

Data: 03/05/2014

NT 103/2014

Solicitante: Dr. NAPOLEÃO DA SILVA CHAVES

Juiz de Direito do 3º JESP da Unidade Jurisdicional do
 Juizado Especial da Comarca de Pouso Alegre/MG

Processo número: 0093929-42.2014.8.13.0525

Medicamento	X
Material	
Procedimento	
Cobertura	

**TEMA: USO DO RANIBIZUMABE (LUCENTIS®) NA
 DEGENERAÇÃO MACULAR RELACIONADA À IDADE (DMRI)**

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	6
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

Prezados,

Conforme Termo de Cooperação Técnica firmado ente o TJMG e a Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais, solicito, no prazo de 48 horas, subsídios técnicos para apreciação de pedido versando sobre o fornecimento do medicamento Lucentis, tendo em vista ser a requerente portadora de degeneração macular relacionada à idade DMRI exsudativa.

PROCESSO: 0093929-42.2014.8.13.0525

REQUERENTE: J.M.F.

Requerido: Estado de Minas Gerais

Atenciosamente,

NAPOLEÃO DA SILVA CHAVES

Juiz de Direito do 3º JESP da Unidade Jurisdicional do Juizado Especial da Comarca de Pouso Alegre/MG

Segundo relatório médico, trata-se de paciente apresentando degeneração macular relacionada à idade (DMRI) na forma exsudativa, em olho único que vem progredindo rapidamente e necessita do uso de Lucentis em injeção intravítrea. Há prescrição de três ampolas, para uso durante três meses consecutivos.

1.1 RECOMENDAÇÃO

Degeneração macular relacionada à idade (DMRI) 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. Cerca de 9% dos indivíduos acometidos por DMRI, na sua forma exudativa, evoluirão para a cegueira legal (visão 20/200 ou menos)^a. Somente a DMRI na sua **forma exudativa** é passível de tratamento com antiangiogênicos (Lucentis® ou Avastin®).

- Nenhum medicamento 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.

Conclusão:

Nenhum medicamento é capaz de recuperar a visão normal do paciente.

Há evidência na literatura de que o tratamento com antiangiogênicos^b promova **discreta melhora** em 30% dos pacientes ou paralisação do processo degenerativo da DMRI em outros 30%.

Tanto o ranibizumabe (Lucentis®) quanto o bevacizumabe (Avastin®) podem ser usados no tratamento com eficácia semelhante, sendo que o custo do tratamento com bevacizumabe é significativamente menor.

O tratamento não está disponível no sistema público.

- ✓ **CONSULTA PÚBLICA Nº 10**, DE 12 DE SETEMBRO DE 2012 torna pública o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Degeneração Macular Relacionada com a Idade (forma neovascular).
Item 10.1 incorpora o fármaco **Bevacizumabe**: solução injetável de 25 mg/ml em frasco ampola de 4 ml.
- ✓ **Portaria nº 48**, de 23 de novembro de 2012: Torna publica a decisão de **não incorporar o medicamento ranibizumabe** para Degeneração macular relacionada à Idade (DMRI) no Sistema Único de Saúde (SUS).
- ✓ **Ministério da Saúde** publica CONSULTA PÚBLICA Nº 10, DE 4 DE ABRIL DE 2014: O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, republica,

^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 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®).

nos termos do art. 19 do Decreto 7.646, de 21 de dezembro de 2011, consulta para manifestação da sociedade civil a respeito da recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde relativa à proposta de incorporação no Sistema Único de Saúde do Ranibizumabe para o tratamento da degeneração macular relacionada à idade(DMRI).

✓ Status em 03/06/2014: Em análise após consulta pública

2. ANÁLISE DA SOLICITAÇÃO

2.2 PERGUNTA CLÍNICA ESTRUTURADA.

População: pacientes portadores de Degeneração Macular Relacionada à Idade (DMRI), na sua forma exudativa.

Intervenção: ranibizumabe (Lucentis®)

Comparação: medidas de suporte

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 exudativa, também denominada neovascular ou úmida (10%-15%). A DMRI exudativa caracteriza-se pela formação de membrana neovascular^c, 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 exudativa apresenta tratamento com potencial melhora da visão. O tratamento está baseado na aplicação de

^c 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.

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 exsudativa. Esses exames são necessários também para a avaliação da resposta ao tratamento.²

Critérios 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^d, já não é possível a reversão do quadro. Os pacientes candidatos ao tratamento devem apresentar visão de pelo menos 20/200 e degeneração macular na forma exudativa com membrana ativa, confirmada por RF ou OCT.

Os protocolos de utilização do medicamento preconizam a aplicação de três injeções intravítreo mensais, **na fase inicial do tratamento**, para verificar se o paciente responde favoravelmente ao mesmo. Após sete dias de cada

^d 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

aplicação o paciente deve ser avaliado pelo oftalmologista para verificar o resultado e a segurança do tratamento.

Após os três primeiros meses, são candidatos à **continuidade** do tratamento aqueles pacientes que estão respondendo ao tratamento, mas que ainda apresentam sinais de atividade da doença.

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 à sua acuidade visual. Se o paciente apresentar 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.³

2.5 DISPONIBILIDADE NO SUS

Existe diretriz de utilização no SUS?

Não - Portaria nº 48 de 23 de Novembro de 2012 – Torna pública a decisão de não incorporar o medicamento ranibizumabe para tratamento da DMRI no SUS.^e

^e Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos estratégicos. Portaria nº 48 de 23 de Novembro de 2012. Disponível em http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sctie/2012/prt0048_23_11_2012.html

2.6 PREÇO DO MEDICAMENTO^f:

A ampola do medicamento **Lucentis®**, com 10mg/ml, seringa carregada com 0,23ml custa, preço fábrica + ICMS MG, R\$ 4.330,24 a dose (a dose disponível em uma seringa é suficiente para uma única aplicação).

Bevacizumabe – **Avastin®** frasco ampola com 4 ml — preço fábrica R\$1336,66.

Hipótese 1- fracionamento: Um frasco de Avastin® seria suficiente para 40 doses, considerando até 50% de perdas (em perspectiva muito conservadora) com a manipulação e fracionamento. Nesse caso, a dose do medicamento seria R\$33,42. Pode-se considerar ainda o custo de R\$50,00 pagos para o processo de fracionamento do medicamento por farmácia especializada. O custo final da dose seria R\$83,42.

O medicamento não possui estabilidade depois de aberto, portanto, esse fracionamento e otimização só seriam possíveis se houvesse outros pacientes com a mesma doença que pudessem usar o medicamento no mesmo período.

Hipótese 2: uso do Avastin®, um frasco de 4 ml por paciente (por impossibilidade logística de fracionamento). Nesse caso, haveria perda de grande parte do frasco, mesmo assim a dose custaria R\$1336,66.

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

Lucentis®: R\$ 12.990,72

Avastin® (se for possível o fracionamento do conteúdo do frasco): R\$250,26.

Avastin® (se não for possível o fracionamento) R\$4009,98

3. RESULTADOS DA REVISÃO DA LITERATURA

Eficácia dos medicamentos

Estudo Marina, 2006⁴ avaliou um grupo de pacientes portadores de DMRI exudativa em uso de ranibizumabe comparado com placebo. Em um ano,

^f Preço fábrica dos medicamentos, obtido no portal da ANVISA, atualizado em 20/05/2014, disponível em http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/50652d004414f77aa679eeb19414950f/LISTA+CONFIRMIDADE_2014-05-20.pdf?MOD=AJPERES

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 mantiveram-se 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.

Estudos que comparam o ranibizumabe com o bevacizumabe:

O estudo IVAN⁸, em 2012 – mostrou eficácia semelhante entre os dois medicamentos, com nível semelhante de efeitos adversos.

O estudo CATT⁹, 2011 – eficácia e efeitos adversos semelhantes. Van der Reis et al¹⁰, 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 al¹¹ em 2011 – revisão sistemática para avaliação de segurança, mostrou eventos adversos oculares e sistêmicos maiores no grupo ranibizumabe.

Conclusão:

Nenhum medicamento é capaz de recuperar a visão normal do paciente.

Há evidência na literatura de que o tratamento com antiangiogênicos⁹ promova **discreta melhora** em 30% dos pacientes ou paralisação do processo degenerativo da DMRI em outros 30%.

⁹ 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®).

Tanto o ranibizumabe (Lucentis®) quanto o bevacizumabe (Avastin®) podem ser usados no tratamento com eficácia semelhante, sendo que o custo do tratamento com bevacizumabe é significativamente menor.

O tratamento não está disponível no sistema público.

- ✓ **CONSULTA PÚBLICA Nº 10**, DE 12 DE SETEMBRO DE 2012 torna pública o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Degeneração Macular Relacionada com a Idade (forma neovascular).
Item 10.1 incorpora o fármaco **Bevacizumabe**: solução injetável de 25 mg/ml em frasco ampola de 4 ml.
- ✓ **Portaria nº 48**, de 23 de novembro de 2012: Torna publica a decisão de **não incorporar o medicamento ranibizumabe** para Degeneração macular relacionada à Idade (DMRI) no Sistema Único de Saúde (SUS).
- ✓ **Ministério da Saúde** publica CONSULTA PÚBLICA Nº 10, DE 4 DE ABRIL DE 2014: O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, republica, nos termos do art. 19 do Decreto 7.646, de 21 de dezembro de 2011, consulta para manifestação da sociedade civil a respeito da recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde relativa à proposta de incorporação no Sistema Único de Saúde do Ranibizumabe para o tratamento da degeneração macular relacionada à idade(DMRI).
 - ✓ Status em 03/06/2014: Em análise após consulta pública

4. REFERÊNCIAS

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;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;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;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 ;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;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;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;95(3):308-17. Epub 2010 Oct 22.