

# Nota Técnica 53060

Data de conclusão: 05/11/2021 20:34:14

## Paciente

---

**Idade:** 76 anos

**Sexo:** Masculino

**Cidade:** São Miguel das Missões/RS

## Dados do Advogado do Autor

---

**Nome do Advogado:** -

**Número OAB:** -

**Autor está representado por:** -

## Dados do Processo

---

**Esfera/Órgão:** Justiça Federal

**Vara/Serventia:** 1ª Vara Federal de Santo Ângelo

## Tecnologia 53060

---

**CID:** H36.0 - Retinopatia diabética

**Diagnóstico:** Retinopatia diabética

**Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s):** Laudo médico.

## Descrição da Tecnologia

---

**Tipo da Tecnologia:** Medicamento

**Registro na ANVISA?** Sim

**Situação do registro:** Válido

**Nome comercial:** -

**Princípio Ativo:** AFLIBERCEPTE

**Via de administração:** IV

**Posologia:** 3 injeções com intervalo mensal em ambos os olhos totalizando 6 ampolas de aflibercepte 40 mg/mL (2 mg - 0,05 mL por aplicação).

**Uso contínuo?** Não

**Duração do tratamento:** 6 mês(es)

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

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

**O medicamento está inserido no SUS?** Não

**Oncológico?** Não

### **Outras Tecnologias Disponíveis**

---

**Tecnologia:** AFLIBERCEPTE

**Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar:** Fotocoagulação com laser.

**Existe Genérico?** Não

**Existe Similar?** Não

### **Custo da Tecnologia**

---

**Tecnologia:** AFLIBERCEPTE

**Laboratório:** -

**Marca Comercial:** -

**Apresentação:** -

**Preço de Fábrica:** -

**Preço Máximo de Venda ao Governo:** 3.365,23

**Preço Máximo ao Consumidor:** -

### **Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal**

---

**Tecnologia:** AFLIBERCEPTE

**Dose Diária Recomendada:** -

**Preço Máximo de Venda ao Governo:** -

**Preço Máximo ao Consumidor:** -

## Evidências e resultados esperados

---

### Tecnologia: AFLIBERCEPTE

**Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:** O fator de crescimento endotelial vascular (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. Os medicamentos anti-VEGF, como o aflibercepte e ranibizumabe, impedem a ligação do VEGF aos receptores endoteliais, o que diminui a neovascularização e a permeabilidade vascular (2,4).

A avaliação da eficácia e segurança da tecnologia pleiteada no tratamento da EMD já foi extensamente avaliada e sumarizada por estudos do tipo revisão sistemática com metanálise (5). Em uma destas metanálises, que avaliou a eficácia dos tratamentos anti-VEGF e também do laser para fotocoagulação no tratamento da EMD, foram incluídos 1.978 pacientes de oito ensaios clínicos randomizados (ECRs). Os resultados mostram que os medicamentos anti-VEGF, como ranibizumabe e aflibercepte, apresentaram eficácia estatisticamente superior ao tratamento com laser, com razão de chances (OR, do inglês odds ratio) de 5,50 (IC95% 2,73 a 13,16) e 3,45 (IC95% 1,62 a 6,84) para o desfecho melhor acuidade visual corrigida (BCVA, do inglês best corrected visual acuity), respectivamente. Ainda, observou-se resultado comparável entre ambos representantes da classe farmacológica (OR 1,59; IC95% 0,61 a 5,37). Uma segunda meta análise, em rede, conduzida com o objetivo de estimar a eficácia e a segurança dos tratamentos para EMD, incluiu 21 estudos (4.307 olhos) (5). Nesta, o aflibercepte demonstrou ser o tratamento com melhor benefício, em especial quando considerada melhor acuidade visual corrigida em 6 meses (OR 8,19; IC95% 5,07 a 11,96;  $P < 0,05$ ) como desfecho de análise. Em relação ao perfil de segurança, os eventos adversos relatados foram aumento da pressão intraocular (7,2% dos pacientes), progressão da catarata (0,5%) e hipertensão, com ocorrência de 12,5% dos pacientes.

Todavia, o caso em tela trata-se de pleito devido à resposta incompleta ao tratamento com ranibizumabe, sendo necessário a investigação de evidências nestas condições. Somente uma revisão sistemática com metanálise avaliou a eficácia da troca de terapia para aflibercepte em pacientes com EMD persistente, mesma situação do paciente em tela (9). Foram incluídos 14 estudos, dentre ensaios clínicos randomizados, estudos de coorte e estudos retrospectivos, envolvendo 489 olhos. Dentre o grupo tratado previamente com ranibizumabe, os resultados da melhor acuidade visual corrigida indicam melhora somente a partir do mês 3, com logaritmo de mínimo ângulo de resolução (logMAR) de  $-0,11$  (IC95%  $-0,22$  a  $0,00$ ) e  $-0,14$  (IC 95%  $-0,21$  a  $-0,07$ ) nos meses 3 e 6, respectivamente. A redução da espessura macular central apresentou diminuição média de  $-144,66 \mu\text{m}$  (IC 95%  $-181,27$  a  $-108,06$ ) e  $-161,36$  (IC95%  $-193,31$  a  $-129,42$ ) nos meses 3 e 6, respectivamente. Cabe ressaltar que o estudo apresenta consideráveis limitações, como a inclusão de estudos não-randomizados e retrospectivos, provável heterogeneidade da amostra e tamanho amostral pequeno (com número inferior a 20 pacientes) de alguns estudos.

**Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:** Melhora da acuidade visual e redução da progressão da doença.

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

## Conclusão

---

**Tecnologia:** AFLIBERCEPTE

**Conclusão Justificada:** Favorável

**Conclusão:** A eficácia e segurança dos medicamentos anti-VEGF para o tratamento do edema macular diabético estão bem consolidadas na literatura. O caso em tela esgotou a alternativa disponível no SUS de fotocoagulação com laser e, embora ainda sejam limitados os estudos sobre a eficácia da substituição por outro anti-VEGF quando refratariedade ao tratamento do EMD, a conclusão favorável ao pleito é embasada no risco potencial de progressão da doença, evolução para cegueira e comprometimento da qualidade de vida do paciente.

Ademais, em abril de 2021, a tecnologia já foi avaliada pela instância brasileira que assessora as decisões de incorporação de tecnologias ao sistema público de saúde (CONITEC), onde manifestou-se favorável ao uso dos anti-VEGFs, recomendando a incorporação do medicamento ao SUS.

**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. Disponível em: [http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2020/20200921\\_Relatorio\\_Ranibizumabe\\_EMD\\_549.pdf](http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2020/20200921_Relatorio_Ranibizumabe_EMD_549.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) 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. The Efficacy and Safety of Current Treatments in Diabetic Macular Edema: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. PLoS ONE. 2016;11(7).
6. Régnier S, Malcom W, Allen F. Efficacy of Anti-VEGF and Laser Photocoagulation in the Treatment of Visual Impairment due to Diabetic Macular Edema: A Systematic Review and Network MetaAnalysis. PLoS ONE.2014; 9(7): e102309.
7. National Institute for Health and Care Excellence – NICE. Ranibizumab for treating diabetic macular oedema. Technology Appraisal Guidance, NICE, 2013. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta274/resources/ranibizumab-for-treating-diabetic-macular-oedema-pdf-82600612458181>.

8. National Institute for Health and Care Excellence – NICE. Aflibercept for treating diabetic macular oedema. Technology Appraisal Guidance, NICE, 2015. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta346/chapter/1-Guidance>
9. Liu Y, Cheng J, Gao Y, Qin L, Min X, Zhang M. Efficacy of switching therapy to aflibercept for patients with persistent diabetic macular edema: a systematic review and meta-analysis. *Ann Transl Med.* 2020;8(6):382. doi:10.21037/atm.2020.02.04
10. Do DV, Nguyen QD, Vitti R, Berliner AJ, Gibson A, Saroj N, Soo Y, Boyer DS. Intravitreal Aflibercept Injection in Diabetic Macular Edema Patients with and without Prior Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Treatment: Outcomes from the Phase 3 Program. *Ophthalmology.* 2016 Apr;123(4):850-7. doi: 10.1016/j.ophtha.2015.11.008. Epub 2016 Jan 28. PMID: 26832658.

**NatJus Responsável:** RS - Rio Grande do Sul

**Instituição Responsável:** TelessaúdeRS-UFRGS

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

**Outras Informações:** A parte autora apresenta laudo médico (Evento 7, ATESTMED2, Página 1) atestando ser portadora de retinopatia diabética com edema macular diabético em ambos os olhos, em acompanhamento com oftalmologista na Santa Casa de Porto Alegre. Em consulta oftalmológica em julho de 2021, apresentou acuidade visual com correção em olho direito de 20/80 (aproximadamente 60% da visão) e acuidade visual de contar dedos igual ou inferior a 2 metros no olho direito. Realizou tratamento com antiangiogênico ranibizumabe, porém apresentou refratariedade (resposta insuficiente ou ausente) ao tratamento. Foi submetido a intervenção com panfotocoagulação a laser, demonstrando retinopatia diabética sem neovasos (vasos mal formados) e sem isquemia (lesão do nervo óptico devido a obstrução do suprimento de sangue) significativa, porém com edema macular importante. Com o objetivo de evitar a progressão da doença e obter melhora da acuidade visual, pleiteia tratamento com o antiangiogênico aflibercepte.

A retinopatia diabética (RD) é definida como um grupo de lesões encontradas na retina de indivíduos com diagnóstico de diabetes melito (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, por isso, causam sangramentos mais frequentemente. Em função disso, há acúmulo de sangue na cavidade vítrea, que pode levar à uma perda grave da visão. A perda de visão 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 responsável por perda irreversível de acuidade visual nos indivíduos com diagnóstico de RD. 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, 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 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 (2-4).