

NÚCLEO DE APOIO TÉCNICO DO JUDICIÁRIO – NAT JUS GOIÁS

NOTA TÉCNICA

Lucentis[®] ranibizumabe

Assunto: indicação do medicamento Ranibizumabe para o tratamento da degeneração macular relacionada à idade (DMRI)

1 Considerações Iniciais

Trata-se de pedido de esclarecimento a respeito do uso do medicamento Ranibizumabe no tratamento da degeneração macular relacionada à idade (DMRI).

Com o objetivo de dar respostas às questões formuladas, faz-se necessário esclarecer preliminarmente algumas questões de natureza conceitual, técnica e científica.

2 Da doença

A degeneração macular relacionada à idade (DMRI) é uma doença degenerativa que afeta a área central da retina (mácula), que se degenerou com a idade, podendo levar à perda da visão central. Acarreta baixa visão central (mancha central) dificultando atividades da vida diária. A DMRI pode ser classificada em duas formas: DMRI exsudativa (úmida ou neovascular) que se caracteriza pelo crescimento de vasos no espaço sub-retiniano, extravasamento de sangue e formação de coleções sub-retinianas, e representa mais de 80% dos casos mais graves com perda visual grave ou cegueira¹; DMRI atrófica (seca) que se caracteriza por depósitos de material extracelular sub-retiniano, atrofia geográfica focal ou ampla do epitélio pigmentar da retina, destacamentos epiteliais de pigmento e aglutinação epitelial de pigmento sub-retiniano. Em 90% dos pacientes acometidos é observada a forma denominada de DMRI seca ou não-exsudativa. Os 10% restantes apresentam a forma exsudativa (caracterizada pelo desenvolvimento de vasos

¹ Jager RD, Mieler WF, Miller JW. Age-related macular degeneration. N Engl J Med. 2008;358(24):2606

sanguíneos anormais sob a retina (membrana neovascular sub-retiniana). A forma exsudativa é a principal responsável pela perda visual central referida à degeneração macular². O diagnóstico da DMRI pode ser feito por exame clínico e confirmado por exames complementares. O exame de fundo de olho com pupilas dilatadas (fundoscopia, mapeamento de retina ou biomicroscopia de fundo de olho) constitui a abordagem inicial recomendada para o diagnóstico da DMRI. Para diagnóstico e seguimento da DMRI exsudativa deve-se realizar apenas a angiografia fluoresceínica, ou também a tomografia de coerência óptica (OCT)³.

3 Do Tratamento

Baseado nos resultados obtidos em ensaios clínicos multicêntricos controlados aleatorizados, a fármaco modulação angiogênica (ou terapia antiangiogênica ou terapia anti fator de crescimento endotelial vascular) com o medicamento ranibizumabe, por meio de aplicações intravítreo, pelo período de dois anos em pacientes portadores de DMRI, demonstra melhora significativa na acuidade visual, com reduzidas taxas de eventos adversos^{4 5 6 7}.

² OFTALMOLOGIA, Conselho Brasileiro de. **Degeneração Macular Relacionada à Idade**. 2018. Disponível em: <<http://www.cbo.net.br/novo/publico-geral/dmri.php>>. Acesso em: 23 jul. 2018.

³ OFTALMOLOGIA, Conselho Brasileiro de. Degeneração macular relacionada à idade. **Revista da Associação Médica Brasileira**, [s.l.], v. 59, n. 2, p.106-111, mar. 2013. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ramb.2012.08.002>.

⁴ ROSENFELD, Philip J. et al. Ranibizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *New England Journal Of Medicine*, [s.l.], v. 355, n. 14, p.1419-1431, 5 out. 2006. **New England Journal of Medicine (NEJM/MMS)**. <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa054481>.

⁵ BROWN, David M. et al. Ranibizumab versus Verteporfin for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *New England Journal Of Medicine*, [s.l.], v. 355, n. 14, p.1432-1444, 5 out. 2006. **New England Journal of Medicine (NEJM/MMS)**. <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa062655>.

⁶ BROWN, David M. et al. Ranibizumab versus Verteporfin Photodynamic Therapy for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Two-Year Results of the ANCHOR Study. **Ophthalmology**, [s.l.], v. 116, n. 1, p.57-65, jan. 2009. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2008.10.018>.

⁷ REGILLO, Carl D. et al. Randomized, Double-Masked, Sham-Controlled Trial of Ranibizumab for Neovascular Age-related Macular Degeneration: PIER Study Year 1. **American Journal Of Ophthalmology**, [s.l.], v. 145, n. 2, p.239-248, fev. 2008. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajo.2007.10.004>.



4 Dos Medicamentos

Ranibizumabe, de nome comercial **Lucentis[®]**, é um anticorpo monoclonal recombinante com alta afinidade para VEGF (fator de crescimento endotelial vascular). Seu mecanismo de ação faz bloqueio da proliferação das células endoteliais e a neovascularização. É uma substância derivada do bevacizumabe, criada após a alteração de sequências de aminoácidos, e que levou o aumento da sua afinidade como o VEGF.

Está indicado em bula para o tratamento das seguintes patologias:

- degeneração macular neovascular (exsudativa ou úmida) relacionada à idade;
- deficiência visual devido ao edema macular diabético;
- deficiência visual devido ao edema macular secundário à oclusão de veias da retina.

O medicamento pode provocar, como reações adversas, inflamação e aumento da pressão intraocular.

É fabricado por um único laboratório e não possui apresentações genéricas e/ou similares.

Encontra-se devidamente registrado na ANVISA e não está incorporado no SUS/Relação Nacional de Medicamentos Essenciais Sendo assim não podemos informar qual ente federativo tem a atribuição pelo seu fornecimento.

Possui registro aprovado para o tratamento da DMRI pelo *Food and Drug Administration*, FDA, desde julho de 2006 e aprovado pelo *European Medicines Agency*, EMA, desde janeiro de 2007. São as agências de regulação de medicamentos nos Estados Unidos da América e Europa, respectivamente.

Medicamentos Alternativos

Bevacizumabe, de nome comercial **Avastin[®]**, é um anticorpo monoclonal recombinante com alta afinidade para VEGF (fator de crescimento endotelial vascular). É a molécula que originou o Ranibizumabe, possuindo algumas sequências de aminoácidos diferentes.



Está indicado em bula para o tratamento das seguintes patologias:

- câncer colorretal metastático;
- 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.

Encontra-se devidamente registrado na ANVISA e não está incorporado no SUS/Relação Nacional de Medicamentos Essenciais.

É fabricado por um único laboratório e não possui apresentações genéricas e/ou similares.

Possui registro aprovado como antineoplásico na ANVISA. Por ser um tratamento menos dispendioso do que o ranibizumabe ele vem sendo cada vez mais administrado como uma opção *off label* para degeneração macular relacionada a idade.

A ANVISA concedeu autorização de uso excepcional do medicamento bevacizumabe (Avastin[®]) na rede pública de saúde. A Resolução da diretoria Colegiada, de nº 111, foi publicada no Diário Oficial da União (DOU) no dia 08/09/2016. O uso excepcional solicitado pelo Ministério da Saúde (MS) está previsto no Artigo 21 do Decreto 8.077, de 14 de agosto de 2013. Atualmente, o medicamento é usado para DMRI (Degeneração macular relacionada a idade) em muitos países como Tailândia, EUA, Itália, França e também no Brasil. A autorização da ANVISA tem duração de três anos, renovável por igual período. Na RDC 111/2016, a agência estabeleceu as exigências sanitárias às quais estão condicionadas o uso do medicamento⁸. Ressaltamos que essa autorização foi para a patologia denominada Degeneração macular relacionada à idade (DMRI).

Aflibercepte, de nome comercial **Eyvia[®]**, é uma proteína recombinante de fusão que compete pela ligação do VEGF e tem efeito semelhante aos inibidores do VEGF.

Está indicado para o tratamento das seguintes condições clínicas:

⁸ SANITÁRIA, Agência Nacional de Vigilância. **RESOLUÇÃO DE DIRETORIA COLEGIADA - RDC Nº 111, DE 6 DE SETEMBRO DE 2016**. 2016. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2971795/RDC_111_2016_.pdf/f12db9d9-fe9a-4ce0-85ea-a2d70226a4aa>. Acesso em: 08 maio 2018.



- Degeneração macular relacionada à idade, neovascular (DMRI) (úmida);
- Deficiência visual devido ao edema macular secundário à oclusão da veia da retina (oclusão da veia central da retina (OVCR) ou oclusão de ramo da veia da retina (ORVR));
- Deficiência visual devido ao edema macular diabético (EMD);
- Deficiência visual devido à neovascularização coroidal miópica (NVC miópica).

Encontra-se devidamente registrado na ANVISA e não está incorporado no SUS/Relação Nacional de Medicamentos Essenciais. Sendo assim, não podemos informar qual ente federativo é o responsável pela dispensação do mesmo.

É fabricado por mais de um laboratório e não possui apresentação genérica e/ou similar.

Possui registro aprovado pelo FDA para o tratamento de pacientes com DMRI exsudativa.

5 Do preço dos medicamentos

A Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos – CMED da ANVISA, regulamentada pelo Decreto n. 4.766 de 26 de Junho de 2003, tem por finalidade a adoção, implementação e coordenação de atividades relativas à regulação econômica do mercado de medicamentos, voltados a promover a assistência farmacêutica à população, por meio de mecanismos que estimulem a oferta de medicamentos e a competitividade do setor. Tal fato tem como propósito a diferenciação dos preços praticados entre os segmentos público e privado. Por exemplo, o medicamento nifedipino 10 mg, embalagem contendo 30 comprimidos possui preço máximo de venda ao governo de R\$ 16,02 (dezesesseis reais e dois centavos), enquanto o preço máximo de venda ao consumidor é de R\$ 27,91 (vinte e sete reais e noventa e um centavos).

Segue abaixo tabela contendo os preços máximos de venda ao governo (PMVG) registrados na Câmara de Regulação de Medicamentos da ANVISA, tabela da CMED atualizada em 25/09/2018, sob ICMS 17%:

Medicamento	Apresentação	Preço Máximo de Venda ao Governo
Aflibercepte - Eylia[®]	Solução injetável 40 mg/mL frasco-ampola 0,278 mL	R\$ 2959,12
Bevacizumabe - Avastin[®]	Solução injetável 25 mg/mL frasco-ampola 4 mL	R\$ 1288,75
Bevacizumabe - Avastin[®]	Solução injetável 25 mg/mL frasco-ampola 16 mL	R\$ 4989,89
Ranibizumabe - Lucentis[®]	Solução injetável 10 mg/mL frasco-ampola 0,23 mL	R\$ 3020,22

6 Considerações finais

O tratamento da Degeneração Macular Relacionada à Idade (DMRI) pode ser realizado com os fármacos anti VEGF (fator de crescimento do endotélio vascular humano) como é o caso dos fármacos em comento.

Ranibizumabe está indicado em bula para o tratamento da patologia degeneração macular neovascular (exsudativa ou úmida) relacionada à idade (DMRI). **Trata-se portanto de uso *on label*.**

Existem outras opções farmacológicas da mesma classe terapêutica, como os medicamentos Aflibercepte (Eylia[®]) e Bevacizumabe (Avastin[®]), que possuem propriedades antiangiogênicas que conferem a eles a possibilidade de uso no tratamento de quadros de edema macular com crescimento de novos vasos⁹.

Aflibercepte está indicado em bula para o tratamento da degeneração macular relacionada à idade, neovascular (úmida). **Trata-se portanto de uso *on label*.**

⁹ FOGLI, Stefano et al. Clinical pharmacology of intravitreal anti-VEGF drugs. *Eye*, [s.l.], p.1-11, 5 fev. 2018. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1038/s41433-018-0021-7>.

Bevacizumabe não está indicado em bula para o tratamento da degeneração macular relacionada à idade (DMRI). Todavia, após vários estudos científicos comprovando sua eficácia terapêutica para o tratamento desta patologia, por ser um tratamento menos dispendioso do que o **Ranibizumabe, ele vem sendo cada vez mais administrado como uma opção *off label* para DMRI.** A ANVISA concedeu autorização de uso excepcional do medicamento bevacizumabe (Avastin®) na rede pública de saúde. A Resolução da diretoria Colegiada, de n. 111, foi publicada no Diário Oficial da União (DOU) no dia 08/09/2016. O uso excepcional solicitado pelo Ministério da Saúde (MS) está previsto no Artigo 21 do Decreto 8.077, de 14 de agosto de 2013. Atualmente, o medicamento é usado para DMRI (Degeneração macular relacionada a idade) em muitos países como Tailândia, EUA, Itália, França e também no Brasil. A autorização da ANVISA tem duração de três anos, renovável por igual período. Na RDC 111/2016, a agência estabeleceu as exigências sanitárias às quais estão condicionadas o uso do medicamento¹⁰. Ressaltamos que essa autorização foi para a patologia denominada Degeneração macular relacionada à idade (DMRI).

Estudo desenvolvido por Thapa R. *et al.* (2012)¹¹ demonstrou que o bevacizumabe apresentou resultados efetivos e seguros no tratamento do edema macular, além de melhorar a acuidade visual em pacientes com oclusão da veia central da retina. Resultados semelhantes foram descritos por Braithwaite T. *et al.* (2014)¹² que avaliaram o uso do bevacizumabe em um grupo de pacientes com retinopatia secundária a edema da veia central da retina. Glanville J. *et al.* (2014), avaliaram a eficácia e segurança do tratamento o edema macular secundário à oclusão da veia central da retina e, também, melhorias significativas em pacientes que usaram o bevacizumabe. Yeh Steven *et al.* (2015)¹³, relataram evidência de Nível I, indicando que a farmacoterapia intravítrea anti-VEGF é segura e efetiva ao longo de 2 anos para edema macular associada à oclusão da veia central da retina e que o atraso no tratamento está associado a piores resultados visuais. Além disso,

¹⁰ SANITÁRIA, Agência Nacional de Vigilância. **RESOLUÇÃO DE DIRETORIA COLEGIADA - RDC Nº 111, DE 6 DE SETEMBRO DE 2016.** 2016. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2971795/RDC_111_2016_.pdf/f12db9d9-fe9a-4ce0-85ea-a2d70226a4aa>. Acesso em: 08 maio 2018.

¹¹ Clin Ophthalmol. 2012; 6: 1057–1062.

¹² Cochrane Database Syst Rev. Author manuscript; available in PMC 2015 Jan 13. Published in final edited form as: Cochrane Database Syst Rev. 2014; 5: CD007325.

¹³ Ophthalmology, April 2015 Volume 122, Issue 4, Pages 769–778.

neste mesmo nível de evidência, também foi demonstrada uma eficácia a curto prazo do corticosteroide intravítreo, mas também uma associação com uma maior frequência de eventos adversos.

Resultados de estudos randomizados comparando bevacizumabe e ranibizumabe intravítreos não encontraram diferença na acuidade visual para o tratamento da DMRI úmida¹⁴. Estudos randomizados comparando os dois medicamentos em dois anos também demonstraram não-inferioridade para o bevacizumabe e eficácia equivalente¹⁵¹⁶¹⁷.

Ranibizumabe foi superior ao placebo na intervenção para o tratamento da DMRI (evidência de alta qualidade); Ranibizumabe (independente do esquema de utilização) parece ser semelhante ao bevacizumabe para o tratamento da DMRI em termos de efetividade (evidência de qualidade alta a moderada), mas apresentou risco mais elevado de eventos adversos sistêmicos (evidência de qualidade moderada); Ranibizumabe (independente do esquema de utilização) parece ser semelhante ao Aflibercepte para o tratamento da DMRI, em termos de efetividade¹⁸.

Ranibizumabe mostrou-se superior ao placebo, e semelhante aos demais agentes anti VEGF (bevacizumabe e aflibercepte) no tratamento da DMRI, em termos de efetividade e segurança. No entanto, do ponto de vista econômico, ele foi menos custo-efetivo do que o bevacizumabe, motivo pelo qual não recebeu recomendação da CONITEC¹⁹.

¹⁴ Chakravarthy U, Harding SP, Rogers CA et al. Alternative treatments to inhibit VEGF in age-related choroidal neovascularisation; 2-year findings of the IVAN randomised controlled trial. *Lancet* 2013;382:1258.

¹⁵ Kidjikian L, Souied EH, Mimoun G et al. Ranibizumab versus Bevacizumab for Neovascular Age-related Macular Degeneration: Results from the GEFAL Noninferiority Randomized Trial. *Ophthalmology* 2013; 120:2300. Site eletrônico

¹⁶ Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials (CATT) Research Group. Martin DF, Maguire MG et al. Ranibizumab and bevacizumabe for treatment of neovascular age-related macular degeneration: two-year results *Ophthalmology* 2012; 119:1388.

¹⁷ <https://www.uptodate.com/contents/age-related-macular-degeneration-treatment-and-prevention?source=autocomplete&index=0~1&search=ranibi>

¹⁸ Fonte: sistema digital e-NATJUS. Cadastro de Notas Técnicas / Conselho Nacional de Justiça – CNJ. Parecer Técnico Ranibizumabe.

¹⁹ Fonte: Sistema digital eNatJUS. Cadastro de Notas Técnicas / Conselho Nacional de Justiça - CNJ. Parecer Técnico Ranibizumabe.

A CONITEC - Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologia no SUS emitiu Relatório de Recomendação n. 308 sobre Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Degeneração Macular Relacionada com a Idade (forma neovascular) e relatório de recomendação n. 208 sobre Protocolo de Uso do medicamento Bevacizumabe na Degeneração Macular Relacionada com a Idade (forma neovascular), que, no momento, encontram-se em andamento, a ser concluído com a emissão de Portaria Ministerial. Serão inclusos neste Protocolo de uso do Bevacizumabe todos os pacientes com indicação de tratamento de DMRI (Doença Macular Relacionada a Idade).

Segue abaixo tabela contendo informações sobre, registro dos medicamentos na ANVISA, presença dos medicamentos na RENAME e existência de apresentação genérica.

Medicamento	Registro na ANVISA	Incorporado no SUS.	Apresentação Genérica	Apresentação Similar
Lucentis® (ranibizumabe)	Sim	Não	Não	Não
Eylia® (aflibercepte)	Sim	Não	Não	Não
Avastin® (bevacizumabe)	Sim	Não	Não	Não

Os medicamentos em comento devem ser administrados em local apropriado (preferencialmente em centro cirúrgico), por profissional médico, especialista em oftalmologia devidamente habilitado.

Goiânia, 01 de outubro de 2018.

NAT JUS GOIÁS