



GOVERNO DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE
SUBSECRETARIA JURIDICA
NÚCLEO DE APOSSORIA TÉCNICA EM AÇÕES DE SAÚDE

PARECER TÉCNICO/SES/SJ/NAT-FEDERAL Nº 0971/2018

Rio de Janeiro, 14 de novembro de 2018.

Processo nº 5033386-34.2018.4.02.5101
ajuizado por [REDACTED]

O presente parecer visa atender à solicitação de informações técnicas da 8ª Turma Recursal – 1º Juiz Relator, da Seção Judiciária do Rio de Janeiro quanto ao medicamento Ranibizumabe 10mg/mL (Lucentis®).

I – RELATÓRIO

1. De acordo com documentos do Instituto Benjamin Constant (Evento 1_ANEXO3, Págs. 5 e 6), emitidos em 04 de outubro de 2018, pela médica [REDACTED] (CREMERJ [REDACTED]) a Autora é portadora de **Membrana Neovascular Sub-retiniana (MNSR) e edema macular em olho esquerdo**, necessitando ser submetida com urgência à aplicação intra-vítrea, em centro cirúrgico, do medicamento anti-angiogênico **Ranibizumabe 10mg/mL (Lucentis®)**, fragmento FAB de anticorpo humanizado recombinante que neutraliza o Fator A de crescimento endotelial vascular. Esta patologia, se não tratada em curto espaço de tempo, evolui para cegueira legal no olho afetado (risco iminente e irreversível). Foi informada a Classificação Internacional de Doenças (CID-10): H35.0 – **Retinopatias de fundo e alterações vasculares da retina**, sendo prescrito ao Autor:

- **Ranibizumabe 10mg/mL** – aplicar 0,1ml intravítrea no olho esquerdo (01 aplicação a cada 30 dias) - 03 ampolas.

2. Em formulário da Defensoria Pública da União no Rio de Janeiro (Evento 1_ANEXO5, Págs. 4 a 8), emitido em 10 de outubro de 2018, pela médica [REDACTED] (CREMERJ [REDACTED]) a Autora é portadora de **Membrana Neovascular Sub-retiniana**, necessita da aplicação de **Ranibizumabe 10mg/mL** – necessita inicialmente de três ampolas aplicadas intravítrea em **olho esquerdo**. Somente após a primeira aplicação será possível avaliar necessidade de outro tratamento. Foi relato que não há alternativa terapêutica disponibilizada pelo SUS. A Autora necessita do referido medicamento para melhora do quadro, outros medicamentos não tem eficácia comprovada. Foi informada a Classificação Internacional de Doenças (CID-10): H35.0 – **Retinopatias de fundo e alterações vasculares da retina**

II – ANÁLISE

DA LEGISLAÇÃO

1. A Política Nacional de Medicamentos e a Política Nacional de Assistência Farmacêutica estão dispostas, respectivamente, na Portaria de Consolidação nº 2/GM/MS, de 28 de setembro de 2017 e na Resolução nº 338/CNS/MS, de 6 de maio de 2004.

2. A Portaria de Consolidação nº 6/GM/MS, de 28 de setembro de 2017, alterada por diversas publicações, sendo a mais recente a Portaria GM nº 740, de 27 de março de 2018, dispõe, também, sobre as normas para o financiamento da assistência farmacêutica, promovendo a sua organização em três componentes: Básico, Estratégico e Especializado.



GOVERNO DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE
SUBSECRETARIA JURIDICA
NÚCLEO DE APOSSORIA TÉCNICA EM AÇÕES DE SAÚDE

3. A Portaria de Consolidação nº 2/GM/MS, de 28 de setembro de 2017, cuja alteração mais recente foi estabelecida pela Portaria GM nº 702, de 21 de março de 2018, considera, inclusive, as normas de execução dos Componentes Básico e Especializado da Assistência Farmacêutica no âmbito do SUS.
4. A Deliberação CIB-RJ nº 1.589, de 09 de fevereiro de 2012 relaciona os medicamentos disponíveis no âmbito do Estado do Rio de Janeiro e/ou Municípios definindo a Relação Estadual dos Medicamentos Essenciais (REME-RJ).
5. A Deliberação CIB-RJ nº 2.661, de 26 de dezembro de 2013 dispõe sobre as normas de financiamento e de execução do Componente Básico da Assistência Farmacêutica (CBAF) no âmbito do SUS no Estado do Rio de Janeiro e, em seu artigo 3º, estabelece o Elenco Mínimo Obrigatório de Medicamentos Essenciais do Componente Básico da Assistência Farmacêutica no Estado do Rio de Janeiro.
6. A Resolução SMS nº 2177 de 19 de agosto de 2013, atualizada pela Resolução SMS nº 3733 de 14 de junho de 2018, definiu o seu elenco de medicamentos da rede municipal de saúde, incluindo aqueles destinados aos programas de saúde oficiais (HIV/AIDS, Tuberculose, Saúde Mental, etc), vacinas, saneantes e correlatos, a saber, Relação Municipal de Medicamentos Essenciais no âmbito do Município do Rio de Janeiro (REMUME-RIQ), em consonância com as legislações supramencionadas.
7. A Portaria de Consolidação nº 2/GM/MS, de 28 de setembro de 2017, alterada pela Portaria GM nº 702, de 21 de março de 2018, define a Política Nacional de Atenção em Oftalmologia, a ser implantada em todas as unidades federadas, respeitadas as competências das três esferas de gestão.
8. A Portaria SAS/MS nº 288, de 19 de maio de 2008 dispõe, dentre outros, sobre a organização das Redes Estaduais de Atenção Oftalmológica, que devem ser compostas por Unidades de Atenção Especializada em Oftalmologia e Centros de Referência em Oftalmologia.
9. A Deliberação CIB-RJ nº 4881 de 19 de janeiro de 2018 aprova a recomposição da Rede de Atenção em Oftalmologia do Estado do Rio de Janeiro.

DA PATOLOGIA

1. A Membrana Neovascular Sub-retiniana (MNSR) ou neovascularização de coroide é caracterizada por um crescimento de vasos sanguíneos no espaço sub-retiniano. A MNSR estende-se anteriormente através de um defeito na membrana de Bruch para o espaço abaixo do epitélio pigmentar da retina (EPR), e/ou da retina neurosensorial, ou entre o epitélio pigmentar da retina, levando ao acúmulo de líquido (edema), sangue e até lipídios no espaço sub-retiniano¹. A MNSR pode se desenvolver no curso de diversas patologias oculares, dentre elas a degeneração macular relacionada à idade, miopia patológica, estrias angioides, hemoglobinopatias e outras doenças inflamatórias².
2. O Edema macular consiste em acúmulo de líquido na mácula, a região da retina responsável pela formação da visão central de maior nitidez. Ele ocorre devido ao aumento da permeabilidade vascular retiniana, por perda ou disfunção das junções entre as

¹AMARO, M. H., et al. Tratamento da degeneração macular relacionada à idade com neovascularização de coroide extrafoveal. análise de uma série de casos e revisão de literatura. Revista Brasileira de Oftalmologia, v.70, n.4, Rio de Janeiro, 2011. Disponível em: <www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-72802011000400012>.

Acesso em: 12 nov. 2018.

²JIAN, L., PANPAN, Y., WEN, X. Current Choroidal Neovascularization Treatment. Ophthalmologica, v 230, p.55-61, 2013. Disponível em: <<http://www.karger.com/Article/FullText/0351660>>. Acesso em: 12 nov. 2018.



GOVERNO DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE
SUBSECRETARIA JURIDICA
NÚCLEO DE ACESSORIA TÉCNICA EM AÇÕES DE SAÚDE

células endoteliais dos vasos sanguíneos da retina³. O Edema Macular cursa com diminuição da visão e pode estar presente no curso de várias doenças, sendo as mais comuns a Retinopatia Diabética, a degeneração macular relacionada à idade em sua forma exsudativa, oclusões venosas retinianas e como complicação de inflamações e cirurgias intraoculares^{4,5}.

3. O fator de crescimento vascular endotelial, ou VEGF (do inglês, *vascular endothelial growth factor*) participa da patogênese do edema macular. Na retina, o VEGF fosforila as proteínas das junções das células endoteliais vasculares, levando ao aumento da permeabilidade vascular⁵. Sendo assim, os medicamentos anti-VEGF estão sendo aplicados atualmente no tratamento do edema macular de variadas causas, com bons resultados³.

DO PLEITO

1. O **Ranibizumabe** (Lucentis[®]) é um fragmento de anticorpo monoclonal que tem como alvo o fator de crescimento endotelial vascular humano A (VEGF-A). Está aprovado pela ANVISA para o tratamento de:

- Degeneração macular neovascular (exsudativa ou úmida) relacionada à idade (DMRI);
- Comprometimento visual devido à neovascularização coroidal (NVC);
- Deficiência visual devido ao edema macular diabético (EMD);
- Deficiência visual devido ao edema macular secundário à Oclusão de Veia da Retina (OVR)⁶.

III – CONCLUSÃO

1. Informa-se que o medicamento pleiteado **Ranibizumabe 10mg/mL** (Lucentis[®]) possui indicação clínica que não consta em bula⁶, para o tratamento do edema macular decorrente de **Membrana Neovascular sub-retiniana**. Nesses casos, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária caracteriza como uso *off label*.

2. O uso off-label é, por definição, não autorizado por uma agência reguladora (no Brasil a ANVISA), ou seja, não tem aprovação em bula para o tratamento de determinada patologia. Porém isso não implica que seja incorreto. Em geral, esse tipo de prescrição é motivado por uma analogia da patologia do indivíduo com outra semelhante, ou por base fisiopatológica, que o médico acredite que possa vir a beneficiar o paciente. A classificação de uma indicação como *off label* pode variar temporalmente e de lugar para lugar⁷.

³KANSKI, J. J. Clinical ophthalmology: a systematic approach. 7a ed. Elsevier, 2011.

⁴REZENDE, M. et al. Avaliação da acuidade visual e da pressão intraocular no tratamento do edema macular diabético com triancinolona intravítrea. Arquivos Brasileiros de Oftalmologia, v.73, n.2, p.129-134, 2010. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27492010000200006>. Acesso em: 12 nov. 2018.

⁵ISAAC, D. et al. Condições da retinopatia diabética no Brasil. Portal da Oftalmologia. Disponível em: <http://www.portaldaoftalmologia.com.br/index.php?option=com_content&view=article&id=54:modules-positions-&catid=44:destaques&Itemid=48>. Acesso em: 12 nov. 2018.

⁶Bula do medicamento Ranibizumabe (Lucentis[®]) por Novartis Biociências S.A. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/datavisa/area_bula/fm/visualizar/Bula.asp?pNuTransacao=3169542018&pidAnexo=10527794>. Acesso em: 12 nov. 2018.

⁷ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Uso *off label* de medicamentos. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/resultado-de-busca?p_p_id=101&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&p_p_col_id=column-1&p_p_col_count=1&_101_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&_101_assetEntryId=2863214&_101_type=content&_101_groupId=219201&_101_urlTitle=uso-off-label-de-medicamentos&inheritRedirect=true>. Acesso em: 12 nov. 2018.



GOVERNO DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE
SUBSECRETARIA JURIDICA
NÚCLEO DE ACESSORIA TÉCNICA EM AÇÕES DE SAÚDE

3. Cabe esclarecer que a **Membrana Neovascular Sub-retiniana (MNSR)** pode ocorrer no curso de diversas patologias. O principal componente responsável pela baixa visual nos pacientes com MNSR é o acúmulo de líquido subretiniano secundário ao aumento da permeabilidade vascular, com formação de edema macular⁸. Estudos clínicos demonstraram **bons resultados** no tratamento da MNSR associada a diversas patologias com o **Ranibizumabe**^{1,2,8,9,10}. Diante do exposto, informa-se que o medicamento pleiteado **Ranibizumabe 10mg/mL (Lucentis[®]) pode ser utilizado no tratamento do quadro clínico da Autora.**
4. No que tange à disponibilização através do SUS, informa-se que o **Ranibizumabe (Lucentis[®]) não integra** nenhuma lista oficial de medicamentos (Componentes Básico, Estratégico e Especializado) dispensados através do SUS, no âmbito do Município e do Estado do Rio de Janeiro.
5. Acrescenta-se que o **Ranibizumabe 10mg/mL (Lucentis[®]) não foi submetido** à análise da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologia do Ministério da Saúde (CONITEC-MS)¹¹ para o tratamento do quadro clínico da Autora – **edema macular associado a Membrana Neovascular Sub-retiniana (MNSR)**¹¹.
6. Ressalta-se que ainda **não existe Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas, emitido pelo Ministério da Saúde**¹², que verse sobre a **Membrana Neovascular Sub-retiniana (MNSR) associada com edema macular** – quadro clínico que acomete a Autora e, portanto, **não há lista oficial de medicamentos** que possam ser implementados nestas circunstâncias.
7. O medicamento **Ranibizumabe 10mg/mL (Lucentis[®]) deve ser aplicado em hospitais, clínicas oftalmológicas especializadas ou salas de cirurgia ambulatoriais** com o adequado acompanhamento do paciente, sendo que a aplicação do medicamento fica restrita somente a profissionais habilitados⁶.
8. Em consonância com a Portaria SAS/MS nº 288, de 19 de maio de 2008, o Estado do Rio de Janeiro conta com **Unidades/Centros de Referência de Atenção Especializada em Oftalmologia**. Assim cabe esclarecer que a Autora encontra-se, atualmente, em acompanhamento no **Instituto Benjamin Constant (Evento 1 ANEXO3, Págs. 5 e 6), unidade não credenciada para Atenção em Oftalmologia do Estado do Rio de Janeiro.**
9. Para que a Autora **tenha acesso** a uma das unidades da Rede de Atenção em Oftalmologia, a mesma deverá dirigir-se à Unidade Básica de Saúde mais próxima de sua residência, munida de encaminhamento médico para Oftalmologia, a fim de obter as informações necessárias para sua inserção, via SISREG, no fluxo de acesso às unidades integrantes da referida rede.
10. Elucida-se ainda que na lista oficial de medicamentos para dispensação pelo SUS, no âmbito do Município e do Estado do Rio de Janeiro, **não constam** alternativas terapêuticas que possam representar substitutos farmacológicos ao **Ranibizumabe 10mg/mL (Lucentis[®])**.

⁸ WU, L. Choroidal Neovascularization. Medscape. Disponível em:

<<http://emedicine.medscape.com/article/1190818-overview#a0150>>. Acesso em: 12 nov. 2018.

⁹ LAI, TYY, et al. Long-term outcome of intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy with bevacizumab or ranibizumab as primary treatment for subfoveal myopic choroidal neovascularization. Eye, v. 26, p. 1004-1011, 2012. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3395182/pdf/eye201297a.pdf>>.

Acesso em: 12 nov. 2018.

¹⁰ SHAH, M. e AMOAKU, WMK. Intravitreal ranibizumab for the treatment of choroidal neovascularization secondary to angioid streaks. Eye, v. 26, p. 1194-1198, 2012. Disponível em:

<<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3443824/pdf/eye2012116a.pdf>>. Acesso em: 12 nov. 2018.

¹¹ CONITEC. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Tecnologias demandadas. Disponível em:

<<http://conitec.gov.br/tecnologias-em-avaliacao/#R>>. Acesso em: 12 nov. 2018.

¹² Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC. Disponível em:

<<http://conitec.gov.br/index.php/protocolos-e-diretrizes>>. Acesso em: 12 nov. 2018.



GOVERNO DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE
SUBSECRETARIA JURIDICA
NÚCLEO DE ACESSORIA TÉCNICA EM AÇÕES DE SAÚDE

11. Em caráter informativo, destaca-se que o Bevacizumabe – fármaco da mesma classe terapêutica do Ranibizumabe, foi avaliado pela CONITEC para o tratamento do edema macular diabético – patologia que difere da Autora, que recomendou favoravelmente a sua incorporação. Embora, a CONITEC tenha considerado que o Bevacizumabe se equipara em eficácia e segurança ao Ranibizumabe, e tal medicamento represente uma alternativa de tratamento mais custo-efetiva¹³, tal fármaco ainda não foi incorporado para fornecimento no âmbito do SUS.

12. Em acréscimo, o Bevacizumabe não apresenta indicação em bula ao tratamento do edema macular associado à Neovascular Sub-retiniana (MNSR). Consta ainda que seu uso intravítreo não foi aprovado devido à possibilidade de ocorrer endoftalmite infecciosa e outras condições inflamatórias oculares¹⁴.

13. Em atenção ao questionamento do Despacho Judicial sobre alguma contraindicação ou restrição médica ao medicamento objeto desta ação, informa-se que as principais contraindicações do medicamento Ranibizumabe 10mg/mL (Lucentis®) são: Hipersensibilidade ao princípio ativo ou a qualquer um dos excipientes; Pacientes com infecções oculares ou perioculares ativas ou suspeitas e Pacientes com Inflamação intraocular ativa¹⁵.

14. Por fim, cumpre esclarecer que o fornecimento de informações acerca de menor preço não consta no escopo de atuação deste Núcleo.

É o parecer.

À 8ª Turma Recursal – 1º Juiz Relator, da Seção Judiciária do Rio de Janeiro para conhecer e tomar as providências que entender cabíveis.

FERNANDO ANTÔNIO DE A. GASPAR
Médico
CRM-RJ 52.52996-3
ID. 3047165-6

CHEILA TOBIAS DA HORA BASTOS
Farmacêutica
GRF-RJ 14680

MARCELA MACHADO DURAO
Assistente de Coordenação
CRF-RJ 11517
ID. 4.216.255-6

FLÁVIO AFONSO BADARÓ
Assessor-chefe
CRF-RJ 10.277
ID. 436.475-02

¹³BRASIL. Ministério da Saúde. Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC. Antiangiogênicos (bevacizumabe e ranibizumabe) no tratamento do edema macular diabético. Outubro 2015. Disponível em:

<http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2015/Relatorio_Antiangiogenicos.pdf>. Acesso em: 12 nov. 2018.

¹⁴Bula do medicamento Bevacizumabe 25mg/mL (Avastin®) por Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A. Disponível em:

<http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/fmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=5702132015&pldAnexo=2709180>. Acesso em: 12 nov. 2018.