

**Data: 14/04/2013**

**NT 72/2014**

<b>Medicamento</b>	<b>X</b>
<b>Material</b>	
<b>Procedimento</b>	
<b>Cobertura</b>	

**Solicitante**

**Dra Graziela Maria de Queiroz Franco Peixoto**

**Processo número: 0534 14 002855-4**

**TEMA: USO DO RANIBIZUMABE (LUCENTIS®) NA DEGENERAÇÃO MACULAR RELACIONADA À IDADE, FORMA EXUDATIVA.**

## **Sumário**

1. Resumo executivo .....	2
1.1 Recomendação.....	2
2. Análise da solicitação.....	4
2.2 Pergunta clínica estruturada.....	4
2.2 Informações enviadas.....	4
2.3 Contexto <sup>1</sup> .....	4
2.4 Descrição da tecnologia a ser avaliada .....	6
2.5 Disponibilidade no SUS .....	6
2.6 Preço do medicamento.....	7
3. Resultados da Revisão da literatura.....	8
4. Referências bibliográficas.....	9

## 1. RESUMO EXECUTIVO

### ***Pergunta encaminhada***

Atenta à parceria firmada entre o e. TJMG e este Núcleo de Avaliação de Tecnologia em Saúde – NATS, solicito a V. Sa. as informações técnicas a seguir, relativamente ao objeto dos autos supra mencionados, que tramitam na Vara Única da Comarca de Presidente Olegário, tendo por pretensão o fornecimento de tratamento *oftamológico quimioterápico com IV de lucentis em OD e observação em OE*, referente à degeneração macular relacionada à idade – DMRI.

- a) o tratamento é aprovado pela ANVISA?
- b) o tratamento é indicado para a moléstia apresentada pelo paciente?
- c) existe algum outro medicamento e/ou tratamento que possa substituí-lo, com menor ônus para o Estado e fornecido pelo SUS?
- d) tecer outras considerações que julgar necessárias, tendo em vista os elementos essenciais de informação contidos na inicial, nos relatórios médicos e na contestação.

Para cumprimento da diligência, em face da urgência do caso, solicito que a resposta seja enviada eletronicamente, **no prazo de 48 (quarenta e oito) horas.**

### **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)<sup>a</sup>. **Somente a DMRI na sua forma exudativa é passível de tratamento com antiangiogênicos.**

- O ranibizumabe, nome comercial **Lucentis®**, é um inibidor da angiogênese – proliferação de vasos- utilizado para tratamento da DMRI **exudativa**, 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.

- O bevacizumabe, nome comercial **Avastin®** é outro medicamento da mesma classe terapêutica, com a mesma eficácia que o ranibizumabe para tratamento da DMRI, porém sem registro no Brasil para ser usado com essa finalidade, embora tenha parecer favorável para esse uso do Ministério da Saúde<sup>b</sup>, ANVISA<sup>c</sup> e ANS. O esquema terapêutico é o mesmo do 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. 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 antiangiogênicos<sup>d</sup> promova discreta melhora em 30% dos pacientes ou paralisação do processo degenerativo da DMRI em outros 30%. Tanto o ranibizumabe quanto o bevacizumabe podem ser usados no tratamento com eficácia semelhante, sendo que o tratamento com bevacizumabe**

---

<sup>a</sup> 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).

<sup>b</sup> [http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/Deliberacoes\\_CITEC\\_09\\_02\\_2012\\_Incorporados.pdf](http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/Deliberacoes_CITEC_09_02_2012_Incorporados.pdf)

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

<sup>d</sup> 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®) eo pegaptanibe (Macugen®).

custa 3% do valor do ranibizumabe (R\$246,63 e R\$9058,05 respectivamente, para três meses de tratamento). O Ministério da Saúde está em negociação com a indústria farmacêutica para incorporar o bevacizumabe para o tratamento da DMRI nos próximos meses.

## **2. ANÁLISE DA SOLICITAÇÃO**

### **2.2 PERGUNTA CLÍNICA ESTRUTURADA.**


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

Intervenção: ranibizumabe (Lucentis®) ou bevacizumabe (Avastin®)

Comparação: medidas de suporte

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

### **2.2 INFORMAÇÕES ENVIADAS**

Que a declarante informa que está em tratamento de DMRI (Degeneração macular relacionada à idade) exsudativa no olho esquerdo com aplicações IV com quimioterápicos mas apresenta persistência de processo exsudativo em ambos os olhos; que o declarante apresenta espessamento de camadas externas com regressão de edema de retina neurosensorial (persiste “bolhas intraretinais” difusas maculares e feixe papilomacular e deslocamento localizado de EPR com processo exsudativo temporal, tudo conforme relatórios médicos em anexo; que o declarante necessita de continuidade do tratamento quimioterápico IV de Lucentis em OD e observação em OE; que o tratamento custa R\$ 1900,00 (mil e novecentos reais) por aplicação mensal; que já foram realizadas três aplicações; que já foi marcada a próxima aplicação para o dia 30/04/2014; que não foi informado pelo médico mais quantas sessões serão realizadas além dessa; que o declarante é pobre no sentido legal e não possui condições de custear o tratamento sem privar-se de seu sustento e de sua família; que o declarante solicita sejam tomadas providências para solução de seu problema, pois corre o risco de perder a visão. Nada Mais. Para constar, vai este termo por mim assinado, , Marco Túlio Baêta Pimenta, Oficial Ministério Público, que o digitei, pelo Dr. Paulo Henrique Delficole, Promotor de Justiça e pelo declarante.

### **2.3 CONTEXTO<sup>1</sup>**

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<sup>e</sup>, 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.<sup>1</sup>

A prevalência de DMRI, tanto em sua forma seca como exudativa, aumenta com a idade. Atualmente, somente a DMRI exudativa 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 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 exudativa. Esses exames são necessários também para a avaliação da resposta ao tratamento.<sup>2</sup>

### **Critérios de inclusão para o tratamento com injeção intravítrea**

Nem todos os pacientes se beneficiam com o tratamento; naqueles com perda muito acentuada – abaixo de 20/200<sup>f</sup>, já não é possível a reversão do quadro.

---

<sup>e</sup> 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.

<sup>f</sup> Cegueira parcial (também dita LEGAL ou PROFSSIONAL) 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).

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**

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.<sup>3</sup>

## **2.5 DISPONIBILIDADE NO SUS**

**Existe diretriz de utilização no SUS?**

---

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

Estão em andamento 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.

e consulta correlata

- 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<sup>9</sup>:**

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.**

---

<sup>9</sup> 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](http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/67cba6804ea36fdebbbbb8a610f4177/LISTA+CONFORMIDADE_2013-02-21.pdf?MOD=AJPERES)

### **3. RESULTADOS DA REVISÃO DA LITERATURA**

Eficácia dos medicamentos

Estudo Marina,<sup>2006</sup><sup>4</sup> 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 Pier<sup>5</sup>, 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 Sailor<sup>6</sup>, de 2009, avaliou a segurança do ranibizumabe em relação a efeitos sistêmicos e mostrou baixa taxa de efeitos adversos.

Revisão sistemática de Vedula<sup>7</sup>, 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.

Estudos que comparam o ranibizumabe com o bevacizumabe

O estudo IVAN<sup>8</sup>, em 2012 – mostrou eficácia semelhante entre os dois medicamentos, com nível semelhante de efeitos adversos.

O estudo CATT<sup>9</sup>, 2011 – eficácia e efeitos adversos semelhantes

Van der Reis ET al<sup>10</sup>, em revisão sistemática de 2011, mostrou eventos adversos, de modo geral, semelhantes nos dois grupos. Em análise de subgrupo, eventos vasculares foram mais frequentes no grupo bevacizumabe e eventos tromboembólicos mais frequentes no grupo ranibizumabe.

Schmucker et al<sup>11</sup> em 2011 – revisão sistemática para avaliação de segurança, mostrou eventos adversos oculares e sistêmicos maiores no grupo ranibizumabe.

**Conclusão: Há evidência, na literatura, de que o tratamento com antiangiogênicos promove discreta melhora em 30% dos pacientes ou paralisação do processo degenerativo da DMRI em outros 30%. Tanto o**



ranibizumabe quanto o bevacizumabe podem ser usados no tratamento com eficácia semelhante, sendo que o tratamento com bevacizumabe custa 3% do valor do ranibizumabe (R\$246,63 e R\$9058,05 respectivamente, para três meses de tratamento). O Ministério da Saúde está em negociação com a indústria farmacêutica para incorporar o bevacizumabe para o tratamento da DMRI nos próximos meses.

#### 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](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](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](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.