

NOTA TÉCNICA 2468**IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO**

SOLICITANTE: MM. Juiz de Direito Dr. José Carlos de Matos

PROCESSO Nº.: 50138015720218130313

CÂMARA/VARA: Juizado Especial da Fazenda Pública 1º UJ 2º JD

COMARCA: Ipatinga

I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

REQUERENTE: VADM

IDADE: 61 anos

PEDIDO DA AÇÃO: Medicamento antiangiogênico Orzudex

DOENÇA(S) INFORMADA(S): H360

FINALIDADE / INDICAÇÃO: Como opção terapêutica substituta à alternativa terapêutica disponível na rede pública - SUS

REGISTRO NO CONSELHO PROFISSIONAL: CRMMG 54820

NÚMERO DA SOLICITAÇÃO: 2021.0002468

II – PERGUNTAS DO JUÍZO:

1) O medicamento postulado tem indicação de bula do fabricante para o tratamento proposto? Está aprovado pela ANVISA para ser comercializado no Brasil no uso proposto? 2) Há pedido de inclusão do medicamento nos protocolos clínicos do SUS? Se já foi analisado o pedido, qual a conclusão do parecer? 3) Todas as alternativas terapêuticas atualmente disponíveis no SUS já foram tentadas? em caso negativo, qual é tratamento ainda não tentado? Há contraindicação ao tratamento não tentado levando-se em conta as demais condições clínicas do paciente? 4) Há evidência científica de que o uso do medicamento postulado tem resposta satisfatória e/ou superior aos tratamentos disponíveis no SUS? 5) O uso do medicamento postulado impõe risco à saúde do paciente (efeitos colaterais severos, comorbidades, toxicidade, etc)? 6) Quais os riscos para o paciente com o diagnóstico acima que não trata adequadamente a doença? Há risco de

morte? 7) Outras informações consideradas úteis na análise jurídica do caso.

III – CONSIDERAÇÕES/RESPOSTAS:

DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA A SER AVALIADA

Ozurdex® é o nome comercial de um implante biodegradável para uso oftálmico que contém dexametasona. A embalagem contém um aplicador de uso único contendo um implante em forma de bastão de 0,7 mg de dexametasona para ser injetado por via intravítrea, que funciona como um sistema de liberação controlada, dissolvendo-se aos poucos e liberando o medicamento de forma controlada e gradual sendo desnecessária a remoção cirúrgica.

OZURDEX® (implante biodegradável de dexametasona) é indicado para:

- Tratamento do edema da mácula após oclusão de ramo de veia retiniana (ORVR) ou de oclusão de veia retiniana central (OVRC).
- Tratamento de processos inflamatórios da parte posterior dos olhos, como as uveítes de origem não infecciosa.
- Tratamento de edema macular diabético.

Copilação da bula “A eficácia de OZURDEX® (implante biodegradável de dexametasona) para o tratamento de edema macular diabético foi avaliada em dois estudos multicêntricos, cegos, randomizados e de placebo controlado em pacientes que receberam até sete tratamentos durante um período de estudo de três anos. Os pacientes foram elegíveis para retratamento com base em uma espessura do subcampo central da retina > 175 microns, medida por tomografia de coerência óptica (OCT) ou na interpretação de um médico para qualquer evidência de edema retiniano residual consistindo em cistos intrarretiniais ou quaisquer regiões de aumento na espessura da retina dentro ou fora do subcampo central. Na análise dos estudos individualmente, a proporção de pacientes com 15 ou mais pontos de melhoria na MAVC desde a linha basal foi significativamente mais alta com OZURDEX® (implante biodegradável de dexametasona) (22,1 % e 22,3 %) em comparação ao placebo (13,3 % e 10,8 %) na visita final do ano 3 ($p = 0,038$ e $0,003$), respectivamente. Na análise conjunta dos resultados dos dois estudos, a proporção de pacientes com 15 ou mais

pontos de melhoria desde a linha basal foi significativamente mais alta com OZURDEX® (implante biodegradável de dexametasona) (22,2 %) em comparação ao placebo (12,0%) na visita final do terceiro ano ($p < 0,001$). Na análise conjunta dos resultados dos estudos fase 3, no decorrer de um período de estudo de três anos, foi administrado um total de 1.080 retratamentos com OZURDEX® (implante biodegradável de dexametasona). Aproximadamente 80 % dos retratamentos foram administrados entre cinco e sete meses após o tratamento anterior: 37,8 % ocorreram entre cinco e seis meses, 42,0 % ocorreram entre seis e sete meses e 19,9 % ocorreram após sete meses."

Do exposto acima observamos que a melhoria dos sintomas com uso da medicação é em torno de 10% superior ao placebo com necessidade de retardamento em muitos casos.

O EMD é uma das principais causas de cegueira em pessoas com diabetes mellitus, resultando em grande impacto clínico e econômico, tanto em nível pessoal como para a sociedade. Clinicamente caracteriza-se pelo extravasamento de fluidos, lipídeos e proteínas na região da mácula, em decorrência da permeabilidade alterada pela exposição à hiperglicemia crônica, causando assim a deterioração da acuidade visual. O tratamento padrão foi por muito tempo a terapia de fotocoagulação focal a laser, que usa o calor de um laser para selar os vasos sanguíneos na retina, mas recentemente injeções intravítreas que bloqueiam a atividade de fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) tem sido utilizada. 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 .

Tratamento com antiangiogênicos

Antiangiogênicos são medicamentos que têm a possibilidade de inibir o crescimento de vasos sanguíneos (no caso vasos anômalos que cobrem retina e impedem a chegada do estímulo visual ao fundo do olho) e são indicados para o EMD

- O ranibizumabe, nome comercial Lucentis®, é um inibidor da angiogênese proliferação de vasos, indicado para tratamento da degeneração macular relacionada à idade (DMRI) exsudativa/úmida e EMD
- O bevacizumabe, nome comercial Avastin®, é outro medicamento da mesma classe terapêutica, com a eficácia semelhante ao ranibizumabe para tratamento da degeneração macular relacionada à idade. O seu uso no EMD é off label e é amplamente utilizado
- Eylia® (aflibercepte) é o mais novo antiangiogênico disponível no mercado. É indicado para o tratamento de degeneração macular relacionada à idade, neovascular (DMRI) exsudativa e edema macular diabético

O tratamento com antiangiogênico pode melhorar o edema macular e o processo inflamatório, mas cada paciente responde ao tratamento de forma individualizada. A expectativa de que, a priori, serão necessárias 3 doses do medicamento pode ser imprecisa. O paciente deve ser avaliado a cada três aplicações para verificar se o medicamento está sendo eficaz. Caso não se comprove melhora, deve-se suspender a utilização do mesmo.

Nem todos os pacientes se beneficiam com o tratamento; naqueles com perda muito acentuada – abaixo de 20/200, já não é pouco provável a reversão do quadro.

A agência britânica NICE (The National Institute for Health and Care Excellence), no documento TA346 do traz a avaliação e recomendação da agência para o uso de aflibercepte como uma opção para o tratamento da deficiência visual causada pelo EMD somente nos casos em que o olho apresente uma espessura central da retina de 400 micrômetros ou mais no início do tratamento. As agências de avaliação de tecnologia do Canadá CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health), da Escócia SMC (Scottish Medicines Consortium) e da Austrália PBAC (The Pharmaceutical Benefits Advisory Committee), também recomendam o uso do aflibercepte para o tratamento de deficiência visual decorrente do EMD.

Conclusões de artigos de revisão recentes sobre retinopatia diabética indicam a utilização de Orzudex para tratamento em casos específicos. Dados compilados: “A retinopatia diabética (RD), o edema macular diabético

(EMD) e a doença cardiovascular (DCV) resultante de dano vascular por níveis persistentemente elevados de glicose no sangue estão entre as patologias secundárias graves associadas ao diabetes mellitus de longa data. A ligação estabelecida entre RD e DCV sugere a necessidade de manejo adequado e precoce de pacientes com diabetes para minimizar o risco cardiovascular (CV). Isso é de particular importância em pacientes com eventos cardiovasculares importantes ou recentes. O manejo precoce da RD é uma tarefa complexa que requer avaliação abrangente e uma abordagem multidisciplinar para manejar complicações, fatores de risco e interações entre diferentes aspectos da doença. Os agentes anti-fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) tornaram-se uma importante modalidade terapêutica em oftalmologia. No entanto, seu uso é contra-indicado em pacientes com RD e / ou EMD com um evento CV nos 3 meses anteriores. Em pacientes com EMD, os corticosteroides têm como alvo as vias inflamatórias multifacetadas envolvidas na patogênese da RD, com um espectro de ação mais amplo do que os agentes anti-VEGF. Nesse contexto, diretrizes recentes sugerem o uso de corticosteroides, em particular o implante intravítreo de dexametasona, como tratamento de primeira linha bem tolerado e eficaz em pacientes com alto risco CV, como história ou eventos CV importantes recentes. A revisão enfoca o subconjunto de pacientes diabéticos com um evento CV anterior, DR e DME e discute a necessidade de uma abordagem holística na avaliação da escolha terapêutica ideal para o cuidado do paciente individual, apoiada pela experiência clínica do mundo real por muito tempo - Terapia de implante intravítreo de dexametasona de prazo."

“ Os implantes de dexametasona intravítrea são úteis no tratamento de pacientes com edema macular diabético com diferentes perfis, por exemplo, pseudo-fácicos, maus aderentes, vitrectomizados, candidatos à cirurgia de catarata, pacientes com alto componente inflamatório e com histórico de eventos cardiovasculares. O uso de dexametasona intravítrea reduz o número de visitas e facilita a adesão. Os especialistas pensaram que a mudança da terapia com fator de crescimento endotelial vascular para implantes de dexametasona intravítrea deveria ser feita preferencialmente após três injeções. Além disso, o tratamento pro re nata fornece melhores resultados em pacientes com edema macular diabético, pois ajuda a prevenir o subtratamento. Por fim, os especialistas concluíram que as diretrizes clínicas e os protocolos de tratamento do edema macular diabético precisam ser atualizados."

Dados compilados do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Retinopatia Diabética – CONITEC – Fevereiro 2021

O tratamento com anti-VEGF intravítreo no EMD que envolve o centro da mácula é superior ao laser, possibilitando ganho de acuidade visual. O uso do aflibercepte ou ranibizumabe é indicado como primeira opção de tratamento para pacientes com EMD. As evidências disponíveis provenientes da meta-análise de Avery sugerem um discreto aumento do risco de eventos cardiovasculares com o uso dos anti-VEGFs em relação ao laser ou placebo, mas os dados ainda são insuficientes para uma conclusão confiável e não impactam na recomendação de uso em geral. Apesar de não haver evidências que tenham investigado o efeito dos anti-VEGFs em população com evento cardiovascular prévio, sugere-se a avaliação de seu uso nesses pacientes pelo médico assistente. A associação do laser ao anti-VEGF não demonstrou benefício incremental em relação à monoterapia com anti-VEGF no ganho de acuidade visual. Entretanto, sua utilização é justificada na prática clínica por sua maior conveniência (redução da necessidade de visitas de acompanhamento, menor número de aplicações). Sobre os antiangiogênicos, é oportuno mencionar que o aflibercepte e o ranibizumabe estão disponíveis no mercado, são aprovados pela Anvisa e possuem indicação em bula para o tratamento do EMD, já o bevacizumabe não possui indicação aprovada em bula no Brasil para o tratamento do EMD. A Conitec avaliou o medicamento aflibercepte comparado ao ranibizumabe para o tratamento de pacientes com edema macular diabético. O aflibercepte teve recomendação favorável à incorporação pois as evidências científicas indicaram resultados significativos de eficácia na reversão de perda de acuidade visual em pacientes com EMD. Portanto, o aflibercepte foi incorporado 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. O ranibizumabe também foi avaliado pela Conitec para o tratamento de edema macular diabético, e teve recomendação favorável a incorporação

. As evidências científicas que fundamentaram a recomendação indicaram que há resultados significativos de superioridade de eficácia do ranibizumabe comparado com o laser na melhora da acuidade visual em pacientes com EMD. Os estudos que compararam o ranibizumabe com o aflibercepte também demonstraram que eles têm eficácia semelhante para o tratamento do EMD. **Na avaliação econômica foi demonstrado que o ranibizumabe é uma alternativa poupadora de recursos quando comparada ao aflibercepte para o tratamento de pacientes adultos com edema macular diabético. Neste caso, o ranibizumabe foi incorporado para o tratamento do edema macular diabético, conforme protocolo do Ministério da Saúde e assistência oftalmológica no SUS. Recomenda-se o cumprimento das normas regulamentadas pela Anvisa para a prevenção de infecção ocular na aplicação dos anti-VEGFs.**

Os membros da Conitec presentes na 94ª reunião do plenário, realizada nos dias 03 e 04 de fevereiro de 2021, deliberaram recomendação preliminar favorável à publicação deste Protocolo.

No caso em tela não observamos indicação específica para utilização de Orzudex em detrimento as opções disponíveis no SUS (aflibercepte e ranibizumabe).

Na solicitação enviada não consta dados do OCT (tomografia de coerência ótica) que são necessários para guiar a terapêutica. Na solicitação enviada também não constam dados de acuidade visual, pacientes com perda muito acentuada – abaixo de 20/200 não há expectativa de melhora com o tratamento.

VI – CONCLUSÃO

- Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Retinopatia Diabética – CONITEC – Fevereiro 2021 estão disponíveis no SUS aflibercepte e ranibizumabe
- De acordo com próprio fabricante do Orzudex a melhora dos sintomas com uso da medicação é em torno de 10% superior ao placebo (não fazer nada) com necessidade de retardamento em muitos casos
- A indicação do implante intravítreo de dexametasona (Ozurdex®), no tratamento de primeira linha da RD é bem estabelecida em pacientes com alto risco cardiovascular , o que não esta descrito no caso em tela
- Outras indicações de implante de dexametasona (Ozurdex®) seriam pacientes com edema macular diabético, pseudofácicos, maus aderentes, vitrectomizados, candidatos à cirurgia de catarata, pacientes com alto componente inflamatório o que também não esta descrito no caso em tela
- Na solicitação enviada não consta dados do OCT (tomografia de coerência ótica) sobre espessura do subcampo central da retina que seriam necessários para indicar ou contraindicar o uso da medicação
- Na solicitação enviada também não constam dados de acuidade visual (uma vez que nos pacientes com perda muito acentuada – abaixo de 20/200 não haverá benefício no tratamento).
- Do exposto não existem dados na solicitação/relatório médico que possibilitem a indicação de Ozurdex® para caso em tela

V – REFERÊNCIAS:

- Rosenblatt A, Udaondo P, Cunha-Vaz J, Sivaprasad S, Bandello F, Lanzetta P, Kodjikian L, Goldstein M, Habet-Wilner Z, Loewenstein A; ARTES Study Group. A Collaborative Retrospective Study on the Efficacy and Safety of Intravitreal Dexamethasone Implant (Ozurdex) in Patients with Diabetic Macular Edema: The European DME Registry Study. Oph-

thalmology. 2020 Mar;127(3):377-393. doi: 10.1016/j.ophttha.2019.10.005. Epub 2019 Oct 10. PMID: 31932090.

- García Layana A, Adán A, Ascaso FJ, Cabrera F, Donate J, Escobar Barranco JJ, Peralta G, Reyes García R, Rodríguez Maqueda M, Ruiz-Moreno JM, Vinagre I; MOMENTUM-D Study Group. Use of intravitreal dexamethasone implants in the treatment of diabetic macular edema: Expert recommendations using a Delphi approach. Eur J Ophthalmol. 2020 Sep;30(5):1042-1052. doi: 10.1177/1120672119861623. Epub 2019 Jul 10. PMID: 31291782.
- Bandello F, Toni D, Porta M, Varano M. Diabetic retinopathy, diabetic macular edema, and cardiovascular risk: the importance of a long-term perspective and a multidisciplinary approach to optimal intravitreal therapy. Acta Diabetol. 2020 May;57(5):513-526. doi: 10.1007/s00592-019-01453-z. Epub 2019 Nov 20. PMID: 31749046.
- Portal CNJ
- Portal da Anvisa
- Portal da CONITEC

VI – DATA: 02/11 /2021

NATJUS TJMG