

Data: 18/03/2014

NOTA TÉCNICA 51/2014

Solicitante Dra. Kellen Cristini de Sales e Souza
Juíza de Direito da Comarca de Paraopeba

Processo número: 0474.14.000689-8

Medicamento	X
Material	
Procedimento	
Cobertura	

**TEMA: USO DO RANIBIZUMABE (LUCENTIS®) NO TRATAMENTO DA
 RETINOPATIA DIABETICA**

Sumário

1. RESUMO EXECUTIVO	2
1.1. PERGUNTA ENCAMINHADA	2
1.2. RECOMENDAÇÕES	2
1.3. CONCLUSÃO	3
2. ANÁLISE DA SOLICITAÇÃO	4
2.1. PERGUNTA CLÍNICA ESTRUTURADA.	4
2.2. CONTEXTO ¹	4
2.3. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA A SER AVALIADA	5
2.4. DISPONIBILIDADE NO SUS	5
2.5. PREÇO DO MEDICAMENTO	5
3. RESULTADOS DA REVISÃO DA LITERATURA	6
4. CONCLUSÃO	7
4. REFERÊNCIAS	8

1. RESUMO EXECUTIVO

1.1. PERGUNTA ENCAMINHADA

Nos autos do processo nº 0474.14.000689-8, que tramita nesta comarca de Paraopeba, houve solicitação do medicamento LUCENTIS (Ranibizumabe 10mg/ml - 6 ampolas de 0,23 ml/ampola), para fins de tratamento de edema macular diabético. O médico responsável pelo tratamento esclareceu que: a paciente, "de 86 anos de idade, é portadora de baixa visual intensa em ambos os olhos decorrente de retinopatia diabética bilateral com consequente isquemia retiana, formação neovascular em ambos os olhos e edema macular diabético.

Já se submeteu a várias sessões de fotocoagulação retiniana a laser em ambos os olhos, mas mantém quadro de isquemia com piora gradativa da hemorragia retiniana bilateral.

Necessita de tratamento oftalmológico numa tentativa de melhorar o edema macular diabético, que é o responsável direto pela baixa visão em ambos os olhos.

Tal tratamento consta de injeções intra-oculares (intravítreas) periódicas (mensais) de um medicamento chamado Ranibizumabe (Lucentis) sendo um total de mais ou menos 3 injeções em cada olho, de acordo com a resposta clínica da paciente."

Gostaria de esclarecimentos sobre as seguintes questões:

- 1) Dentro da divisão estabelecida pelo Sistema Único de Saúde, quem é o ente público responsável diretamente pelo fornecimento do medicamento requerido?
- 2) O medicamento é autorizado pelo ANVISA?
- 3) No caso do medicamento não ser fornecido, há medicamentos similares que são fornecidos pelo SUS?
- 4) De acordo com o quadro clínico da paciente, descrito pelo médico e acima transcrito, o medicamento solicitado é imprescindível para o tratamento?

Desde já agradeço e aguardo a resposta para subsidiar a decisão liminar pendente de apreciação no processo.

Atenciosamente,

Kellen Cristini de Sales e Souza
Juíza de Direito da Comarca de Paraopeba

1.2. RECOMENDAÇÕES

- O ranibizumabe, nome comercial Lucentis®, é um inibidor da angiogênese – proliferação de vasos- utilizado para tratamento da degeneração macular relacionada à idade (DMRI) exsudativa.
- **Há indicação, na bula do medicamento, para tratamento da retinopatia diabética.**

- Outro medicamento da mesma classe terapêutica, o bevacizumabe, nome comercial Avastin® parece apresentar a mesma eficácia que o ranibizumabe para tratamento da retinopatia diabética, apesar de testado em poucos pacientes.
- **Não há nenhum tratamento disponível no momento que impeça, com certeza, o risco de perda visual irreversível.**
- 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 com o uso do ranibizumabe ou bevacizumabe, mas ainda não há tratamento para reverter completamente o quadro.
- O tratamento não é disponível ainda no sistema público.

1.3. CONCLUSÃO

Disponibilidade no SUS

1) Dentro da divisão estabelecida pelo Sistema Único de Saúde, quem é o ente público responsável diretamente pelo fornecimento do medicamento requerido?
O medicamento não é fornecido pelo SUS.

2) O medicamento é autorizado pelo ANVISA?

Sim

3) No caso do medicamento não ser fornecido, há medicamentos similares que são fornecidos pelo SUS?

Não. O SUS não fornece similares, mas o AVASTIN (bevacizumave) pode substituir o LUCENTIS sem prejuízo para a paciente.

4) De acordo com o quadro clínico da paciente, descrito pelo médico e acima transcrito, o medicamento solicitado é imprescindível para o tratamento?

- Há evidências fracas na literatura de que o tratamento paliativo com antiangiogênicos (Lucentis® ou Avastin®) promova melhora inicial em pacientes com retinopatia diabética com edema macular.
- Não há comprovação de que os medicamentos Lucentis® ou Avastin® diminuam o risco de cegueira.
- 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 têm eficácia semelhante.
- O custo do tratamento inicial de 3 meses consecutivos, considerando exclusivamente o medicamento:

Lucentis®: R\$ 9.058,05

Avastin®: R\$ 246,63.

2. ANÁLISE DA SOLICITAÇÃO

2.1. PERGUNTA CLÍNICA ESTRUTURADA.

População: paciente portador de retinopatia diabética

Intervenção: ranibizumabe (Lucentis®)

Comparação: fotocoagulação com laser, bevacizumabe

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

2.2. CONTEXTO¹

A retinopatia diabética (RD) é uma das principais complicações relacionadas ao diabetes mellitus e a principal causa de cegueira em pessoas com idade entre 20 e 74 anos nos EUA, e cerca de 12% dos novos casos de cegueira legal são atribuídos a ela. Estima-se ainda que, em paciente com diabetes tipo 1 e mais de 30 anos de doença, a taxa de cegueira seja de aproximadamente 12%.

Na retinopatia diabética, a principal causa de baixa visual é o edema macular, podendo estar presente desde as fases iniciais da retinopatia até em casos onde há doença proliferativa grave, acometendo 30% dos pacientes com mais de 20 anos de doença. A forma proliferativa é aquela que, por sua vez, se relaciona mais frequentemente a perda visual grave, devido a eventos oculares potencialmente causadores de cegueira irreversível, como a isquemia retiniana difusa, incluindo a macular e o descolamento tracional de retina.

Estima-se que em olhos com RD proliferativa não tratada a taxa de evolução para cegueira seja de 50% em 5 anos e que cerca de 80% dos diabéticos com mais de 25 anos de doença apresentarão algum sinal de retinopatia diabética.

É importante, portanto, a ampliação do acesso ao diagnóstico e aos tratamentos disponíveis, para que se identifique melhor e o mais precocemente a doença, diminuindo as consequências sobre a visão.¹

2.3. 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.

Alternativa terapêutica

Há outro medicamento, denominado bevacizumabe, nome comercial Avastin®, que também age inibindo a proliferação dos vasos e tem a mesma eficácia que o ranibizumabe para o tratamento da DMRI exsudativa. Não tem 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 mesmo do ranibizumabe.

2.4. DISPONIBILIDADE NO SUS

Existe diretriz de utilização no SUS?

Não há diretriz de utilização do medicamento na retinopatia diabética.

2.5. PREÇO DO MEDICAMENTO^c

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.

^ahttp://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+Inte+resse/Informes/20110406>

^cPreço 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+CONFOR+MIDADE_2012-09-25.pdf?MOD=AJPERES

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

A segurança e eficácia de Lucentis® foram avaliadas em dois estudos aleatorizados, controlados com simulação de administração ou ranibizumabe com 12 meses de duração em doentes com perda de visão devida a edema macular diabético. Foram incluídos nestes estudos um total de 496 doentes (336 com fármaco ativo e 160 de controle), a maioria com diabetes tipo II, sendo que 28 doentes tratados com ranibizumabe tinham diabetes tipo I.

No estudo de fase II D2201 (RESOLVE), 151 doentes foram tratados com ranibizumabe ou simulação de administração (n=49) com injeções intravítreas mensais até os critérios de interrupção do tratamento, previamente definidos, terem sido atingidos. Foi permitida fotocoagulação laser, como tratamento de recurso, a partir do mês 3 em ambos os braços do tratamento.

No estudo de fase III D2301 (RESTORE), 345 doentes com perda de visão devida a edema macular diabético foram aleatorizados para receber injeção intravítrea de ranibizumabe 0,5 mg e simulação de fotocoagulação laser (n=116); associação de ranibizumabe 0,5 mg e fotocoagulação laser (n=118), ou simulação de injeção e fotocoagulação laser (n=111). O tratamento com ranibizumabe foi iniciado com injeções intravítreas mensais e mantido até a acuidade visual ser estável em pelo menos três avaliações mensais consecutivas. O tratamento foi reiniciado quando se verificou uma redução da acuidade devida à progressão da doença.

Houve melhora da acuidade visual em todos os grupos, porém os doentes com valores iniciais relativamente bons de acuidade visual (>73 letras), e edema

macular com espessura da parte central da retina <300 µm não pareceram beneficiar-se do tratamento com ranibizumabe comparativamente com a fotocoagulação laser.

Em ambos os estudos, a melhoria de visão foi acompanhada por uma diminuição contínua do edema macular medido através da espessura da parte central da retina.

A Agência Europeia de Medicina chama a atenção para a necessidade de estudos de longa duração para avaliar melhor a resposta da retinopatia diabética à medicação. ²

Não existem, até o momento, estudos demonstrando que a sua utilização reduza a incidência de hemorragia vítrea e perda de acuidade visual e cegueira. ²

Um estudo randomizado foi publicado utilizando o bevacizumabe em injeção única no tratamento da retinopatia diabética. O resultado inicial foi bom em 88% dos pacientes em seis semanas. Porém, houve grande número de recorrência e o resultado final não foi satisfatório. ³

A eficácia e segurança do medicamento em longo prazo não foi ainda estabelecida e os inibidores de angiogênese (ranibizumabe e bevacizumabe) não devem ser utilizados como tratamento inicial da retinopatia diabética. ³

Em casos graves, associados a laser, há indicações de que possa haver uma melhora promissora.

4. CONCLUSÃO

- Para a retinopatia diabética, o medicamento tem liberação de bula.
- Não há nenhum tratamento disponível no momento que impeça com certeza o risco de perda visual irreversível.
- Nenhum dos medicamentos é capaz de recuperar a visão normal do paciente.

- Há evidências fracas na literatura de que o tratamento paliativo com antiangiogênicos promova melhora inicial em pacientes com retinopatia diabética com edema macular.
- 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 têm eficácia semelhante.

4. REFERÊNCIAS

1. Weiss T., Fortes B.B., Gerchman F. Capítulo 10. Retinopatia diabética. Acesso em: 15/01/2014. Disponível em:

http://www.diabetesendocrinologia.org.br/pdf/ivroderotinas_nov2011/capitulo_10_retinopatia_diabetica.pdf

Ranibizumabe . Informações técnicas. Acesso em: 18/03 Nos autos do processo nº 0474.14.000689-8, que tramita nesta comarca de Paraopeba, houve solicitação do medicamento LUCENTIS (Ranibizumabe 10mg/ml - 6 ampolas de 0,23 ml/ampola), para fins de tratamento de edema macular diabético. O médico responsável pelo tratamento esclareceu que: a paciente, "de 86 anos de idade, é portadora de baixa visual intensa em ambos os olhos decorrente de retinopatia diabética bilateral com conseqüente isquemia retiana, formação neovascular em ambos os olhos e edema macular diabético.

Já se submeteu a várias sessões de fotocoagulação retiniana a laser em ambos os olhos, mas mantém quadro de isquemia com piora gradativa da hemorragia retiniana bilateral.

Necessita de tratamento oftalmológico numa tentativa de melhorar o edema macular diabético, que é o responsável direto pela baixa visão em ambos os olhos.

Tal tratamento consta de injeções intra-oculares (intravítreas) periódicas (mensais) de um medicamento chamado Ranibizumabe (Lucentis) sendo um total de mais ou menos 3 injeções em cada olho, de acordo com a resposta clínica da paciente."

Gostaria de esclarecimentos sobre as seguintes questões:

- 1) Dentro da divisão estabelecida pelo Sistema Único de Saúde, quem é o ente público responsável diretamente pelo fornecimento do medicamento requerido?
- 2) O medicamento é autorizado pelo ANVISA?
- 3) No caso do medicamento não ser fornecido, há medicamentos similares que são fornecidos pelo SUS?
- 4) De acordo com o quadro clínico da paciente, descrito pelo médico e acima transcrito, o medicamento solicitado é imprescindível para o tratamento?

Desde já agradeço e aguardo a resposta para subsidiar a decisão liminar pendente de apreciação no processo.

Atenciosamente,

Kellen Cristini de Sales e Souza
Juíza de Direito da Comarca de Paraopeba

2. Lucentis bula. Acesso em 18/03/2014. Disponível em:

http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000715/WC500043546.pdf

3. 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

4. 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

5. 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

6. Fraser [C. E.](#), D'Amico D.J. Prevention and treatment of diabetic retinopathy. UpToDate. Acesso em: 15/01/2014. Disponível em: http://www.uptodate.com/contents/prevention-and-treatment-of-diabetic-retinopathy?source=search_result&search=ranibizumab&selectedTitle=5~15

00NATSGL