

RELATÓRIO DE AVALIAÇÃO PRÉVIA DO MEDICAMENTO PARA USO HUMANO EM MEIO HOSPITALAR

DCI – ranibizumab

N.º Registo	Nome Comercial	Apresentação/Forma Farmacêutica/Dosagem	PVH	PVH com IVA	Titular de AIM
5588744	Lucentis	1 seringa pré-cheia contendo 0,165 ml de solução injetável doseada a 10 mg/ml	*	*	Novartis
5015540		1 frasco para injetáveis contendo 0,23 ml de solução injetável doseada a 10 mg/ml	*	*	Europharm Limited

* Os preços foram comunicados aos Hospitais do Serviço Nacional de Saúde

Data do relatório: 30/12/2016

Data de autorização de utilização: 13/12/2016

Duração da autorização de utilização – 2 anos

Estatuto quanto à dispensa – Medicamento Sujeito a Receita Médica Restrita, alínea a) do Artigo 118º do Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto

Medicamento órfão: Sim Não

Classificação Farmacoterapêutica: 15.6.3 Medicamentos usados em afecções oculares - Outros medicamentos e produtos usados em oftalmologia - Outros medicamentos

Código ATC: S01LA04 ranibizumab

Indicações Terapêuticas constantes do RCM: Lucentis está indicado em adultos no:

- tratamento da degenerescência macular relacionada com a idade (DMI) neovascular (húmida).
- tratamento da perda de visão devida a edema macular diabético (EMD).
- tratamento da perda de visão devida a edema macular secundário a oclusão da veia retiniana (Oclusão de Ramo da Veia Retiniana (ORVR) ou Oclusão da Veia Central da Retina (OVCR)).
- Tratamento da perda de visão devida a neovascularização coroideia (NVC) secundária a miopia patológica (MP).

Indicações terapêuticas para as quais foi solicitada avaliação – Lucentis está indicado em adultos no:

- tratamento da perda de visão devida a edema macular secundário a oclusão da veia retiniana (Oclusão de Ramo da Veia Retiniana (ORVR) ou Oclusão da Veia Central da Retina (OVCR))

Indicações terapêuticas para as quais esta avaliação é válida - todas as indicações para as quais foi solicitada avaliação (vide secção anterior).

Nota: Algumas informações respeitantes ao medicamento podem ser revistas periodicamente. Para informação actualizada, consultar o Infarmed.

1. CONCLUSÕES DA AVALIAÇÃO

À data da avaliação, e tendo em conta que ainda nenhum medicamento se encontrava avaliado no edema macular secundário à obstrução da veia central da retina ou de um dos seus ramos, considerou-se haver Valor Terapêutico Acrescentado em comparação com a melhor prática clínica habitual.

Na avaliação económica, os valores custo-utilidade incrementais associados à introdução do medicamento no arsenal terapêutico, foram considerados aceitáveis, tendo em atenção as características específicas do medicamento e da doença em causa.

2. AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

Propriedades farmacológicas	<p>O ranibizumab é um fragmento de anticorpo monoclonal recombinante humanizado cujo alvo é o fator de crescimento endotelial vascular humano A (VEGF-A). O ranibizumab liga-se com elevada afinidade às isoformas do VEGF-A (ex. VEGF₁₁₀, VEGF₁₂₁ e VEGF₁₆₅), impedindo assim a ligação do VEGF-A aos seus receptores VEGFR-1 e VEGFR-2. A ligação do VEGF-A aos seus receptores leva à proliferação das células endoteliais e neovascularização, assim como a exsudação vascular, que se pensa que contribuem para a progressão da forma neovascular da degenerescência macular relacionada com a idade, miopia patológica e NVC ou à perda de visão devida tanto a edema macular diabético como a edema macular secundário a OVR.</p> <p>Para informação adicional sobre o perfil farmacológico e farmacocinético, consultar o RCM disponível no Infomed.</p>
Comparador selecionado	<p>A melhor prática clínica (sem medicamento comparador).</p> <p>À data da avaliação, não existiam medicamentos autorizados para utilização pelos hospitais do SNS nesta indicação.</p>
Valor terapêutico acrescentado	<p>Existem 3 ensaios clínicos de fase III (BRAVO, CRUISE, HORIZON) que evidenciam a eficácia do medicamento em avaliação.</p> <p>Os ensaios clínicos fundamentais são o BRAVO e CRUISE, cada um com 6 meses de duração em dupla ocultação (simulação versus ranibizumab), seguidos por mais seis meses de tratamento com ranibizumab (se necessário) (em ambos os braços). O estudo HORIZON foi a extensão dos estudos BRAVO e CRUISE (do RCM de Lucentis):</p>

Tabela 5 Resultados ao mês 6 e 12 (BRAVO)

	Simulação/Lucentis 0,5 mg (n=132)	Lucentis 0,5 mg (n=131)
Varição média da acuidade visual no mês 6 ^a (letras) (DP) (objetivo primário)	7,3 (13,0)	18,3 (13,2)
Varição média na AVMC no mês 12 (letras) (DP)	12,1 (14,4)	18,3 (14,6)
Ganho de ≥15 letras na acuidade visual no mês 6 ^a (%)	28,8	61,1
Ganho de ≥15 letras na acuidade visual no mês 12 (%)	43,9	60,3
Proporção (%) que recebeu tratamento de recurso com laser ao longo de 12 meses	61,4	34,4

^ap<0,0001

Tabela 6 Resultados ao mês 6 e 12 (CRUISE)

	Simulação/Lucentis 0,5 mg (n=130)	Lucentis 0,5 mg (n=130)
Varição média da acuidade visual no mês 6 ^a (letras) (DP) (objetivo primário)	0,8 (16,2)	14,9 (13,2)
Varição média na AVMC no mês 12 (letras) (DP)	7,3 (15,9)	13,9 (14,2)
Ganho de ≥15 letras na acuidade visual no mês 6 ^a (%)	16,9	47,7
Ganho de ≥15 letras na acuidade visual no mês 12 (%)	33,1	50,8

^ap<0,0001

Brown et al. (Sustained benefits from ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion: 12-month outcomes of a phase III study. *Ophthalmology* 2011; 118 (8): 1594-602) verificam, na obstrução de ramo da veia central da retina, que aos 12 meses a eficácia obtida aos 6 meses se mantém (dos 6 aos 12 meses a administração do medicamento foi “as-needed” (“At month 12, treatment with ranibizumab as needed during months 6-11 maintained, on average, the benefits achieved by 6 monthly ranibizumab injections in patients with macular edema after BRVO, with low rates of ocular and nonocular safety events. In the sham/0.5 mg group, treatment with ranibizumab as needed for 6 months resulted in rapid reduction in CFT to a similar level as that in the 0.3 mg ranibizumab treatment group and an improvement in BCVA, but not to the extent of that in the 2 ranibizumab groups. Intraocular injections of ranibizumab provide an effective treatment for macular edema after BRVO”).

Campochiaro et al. (Sustained benefits from ranibizumab for macular edema following central retinal vein occlusion: twelve-month outcomes of a phase III study. *Ophthalmology* 2011; 118 (10): 2041-9) verificam o mesmo num outro ensaio clínico de fase III, mas agora com doentes com obstrução da veia central da retina:

“On average, treatment with ranibizumab as needed during months 6 through 11 maintained the visual and anatomic benefits achieved by 6 monthly ranibizumab injections in patients with macular edema after CRVO, with low rates of ocular and nonocular safety events. After sham injections for 6 months, treatment with ranibizumab as needed for 6 months resulted in rapid reduction in CFT in the sham/0.5 mg group to a level similar to that in the 2 ranibizumab treatment groups and an improvement in BCVA, but not to the same level as that in the 2 ranibizumab groups. Intraocular injections of ranibizumab provide an effective treatment for macular edema after CRVO”.

Ou seja, há eficácia do medicamento em avaliação.

Tendo em conta que, à data da avaliação, ainda nenhum medicamento foi avaliado no edema macular secundário à obstrução da veia central da retina ou de um dos seus ramos, há Valor Terapêutico Acrescentado em comparação com a melhor prática clínica habitual.

Relativamente à segurança, os eventos adversos oculares registados em > 2% dos doentes no período de tratamento de 6 meses nos estudos BRAVO e CRUISE foram os esperados para o produto, tendo em conta a experiência tida no tratamento da DMI (houve, porém, uma morte no estudo BRAVO, ligada pelo investigador ao ranibizumab). O estudo HORIZON (extensão dos estudos BRAVO e CRUISE) será o que se aproxima mais da vida real e apresentou eventos adversos em ≥ 10% dos doentes (hemorragia conjuntival (54,5%); hemorragia retiniana (41,4%); exsudatos retinianos (32,9%); doença vascular retiniana (28,3%); maculopatia (27,6%); dor ocular (20,6%); EM (16,9%); despigmentação retiniana (14,0%) e flocos vítreos (13,3%) (Novartis. Pharma AG. Data on file). Durante o período de 24 meses do estudo HORIZON foram reportados acontecimentos adversos oculares graves em 31 doentes (7,5%).

3. AVALIAÇÃO ECONÓMICA

Termos de comparação	Ranibizumab vs melhor prática clínica
Tipo de análise	Análise de custo-utilidade
Vantagem económica	De acordo com as conclusões farmacoterapêutica e farmacoeconómica, e atendendo aos resultados de custo efetividade incremental que foram considerados aceitáveis, tendo em atenção as características específicas do medicamento e da doença em causa, e após negociação de condições para utilização pelos hospitais

e entidades do SNS, admite-se a utilização do medicamento em meio hospitalar.

4. CONDIÇÕES CONTRATUAIS

O acesso do medicamento ao mercado hospitalar foi objeto de um contrato entre o INFARMED I.P. e o representante do titular de AIM, ao abrigo do disposto no artigo 6.º do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Agência Europeia do Medicamento - Resumo das características do medicamento Lucentis
2. Agência Europeia do Medicamento – Scientific Discussion – Lucentis
3. Brown et al., Sustained benefits from ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion: 12-month outcomes of a phase III study. *Ophthalmology* 2011; 118 (8): 1594-602.
4. Campochiaro et al., Sustained benefits from ranibizumab for macular edema following central retinal vein occlusion: twelve-month outcomes of a phase III study. *Ophthalmology* 2011; 118 (10): 2041-9.
5. Rogers et al. The prevalence of retinal vein occlusion: pooled data from population studies from the United States, Europe, Asia, and Australia. *Ophthalmology* 2010;117:313-9.
6. The Cochrane Library (Novembro de 2013);
7. Medline/PubMed;
8. Félix, Jorge e Almeida, João. Análise de custo-efetividade relativa ao financiamento público do medicamento lucentis® (ranibizumab) no tratamento da perda de visão devida a edema macular secundário a oclusão da veia retiniana (oclusão de ramo da veia retiniana (ORVR) ou oclusão da veia central da retina (OVCR)). Janeiro de 2014 [não publicado]