

# Nota Técnica 19848

Data de criação: 20/10/2020 10:58:14

Data de conclusão: 20/10/2020 11:01:32

## Paciente

---

**Idade:**

50 anos

**Sexo:**

Feminino

**Cidade:**

Capão do Leão/RS

## Dados do Processo

---

**Vara/Serventia:**

2ª Vara Federal de Pelotas

## Diagnóstico

---

**Diagnóstico:**

Retinopatia diabética.

**CID:**

H36.0 - Retinopatia diabética

**Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s):**

Laudo Médico.

## Descrição da Tecnologia

---

**Tipo da Tecnologia:**

Medicamento

**Princípio Ativo:**

Ranibizumabe

**Via de administração:**

INTRAVÍTREA

**Posologia:**

Ranibizumabe 10mg/mL solução injetável, sendo necessário três aplicações, com intervalo de 30 dias entre elas, em ambos os olhos.

**Uso contínuo?**

Sim

**Duração do tratamento:**

03 mês(es)

**Registro na ANVISA?**

Sim

**Situação do registro:**

Ativo

**Indicação em conformidade com a aprovada no registro?**

Sim

**Oncológico?**

Não

**Previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde para a situação clínica do demandante?**

Não

**O medicamento está disponível no SUS?**

Não

---

**Outras Tecnologias Disponíveis**

---

**Tecnologia:**

Ranibizumabe

**Descrever as opções disponíveis no SUS/Saúde Suplementar:**

Aflibercepte. O aflibercepte foi aprovado para incorporação ao SUS, conforme a portaria SCTIE/MS número 50, de 05/11/2019, para o tratamento de edema macular diabético, porém ainda não possui cadastro no SIGTAP (Sistema de Gerenciamento da Tabela Unificada de Procedimentos do SUS), não estando efetivamente disponível no SUS (4).

**Em caso de medicamento, descrever se existe Genérico ou Similar:**

Não existem genéricos e similares previstos na Lista de Preços de Medicamentos da ANVISA. O medicamento proposto, na seção de Custos da Tecnologia, trata-se de Biossimilar.

---

**Custo da Tecnologia**

---

**Tecnologia:**

Ranibizumabe

**Laboratório:**

NOVARTIS BIOCIENCIAS S.A

**Marca Comercial:**

Lucentis®

**Apresentação:**

Ranibizumabe 10 MG/ML SOL INJ CT 1 FA VD INC X 0,23 ML + AGU C/ FILTRO

**Preço de Fábrica:**

-

**Preço Máximo de Venda ao Governo:**

3.295,32

**Preço Máximo ao Consumidor:**

-

---

**Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal**

---

**Tecnologia:**

Ranibizumabe

**Dose Diária Recomendada:**

10mg/mL SOL INJ

**Preço Máximo de Venda ao Governo:**

-

**Preço Máximo ao Consumidor:**

-

**Fonte do custo da tecnologia:**

LISTA DE PREÇOS DE MEDICAMENTOS - ANVISA

---

**Evidências e resultados esperados**

---

**Tecnologia:**

Ranibizumabe

**Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:**

O VEGF é um potente indutor de mitose, promovendo neovascularização e aumentando a permeabilidade vascular. Em áreas isquêmicas da retina provocadas por oclusão vascular, há aumento desse fator de crescimento, que é considerado um dos fatores que contribuem para o edema macular. 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). Os medicamentos anti-VEGF impedem a ligação do VEGF aos receptores endoteliais, o que diminui a neovascularização e a permeabilidade vascular(2).

Uma metanálise em rede foi conduzida com o objetivo de estimar a eficácia e a segurança dos tratamentos atuais para EMD. Foram incluídos 21 estudos e conforme os resultados ranibizumabe foi superior ao aflibercepte na melhor acuidade visual corrigida (BCVA do inglês "best corrected visual acuity") em 6 meses (OR: 7,01; IC95% 2,56-11,39) e o aflibercepte teve melhor eficácia em 12 meses (OR: 8,19; IC95% 5,07-11,96). Esses resultados demonstram que tanto o ranibizumabe quanto o aflibercepte tem eficácia semelhante para o EMD. As diferenças de eficácia observadas podem estar relacionadas a qualidade dos estudos primários e

protocolos utilizados assim como as comparações indiretas das metanálises em rede (5). O estudo REVEAL, multicêntrico, randomizado, duplo mascarado, controlado com laser e com 12 meses de duração, avaliou a eficácia e segurança do ranibizumabe 0,5 mg em monoterapia ou combinado com laser frente ao laser em monoterapia, em pacientes asiáticos. Um total de 396 pacientes com deficiência visual devido ao EMD foram randomizados para receber tanto 1) injeção intravítrea inicial de ranibizumabe 0,5 mg como monoterapia e placebo de laser (n=133), 2) ranibizumabe 0,5 mg combinado com laser (n=132) ou 3) injeção simulada e laser (n=131). O tratamento com ranibizumabe foi iniciado com injeções intravítreas mensais até que acuidade visual estivesse estável. A partir de 3 meses, uma injeção por mês continuou a ser administrada se a estabilidade da acuidade visual não tivesse sido alcançada (regime PRN). De acordo com os resultados, ranibizumabe em monoterapia ou combinado com laser foi superior ao laser em monoterapia, no que se refere a variação média de letras na melhor acuidade visual corrigida (MAVC) do mês 1 ao mês 12 em relação ao valor basal sendo 5,9 e 5,7 letras vs. 1,4 letras, respectivamente,  $p < 0,0001$  em ambos os casos. No mês 12, maior proporção de pacientes ganhou  $\geq 15$  letras com ranibizumabe e ranibizumabe + laser em comparação com laser (18,8% e 17,8% vs 7,8%;  $P = 0,0157$  e  $P = 0,0074$ ). A redução geral da espessura central da retina (CRT) durante o estudo de 12 meses foi significativamente maior com ranibizumabe (ambos os grupos) do que apenas com tratamento a laser, com uma rápida redução já observada nos 3 primeiros meses ( $p = 0,0002$  e  $p < 0,0001$ , respectivamente). A redução média da CRT no mês 12 foi de 134,6  $\mu\text{m}$  no grupo do ranibizumabe em monoterapia e 171,8  $\mu\text{m}$  no grupo do ranibizumabe com laser, em comparação com 57,2  $\mu\text{m}$  com o laser em monoterapia ( $p = 0,0002$  e  $p < 0,0001$ , respectivamente). A hemorragia conjuntival foi o evento ocular mais comum, enquanto a nasofaringite e a hipertensão foram os eventos adversos não oculares mais comuns. Ranibizumab não foi associado a nenhum caso de hemorragia cerebrovascular e isquemia cerebrovascular. Nenhuma morte relacionada ao tratamento do estudo foi relatada (6).

#### **Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:**

Ver benefícios no item anterior.

#### **Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante:**

Favorável

## **Conclusão**

---

#### **Conclusão Justificada:**

Favorável

#### **Conclusão:**

A eficácia e segurança dos medicamentos anti-VEGF como Ranibizumabe para o tratamento do edema macular diabético estão bem consolidadas na literatura. Tal discussão está sendo debatida com muito mais profundidade e legitimidade na CONITEC, por ocasião da apreciação do ranibizumabe no edema macular diabético, que atualmente encontra-se com recomendação preliminar pela sua incorporação ao SUS (2). Entretanto, cumpre informar que apesar do Aflibercepte, medicamento com eficácia semelhante ao Ranibizumabe para o tratamento de edema macular diabético, contar com portaria SCTIE/MS de incorporação (4), ainda não possui cadastro no SIGTAP, não estando efetivamente disponível no SUS. Assim, conclui-se que há elementos técnicos para sustentar a indicação de Ranibizumabe para o caso em análise na presente solicitação.

## Há evidências científicas?

Sim

## Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM?

Não

## Referências bibliográficas:

1. Mohamed Q, Gillies MC, Wong TY. Management of Diabetic Retinopathy. JAMA. 2017;298(2):902.
2. CONITEC. Ranibizumabe para tratamento de Edema Macular Diabético (EMD). 2020 [acesso em 08 de setembro de 2020]. Disponível em: [http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2020/Relatorio\\_RanibizumabeEdemaMacular\\_HMV\\_CP\\_16\\_2020.pdf](http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2020/Relatorio_RanibizumabeEdemaMacular_HMV_CP_16_2020.pdf)
3. Tien Y. Wong, Chui Ming Gemmy Cheung ML, Sharma S, Simó R. Diabetic retinopathy. Nat Rev Dis Prim. 2016.
4. CONITEC. [Aflibercepte para edema macular diabético. 2019](http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2019/Relatorio_Aflibercepte_EdemaMacularDiabetico.pdf) [acesso em 08 de setembro de 2020]. Disponível em: [http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2019/Relatorio\\_Aflibercepte\\_EdemaMacularDiabetico.pdf](http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2019/Relatorio_Aflibercepte_EdemaMacularDiabetico.pdf)
5. ZHANG L., WANG W, GAO Y, et al. (2016). The Efficacy and Safety of Current Treatments in Diabetic Macular Edema: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. PLoS ONE. 11(7).
6. ISHIBASHI, T., LI X. KOH A. et al. The REVEAL Study Ranibizumab Monotherapy or Combined with Laser versus Laser Monotherapy in Asian Patients with Diabetic Macular Edema. Ophthalmology. 2015;122:1402-1415.
7. UpToDate. Ranibizumab: Drug information [citado em 10 de setembro de 2020]. Disponível em: [https://www.uptodate.com/contents/ranibizumab-drug-information?search=ranibizumab&source=panel\\_search\\_result&selectedTitle=1~19&usage\\_type=panel&kp\\_tab=drug\\_general&display\\_rank=1#F3025118](https://www.uptodate.com/contents/ranibizumab-drug-information?search=ranibizumab&source=panel_search_result&selectedTitle=1~19&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1#F3025118)
8. National Institute for Health and Care Excellence – NICE. Ranibizumab for treating diabetic macular oedema. Technology Appraisal Guidance, NICE, 2013 [acesso em 10 de setembro de 2020]. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta274/resources/ranibizumab-for-treating-diabetic-macular-oedema-pdf-82600612458181>.

## NATS/NAT-Jus Responsável:

NAT-jus/JFRS

## Instituição Responsável:

**Nota técnica elaborada com apoio de tutoria?**

Não

**Outras Informações:**

A parte autora apresenta laudo médico informando diagnóstico de retinopatia diabética. Prescritor atesta que paciente apresenta baixa acuidade visual em ambos os olhos devido a retinopatia diabética proliferativa associada a edema macular diabético, necessitando de terapia antiogênica com o medicamento pleiteado em ambos os olhos, associado a extensa panfotocoagulação de retina com urgência, podendo evoluir para agravamento da patologia e cegueira.

A Retinopatia Diabética (RD) é definida por um grupo característico de lesões encontradas na retina de indivíduos com diagnóstico de diabetes mellitus (DM), sendo uma das principais complicações microvasculares e pode causar cegueira se não diagnosticada e tratada a tempo. A RD proliferativa se desenvolve após a oclusão dos capilares da retina levando à isquemia retiniana, que promove a neovascularização (proliferação de vasos sanguíneos na retina). Esses novos vasos, entretanto, são frágeis e estão sujeitos a gerar hemorragia facilmente, promovendo um acúmulo de sangue devido a hemorragia na cavidade vítrea, que pode levar à uma perda grave da visão. Essa perda pode ser permanente devido a complicações posteriores como descolamento da retina por tração. Estima-se que 50% dos pacientes com RD proliferativa sem tratamento estarão cegos em até 5 anos após seu diagnóstico (1,2).

O edema macular diabético (EMD) é a principal alteração nos indivíduos com RD responsável por perda irreversível de acuidade visual, com prevalência de 7%, sendo outra complicação do DM e pode ou não estar atrelado a RD, mas pode ocorrer em qualquer estágio da RD em consequência das alterações vasculares. No EMD, ocorre 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 do EMD requer abordagens fundamentais como controle dos níveis de glicemia, hemoglobina glicada (HbA1c), níveis pressóricos, lípidos séricos, a função renal e índice de massa corporal, associado a exercício físico, alimentação adequada e tratamento ocular(9). O objetivo dos tratamentos oculares disponíveis para o tratamento do EMD é reduzir ou impedir a progressão do EMD. 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 corticosteróide e tratamento cirúrgico (2,3).