

Data: 09/11/2013

NT 215/2013

Medicamento	X
Material	
Procedimento	
Cobertura	

**Solicitante Dr. José de Souza Teodoro Pereira Jr.
 Juiz de Direito, Comarca de Jacutinga**

Processo número: 0349.13.002582-9

**TEMA: USO DO BEVACIZUMABE (AVASTIN®) NA DEGENERAÇÃO
 MACULAR RELACIONADA À IDADE.**

Sumário

1. Resumo executivo	2
1.1 Recomendação.....	2
2. Análise da solicitação	4
2.2 Pergunta clínica estruturada.....	4
2.2 Exames enviados e sua interpretação resumida	Erro! Indicador não definido.
2.3 Contexto ¹	4
2.4 Descrição da tecnologia a ser avaliada	5
2.5 Disponibilidade no SUS	6
2.6 Preço do medicamento	6
3. Resultados da Revisão da literatura.....	6
4. Referências bibliográficas.....	8

1. RESUMO EXECUTIVO

Pergunta encaminhada

“O autor R.J.N., aposentado, 74 anos de idade, ajuizou ação civil (processo nº 0349.13.002582-9) em face da Prefeitura Municipal de Jacutinga-MG, requerendo que a municipalidade forneça tratamento ocular, em ambos os olhos, com aplicação de AVASTIN.

Segundo os termos do relatório médico que acompanha a petição inicial, "o paciente apresenta, no olho direito, deslocamento do epitélio pigmentar sub macular, com acúmulo de líquido sub foveal indicado por áreas hiporrefringentes ao exame. Observa-se, ainda, áreas hiperrefringentes nas camadas retinianas, sugestivo de formação de membrana neovascular subretiniana. No olho esquerdo, evidencia-se importante área hiporreflexiva sub e intrarretiniana, com formação de cistos retinianos e perda da anatomia retiniana. Observa-se também áreas hiperreflectivas próxima do EPR, indicando lesões importantes das camadas fotorreceptoras.

Espessura macular OD: 210 ; OE 499.

Quadro tomográfico compatível com DMRI exsudativa com membrana neovascular subretiniana.

Prescrição: três aplicações de AVASTIN em cada olho, e cirurgia"

Solicito parecer técnico V. S. no sentido de saber se o SUS fornece tal medicamento/tratamento e, em caso negativo, quais são as alternativas de tratamento público para o caso.”

1.1 RECOMENDAÇÃO

- Degeneração macular relacionada à idade (DMRI) é uma doença ocular que causa dano à mácula- região central responsável pela captação de imagens do olho, 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 o

envelhecimento. Frequentemente acomete um dos olhos, mas pode ser bilateral em 40% dos casos. Cerca de 9% dos indivíduos acometidos por DMRI, na sua forma úmida, evoluirão para a cegueira legal (visão 20/200 ou menos)^a. **Somente a DMRI na sua forma exudativa é passível de tratamento com antiangiogênicos.**

- O bevacizumabe, nome comercial **Avastin®**, é um inibidor da angiogênese (proliferação de vasos). Embora tenha parecer favorável para ser usado no tratamento da DMRI pelo Ministério da Saúde^b, ANVISA^c e ANS, o bevacizumabe não possui registro de bula no Brasil para ser usado com essa finalidade.

- O bevacizumabe não 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. Há duas consultas públicas em andamento, para incorporação do tratamento da DMRI pelo SUS, ambas favoráveis à incorporação do tratamento com bevacizumabe e propondo negociação de preço com os fornecedores dos medicamentos.

Conclusão: Há evidência, na literatura, de que o tratamento com bevacizumabe^d promova discreta melhora em 30% dos pacientes ou paralisação do processo degenerativo da DMRI em outros 30%. O Ministério da Saúde está em negociação com a indústria farmacêutica para incorporar o bevacizumabe para o tratamento da DMRI.

^a 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).

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

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

^d Medicamentos que inibem ou reduzem a formação de novos vasos sanguíneos a partir de vasos preexistentes (angiogênese). Atualmente são usados com essa finalidade o bevacizumabe (Avastin®), o ranibizumabe (Lucentis®) e o pegaptanibe (Macugen®).

2. ANÁLISE DA SOLICITAÇÃO

2.2 PERGUNTA CLÍNICA ESTRUTURADA.

População: pacientes portadores de Degeneração Macular Relacionada à Idade (DMRI) forma exudativa

Intervenção: bevacizumabe (Avastin®)

Comparação: medidas de suporte, ranibizumabe (Lucentis®)

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

2.3 CONTEXTO¹

A degeneração macular relacionada com a idade (DMRI) é uma doença degenerativa e progressiva que acomete a área central da retina (mácula), levando à perda da visão central. Pode ser classificada como seca, responsável pela maior parte dos casos (85%-90%), ou exsudativa, também denominada neovascular ou úmida (10%-15%). A DMRI exsudativa caracteriza-se pela formação de membrana neovascular^e, sendo responsável pela maior parte (90%) dos casos de cegueira (acuidade visual menor ou igual a 20/200). A forma exudativa corresponde a cerca de 10% de todos os casos de DMRI diagnosticados.¹

A prevalência de DMRI, tanto em sua forma seca como exudativa, aumenta com a idade. Atualmente, somente a DMRI 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 a 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 definida conforme achados clínicos e de exames complementares (retinografia fluorescente, também conhecida

^e Membrana neovascular é formada por vasos anormais que crescem sobre a mácula, causando extravazamento de sangue e líquidos que levam a danos às células receptoras da luz.

como angiografia fluoresceínica e tomografia de coerência óptica). O diagnóstico é feito pelo exame oftalmológico completo inclusive com avaliação de fundo de olho. A retinografia fluorescente (RF) e a tomografia de coerência óptica (OCT = optical coherence tomography) são os exames complementares preconizados na avaliação do paciente com DMRI exsudativa. Esses exames são necessários também para a avaliação da resposta ao tratamento.²

Crítérios de inclusão para o tratamento com injeção intravítreo

Nem todos os pacientes se beneficiam com o tratamento; naqueles com perda muito acentuada – abaixo de 20/200^f, já não é possível a reversão do quadro. Os pacientes candidatos ao tratamento devem apresentar visão de pelo menos 20/200, degeneração macular na forma exudativa com membrana ativa, confirmada por RF ou OCT.

São candidatos à continuidade do tratamento aqueles pacientes que estão respondendo ao tratamento, mas que ainda apresentam sinais de atividade da membrana.

2.4 DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA A SER AVALIADA

Trata-se de um anticorpo monoclonal humanizado que age reduzindo a vascularização de tumores.

Nome comercial: Avastin ®

Fabricante: Roche.

Indicações de Bula:

Câncer colorretal metastático.

^f 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

Câncer de pulmão de não pequenas células localmente avançado, metastático ou recorrente

Câncer de mama metastático ou localmente recorrente

Câncer de células renais metastático e/ ou avançado

Câncer epitelial de ovário, tuba uterina e peritoneal primário

Efeitos adversos: Endoftalmite infecciosa (alguns casos levando à cegueira permanente); inflamações intraoculares (alguns casos levando à cegueira permanente), tais como endoftalmite estéril ou infecciosa, uveíte e vitreíte; descolamento de retina; ruptura das camadas pigmentadas da retina; aumento da pressão intraocular; hemorragia intraocular, tais como hemorragia vítrea ou retiniana; hemorragia conjuntival.

Vários métodos não validados de administração, armazenamento e manuseio de Avastin® levaram a eventos adversos oculares graves em pacientes, incluindo endoftalmite infecciosa e outras condições inflamatórias oculares, algumas levando à cegueira.

2.5 DISPONIBILIDADE NO SUS

Existe diretriz de utilização no SUS? Não.

2.6 PREÇO DO MEDICAMENTO⁹:

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:

Avastin®: R\$ 246,63*.

⁹ Preço fábrica dos medicamentos, obtido no portal da ANVISA, atualizado em 21/02/2013, disponível em http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/67cba6804ea36fdebbbbb8a610f4177/LISTA+CONFORMIDADE_2013-02-21.pdf?MOD=AJPERES

* A estimativa de custo de tratamento para o bevacizumabe, apresentada, assume a utilização de um frasco-ampola para o tratamento completo de um paciente. Destaca-se que consultas realizadas junto a especialistas brasileiros na área de oftalmologia mostraram que o preparo de doses unitárias de bevacizumabe, a partir das apresentações do medicamento disponíveis comercialmente, tem ocorrido na prática clínica. Em outras palavras, um frasco seria suficiente para o tratamento de vários pacientes.

3. RESULTADOS DA REVISÃO DA LITERATURA

Estudos que avaliaram a eficácia do ranibizumabe no tratamento da DMRI

Estudo Marina,^{2006⁴} avaliou um grupo de pacientes portadores de DMRI exudativa em uso de ranibizumabe comparados com placebo. Em um ano, aproximadamente 30% dos pacientes apresentaram discreta melhora da acuidade visual e outros 30% não pioraram a perda visual. Cerca de 40% dos pacientes não tiveram qualquer benefício com o tratamento apresentando evolução da doença. Esses resultados se mantiveram na análise de dois anos.

Estudo Pier⁵, de 2008 comparou duas doses de ranibizumabe (0,3 mg e 0,5 mg) versus placebo para pacientes com DMRI exudativa. Após um ano, a perda visual foi discretamente menor no grupo ranibizumabe, com qualquer dose de tratamento, mas o ganho de visão só ocorreu para um em cada 28 pacientes tratados.

O estudo Sailor⁶, de 2009, avaliou a segurança do ranibizumabe em relação a efeitos sistêmicos e mostrou baixa taxa de efeitos adversos.

Revisão sistemática de Vedula⁷, em 2008 mostrou que, comparado ao placebo, o ranibizumabe apresenta menos perdas em acuidade visual e, em um grupo de pacientes, ganhos discretos da acuidade.

Conclusão: Há evidência, na literatura, de que o tratamento com bevacizumabe promova discreta melhora em 30% dos pacientes ou paralisação do processo degenerativo da DMRI em outros 30%. O Ministério da Saúde está em negociação com a indústria farmacêutica para incorporar o bevacizumabe para o tratamento da DMRI.

4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Solicitação de incorporação do medicamento ranibizumabe para o tratamento da DMRI, consulta publica 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. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, Boyer DS, Kaiser PK, Chung CY, Kim RY; MARINA Study Group. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2006 Oct 5;355(14):1419-31.
5. Regillo CD, Brown DM, Abraham P, Yue H, Ianchulev T, Schneider S, Shams N. Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER Study year 1. *Am J Ophthalmol*. 2008 Feb;145(2):239-248.
6. Boyer DS, Heier JS, Brown DM, Francom SF, Ianchulev T, Rubio RG. A Phase IIIb study to evaluate the safety of ranibizumab in subjects with neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2009 Sep;116(9):1731-9.
7. Vedula SS, Krzystolic MG. Antiangiogenic therapy with anti-vascular endothelial growth factor modalities for neovascular age-related macular degeneration (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2008. Oxford: Update Software.
8. The IVAN Study Investigators, Chakravarthy U, Harding SP, Rogers CA, Downes SM, Lotery AJ, Wordsworth S, Reeves BC. Ranibizumab versus Bevacizumab to Treat Neovascular Age-related Macular Degeneration: One-Year Findings from the IVAN Randomized Trial. *Ophthalmology*. 2012 Jul;119(7):1399-1411.
9. CATT Research Group, Martin DF, Maguire MG, Ying GS, Grunwald JE, Fine SL, Jaffe GJ. Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2011 May 19;364(20):1897-908.

10. van der Reis MI, La Heij EC, De Jong-Hesse Y, Ringens PJ, Hendrikse F, Schouten JS. A systematic review of the adverse events of intravitreal anti-vascular endothelial growth factor injections. *Retina*. 2011 Sep;31(8):1449-69.
11. Schmucker C, Loke YK, Ehlken C, Agostini HT, Hansen LL, Antes G, Lelgemann M. Intravitreal bevacizumab (Avastin) versus ranibizumab (Lucentis) for the treatment of age-related macular degeneration: a safety review. *Br J Ophthalmol*. 2011 Mar;95(3):308-17. Epub 2010 Oct 22.