



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

### DCI - RANIBIZUMAB

Medicamento		PVH *	PVH com IVA *	Titular de AIM
<b>LUCENTIS</b>	1 frasco para injectáveis (0,3 ml) a 10 mg/ml	*	*	<b>Novartis Europharm, Ltd.</b>

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

**Data de autorização de utilização** – 26-05-2008

**Duração da autorização de utilização** – 6 anos

**Estatuto quanto à dispensa** – Medicamento Sujeito a Receita Médica Restrita, alínea a) do Artigo 118º do D.L. 176/2006, de 30 de Agosto

**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))

**Indicações terapêuticas para as quais foi solicitada avaliação**

- Tratamento da degenerescência macular relacionada com a idade (DMI) neovascular (húmida)
- Tratamento da perda de visão devida a edema macular diabético (EMD)

**Indicações terapêuticas para as quais esta avaliação é válida**

- Tratamento da degenerescência macular relacionada com a idade (DMI) neovascular (húmida) (**avaliação válida a partir de 26-05-2008**)
- Tratamento da perda de visão devida a edema macular diabético (EMD) (**avaliação válida a partir de 01-10-2012**)

### 1. CONCLUSÕES DA AVALIAÇÃO

De todas as alternativas terapêuticas existentes para a indicação DMI, o ranibizumab é a mais eficaz, embora não seja a mais segura. Apesar disso, tem uma relação benefício / risco favorável e valor terapêutico acrescido (VTA) em relação ao pegaptanib, uma vez que a segurança é aceitável (embora deva ser monitorizada) e a eficácia traduz-se por melhoria clínica com aumento do tempo com

visão. No que concerne à indicação tratamento da perda de visão devida a EMD, o ranibizumab, face ao comparador fotocoagulação por laser, apresenta VTA, traduzido por uma melhoria da visão no olho tratado. Os riscos são superiores ao laser, no entanto a relação benefício/risco é favorável ao ranibizumab.

A terapêutica com ranibizumab é mais efetiva que as alternativas, mas também é mais cara.

Os rácios de custo efectividade incremental (RCEI), para cada uma das indicações avaliadas, enquadram-se dentro dos valores habitualmente aceitáveis neste tipo de análises, pelo que se conclui pelo respetivo custo-efetividade do medicamento, em ambas as indicações avaliadas.

## 2. CARACTERIZAÇÃO FARMACOLÓGICA <sup>1</sup>

O ranibizumab é um fragmento de anticorpo monoclonal recombinante humanizado cujo alvo é o factor 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.

Após a administração intravítrea de Lucentis a doentes com DMI neovascular, as concentrações séricas de ranibizumab foram baixas, com os níveis máximos (C<sub>max</sub>) geralmente abaixo da concentração de ranibizumab necessária à inibição da actividade biológica do VEGF em 50% (11-27 ng/ml, conforme determinado num ensaio de proliferação celular *in vitro*). A C<sub>max</sub> foi proporcional à dose ao longo de intervalo de doses de 0,05 a 1,0 mg/olho.

Com base na análise farmacocinética da população e na eliminação do ranibizumab do soro para doentes tratados com a dose de 0,5

mg, a semi-vida de eliminação vítrea média do ranibizumab é de aproximadamente 10 dias. Com administração intravítrea mensal de Lucentis na dose de 0,5 mg/olho, prevê-se que a C<sub>max</sub> sérica de ranibizumab, atingida aproximadamente 1 dia após a administração, varie geralmente entre 0,79 e 2,90 ng/ml, e que a C<sub>min</sub> varie geralmente entre 0,07 e 0,49 ng/ml. Prevê-se que as concentrações séricas de ranibizumab sejam aproximadamente 90.000 vezes mais baixas do que as concentrações vítreas de ranibizumab. Os níveis séricos baixos podem evitar reacções adversas sistémicas.

## 3. VALOR TERAPÊUTICO ACRESCENTADO<sup>1</sup>

<sup>2, 3, 4, 5</sup>

O ranibizumab é utilizado no tratamento de doentes com a forma “húmida” (exsudativa) de DMI. O ranibizumab foi concebido para bloquear o factor de crescimento endotelial vascular A (VEGF-A). O VEGF-A é encontrado em concentrações elevadas nos olhos dos doentes com DMI e faz com que os vasos sanguíneos se desenvolvam e extravasem fluído. Ao bloquear este factor, o ranibizumab reduz o crescimento dos vasos sanguíneos e o extravasamento de fluído.

O ranibizumab é um fragmento de anticorpo monoclonal contra várias isoformas do VEGF, enquanto que o pegaptanib é apenas um oligonucleótido peguado modificado que inibe o VEGF165, o que sugere maior eficácia do primeiro. Os ensaios clínicos de fase 3 do

ranibizumab (MARINA e ANCHOR) demonstram que há uma perda < 15 letras no primeiro ano de tratamento em cerca de 33% e 32% dos doentes (descontando os valores do grupo controlo), respectivamente, e um ganho de acuidade visual (ganho de  $\geq$  15 letras ao ano) em cerca de 29% e 34% dos doentes, respectivamente. O estudo ANCHOR foi controlado por verteporfina (terapêutica fotodinâmica).

Existe um outro estudo, PIER, que com um número menor de administrações anuais ainda demonstrou superioridade em relação ao pegaptanib.

Os estudos clínicos que serviram de base ao desenvolvimento do pegaptanib permitiram verificar eficácia das doses de 0,3 mg, 1 e 3 mg, sendo a maior eficácia atingida com a dose de 1 mg. Se descontarmos os valores do grupo controlo, na globalidade dos estudos cerca de 15 % dos doentes não tiveram deterioração da visão (perda de letras), o que significará inferioridade em relação ao ranibizumab.

De todas as alternativas terapêuticas existentes para a indicação clínica DMI, o ranibizumab é a mais eficaz, mas não será a mais segura. Apesar disso, tem uma relação benefício / risco favorável e valor terapêutico acrescido em relação ao pegaptanib.

No que concerne à indicação tratamento da perda de visão devida a EMD, conclui-se pela existência de VTA em relação à fotocoagulação por laser durante, pelo menos, dois anos (duração do ensaio DRCRnet, já que a duração do ensaio clínico RESTORE foi de um ano). Esta eficácia foi medida para um olho (embora se estime que 25 a 30% dos doentes

necessitarão de tratamento em ambos os olhos). A longo prazo não é, para já, possível avaliar o VTA. As reacções adversas são numerosas, frequentes, e algumas vezes graves. No entanto, a relação benefício / risco é favorável, havendo claramente VTA para alguns doentes.

Uma questão que se coloca é o seu posicionamento em relação ao laser: alternativa, tratamento simultâneo ou ranibizumab após laser. Apesar de, nos ensaios clínicos, o laser não ter adicionado nada ao resultado obtido com o ranibizumab isolado, não se sabe se, a longo prazo, o laser implicará um menor número de injeções de ranibizumab. Também não se sabe se a longo prazo poderá haver vantagem do laser face ao ranibizumab. Os estudos em desenvolvimento poderão responder a algumas destas questões, devendo o medicamento ser reavaliado, nesta indicação, com base nos resultados da evidência científica mais recente, assim como nos resultados verificados na prática clínica.

#### **4. VANTAGEM ECONÓMICA<sup>5,6</sup>**

Na indicação DMI, no cenário base do estudo de avaliação económica (ranibizumab, *versus* pegaptanib), em que através do recurso a um modelo de Markov se simula a evolução de uma coorte de doentes com DMI, com idade média de 75 anos, o rácio custo efectividade incremental (RCEI) do tratamento com ranibizumab, em relação ao tratamento com



pegaptanib, é inferior ao valor habitualmente aceitável neste tipo de análises, pelo que se conclui pelo respetivo custo-efetividade do medicamento, nesta indicação.

Na indicação tratamento da perda de visão devida a EMD, tratando-se de um medicamento para o qual não existem alternativas farmacológicas, o RCEI de ranibizumab, em relação ao tratamento com fotocoagulação por laser, é inferior ao valor habitualmente aceitável neste tipo de análises, pelo que se conclui igualmente pelo respetivo custo-efetividade do medicamento, nesta indicação.

O acesso do medicamento ao mercado hospitalar foi objecto de um contrato entre o INFARMED I.P. e o representante do titular de AIM, ao abrigo do disposto no n.º 11 do art. 4.º e do art. 5.º, do Decreto-Lei n.º 195/2006, de 3 de outubro, na sua redacção actual.

## 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

<sup>1</sup> Resumo das Características do Medicamento

<sup>2</sup> Medline/PubMed;

<sup>3</sup> The Cochrane Library (issue 1, 2007);

<sup>4</sup> EMEA, EPAR;

<sup>5</sup> Estudo de Avaliação económica do Lucentis na degenerescência macular relacionada com a idade, CEA – UCP; CEMBE – FML;

<sup>6</sup> Estudo de Avaliação económica do Lucentis no Edema Macular Diabético, CEA – UCP; CEMBE – FML.