

Data: 12/07/2016

NT – 28/2016

Solicitante: Juíza Elimar Boaventura Condé Araújo

1ª Vara Cível da Comarca de Ipatinga

Número do processo: 5004516-16.2016.8.13.0313

Autor: R.G.S.

Réu: Fundação São Francisco Xavier

Medicamento	x
Material	
Procedimento	
Cobertura	

TEMA: Anti-angiogênico (Lucentis®) na retinopatia diabética proliferativa com edema macular

Sumário

1. Demanda	2
Relatórios médicos:	2
2. Contexto	6
3. Pergunta estruturada	7
4. Descrição do medicamento solicitado	7
5. Descrição do medicamento comparado (bevacizumabe- Avastin®)	9
6. Revisão da literatura	10
5 - Relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologia (CONITEC) do Ministério da Saúde.....	13
6- Disponibilidade na ANS	14
7- Recomendação	14
Referências	15

1. **Demanda**

Relatórios médicos:

FSPFX FUNDAÇÃO SÃO FRANCISCO XAVIER

Evolução Médica - PEP

Paciente	Renata Gabriel da Silva		Atendimento	1.398.131
Data Nascto.	11/01/1977	39 Anos	Prontuário	9.029.951
Sexo	Feminino		Dt. Entrada	08/07/2016
Telefone	36179099		Convênio	Usisaúde Enfermaria
Setor	Pronto Socorro - Urgência		PS - Atendimento	PA

CRM: 30926

08/07/2016 15:20:16 Reginaldo Machado De Mattos Junior Médico

Atesto que a paciente [redacted] apresenta retinopatia diabética proliferativa avançada em ambos os olhos, já submetida a panfotocoagulação a laser também em ambos os olhos. Entretanto, a despeito do tratamento instituído, houve episódios de hemorragia retiniana e vítrea com importante comprometimento visual e tornando inviável novas aplicações de laser. Há, assim, indicação de injeções intraoculares de antiangiogênico (inicialmente 3 sessões por olho) a fim de se interromper o processo de neovascularização causador das hemorragias de repetição. Há risco elevado de perda visual irreversível caso não seja instituído o tratamento proposto.

Atenciosamente,



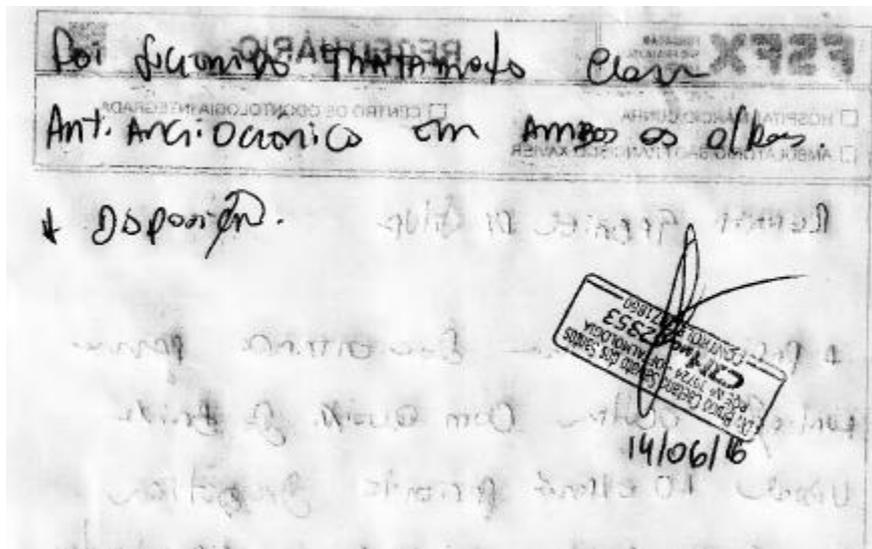
Dr. Reginaldo Machado De Mattos Junior
30926

FSFX FUNDAÇÃO SÃO FRANCISCO XAVIER	RECEITUÁRIO
<input type="checkbox"/> HOSPITAL MÁRCIO CUNHA	<input type="checkbox"/> CENTRO DE ODONTOLOGIA INTEGRADA
<input type="checkbox"/> AMBULATÓRIO SÃO FRANCISCO XAVIER	
<div style="border: 1px solid black; width: 100px; height: 20px; margin: 0 auto;"></div>	
<p>O Tratamento proposto para paciente portador de retinopatia diabética proliferativa com edema macular em ambos os olhos.</p> <p>De acordo com os mais recentes estudos científicos tem a capacidade de atuar na absorção do edema, acúmulo de líquido, entre as camadas da retina, tecido capaz de absorver a imagem, e assim melhorando o quadro de baixa acuidade visual, sem o tratamento a paciente pode ter diminuição da acuidade visual ou</p>	
GRÁFICA	<small>Classificação da Informação: Confidencial Grupo de acesso: Médico e paciente</small>

Difficuldade enorme na incorporação
de novas indicações de acordo com protocolos
internacionais (3 aplicações) iniciadas em
cada olho e após repositado.

21/06/16

FSFX FUNDAÇÃO SÃO FRANCISCO XAVIER	RECEITUÁRIO
<input type="checkbox"/> HOSPITAL MÁRCIO CUNHA	<input type="checkbox"/> CENTRO DE ODONTOLOGIA INTEGRADA
<input type="checkbox"/> AMBULATÓRIO SÃO FRANCISCO XAVIER	
<p>A paciente acima descrita para avaliação ocular com exame de fundo visual AO exame paciente digitou em yr de inclina de 19 anos apresenta VOA de: 20/100 com correção: 20/60</p> <p>Na biomicroscopia não apresenta alterações na endoscopia nota presença de hemorragia vítrea de pequeno volume em (AO), hemorragia discóides, neovas em AO e C</p> <p>Após tratamento com fotocoagulação a laser e acompanhamento com OCT. AO demonstra Edema macula em (AO)</p>	
F-156 GRÁFICA NACIONAL	Classificação de Informação: Confidencial Grupo de acesso: Médico e paciente



2. Contexto

A retinopatia diabética é a consequência na retina do derrame microvascular diabético progressivo crônico e oclusão. Todos os pacientes com diabetes mellitus em vão apresentar algum grau de retinopatia diabética. Há dois tipos: não proliferativa e proliferativa. A retinopatia diabética não proliferativa (RDNP) é o estágio inicial da doença, sendo menos grave. Pode ocorrer derrame de líquido dos vasos sanguíneos do olho para a retina, causando visão turva. A retinopatia diabética proliferativa (RDP) é a forma mais avançada da doença. Novos vasos sanguíneos começam a surgir no olho (neovascularização). Esses vasos são frágeis e pode ocorrer hemorragia. Por sua vez, a hemorragia pode causar perda da visão e cicatrização na retina.¹ Paciente com retinopatia diabética pode apresentar perda aguda da visão decorrente de hemorragia vítrea relacionada com a retinopatia diabética proliferativa ou perda gradual da visão decorrente do surgimento de edema macular diabético.¹

Epidemiologia¹

A retinopatia é rara em pacientes com diabetes mellitus do tipo 1 antes da puberdade, sendo também rara em pacientes com diabetes há <7 anos. Cerca de 25% dos pacientes com diabetes mellitus do tipo 2 apresentam retinopatia no diagnóstico, presumivelmente resultante de doença não diagnosticada. A prevalência observada em pacientes <30 anos por ocasião do diagnóstico foi de 17% entre os pacientes com diabetes (tipos 1 e 2) há <5 anos e de 98% entre os pacientes com diabetes há >15 anos. A prevalência relatada em pacientes >30 anos por ocasião do diagnóstico foi de 29% entre os pacientes com diabetes há <5 anos e 78% entre os pacientes com diabetes há >15 anos. A incidência de 10 anos de retinopatia, progressão da retinopatia e progressão para retinopatia proliferativa foi mais alta no grupo diagnosticado antes dos 30 anos de idade, intermediária no grupo tratado com insulina e diagnosticado ≥30 anos de idade e mais baixa no grupo não tratado com insulina e diagnosticado ≥30 anos de idade.

3. Pergunta estruturada

Paciente: Paciente com quadro de retinopatia diabética proliferativa, **com edema macular grave.**

Intervenção: Aplicação intra-vítrea de anti-angiogênico - Ranibizumabe (Lucentis®)

Comparação: Aplicação intra-vítrea de anti-angiogênico - Bevacizumabe (Avastin®)

Desfecho: Melhora da acuidade visual

4. Descrição do medicamento solicitado

Bula Anvisa^a

LUCENTIS® ranibizumabe

^a

http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=10292072013&pIdAnexo=189437
1. Acesso em 13/07/2016

APRESENTAÇÕES Solução para injeção a 10 mg/mL. Embalagem com 1 frasco-ampola contendo 2,3 mg de ranibizumabe em 0,23 mL de solução, uma agulha com filtro para retirada do conteúdo do frasco, uma agulha para injeção intravítrea e uma seringa para retirada do conteúdo do frasco e para injeção intravítrea. **VIA INTRAVÍTREA USO ADULTO**
COMPOSIÇÃO Cada frasco-ampola contém 2,3 mg de ranibizumabe em 0,23 mL de solução. Excipientes: alfa, alfa-treose di-hidratada cloridrato de histidina monoidratado, histidina, polissorbato 20, água para injetáveis.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

1. **PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?** Lucentis® é administrado pelo seu oftalmologista (médico dos olhos) como uma injeção no olho sob anestésico local. Ele é usado para tratar lesão da retina (parte de trás do olho sensível a luz) causada pelo vazamento e crescimento anormal dos vasos sanguíneos em doenças como a forma úmida da degeneração macular relacionada à idade (DMRI). É utilizado também para tratar o edema macular diabético (EMD) e o bloqueio das veias da retina (OVR). Essas doenças podem causar a diminuição da visão.
2. **COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?** Lucentis® contém a substância ativa ranibizumabe, que é uma parte de um anticorpo. Anticorpos são proteínas que reconhecem e ligam-se especificamente a outras proteínas únicas do corpo. O ranibizumabe liga-se seletivamente a uma proteína chamada fator de crescimento endotelial vascular humano A (VEGF-A), que está presente na retina (parte de trás do olho sensível à luz). O ranibizumabe reduz ambos, o crescimento e o vazamento de novos vasos no olho, processos anormais que contribuem para a progressão da forma úmida da degeneração macular relacionada à idade (DMRI) e o desenvolvimento de edema macular (inchaço) devido à diabetes (edema macular diabético, EMD) ou oclusão de veia retinal (OVR).

5. Descrição do medicamento comparado (bevacizumabe- Avastin®)^b

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

Câncer colorretal metastático (CCRm) Avastin®, em combinação com quimioterapia à base de fluoropirimidina, é indicado para o tratamento de pacientes com carcinoma metastático do cólon ou do reto.

Câncer de pulmão de não pequenas células localmente avançado, metastático ou recorrente Avastin®, em combinação com quimioterapia à base de platina, é indicado para o tratamento de primeira linha de pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células, não escamoso, irressecável, localmente avançado, metastático ou recorrente.

Câncer de mama metastático ou localmente recorrente (CMM)

Avastin®, em combinação com paclitaxel, é indicado para o tratamento de pacientes com câncer de mama localmente recorrente ou metastático que não tenham recebido quimioterapia.

Câncer de células renais metastático e/ ou avançado (mRCC)

Avastin®, em combinação com alfainterferona 2a, é indicado para o tratamento de primeira linha de pacientes com câncer de células renais avançado e/ ou metastático.

Câncer epitelial de ovário, tuba uterina e peritoneal primário

Avastin®, em combinação com carboplatina e paclitaxel, é indicado para o tratamento de primeira linha de pacientes com câncer epitelial de ovário, tuba uterina e peritoneal primário avançados (International Federation of Gynecology and Obstetrics – FIGO – III B, III C e IV).

^b

http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=3667502013&pIdAnexo=1604556
Acesso em 13/07/2016

6 Revisão da literatura

Base de dados	Estratégia de busca	Artigos encontrados	Artigos selecionados
<i>uptodate</i>	Diabetic Retinopathy	1	1
<i>British Medical Journal (BMJ, best practice)</i>	Diabetic Retinopathy	1	1
Dynamed	Diabetic Retinopathy	1	1
PubMed	("diabetic retinopathy"[MeSH Terms] OR ("diabetic"[All Fields] AND "retinopathy"[All Fields]) OR "diabetic retinopathy"[All Fields]) AND (("vascular endothelial growth factor a"[MeSH Terms] OR "vascular endothelial growth factor a"[All Fields] OR "vegf"[All Fields]) AND ("antagonists and inhibitors"[Subheading] OR ("antagonists"[All Fields] AND "inhibitors"[All Fields]) OR "antagonists and inhibitors"[All Fields] OR "inhibitors"[All Fields])) AND (systematic[sb] OR Meta-Analysis[ptyp])	49	1
<i>National Institute for Health and Care Excellence do Reino Unido (NICE)</i>	Diabetic Retinopathy	1	1
<i>Conitec</i>	Anti-angiogênicos no edema macular diabético	1	1

Os principais objetivos do tratamento são melhorar os controles glicêmico e da hipertensão e assegurar que a doença que ameaça a visão seja interrompida antes da perda da visão, já que é mais fácil prevenir que reverter a perda da visão. Deve-se aconselhar os pacientes a consultar o médico para garantir o adequado controle glicêmico e da hipertensão.¹ Embora o controle da glicemia e da pressão arterial retarde a apresentação inicial e a progressão da retinopatia, é necessário tratamento oftálmico tão logo a doença que ameaça a visão esteja presente.¹ Tipicamente, isso inclui laserterapia macular, terapia intravítrea, fotocoagulação panretiniana, vitrectomia ou combinação

desses métodos.²⁻⁸ O edema macular pode ser definido como clinicamente significativo ou não, e somente os casos clinicamente significativos requerem tratamento.

A revista *point-of-care, uptodate*, relata que o uso de anti-angiogênicos (bevacizumabe, ranibizumabe e aflibercepte) foi amplamente estudado para tratamento do edema macular diabético, e esta terapia apresenta um grande avanço. A injeção intra-vítrea de ranibizumabe e aflibercepte foram aprovadas pelo *the US Food and Drug Administration* (FDA) and *European Medicines Agency* (EMA). O uso do bevacizumabe tem seu uso *off-label*, mas é tão efetivo quanto os demais anti-angiogênicos.⁹

Outra base de dados *point of care, Dynamed*¹⁰ relata que o uso de anti-angiogênicos pode ser efetivo, para aumentar ou manter a acuidade visual em pacientes com edema macular diabético, baseada em revisão sistemática da Cochrane¹¹ de 2014. Há evidências de alta qualidade (em populações de ensaios clínicos em um ou dois anos), que as drogas anti-angiogênicas proporcionam benefício em comparação com opções terapêuticas atuais, para tratamento de edema macular diabético, que é a fotocoagulação de laser. Pesquisas futuras devem investigar as diferenças entre os medicamentos (bevacizumabe, ranibizumabe e aflibercepte), a eficácia sob monitoramento no mundo real, as condições de tratamento e segurança em populações de alto risco, em particular quanto ao risco cardiovascular.

O *National Institute for Health and Care Excellence do Reino Unido* (NICE), recomenda o uso do ranibizumabe no tratamento do edema macular diabético para espessamento retiniano maior que 400 micrometro ou mais.^c

O Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias do SUS (CONITEC) de outubro de 2015^d, sobre Antiangiogênicos (bevacizumabe e

^c <http://www.nice.org.uk/guidance/ta274>. Acesso em 13/07/2016

ranibizumabe) no tratamento do edema macular diabético, teve como objetivo verificar se bevacizumabe é eficaz e seguro para o tratamento de pacientes com edema macular diabético quando comparado ao ranibizumabe. O estudo concluiu que os antiangiogênicos bevacizumabe e ranibizumabe apresentaram-se como agentes de eficácia semelhante no tratamento do edema macular diabético.

A CONITEC fez uma análise de impacto orçamentário a fim de estimar a quantidade de recursos necessários para a incorporação tanto do ranibizumabe quanto do bevacizumabe no tratamento de pacientes com edema macular diabético, sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde, num horizonte de 3 anos. (Tabela 1 abaixo)

Tabela 1 - IMPACTO ORÇAMENTÁRIO DA INCORPORAÇÃO DOS MEDICAMENTOS EM REAIS (R\$), DURANTE 3 ANOS.

Cenário	Ano 1 10%	Ano 2 30%	Ano 3 60%	Total (3 anos)
Bevacizumabe (40 doses)	R\$ 14.300.219,85	R\$ 42.900.659,55	R\$ 85.801.319,10	R\$ 143.002.221,87
Bevacizumabe (20 doses)	R\$ 28.600.439,70	R\$ 85.801.319,10	R\$ 171.602.638,20	R\$ 286.004.443,74
Ranibizumabe (dose única)	R\$ 1.340.592.069,25	R\$ 4.021.776.207,75	R\$ 8.043.552.415,50	R\$ 13.405.922.883,35

Fonte: http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2015/Relatorio_Antiangiogenicos.pdf. Acesso em 13/07/2016

^d http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2015/Relatorio_Antiangiogenicos.pdf. Acesso em 13/07/2016

PREÇO DOS MEDICAMENTOS

A ampola do medicamento **Lucentis®**, com 10mg/ml, seringa carregada com 0,23ml custa, preço fábrica + ICMS MG, R\$ 4.330,24 a dose (a dose disponível em uma seringa é suficiente para uma única aplicação).

Bevacizumabe – Avastin® frasco ampola com 4 ml — preço fábrica R\$1336,66.

O frasco de Lucentis® contém a quantidade necessária para uma aplicação. O frasco de Avastin® contém quantidade suficiente para 40 aplicações.

Hipótese 1- fracionamento: Um frasco de Avastin® seria suficiente para 40 doses, considerando até 50% de perdas (em perspectiva muito conservadora) com a manipulação e fracionamento. Nesse caso, a dose do medicamento seria R\$33,42. Pode-se considerar ainda o custo de R\$50,00 pagos para o processo de fracionamento do medicamento por farmácia especializada. O custo final da dose seria R\$83,42.

O medicamento não possui estabilidade depois de aberto, portanto, esse fracionamento e otimização só seriam possíveis se houvesse outros pacientes com a mesma doença que pudessem usar o medicamento no mesmo período.

Hipótese 2: uso do Avastin®, um frasco de 4 ml por paciente (por impossibilidade logística de fracionamento). Nesse caso, haveria perda de grande parte do frasco, mesmo assim a dose custaria R\$1336,66.

Sendo assim, o custo do tratamento inicial de 3 meses consecutivos, considerando exclusivamente o medicamento seria:

Lucentis®: R\$ 12.990,72

Avastin® (se for possível o fracionamento do conteúdo do frasco): R\$250,26.

Avastin® (se não for possível o fracionamento) R\$4009,98

5 - Relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologia (CONITEC) do Ministério da Saúde

Pelo exposto, a CONITEC, em sua 40ª reunião ordinária, posicionou-se **desfavoravelmente à incorporação no SUS do ranibizumabe para edema macular diabético**, recomendando favoravelmente a incorporação do bevacizumabe para essa indicação. Considerou-se que o ranibizumabe é eficaz e seguro, porém se equipara em eficácia e segurança ao bevacizumabe, o qual representa a alternativa de tratamento mais custo-efetiva

6- Disponibilidade na ANS

Não contemplado pelo ROL da ANS

7- Recomendação

Há recomendação do ponto de vista da literatura para utilização de injeção intra-vítrea de anti-angiogênico, no tratamento de retinopatia diabética proliferativa com edema macular grave, que é a situação do paciente.

Sobre a escolha do anti-angiogênico para tratamento do edema macular diabético, diante do mesmo grau de efetividade, o bevacizumabe (Avastin®) pode ser substituído pelo ranibizumabe (Lucentis®), sem que haja prejuízo para o paciente.

A partir do Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologia (CONITEC) de outubro de 2015, o uso do bevacizumabe para tratamento do edema macular diabético está validado pelo Ministério da Saúde.

De acordo com a tabela 1 acima, o frasco do bevacizumabe pode ser fracionado em várias doses.

Referências

1. PRACTICE BB. Retinopatia diabética. *BMJ BEST Pract.* 2015.
2. Wilkinson CP, Ferris FL, Klein RE, et al. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology.* 2003;110(9):1677-1682. doi:10.1016/S0161-6420(03)00475-5.
3. ETDRS Research Group. Treatment techniques and clinical guidelines for photocoagulation of diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report Number 2. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology.* 1987;94(7):761-774. doi:10.1001/archopht.1985.01050120030015.
4. Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, et al. The RESTORE study: Ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 2011;118(4):615-625. doi:10.1016/j.ophtha.2011.01.031.
5. Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM, et al. Ranibizumab for diabetic macular edema: Results from 2 phase iii randomized trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology.* 2012;119(4):789-801. doi:10.1016/j.ophtha.2011.12.039.
6. Do D V., Nguyen QD, Boyer D, et al. One-year outcomes of the da VINCI study of VEGF trap-eye in eyes with diabetic macular edema. In: *Ophthalmology.* Vol 119. ; 2012:1658-1665. doi:10.1016/j.ophtha.2012.02.010.
7. The Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Research Group. Early vitrectomy for severe vitreous hemorrhage in diabetic retinopathy. Two-year results of a randomized trial. Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study report 2. The Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Research Group. *Arch Ophthalmol.* 1985;103(11):1644-1652. doi:10.1001/archopht.1985.01050110038020.
8. The Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Research Group. Early vitrectomy for severe proliferative diabetic retinopathy in eyes with useful vision. Clinical application of results of a randomized trial--Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Report 4. The Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Research Group. *Ophthalmology.* 1988;95(10):1321-1334. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2465518>.
9. Fraser CE, D'Amico DJ. Diabetic retinopathy: Prevention and treatment. *uptodate All Top are Updat as new Evid becomes available our peer Rev Process is Complet Lit Rev Curr through Jan 2016 | This Top last Updat Dec 17, 2015.* 2016.
10. DynaMed [Internet]. Diabetic retinopathy. *Ipswich EBSCO Inf Serv 1995 - DynaMed [Internet] Ipswich EBSCO Inf Serv 1995 - Rec No 116611, Diabet Retin [updated 2016 Jan 18, cited place cited date here];* 2016.

<http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=dnh&AN=116611&site=dynamed-live&scope=site>.

11. Virgili G, Parravano M, Menchini F, Evans JR. Anti-vascular endothelial growth factor for diabetic macular oedema. *Cochrane database Syst Rev*. 2014;10:CD007419. doi:10.1002/14651858.CD007419.pub4.

Anexo 1 – Pirâmide das evidências científicas



Pirâmide da evidência. Fonte: adaptado de Chiappelli *et al*