÇÃO NACIONAL DE MEDICAMENTOS ESSENCIAIS RENAME. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos.
http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_medicamentos_rename_2020.pdf

