



GOVERNO DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE
SUBSECRETARIA JURÍDICA
NÚCLEO DE ASSESSORIA TÉCNICA EM AÇÕES DE SAÚDE

PARECER TÉCNICO/SES/SJ/NATJUS-FEDERAL Nº 0589/2019

Rio de Janeiro, 27 de junho de 2019.

Processo nº 5004913-74.2019.4.02.5110.
ajuizado por [REDACTED]

O presente parecer visa atender à solicitação de informações técnicas da 5ª Vara Federal de São João de Meriti, da Seção Judiciária do Rio de Janeiro, quanto aos medicamentos **Bevacizumabe** OU **Ranibizumabe**.

I – RELATÓRIO

1. Em Evento1_OUT3_pág.1 há solicitação de procedimento para tratamento ocular quimioterápico antiangiogênico do Hospital do Olho Júlio Cândido de Brito/ Prefeitura Municipal de Duque de Caxias, preenchido em 20 de março de 2019 pelo médico [REDACTED]. É descrito que a Autora possui **retinopatia diabética** e **edema macular** com indicação oftalmológica de aplicação ocular medicamentosa através de injeção intravítrea de quimioterápico anti VEGF intra ocular **Ranibizumabe** (Lucentis) 10mgr/ml/0,23ml OU **Bevacizumabe** (Avastin) 100mg 25mg/ml OU **Aflibercepte** (Eylia) 40mg/ml. Sendo um total de 3 injeções correspondente a 3 injeções em olho esquerdo com intervalo mensal entre as aplicações. A medicação indicada deve ser realizada em caráter de urgência sob risco de perda permanente da visão pela indicação de **edema macular**. É descrito acuidade visual em olho direito 20/60 e olho esquerdo 20/200. Foi mencionada a seguinte Classificação Internacional de Doenças (CID-10): **H36.0 – Retinopatia diabética**.
2. Acostado ao Processo (Evento1_OUT3_pág.6) encontra-se documento médico do hospital supramencionado, emitido pelo médico supracitado em 20 de março de 2019, no qual foi solicitado complemento de fotocoagulação em ambos os olhos, devido à presença de **retinopatia diabética** em ambos os olhos.
3. Segundo autorização de quebra de sigilo médico feita pela Defensoria Pública da União, Evento1_OUT3_págs. 3-5, preenchida pelo médico [REDACTED] em 26 de março de 2019, a Autora possui **retinopatia diabética** com indicação do uso do medicamento, por injeção intravítrea, **Aflibercepte** (Eylia) 40mg/ml, o qual não pode ser substituído por outro medicamento disponível no SUS. O medicamento deve ser utilizado por ciclo de 3 meses. Descreve-se os seguintes fármacos similares no mercado: **Bevacizumabe** (Avastin) e **Ranibizumabe** (Lucentis). A não realização do procedimento ocasiona risco de cegueira, com prazo máximo de espera pela Autora sem que haja complicação do quadro é de meses. Não é descrito cadastro na farmácia municipal tendo a Autora recorrido á Secretaria Municipal de Saúde para solicitação do fármaco. A Autora possui **retinopatia diabética** e **edema macular** com necessidade de tratamento com injeções de antiVEGF.
4. Em Evento1_OUT3_pág.7, há laudo para solicitação /autorização de procedimento ambulatorial preenchido pelo médico citado acima, na mesma data, para



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

realização de fotocoagulação em olho direito. É relatado que a Autora possui **retinopatia diabética**.

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, alterada por diversas portarias, sendo a mais recente a Portaria nº 702/GM/MS, de 21 de março de 2018, e na Resolução nº 338/CNS/MS, de 06 de maio de 2004.
2. A Portaria de Consolidação nº 6/GM/MS, de 28 de setembro de 2017, cuja alteração mais recente consta na Portaria nº 3.550/GM/MS, de 01º de novembro de 2018, dispõe, também, sobre as normas para o financiamento da assistência farmacêutica, promovendo a sua organização em três componentes: Básico, Estratégico e Especializado.
3. A Portaria de Consolidação nº 2/GM/MS, de 28 de setembro de 2017, alterada pela Portaria nº 702/GM/MS, 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 5.743, de 14 de março de 2019 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 4º, estabelece o Elenco Mínimo Obrigatório de Medicamentos Essenciais do Componente Básico da Assistência Farmacêutica no Estado do Rio de Janeiro.
6. A Portaria nº 027 de 22 de maio de 2013 da Secretaria Municipal de Saúde da Cidade de São João de Meriti institui a Relação Municipal de Medicamentos, REMUME - São João de Meriti.
7. A Portaria de Consolidação nº 2/GM/MS, de 28 de setembro de 2017, alterada por diversas portarias, sendo a mais recente a Portaria nº 702/GM/MS, 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 Oftalmologia, que devem ser compostas por Unidades de Atenção Especializada em Oftalmologia e Centros de Referência em Oftalmologia.
9. A Deliberação CIB-RJ nº 4.881, de 19 de janeiro de 2018 aprova a recomposição da Rede de Atenção em Oftalmologia do Estado do Rio de Janeiro, bem como aprovou os fluxos e as referências para as ações em oftalmologia por Região de Saúde no Estado do Rio de Janeiro.

DO QUADRO CLÍNICO



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

1. A **retinopatia diabética (RD)** é uma complicação microvascular do diabetes *mellitus*, sendo importante causa de cegueira. Trata-se de uma desordem da vascularização retiniana caracterizada por anormalidades microvasculares (microaneurismas e hemorragias intrarretinianas), progredindo para alteração da permeabilidade vascular, má perfusão tecidual, edema e isquemia retiniana e anormalidades microvasculares intrarretinianas. Fatores angiogênicos, como o *vascular endothelial growth factor* (VEGF), estão envolvidos na patogênese da RD¹.
2. A **retinopatia diabética** pode ser classificada em forma não proliferativa e proliferativa, sendo esta última a mais grave e associada à perda de visão potencialmente irreversível. Esta ocorre devido a alterações vasculares da retina associadas ao diabetes, tendo como consequência franca obstrução vascular e isquemia do tecido retiniano. Em resposta a esta isquemia, haverá liberação de fatores de crescimento que desencadearão o processo de neovascularização. Porém, os vasos recém-formados têm estrutura frágil e se rompem facilmente, causando hemorragias. Este processo é acompanhado de proliferação celular e fibrose que, se ocorrer no vítreo, pode levar ao descolamento da retina. A hemorragia vítrea profusa e o descolamento da retina frequentemente levam à cegueira².
3. O **edema macular** é a causa mais frequente de perda significativa da função visual em diabéticos, com prevalência de 18 a 20%, podendo estar presente desde as fases iniciais até nos casos mais graves da doença. Sua fisiopatologia envolve a quebra da barreira hematorretiniana interna e aumento da permeabilidade vascular, causando acúmulo de líquido na retina^{3,4}.

DO PLEITO

1. O **Bevacizumabe** é um anticorpo monoclonal humanizado recombinante que se liga e neutraliza seletivamente a atividade biológica do fator de crescimento do endotélio vascular humano (VEGF). Está indicado em bula para o tratamento das seguintes patologias:

- Câncer colorretal metastático (CCRm);
- Câncer de pulmão de não pequenas células localmente avançado, metastático ou recorrente;
- Câncer de mama metastático ou localmente recorrente (CMM);
- Câncer de células renais metastático e / ou avançado (mRCC);
- Câncer epitelial de ovário, tuba uterina e peritoneal primário;

¹VALIATTI, F.B., *et al.* Papel do fator de crescimento vascular endotelial na angiogênese e na retinopatia diabética. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia, v.55, n.2, p.106-113, 2011. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/abem/v55n2/a02v55n2.pdf>>. Acesso em: 26 jun. 2019.

² SOCIEDADE BRASILEIRA DE ENDOCRINOLOGIA E METABOLOGIA E CONSELHO BRASILEIRO DE OFTALMOLOGIA. Projeto Diretrizes de Diabetes *Mellitus*: Prevenção e Tratamento da Retinopatia. Elaborado em: 28 de fevereiro de 2004. Disponível em: <http://diretrizes.amb.org.br/_BibliotecaAntiga/diabetes-mellitus-prevencao-e-tratamento-da-retinopatia.pdf>. Acesso em: 26 jun. 2019.

³ MOTTA, M.; COBLENTZ J.; MELO, L. G. N. Aspectos atuais na fisiopatologia do edema macular diabético. Revista Brasileira de Oftalmologia, v.67, n.1, p.45-49, 2008. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbof/v67n1/v67n1a09.pdf>>. Acesso em: 26 jun. 2019.

⁴ ISAAC, 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->>. Acesso em: 26 jun. 2019.



GOVERNO DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE
SUBSECRETARIA JURÍDICA
NÚCLEO DE APOIO TÉCNICO EM AÇÕES DE SAÚDE

- Câncer de colo do útero⁵.

2. O **Ranibizumabe** 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. Inicialmente ressalta-se que o medicamento **Ranibizumabe** possui indicação em bula⁶ para o tratamento, através da aplicação intravítrea, da condição clínica que acomete a Autora em olho esquerdo, a saber: **edema macular secundário a Retinopatia diabética** (Evento1_OUT3_pág.1; Evento1_OUT3_págs. 3-5).

2. O **Bevacizumabe** apresenta indicação clínica, que não consta em bula para o tratamento supramencionado. Nesses casos, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) caracteriza o uso como “*off label*”.

3. 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.

4. O fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) tem sido implicado como estímulo angiogênico primário responsável por doenças retinianas nas quais a quebra da

⁵ Bula do medicamento Bevacizumabe (Avastin[®]) por Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=4549902019&pIdAnexo=11190552. Acesso em: 26 jun. 2019.

⁶ Bula do medicamento Ranibizumabe (Lucentis[®]) por Novartis Biociências S.A. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=4581492019&pIdAnexo=11192768. Acesso em: 26 jun. 2019.

⁷ ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Use 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=352702&_101_type=content&_101_groupId=33836&_101_urlTitle=como-a-anvisa-ve-o-uso-off-label-de-medicamentos&redirect=http%3A%2F%2Fportal.anvisa.gov.br%2Fresultado-de-busca%3Fp_p_id%3D3%26p_p_lifecycle%3D0%26p_p_state%3Dnormal%26p_p_mode%3Dview%26p_p_col_id%3Dcolumn-1%26p_p_col_count%3D1%26_3_groupId%3D0%26_3_keywords%3Dlabel%26_3_cur%3D1%26_3_struts_action%3D%252Fsearch%252Fsearch%26_3_format%3D%26_3_formDate%3D1441824476958&inheritRedirect=true. Acesso em: 26 jun. 2019.



GOVERNO DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE
SUBSECRETARIA JURÍDICA
NÚCLEO DE APOIAMENTO TÉCNICO EM AÇÕES DE SAÚDE

barreira hematoretiniana e neovascularização tem um papel patogênico importante. **Bevacizumabe**, um anticorpo monoclonal humano total contra todos os tipos de VEGF que age na inibição da formação de vasos sanguíneos anormais, diminuindo a permeabilidade vascular, surgiu como estratégia terapêutica para doenças retinianas, tais como: degeneração macular relacionada à idade, oclusão venosa retiniana, edema macular diabético, edema macular cistoide do pseudofácico e neuropatia óptica por radiação⁸.

5. Quanto à disponibilização através do SUS, informa-se que os medicamentos **Bevacizumabe** e **Ranibizumabe** não integram nenhuma lista oficial de medicamentos (Componentes Básico, Estratégico e Especializado) para dispensação no SUS, no âmbito do Município de São João de Meriti e do Estado do Rio de Janeiro.

6. Ressalta-se que o **Ranibizumabe 10mg/mL** (Lucentis[®]) foi submetido à análise da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias do Ministério da Saúde (CONITEC-MS) que recomendou em relatório técnico a não incorporação da referida tecnologia no âmbito do SUS para o tratamento do edema macular diabético. No referido relatório técnico, a CONITEC recomendou favoravelmente a incorporação do **Bevacizumabe**, para o edema macular diabético, contudo, ainda não está disponível para fornecimento no SUS. Consta também que o **Ranibizumabe**, embora eficaz e seguro, se equipara em eficácia e segurança ao **Bevacizumabe**, o qual representa a alternativa de tratamento mais custo-efetiva⁹.

7. No que tange à disponibilização pelo SUS do medicamento pleiteado informa-se que **Bevacizumabe** foi incorporado pelo SUS para o tratamento da Degeneração Macular Relacionada com a Idade (forma neovascular) – doença que difere do quadro clínico da Autora (Retinopatia diabética associada a edema macular), conforme previsto no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas¹⁰. Contudo, tal fármaco ainda não integra nenhuma lista oficial de medicamentos (Componentes Básico, Estratégico e Especializado) dispensados através do SUS, no âmbito do Município de São João de Meriti e do Estado do Rio de Janeiro.

8. Acrescenta-se que até o momento não existe Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas emitido pelo Ministério da Saúde¹¹ que verse sobre a **Retinopatia Diabética associada ao edema macular** – quadro clínico que acomete a Autora e, portanto, não há lista oficial de medicamentos que possam ser implementados nestas circunstâncias.

9. Até a presente data, não existem medicamentos fornecidos no âmbito do SUS, que possam configurar alternativas farmacológicas ao medicamento pleiteado para o tratamento da Requerente.

10. Destaca-se que a Autora deverá fazer uso de apenas um dos medicamentos pleiteados **Bevacizumabe** OU **Ranibizumabe**, conforme indicado em documento médico (Evento1_OUT3_pág.1).

⁸ LAVEZZO, M. M.; HOKAZONO, K.; TAKAHASHI, W. Y.. Tratamento da retinopatia por radiação com injeção intravítrea de bevacizumab (Avastin[®]): relato de caso. Arq. Bras. Oftalmol., São Paulo, v. 73, n. 4, Aug. 2010. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/abo/v73n4/v73n4a16.pdf>>. Acesso em: 26 jun. 2019.

⁹ BRASIL. Ministério da Saúde. Consultas Públicas. 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: 26 jun. 2019.

¹⁰ BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria Conjunta nº 18, de 02 de julho de 2018. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Degeneração Macular Relacionada com a Idade (DMRI) forma neovascular. Disponível em: <<http://conitec.gov.br/images/Protocolos/PCDT-DMRI.pdf>>. Acesso em: 26 jun. 2019.

¹¹ Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC. Disponível em: <<http://conitec.gov.br/index.php/protocolos-e-diretrizes>>. Acesso em: 26 jun. 2019.



GOVERNO DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE
SUBSECRETARIA JURÍDICA
NÚCLEO DE APOIO TÉCNICO EM AÇÕES DE SAÚDE

11. Elucida-se que segundo relato médico há necessidade de urgência para realização do procedimento injeção intravítrea de antiangiogênico com risco de cegueira, Evento1_OUT3_pág.1, o que caracteriza certa gravidade da doença da Autora. Não é descrito risco de morte associado.
12. O medicamento **Ranibizumabe**, de acordo com bula aprovada pela ANVISA, deve ser aplicado em hospitais, clínicas oftalmológicas especializadas ou salas de cirurgia ambulatoriais com o adequado acompanhamento do paciente, sendo que a aplicação dos medicamentos fica restrita somente a profissionais habilitados⁶.
13. É importante mencionar ainda que a bula do **Bevacizumabe** não aprova seu uso intravítreo devido à possibilidade de ocorrer endoftalmite infecciosa e outras condições inflamatórias oculares, algumas levando à cegueira⁶.
14. Os medicamentos pleiteados são utilizados usualmente para o tratamento da doença da Autora, **retinopatia diabética com edema macular**¹². Acrescenta-se que os laudos médicos acostados estão de acordo com as alegações formuladas pela Autora.
15. Salienta-se que, conforme descrito em documento médico, serão necessárias três injeções do medicamento pleiteado, **Ranibizumabe** ou **Bevacizumabe**, em olho esquerdo, totalizando três frascos (Evento1_OUT3_pág.1).
16. Adicionalmente registra-se que informações acerca dos preços dos medicamentos não constam no escopo de atuação deste Núcleo.

É o parecer.

À 5ª Vara Federal de São João de Meriti, da Seção Judiciária do Rio de Janeiro, para conhecer e tomar as providências que entender cabíveis.

LUCIANA MANHENTE DE CARVALHO
SORIANO
Médica
CRM RJ 52.85062-4

JULIANA PEREIRA DE CASTRO
Farmacêutica
CRF-RJ 22.383

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

¹² Sociedade Brasileira de Diabetes, SBD.Retinopatia Diabética. Disponível em: <<https://www.diabetes.org.br/profissionais/images/pdf/diabetes-tipo-1/012-Diretrizes-SBD-Retinopatia-Diabetica-pg149.pdf>>. Acesso em: 26 jun. 2019.