

Data: 05/12/2012

NOTA TÉCNICA

Solicitante

**Juiz Rodrigo da Fonseca Caríssimo - 1ª Vara Cível
 de Araxá**

Refere-se ao Processo nº. 0140492-65.2012.8.13.0040

Medicamento	X
Material	
Procedimento	
Cobertura	

**TEMA: USO DO RANIBIZUMABE (LUCENTIS®) NA DEGENERAÇÃO
 MACULAR RELACIONADA À MIOPIA.**

Sumário

1. Resumo executivo	2
1.1 Recomendação.....	2
2. Análise da solicitação.....	4
2.2 Pergunta clínica estruturada.....	4
2.2 Quesitos.....	4
2.3 Contexto	4
2.4 Descrição da tecnologia a ser avaliada	5
2.5 Disponibilidade no SUS	6
2.6 Preço do medicamento	7
3. Resultados da Revisão da literatura.....	7
4. Referências.....	8

1. RESUMO EXECUTIVO

Pergunta encaminhada

Trata-se de ação civil pública proposta pelo Ministério Público de Minas Gerais em face da Fazenda Pública do Estado de Minas Gerais, visando garantir à paciente o fornecimento do medicamento *Lucentis*, por ser portadora de maculopatia miópica.

Segundo consta da petição inicial a paciente é carente e detém prescrição médica para três aplicações de Lucentis (anti VEGF), medicamento de custo elevado e que houve a recusa em fornecê-lo por parte do poder público.

1.1 RECOMENDAÇÃO

Degeneração macular relacionada à miopia é uma doença ocular que causa dano à mácula - região central do olho responsável pela captação de imagens - com perda progressiva da visão central. Os indivíduos acometidos podem manter alguma visão periférica, mas perdem a capacidade de execução de atividades refinadas. O principal fator de risco para a doença é a miopia acima de -6 graus. Acomete geralmente um dos olhos, mas pode ser bilateral.

- O ranibizumabe, nome comercial Lucentis®, é um inibidor da angiogênese – proliferação de vasos- utilizado para tratamento da degeneração macular relacionada à idade, com uma injeção intravítreo mensal nos três primeiros meses, seguida por fase de observação com injeções sempre que necessário. Em geral, se o resultado for favorável, passa-se a utilizar uma injeção a cada dois ou três meses. **Para a degeneração macular relacionada à miopia, o medicamento foi testado em poucos casos e é experimental.**

- O bevacizumabe, nome comercial Avastin® é outro medicamento da mesma classe terapêutica, com a mesma eficácia que o ranibizumabe para tratamento da degeneração macular relacionada à idade, porém sem registro no Brasil para ser usado com essa finalidade, embora tenha parecer favorável para esse uso do Ministério da Saúde^a, ANVISA^b e ANS. O esquema terapêutico é o

^a http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/Deliberacoes_CITEC_09_02_2012_Incorporados.pdf

^b <http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/Anvisa+Portal/Anvisa/Inicio/Medicamentos/Assunto+de+Interesse/Informes/20110406>

mesmo do ranibizumabe. **Foi testado para pacientes com degeneração macular relacionada à miopia em poucos pacientes, porém mais frequentemente que o ranibizumabe.**

- Nenhum dos medicamentos é capaz de recuperar a visão normal do paciente. Espera-se, na melhor das hipóteses, que em 30% dos casos haja discreta melhora ou paralisação do processo de degeneração, mas ainda não há tratamento para reverter completamente o quadro.
- O tratamento não é disponível ainda no sistema público.

Conclusão:

- Há evidência fraca, na literatura, de que o tratamento paliativo com antiangiogênicos promove discreta melhora em pacientes ou paralisação do processo degenerativo da Doença Macular Relacionada à Miopia.
- Estudos de melhor qualidade são necessários para estabelecer a eficácia e segurança do tratamento e seu resultado em longo prazo.
- Tanto o ranibizumabe quanto o bevacizumabe podem ser usados no tratamento com eficácia semelhante.
- **Custo mensal do tratamento:**
Ranibizumabe - Lucentis®: R\$ 3.019,35 a dose
Bevacizumabe - Avastin®: R\$ 82,21 a dose
- Para definir a elegibilidade para o tratamento é necessário conhecer a acuidade visual da paciente, uma vez que o tratamento não é indicado na perda muito acentuada de visão – abaixo de 20/200.

2. ANÁLISE DA SOLICITAÇÃO

2.2 PERGUNTA CLÍNICA ESTRUTURADA.

População: pacientes portadora de Degeneração Macular Relacionada à Miopia

Intervenção: ranibizumabe (Lucentis®)

Comparação: fotocoagulação com laser, bevacizumabe

Desfecho: melhora da acuidade visual, paralisação do processo degenerativo, melhora da qualidade de vida.

2.2 QUESITOS

(perguntas que possibilitariam uma resposta mais precisa para a tomada de decisão)

2.3 CONTEXTO¹

A miopia patológica (grau - 6 ou mais) é uma forma rara de apresentação da miopia, e não ocorre melhora com a idade, podendo levar a várias complicações oculares.

A neovascularização coroideia macular ocorre em 4-11% dos olhos com miopia patológica e pode ser responsável pela baixa de visão nestes casos, atingindo sobretudo adultos jovens e de meia idade.

Atualmente, somente a Doença Macular Relacionada à Idade exsudativa apresenta tratamento com potencial melhora da visão. Este tratamento está baseado na aplicação de medicamentos na cavidade vítrea. Estes medicamentos atuam bloqueando a atividade do fator do crescimento do endotélio vascular (VEGF-A) e inibindo as permeabilidade dos vasos e a formação de novos vasos. A ação do medicamento dura em torno de 4 a 6 semanas, estabilizando e, em cerca de 1/3 dos casos, melhorando a acuidade visual. Os resultados já podem ser observados nos primeiros 30 dias, mas são necessárias aplicações contínuas dos medicamentos por período previamente imprevisível, até não haver, nos casos responsivos, atividade da doença.

Por analogia, alguns pesquisadores utilizaram medicações antiangiogênicas na neovascularização coroideia macular relacionada à miopia.

Critérios de inclusão para o tratamento com injeção intravítreo

Nos portadores da Doença Macular relacionada à idade, onde o tratamento com ranibizumabe está melhor estabelecido, nem todos os pacientes se beneficiam com o tratamento; naqueles com perda muito acentuada – abaixo de 20/200^c, já não é possível a reversão do quadro.

Para pacientes portadores de degeneração macular relacionada à miopia, não existem critérios estabelecidos, uma vez que o tratamento é experimental.

2.4 DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA A SER AVALIADA

O ranibizumabe é uma molécula obtida pela fragmentação do bevacizumabe e possui o mesmo número de patente de molécula que o bevacizumabe depositado no Instituto Nacional de Propriedade Intelectual (INPI).

Nome comercial: Lucentis ®

Fabricante: Novartis Biociências SA.

Indicações de Bula: Tratamento da degeneração macular neovascular (exsudativa ou úmida) relacionada à idade. A dose recomendada em bula é de 0,5 mg administrada mensalmente através de uma única injeção intravítrea. Isto corresponde a um volume de injeção de 0,05 ml. O tratamento é iniciado com uma injeção mensal, por três consecutivos, seguido por uma fase de manutenção em que os pacientes devem ser monitorados mensalmente quanto a sua acuidade visual. Se o paciente apresentar uma perda de mais de 5 letras na acuidade visual (EDTRS ou uma linha equivalente Snellen), o ranibizumabe deve ser administrado novamente. O intervalo entre duas doses não deve ser inferior a um mês.

^c Cegueira parcial (também dita LEGAL ou PROFISSIONAL) é atribuída aos indivíduos apenas capazes de CONTAR DEDOS a curta distância e os que só PERCEBEM VULTOS. Na cegueira total os indivíduos que só têm PERCEPÇÃO e PROJEÇÃO LUMINOSAS.

Uma pessoa é considerada cega se corresponde a um dos critérios seguintes: a visão corrigida do melhor dos seus olhos é de 20/200 ou menos, isto é, se ela pode ver a 20 pés (6 metros) o que uma pessoa de visão normal pode ver a 200 pés (60 metros).

Marback et al. Quality of life in patients with age-related macular degeneration with monocular and binocular legal blindness. Clinics 2007;62(5):573-8

Efeitos adversos: A maioria das reações adversas notificadas está relacionada com o procedimento de administração intravítrea. As reações adversas oculares notificadas são dor ocular, hiperemia ocular, aumento da pressão intraocular, vitrite, descolamento do vítreo, hemorragia da retina, afeção ocular, flocos vítreos, hemorragia conjuntival, irritação ocular, sensação de corpo estranho nos olhos, aumento da lacrimação, olho seco e prurido ocular. As reações adversas oculares notificadas menos frequentemente, porém consideradas mais graves, incluem endoftalmite, cegueira, descolamento da retina, lesões da retina e catarata traumática iatrogênica. As reações não oculares incluem cefaleia, nasofaringite e artralgia. Há ainda relatos de hemorragias não oculares e risco de eventos tromboembólicos não oculares.³

2.5 DISPONIBILIDADE NO SUS

Existe diretriz de utilização no SUS? Não.

Para a degeneração macular relacionada à idade, foram realizadas três consultas públicas, feitas pela SAS e pela CONITEC para avaliação da inclusão de tratamento para a DMRI pelo SUS:

- CONSULTA PÚBLICA Nº 10, DE 12 DE SETEMBRO DE 2012. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Degeneração Macular Relacionada com a Idade (forma neovascular). SAS, término em 12/11/2012
- Solicitação de incorporação do medicamento ranibizumabe para o tratamento da DMRI, Formulário – Consulta Pública nº 25/2012 CONITEC, finalizada em 30/09/2012, não indicando o uso do ranibizumabe como alternativa para esse tratamento.
- Solicitação de incorporação do procedimento tomografia de coerência óptica para avaliação de doenças da retina, Formulário – Consulta Pública nº 26/2012 CONITEC, finalizada em 30/09/2012.

2.6 PREÇO DO MEDICAMENTO^d:

A ampola do medicamento Lucentis®, com 10mg/ml, seringa carregada com 0,23ml custa, preço fábrica + ICMS MG, R\$ 3.019,35 a dose.

Bevacizumabe – Avastin® será usado na dose (1,25mg/0,05ml) frasco ampola com 4 ml — preço fábrica + ICMS MG R\$1288,37. Um frasco seria suficiente para 80 doses do medicamento, ou 40 doses, considerando até 50% de perdas (em perspectiva muito conservadora) com a manipulação e fracionamento. Nesse caso, a dose do medicamento seria R\$32,21. Pode-se considerar ainda o custo de R\$50,00 pagos para o fracionamento do medicamento por farmácia especializada. O custo final da dose seria R\$82,21.

Sendo assim, o custo do tratamento inicial de 3 meses consecutivos, considerando exclusivamente o medicamento:

Lucentis®: R\$ 9.058,05

Avastin®: R\$ 246,63.

3. RESULTADOS DA REVISÃO DA LITERATURA

Até agora não há publicações relativas à eficácia e segurança do Ranibizumab no tratamento de degeneração macular associada à miopia patológica.

Foram publicadas apenas séries de casos, incluindo um a 67 olhos com degeneração macular associada à miopia, tratados com ranibizumabe, acompanhados por um período de 3 a 16 meses. Os estudos relataram melhora de 24 a 75% da acuidade visual e do aspecto macular.^{4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14}

Também foram publicadas séries de casos com resultados semelhantes utilizando Bevacizumabe na neovascularização coroideia da miopia e na degeneração macular relacionada à idade. Os resultados foram bastante semelhantes aos obtidos com ranibizumabe, com até 75% de melhora dos pacientes.^{15,16,17,18,19}

^d Preço fábrica dos medicamentos, obtido no portal da ANVISA, atualizado em 25/09/2012, disponível em http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/61b903004745787285b7d53fbc4c6735/LISTA+CONFORMIDADE_2012-09-25.pdf?MOD=AJPERES

Conclusão:

- Há evidências fracas na literatura de que o tratamento paliativo com antiangiogênicos promove melhora em 24 a 75% dos pacientes com degeneração macular associada à miopia.
- Estudos de melhor qualidade são necessários para estabelecer a eficácia e segurança do tratamento e seu resultado em longo prazo.
- Tanto o ranibizumabe quanto o bevacizumabe podem ser usados no tratamento com eficácia semelhante.
- Custo mensal do tratamento:
Ranibizumabe - Lucentis®: R\$ 3.019,35 a dose
Bevacizumabe - Avastin®: R\$ 82,21 a dose
- Para definir a elegibilidade para o tratamento é necessária o diagnóstico de miopia patológica (grau - 6 ou mais)

4. REFERÊNCIAS

1. Solicitação de incorporação do medicamento ranibizumabe para o tratamento da DMRI, consulta pública 25/2012, disponível em http://portal.saude.gov.br/portal/saude/Gestor/visualizar_texto.cfm?idtxt=39823&janela=1
2. Ministério da Saúde. Secretaria de Assistência à Saúde. Consulta Pública nº 10, de 12 de setembro de 2012. Disponível em http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/cp_sas_10_dmri_2012.pdf
3. Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologias em Saúde - BRATS 6. Inibidores da angiogênese para o tratamento da degeneração macular relacionada à idade. 2008. Disponível em http://portal.saude.gov.br/portal/saude/Gestor/visualizar_texto.cfm?idtxt=39823&janela=1

4. Konstantinidis L, Mantel I, Pournaras JAC, Zografos L, Ambresin A. Intravitreal ranibizumab (Lucentis®) for the treatment of myopic Choroidal neovascularisation. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2009;247:311–318.
5. Ikuno Y, Sayanagi K, Soga K, et al. Intravitreal bevacizumab for choroidal neovascularisation attributable to pathological myopia: one year results. *Am J Ophthalmol*. 2009;147:94–100.
6. Voykov B, Gelisken F, Inhoffen W, Voelker M, Bartz-Schmidt KU, Ziemssen F. Bevacizumab for choroidal neovascularisation secondary to pathologic myopia: is there a decline of the treatment efficacy after 2 years? *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2010;248:543–550.
7. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2006;355: 1419–1431.
8. Calvo-Gonzalez C, Reche-Frutos J, Donate J, Fernandez-Perez C, Garcia-Feijoo J. Intravitreal ranibizumab for myopic choroidal neovascularization: factors predictive of visual outcome and need for retreatment. *Am J Ophthalmol*. 2011;151:529–554.
9. Silva RM, Ruiz-Moreno JM, Rosa P, et al. Intravitreal ranibizumab for myopic choroidal neovascularization: 12-month results. *Retina*. 2010; 30:407–412.
10. Mones JM, Amselem L, Serrano A, Garcia M, Hijano M. Intravitreal ranibizumab for choroidal neovascularization secondary to pathologic myopia: 12-month results. *Eye*. 2009;23:1275–1280.
11. Kumaran N, Sim DA, Tufail A. Long-term remission of myopic Choroidal neovascular membrane after treatment with ranibizumab: A case report. *J Med Case Reports*. 2009;3:84.

12. Lai TY, Chan WM, Liu DT, Lam DS. Intravitreal ranibizumab for the primary treatment of choroidal neovascularization secondary to pathologic myopia. *Retina*. 2009;29:750–756.
13. Torron C, Egea C, Ferrer E, Ruiz O, Honrubia FM. Ranibizumab as treatment for myopic choroidal neovascularization. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2009;84:507–514. Spanish.
14. Silva RM, Ruiz-Moreno JM, Nascimento J, et al. Short-term Efficacy and safety of intravitreal ranibizumab for myopic choroidal neovascularization. *Retina*. 2008;28:1117–1123.
15. Rich RM, Rosenfeld PJ, Puliafito CA, et al. Short-term safety and efficacy of intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Retina*. 2006; 26: 495-511.
16. Yamamoto I, Rogers HA, Reichel E, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) as treatment for subfoveal choroidal neovascularization secondary to pathologic myopia. *Br. J Ophthalmol*. 2007; 91: 157-160.
17. Sakaguchi H, Ikuno Y, Gomi F et al. Intravitreal injection of bevacizumab for choroidal neovascularization associated with pathological myopia. *Br.J.Ophthalmol*.2007; 91(2): 161-165.
18. Chan W-N, Lai TYY, Liu DTL, Lam DSC. Intravitreal Bevacizumab (Avastin) for myopic Choroidal neovascularization. Six-month results of a prospective pilot study. *Ophthalmology*; 2007; 114: 2190-2196
19. Nguyen QD, Shah S, Tatlipinar S, et al. Bevacizumab suppresses choroidal neovascularization caused by pathological myopia. *Br, J Ophthalmol*. 2005; 89:1368-1370.