

# Nota Técnica 54177

Data de conclusão: 12/11/2021 20:45:18

## Paciente

---

**Idade:** 41 anos

**Sexo:** Feminino

**Cidade:** Santa Rosa/RS

## Dados do Advogado do Autor

---

**Nome do Advogado:** -

**Número OAB:** -

**Autor está representado por:** -

## Dados do Processo

---

**Esfera/Órgão:** Justiça Federal

**Vara/Serventia:** Juízo Substituto da 1ª Vara Federal de Santa Rosa

## Tecnologia 54177

---

**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:** aflibercepte 40mg/mL, 2 frascos

**Uso contínuo?** Não informado

**Duração do tratamento:** -

**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?** Não

**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 à 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:** -

**Fonte do custo da tecnologia:** -

### **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 a perda da acuidade visual e edema macular. Os medicamentos anti-VEGF, como o aflibercepte e ranibizumabe, impedem a ligação do VEGF aos receptores endoteliais, diminuindo a neovascularização e a permeabilidade vascular (2,4).

A revisão sistemática com metanálise que comparou o uso de Anti-VEGF ao emprego da técnica de fotocoagulação à laser, disponível no sistema público de saúde, incluiu 22 estudos envolvendo 1.397 indivíduos e teve como objetivo avaliar o impacto de tais alternativas na perda da acuidade visual (progressão funcional da doença) e outros marcadores de progressão relacionadas à retinopatia diabética proliferativa, como o espessamento da mácula. Seus resultados mostram que, quando comparado um tratamento ao outro, não foi observada diferença na acuidade visual, apesar de identificadas diferenças no espessamento da mácula. Já quando considerado o uso associado de Anti-VEGF e fotocoagulação, observou-se melhora na acuidade visual ( $P < 0,002$ ) quando do uso combinado. Contudo, estes resultados consideraram apenas um dos 22 estudos incluídos na metanálise, visto os demais não oferecerem dados que permitissem a comparação dos desfechos funcionais ou da associação das técnicas versus uso isolado (5).

Os dados de uma recente revisão sistemática com metanálise em rede (6), que incluiu um conjunto de estudos publicados após o ano de 2015, agrupou dados de estudos clínicos randomizados com 12 e 24 meses de acompanhamento analisando as intervenções de fotocoagulação pan retinal, uso de medicamentos anti-VEGF e a combinação de ambos os procedimentos (fotocoagulação + medicamentos anti-VEGF). Não foi encontrado diferença na regressão de neovascularização entre o grupo que recebeu fotocoagulação isolada, do grupo que recebeu só anti-VEGF ou daquele que recebeu a combinação entre os dois procedimentos. As análises do subgrupo de pacientes sem edema macular não produziram diferença para o período de 12 meses.

Uma outra revisão sistemática com metanálise que avaliou apenas estudos clínicos randomizados, em um total de cinco estudos de 632 pacientes, que comparam a monoterapia anti-VEGF com o procedimento de fotocoagulação no gerenciamento da retinopatia diabética proliferativa. O desfecho primário avaliado nos estudos foi a melhora da acuidade visual no seguimento de 12 meses, por meio do BCVA (best corrected visual acuity). Entre os desfechos secundários avaliados estava a proporção de pacientes que desenvolvem hemorragia vítrea. Nos resultados de acuidade visual, os estudos usaram um regime de carga de anti-VEGF em uma média de 46 injeções seguidas para o tratamento necessário. O grupo que utilizou os anti-VEGF teve mudanças marginalmente superiores na acuidade visual em 12 meses (diferença média [DM] 0,08 ou 4 letras, intervalo de confiança a 95% [IC95%] -0,15 a -0,01). No entanto, no acompanhamento de cinco anos, não houve diferença significativa na DM ajustada em BCVA entre o medicamento anti-VEGF e a fotocoagulação (DM = 0,6 letras, IC95% 2,3 a 3,5,  $P = 0,68$ ). Isso sugere que o benefício dos medicamentos anti-VEGF sobre a fotocoagulação (em termos de BCVA) ocorre precocemente, mas não é sustentado a longo prazo. Quanto ao desfecho secundário de desenvolvimento de hemorragia intravítrea, a monoterapia com medicamentos anti-VEGF resultou em menores ocorrências de hemorragia quando comparadas ao grupo com intervenção com panfotocoagulação (Risco Relativo [RR] 0,72,

IC95% 0,550 a 0,93; P= 0.003, n = 646) (7).

Dados de ensaio clínico randomizado que comparou o tratamento inicial da retinopatia diabética proliferativa com ranibizumabe à fotocoagulação panretiniana por cinco anos, avaliou 240 olhos, sendo 117 que receberam ranibizumabe mensalmente até estabilização por, pelo menos, 2 meses, e 123 que foram submetidos à fotocoagulação no início do seguimento, podendo repetir se identificado aumento da neovascularização. Crossover foi permitido caso identificada progressão da doença. Não foram observadas diferenças em termos de eventos adversos à terapia entre os grupos e, a respeito da sua eficácia, a acuidade visual aos 5 anos mostrou melhora média de 3,1 (desvio padrão 14,3) e 3,0 (10,5) letras nos grupos de ranibizumabe e fotocoagulação, respectivamente (diferença média ajustada 0,6 IC95% -2,3 a 3,5; P=0,68), com média de 20/25 (equivalente Snellen), em comparação com a acuidade visual de 20/32 aferida ao início do estudo. Ou seja, não foi observada diferença no desfecho funcional de acuidade visual que permita assumir que um tratamento é superior ao outro. Quando avaliado o desenvolvimento de edema macular nos dois grupos, observou-se uma taxa aumentada de desenvolvimento no grupo fotocoagulação após cinco anos de seguimento (razão de riscos 0,4 IC95% 0,3-0,7; P<0,001). No entanto, também observou-se um risco significativo de recorrência e/ou progressão da retinopatia diabética proliferativa com a interrupção da monoterapia anti-VEGF ou perda de acompanhamento, visto que 63% dos indivíduos desse grupo receberam aplicações de ranibizumabe até o último ano de seguimento, enquanto apenas 22% dos indivíduos do grupo que recebeu fotocoagulação precisou repetir o procedimento no último ano, sugerindo que se a opção for pelo uso do ranibizumabe, pode exigir tratamento continuado e, é digno de nota, que sua eficácia e segurança a longo prazo ainda não foram bem estabelecidas (8).

**Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:** Controle da progressão da RD proliferativa e redução da ocorrência de hemorragia intravítrea.

**Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante:** Não avaliada

## Conclusão

---

**Tecnologia:** AFLIBERCEPTE

**Conclusão Justificada:** Não favorável

**Conclusão:** As evidências disponíveis mostram equivalência nos resultados alcançados a partir do uso dos Anti-VEGF e da fotocoagulação a laser em pacientes com retinopatia diabética proliferativa, no que se refere, em especial, ao desfecho de acuidade visual. No tocante a menor redução de hemorragia intravítrea, o resultado de uma revisão sistemática e metanálise, com um número reduzido de estudos, demonstrou melhores resultados com monoterapia anti-VEGF. No entanto, não é clara a sustentabilidade dos resultados alcançados com os medicamentos anti-VEGF em monoterapia a longo prazo. É importante salientar que uma preocupação contínua com a monoterapia anti-VEGF, quando comparada ao uso da fotocoagulação, é que se as injeções intravítreas de anti-VEGF forem interrompidas, há progressão da retinopatia e um alto risco de cegueira. Ao contrário, os efeitos da fotocoagulação são permanentes.

Ademais, embora não estejam disponíveis análises econômicas para o cenário brasileiro, é notória a diferença no custo desta tecnologia frente ao custo da alternativa disponível na rede pública, que tem custo estimado em R\$ 300,60 por sessão, de acordo com a tabela de procedimentos do 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. Tien Y. Wong, Chui Ming Gemmy Cheung ML, Sharma S, Simó R. Diabetic retinopathy. Nat Rev Dis Prim. 2016.
3. Fraser CE, D'Amico DJ, Shah AR. Diabetic retinopathy: Prevention and treatment. UpToDate, 29 de outubro de 2019. Disponível em: [https://www.uptodate.com/contents/diabetic-retinopathy-prevention-and-treatment?search=retinopathy%20diabetic&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1#H12](https://www.uptodate.com/contents/diabetic-retinopathy-prevention-and-treatment?search=retinopathy%20diabetic&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H12)
4. 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)
5. Simunovic MP, Maberley DA. Anti-vascular endothelial growth factor therapy for proliferative diabetic retinopathy: a Systematic Review and Meta-Analysis. Retina. 2015 Oct;35(10):1931-42. doi: 10.1097/IAE.0000000000000723. PMID: 26398553.
6. Fallico, M., Maugeri, A., Lotery, A., Longo, A., Bonfiglio, V., Russo, A., Reibaldi, M. (2020). Intravitreal anti-vascular endothelial growth factors, panretinal photocoagulation and combined treatment for proliferative diabetic retinopathy: a systematic review and network meta-analysis. Acta Ophthalmologica. doi:10.1111/aos.14681
7. Yates, W. B., Mammo, Z., & Simunovic, M. P. (2021). Intravitreal anti-vascular endothelial growth factor versus panretinal LASER photocoagulation for proliferative diabetic retinopathy: a systematic review and meta-analysis. Canadian Journal of Ophthalmology. doi:10.1016/j.jcjo.2021.01.017.
8. Gross JG, Glassman AR, Liu D, Sun JK, Antoszyk AN, Baker CW, Bressler NM, Elman MJ, Ferris FL 3rd, Gardner TW, Jampol LM, Martin DF, Melia M, Stockdale CR, Beck RW; Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Five-Year Outcomes of Panretinal Photocoagulation vs Intravitreal Ranibizumab for Proliferative Diabetic Retinopathy: A Randomized Clinical Trial. JAMA Ophthalmol. 2018 Oct 1;136(10):1138-1148. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2018.3255. Erratum in: JAMA Ophthalmol. 2019 Apr 1;137(4):467. PMID: 30043039; PMCID: PMC6233839.
9. Hutton DW, Stein JD, Glassman AR, Bressler NM, Jampol LM, Sun JK; DRCR Retina Network. Five-Year Cost-effectiveness of Intravitreal Ranibizumab Therapy vs Panretinal Photocoagulation for Treating Proliferative Diabetic Retinopathy: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. JAMA Ophthalmol. 2019 Oct

24;137(12):1-9. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2019.4284. Epub ahead of print. PMID: 31647496; PMCID: PMC6813595.

10. World Health Organization. Macroeconomics and health: investing in health for economic development. Report of the Commission on Macroeconomics and Health. Geneva: World Health Organization; 2001.
11. . Hutton DW, Stein JD, Glassman AR, Bressler NM, Jampol LM, Sun JK. DRCR Retina Network. Five-year cost-effectiveness of intravitreal ranibizumab therapy vs panretinal photocoagulation for treating proliferative diabetic retinopathy: a secondary analysis of a randomized clinical trial. JAMA Ophthalmol 2019:1–9.

**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 atestando diagnóstico de retinopatia diabética proliferativa avançada, já tendo sido submetida a cirurgia de vitrectomia no olho esquerdo. Apresenta hemorragia vítrea bilateral. Fez uso de antiangiogênico em ambos os olhos para evitar hemorragias, com melhora parcial do olho direito e com isso suspensão da indicação de vitrectomia. Médico assistente faz indicação de uma aplicação para evitar novo sangramento. Em novo relatório oftalmológico anexado aos autos (, Evento 13, ATESTMED2, Página 1), é informado que a parte autora evoluiu com melhora da visão em ambos os olhos após uso da tecnologia pleiteada e de que não foi possível avaliar, a época das injeções, a presença ou não de edema macular devido a hemorragia bilateral. Nestes termos, pleiteia acesso ao fármaco aflibercepte. Médico assistente complementa informações quanto à possibilidade do uso de ranibizumabe em substituição ao aflibercepte.

A Retinopatia Diabética (RD) é definida como um grupo 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, 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).

Na RD altos níveis glicêmicos causam diversas alterações estruturais nos capilares da retina que podem levar à perda da acuidade visual, e ao desenvolvimento do edema macular (EM), principal complicação apresentada pelos indivíduos com RD, que também leva à perda irreversível de acuidade visual. O uso da fotocoagulação panretiniana a laser também é uma alternativa terapêutica que visa retardar, e até impedir, a progressão da RD proliferativa. Cabe destacar que pacientes com RD proliferativa não necessariamente desenvolvem EM, e conseguem manter boa acuidade visual, sem apresentar necessidade de intervenções complementares, além daquelas inerentes ao controle do diabetes mellitus (2,3).

O relatório para o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Retinopatia Diabética,

publicado pela CONITEC em 2020, recomenda que a fotocoagulação a laser deve ser usada no início do tratamento da retinopatia diabética proliferativa de alto risco sem edema macular. Uma vez diagnosticado o paciente que se enquadra nessa classificação, recomenda-se o início do tratamento com a maior brevidade possível (4).