

Data: 04/08/2017

RT – 56/2017

Solicitante: Juíza Dra. Marli Maria Braga Andrade

Tribunal de Justiça de Minas Gerais – 5ª Unidade Jurisdicional Cível

Número do processo: 9017377.23.2017.813.0024

Medicamento	X
Material	
Procedimento	
Cobertura	

Ré: Medisanitas Brasil Assistência Integral à Saúde

TEMA: Uso do Ranibizumabe no Tratamento da Degeneração Macular Relacionada à Idade (DMRI) em paciente com lesões retinianas recidivantes.

Sumário

1.Demanda	2
2.Contexto	3
3.Pergunta estruturada	4
4.Descrição da tecnologia solicitada	4
5.Revisão da literatura.....	5
6.Disponibilidade na ANS/SUS.....	5
7.Considerações/Recomendação	6
Referências	8

1. Demanda

Segundo informações contidas nos documentos enviados, o Sr. [...] é portador de degeneração macular relacionada à idade (DMRI) e tem indicação de tratamento com antiangiogênico (ranibizumabe - Lucentys®). Foi submetido ao referido tratamento até meados de 2016, custeado pelo Plano de Saúde. Voltou a necessitar das aplicações intra-oculares de ranibizumabe em dezembro/2016, mas, a partir de então o Plano de Saúde Medisanitas Brasil Assistência Integral a Saúde S/A. – CNPJ 625 502 56 0001/20, tem negado autorização para novas aplicações. O referido plano de saúde alega que:

- 1) o contrato do paciente é anterior à lei 9656/98 e que não foi regulamentado, ou seja, adaptado à regulamentação vigente, instituída após dezembro/1998. E que, portanto, a operadora do plano de saúde de que o paciente é portador, não tem obrigação de cobrir tal tratamento.
Afirma que houve concessão voluntária por parte da Operadora em autorizar o referido tratamento até meados de 2016. Transcrevo os termos utilizados pela própria defesa *"a Operadora, por mera liberalidade, autorizou o procedimento ao beneficiário diversas vezes, pelo fato do dito procedimento encontrar-se no Rol."*
- 2) o paciente teria manifestado resistência ao tratamento com antiangiogênico, ou seja, não manifestou melhora, e que, desta forma, não tem indicação de manter o uso do mesmo, segundo a Diretriz de Utilização de Antiangiogênicos Intra-oculares para tratamento da DMRI, do rol de procedimentos de cobertura obrigatória da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS).

Relatório do Médico assistente:

RELATÓRIO MÉDICO
PACIENTE : [REDACTED] DATA: 09/03/2017

PACIENTE PORTADOR DE DOENÇA MACULAR RELACIONADA A IDADE EXSUDATIVA EM OLHO DIREITO E OLHO ESQUERDO. FEZ TRATAMENTO COM LUCENTIS EM AMBOS OS OLHOS NESTE SERVIÇO. HOUVE MELHORA DO FLUIDO SUBRETINIANO BILATERAL. MAS DURANTE O ACOMPANHAMENTO COM OCT DE MACULA BILATERAL RESSURTIU A MEMBRANA NEOVASCULAR SUBRETINIANA COM FLUIDO SUBRETINIANO NOS DOIS OLHOS. NECESSITANDO DE MAIS APLICAÇÕES DE ANTI VEGF. NESTE CASO PODEMOS AINDA UTILIZAR O LUCENTIS QUE FOI O MEDICAMENTO UTILIZADO OU OPTAR PELO USO DO EYLIA.

Diante disto, foram encaminhados os seguintes questionamentos de ordem técnica ao NATS UFMG, pela Meritíssima Juíza Dra. Marli Maria Braga Andrade:

“Converto o presente julgamento em diligência para que officie-se ao NATS objetivando parecer para fins de análise do pedido no sentido da requerida fornecer o tratamento ocular quimioterápico com antiangiogênico.

Encaminhe-se cópia da inicial e da contestação dos documentos que as instruem com os seguintes quesitos:

1) A negativa da requerida no sentido de que o procedimento solicitado "tratamento ocular quimioterápico com antiangiogênico" não possui cobertura contratual no plano. Planos de Saúde anteriores à 1999 (e não adaptados) não estão obrigados à adequação ao Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde disponibilizado pela ANS e possuem coberturas específicas, é plausível?

2) A negativa da requerida no sentido de que o autor não preenche as diretrizes de utilização para autorização do procedimento tratamento ocular quimioterápico com antiangiogênico, inclusive no que tange à presença das características do Grupo III, C e D da DUT nº74 do Rol de Eventos em saúde da ANS, Anexo II é plausível?

3) O tratamento ocular quimioterápico com antiangiogênico é o mais indicado para o caso do autor?

4) O tratamento em questão é aprovado pela ANVISA e consta do rol de cobertura obrigatória pela ANS?”

2.Contexto

A Degeneração Macular Relacionada à Idade (DMRI) é um distúrbio degenerativo da mácula, a área central da retina, na qual as imagens são formadas. A mácula é uma área altamente especializada, que se localiza dentro da retina e é responsável pela visão central nítida, exigida para tarefas como a leitura ou o reconhecimento facial¹. No centro da mácula, uma pequena depressão denominada fóvea contém a mais alta densidade de cones (sensores de cor) e constitui a área responsável pela maior acuidade visual (AV).

A etiologia da DMRI não é claramente conhecida. Vários fatores de risco estão associados à DMRI. O mais importante é a idade (envelhecimento), mas o tabagismo e fatores genéticos também demonstraram estar fortemente ligados ao desenvolvimento desta condição. A DMRI causa cegueira em 8,7% dos indivíduos que a manifestam¹.

A DMRI apresenta-se sob duas formas clínicas distintas: uma forma **“não exsudativa”, também conhecida como forma seca ou não-neovascular**, e uma **forma exsudativa**, também **denominada úmida e que tem forte componente neovascular**. As duas formas podem coexistir no mesmo paciente. A forma seca ocorre

em 79% a 90% dos casos e apresenta evolução lenta. Atualmente não há nenhum tratamento cientificamente comprovado para a forma seca da DMRI.

A forma úmida é caracterizada pelo desenvolvimento de vasos sanguíneos imaturos (neovasos) que crescem culminando com a formação da membrana neovascular coroidal. Esse processo é conhecido como neovascularização coroidal (NVC). Há uma proteína que atua como fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF – do inglês *vascular endothelial growth factor*) e que está envolvida no desenvolvimento e progressão da NVC por induzir a formação de novos vasos sanguíneos (processo denominado de angiogênese). Esta proteína faz aumentar a permeabilidade vascular e a resposta inflamatória. Embora ocorra em apenas 10% dos portadores de DMRI, é a responsável pela perda visual grave que acomete 80% dos indivíduos portadores de DMRI.

A terapia antiangiogênica, da qual faz parte o ranibizumabe, está indicada para a forma úmida da DMRI.

3. Pergunta estruturada

Paciente: portador de DMRI, submetido a tratamento com antiangiogênico (ranibizumabe) com interrupção após melhora e recidiva alguns meses após a interrupção.

Intervenção: reiniciar tratamento com ranibizumabe

Comparação: tratamento de suporte.

Desfecho: deter a progressão das lesões neovasculares; preservar a visão.

4. Descrição da tecnologia solicitada

Ranibizumabe:

O Ranibizumabe é um fragmento de anticorpo monoclonal humano recombinante (Fab), produzido em células de *Escherichia coli* através de tecnologia de DNA recombinante, que tem como alvo o fator de crescimento endotelial vascular humano A (VEGF-A). O ranibizumabe liga-se a este fator, impedindo-o de atuar no sentido de provocar proliferação das células endoteliais e formação de novos vasos, assim como o impede de promover vazamento e progressão da doença.

Nome comercial: Lucentis®.

Fabricante: Novartis Biociências S/A.

Indicação aprovada na Anvisa: Tratamento da degeneração macular neovascular (exsudativa ou úmida) relacionada à idade e edema macular diabético.

Posologia e Forma de Administração: A dose recomendada em bula é de 0,5mg, administrada mensalmente através de uma única injeção intravítrea. Isto corresponde a um volume de injeção de 0,05 ml. **O tratamento é iniciado com uma injeção mensal, por três meses consecutivos, seguido por uma fase de manutenção em que os pacientes devem ser monitorados mensalmente quanto a sua acuidade visual. Se o paciente apresentar uma perda de mais de 5 (cinco) letras na acuidade visual (pelo método EDTRS ou uma linha equivalente Snellen), o ranibizumabe deve ser administrado novamente.** O intervalo entre duas doses não deve ser inferior a um mês.

O tratamento é realizado mensalmente e continua até que a acuidade visual máxima seja atingida. Isto será confirmado pela estabilidade da acuidade visual em três avaliações mensais consecutivas, realizadas durante o tratamento. **O tratamento é retomado com injeções mensais quando o monitoramento indicar uma perda da acuidade visual devido à forma úmida da DMRI e continua até que a acuidade visual estável seja atingida novamente.**

5. Revisão da literatura

Segundo o Parecer¹ elaborado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologia (CONITEC) – Ministério da Saúde e publicado em abril 2015, há evidências robustas, proporcionadas por estudos de boa qualidade metodológica (ensaios clínicos randomizados e revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados) que confirmam a eficácia e a segurança do ranibizumabe (Lucentys®) no tratamento da degeneração macular relacionada à idade (DMRI).

Os resultados apresentados por estes estudos indicam que o tratamento da DMRI com ranibizumabe é mais eficaz que o uso de placebo em **retardar a progressão da doença, em prevenir a cegueira e até em proporcionar ganhos na acuidade visual.**

Foram feitos estudos que compararam o ranibizumabe com outro antiangiogênico que é o bevacizumabe. Estes estudos demonstraram que os dois agentes, ou seja, ranibizumabe e bevacizumabe, são equivalentes em eficácia no tratamento da DMRI.

Baseados em tais evidências o uso de ranibizumabe é também recomendado pelo NICE (The National Institute of Clinical Excellence)²

6. Disponibilidade na ANS/SUS

A CONITEC, após elaboração do Parecer acima citado e em reunião plenária, recomendou a **NÃO INCORPORAÇÃO NO SUS DO RANIBIZUMABE PARA DMRI EXSUDATIVA.** A CONITEC considerou que o

medicamento é eficaz e seguro, porém se equipara em eficácia e segurança ao bevacizumabe, o qual representa a alternativa de tratamento. O custo do ranibizumabe para os brasileiros portadores de DMRI exsudativa assistidos pelo SUS seria muito mais elevado do que o custo do bevacizumabe. Portanto, o tratamento da DMRI pelo SUS é feito com o uso do bevacizumabe.

7. Considerações

Resposta às indagações enviadas:

- 1) *A negativa da requerida no sentido de que o procedimento solicitado "tratamento ocular quimioterápico com antiangiogênico" não possui cobertura contratual no plano. Planos de Saúde anteriores à 1999 (e não adaptados) não estão obrigados à adequação ao Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde disponibilizado pela ANS e possuem coberturas específicas, é plausível?*

Segundo informações da ANS, a lista de consultas, exames e tratamentos, denominada Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde, que os planos de saúde são obrigados a oferecer, **é válida para os planos contratados a partir de 02 de janeiro de 1999**, os chamados *planos novos*. **É válida também para os planos contratados antes dessa data, mas somente para aqueles que foram adaptados à Lei dos Planos de Saúde.**

- 2) *A negativa da requerida no sentido de que o autor não preenche as diretrizes de utilização para autorização do procedimento tratamento ocular quimioterápico com antiangiogênico, inclusive no que tange à presença das características do Grupo III, C e D da DUT nº74 do Rol de Eventos em saúde da ANS, Anexo II é plausível?*

A Diretriz de Utilização nº 74 do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde da ANS 2016, contém as seguintes orientações:

1. Cobertura obrigatória para pacientes com diagnóstico de degeneração macular relacionada à idade (DMRI) quando o olho tratado no início do tratamento preencher todos os critérios do Grupo I e nenhum dos critérios do Grupo II. Após o início do tratamento a cobertura não será mais obrigatória caso o olho tratado apresente um dos critérios do Grupo III:

Grupo I

- a. melhor acuidade visual corrigida entre 20/20 e 20/400;
- b. ausência de dano estrutural permanente da fóvea central;
- c. tamanho das lesões inferior ou igual a 04 áreas de disco na maior dimensão linear;
- d. crescimento de novos vasos sanguíneos, constatado por tomografia de coerência óptica ou angiografia com fluoresceína e piora da acuidade visual.

Grupo II

- a. dano estrutural permanente da fóvea, quando não é mais possível a prevenção de mais perda visual;

b. evidência ou suspeita de hipersensibilidade a um dos agentes antiangiogênicos.

Grupo III

- a. reação de hipersensibilidade a um agente anti-VEGF comprovada ou presumida;
- b. redução da acuidade visual no olho tratado para menos de 30 letras (absolutos), diagnosticado e confirmado através de uma segunda avaliação, atribuíveis a DMRI na ausência de outra doença;
- c. aumento progressivo do tamanho da lesão confirmada por tomografia de coerência óptica ou angiografia com fluoresceína, apesar de terapia otimizada por mais de três aplicações consecutivas;
- d. OCT que evidencie presença de edema, apesar de terapia otimizada por mais de três aplicações consecutivas.

O caso do Sr. [...], segundo o relatório médico (transcrito acima) foi inicialmente tratado por se enquadrar no grupo I e não apresentar as características do grupo II.

Segundo este mesmo relatório, a evolução da doença do referido paciente não se enquadra nas letras C e D do grupo III. As situações especificadas nestes dois parágrafos dizem respeito à ocorrência de sinais de resistência ao tratamento. No parágrafo C, esta resistência seria confirmada pelo aumento das lesões típicas da doença, detectadas por tomografia de coerência óptica ou por angiografia com fluoresceína, após três aplicações sucessivas do antiangiogênico. O médico assistente afirma que o paciente apresentou melhora com o tratamento (“melhora do fluido subretiniano bilateral”).

O parágrafo D, especifica a não resposta como a presença de edema apesar da terapia por mais de três aplicações. O médico autor do relatório não afirma isto. O que está contido no relatório é que o paciente apresentou melhora e que foi acompanhado com exames periódicos, como deve ser, de acordo com as recomendações de bula:

“O tratamento é iniciado com uma injeção mensal, por três meses consecutivos, seguido por uma fase de manutenção em que os pacientes devem ser monitorados mensalmente quanto a sua acuidade visual. Se o paciente apresentar uma perda de mais de 5 (cinco) letras na acuidade visual (pelo método EDTRS ou uma linha equivalente Snellen), o ranibizumabe deve ser administrado novamente.”

O tratamento é retomado com injeções mensais quando o monitoramento indicar uma perda da acuidade visual devido à forma úmida da DMRI e continua até que a acuidade visual estável seja atingida novamente.

O acompanhamento com tomografia de coerência óptica (OCT), após as aplicações iniciais do ranibizumabe e a melhora obtida, demonstrou, segundo as palavras do médico assistente “ressurgimento da membrana neovascular subretiniana e fluido subretiniano nos dois olhos.”

Portanto, o quadro atual do Sr. [...] ESTÁ CONTEMPLADO nas orientações da Diretriz de Utilização de Antiangiogênicos no contexto da DMRI, da ANS.

3) *O tratamento ocular quimioterápico com antiangiogênico é o mais indicado para o caso do autor?*

Sim, segundo está demonstrado em estudos clínicos e nas orientações da NICE (The National Institute for Health and Care Excellence)² do Reino Unido.

4) *O tratamento em questão é aprovado pela ANVISA e consta do rol de cobertura obrigatória pela ANS?*

O tratamento da DMRI com antiangiogênicos, seja o ranibizumabe ou o bevacizumabe, é aprovado pelo Ministério da Saúde.

O rol de procedimentos obrigatórios da ANS inclui o tratamento da DMRI com antiangiogênico, sem especificar se deve ser usado o ranibizumabe ou o bevacizumabe. Há evidências de que os dois são igualmente eficazes em deter a progressão da doença e em evitar a cegueira, como comentado acima.

RECOMENDAÇÃO DA CONITEC:

“ Pelo exposto, a CONITEC, em sua 22ª reunião ordinária, recomendou a não incorporação no SUS do ranibizumabe para DMRI exsudativa. Considerou-se que o medicamento é eficaz e seguro, porém se equipara em eficácia e segurança ao bevacizumabe, o qual representa a alternativa de tratamento. Além disso, este último medicamento apresenta muito menor custo por dose: R\$ 21,18, enquanto o custo por dose do ranibizumabe pode chegar a cerca de seis vezes mais, R\$ 126,88. Isto significa que, caso incorporasse o ranibizumabe, o Ministério da Saúde estaria deixando de tratar 5 pacientes a cada 1 tratado.”¹

¹Esta foi uma proposta de preço para o ranibizumabe, no entanto, o preço hoje de mercado é ainda aproximadamente R\$5.000,00 a ampola:

Tabela CMED (07/08/2017): RANIBIZUMABE NOVARTIS BIOCIENTIAS S.A LUCENTIS - 10 MG/ML SOL INJ CT 1 FA VD INC X 0,23 ML + SER + AGULHA + FILTRO P/ INJ - PRODUTOS PARA NEOVASCULARIZAÇÃO OCULAR Biológicos: **R\$5.184,97**

8. Recomendação

O NATS recomenda o uso de antiangiogênico para o paciente em questão.

Também recomenda, em concordância com a CONITEC, o uso do antiangiogênico bevacizumabe, em substituição ao ranibizumabe, sem prejuízos para o paciente.

Referências

- 1) Ranibizumabe para Degeneração Macular Relacionada à Idade. CONITEC – Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – Relatório de Recomendação nº 119. Abril/2015. Ministério da Saúde.
- 2) Ranibizumab and pegaptanib for the treatment of age-related macular degeneration. NICE - The National Institute for Health and Care Excellence. nice.org.uk/guidance/ta155.

Anexo 1 – Pirâmide das evidências



Pirâmide da evidência. Fonte: adaptado de Chiappelli et al