Data: 22/11/2013

NOTA TÉCNICA 227/2013

Medicamento	**X**
Material	
Procedimento	
Cobertura	

Solicitante
Fábio Raimundo Gontijo
Assessor de Juiz
2ª Vara Cível, Crime e VEC da Comarca de Bom Despacho/MG.
Processo número: 0067890-37.2013.8.13.0074 (0074.13.006789-0

TEMA: USO DO RANIBIZUMABE (LUCENTIS®) NA RETINOPATIA DIABÉTICA

Sumário

1. Resumo executivo 2
1.1 Recomendação 2
2. Análise da solicitação 4
2.2 Pergunta clínica estruturada. 4
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 7
3. Resultados da Revisão da literatura 7
4. Referências 9

1. RESUMO EXECUTIVO

Pergunta encaminhada

Cuidam os autos de ação cominatória de obrigação de fazer com pedido de antecipação de tutela ajuizada em face do Município de Bom Despacho. Alega o autor, sem síntese, que é portador de RETINOPATIA DIABÉTICA COM MACULOPATIA MUITO GRAVE EM OLHO DIREITO, motivo pelo qual seu médico prescreveu-lhe o medicamento LUCENTIS (6 AMPOLAS), em caráter de urgência, psicofármaco, este, não disponibilizado pelo SUS, com tratamento terá o custo aproximado de R$25.719,18.

Diante de tais considerações, solicito-lhe responder, caso possível, os seguintes quesitos:
1) O medicamento LUCENTIS é eficaz no tratamento da RETINOPATIA DIABÉTICA COM MACULOPATIA MUITO GRAVE EM OLHO DIREITO?
2) O medicamento LUCENTIS é aprovado pela ANVISA?
3) Existem outros medicamentos, previstos no RENAME 2013, aptos ao tratamento da moléstica do autor (RETINOPATIA DIABÉTICA COM MACULOPATIA MUITO GRAVE EM OLHO DIREITO)?
4) No caso de resposta positiva ao quesito anterior, quais seriam os medicamentos?

1.1 RECOMENDAÇÃO

- O ranibizumabe, nome comercial Lucentis®, é um inibidor da angiogênese – proliferação de vasos- utilizado para tratamento da degeneração macular relacionada à idade (DMRI)exsudativa.

- 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 mesmo do ranibizumabe. **Foi testado para pacientes com retinopatia diabética em poucos pacientes, porém mais frequentemente que o ranibizumabe.**

- 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.

Conclusão:

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.
Não há diretriz de utilização do medicamento na retinopatia diabética.

- Há evidências fracas na literatura de que o tratamento paliativo com antiangiogênicos promova melhora inicial em pacientes com retinopatia diabética com edema macular.
Não há comprovação de que o medicamento Lucentis® ou Avastin® diminuam o risco de cegueira.

[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

- 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

2.2 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.

2.3 CONTEXTO[1]

A retinopatia diabética 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.

No Brasil, não há estudos que demonstrem a prevalência nacional da retinopatia diabética. Estudos realizados em diferentes regiões do país referem prevalência variando de 24% a 39,4%, sendo sua maior frequência em pacientes residentes em regiões não metropolitanas. Avaliando-se as estatísticas descritas até o momento, chega-se a um número aproximado de 2 milhões de brasileiros com algum grau de retinopatia diabética, podendo-se presumir que uma parte importante desses indivíduos apresentará algum grau de perda visual relacionada à doença. 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]

2.4 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:

- o tratamento da degeneração macular neovascular (exsudativa ou úmida) relacionada à idade (DMRI);
- o tratamento de deficiência visual devido ao edema macular diabético (EMD).
- o tratamento da deficiência visual devido ao edema macular secundário à oclusão de veia da retina (OVR).

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.

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.[2]

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[c], ANVISA[d] e ANS. O esquema terapêutico é o mesmo do ranibizumabe.

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.

Não há diretriz de utilização do medicamento na retinopatia diabética.

[c] http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/Deliberacoes_CITEC_09_02_2012_Incorporados.pdf

[d] http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/Anvisa+Portal/Anvisa/Inicio/Medicamentos/Assunto+de+Interesse/Informes/20110406

2.6 PREÇO DO MEDICAMENTO[e]:

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

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 definido, 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

[e]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

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 dadoença.

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 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 Européia 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 reduz 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.

Conclusão:

- 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.
- Custo mensal do tratamento:ver item 2.6

4. REFERÊNCIAS

1. Weiss T., Fortes B.B., Gerchman F.Capítulo 10. Retinopatia diabética.Acesso em: 22/11/2013. Disponível em: http://www.diabetesendocrinologia.org.br/pdflivroderotinas_nov2011/capitulo_10_retinopatia_diabetica.pdf

2. Ranibizumabe . Informações técnicas.Acesso em: 22/11/2013. 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: 22/10/2012. Disponível em: http://www.uptodate.com/contents/prevention-and-treatment-of-diabetic-retinopathy?source=search_result&search=ranibizumab&selectedTitle=5~15

00NATSGL