



## DOCUMENTO PRINCIPAL

**Solicitação para Incorporação de Tecnologia em Saúde no Sistema Único de Saúde (SUS) de LUCENTIS® (ranibizumabe) para o tratamento de pacientes com edema macular diabético (EMD).**

São Paulo

Novembro de 2019

## CONTEÚDO

1	DESCRIÇÃO DA DOENÇA RELACIONADA À UTILIZAÇÃO DA TECNOLOGIA .....	8
1.1	Visão geral da doença.....	8
1.2	Perda da visão.....	11
1.3	Classificação do EMD .....	12
1.4	Diagnóstico Clínico do EMD.....	13
1.5	Epidemiologia .....	15
1.6	Tratamento .....	16
1.7	Ônus econômico e humanístico do EMD.....	21
2	DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA PROPOSTA .....	23
2.1	Características gerais do medicamento.....	23
2.2	Preço do medicamento.....	24
2.3	Indicação proposta .....	24
3	DESCRIÇÃO DAS TECNOLOGIAS ALTERNATIVAS .....	25
3.1	Tratamentos atuais disponíveis no SUS.....	25
4	EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS DE EFICÁCIA E SEGURANÇA .....	27
4.1	Identificação e seleção dos estudos relevantes .....	27
4.1.1	Revisão sistemática da literatura.....	27
4.1.2	Pergunta do Estudo.....	27
4.1.3	Questão do Estudo.....	27
4.1.4	Tipos de estudo.....	27
4.1.5	Comparadores e Desfechos .....	28
4.1.6	Crerios de elegibilidade para os estudos.....	28
4.1.7	Estratgias de busca .....	29
4.2	Crerios de qualidade.....	30
4.3	Resultados da reviso sistemtica da literatura .....	30
4.3.1	Seleção dos artigos .....	30
4.3.2	Caracterização geral dos estudos selecionados .....	32
4.3.3	Avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos .....	35
4.3.4	Descrição dos resultados de eficácia dos estudos incluídos.....	39
4.3.5	Descrição dos resultados de segurança dos estudos incluídos .....	61
4.4	Interpretação das evidências de eficácia e segurança .....	67
4.5	PROCOLO T: Motivo de exclusão .....	71

4.6	Evidências de mundo real.....	72
4.7	Considerações finais .....	76
5	RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS .....	77
6	AVALIAÇÃO ECONÔMICA .....	78
6.1	Objetivo .....	78
6.2	Tipo de análise e justificativa.....	78
6.3	Perspectiva.....	79
6.4	População-alvo .....	79
6.5	Horizonte de tempo.....	79
6.6	Taxa de desconto.....	80
6.7	Comparadores .....	80
6.8	Frequências de injeções e de visitas de monitoração médica.....	80
6.8.1	Frequências para ranibizumabe.....	81
6.8.2	Frequências para aflibercepte .....	82
6.9	Dados de custos .....	83
6.9.1	Custo dos medicamentos.....	83
6.9.2	Custo de administração .....	84
6.9.3	Custo de visita de monitoração .....	84
6.10	Análise de sensibilidade.....	85
6.10.1	Variação das frequências de injeções e visitas no caso base .....	85
6.10.2	Outros parâmetros.....	86
6.11	Resultados.....	87
6.11.1	Resultados do caso base .....	87
6.11.2	Resultados da análise de sensibilidade.....	89
6.12	Conclusão.....	89
7	ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO .....	90
7.1	Estimativa epidemiológica .....	90
7.1.1	Objetivo .....	90
7.1.2	Métodos .....	90
7.1.3	Distribuição dos pacientes entre os tratamentos.....	93
7.1.4	Número total de pacientes estimados.....	95
7.1.5	Frequências de injeções e de visitas de monitoração médica.....	97
7.1.6	Dados de custo.....	99

7.1.7	Análise de sensibilidade.....	100
7.1.8	Resultados.....	103
7.1.9	Conclusão .....	104
7.2	Estimativa por demanda aferida - SES Bahia .....	104
7.2.1	Comparadores.....	105
7.2.2	População de pacientes elegíveis .....	105
7.2.3	Distribuição dos pacientes entre os tratamentos.....	105
7.2.4	Número total de pacientes estimados.....	105
7.2.5	Dados de custo.....	107
7.2.6	Análise de sensibilidade.....	107
7.2.7	Resultados.....	108
7.2.8	Conclusão .....	109
7.3	Considerações finais .....	109
8	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	110

**LUCENTIS® (ranibizumabe)** está sendo proposto para a seguinte indicação:

Para o tratamento de pacientes com edema macular diabético (EMD)

## RESUMO EXECUTIVO

O edema macular diabético (EMD) é a principal causa de perda visual observada na retinopatia diabética (RD), a qual é uma das principais complicações relacionadas à diabetes mellitus (DM). O EMD é caracterizado pelo espessamento do tecido da mácula, como resultado do extravasamento de líquido dos capilares sanguíneos ou a presença de exsudatos duros no centro da mácula.

O tratamento do EMD é multifatorial e multidisciplinar e requer duas abordagens fundamentais: tratamento sistêmico e o tratamento ocular. O objetivo dos tratamentos oculares disponíveis para o tratamento do EMD é reduzir ou impedir a progressão do EMD. De acordo com o estágio da doença, o tratamento pode ser realizado com um ou mais dos seguintes métodos: terapia a laser, terapia antiangiogênica, terapia com corticosteroide e tratamento cirúrgico. A utilização dessas terapias acarreta redução significativa do risco de perda visual grave e cegueira, além de proporcionar ganhos de acuidade visual em parcela significativa dos pacientes.

LUCENTIS® (ranibizumabe) é um agente antiangiogênico, constituído por um fragmento (Fab) de anticorpo monoclonal recombinante humanizado anti-VEGF, desenvolvido especificamente para administração intravítrea, que tem como alvo o fator de crescimento endotelial vascular humano A (VEGF-A), com indicação para o tratamento do EMD.

Neste documento, uma revisão sistemática da literatura foi conduzida com o objetivo de buscar por evidências científicas de eficácia e segurança do ranibizumabe no tratamento de pacientes com edema macular diabético. Na busca realizada foram selecionadas três revisões sistemáticas e nove ensaios clínicos randomizados. Com base na literatura, os benefícios de ranibizumabe são resumidos em:

- Lucentis® proporciona melhora da acuidade visual a curto prazo, com alterações médias na acuidade visual observadas com apenas 1 semana de tratamento (ganho de 5 letras);
- O ganho de letras adquirido em curto prazo é mantido a até aumentado com a continuação do tratamento (mais de 10 letras);

- Lucentis® melhora e mantém a visão ao longo dos anos de tratamento com alteração média na melhor acuidade visual corrigida (MAVC) do *baseline* ao ano 5 de +7,2 a +9,8 letras;
- 74% dos pacientes do grupo laser tardio ganharam  $\geq 10$  letras no ano 5;
- Com Lucentis® os pacientes com EMD requerem menos injeções com o tempo, atingindo a mediana de zero injeções no ano 5;
- Lucentis® em monoterapia proporciona ganhos visuais superiores em relação à terapia com laser;
- Um intervalo de tratamento  $\geq 2$  meses foi atingido em mais de 80% dos pacientes com EMD no mês 24;
- Lucentis® apresenta uma baixa taxa de eventos adversos sistêmicos, em pacientes com EMD, de maneira semelhante ao tratamento com placebo.
- Metanálise em rede demonstrou não haver diferença estatisticamente significativa entre os tratamentos com ranibizumabe e aflibercepte para EMD.

Os resultados da análise econômica mostraram que ranibizumabe é uma alternativa poupadora de recursos quando comparada ao aflibercepte no tratamento de pacientes adultos com EMD, apresentando no caso base uma diferença de custo de R\$ 3.457,63 em três anos de tratamento, por paciente. A análise de sensibilidade determinística reforça que ranibizumabe é a alternativa mais econômica quando comparado ao aflibercepte em todos os cenários avaliados.

Adicionalmente, os resultados da estimativa de impacto orçamentário mostraram que a incorporação de ranibizumabe em EMD tem o potencial de gerar economia para o SUS a partir do primeiro ano de incorporação, atingindo uma economia de aproximadamente R\$ 104,1 milhões ao longo de cinco anos.

## **1 DESCRIÇÃO DA DOENÇA RELACIONADA À UTILIZAÇÃO DA TECNOLOGIA**

### **1.1 Visão geral da doença**

Diabetes mellitus (DM) consiste em um distúrbio metabólico caracterizado por hiperglicemia persistente, decorrente de deficiência na produção de insulina ou na sua ação, ou em ambos os mecanismos, ocasionando complicações em longo prazo. Atinge proporções epidêmicas, com estimativa de 415 milhões de portadores de DM mundialmente. Se as tendências atuais persistirem, o número de pessoas com diabetes pode ser superior a 642 milhões em 2040 [SBD, 2017].

De um modo geral, a classificação do DM tem sido baseada em sua etiologia em 4 tipos: DM tipo 1, DM tipo 2, DM gestacional e outros tipos de DM. O DM tipo 2 apresenta prevalência superior aos demais tipos, correspondendo a 90 - 95% de todos os casos de DM, além de apresentar etiologia complexa e multifatorial, envolvendo componentes genético e ambiental [SBD, 2017].

Tradicionalmente, as complicações do diabetes, decorrentes do controle glicêmico inadequado (hiperglicemia crônica), são categorizadas como distúrbios microvasculares e macrovasculares, que resultam em retinopatia, nefropatia, neuropatia, doença coronariana, doença cerebrovascular e doença arterial periférica [SBD, 2017].

A retinopatia diabética (RD) é uma das principais complicações relacionadas ao DM e a principal causa de cegueira irreversível em pessoas com idade entre 16 e 64 anos [SBD, 2017]. Trata-se de uma complicação neurovascular específica do diabetes que afeta a integridade da parede dos vasos da retina, sendo subdividida em duas formas clínicas: a RD não proliferativa e a RD proliferativa [Williams et al., 2004 e SBD, 2017]. Quanto maior o tempo de evolução do DM, maior o risco de RD, sendo encontrada em mais de 90% dos pacientes com DM tipo 1 e 60% daqueles com DM tipo 2, após 20 anos de doença [SBD, 2017].

A RD não proliferativa é causada por um aumento da permeabilidade capilar e/ou não perfusão dos capilares, levando à formação de microaneurismas. O resultado dessa permeabilidade capilar anormal é o extravasamento de fluidos e solutos para o tecido

circundante da retina, levando a um acúmulo (edema) ao redor da mácula (área central da retina onde ocorre a discriminação visual fina) que prejudica a acuidade visual (AV) [Williams et al., 2004].

Já a RD proliferativa se desenvolve após a oclusão dos capilares da retina levando à isquemia retiniana, que promove a neovascularização (proliferação de vasos sanguíneos na retina). Esses novos vasos, entretanto, são frágeis e estão sujeitos a gerar hemorragia facilmente, promovendo um acúmulo de sangue devido a hemorragia na cavidade vítrea, que pode levar à uma perda grave da visão. Essa perda pode ser permanente devido a complicações posteriores como descolamento da retina por tração. Estima-se que 50% dos pacientes com RD proliferativa sem tratamento estarão cegos em até 5 anos após seu diagnóstico [Williams et al., 2004].

Na RD, altos níveis glicêmicos causam diversas alterações estruturais nos capilares da retina, sendo o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF)-A um importante mediador do aumento da permeabilidade endotelial vascular, do extravasamento de fluido nas camadas da mácula, do espessamento e dano na retina [Aiello et al., 1997; Ciulla et al., 2003; Collins et al., 1993; Murata et al., 1995; Nguyen et al., 2006].

Na RD, a principal causa de perda visual é o edema macular diabético (EMD), sendo este a principal alteração responsável pela perda irreversível de acuidade visual, tendo prevalência de 7% [SBD, 2017]. Além disso, sabe-se que a longa duração do diabetes, a retinopatia mais grave e o controle glicêmico inadequado são fatores de risco para o desenvolvimento do EMD [Klein et al., 1984; Klein et al., 1998].

A patogênese do EMD é complexa e multifatorial [Bhagat et al., 2009]. Primeiramente associada com a ruptura interior da barreira hemato-retiniana (BRB), que é composta por uma BRB interna e uma BRB externa. Acredita-se que o EMD seja causado principalmente pela quebra da BRB interna, embora existam evidências de que a disfunção externa da BRB possa ter um papel no EMD. A decomposição da BRB permite o extravasamento de proteínas e outros solutos dos capilares para o espaço extracelular, causando uma mudança no equilíbrio da pressão hidrostática e oncótica, favorecendo o acúmulo de líquido dentro do espaço extracelular e o desenvolvimento de edema macular [Wenick & Bressler, 2012]. Outros fatores associados com a progressão do EMD incluem a alteração do fluxo sanguíneo, isquemia retiniana e inflamação [Bhagat et al.,

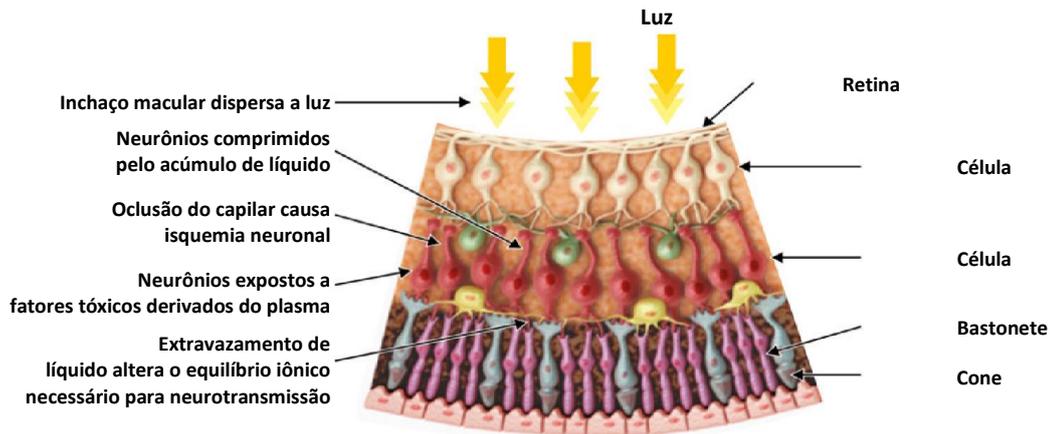
2009]. Também são observadas alterações estruturais no EMD tais como, edema retiniano (espessamento), edema macular cistóide, descolamento seroso da retina, tração vítreo-retiniana e exsudatos duros [Bhagat et al., 2009; Lang, 2007].

O EMD é causado pelo espessamento do tecido da mácula, como resultado do extravasamento de líquido dos capilares sanguíneos [Antcliff & Marshall, 1999] ou a presença de exsudatos duros no centro da mácula [ETDRS Research Group, 1985]. Essa alteração na estrutura da mácula interrompe a função na formação de imagens da retina. Vale ressaltar que, quanto mais próximo do centro da mácula (fóvea) estiver o espessamento e quanto maior a extensão dos exsudatos duros, maior será o risco de comprometimento da visão [Chew et al., 1996].

O fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) desempenha um importante papel na patogênese do EMD, particularmente o VEGF-A que é um mediador importante do aumento da permeabilidade da retina e um dos mais potentes fatores indutores da angiogênese [Bhagat et al., 2009].

A presença e a gravidade do EMD não estão relacionadas diretamente com o grau da RD, podendo estar presente em qualquer estágio da doença e evoluir de forma independente. Pacientes com RD leve podem ter EMD com importante diminuição de visão, enquanto pacientes com RD proliferativa e hemorragia vítrea podem apresentar boa acuidade visual sem EMD, o que torna mandatária a avaliação oftalmológica regular [SBD, 2017].

A perda da visão em pacientes com EMD acontece por diversos fatores como: dispersão da luz que incide na retina, comprometimento da interação celular, distúrbio do equilíbrio iônico normal na retina, compressão e isquemia neuronal - Figura 1 [Antonetti et al., 2006].



**Figura 1 - Edema macular diabético causa visão embaçada por meio da dispersão da luz e disfunção neuronal da retina [Antonetti et al., 2006]**

## 1.2 Perda da visão

A alteração na melhor acuidade visual corrigida (MAVC - método subjetivo utilizado como indicador de eficácia na avaliação da função retiniana) usando um quadro de exame ocular do *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (ETDRS) é aceita mundialmente como o padrão ouro para medições da acuidade visual em estudos clínicos. Esse formato do quadro do ETDRS foi aprovado pelo *US National Eye Institute* e pela *US Food and Drug Administration* (FDA).

Os escores das letras da MAVC e seu equivalente de Snellen classificam a visão como satisfatória, moderada e insatisfatória conforme dados mostrados na Tabela 1 sendo que a cegueira legal é definida como um escore de Snellen de 20/200 ou pior.

**Tabela 1 - Estado de saúde com escore das letras da MAVC correspondente e equivalente de Snellen**

	Visão satisfatória	Visão moderada	Visão insatisfatória ou muito insatisfatória
Escore das letras da MAVC	70–100	50–65	< 50
Equivalente de Snellen	20/20–20/40 e > 20/20	20/50–20/100	20/100–20/400 e < 20/400

MAVC: melhor acuidade visual corrigida

Define-se “perda de visão clinicamente significativa” como uma perda de pelo menos 15 letras (3 linhas) no quadro do ETDRS. No entanto, uma perda de apenas 10

letras (2 linhas) pode estar associada a um declínio substancial na qualidade de vida relacionada à saúde, como por exemplo, incapacidade de dirigir, aumento da dependência e limitações da realização de tarefas, sugerindo que esse grau de perda de visão pode ser considerado clinicamente significativo [Matza et al., 2008].

### 1.3 Classificação do EMD

A classificação do EMD foi estabelecida pelo *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (ETDRS), sendo o EMD classificado como clinicamente significativo ou clinicamente não significativo. O edema macular clinicamente significativo (EMCS) ameaça a fóvea e é definido como tendo um dos parâmetros a seguir [ETDRS Research Group, 1985]:

- espessamento da retina a 500  $\mu\text{m}$  da fóvea;
- exsudatos duros a 500  $\mu\text{m}$  da fóvea, se associados ao espessamento da retina adjacente;
- uma ou mais áreas de espessamento da retina com tamanho de pelo menos 1 diâmetro do disco, que esteja no mínimo a 1 diâmetro do disco da fóvea.

Essa classificação, porém, não reflete precisamente o comprometimento da visão pois há apenas uma correlação modesta entre o espessamento do ponto central conforme medido pela tomografia de coerência óptica (OCT) e a acuidade visual (AV). Portanto, uma grande variedade de AV pode ser observada para um determinado grau de edema da retina. Assim, embora as medições do espessamento da retina sejam uma ferramenta importante na avaliação clínica, elas não podem atuar de forma confiável como um substituto para a AV [DRCR.net, 2007].

O *International Clinical Diabetic Macular Edema Disease Severity Scale*, trata-se da escala clínica internacional de gravidade do EMD e classifica o EMD como leve, moderado ou grave, dependendo da proximidade do espessamento da retina ou dos exsudatos duros com a fóvea, da seguinte forma [Wilkinson et al., 2003]:

- leve: > 2 diâmetros do disco a partir da fóvea
- moderado: < 2 diâmetros do disco e > 300  $\mu\text{m}$  a partir da fóvea

- grave: envolvendo a fóvea.

O EMD pode ser classificado também morfológicamente como focal ou difuso. As definições de EMD focal e difuso, porém, variam consideravelmente, mas tendem a incluir a espessura da retina na fóvea, padrões de vazamento observados durante a angiografia com fluoresceína [Kang et al., 2004; Khairallah et al., 2005]. O EMD focal geralmente é definido como o espessamento da retina que não afeta o centro da mácula e EMD difuso está associado a maior espessamento da mácula, maior comprometimento da visão e resposta insatisfatória à terapia de fotocoagulação [Bailey et al., 1999; Jonas et al., 2005; Kang et al., 2004; Lee & Olk, 1991; Negi et al., 2005].

Convencionalmente, baseado na classificação internacional, do *International Council of Ophthalmology (ICO)*, o EMD foi definido e classificado com base em um exame clínico ou fotografia da retina com os resultados de acordo com a proximidade da fóvea. Nas diretrizes atuais [ICO, 2017] a definição e classificação do EMD são atualizadas com informações da tomografia de coerência óptica (OCT), se disponíveis em:

- sem EMD: caracterizado pela ausência de espessamento retiniano ou exsudados duros na região da mácula;
- EMD sem o envolvimento central: caracterizado pelo espessamento retiniano da mácula que não envolve a zona do subcampo central, que mede 1 mm de diâmetro;
- EMD central: caracterizado pelo espessamento retiniano na mácula que envolve a zona do subcampo central, que mede 1 mm de diâmetro.

A determinação da gravidade do EMD com base nessas 3 categorias também determinará a necessidade de tratamento e acompanhamento [ICO, 2017].

#### **1.4 Diagnóstico Clínico do EMD**

Exame oftalmológico completo deve ser realizado em todos os pacientes diabéticos por médico oftalmologista especializado, para verificação da melhor acuidade visual corrigida e realização de mapeamento de retina sob midríase

medicamentosa por oftalmoscopia binocular indireta, biomicroscopia em lâmpada de fenda e tonometria. As avaliações devem ser regulares, de acordo com o tipo e a gravidade das alterações retinianas de cada paciente. Gestação, puberdade e melhora rápida do controle glicêmico, em alguns pacientes cronicamente mal controlados, podem acelerar a evolução da RD e do edema macular [SBD, 2017].

A indicação de exames é determinada por médico oftalmologista, de acordo com a gravidade das alterações retinianas presentes e o tratamento de cada paciente. Os mais comumente utilizados são: retinografia simples, angiofluoresceinografia da retina, tomografia de coerência óptica da retina (OCT) e ultrassonografia [SBD, 2017].

Estudos demonstram a superioridade da OCT no diagnóstico precoce do EMD, como sendo mais sensível do que o exame com biomicroscopia ou angiografia fluoresceínica na análise quantitativa do espessamento macular [Motta et al., 2008].

Os padrões de espessamento da retina incluem alargamento isolado e difuso das camadas externas da retina, formação de espaços cistóides intraretinianos e a presença de líquido sub-retiniano. Admite-se como ponto de corte da espessura retiniana, medido pelo OCT, o valor de 180mm para a espessura foveal. Este dado determinaria a presença ou ausência do EMD, podendo ser útil para detecção precoce do edema macular (93% de sensibilidade e 75% de especificidade), indicando a necessidade de acompanhamento mais rigoroso desses pacientes [Motta et al., 2008].

Além disso, o uso cada vez mais frequente da OCT para diagnosticar o EMD tornou possível a detecção mais precoce, com instituição de tratamento em fase mais favorável ao prognóstico visual. Por outro lado, com o diagnóstico baseado apenas no exame clínico, alguns pacientes foram submetidos à fotocoagulação a laser sem necessidade, já que o edema realmente não existia, ocasionando alterações do campo visual paracentral por iatrogenia [Motta et al., 2008].

Outra contribuição do OCT foi a possibilidade de avaliação da profundidade dos exsudatos duros, que em geral encontram-se no interstício da retina. A presença de exsudatos no espaço sub-retiniano está associada a mau prognóstico visual [Motta et al., 2008].

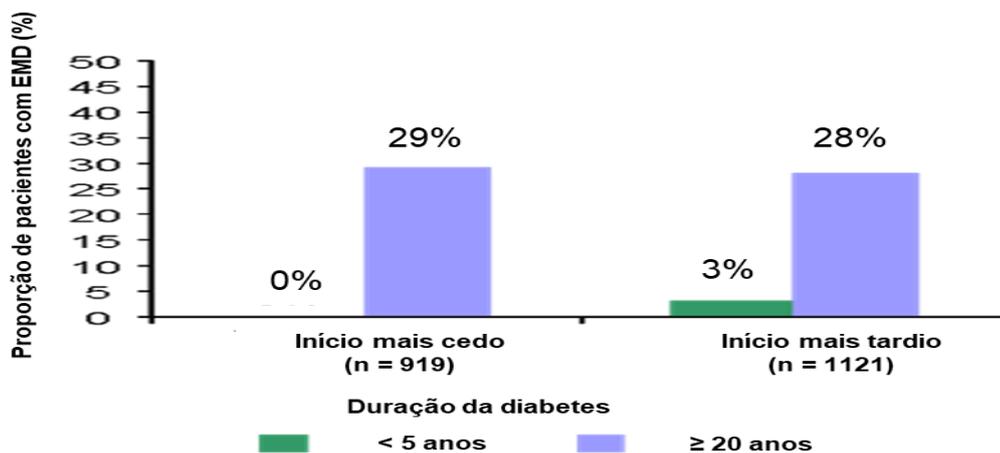
Com a utilização deste exame, é possível quantificar com maior acurácia o edema

macular, principalmente nos casos em que a biomicroscopia da mácula não é conclusiva. Além disso, são importantes para determinar qual o melhor tipo de tratamento a ser empregado e avaliar a resposta terapêutica [Motta et al., 2008].

### 1.5 Epidemiologia

Estima-se que existam cerca de 415 milhões de pessoas com diabetes no mundo e 93 milhões de indivíduos com algum grau de RD, e 1/3 dessa população necessita de algum tratamento. Outros trabalhos estimam que a RD afete cerca de 35 a 40% dos pacientes com DM, ou seja, aproximadamente 4 milhões de pessoas no Brasil. O EMD é a principal alteração responsável por perda irreversível de acuidade visual, tendo prevalência de 7% [SBD, 2017].

A prevalência de EMD está relacionada à duração do diabetes. No WESDR (*Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy*), mais de um quarto dos pacientes com histórico de 20 anos ou mais de diabetes tinham EMD, em comparação com menos de 3% dos pacientes com um histórico de menos de 5 anos de diabetes (Figura 2) [Klein et al., 1984].



**Figura 2 - Maior duração do diabetes está associada ao aumento da prevalência de EMD** [Klein et al., 1984]

Esteves e colaboradores (2009) realizaram um estudo transversal com 437 pacientes com diabetes mellitus tipo 1 (DM1) atendidos no Hospital de Clínicas de Porto Alegre-RS (jul/03 a dez/07) com o objetivo de determinar a prevalência de RD.

Aproximadamente 44,4% dos pacientes apresentavam algum grau de RD sendo 15,1% com RD não proliferativa leve, 4,2% com RD não proliferativa moderada, 3% com RD não proliferativa grave e 22,2% diagnosticados com RD proliferativa, classificados de acordo com a escala desenvolvida pelo Grupo Global de Retinopatia Diabética. Num subgrupo em que foi avaliado edema macular (n=223), 21 (9,4%) pacientes com DM1 foram diagnosticados com edema macular clinicamente significativo (EMCS), sendo que sua frequência aumentava de acordo com a gravidade da retinopatia (16,4% na forma grave, 9,6% na forma leve ou moderada) [Esteves et al., 2009].

Escarião e colaboradores (2008) avaliaram 2.223 pacientes diabéticos que fizeram parte de um programa de triagem para retinopatia diabética na Fundação Altino Ventura – PE (jun/04 e jun/05) com o objetivo de avaliar os dados de frequência e estadiamento dessa doença no estado. Da população analisada, 566 (25,5%) pacientes apresentavam RD, 66 (2,97%) pacientes foram diagnosticados com EMCS, 31 (1,39%) pacientes tiveram hemorragia vítrea e 33 (1,48%) pacientes apresentaram descolamento tracional de retina [Escarião et al., 2008].

No estudo epidemiológico descritivo transversal de Guedes et al., [2009] foram selecionados 72 pacientes diabéticos na população cadastrada no Programa de Saúde da Família - Parque Prazeres, em Campos dos Goytacazes - RJ em out/07 com o objetivo de determinar a prevalência da RD nessa população. Para a realização do estudo aceitaram participar 46 (64%) dos 72 pacientes. A prevalência da RD foi de 19,5%; 13% possuíam RD não proliferativa e 6,5% RD proliferativa. De acordo com critério da Organização Mundial de Saúde (OMS), 8,5% foram considerados cegos e 8,9% com baixa visão no momento do exame ocular. Esse estudo não reportou a prevalência de EMD [Guedes et al., 2009].

## **1.6 Tratamento**

O tratamento do EMD é multidisciplinar e requer duas abordagens fundamentais: tratamento sistêmico e o tratamento ocular. O tratamento sistêmico consiste no controle da glicemia e variabilidade glicêmica, controle da pressão arterial e controle de lipídeos séricos [Yam et al., 2007].

O objetivo dos tratamentos oculares disponíveis para o EMD é reduzir ou impedir a progressão dessa doença. De acordo com o estágio da doença, o tratamento pode ser realizado com um ou mais dos seguintes métodos: terapia a laser, terapia antiangiogênica, terapia com corticosteroides e tratamento cirúrgico. A utilização dessas terapias acarreta redução significativa do risco de perda visual grave e cegueira, além de proporcionar ganhos de acuidade visual em parcela significativa dos pacientes [SBD, 2017].

### **Terapia a laser**

A fotocoagulação a laser representou o padrão de tratamento do EMD antes do advento da injeção intravítrea. A eficácia do tratamento com laser está relacionada com a oclusão de vazamentos, especialmente microaneurismas, mas o mecanismo exato pelo qual a fotocoagulação focal reduz o EMD é desconhecido. O mecanismo de ação do laser baseia-se principalmente na destruição da retina isquêmica, levando à melhora da oxigenação das áreas próximas da retina, produção reduzida de fatores proangiogênicos, e liberação de citocinas do epitélio pigmentar da retina e células de Muller [Schmidt-Erfurth et al., 2017]. Embora a fotocoagulação a laser geralmente proporcione estabilização da visão, ela raramente melhora a acuidade visual [DRCR.net, 2009; ETDRS Research Group, 1985; ETDRS Research Group, 1987; ETDRS Research Group, 1991; Ip et al., 2008].

Recomenda-se o tratamento com fotocoagulação a laser nos casos de RD proliferativa, RD proliferativa de alto risco, presença de neovascularização da íris ou do ângulo da camada anterior, RD não proliferativa muito grave, hemorragia vítrea parcial, descolamento de retina por tração que não tenha atingido a mácula e edema macular focal [SBD, 2017].

Enquanto anteriormente a fotocoagulação a laser era usada como monoterapia, o laser focal / de grade é usado em conjunto com a terapia antiangiogênica, quando o EMD persiste e continua não melhorando após pelo menos 6 meses de injeções mensais de terapia anti-VEGF [Wenick & Bressler, 2012].

Os eventos adversos associados a esse procedimento incluem queimadura da

fóvea, alteração do campo de visão central, fibrose da retina, espalhamento da cicatriz do laser, cegueira noturna, glaucoma agudo, descolamento tracional de retina, exacerbação do edema macular e anormalidades na visão de cores [Aiello, 2003; ETDRS Research Group, 1995; Lovestam-Adrian & Agardh, 2000; Striph et al., 1988]. Algumas de suas complicações como por exemplo atrofia do epitélio pigmentar da retina e fibrose subretiniana podem levar à perda da visão [Bhagat et al., 2009].

### **Terapia antiangiogênica**

Estudos sobre a fisiopatologia do EMD sugerem um papel crucial do VEGF no desenvolvimento da doença. A família VEGF é constituída por um subgrupo de fatores de crescimento que inclui VEGF-A, B, C, D, E, e fator de crescimento placentário (PIGF). O VEGF-A é o componente que parece ser mais importante na patogênese da doença ocular, incluindo o EMD, e sua sinalização induz a angiogênese, bem como o aumento da permeabilidade vascular. Devido ao seu papel central na patogênese do EMD, o VEGF é o alvo da terapia antiangiogênica [Wenick & Bressler, 2012].

Conseqüentemente, injeções intravítreas com medicamentos direcionados ao VEGF tem-se demonstrado como o padrão de tratamento com desfechos favoráveis na prevenção da perda de visão e melhora da acuidade visual, em pacientes com EMD. O tratamento com agentes anti-VEGF bloqueia a atividade do VEGF e retarda o progresso do edema macular, sendo particularmente útil em olhos com EMD envolvendo o centro da mácula [Wong et al., 2018; Ung et al., 2017].

Essa técnica pode ser utilizada no tratamento da RD nas seguintes indicações: EMD, RD proliferativa sem descolamento tradicional da retina, presença de neovascularização da íris ou do ângulo da camada anterior; hemorragia vítrea sem descolamento tradicional da retina, além de servir como adjuvante pré, intra e pós-operatório da vitrectomia [SBD, 2017].

Até o momento, além do ranibizumabe, o aflibercepte é o outro agente anti-VEGF, registrado pela ANVISA e comercializado no Brasil, para o tratamento do EMD. No entanto, um outro agente anti-VEGF (bevacizumabe) que possui registro na ANVISA para o tratamento de vários tipos de cânceres, e não está registrado para o tratamento de

quaisquer patologias oculares, inclusive EMD, é utilizado na prática clínica como terapia *off-label* para o tratamento do EMD.

### **Terapia com corticosteroides**

O reconhecimento de que o EMD tem um componente inflamatório levou à avaliação de corticosteroides intravítreos para tratamento do EMD [Ung et al., 2017]. Há evidências de que a inflamação desempenha um papel significativo no desenvolvimento do EMD, e por isso os esteroides têm sido utilizados para tratamento. Seu modo de ação pode ser, em grande parte, devido à sua capacidade de inibir a expressão do VEGF [Wenick & Bressler, 2012].

Os corticosteroides podem ser úteis no tratamento de EMD ao inibirem a expressão de prostaglandinas, citocinas pró-inflamatórias e VEGF, além de estabilizar e reconstituir a barreira hemato-retiniana. Três corticosteroides têm sido estudados como possíveis tratamentos intravítreos para EMD: acetato de triancinolona, dexametasona e acetato de fluocinolona [Ung et al., 2017].

A triancinolona acetato atua inibindo a síntese de prostaglandinas e leucotrienos, com consequente efeito anti-inflamatório. A injeção intravítrea de triancinolona acetato (TAIV) demonstrou melhora em curto prazo da acuidade visual em pacientes com EMD. Uma metanálise de sete estudos randomizados e controlados e três coortes do estudo concluiu que TAIV poderia temporariamente melhorar a visão de pacientes refratários ao tratamento a laser, com um pico do benefício do ganho de 3 linhas na acuidade visual adquirida 1 mês após a injeção [Rudnisky et al., 2009]. O efeito terapêutico do corticosteroide é tipicamente visto dentro de uma semana e permanece clinicamente ativo por 3 meses após uma única injeção intravítrea [Ung et al., 2017].

Em um estudo comparando a TAIV com a fotocoagulação a laser, TAIV inicialmente melhorou a visão com relação ao tratamento a laser, porém o efeito dependente da dose de uma única injeção de TAIV foi transitório (20 mg: cerca de 6–9 meses; 4 mg: cerca de 2–4 meses) [Jonas, 2007] e em 1 ano de acompanhamento não houve nenhuma diferença estatisticamente significativa entre os grupos de tratamento. No acompanhamento de 2 anos, fotocoagulação focal ou em grade foi mais eficaz do que

doses de 1 mg ou 4 mg de TAIV para a maioria dos pacientes com EMD [DRCR.net, 2008].

A implantação intravítrea de um polímero biodisponível de dexametasona (outro corticosteroide altamente potente) tem sido utilizada para o tratamento do EMD. Ensaios clínicos sugerem 3 a 4 meses de eficácia clínica na maioria dos casos [Ung et al., 2017].

Além da melhora na acuidade visual apenas a curto prazo, uma desvantagem significativa da terapia esteroidal para EMD é a ocorrência comum de eventos adversos sérios relacionados ao tratamento como formação de catarata e aumento da pressão intraocular [DRCR.net, 2008; Montero & Ruiz-Moreno, 2009, Ung et al., 2017]. Em um estudo que comparou TAIV com a fotocoagulação a laser, 83% dos olhos que receberam 4 mg de TAIV precisaram se submeter a cirurgia de catarata em 3 anos de tratamento, em comparação com 31% dos olhos que receberam fotocoagulação a laser [DRCR.net, 2009]. Outras complicações que podem estar associadas ao tratamento com TAIV incluem endoftalmite infecciosa, rotura retiniana, descolamento da retina, orifícios na retina e hemorragia vítrea. O risco dessas complicações aumenta com injeções repetidas que podem ser necessárias para manter os efeitos do tratamento [Grover et al., 2008].

Devido aos efeitos colaterais, o uso de corticosteroides intravítreos em pacientes com EMD está atualmente reservado como a segunda linha de tratamento em pacientes que respondem mal à terapia intravítrea com anti-VEGF (após 4 a 6 meses injeções). A combinação de agentes anti-VEGF e corticosteroides pode ser mais eficaz em certos pacientes com EMD de difícil controle com agentes anti-VEGF sozinhos [Ung et al., 2017].

### **Tratamento cirúrgico**

Vitrectomia é uma técnica cirúrgica em que o humor vítreo, substância semi-gelatinosa que preenche a cavidade do globo ocular, é removido e substituído geralmente por um gás ou líquidos como óleo de silicone, perfluorocarbonos e hidrogéis [Soman & Banerjee 2003].

Apesar de ser utilizada, os dados clínicos não confirmam de modo conclusivo essa intervenção como tratamento de EMD, exceto em casos graves específicos [Bhagat et

al., 2009; Furlani et al., 2007; Laidlaw, 2008; O'Doherty et al., 2008]. A OMS recomenda a vitrectomia apenas nos casos selecionados de RD proliferativa de alto risco que não seja sensível à fotocoagulação ou na RD proliferativa muito grave [WHO, 2005].

Os eventos adversos associados a esse procedimento incluem formação de catarata, hemorragia vítrea recorrente, descolamento da retina e da coroide, rasgamento da retina e glaucoma [Bhagat et al., 2009; O'Doherty et al., 2008].

A vitrectomia pode ser vantajosa em casos de edema macular difuso não responsivo a outras terapias, especialmente na presença de tração vitreomacular [SBD, 2017].

### **1.7 Ônus econômico e humanístico do EMD**

O DM traz um ônus crescente à saúde pública mundial e brasileira, atingindo proporções epidêmicas, com estimativa de 415 milhões de portadores de DM mundialmente. Se as tendências atuais persistirem, o número de pessoas com diabetes foi projetado para ser superior a 642 milhões em 2040 [SBD, 2017].

A OMS estima que a prevalência global de diabetes entre indivíduos com 20 anos ou mais aumente de 2,8% em 2000 (171 milhões de pessoas) para 4,4% em 2030 (366 milhões de pessoas), conseqüentemente, prevê-se também que a prevalência do comprometimento visual em razão do EMD aumente durante o mesmo período, de acordo com a prevalência previamente descrita [Wild et al., 2004].

Nos EUA, mais de 35.000 pessoas perdem a visão anualmente por causa da falta de diagnóstico e de tratamento do EMD [Javitt et al., 1991; Javitt et al., 1994]. Os custos decorrentes do EMD por paciente são substancialmente mais elevados do que aqueles associados ao diabetes ou à retinopatia diabética isolada, incluindo mais hospitalizações e visitas a oftalmologistas e maior uso de dispositivos médicos [Happich et al., 2002; Lee et al., 2008]. O ônus financeiro nos EUA dos principais distúrbios visuais em adultos se equipara ao do câncer, da demência e da artrite, com um custo anual estimado de US\$ 35,4 bilhões [Rein et al., 2006].

Em um estudo transversal observacional realizado na Alemanha, observou-se que

pacientes com EMD foram hospitalizados duas vezes mais do que pacientes com RD proliferativa e quatro vezes mais do que pacientes com RD não proliferativa grave. Os custos totais (diretos e indiretos) associados ao tratamento de EMD foram quase duas vezes maiores do que aqueles associados à RD proliferativa sem EMD e quase três vezes maiores do que aqueles associados à RD não proliferativa grave sem EMD. Custos de serviços ambulatoriais, de internação e de enfermagem são os principais alavancadores desse aumento de custos [Happich et al., 2002].

Pacientes com EMD apresentam comorbidades sistêmicas tais como: retinopatia diabética, dislipidemia, neuropatia diabética, nefropatia diabética, doenças cardiovasculares e acidente vascular cerebral [National Diabetes, 2011]. As taxas de eventos como acidente vascular cerebral e doença cardiovascular são mais elevadas em pacientes com EMD em comparação com os pacientes com diabetes e sem qualquer retinopatia diabética [Nguyen-Khoa et al., 2012].

O EMD também está associado a uma sobrecarga social significativa. Pacientes com essa doença apresentam comprometimento da qualidade de vida relacionada à visão [Davidov et al., 2009; Hariprasad et al., 2007] e perda da acuidade visual associado ao significativo impacto na execução de atividades diárias como ler jornal, ler placas de sinalizações nas ruas, cozinhar, dirigir (Figura 3) [Matza et al., 2008].



**Figura 3 – Limitações das atividades diárias devido a deficiência visual causada pelo EMD**

No estudo Mitchell et al. (2011), 83% dos olhos dos pacientes examinados tinham níveis de acuidade visual basal abaixo do permitido para dirigir ( $\leq 73$  letras, equivalente 20/40 Snellen).

Devido a esse grande impacto na qualidade de vida e nas atividades diárias, a deficiência visual é uma das complicações mais temidas dos pacientes com diabetes [Davidov et al., 2009; Watkins, 2003].

## 2 DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA PROPOSTA

### 2.1 Características gerais do medicamento

LUCENTIS® (ranibizumabe) é um fragmento (Fab) de anticorpo monoclonal recombinante humanizado anti-VEGF, desenvolvido especificamente para administração intravítrea, que tem como alvo o fator de crescimento endotelial vascular humano A (VEGF-A). Liga-se com alta afinidade às várias isoformas de VEGF-A (VEGF110, VEGF121 e VEGF165), prevenindo a ligação do VEGF-A aos seus receptores VEGFR1 e VEGFR2 [Bula do medicamento LUCENTIS®].

LUCENTIS® (ranibizumabe) está aprovado pela ANVISA-MS desde 24/09/2007 sob o número de registro 1.0068.1056 (Resolução-RE nº 2.983 de 21 de setembro de 2007) [Anexo 1]. A indicação para o tratamento de pacientes com edema macular diabético foi publicada no DOU de 24 de dezembro de 2012 (Resolução-RE nº 5.487 de 20 de dezembro de 2012) [Anexo 2]. As principais características do medicamento estão descritas no Quadro 1. A sua bula completa se encontra no Anexo 3 deste documento.

#### Quadro 1. Características do ranibizumabe

<b>Tipo</b>	Medicamento
<b>Nome do princípio ativo</b>	ranibizumabe
<b>Nome comercial</b>	LUCENTIS®
<b>Composição</b>	Cada frasco-ampola contém 2,3 mg de ranibizumabe em 0,23 ml de solução. Excipientes: alfa-treose di-hidratada, cloridrato de histidina monoidratado, histidina, polissorbato 20, água para injetáveis.
<b>Forma da Administração</b>	Via intravítrea
<b>Posologia e Regime de tratamento no EMD</b>	A dose recomendada de Lucentis® é de 0,5 mg administrada como injeção intravítrea única. Isto corresponde a um volume injetado de 0,05 ml. O intervalo entre as duas doses injetadas no mesmo olho não deve ser menor que um mês. O tratamento é iniciado com uma injeção por mês até que a acuidade visual máxima seja atingida e/ou não haja sinais de atividade da doença. Depois disso, os intervalos de monitoração e tratamento devem ser determinados pelo médico e deverão ser baseados na atividade da doença, bem como avaliado por meio da acuidade visual e/ou parâmetros anatômicos. Se os pacientes começaram o tratamento em regime de tratamento e extensão por exemplo, os intervalos de tratamento podem ser estendidos gradualmente até que os sinais de atividade da doença ou deficiência visual se repitam. O intervalo de tratamento deve ser estendido por um mês de cada vez para o EMD.
<b>Apresentações disponíveis</b>	Lucentis® 10 mg/mL de solução para injeção - embalagem com 1 frasco-ampola contendo 2,3 mg de ranibizumabe em 0,23 mL de solução e uma agulha com filtro para retirada do conteúdo do frasco.

Fonte: Bula do medicamento (Anexo 3).

Conforme apresentado no quadro acima, no regime de tratamento *pro re nata* (PRN), que consiste em um dos esquemas recomendados na bula do ranibizumabe e mais utilizado na prática clínica, os pacientes recebem a administração de injeções intravítreas mensais de ranibizumabe por três meses consecutivos, seguidas por um cronograma de dosagem (PRN), permitindo assim o tratamento individualizado para a obtenção dos melhores resultados em acuidade visual, de modo que cada paciente receba o número adequado de injeções evitando assim, sub ou super tratamento. O esquema de dose PRN, caracterizado por aplicações realizadas quando necessário após dose inicial preconizada, é o regime de tratamento mais utilizado na prática clínica.

## **2.2 Preço do medicamento**

LUCENTIS® (ranibizumabe) 10 mg/ml solução injetável está disponível em embalagens contendo 1 frasco-ampola, com Preço Fábrica ICMS 18% de **R\$ 3.994,76** (Lista CMED atualizada em 01/10/2019; Anexo 4).

O preço ofertado ao Ministério da Saúde para a incorporação de ranibizumabe 10 mg/ml na indicação proposta é de **R\$ 1.095,00** por frasco-ampola (72,59% de desconto no PF 18% da lista CMED).

## **2.3 Indicação proposta**

Para o tratamento de deficiência visual devido ao edema macular diabético (EMD).

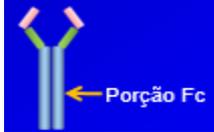
### 3 DESCRIÇÃO DAS TECNOLOGIAS ALTERNATIVAS

#### 3.1 Tratamentos atuais disponíveis no SUS

Atualmente, as principais terapias para o tratamento do EMD disponíveis no Sistema Único de Saúde (SUS) são a terapia a laser (fotocoagulação e pan-fotocoagulação) e, conforme a recente incorporação, o antiangiogênico aflibercepte [CONITEC, 2019a].

Apesar da importância da terapia a laser no tratamento da EMD nas últimas décadas, considera-se hoje a terapia antiangiogênica como o atual padrão de tratamento dos pacientes com EMD [Wenick & Bressler, 2012]. Apresentamos no Quadro 2 as principais diferenças entre o ranibizumabe e aflibercepte.

**Quadro 2. Resumo das principais diferenças entre ranibizumabe e aflibercepte**

	Ranibizumabe (Lucentis®)	Aflibercepte (Eylia®)
<b>Formato</b>	Fragmento de anticorpo Fab <sup>1</sup>	Proteína de fusão recombinante <sup>2</sup>
<b>Isoformas</b>	Visa todas as isoformas VEGF-A <sup>1</sup>	Visa todas as isoformas VEGF-A, VEGF-B e PlGF <sup>2</sup>
<b>Peso molecular</b>	48 kD <sup>1</sup>	97-115 kD <sup>2</sup>
<b>Dose clínica</b>	0,5 mg <sup>3</sup>	2,0 mg <sup>4</sup>
<b>Regime posológico</b>	O tratamento é iniciado com uma injeção de 0,5 mg por mês até que a acuidade visual máxima seja atingida e/ou não haja sinais de atividade da doença. Após, os intervalos de monitoração e tratamento devem ser determinados pelo médico e deverão ser baseados na atividade da doença, bem como avaliado por meio da acuidade visual e/ou parâmetros anatômicos. <sup>3</sup>	O tratamento é iniciado com uma injeção mensal de 2,0 mg, por cinco doses consecutivas, seguido por uma injeção a cada dois meses. <sup>4</sup>
<b>Meia-vida em olho humano</b>	9 dias <sup>5</sup>	desconhecido
<b>Meia-vida de eliminação sistêmica</b>	aproximadamente 2 horas <sup>6</sup>	4 a 5 dias <sup>7</sup>
<b>Desenho da estrutura molecular</b>		

1. Genentech Pharmaceuticals, Inc. LUCENTIS® prescribing information; 2. Regeneron Pharmaceuticals, Inc. EYLEA® prescribing information; 3) Bula do medicamento Lucentis; 4) Bula do medicamento Eylia; 5) Holz et al., 2013; 6) EMA, 2008; 7) Tew et al., 2010.

É importante destacar que as moléculas que contêm a fração Fc, como o aflibercepte, estão sujeitas a uma exposição sistêmica aumentada e prolongada [Hyuncheol et al., 2009; Andersen, 2011]. Sendo assim, a estrutura molecular única do ranibizumabe, sem a porção Fc, minimiza a exposição sistêmica (meia-vida de eliminação de 2 horas) comparado ao aflibercepte, que apresenta a porção Fc em sua estrutura molecular (meia-vida de eliminação de 4 a 5 dias).

Conforme mencionado no capítulo 1.7, considerando que os pacientes com EMD apresentam maior risco de complicações cardiovasculares e que a inibição sistêmica do VEGF está associada com anormalidades cardiovasculares, a segurança sistêmica é fundamental em pacientes com EMD, portanto quanto menor a exposição sistêmica aos agentes anti-VEGF, melhor para o paciente. Uma vez que a segurança sistêmica é fundamental para o paciente com EMD, um outro aspecto que merece atenção é o fato de que ao contrário do ranibizumabe, o aflibercepte, além de inibir o VEGF-A, inibe também o VEGF-B, que tem sido associado com propriedades cardioprotetoras [Zentilin et al., 2010].

Além disso, a afinidade de ligação de ranibizumabe ao VEGF-A é de 138 ou 516 vezes maior que a afinidade de aflibercepte em ensaio *in vitro*, demonstrando que o ranibizumabe é capaz de substituir o aflibercepte em complexos pré-formados de aflibercepte/VEGF-A [Yang et al., 2014].

## 4 EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS DE EFICÁCIA E SEGURANÇA

### 4.1 Identificação e seleção dos estudos relevantes

#### 4.1.1 Revisão sistemática da literatura

Uma revisão sistemática da literatura foi realizada com o objetivo de avaliar a eficácia e a segurança de ranibizumabe para o tratamento do edema macular diabético. Para tanto a questão de pesquisa foi formulada como se segue.

#### 4.1.2 Pergunta do Estudo

**Pergunta:** *O uso de ranibizumabe é eficaz e seguro como opção de anti-VEGF para o tratamento do edema macular diabético quando comparado aos tratamentos atualmente disponíveis no SUS (fotocoagulação a laser e aflibercepte)?*

#### 4.1.3 Questão do Estudo

Para orientar a busca por evidências científicas, a questão de estudo foi estruturada no formato PICO [Schardt et al., 2007], de acordo com o Quadro 3.

#### Quadro 3. Questão Estruturada no Formato PICO

<b>População</b>	Pacientes adultos com edema macular diabético
<b>Intervenção</b>	Ranibizumabe
<b>Comparadores</b>	Aflibercepte e fotocoagulação a laser
<b>Desfechos</b>	Eficácia e segurança
<b>Desenho de Estudo</b>	Metanálise, Revisão Sistemática, Ensaio Clínico Randomizado

#### 4.1.4 Tipos de estudo

Para responder à pergunta de pesquisa proposta foram considerados delineamentos classificados como maior nível de evidência científica, sendo incluídas revisões sistemáticas e metanálises de ensaios clínicos randomizados (ECRs) e/ou

ensaios clínicos randomizados individuais que avaliaram o uso de ranibizumabe no tratamento de pacientes com EMD. Propôs-se a exclusão de estudos publicados como resumos nos anais de eventos científicos, pois tais tipos de publicação não possuem informações suficientes para avaliação dos requisitos para análise de qualidade, conforme descritos pelas Diretrizes Metodológicas: Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos [Brasil, 2014b]. Revisões narrativas, estudos de caso e séries de casos não foram incluídos.

#### **4.1.5 Comparadores e Desfechos**

Do ponto de vista clínico, optamos por utilizar como comparadores à fotocoagulação a laser devido sua relevância na prática clínica dentro do sistema de saúde público, uma vez que esta foi por muito tempo a única opção disponível no SUS para o tratamento de EMD, e o aflibercepte, uma vez que este antiangiogênico foi incorporado recentemente no SUS [CONITEC, 2019a]. Como não houve restrições para os desfechos, buscou-se especialmente, os desfechos de eficácia relacionados à atividade da doença [BCVA (*Best-Corrected Visual Acuity* ou MAVC (Melhor Acuidade Visual Corrigida); CRT (*Central Retinal Thickness*)], qualidade de vida, desfechos de segurança e ocorrência de eventos adversos. Adicionalmente, o placebo também foi utilizado como comparador, especialmente devido sua relevância para a avaliação do perfil de segurança do ranibizumabe.

#### **4.1.6 Critérios de elegibilidade para os estudos**

##### Critérios de inclusão

- Avaliação de eficácia e/ou segurança do ranibizumabe no tratamento do edema macular diabético por meio de metanálise, revisão sistemática e ensaio clínico randomizado;
- Pacientes adultos com diagnóstico de edema macular diabético;
- Publicações que avaliem a eficácia e segurança do ranibizumabe;
- Publicações que contenham informação suficiente para avaliação dos critérios de qualidade propostos na metodologia.

### Critérios de exclusão

- Revisões narrativas, estudos de caso e séries de casos;
- Estudos publicados como resumos nos anais de eventos científicos.

#### 4.1.7 Estratégias de busca

##### Fontes de dados

Buscas eletrônicas foram realizadas até 22 de abril de 2019. Foram utilizadas as seguintes bases eletrônicas: PUBMED (*United States National Library of Medicine*), EMBASE (Elsevier), Biblioteca Cochrane, LILACS (Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde/BVS - Biblioteca Virtual em Saúde).

##### Vocabulário controlado

As estratégias de busca encontram-se no Quadro 4.

**Quadro 4. Estratégias de busca**

<b>MEDLINE via Pubmed</b>	
<i>Linha da patologia</i>	((macular[All Fields] AND diabetic[All Fields] AND ("oedema"[All Fields] OR "edema"[MeSH Terms] OR "edema"[All Fields])) OR (macular[All Fields] AND diabetic[All Fields] AND ("oedema"[All Fields] OR "edema"[MeSH Terms] OR "edema"[All Fields]))) AND
<i>Linha da intervenção</i>	"ranibizumab"[All Fields]
<b>EMBASE</b>	
<i>Linha da patologia</i>	('diabetic macular edema'/exp OR 'diabetic macular edema' OR 'diabetic macular oedema'/exp OR 'diabetic macular oedema' OR dme OR (('diabetic'/exp OR diabetic) AND macular AND ('edema'/exp OR edema))) AND
<i>Linha da intervenção</i>	('ranibizumab'/exp OR 'ranibizumab')
<b>LILACS</b>	
<i>Linha de Intervenção</i>	'ranibizumab' or 'ranibizumabe'
<b>COCHRANE</b>	
<i>Linha da Patologia</i>	(diabetic macular edema or diabetic macular oedema) and
<i>Linha de Intervenção</i>	ranibizumab

## 4.2 Critérios de qualidade

A avaliação da qualidade metodológica dos ECRs e revisões sistemáticas e/ou metanálises foi realizada com o auxílio dos checklists elaborados pelo grupo SIGN - *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* [SIGN, 2015], conforme Diretrizes Metodológicas: Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos [Brasil, 2014b].

## 4.3 Resultados da revisão sistemática da literatura

### 4.3.1 Seleção dos artigos

Após busca nas bases de dados foram localizados 2.826 artigos (PUBMED: 677; EMBASE: 1.805; COCHRANE: 294; LILACS: 50), sendo 1.941 não duplicados. Aplicados os critérios de elegibilidade, foram selecionados 21 artigos para leitura do texto completo, e 12 artigos incluídos na presente revisão, conforme demonstrado na Figura 4.

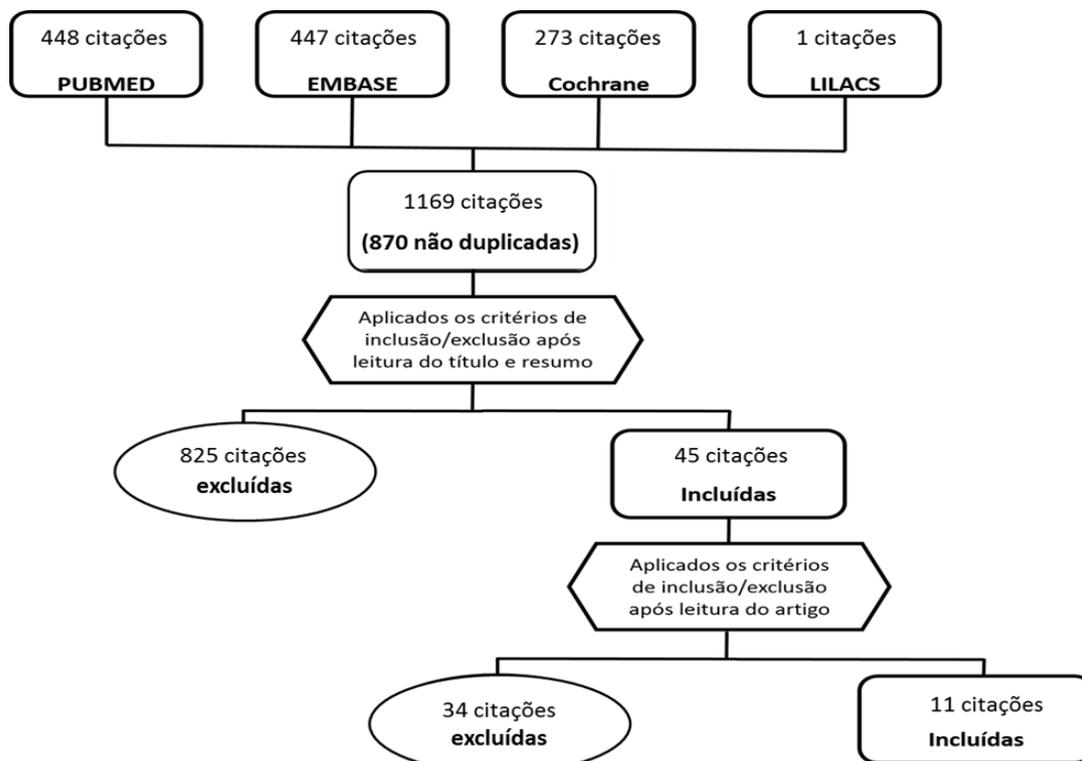


Figura 4. Fluxograma de seleção dos estudos

É importante destacarmos que dentro das 21 citações incluídas, para leitura do artigo completo, encontramos seis revisões sistemáticas e metanálises: Régnier et al.,

2014; Yanagida & Ueda, 2014; Korobelnik et al., 2015; Avery et al., 2016; Zhang et al., 2016 e Virgili et al., 2018. Destas, somente três revisões sistemáticas e metanálises foram selecionadas para inclusão: Régnier et al., 2014; Yanagida & Ueda, 2014 e Avery et al., 2016.

A revisão sistemática conduzida por Korobelnik e colaboradores (2015) foi excluída da revisão sistemática, pois conforme avaliação do NICE, esta metanálise não incluiu todos os estudos clínicos relevantes para aflibercepte (Da Vinci) e ranibizumabe (READ-2 ou RESOLVE); ao contrário da revisão sistemática conduzida por Régnier e colaboradores (2014), que também comparou ranibizumabe com aflibercepte e incluiu os estudos clínicos mencionados acima.

Virgili e colaboradores (2018) e Zhang e colaboradores (2016) conduziram revisões sistemáticas e metanálises, que foram excluídas da revisão pois, dentre os estudos de ranibizumabe, foi incluído o estudo Protocolo T [Wells et al., 2016], que utiliza a dose de 0,3 mg de ranibizumabe, dose esta não aprovada no Brasil.

No Protocolo T, o ranibizumabe e aflibercepte foram administrados a cada 4 semanas durante um período de 24 semanas (a menos que a acuidade visual fosse de 20/20 ou melhor, com uma espessura do subcampo central abaixo do limiar de elegibilidade e não havendo melhora ou piora da resposta às duas últimas injeções). Após este período inicial de 24 semanas, os medicamentos passaram a ser administrados conforme a necessidade do paciente, conhecido como regime PRN (*pro re nata*). No caso do aflibercepte, tal posologia está em desacordo com a bula aprovada atualmente no Brasil, que determina a administração do medicamento a cada 8 semanas após 5 doses iniciais mensais, também conhecido como regime 2Q8 (2 mg every 8 weeks). Com relação ao ranibizumabe, embora o regime posológico adotado neste estudo, após o período inicial de 24 semanas, esteja de acordo com a bula aprovada no Brasil (esquema PRN), a dose administrada (0,3 mg) corresponde a 60% da dose aprovada no país (0,5 mg), portanto, este estudo não utilizou a dose nem o esquema posológico atualmente aprovado na bula brasileira e, sendo assim, extrapolar suas conclusões para o esquema posológico PRN e a dose aprovada no Brasil, não parece adequado [Wells et al., 2016].

### 4.3.2 Caracterização geral dos estudos selecionados

Foram selecionados 12 estudos para inclusão nesta revisão, conforme resumidos na Tabela 2.

**Tabela 2. Estudos incluídos na revisão sistemática**

Nº	Estudo	Autor, ano publicação	Desenho	Duração	População	Nº participantes randomizados / Nº publicações selecionadas	Comparadores	Desfechos
1	Revisão sistemática e metanálise	Avery et al., 2016	Revisão sistemática e metanálise	NA	Pacientes com EMD	4 estudos com 1.328 pacientes	Ranibizumabe Aflibercepte	Segurança (EA)
2	RETAIN	Prunte et al., 2016	ECR, cego, multicêntrico	2 anos	Pacientes ≥18 anos com diabetes tipo I ou II com dano visual devido ao EMD	Ranibizumabe+laser (T&E) (n=121) Ranibizumabe (T&E) (n=128) Ranibizumabe (PRN) (n=123)	Regime de tratamento do ranibizumabe	MAVC, CRT, EA
3	RESTORE (estudo extensão)	Mitchell et al., 2015	Estudo de fase aberta do ECR, duplo-cego, multicêntrico, controlado por laser	3 anos	Pacientes ≥18 anos com diabetes tipo I ou II com dano visual devido ao EMD	Ranibizumabe (n=83) Ranibizumabe+laser (n=83) Laser (n=74)	Laser	NEI VFQ-25
4	REVEAL	Ishibashi et al., 2015	ECR, duplo-cego, multicêntrico, controlado por laser	1 ano	Pacientes ≥18 anos com diabetes tipo I ou II com dano visual devido ao EMD	Ranibizumabe (n=133) Ranibizumabe+laser (n=132) Laser (n=131)	Laser	MAVC, CRT, EA
5	PROTOCOLO I DRCR.net	Elman et al., 2015	ECR, multicêntrico, controlado por laser	5 anos	Pacientes com EMD	Ranibizumabe+laser imediato (n=132) Ranibizumabe+laser tardio (n=136)	Laser	MAVC
6	Revisão sistemática e metanálise	Régnier et al., 2014	Revisão sistemática e metanálise	6- 12 meses	Pacientes com EMD	8 estudos com 1.978 pacientes	Aflibercepte Laser Placebo	MAVC

Nº	Estudo	Autor, ano publicação	Desenho	Duração	População	Nº participantes randomizados / Nº publicações selecionadas	Comparadores	Desfechos
7	RESTORE (estudo extensão)	Schmidt-Erfurth et al., 2014	Estudo de fase aberta do ECR, duplo-cego, multicêntrico, controlado por laser	3 anos	Pacientes ≥18 anos com diabetes tipo I ou II com dano visual devido ao EMD	Ranibizumabe (n=83) Ranibizumabe+laser (n=83) Laser (n=74)	Laser	MAVC e EA
8	Revisão sistemática e metanálise	Yanagida et al., 2014	Metanálise de ECRs	NA	Pacientes com EMD	6 estudos com 2.459 pacientes	Ranibizumabe	Segurança (EA)
9	RISE e RIDE	Bressler et al., 2014	2 ECR paralelo, duplo-cego, multicêntrico, controlado por placebo	2 anos	Pacientes ≥18 anos com diabetes tipo I ou II com dano visual devido ao EMD	<u>RISE</u> Ranibizumabe 0,3 mg (n=105) Ranibizumabe 0,5 mg (n=106) Placebo (n=102) <u>RIDE</u> Ranibizumabe 0,3 mg (n=105) Ranibizumabe 0,5 mg (n=110) Placebo (n=108)	Placebo	NEI VFQ-25
10	RISE e RIDE	Brown et al., 2013	2 ECR paralelo, duplo-cego, multicêntrico, controlado por placebo	3 anos	Pacientes ≥18 anos com diabetes tipo I ou II com dano visual devido ao EMD	<u>RISE</u> Ranibizumabe 0,3 mg (n=98) Ranibizumabe 0,5 mg (n=100) Placebo (n=86) <u>RIDE</u> Ranibizumabe 0,3 mg (n=98) Ranibizumabe 0,5 mg (n=98) Placebo (n=102)	Placebo	MAVC
11	RISE e RIDE	Nguyen et al., 2012	2 ECR paralelo, duplo-cego, multicêntrico, controlado por placebo	2 anos	Pacientes ≥18 anos com diabetes tipo I ou II com dano visual devido ao EMD	<u>RISE</u> Ranibizumabe 0,3 mg (n=125) Ranibizumabe 0,5 mg (n=125) Placebo (n=127) <u>RIDE</u> Ranibizumabe 0,3 mg (n=125) Ranibizumabe 0,5 mg (n=127) Placebo (n=130)	Placebo	MAVC

Nº	Estudo	Autor, ano publicação	Desenho	Duração	População	Nº participantes randomizados / Nº publicações selecionadas	Comparadores	Desfechos
12	RESTORE	Mitchell et al., 2011	ECR, duplo-cego, multicêntrico, controlado por laser	1 ano	Pacientes ≥18 anos com diabetes tipo I ou II com dano visual devido ao EMD	Ranibizumabe (n=116) Ranibizumabe+laser (n=118) Laser (n=111)	Laser	MAVC e EA

*EA: evento adverso; MAVC: melhor acuidade visual corrigida; CRT: central retinal thickness (espessura central da retina); NEI VFQ-25: National Eye Institute 25-item Visual Functioning Questionnaire (questionário de avaliação da função visual pelo paciente).*

### 4.3.3 Avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos

A avaliação da qualidade metodológica dos ECRs está apresentada na Tabela 3.

**Tabela 3. Qualidade metodológica dos ensaios clínicos randomizados incluídos**

Checklist metodológicos para ensaios clínicos randomizados incluídos		Identificação do Estudo				
		RETAIN	RESTORE	REVEAL	PROTOCOLO I DRCR.net	RISE e RIDE
<b>Seção I – Validade Interna</b>						
1.1	O estudo aborda uma questão pertinente e claramente definida?	S	S	S	S	S
1.2	A distribuição dos sujeitos de pesquisa nos grupos foi randomizada?	S	S	S	S	S
1.3	Houve sigilo da alocação?	S	S	S	N	S
1.4	Participantes e investigadores foram mantidos cegos quanto à alocação do tratamento?	N	S	S	N	S
1.5	Os grupos de tratamento e de controle eram semelhantes (características basais) no início do estudo?	S	S	S	S	S
1.6	A única diferença entre os dois grupos foi o tratamento sob investigação?	S	S	S	S	S
1.7	Todos os resultados relevantes clinicamente foram mensurados de forma padronizada, válida e confiável?	S	S	S	S	S
1.8	Qual o percentual de indivíduos ou grupos recrutados para o estudo, em cada braço/grupo de tratamento, que desistiram antes que o estudo fosse concluído?	<b>2 anos</b> Rani+laser (T&E): 11,6% (14/121) Rani (T&E): 8,6% (11/128) Rani (PRN): 12,2% (15/123)	<b>1 ano</b> Rani+laser: 12,7% (14/116) Rani: 12,1% (14/118) Laser: 11,7% (13/111)  <b>3 anos</b> Rani+laser: 13,3% (11/83) Rani: 12% (10/83) Laser: 14,9% (11/74)	<b>1 ano</b> Rani+laser: 13,6% (18/132) Rani: 7,5% (10/133) Laser: 17,6% (23/131)	<b>5 anos</b> Rani+laser início: 6% (8/132) Rani+laser tardio: 18,4% (25/136)	<b>2 anos</b> <b>RISE</b> Rani 0,3: 16% (20/125) Rani 0,5: 15,2% (19/125) Placebo: 18,9% (24/127) <b>RIDE</b> Rani 0,3: 16% (20/125) Rani 0,5: 13,4% (17/127)

						Placebo: 16,9% (22/130) <b>3 anos</b> <u>RISE</u> Rani 0,3: 21,6% (27/125) Rani 0,5: 20% (25/125) Placebo: 32,3% (41/127) <u>RIDE</u> Rani 0,3: 21,6% (27/125) Rani 0,5: 22,8% (29/127) Placebo: 21,5% (28/130)
1.9	Todos os sujeitos foram analisados nos grupos para os quais foram alocados inicialmente (avaliação por intenção de tratar ITT).	S	S	S	S	S
1.10	Quando o estudo é realizado em mais de um centro, os resultados foram comparáveis para todos os centros de pesquisa?	NS	NS	NS	NS	NS
<b>Seção II – Avaliação global do estudo</b>						
2.1	Quão bem o estudo foi feito para minimizar viés?	<i>Alta qualidade (++)</i>	<i>Alta qualidade (++)</i>	<i>Alta qualidade (++)</i>	<i>Aceitável (+)</i>	<i>Alta qualidade (++)</i>
2.2	Levando em conta as considerações clínicas, metodologia utilizada, e o poder estatístico do estudo, o efeito global é devido à intervenção do estudo?	S	S	S	S	S
2.3	Os resultados deste estudo são diretamente aplicáveis à população de interesse desta revisão sistemática?	S	S	S	S	S
2.4	Observações. Sumarize as conclusões do autor.	<p><i>Observações:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Foram considerados os resultados que comparavam a dose de 0,5 mg, uma vez que esta é a indicação posológica da bula aprovada pela ANVISA.</li> </ul> <p><i>Conclusões dos autores:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Prunte et al., 2016 (RETAIN):</b> O estudo demonstrou que o regime tratar e estender (T&amp;E) é uma alternativa para o regime de tratamento <i>pro re nata</i> (PRN) no EMD. Este regime permite menos visitas clínicas através de intervalos prolongados entre os tratamentos, proporcionando assim a oportunidade de reduzir a carga do tratamento para melhorar a adesão do paciente.</li> <li><b>Mitchell et al., 2011 (RESTORE):</b> A monoterapia com ranibizumabe e combinada com laser proporcionaram ganho de acuidade visual superior ao laser isolado em pacientes com EMD, sem diferenças em 1 ano entre essas duas terapias. Esses ganhos</li> </ul>				

		<p>foram associados com significativos ganhos no escore VFQ-25, que avalia a função visual pelo paciente. O ranibizumabe foi bem tolerado em pacientes com dano visual devido ao EMD, com perfil de segurança similar ao perfil bem estabelecido para DMRI.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– <b>Schmidt-Erfurth et al., 2014 (RESTORE: seguimento de 3 anos):</b> Ranibizumabe foi efetivo na melhora e manutenção dos resultados relacionados à melhor acuidade visual corrigida e espessura central da retina, com um declínio progressivo do número de injeções ao longo de 3 anos. Além disso, o ranibizumabe foi bem tolerado ao longo de 3 anos.</li> <li>– <b>Mitchell et al., 2015 (RESTORE: seguimento de 3 anos):</b> Ranibizumabe fornece melhora a longo prazo na função visual reportada pelo paciente com EMD. Ganhos na função visual reportado pelo paciente no mês 12, entre os pacientes em uso de ranibizumabe no estudo principal, diminuiu ligeiramente ao longo de 3 anos. Os pacientes originalmente recebendo laser em monoterapia durante o ano 1, após o uso de ranibizumabe durante 2 anos, alcançaram ganhos na função visual similares, no terceiro ano aos pacientes que receberam ranibizumabe por 3 anos</li> <li>– <b>Ishibashi et al., 2015 (REVEAL):</b> A monoterapia com ranibizumabe ou combinada com laser demonstrou melhora superior do que o tratamento a laser isolado em pacientes asiáticos com deficiência visual devido ao EMD. O tratamento foi bem tolerado e nenhum novo achado de segurança foi observado em 12 meses.</li> <li>– <b>Elman et al., 2015 (PROCOLO I):</b> Resultados sugerem que o tratamento com laser no início do tratamento com ranibizumabe não é melhor que o tratamento tardio com laser por mais de 24 semanas em pacientes com EMD. Na maioria dos olhos tratados com ranibizumabe e laser no início ou tardio são mantidos os ganhos de visão obtidos no primeiro ano ao longo dos 5 anos com pouco tratamento adicional após 3 anos.</li> <li>– <b>Nguyen et al., 2012 (RISE e RIDE):</b> O ranibizumabe melhorou de forma rápida e sustentável a visão, reduziu o risco de perda adicional de visão, e proporcionou melhora do edema macular, com baixas taxas de dano ocular e não ocular.</li> <li>– <b>Bressler et al., 2014 (RISE e RIDE):</b> Os estudos demonstraram que o tratamento com ranibizumabe para EMD provavelmente melhora o reporte do paciente em relação ao desfecho da função relacionada à visão comparado ao placebo.</li> <li>– <b>Brown et al., 2013 (RISE e RIDE):</b> Os ganhos de acuidade visual e melhora na anatomia da retina alcançada com ranibizumabe no mês 24 foram mantidos até o mês 36. O tratamento tardio em pacientes que receberam placebo não parece resultar na mesma extensão da melhora da acuidade visual observada em pacientes originalmente randomizados para ranibizumabe. Segurança ocular e sistêmica foi geralmente consistente com os resultados observados no mês 24.</li> </ul>
--	--	--

**Padrão de respostas:** Sim (S); Não (N); não sei (NS); não aplicável (NA);

**Abreviações:** ranibizumabe (Rani); EMD: edema macular diabético; PRN: pró re nata (regime de tratamento do ranibizumabe), T&E: tratar e estender (regime de tratamento do ranibizumabe), VFQ-25: questionário de avaliação da função visual.

**Avaliação global da qualidade:** Alta qualidade (++) : A maioria dos critérios foi atendido. Pouco ou nenhum risco de viés; Aceitável (+): A maioria dos critérios foi atendido. Algumas falhas no estudo com um risco associado de viés; Baixa qualidade (-): A maioria dos critérios não foi atendida ou apresenta falhas significativas relativas aos aspectos-chave do estudo do estudo; Inaceitável (0): Baixa qualidade do estudo com significativas falhas. Desenho de estudo incorreto. Não relevante para a revisão sistemática em condução.

A avaliação da qualidade metodológica das revisões sistemáticas e metanálise está apresentada na Tabela 4.

**Tabela 4. Qualidade metodológica das revisões sistemáticas e/ou metanálises incluídas**

Checklist metodológico para revisões sistemáticas e/ou metanálises		Identificação do estudo		
		Avery et al., (2016)	Régnier et al., (2014)	Yanagida et al., (2014)
<b>Seção I – Validade interna</b>				
1.1	A pergunta de pesquisa está claramente definida e os critérios de inclusão/exclusão estão listados no artigo?	S	S	S
1.2	Conduzida uma busca abrangente na literatura?	S	S	S
1.3	Ao menos duas pessoas selecionaram os estudos?	NS	S	S
1.4	Ao menos duas pessoas extraíram os dados?	S	S	S
1.5	O status de publicação não foi usado como um critério de inclusão?	N	N	N
1.6	Os estudos excluídos estão listados?	N	S	S
1.7	As características relevantes dos estudos incluídos foram fornecidas?	S	S	S
1.8	A qualidade científica dos estudos incluídos foi avaliada e reportada?	S	S	S
1.9	A qualidade científica dos estudos incluídos foi usada apropriadamente?	S	S	S
1.1	Foram utilizados métodos adequados para combinar os achados individuais dos estudos?	S	S	S
1.1	A probabilidade de viés de publicação foi avaliada apropriadamente?	S	S	S
1.1	Conflitos de interesse foram declarados?	S	S	S
<b>Seção II – Avaliação global do estudo</b>				
2.1	Qual a avaliação global da qualidade metodológica desta revisão?	Aceitável (+)	Alta qualidade (++)	Alta qualidade (++)
2.2	Os resultados deste estudo são diretamente aplicáveis à população de interesse desta revisão sistemática?	S	S	S
2.3	Observações. Sumarize as conclusões do autor.	<p><b>Avery et al., (2016):</b> A avaliação do grupo com nível de exposição mais alto (pacientes de alto risco com EMD que receberam 2 anos de tratamento mensal) revelou um possível aumento do risco de morte e potencialmente para acidentes vasculares cerebrais. Consideração da exposição total aos agentes anti-VEGF ao tratar pacientes com alto risco de doença vascular pode ser importante.</p> <p><b>Régnier et al., (2014):</b> O ranibizumabe não foi significativamente superior ao aflibercepte e ambas as terapias anti-VEGF apresentaram eficácia superior ao laser.</p> <p><b>Yanagida et al., (2014):</b> Os autores concluem que o ranibizumabe apresenta segurança sistêmica favorável no tratamento do EMD, quando os pacientes são tratados com o regime PRN, embora cuidadosa seleção de pacientes com base nas condições vasculares sistêmicas seja necessária.</p>		

Fonte: <http://www.sign.ac.uk/methodology/checklists.html>

Padrão de respostas: Sim (S); Não (N); não sei (NS); não aplicável (NA).

**Avaliação global da qualidade:**

Alta qualidade (++): A maioria dos critérios foi atendido. Pouco ou nenhum risco de viés.

Aceitável (+): A maioria dos critérios foi atendido. Algumas falhas no estudo com um risco associado de viés.

Baixa qualidade (-): A maioria dos critérios não foi atendida ou apresenta falhas significativas relativas aos aspectos-chave do estudo do estudo.

Inaceitável (0): Baixa qualidade do estudo com significativas falhas. Desenho de estudo incorreto. Não relevante para a revisão sistemática em condução.

#### 4.3.4 Descrição dos resultados de eficácia dos estudos incluídos

Os resultados detalhados dos estudos incluídos estão descritos abaixo.

##### ❖ Mitchell et al., 2011 – RESTORE

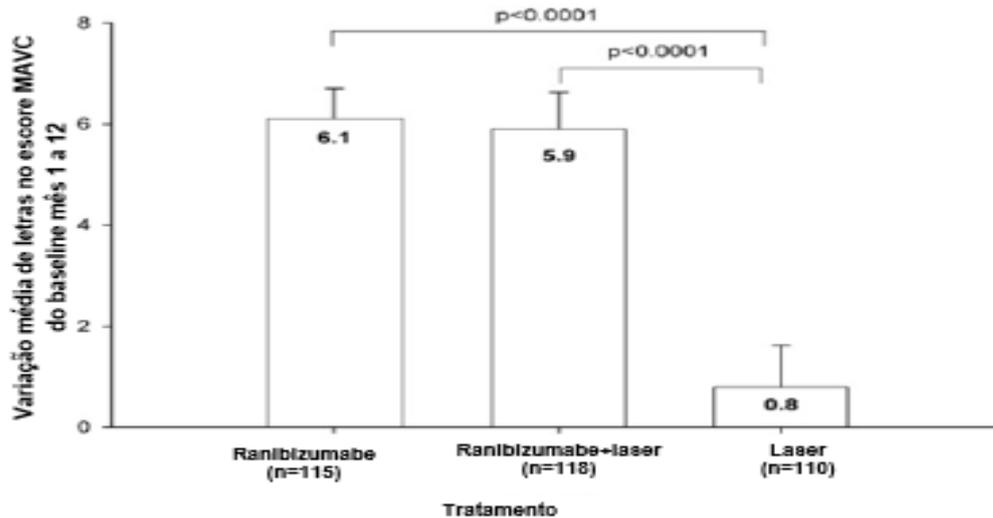
O estudo RESTORE foi um estudo multicêntrico, randomizado, duplo mascarado, controlado com laser, com 12 meses de duração, desenhado para demonstrar a superioridade do ranibizumabe 0,5 mg em monoterapia ou combinado com fotocoagulação a laser frente ao laser em monoterapia. Um total de 345 pacientes com deficiência visual devido ao EMD foram randomizados para receber tanto 1) injeção intravítrea inicial de ranibizumabe 0,5 mg como monoterapia e placebo de fotocoagulação a laser (n=116); 2) ranibizumabe 0,5 mg e fotocoagulação a laser combinados (n=118); 3) injeção simulada e fotocoagulação a laser (n=111). O tratamento com ranibizumabe foi iniciado com injeções intravítreas mensais (3 meses) e a partir do 3º mês, o protocolo requeria que uma injeção por mês fosse aplicada até que a acuidade visual estivesse estável (regime *pro re nata* - PRN).

O tratamento foi reiniciado, quando houve uma redução da melhor acuidade visual corrigida (MAVC), devido à progressão do EMD. A fotocoagulação a laser foi aplicada no início no mesmo dia, pelo menos 30 minutos antes da injeção de ranibizumabe e, em seguida, conforme necessário com base em critérios do ETDRS.

Em média, os pacientes receberam 7 injeções de ranibizumabe ou injeções simuladas durante 12 meses do estudo nos 3 grupos, isto é, os pacientes receberam em média 4 injeções (de um total possível de 9) durante a fase flexível do estudo (meses 3-11). No 3º mês, 32,2% dos pacientes tratados com ranibizumabe e 30,8% tratados com ranibizumabe combinado com laser interromperam as injeções pois os critérios de estabilidade da acuidade visual foram atendidos, em comparação com 20,9% no grupo do laser isolado. Durante o período de tratamento de 12 meses, 85,2% e 81,7% dos pacientes tratados com monoterapia de ranibizumabe ou com combinação de ranibizumabe e laser, respectivamente, interromperam as injeções mensais devido à

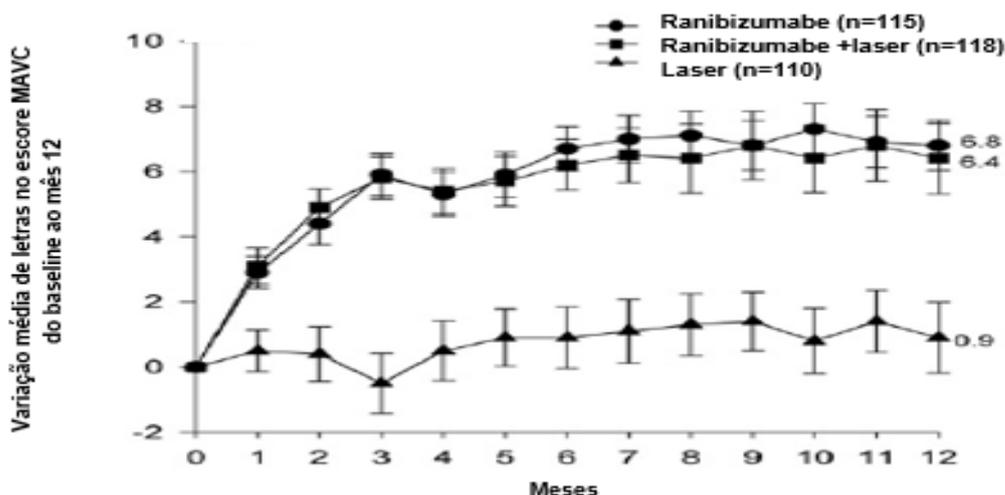
melhora da doença em comparação com 68,2% dos pacientes tratados com laser isolado.

Ranibizumabe em monoterapia ou combinado com laser foi superior ao laser em monoterapia, no que se refere a variação média de letras na MAVC do mês 1 ao mês 12, em relação ao valor do *baseline*, sendo de 6,1 e 5,9 letras vs. 0,8 letras, respectivamente,  $p < 0,0001$  em ambos os casos) – Figura 5.



**Figura 5 – Variação média de letras no escore MAVC (máxima acuidade visual corrigida) do *baseline* para mês 1 a 12 (desfecho primário) [Mitchell et al., 2011].**

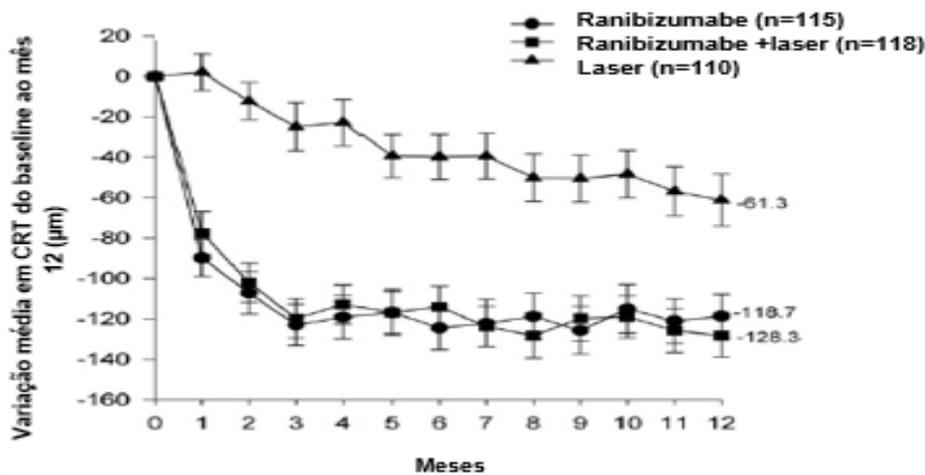
A variação média de letras na MAVC, do *baseline* até o mês 12 levou a melhoras rápidas e superiores de 6,8 no grupo do ranibizumabe em monoterapia e 6,4 no grupo do ranibizumabe combinado com laser em comparação com 0,9 letras atingidas com o laser em monoterapia, ou seja, laser isolado apenas estabilizou a acuidade visual. A melhora na MAVC observada com a monoterapia de ranibizumabe não foi significativamente diferente daquela obtida com a terapia de combinação de ranibizumabe com laser – Figura 6.



**Figura 6 – Variação média de letras no escore MAVC (máxima acuidade visual corrigida) do *baseline* ao mês 12** [Mitchell et al., 2011].

Uma proporção significativamente maior de pacientes ganhou 5 ou mais letras na MAVC com ranibizumabe (65,2% para ranibizumabe e 63,6% para ranibizumabe e laser) *versus* 33,6% para laser em monoterapia. Dos pacientes tratados com o ranibizumabe, 37,4% (monoterapia) e 43,2% (ranibizumabe em associação ao laser) obtiveram um ganho de pelo menos 10 letras em comparação com 15,5% dos pacientes tratados com o laser em monoterapia. Similarmente, 22,6% e 22,9% dos pacientes tratados com o ranibizumabe em monoterapia ou em associação ao laser, respectivamente, obtiveram um ganho de pelo menos 15 letras em comparação com 8,2% dos pacientes tratados com o laser em monoterapia.

A redução geral da espessura central da retina (CRT) durante o estudo de 12 meses foi significativamente maior com ranibizumabe (ambos os grupos) do que apenas com o tratamento a laser. A redução média na CRT no mês 12 foi de 118,7  $\mu\text{m}$  no grupo da monoterapia de ranibizumabe e 128,3  $\mu\text{m}$  no grupo da terapia combinada de ranibizumabe e laser, em comparação com 61,3  $\mu\text{m}$  no grupo da fotocoagulação a laser isolada ( $p=0,0002$  e  $p<0,0001$ , respectivamente). No mês 12, a proporção de pacientes com CRT  $<275$   $\mu\text{m}$  foi significativamente maior no grupo do ranibizumabe em monoterapia (49,1%;  $p=0,0408$ ) e no grupo do ranibizumabe com laser (55,1%;  $p=0,0075$ ) em comparação com o grupo do laser isolado (39,1%) – Figura 7.



**Figura 7 – Variação média na espessura central da retina (CRT) do *baseline* ao mês 12** [Mitchell et al., 2011].

O estudo também avaliou a qualidade de vida e a função visual dos pacientes através do questionário NEI VFQ-25 (Questionário de 25 itens da Função Visual do *National Eye Institute*) nos meses 0, 3 e 12 do estudo. No grupo dos pacientes que utilizaram ranibizumabe observou-se uma melhora significativa e sustentada na qualidade de vida relacionada à saúde durante 12 meses de acompanhamento em comparação com o laser em monoterapia.

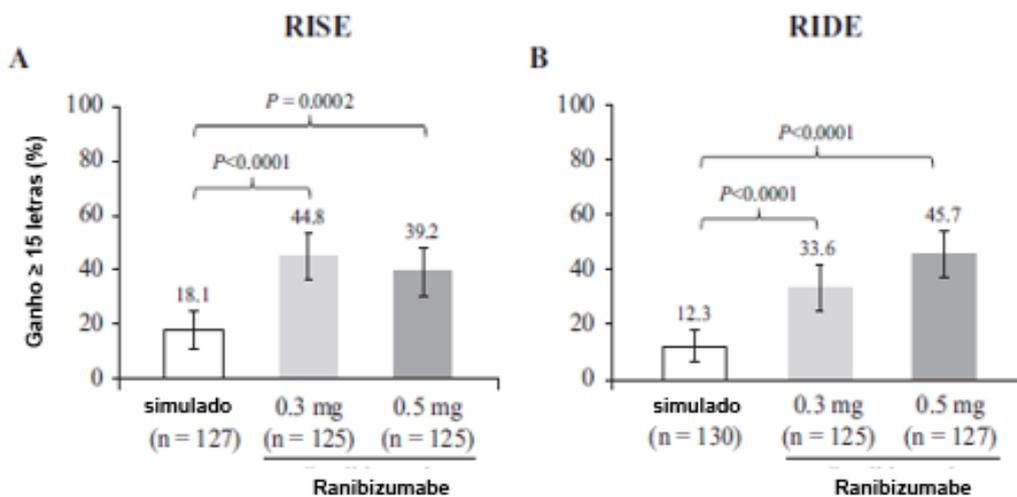
#### ❖ Nguyen et al., 2012 – RISE e RIDE

Os estudos paralelos de fase III RISE e RIDE foram estudos multicêntricos, randomizados, com duplo mascaramento, controlados com injeção simulada, com 24 meses de duração, desenhados para avaliar a eficácia e segurança de ranibizumabe intravítreo em pacientes com EMD. Um total de 759 pacientes (377 RISE e 382 RIDE) com deficiência visual devido ao EMD foram randomizados para receber injeção intravítrea de ranibizumabe 0,3 mg; injeção intravítrea de ranibizumabe 0,5 mg, ou injeção simulada. As injeções foram aplicadas mensalmente e a aplicação de laser poderia ser feita caso necessário (CRT  $\geq$  250  $\mu$ m com diferença  $<$  50  $\mu$ m no mês anterior, sem aplicação de laser nos últimos 3 meses).

A média de aplicações de laser durante 24 meses foram: no estudo RISE 1,8 aplicações para o grupo de tratamento com a injeção simulada e 0,8 para ambos os

grupos tratados com ranibizumabe; no estudo RIDE 1,6 aplicações para o grupo de tratamento com a injeção simulada e 0,3 para o grupo tratado com ranibizumabe 0,5 mg ( $p < 0,0001$  vs. simulação em ambos os estudos). A média do número de injeções de ranibizumabe foi de 24 injeções em 24 meses.

Em relação aos resultados de acuidade visual, ambos os estudos foram significativamente maiores o número de pacientes do grupo do ranibizumabe que ganharam  $\geq 15$  letras desde o *baseline* em 2 anos. No RISE, 39,2% dos pacientes que receberam ranibizumabe 0,5 mg ganharam  $\geq 15$  letras comparado com 18,1% dos pacientes tratados com injeção simulada ( $p < 0,0001$  vs. injeção simulada). No RIDE essa proporção correspondente foi de 45,7% e 12,3%, respectivamente ( $p < 0,0001$  vs. injeção simulada) – Figura 8.



**Figura 8 – Resultado de acuidade visual em 24 meses. Desfecho primário de eficácia: percentual de pacientes que ganharam 15 ou mais letras no ETDRS (*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*) do *baseline* até 24 meses em (A) RISE e (B) RIDE [Nguyen et al., 2012].**

O tratamento com ranibizumabe proporcionou melhora rápida na visão, com mudança estatística significativa *versus* injeção simulada observada a partir do 7º dia após a primeira injeção. Os pacientes do grupo do ranibizumabe continuaram com aumento estável da melhora visual com ganho médio de 8,5 a 9,9 letras ETDRS (*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*) em 24 meses. Menos pacientes dos grupos do ranibizumabe vivenciaram perda de visão em relação ao grupo de injeções simuladas. Mais pacientes nos grupos do ranibizumabe alcançaram melhor acuidade visual

corrigida de 20/40 em 24 meses em comparação com o grupo simulado ( $P < 0,0001$  para cada grupo do ranibizumabe vs. simulado).

Nos resultados anatômicos, a redução geral da espessura foveal central durante os 24 meses do estudo foi significativamente maior com ranibizumabe (ambos os grupos) do que com a injeção simulada. A redução média da CRT no estudo RISE foi 253,1  $\mu\text{m}$  no grupo do ranibizumabe 0,5 mg, em comparação com 133,4  $\mu\text{m}$  no grupo de injeção simulada. No estudo RIDE a redução média da CRT foi correspondente a 270,7  $\mu\text{m}$  e 125,8  $\mu\text{m}$ , respectivamente ( $p < 0,0001$ ).

Pacientes que receberam ranibizumabe foram menos propensos a desenvolver RD proliferativa. Notavelmente foram observadas menores taxas de progressão da doença e altas taxas de melhora de retinopatia no grupo tratado com ranibizumabe, de acordo com a escala de gravidade da retinopatia do ETDRS.

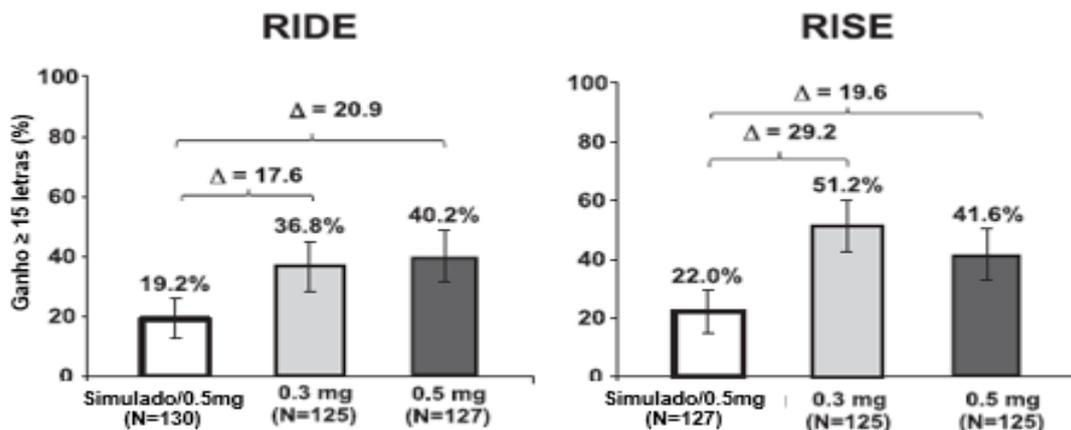
#### ❖ **Brown et al., 2013 – RISE e RIDE**

Esta publicação reporta a eficácia e segurança do ranibizumabe, em pacientes com EMD, observadas nos estudos RISE e RIDE ao longo de 36 meses de tratamento.

Os estudos RISE e RIDE foram controlados de forma simulada apenas nos primeiros 24 meses. Após esse período, os estudos RIDE e RISE continuaram em andamento e o novo desenho dos estudos permitiu que os pacientes que estavam no grupo simulado pudessem receber mensalmente ranibizumabe 0,5 mg no 3º ano. Os pacientes originalmente randomizados para ranibizumabe foram mantidos mascarados em seus regimes originalmente atribuídos de ranibizumabe 0,3 mg ou 0,5 mg mensais.

Entre os 210 pacientes do grupo simulado de ambos os estudos permanecendo no estudo no mês 24, um total de 190 (91%) pacientes passou para tratamento ativo com ranibizumabe 0,5 mg mensais. O número mediano de injeções de ranibizumabe recebidas pelos pacientes que mudaram de terapia (entre os meses 25 e 36) foi de 11, enquanto os pacientes originalmente randomizados para o ranibizumabe receberam uma mediana de 34 a 35 injeções ao longo de 3 anos de tratamento.

A continuidade do tratamento com ranibizumabe até o 36º mês resultou na manutenção dos resultados de eficácia observados anteriormente. No período de 3 anos, no estudo RIDE, 40,2% dos pacientes que receberam ranibizumabe 0,5 mg ganharam 15 letras ou mais em relação ao MAVC do *baseline*, em comparação com 19,2% dos pacientes tratados com injeção simulada/ranibizumabe 0,5 mg ( $p=0,0001$ ). No estudo RISE, os resultados foram 41,6% e 22,0%, respectivamente ( $p=0,0005$ ) – Figura 9.



**Figura 9 – Resultados de acuidade visual em 36 meses. Percentual de pacientes que ganharam 15 ou mais letras no ETDRS (*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*) do *baseline* até 36 meses** [Brown et al., 2013].

A variação média na MAVC do *baseline* alcançada no mês 24 foi sustentada até o mês 36 em pacientes originalmente randomizados para ranibizumabe. No RIDE, o número médio de letras do ETDRS do *baseline* até o mês 24 *versus* a variação do *baseline* até o mês 36 foi de 2,3 *versus* 4,7 para os pacientes randomizados para injeções simuladas e 12,0 *versus* 11,4 para o grupo do ranibizumabe 0,5 mg. No RISE, esses números correspondem a 2,6 *versus* 4,3, para os pacientes randomizados para injeções simuladas e 11,9 *versus* 11,0 para o grupo do ranibizumabe 0,5 mg.

Outras medidas do desfecho MAVC também foram consistentes com os resultados observados anteriormente no mês 24. No mês 36, menos pacientes originalmente randomizados para ranibizumabe perderam mais de 15 letras do *baseline* (0,8% - 3,9%), em comparação com os pacientes originalmente randomizados para o tratamento simulado (7,7 - 8,7%).

Em pacientes originalmente randomizados para ranibizumabe, as reduções significativas da espessura foveal da retina a partir do *baseline* observadas no mês 24 também foram mantidos até o mês 36. Após 12 meses de tratamento mensal com ranibizumabe, o grupo simulado/ranibizumabe 0,5 mg experimentou uma redução de 98,4  $\mu\text{m}$  comparado com reduções de 249,3  $\mu\text{m}$  no grupo do ranibizumabe 0,5 mg.

#### ❖ Bressler et al., 2014 – RISE e RIDE

Esta publicação analisou o efeito do ranibizumabe na função relacionada à visão por meio dos resultados reportados pelo paciente, nos estudos RISE e RIDE ao longo de 2 anos de tratamento.

Aproximadamente 80% dos pacientes, que originalmente participaram dos estudos RISE e RIDE, completaram o questionário NEI VFQ-25 (Questionário de 25 itens da Função Visual do *National Eye Institute*) nos 2 anos: 81,2% no RIDE e 78,2% no RISE.

Os resultados da acuidade visual foram melhores nos grupos tratados com ranibizumabe em comparação ao grupo controle para todos os olhos (melhor ou pior visão). Em 2 anos, no RIDE, a média da acuidade visual no grupo de olhos com “melhor visão” aumentou em 9,9 letras no grupo do ranibizumabe 0,5 mg e reduziu em -0,3 letras no grupo controle; no grupo de olhos com “visão pior”, a média da acuidade visual aumentou em 13,1 letras para o ranibizumabe 0,5 mg, e aumentou em 2,5 letras no grupo controle.

As variações médias nas pontuações do escore NEI VFQ-25 desde a *baseline* até 2 anos, no agrupamento dos estudos RISE e RIDE foram apresentadas como pontuação composta, referentes às atividades próximas, atividades distantes e dependência específica da visão. De um modo geral, os pacientes relataram que os resultados das funções visuais foram melhores para o grupo tratado com ranibizumabe do que no grupo tratado com injeções simuladas. As diferenças de tratamento foram aparentes em alguns meses após a randomização, e a magnitude das diferenças entre os grupos do ranibizumabe e controle foram maiores para o tratamento de olhos que apresentavam melhor visão – Figura 10.

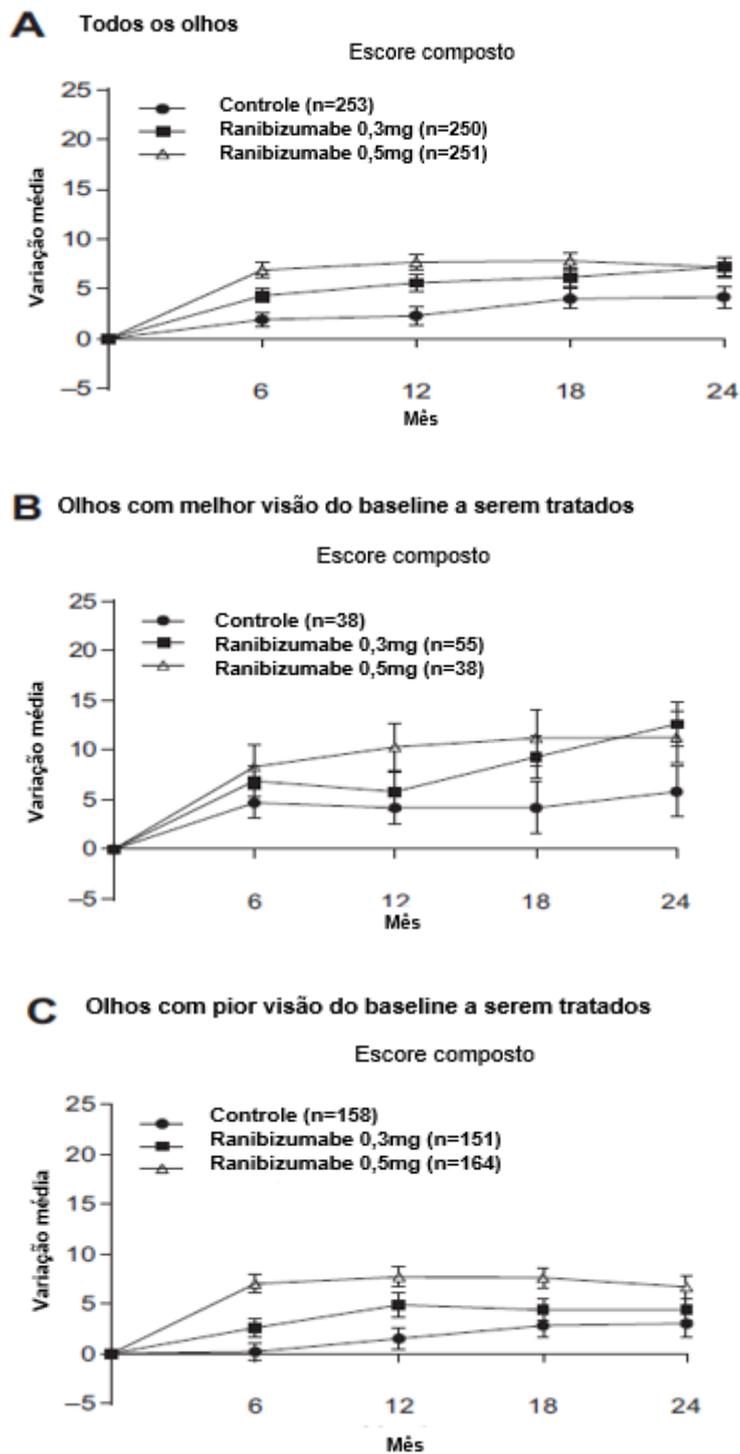


Figura 10 – Média do *baseline* no escore composto do NEI VFQ-25 do agrupamento dos estudos RISE e RIDE para: (A) todos os olhos; (B) olhos com melhor visão do baseline a serem tratados e (C) olhos com pior visão do baseline a serem tratados [Bressler et al., 2014].

❖ **Schmidt-Erfurth et al., 2014 – RESTORE**

Esta publicação é um estudo de extensão do RESTORE, que teve por objetivo reportar a eficácia e segurança do ranibizumabe, em pacientes com EMD, ao longo de 3 anos de tratamento. Dos 303 pacientes que completaram o estudo RESTORE de um ano, 240 pacientes foram randomizados para o estudo de extensão e elegíveis para receberem injeções de ranibizumabe 0,5 mg, com intervalos de injeções mensais até que fosse alcançada a estabilidade da visão.

Os pacientes que receberam ranibizumabe no estudo principal e continuaram o tratamento com ranibizumabe no estudo de extensão (monoterapia e combinado com laser) receberam uma mediana de 12 injeções (14,2 no grupo do ranibizumabe monoterapia e 13,5 no grupo do ranibizumabe combinado com laser ao longo de 3 anos (dia 1 ao mês 35) – Tabela 5.

**Tabela 5. Média do número de injeções de ranibizumabe, nos grupos de tratamento, ao longo de 3 anos**

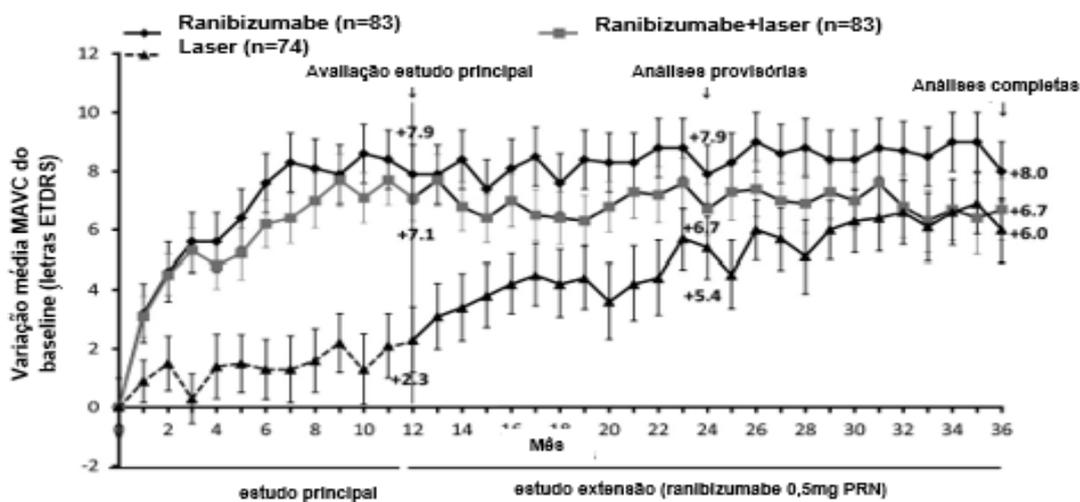
	Ranibizumabe (n=83)	Ranibizumabe+laser (n=83)	Laser (n=74)
Dia 1 ao mês 35	14,2	13,5	6,5*
Dia 1 ao mês 11	7,4	7,5	0,0
Mês 12-23	3,9	3,5	4,1
Mês 24-35	2,9	2,5	2,4

Fonte: Adaptada de Schmidt-Erfurth et al., 2014.

\*Injeções de ranibizumabe 0,5 mg administradas somente do mês 12 ao mês 35.

O número médio de injeções de ranibizumabe administradas ao longo de 2 anos do estudo de extensão (meses 12 ao 35) foi semelhante nos três grupos, com uma redução progressiva da necessidade de retratamento do primeiro para o segundo ano e terceiro ano: grupo do ranibizumabe (mediana de 6 e média de 6,8 injeções) grupo do ranibizumabe combinado com laser (mediana de 4 e média 6 injeções) e grupo do laser (mediana de 4 e média de 6,5 injeções). Além disso, uma proporção semelhante de pacientes dos três grupos não recebeu injeções ao longo de 12 a 35 meses: grupo do ranibizumabe (19,3%), grupo do ranibizumabe combinado com laser (25,3%) e grupo do laser (20,3%).

O ganho médio de letras na MAVC, no mês 12, foi de 7,9 para o grupo tratado com ranibizumabe no estudo principal e 7,1 para o grupo tratado com ranibizumabe e laser combinado no estudo principal, sendo sustentado do mês 12 ao 36 (8,0 para o grupo do ranibizumabe e 6,7 para o grupo do ranibizumabe combinado com laser). Os pacientes previamente tratados com laser, que foram elegíveis para receberem tratamento com ranibizumabe no estudo de extensão, apresentaram uma melhora da MAVC de 2,3 letras no mês 12 para 6,0 letras no mês 36 – Figura 11.



**Figura 11 – Variação média de letras no escore MAVC (máxima acuidade visual corrigida) do *baseline* (dia 1) ao mês 36. PRN: regime *pro re nata* [Schmidt-Erfurth et al., 2014].**

No mês 36, 42,2% dos pacientes no grupo tratado anteriormente com ranibizumabe, 28,9% dos pacientes no grupo tratado anteriormente com ranibizumabe combinado com laser e 17,6% dos pacientes no grupo tratado anteriormente com laser, apresentaram um escore > 78 letras na MAVC. No período de estudo de 3 anos, uma proporção similar de pacientes ganhou  $\geq 10$  e  $\geq 15$  letras na MAVC nos três grupos.

Em pacientes tratados com ranibizumabe no estudo principal e no estudo de extensão, a média de redução da espessura central da retina observada no final do estudo principal (grupo do ranibizumabe: 127,8  $\mu\text{m}$ ; grupo ranibizumabe combinado com laser: 139,7  $\mu\text{m}$ , no mês 12) foi mantida no mês 36 (grupo do ranibizumabe: 142,1  $\mu\text{m}$ ; grupo ranibizumabe combinado com laser: 145,9  $\mu\text{m}$ ) – Figura 12.

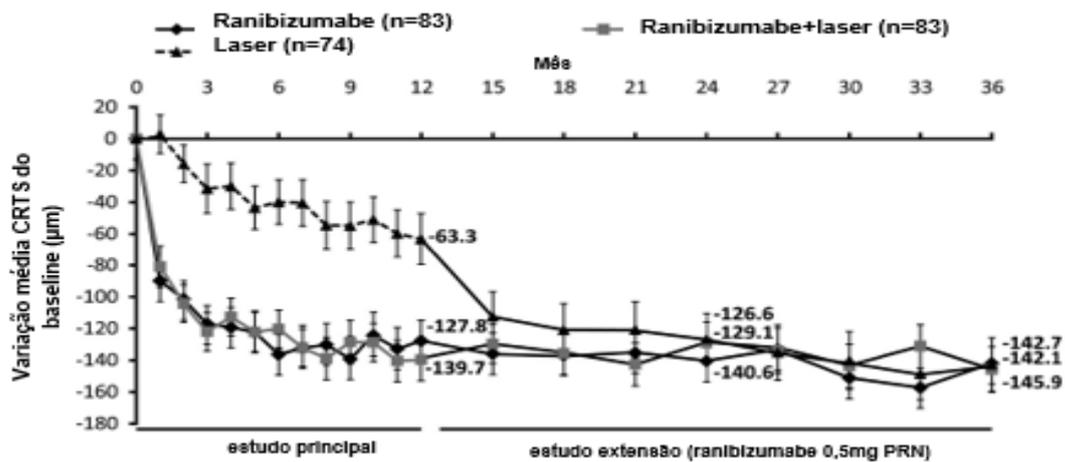


Figura 12 – Variação média da espessura central da retina (CRST) do *baseline* (dia 1) ao mês 36. ETRS: *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* [Schmidt-Erfurth et al., 2014].

❖ Elman et al., 2015 – PROTOCOLO I DRCR.net

O estudo PROTOCOLO I foi um estudo multicêntrico, randomizado, conduzido pelo *Diabetic Retinopathy Clinical Research Network* (DRCR.net), controlado por laser, com o objetivo de avaliar se o ranibizumabe 0,5 mg combinado com laser ou a triancinolona 4 mg combinada com laser, resultariam em melhora da acuidade visual corrigida (MAVC), em comparação com laser em monoterapia. Esta publicação reporta os resultados do estudo PROTOCOLO I sobre a comparação de dois grupos de tratamento: ranibizumabe 0,5 mg combinado com laser imediato e ranibizumabe 0,5 mg combinado com laser tardio ( $\geq 24$  semanas) ao longo de 5 anos.

No final de 3 anos de seguimento do estudo, os 132 participantes do grupo do ranibizumabe com laser imediato e 136 participantes do grupo do ranibizumabe com laser tardio, aceitaram em participar de uma extensão de 2 anos do estudo. Como o quarto e quinto ano foram extensões do estudo original, alguns pacientes optaram por não participarem do seguimento mais longo. Entre os que prosseguiram no estudo, a taxa de conclusão foi de 97% no grupo do ranibizumabe com laser imediato e 92% no grupo do ranibizumabe com laser tardio. As visitas ocorreram a cada 4 semanas até o ano 1 e, em seguida, a cada 4 a 16 semanas ao longo dos 5 anos, dependendo dos critérios definidos no protocolo com base na acuidade visual.

Nos 5 anos completos, o número médio de injeções em 4 e 5 anos foi zero no grupo do ranibizumabe com laser imediato e 1 e zero no grupo do ranibizumabe com laser tardio, respectivamente (Tabela 6). A mediana de injeções, durante os 5 anos, foi de 13 (9-24) vs. 17 (11-27) nos grupos do ranibizumabe com laser imediato versus ranibizumabe com laser tardio (Tabela 6). A mediana do número total de visitas de acompanhamento ao longo dos 5 anos foi 38 e 40, incluindo 4 e 5 visitas durante o ano 5 nos grupos de ranibizumabe com laser imediato e tardio, respectivamente (Tabela 6).

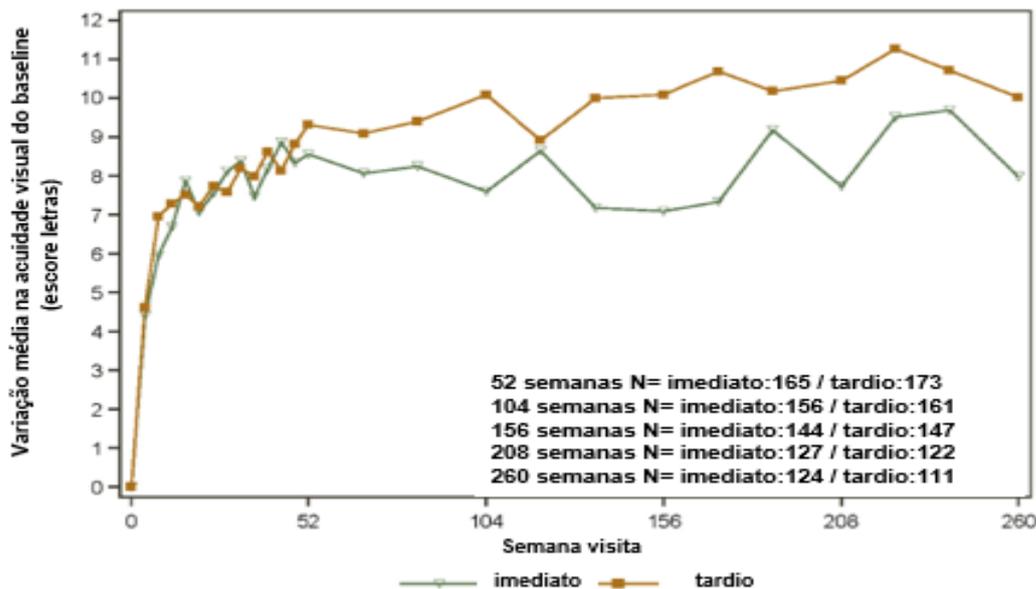
**Tabela 6. Visitas e tratamentos antes da visita no 5 ano\***

	Ranibizumabe+laser imediato (n=124)	Ranibizumabe+laser tardio (n=111)
<b>Número de visitas</b>		
Ano 1	13 (12 – 13)	13 (12 – 13)
Ano 2	8 (6 – 11)	10 (7 – 12)
Ano 3	7 (4 – 10)	8 (5 – 11)
Ano 4	5 (4 – 9)	6 (4 – 9)
Ano 5	4 (3 – 7)	5 (3 – 7)
Antes visita 5ºano	38 (31 - 47)	40 (34 - 49)
<b>Número de injeções</b>		
Ano 1	8 (7 – 11)	9 (6 – 11)
Ano 2	2 (0 – 5)	3 (1– 6)
Ano 3	1 (0 – 4)	2 (0 – 5)
Ano 4	0 (0 – 3)	1 (0 – 4)
Ano 5	0 (0 – 3)	0 (0 – 3)
Nº (%) olhos receberam ≥ 1 injeção ano 4	57 (46)	61 (55)
Nº (%) olhos receberam ≥ 1 injeção ano 5	47 (38)	53 (48)
Antes visita 5ºano	13 (9 – 24)	17 (11 – 27)
<b>Histórico laser</b>		
Nº tratamento laser antes visita 5ºano	3 (2 – 5)	0 (0 – 2)
Nº (%) olhos não tratados laser antes visita 5ºano	0 (0)	62 (56)
Nº (%) olhos não tratados laser antes no ano 5	112 (90)	108 (97)

Fonte: Adaptada de Elman et al., 2015.

\*Limitado aos participantes do estudo que completaram a visita no 5º ano. Mediana (quartil) ou N (%)

A Figura 13 mostra a variação média da acuidade visual do *baseline* ao longo do tempo. Na visita de 5 anos, a diferença média estimada da mudança do escore de acuidade visual do *baseline* usando análises longitudinais foi de 2,6 letras no grupo do ranibizumabe com laser imediato comparado com grupo do ranibizumabe com laser tardio (7,2 vs. 9,8 letras, respectivamente).



Valor de p ajustado para acuidade visual basal ( $p=0,09$ ); Valor de p ajustado para acuidade visual basal e outros potenciais fatores confundidores ( $p=0,15$ ).

**Figura 13 – Variação média na acuidade visual nas visitas de acompanhamento. Diferença na alteração média da acuidade visual nos 5 anos a partir do modelo longitudinal [Elman et al., 2015].**

A porcentagem de olhos com pelo menos melhora de 10 ou 15 letras na acuidade visual do *baseline* foi melhor no grupo do ranibizumabe com laser tardio em comparação com o grupo do ranibizumabe com laser imediato [58% vs. 46% ( $p=0,04$ ) para melhora de pelo menos 10 letras e 38% vs. 27% ( $p=0,03$ ) para melhora de pelo menos 15 letras]. As diferenças a favor do grupo do ranibizumabe com laser tardio foram melhores entre o subgrupo dos olhos com pior acuidade visual no *baseline*. Além disso, na visita de 5 anos, o percentual de olhos com uma espessura do subcampo central (CSF)  $\geq 250 \mu\text{m}$  foi de 35% em ambos grupos ( $p=0,91$ ).

#### ❖ Régnier et al., 2014

Uma revisão sistemática com metanálise foi conduzida por Régnier et al. (2014), com o objetivo de comparar a eficácia do ranibizumabe, aflibercepte, laser e controle simulado como primeira linha de tratamento para pacientes com EMD.

Oito ECRs foram incluídos, totalizando 1.978 pacientes randomizados. Destes, cinco ECRs avaliaram o ranibizumabe: DRCR.net Protocol I (Elman et al., 2010); READ-2

(Ngyen et al., 2009); RESOLVE (Massin et al., 2010); RESPOND; e RESTORE (Mitchell et al., 2011). Os resultados foram reportados no mês 12 em todos os estudos, com exceção o estudo READ-2 cujos resultados foram reportados no mês 6. O desfecho avaliado foi a melhora da acuidade visual (MAVC) mensurada como a proporção de pacientes que ganharam  $\geq 10$  letras na escala ETDRS.

De acordo com os resultados da *network* metanálise, a eficácia da monoterapia com ranibizumabe 0,5 mg foi numericamente, mas não estatisticamente, superior à monoterapia com aflibercepte (OR: 1,59; 95%CI: 0,61-5,37). As monoterapias com ranibizumabe e aflibercepte apresentaram uma eficácia estatisticamente superior ao laser com OR de 5,50 (95%CI: 2,73-13,16) e 3,45 (95%CI: 1,62-6,84), respectivamente. A eficácia da monoterapia com ranibizumabe foi estatisticamente superior ao grupo simulado (OR: 6,50; 95%CI: 1,66-24,99). A eficácia do aflibercepte em monoterapia foi numericamente superior ao grupo simulado, embora não estatisticamente significativa (OR: 4,06; 95%CI: 0,60-21,84) – Tabela 7.

**Tabela 7. Razões de probabilidades pareadas (95% intervalo de confiança) do modelo de tratamento de efeitos aleatórios com MAVC basal incluída como covariável**

	Laser	Ranibizumabe 0,5 mg PRN	Aflibercepte 2 mg bimensal	Ranibizumabe +laser	Simulado
Laser	–				
Ranibizumabe 0,5 mg PRN	5,5 (2,73-13,16) *	–	1,59 (0,61-5,37)		6,50 (1,66-24,99) *
Aflibercepte 2 mg bimensal	3,45 (1,62-6,84) *	0,63 (0,19-1,63)	–		4,06 (0,60-21,84)
Ranibizumabe+laser	4,05 (2,16-8,65) *	0,74 (0,35-1,46)	1,18 (0,45-3,66)	–	
Simulado	0,85 (0,19-4,56)	0,15 (0,04-0,60) *	0,25 (0,05-1,65)	0,21 (0,05-1,01)	–

Fonte: Adaptada de Régner et al., 2014.

\*  $p < 0,05$ . Razões de probabilidades pareadas indicam o efeito relativo do tratamento para os tratamentos comparados na metanálise da rede. Uma razão de probabilidade estatisticamente significativa maior que 1 indica que o tratamento na linha correspondente é superior ao tratamento na coluna correspondente.

MAVC: melhor acuidade visual corrigida; PRN: regime *pro re nata* (quando necessário).

A proporção de pacientes que ganharam pelo menos 10 letras foi de 54% (95% CI: 38-72) para ranibizumabe em monoterapia, 43% (95% CI: 25-59) para aflibercepte e 18% (95%CI: 14-21) para laser. A Tabela 8 apresenta a probabilidade de uma intervenção ser mais efetiva que a outra na metanálise em rede. A monoterapia com ranibizumabe

apresentou a mais alta probabilidade (73%) de ser o tratamento mais efetivo comparada a 14% para aflibercepte, 12% para ranibizumabe com laser e 0% para laser.

**Tabela 8. Probabilidade de cada tratamento ser mais efetivo na metanálise em rede**

Tratamento	Probabilidade melhor tratamento
Laser	0%
Ranibizumabe 0,5 mg PRN	73%
Aflibercepte 2 mg bimensal	14%
Ranibizumabe 0,5 mg PRN+laser	12%
Simulado+laser resgate	1%

Fonte: Adaptada de Régnier et al., 2014.

PRN: regime *pro re nata* (quando necessário).

Os autores concluíram que o ranibizumabe não foi significativamente superior ao aflibercepte e ambas as terapias anti-VEGF apresentaram eficácia estatisticamente superior ao laser.

#### ❖ Mitchell et al., 2015 – RESTORE

Esta publicação teve por objetivo avaliar a função visual reportada pelo paciente no estudo de extensão do RESTORE. No total, 208 dos 240 participantes (87%) completaram o estudo de extensão, compreendendo 73 (35%) no grupo do ranibizumabe, 72 (35%) no grupo do ranibizumabe combinado com laser e 63 (30%) no grupo inicialmente randomizado para laser.

A Figura 14 apresenta a variação média dos mínimos quadrados do *baseline* no escore NEI VFQ-25 de pontuação composta para os três grupos de tratamentos nos meses 3, 12, 24 e 36. Os resultados demonstraram uma resposta diferencial após 12 meses, com melhor média de ganho do escore do *baseline* no grupo do ranibizumabe em monoterapia (5,9 pontos), seguido pelo grupo do ranibizumabe combinado com laser (5,0 pontos), e a menor resposta no grupo da monoterapia com laser (2,5 pontos).

Como esperado, uma vez que todos os grupos eram elegíveis para receberem terapia com ranibizumabe nos anos 2 e 3, os ganhos gerais da pontuação composta no escore NEI VFQ-25 no mês 36 foram semelhantes entre os grupos, com uma média de ganho de pontuação composta, dos mínimos quadrados, a partir do *baseline* de

aproximadamente 4 pontos: 4,1 pontos no grupo do ranibizumabe em monoterapia; 4,0 pontos no grupo do ranibizumabe combinado com laser e 4,1 pontos no grupo da monoterapia com laser – Figura 14.

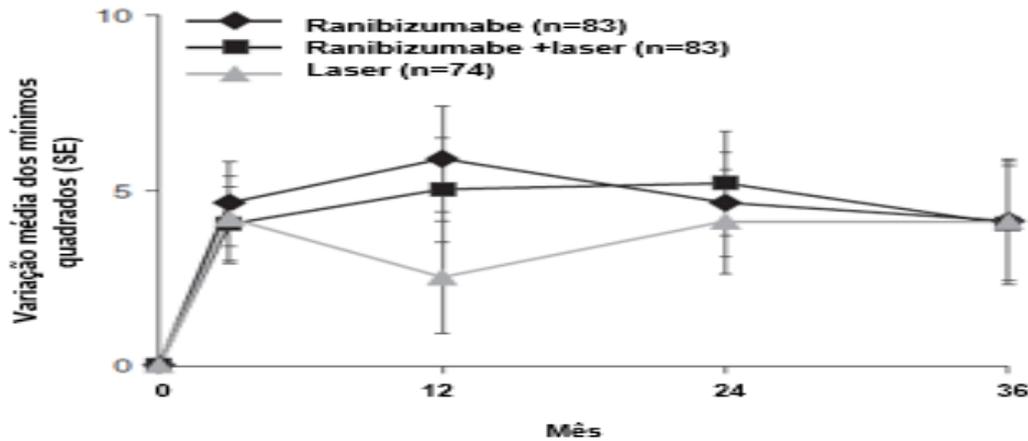


Figura 14 – Variação dos mínimos quadrados do *baseline* do estudo principal ao longo do tempo no escore de pontuação global composto do NEI VFQ-25, entre os pacientes que entraram no estudo de extensão, por atribuição dos tratamentos no início do estudo, após ajuste para as características principais do estudo principal (MCVA) no olho do estudo [Mitchell et al., 2015].

Os autores concluem que o estudo fornece evidências de que o ranibizumabe fornece melhorias a longo prazo conforme o auto relato da função visual reportado pelos pacientes em relação à deficiência visual devido ao EMD.

#### ❖ Ishibashi et al., 2015 – REVEAL

O estudo REVEAL foi um estudo multicêntrico, randomizado, duplo mascarado, controlado com laser, com 12 meses de duração, desenhado para demonstrar a eficácia e segurança do ranibizumabe 0,5 mg em monoterapia ou combinado com laser frente ao laser em monoterapia, em pacientes asiáticos. Um total de 396 pacientes com deficiência visual devido ao EMD foram randomizados para receber tanto 1) injeção intravítrea inicial de ranibizumabe 0,5 mg como monoterapia e placebo de laser (n=133), 2) ranibizumabe 0,5 mg combinado com laser (n=132), 3) injeção simulada e laser (n=131). O tratamento com ranibizumabe foi iniciado com injeções intravítreas mensais até que acuidade visual estivesse estável. A partir de 3 meses, uma injeção por mês

continuou a ser administrada se a estabilidade da acuidade visual não tivesse sido alcançada (regime PRN).

O tratamento com laser (ativo ou simulado dependendo do grupo de tratamento) foi administrado no dia 1 e os tratamentos subsequentes (junto com o ranibizumabe ou com injeções simuladas) foram readministrados, com base em critérios do ETDRS, em intervalos não menores que 3 meses em relação ao último tratamento.

O número médio de injeções de ranibizumabe ou injeções simuladas administradas foram de 7,8 injeções para o grupo do ranibizumabe; 7,0 injeções para o grupo do ranibizumabe combinado com laser e 7,4 para o grupo do laser. No 3º mês, 31,6% dos pacientes tratados com ranibizumabe e 39,4% tratados com ranibizumabe e laser interromperam as injeções pois os critérios de estabilidade da acuidade visual foram atendidos, em comparação com 26,6% no grupo do laser isolado. Durante o período de tratamento de 12 meses, 84,2% e 83,3% dos pacientes tratados com monoterapia de ranibizumabe ou com combinação de ranibizumabe com laser, respectivamente, interromperam as injeções mensais devido à melhora da doença em comparação com 79,7% dos pacientes tratados com laser isolado.

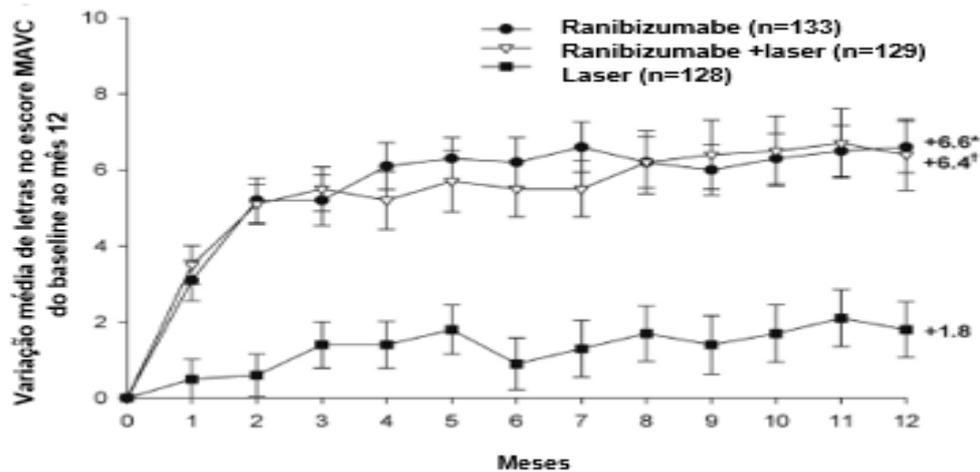
Ranibizumabe em monoterapia ou combinado com laser foi superior ao laser em monoterapia, no que se refere a variação média de letras na MAVC do mês 1 ao mês 12 em relação ao valor basal sendo 5,9 e 5,7 letras vs. 1,4 letras, respectivamente,  $p < 0,0001$  em ambos os casos) – Figura 15.



\*\* valores de p para diferenças estimadas entre os tratamentos.

**Figura 15 – Variação média de letras no escore MAVC (máxima acuidade visual corrigida) do baseline para mês 1 a 12 (desfecho primário) [Ishibashi et al., 2015].**

No mês 12, a variação média de letras na MAVC, do *baseline* até o mês 12 levou a melhoras rápidas e superiores de 6,6 letras no grupo do ranibizumabe em monoterapia e 6,4 letras no grupo do ranibizumabe combinado com laser em comparação com 1,8 letras com o laser em monoterapia Figura 16.



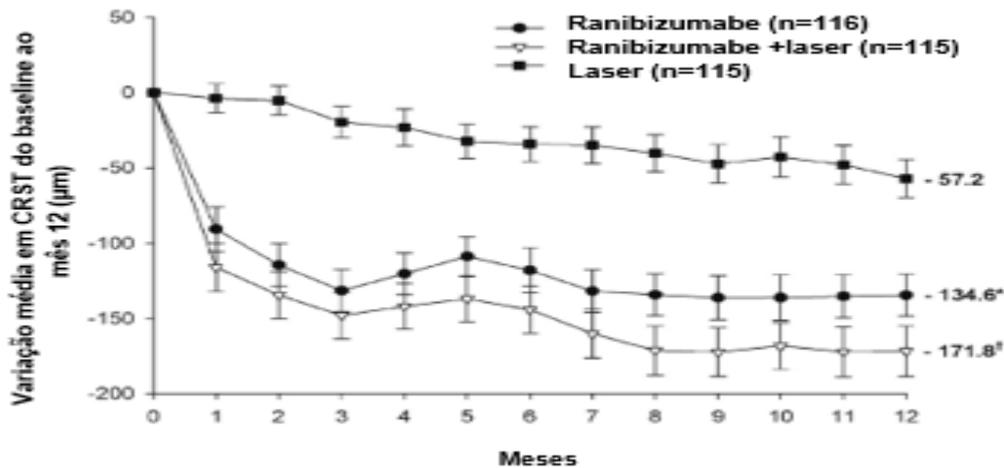
\*valores de p para diferenças estimadas entre os tratamentos ranibizumabe monoterapia vs. Laser monoterapia ( $p < 0,0001$ ). + valores de p para diferenças estimadas entre os tratamentos ranibizumabe combinado com laser vs. Laser monoterapia ( $p = 0,0001$ ).

**Figura 16 – Variação média de letras no escore MAVC (máxima acuidade visual corrigida) do *baseline* ao mês 12 (desfecho primário)** [Ishibashi et al., 2015].

Uma proporção significativamente maior de pacientes ganhou 5 ou mais letras na MAVC com ranibizumabe (64,7% para ranibizumabe e 67,4% para ranibizumabe e laser) *versus* 34,4% para laser isolado, do *baseline* ao mês 12. Dos pacientes tratados com o ranibizumabe em monoterapia 33,8% ( $p = 0,0003$ ) e 37,2% ( $p < 0,0001$ ) dos pacientes tratados com ranibizumabe em associação ao laser obtiveram um ganho de pelo menos 10 letras em comparação com 13,3% dos pacientes tratados com o laser isolado. Similarmente, 18,8% ( $p = 0,0157$ ) e 17,8% ( $p = 0,0074$ ) dos pacientes tratados com ranibizumabe em monoterapia ou em associação ao laser, respectivamente, obtiveram um ganho de pelo menos 15 letras em comparação com 7,8% dos pacientes tratados com o laser em monoterapia.

A redução geral da espessura central da retina (CRT) durante o estudo de 12 meses foi significativamente maior com ranibizumabe (ambos os grupos) do que apenas com tratamento a laser, com uma rápida redução já observada nos 3 primeiros meses. A

redução média da CRT no mês 12 foi de 134,6 µm no grupo do ranibizumabe em monoterapia e 171,8 µm no grupo do ranibizumabe com laser, em comparação com 57,2 µm com o laser em monoterapia ( $p=0,0002$  e  $p<0,0001$ , respectivamente) – Figura 17.



\*valores de p para diferenças estimadas entre os tratamentos ranibizumabe monoterapia vs. Laser monoterapia ( $p=0,0002$ ). + valores de p para diferenças estimadas entre os tratamentos ranibizumabe combinado com laser vs. Laser monoterapia ( $p<0,0001$ ).

**Figura 17 – Variação média na espessura central da retina em um subgrupo de pacientes, do baseline ao mês 12** [Ishibashi et al., 2015].

#### ❖ Prunte et al., 2016 – RETAIN

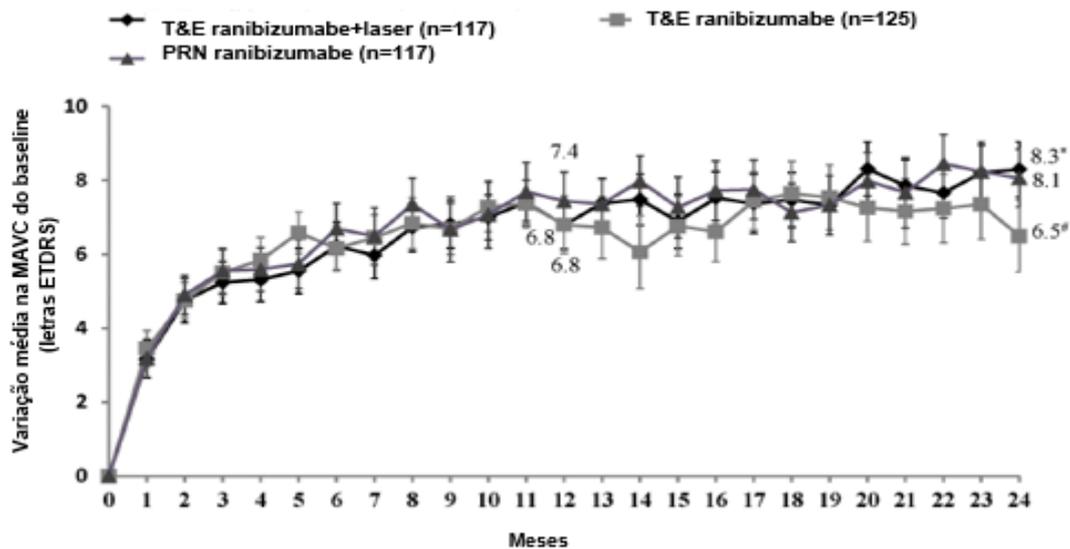
O estudo RETAIN foi um estudo multicêntrico, randomizado, mascarado, controlado, com 24 meses de duração, desenhado para demonstrar a não inferioridade do regime de tratamento tratar e estender (T&E), com e sem laser, em relação ao regime *pro re nata* (PRN) no desfecho melhor acuidade visual corrigida (MAVC). Um total de 372 pacientes envolvidos no estudo foram randomizados para receber: 1) injeção intravítrea de ranibizumabe 0,5 mg regime T&E com laser (n=121), 2) injeção intravítrea de ranibizumabe 0,5 mg regime T&E (n=128) e 3) injeção intravítrea de ranibizumabe 0,5 mg regime PRN (n=123).

Os pacientes receberam injeções de 0,5 mg de ranibizumabe durante pelo menos três meses até que a estabilidade da máxima acuidade visual corrigida fosse alcançada. Durante a visita clínica, quando a estabilidade da MAVC fosse atingida, nenhum tratamento era administrado. Os pacientes randomizados para qualquer um dos grupos

do regime T&E foram então agendados para tratamento na próxima visita, ou seja, o intervalo de tratamento foi estendido para 2 meses. Se a visão do paciente permanecesse estável após esses dois meses, o intervalo de tratamento era estendido para 3 meses, e a extensão desse intervalo foi mantida enquanto a visão do paciente permanecesse estável. Para os pacientes do grupo do regime PRN foram agendadas visitas mensais de acompanhamento, após a confirmação da estabilidade da MAVC e o tratamento reiniciado pela perda da acuidade visual devido a atividade da doença.

Nos primeiros 12 meses de tratamento, todos os grupos receberam uma mediana de sete injeções; ao longo dos 24 meses, o número mediano de injeções foi de 12 em ambos os grupos T&E e 10 no grupo PRN. A maioria dos pacientes do grupo T&E combinado com laser (77,8%) recebeu apenas um tratamento a laser ao longo dos 24 meses. Desde a visita inicial até o mês 24, mais de 70% dos pacientes nos grupos T&E mantiveram a estabilidade inicial da MAVC com intervalos entre os tratamentos  $\geq 2$  meses e o número médio de consultas de tratamento programadas foi de 9,0 e 8,9 para os grupos T&E (com e sem laser, respectivamente) e 16,6 para o grupo PRN.

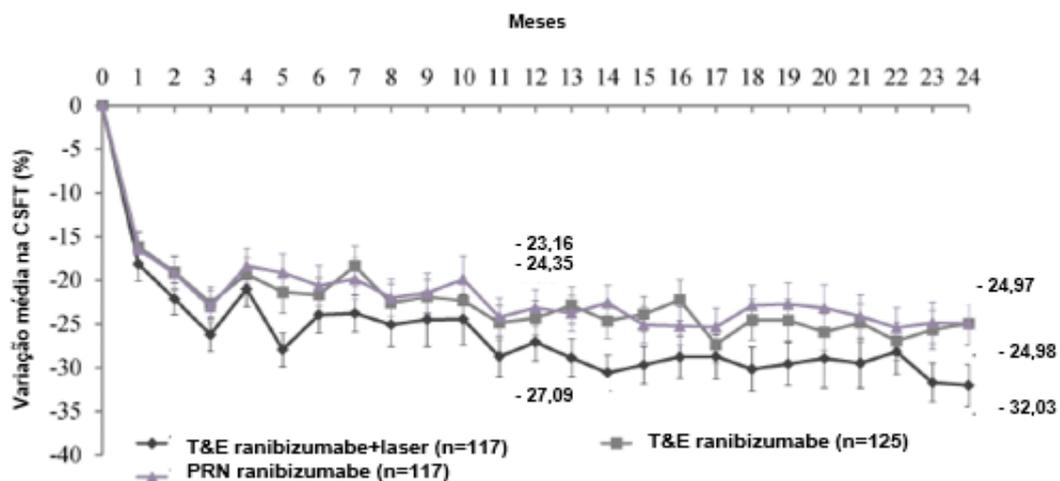
O desfecho primário foi atingido, com ambos os regimes de T&E (ranibizumabe com laser e ranibizumabe sem laser) sendo não inferior ao regime PRN em relação à média na MAVC do *baseline* para o mês 1 até o mês 12 (5,91 letras e 6,14 letras vs. 6,20 letras, respectivamente). Não houve diferença estatística entre os dois grupos T&E em termos da variação na MAVC desde o *baseline* do mês 1 até o mês 12 e 24. Em todos os grupos de tratamento, a média da MAVC aumentou em relação ao *baseline* durante os quatro primeiros meses de tratamento em aproximadamente cinco letras, com subsequente aumento constante de 1 a 3 letras nos 20 meses seguintes. No mês 24, a variação média da MAVC do *baseline* melhorou em todos os grupos de tratamento. – Figura 18.



\*valor de  $p=0,9327$  vs. PRN, # valor de  $p=0,1599$  vs. PRN.

**Figura 18 – Variação média na MAVC, do *baseline* nos meses 12 e 24** [Prunte et al., 2016].

A espessura do subcampo central foi reduzida em todos os grupos de tratamento no mês 12, persistindo até o mês 24 – Figura 19.



**Figura 19 – Variação média na espessura do subcampo central (%), do *baseline* ao longo do tempo** [Prunte et al., 2016].

#### **4.3.5 Descrição dos resultados de segurança dos estudos incluídos**

A segurança do ranibizumabe foi reportada nos estudos RISE, RIDE, RESTORE, REVEAL, RETAIN, PROTOCOLO I e nas revisões sistemáticas conduzida por Avery e colaboradores (2016) e Yanagida & Ueta (2014).

Nos estudos RISE e RIDE, o evento adverso sério mais comum foi hemorragia vítrea: 4 olhos do grupo de injeção simulada, 2 do grupo do ranibizumabe no estudo RISE e 3 olhos do grupo de injeção simulada no estudo RIDE. Inflamação intraocular grave foi incomum nos olhos tratados com ranibizumabe. Foi observado um caso de endoftalmite no estudo RISE e três casos no RIDE, três casos de catarata traumática e um caso de descolamento de retina regmatogênico durante o estudo que totalizou 10.548 injeções. Os eventos adversos não oculares foram equivalentes entre os grupos, sendo que os eventos adversos sérios potencialmente relacionado a inibição de VEGF sistêmico ocorreram em 10,6% e 9,4% das injeções simuladas no RISE e RIDE, respectivamente e 5,6% e 11,9% dos pacientes tratados com ranibizumabe. A incidência total de mortes (cardiovascular ou causa desconhecida), infarto do miocárdio não fatal, AVC não fatal foi de 4,9 a 5,5% dos pacientes do grupo de injeção simulada e de 2,4 a 8,8% dos pacientes tratados com ranibizumabe [Nguyen et al., 2012]. O perfil de segurança a longo prazo (36 meses) do ranibizumabe foi consistente com o perfil de segurança observado nos estudos iniciais RISE e RIDE [Brown et al., 2013].

No estudo RESTORE, a incidência de eventos adversos oculares sérios foi baixa e nenhum caso de endoftalmite foi observado. O evento adverso ocular mais comum foi a dor ocular em todos os grupos de tratamento. Foram reportados 20% de eventos adversos graves não oculares no grupo do ranibizumabe, 14,2% no grupo do ranibizumabe e laser, e 13,6% no grupo do laser, sendo que nenhum dos eventos foram suspeitos de estarem relacionados com o medicamento ou procedimento. Nasofaringite foi o evento adverso não ocular mais comum observado nos três grupos de tratamento. Eventos arteriais tromboembólicos foram relatados por seis pacientes no grupo do ranibizumabe e um paciente nos grupos do laser e laser e ranibizumabe combinados. No final do estudo, não foram observadas diferenças clinicamente significativas entre os grupos de tratamento [Mitchell et al., 2011].

Os eventos adversos oculares mais frequentemente observados durante o estudo de extensão do RESTORE (meses 12 e 36) foram catarata (11,3%) e dor ocular (10,0%). No total, 88 pacientes (36,7%) experimentaram eventos adversos graves não oculares durante 3 anos (36,1% no grupo do ranibizumabe, 37,3% no grupo do ranibizumabe combinado com laser e 36,5% no grupo do laser). Os principais eventos adversos graves não oculares relatados durante este período de 3 anos incluíram doença arterial coronariana, angina pectoris, acidente vascular cerebral e infarto do miocárdio. Dos 240 pacientes que entraram na extensão, 8 mortes foram relatadas durante o estudo de extensão de 24 meses, ou seja, ao longo dos meses 12 a 36 e nenhuma suspeita de estar relacionada com a droga do estudo ou procedimento [Schmidt-Erfurth et al., 2014].

De um modo geral, no estudo REVEAL, os eventos adversos oculares foram reportados em 43 (32,3%), 44 (33,3%) e 28 (21,9%) pacientes nos grupos do ranibizumabe, ranibizumabe combinado com laser e laser em monoterapia, respectivamente. A maioria dos EAs oculares frequentes foram hemorragia conjuntival e dor ocular. A incidência de eventos adversos oculares graves foi baixa, sendo reportado um caso (0,8%) no grupo do ranibizumabe em monoterapia e no grupo do laser em monoterapia *versus* 6 casos (4,5%) no grupo do ranibizumabe combinado com laser. A endoftalmite foi relatada em um paciente no grupo do ranibizumabe e em 2 pacientes no grupo do ranibizumabe combinado com laser, sendo que dois casos, um no grupo do ranibizumabe e outro no grupo do ranibizumabe combinado com laser, foram suspeitos de estarem relacionadas ao medicamento ou injeção ocular ou ambos. Outros eventos adversos oculares graves suspeitados pelo investigador de estarem relacionados ao medicamento ou injeção ocular, ou ambos, foram a catarata e conjuntivite bacteriana, com um caso para cada evento no grupo do ranibizumabe combinado com laser [Ishibashi et al., 2015].

Ainda no estudo REVEAL, os eventos adversos não oculares foram reportados em 69 (51,9%), 70 (53,0%) e 69 (53,9%) pacientes nos grupos do ranibizumabe, ranibizumabe combinado com laser e laser em monoterapia, respectivamente. Os eventos adversos mais frequentemente relatados foram nasofaringite e hipertensão. Os eventos adversos graves não oculares foram relatados em 14 (10,5%), 13 (9,8%) e 18

(14,1%) pacientes nos grupos do ranibizumabe, ranibizumabe combinado com laser e laser em monoterapia, respectivamente [Ishibashi et al., 2015].

No estudo RETAIN, os eventos adversos não oculares e oculares foram relatados em aproximadamente 70% e 39% dos pacientes, respectivamente, em todos os grupos de tratamento, sendo a maioria de intensidade leve a moderada. Além disso, a incidência global dos eventos adversos oculares graves e não oculares foi baixa e semelhante em todos os grupos de tratamento. Os eventos adversos oculares graves foram relatados em três pacientes nos grupos T&E (hemorragia vítrea e endoftalmite) e nenhum evento adverso grave ocular foi relatado no grupo PRN [Prunte et al., 2016]. Em geral, pelo menos um evento adverso não ocular grave foi relatado em 85 pacientes durante o estudo (33, 29 e 23 nos grupos T&E com laser, T&E e PRN, respectivamente). No total, foram reportadas sete mortes, com duas mortes suspeitadas pelo investigador de estarem relacionadas ao tratamento (infarto do miocárdio no grupo T&E com laser e acidente vascular cerebral no grupo PRN) [Prunte et al., 2016].

No estudo PROTOCOLO I de Elman e colaboradores (2015), um de 187 olhos (1%) entre 2.557 injeções (0,04% por injeção) e 2 de 188 olhos (1%) entre 3.176 injeções (0,06% por injeção) no grupo do ranibizumabe com laser imediato e ranibizumabe com laser tardio, respectivamente, apresentaram endoftalmite relacionada à injeção [Elman et al., 2015].

Uma revisão sistemática com metanálise foi conduzida por Avery et al. (2016), com o objetivo de avaliar a segurança sistêmica das injeções intravítreas de anti-VEGF (ranibizumabe e aflibercepte) em pacientes de alto risco com EMD e investigar subgrupos desses pacientes com maior nível de exposição ao tratamento mensal com anti-VEGF por 2 anos. Quatro ECRs foram incluídos, totalizando 1.328 pacientes randomizados. Destes, dois ECRs avaliaram o ranibizumabe: RISE e RIDE (Brown et al., 2013 e Nguyen et al., 2012) [Avery et al., 2016].

Conforme os resultados dessa metanálise apresentados na Tabela 9, os agentes anti-VEGF apresentaram maior risco, comparado ao tratamento simulado ou laser, de ocorrência dos desfechos de mortalidade por todas as causas, acidente cerebrovascular e morte relacionada à causa vascular [Avery et al., 2016].

**Tabela 9. Resumos dos principais achados<sup>a</sup>**

Resultados	Risco absoluto antecipado por 1000			
	população estudo OR (95% CI) <sup>b</sup>			
	Tratamento simulado/laser	Injeção anti-VEGF	Efeito relativo (95% CI)	Nº participantes / RCTs <sup>c</sup>
Mortalidade todas causas	13	38 (19-75)	2,98 (1,44-6,14)	1078/4
Acidente vascular cerebral	13	30 (14-64)	2,33 (1,04-5,22)	1078/4
Morte relacionada causa vascular	11	28 (12-62)	2,51 (1,08-5,82)	1078/4
Evento arteriotrombótico	47	72 (44-113)	1,58 (0,95-2,62)	1078/4
Infarto do miocárdio	32	35 (18-66)	1,11 (0,57-2,16)	1078/4

**Fonte:** Adaptada de Avery et al., 2016.

*OR: razão de probabilidade, RCTs: ensaios clínicos randomizados, VEGF: fator de crescimento endotelial vascular.* a) injeções mensais de anti-VEGF por 2 anos foram comparadas com tratamento simulado e /ou laser em pacientes com EMD em clínicas oftalmológicas. Heterogeneidade geral,  $I^2 = 0\%$ . b) o risco (95%IC) no grupo da intervenção é baseado no risco assumido no grupo de comparação e efeito relativo da intervenção. c) *Qualidade da evidência dos RCTs foi moderada (GRADE).*

A Figura 20 apresenta a mortalidade por todas as causas na análise que comparou o aflibercepte com o ranibizumabe 0,5 mg. Considerando essa análise, foi observado um risco de morte aumentado no tratamento com aflibercepte-ranibizumabe 0,5 mg em comparação com o tratamento simulado/laser (2,98; 1,44-6,14;  $p=0,003$ ). A metanálise também demonstrou um risco aumentado de morte com relação vascular de 2,51 (IC95%: 1,08-5,82;  $p=0,03$ ) e de acidente vascular cerebral de 2,33 (IC95%: 1,04-5,22;  $p=0,04$ ) no tratamento com aflibercepte-ranibizumabe 0,5 mg em comparação com o tratamento simulado/laser. Não foram identificadas diferenças significativas quando comparados os subgrupos de ranibizumabe e aflibercepte para morte ou qualquer outro resultado do estudo. Em todas as análises, as medidas de resultado foram consistentes sem heterogeneidade significativa. Os autores concluem que pacientes com alto risco para doenças vasculares, com EMD e que receberam 2 anos de tratamento mensal com agentes anti-VEGF, podem apresentar um risco aumentado de morte e acidentes vasculares cerebrais, quando comparado ao tratamento simulado ou com laser [Avery et al., 2016].

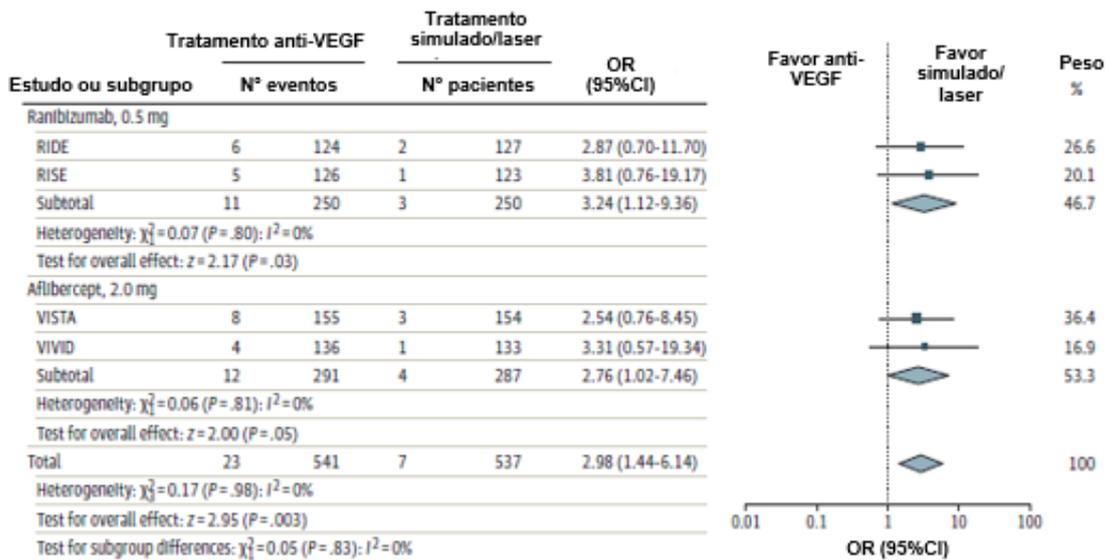
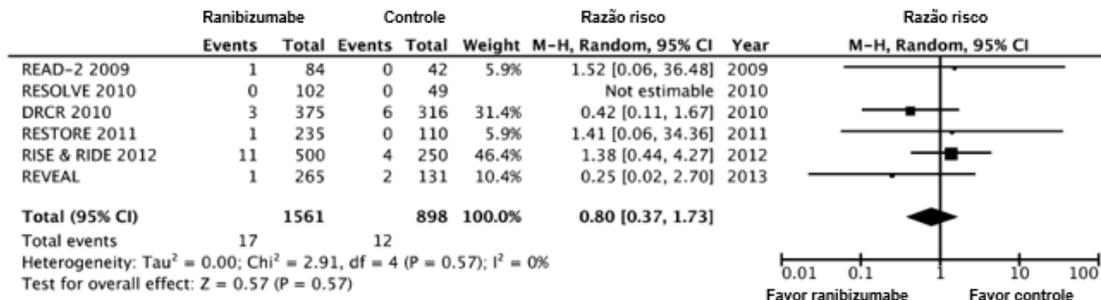


Figura 20 – Forest plot do risco de morte com o tratamento anti-VEGF [Avery et al., 2016]

Uma outra revisão sistemática com metanálise foi conduzida por Yanagida & Ueta (2014), com o objetivo de avaliar a segurança sistêmica do ranibizumabe em pacientes com EMD. Seis ECRs [READ-2, (2009); DRRCR, (2010), RESTORE, (2010), RESOLVE, (2010), RISE & RIDE (2012), REVEAL, (2015)] totalizando 2.459 pacientes foram incluídos. Somente o estudo RISE & RIDE utilizou o esquema de doses mensais de tratamento com ranibizumabe, portanto a metanálise reflete o regime de tratamento *pro re nata* (PRN) com ranibizumabe. Os seis ensaios clínicos, reportaram acidentes vasculares cerebrais e infarto do miocárdio como medidas para avaliação da segurança sistêmica, enquanto o número de morte vasculares e morte por qualquer causa (ou seja, mortalidade global) foram relatados em quatro dos seis ensaios clínicos.

A razão do risco para acidentes vasculares cerebrais, infarto do miocárdio, morte vascular e mortalidade global foi: 0,80 (IC 95%, 0,37–1,73;  $p=0,57$ ), 0,91 (IC95%, 0,46–1,80;  $p=0,78$ ), 1,29 (IC95%, 0,58– 2,86;  $p=0,53$ ) e 1,92 (IC 95% 0,78-4,73;  $p=0,16$ ), respectivamente, sem diferença significativa em qualquer uma das comparações. As Figuras 21 e 22 mostram os resultados da metanálise [Yanagida & Ueta, 2014].

### Acidente Vascular Cerebral



### Infarto do miocárdio

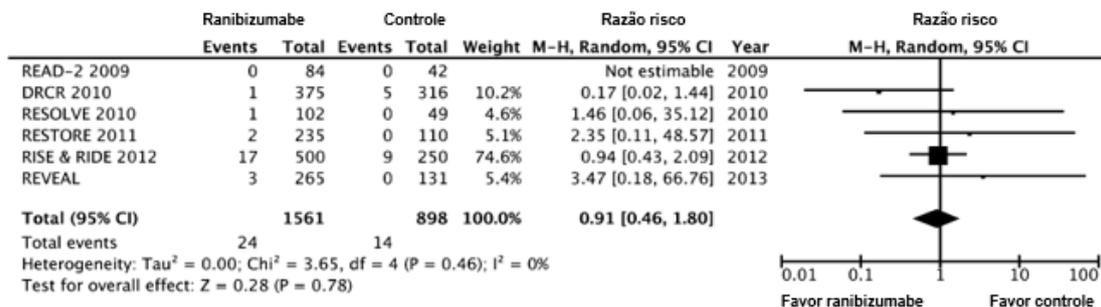
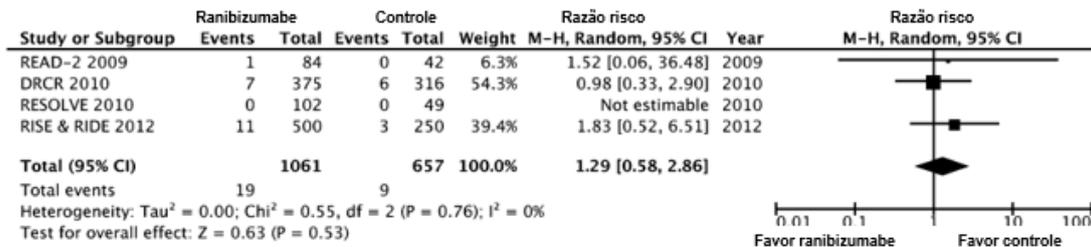


Figura 21 – Comparação entre o tratamento com ranibizumabe *versus* outras terapias controle para os desfechos incidência de acidente vascular cerebral e infarto do miocárdio em pacientes com EMD [Yanagida & Ueta, 2014].

### Morte vascular



### Mortalidade geral

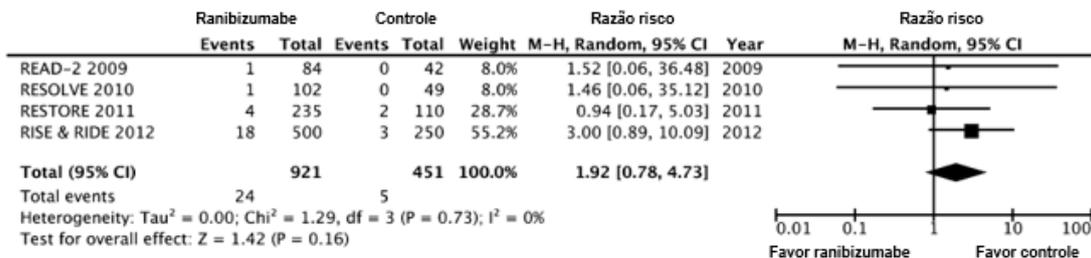


Figura 22 – Comparação entre o tratamento com ranibizumabe *versus* outras terapias controle para os desfechos incidência de morte vascular cerebral e mortalidade geral em pacientes com EMD [Yanagida & Ueta, 2014].

Na análise de regressão, observou-se um aumento na incidência da mortalidade geral no estudo RISE & RIDE que utilizou doses mensais de ranibizumabe. No entanto, esse aumento tornou-se insignificante quando combinado com os resultados dos outros estudos que utilizaram injeções menos frequentes de ranibizumabe (regime PRN). Além disso, não foram encontradas tendências similares em relação à morte vascular. Os autores concluem que o ranibizumabe apresenta segurança sistêmica favorável no tratamento do EMD, quando os pacientes são tratados com o regime PRN, embora seja necessária uma cuidadosa seleção de pacientes com base nas condições vasculares sistêmicas [Yanagida & Ueta, 2014].

#### **4.4 Interpretação das evidências de eficácia e segurança**

A revisão sistemática da literatura teve como objetivo buscar evidências científicas que respondessem se o uso de ranibizumabe é eficaz e seguro no tratamento de pacientes com EMD, quando comparado aos tratamentos atualmente disponíveis no SUS (fotocoagulação a laser e aflibercepte). Como resultado, três revisões sistemáticas com metanálises e nove estudos clínicos controlados e randomizados (ECR) foram incluídos.

Dentre as três revisões sistemáticas com metanálises selecionadas, a de Avery et al. (2016) avaliou a segurança sistêmica das injeções intravítreas de anti-VEGF (ranibizumabe e aflibercepte) em pacientes de alto risco com EMD; a de Régnier et al. (2014) avaliou a eficácia do ranibizumabe, aflibercepte e laser como primeira linha de tratamento para pacientes com EMD e a de Yanagida & Ueta (2014) avaliou a segurança sistêmica do ranibizumabe em pacientes com EMD.

A metanálise conduzida por Avery e colaboradores (2016) demonstrou que o tratamento combinado com ranibizumabe 0,5 mg e aflibercepte aumentou o risco de morte (OR: 2,98; 95%CI, 1,44-6,14; P= 0,003), bem como o risco de acidentes vasculares cerebrais (OR:2,33; 95%CI, 1,04-5,22; p=0,04) e morte vascular (OR:2,51; 95%CI, 1,08-5,82; p=0,03), quando comparado com controle e tratamento a laser. Nenhum risco aumentado de infarto do miocárdio e eventos arteriotrombóticos foram observados com as combinações de doses. Em outra metanálise conduzida por Yanagida & Ueta

(2014), os autores concluíram que o ranibizumabe apresenta segurança sistêmica favorável no tratamento do EMD, quando os pacientes são tratados com o regime PRN. Na metanálise conduzida por Régnier e colaboradores (2014), os autores concluíram que o ranibizumabe e aflibercepte apresentaram eficácia estatisticamente superior ao laser e que o ranibizumabe foi não significativamente superior ao aflibercepte.

Entre as metanálises descritas acima, quatro ECRs de ranibizumabe foram inseridos nesta revisão: RISE e RIDE [Nguyen et al., 2012 e Brown et al., 2013]; RESTORE [Mitchell et al., 2011] e PROTOCOLO I [Elman et al., 2010].

Conforme demonstrado no estudo RESTORE (Mitchell et al., 2011), ranibizumabe em monoterapia ou combinado com laser foi superior ao laser em monoterapia, no que se refere a variação média de letras na MAVC do mês 1 ao mês 12 em relação ao valor basal sendo de 6,1 e 5,9 letras vs. 0,8 letras, respectivamente,  $p < 0,0001$  em ambos os casos. Uma proporção significativamente maior de pacientes ganhou 15 ou mais letras na MAVC com ranibizumabe (22,6% para ranibizumabe monoterapia e 22,9% para ranibizumabe com laser) *versus* 8,2% para laser em monoterapia. A redução geral da espessura central da retina durante o estudo de 12 meses foi significativamente maior com ranibizumabe (ambos os grupos) do que apenas com tratamento a laser. Com o uso de ranibizumabe observou-se uma melhora significativa e sustentada na qualidade de vida relacionada à saúde durante 12 meses de acompanhamento em comparação com o laser em monoterapia.

A fase de extensão do estudo RESTORE conduzida por Schmidt-Erfurth et al. (2014) demonstrou o ganho médio de letras na MAVC, sustentado do mês 12 ao 36 (8,0 para o grupo do ranibizumabe e 6,7 para o grupo do ranibizumabe combinado com laser), além disso, os pacientes previamente tratados com laser, que foram elegíveis para receber tratamento com ranibizumabe, no estudo de extensão, apresentaram uma melhora na MAVC de 2,3 letras no mês 12 para 6,0 letras no mês 36 [Schmidt-Erfurth et al., 2014]. Uma outra publicação do estudo de extensão do RESTORE, conduzida por Mitchell et al. (2015), demonstrou uma resposta diferencial após 12 meses, no escore de qualidade de vida reportado pelo paciente, com melhor média de ganho do escore do *baseline* no grupo do ranibizumabe em monoterapia com ranibizumabe (5,9 pontos), seguido pelo

grupo do ranibizumabe combinado com laser (5,0 pontos), e a menor resposta no grupo da monoterapia com laser (2,5 pontos) [Mitchell et al., 2015].

Os estudos RISE & RIDE conduzidos por Nguyen e colaboradores (2012) demonstraram ganhos de acuidade visual significativamente maiores no grupo do ranibizumabe com melhora rápida da visão, observada a partir do 7º dia após a primeira injeção, sendo mantida em 24 meses [Nguyen et al., 2012]. Já a publicação de Brown e colaboradores (2013) reportou a eficácia e segurança do ranibizumabe, em pacientes com EMD, observada nos estudos RISE e RIDE ao longo de 36 meses de tratamento, concluindo que a continuidade do tratamento com ranibizumabe até o mês 36 resultou na manutenção dos resultados de eficácia observados anteriormente, com uma mudança média na MAVC do *baseline* alcançada no mês 24 sustentada até o mês 36 em pacientes originalmente randomizados para ranibizumabe. Além disso, em pacientes originalmente randomizados para ranibizumabe, as reduções significativas na espessura foveal da retina a partir do *baseline* observadas no mês 24 também foram mantidas até o mês 36 [Brown et al., 2013]. Em relação aos resultados reportados pelo paciente, nos estudos RISE e RIDE ao longo de 2 anos de tratamento, o estudo de Bressler e colaboradores 2014 demonstrou os relatos dos pacientes com melhora das funções visuais no grupo tratado com ranibizumabe [Bressler et al., 2014].

O estudo PROTOCOLO I com reporte dos resultados de 5 anos demonstrou que a porcentagem de olhos com pelo menos uma melhora de 10 ou 15 letras na acuidade visual foi melhor no grupo do ranibizumabe tratado com laser tardio em comparação com o grupo do ranibizumabe com laser imediato [Elman et al., 2015].

Conforme demonstrado no estudo REVEAL o ranibizumabe em monoterapia ou combinado com laser foi superior ao laser em monoterapia, no que se refere a variação de letras na MAVC do mês 1 ao mês 12 em relação ao valor basal sendo 5,9 e 5,7 letras vs. 1,4 letras, respectivamente, levando a melhoras rápidas e superiores de 6,6 letras no grupo do ranibizumabe em monoterapia e 6,4 letras no grupo do ranibizumabe combinado com laser em comparação *versus* 1,8 letras com o laser em monoterapia. Além disso, uma proporção significativamente maior de pacientes ganhou 5 ou mais letras na MAVC com ranibizumabe (64,7% para ranibizumabe e 67,4% para

ranibizumabe e laser) *versus* 34,4% para laser isolado, do *baseline* ao mês 12. Similarmente, 18,8% ( $p=0,0157$ ) e 17,8% ( $p=0,0074$ ) dos pacientes tratados com ranibizumabe em monoterapia ou em associação ao laser, respectivamente, obtiveram um ganho de pelo menos 15 letras em comparação com 7,8% dos pacientes tratados com o laser em monoterapia. A redução geral da espessura central da retina durante o estudo de 12 meses foi significativamente maior com ranibizumabe (ambos os grupos) do que apenas com tratamento a laser, com uma rápida redução já observada nos 3 primeiros meses [Ishibashi et al., 2015].

O estudo RETAIN, desenhado para demonstrar a não inferioridade do regime de tratamento tratar e estender (T&E), em relação ao regime *pro re nata* (PRN) no desfecho melhor acuidade visual corrigida, demonstrou que desde a visita inicial até o mês 24, mais de 70% dos pacientes nos grupos T&E mantiveram a estabilidade inicial da MAVC com intervalos entre os tratamentos  $\geq 2$  meses e o número médio de consultas de tratamento programadas foi de 9,0 e 8,9 para os grupos T&E (com e sem laser, respectivamente) e 16,6 para o grupo PRN. Ambos os regimes de T&E e PRN não apresentaram diferenças estatísticas entre si [Prunte et al., 2016].

De um modo geral, em relação ao perfil de segurança e tolerabilidade, os estudos clínicos demonstram que o ranibizumabe apresenta uma baixa taxa de eventos adversos sistêmicos e oculares, inclusive a longo prazo (36 meses) e que não foram observadas diferenças clinicamente significativas entre o tratamento com o ranibizumabe e os tratamentos abordados nos diferentes estudos clínicos [Brown et al., 2013]. A metanálise de Yanagida & Ueta (2014) conclui que o ranibizumabe apresenta segurança sistêmica favorável no tratamento do EMD, quando os pacientes são tratados com o regime PRN, embora cuidadosa seleção de pacientes com base nas condições vasculares sistêmicas seja necessária. Já a metanálise de Avery e colaboradores (2016) conclui que pacientes com alto risco de doenças vasculares, que recebem tratamento mensal com agentes anti-VEGF, podem apresentar um risco aumentado de morte e acidentes vasculares cerebrais, quando comparado ao tratamento simulado ou com laser [Avery et al., 2016].

#### 4.5 PROTOCOLO T: Motivo de exclusão

A eficácia de ranibizumabe em comparação ao aflibercepte, no tratamento do EMD, foi avaliada pelo estudo PROTOCOLO T, um estudo *head to head* que comparou o aflibercepte com o ranibizumabe 0,3 mg. Considerando o fato da dose de 0,3 mg de ranibizumabe não ser comercializada no Brasil, os resultados desse estudo não foram incluídos na revisão sistemática apresentada neste documento, bem como as revisões sistemáticas e metanálises que utilizaram o estudo PROTOCOLO T para avaliação dos resultados de eficácia. Porém por se tratar do único estudo *head to head* que compara o ranibizumabe, mesmo sendo utilizado como subdose (0,3 mg), *versus* o aflibercepte, optamos por reportar os resultados do estudo PROTOCOLO T neste documento.

O estudo PROTOCOLO T foi um estudo randomizado que comparou os resultados de 2 anos de acuidade visual dos agentes anti-VEGF (aflibercepte 2 mg, ranibizumabe 0,3 mg e bevacizumabe 1,25 mg) para o tratamento de pacientes com EMD, utilizando um regime de acompanhamento e retratamento. No estudo, ambos medicamentos foram administrados a cada 4 semanas durante um período de 24 semanas (a menos que a acuidade visual fosse de 20/20 ou melhor, com uma espessura do subcampo central abaixo do limiar de elegibilidade e não havendo melhora ou piora da resposta às duas últimas injeções). Após este período inicial de 24 semanas, os medicamentos passaram a ser administrados conforme a necessidade do paciente, ou seja, regime PRN. No caso do aflibercepte, tal posologia está em desacordo com a bula aprovada atualmente no país, que determina a administração do medicamento a cada 8 semanas após 5 doses iniciais mensais, também conhecido como regime 2Q8 (*2 mg every 8 weeks*). Com relação ao ranibizumabe, embora o regime posológico adotado neste estudo, após o período inicial de 24 semanas, esteja de acordo com a bula aprovada no Brasil (esquema PRN), a dose administrada (0,3 mg) corresponde a 60% da dose aprovada no país (0,5 mg) [Wells et al., 2016].

A fotocoagulação a laser foi adicionada após 6 meses se o EMD persistisse e visitas foram realizadas a cada 4 semanas durante o ano 1 e estendida até 4 meses quando a acuidade visual estivesse estabilizada [Wells et al., 2016]. No 2º ano de tratamento, os números médios de injeções foram 5,0 e 5,4 nos grupos do aflibercepte e ranibizumabe,

respectivamente (totalizando 14,2 e 14,8 injeções durante 2 anos para o tratamento com aflibercepte e ranibizumabe, respectivamente). Em 2 anos, a média da acuidade visual melhorou 12,8 e 12,3 letras para aflibercepte e ranibizumabe, respectivamente, apresentando, portanto, resultados semelhantes ( $p=0,47$ ) [Diabetic Retinopathy Clinical Research Network et al., 2015; Wells et al., 2016].

O estudo mostrou ganhos de visão, com melhora da acuidade visual, do *baseline* até 2 anos, com uma média de quase metade número de injeções no ano 2, frequência de visitas levemente diminuída, e redução da quantidade de fotocoagulação a laser com os tratamentos. Em 2 anos, a melhora média em pacientes com pior acuidade visual do *baseline* foi de 18,1 e 16,1 letras, para aflibercepte e ranibizumabe, respectivamente, não apresentando diferença estatisticamente significativa entre os grupos ( $p=0,18$ ). Já nos pacientes com melhor acuidade visual, a melhora média foi de 7,8 e 8,6, para aflibercepte e ranibizumabe, respectivamente, não apresentando diferença estatisticamente significativa entre os grupos ( $p>0,10$ ). Entre os olhos com melhor acuidade visual no *baseline*, nenhuma diferença estatisticamente significativa entre os tratamentos foi identificada durante os 2 anos de tratamento. Para os olhos com pior acuidade visual no *baseline*, a diferença na acuidade visual entre aflibercepte e ranibizumabe notada no primeiro ano não foi observada no ano 2 [Wells et al., 2016].

#### 4.6 Evidências de mundo real

Nos estudos clínicos randomizados o ranibizumabe foi eficaz com vários regimes de tratamento [(mensal, *pro re nata* (PRN) e tratar e estender (T&E)]. Os estudos clínicos controlados randomizados, descritos no capítulo 4.3, que utilizaram os regimes PRN e T&E, demonstraram que, em média, 7 a 9 injeções de ranibizumabe foram necessárias no primeiro ano de tratamento; no entanto, o número médio de injeções diminuiu gradualmente após o primeiro ano ao longo do período de tratamento [3,9 injeções (2º ano) e 2,9 injeções (3º ano) no estudo RESTORE; 5 injeções no 2º ano no estudo RETAIN e 2 injeções no 2º ano no estudo PROTOCOLO I].

Por sua vez, na prática da vida real, nem sempre é possível seguir os rigorosos critérios de acompanhamento e retratamento propostos nos estudos clínicos durante o

tratamento de pacientes com EMD com anti-VEGFs, especialmente em um regime PRN em um ambiente de vida real. Sendo assim, em função das peculiaridades desses regimes de tratamento que podem gerar incertezas quanto ao número exato de doses de ranibizumabe, administradas durante o período de tratamento, bem como o objetivo de identificar o número de doses de ranibizumabe utilizadas na prática da vida real, realizamos uma busca na literatura por estudos de mundo real que melhor pudessem refletir a prática clínica em relação ao número de injeções.

Na revisão sistemática apresentada neste documento identificamos seis estudos de mundo real que atenderam aos critérios de inclusão adotados para elegibilidade dos estudos de mundo real, ou seja, estudos com mais de 100 participantes e no mínimo com um ano de acompanhamento, conforme descritos na Tabela 10.

Conforme os resultados referentes ao número médio de injeções de ranibizumabe administradas nos diversos estudos apresentados na Tabela 10, podemos observar que o número de injeções variou entre 4,3 a 7,2 durante o primeiro ano, constatando assim que na prática clínica os participantes recebem notavelmente menos injeções do que as doses preconizadas pelos estudos clínicos randomizados (7 a 9 injeções), conforme apresentado na descrição dos estudos clínicos do capítulo 4.3.

Já o estudo observacional conduzido por Hodzic-Hadzibegovic e colaboradores (2018) avaliou a quantidade de injeções intravítreas de ranibizumabe administradas ao longo de 4 anos de tratamento, e registrou as seguintes médias de injeções: 6,1 (ano 1), 3,0 (ano 2), 2,6 (ano 3) e 1,8 (ano 4). Por outro lado, o estudo clínico DRCR.net – PROTOCOLO I, que avaliou a eficácia clínica do ranibizumabe durante um período de seguimento de cinco anos, observou as seguintes medianas de injeções de ranibizumabe 0,5 mg: 8 (ano 1), 2 (ano 2), 1 (ano 3), 0 (ano 4) e 0 (ano 5) para o grupo em tratamento com ranibizumabe + laser imediato e 9 (ano 1), 3 (ano 2), 2 (ano 3), 1 (ano 4) e 0 (ano 5) para o grupo em tratamento com ranibizumabe + laser tardio. Sendo assim, podemos observar novamente uma diferença expressiva do número de injeções no primeiro ano de tratamento, na prática clínica, que diminui no decorrer dos anos e se aproxima das doses preconizadas nos estudos clínicos randomizados.

**Tabela 10. Evidências de mundo real3**

N°	Autor, ano	Tipo/desenho	População	N° de pacientes incluídos	N° meses dos desfechos	Intervenção / Regime de tratamento	Média±DP do número de visitas	Média±DP do número de injeções
1	Massin et al., 2019  BOREAL	Estudo coorte observacional, multicêntrico, conduzido na França, período dez/13 a abr/15	Pacientes adultos com diabetes tipo 1 ou 2 e dano visual devido ao EMD	290 pacientes (290 olhos)	12 meses	Ranibizumabe  Regime: não coletado	10,4 ± 3,0 visitas	<b>5,1 ± 2,3</b> injeções
2	Ozkaya et al., 2018	Estudo caso-controle, retrospectivo, conduzido na Turquia, período jan/13 a dez/15. Resultados de 1 ano apresentados por grupos: grupo 2013, grupo 2014 e grupo 2015	Pacientes adultos com EMD	120 pacientes (173 olhos)	12 meses	Ranibizumabe  Regime: PRN	Grp 2013: 3,1 ± 1,5 (1-7) Grp 2014: 4,0 ± 1,5 (1-8) Grp 2015: 4,6 ± 1,2 (3-8)	Grp 2013: <b>4,3 ± 0,9</b> (2-7) Grp 2014: <b>4,3 ± 0,9</b> (3-7) Grp 2015: <b>5,1 ± 1,5</b> (3-8)
3	Stefanickova et al., 2018  POLARIS	Estudo internacional, não intervencional, multicêntrico, conduzido em 75 centros de 8 países europeus, período set/12 a jan/15	Pacientes adultos com diabetes tipo 1 ou 2 e dano visual devido ao EMD	983 pacientes com 568 pacientes completaram o primeiro ano	12 meses	Ranibizumabe  Regime: PRN	Geral: 10,0 ± 3,9  França: 9,3 ± 2,2 Alemanha: 12,5 ± 6,7 Grécia: 9,3 ± 3,1 Portugal: 7,6 ± 0,5 Rússia: 5,8 ± 1,4 Eslováquia: 10,9 ± 2,9 Espanha: 8,7 ± 2,1	Geral: <b>4,9 ± 2,4</b>  França: 4,5 ± 2,0 Alemanha: 5,1 ± 2,1 Grécia: 4,2 ± 1,9 Portugal: 5,6 ± 0,9 Rússia: 2,0 ± 1,2 Eslováquia: 4,6 ± 1,8 Espanha: 4,1 ± 2,3

N°	Autor, ano	Tipo/desenho	População	N° de pacientes incluídos	N° meses dos desfechos	Intervenção / Regime de tratamento	Média±DP do número de visitas	Média±DP do número de injeções
4	Ziemssen et al., 2018  OCEAN	Estudo não intervencional, prospectivo, multicêntrico, conduzido na Alemanha, período dez/11 a dez/16	Pacientes adultos com diabetes tipo 1 ou 2 e dano visual devido ao EMD	1.226 pacientes	24 meses	Ranibizumabe  Regime: PRN	Não apresentado	<u>1 ano</u> <b>4,42</b> (IC: 4,30; 4,54)  <u>Ao longo de 2 anos</u> 5,52 (IC: 5,32; 5,73)
5	Hodzic-Hadzibegovic et al., 2018	Estudo observacional, retrospectivo, conduzido na Dinamarca, período coleta dados de jan/11 a dez/13, (3 coortes – 2011, 2012 e 2013) e fechamento para avaliação em mar/16	Pacientes adultos com diabetes tipo 1 ou 2 e dano visual devido ao EMD	566 pacientes	48 meses	Nas 3 coortes os pacientes iniciaram com ranibizumabe, no regime PRN e durante o estudo o paciente continuou no tratamento ou trocou para aflibercepte ou ozurdex	<u>Todos os pacientes</u> 5 visitas por ano durante os 4 anos	<u>Todos os pacientes</u> Ano 1: <b>6,1</b> ± 2,3 Ano 2: 3,0 ± 2,7 Ano 3: 2,6 ± 2,7 Ano 4: 1,8 ± 2,7
6	Patrao et al., 2016	Estudo de série de casos, intervencional, retrospectivo, conduzido em 4 centros no Reino Unido, com dados do período ago/13 a mar/14	Pacientes adultos com diabetes tipo 1 ou 2 e dano visual devido ao EMD	164 pacientes	12 meses	Ranibizumabe  Regime: PRN	Não apresentado	<u>Primeiros 12 meses</u> <b>7,2</b> ± 2,3

#### 4.7 Considerações finais

De acordo com os resultados dos estudos apresentados na revisão da literatura, o Lucentis® (ranibizumabe) tem o potencial de beneficiar os pacientes com EMD, pois, resumidamente:

- Lucentis® proporciona melhora da acuidade visual a curto prazo, com alterações médias da acuidade visual observadas com apenas 1 semana de tratamento (ganho de 5 letras) [Nguyen et al., 2012];
- O ganho de letras adquirido em curto prazo é mantido a até aumentado com a continuação do tratamento (mais de 10 letras) [Elman et al., 2015];
- Lucentis® melhora e mantém a visão ao longo dos anos de tratamento com alteração média na MAVC do *baseline* ao ano 5 de +7,2 a +9,8 letras [Elman et al., 2015];
- 74% dos pacientes do grupo laser tardio ganharam  $\geq 10$  letras no ano 5 [Elman et al., 2015];
- Com Lucentis® os pacientes com EMD requerem menos injeções com o tempo, atingindo a mediana de zero injeções no ano 5 [Elman et al., 2015];
- Lucentis® em monoterapia proporciona ganhos visuais superiores em relação à terapia com laser [Mitchell et al., 2011];
- Um intervalo de tratamento  $\geq 2$  meses foi atingido em mais de 80% dos pacientes com EMD no mês 24 [Prunte et al., 2016];
- Lucentis® apresenta uma baixa taxa de eventos adversos sistêmicos, em pacientes com EMD, de maneira semelhante ao tratamento com placebo [Mitchell et al., 2011; Nguyen et al., 2012; Brown et al., 2013; Elman et al., 2015; Schmidt-Erfurth et al., 2014; Ishibashi et al., 2015; Prunte et al., 2016].
- Metanálise em rede demonstrou não haver diferença estatisticamente significativa entre os tratamentos com ranibizumabe e aflibercepte para EMD [Régnier et al., 2014].

## 5 RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS

O Quadro 5 resume as recomendações para ranibizumabe no tratamento de pacientes com edema macular diabético (EMD) das principais agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) no mundo.

**Quadro 5. Recomendações de órgãos de ATS com relação à incorporação de ranibizumabe no tratamento de EMD**

ATS; País	RECOMENDAÇÃO
<p><b>NICE; UK</b></p> <p><a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ta274/resources/ranibizumab-for-treating-diabetic-macular-oedema-pdf-82600612458181">https://www.nice.org.uk/guidance/ta274/resources/ranibizumab-for-treating-diabetic-macular-oedema-pdf-82600612458181</a></p> <p>[NICE, 2013]</p>	<p>Ranibizumabe é recomendado como uma opção para o tratamento de deficiência visual devido ao edema macular diabético (EMD) para pacientes em que o olho tenha uma espessura retiniana central de 400 micrômetros ou mais, no início do tratamento.</p>
<p><b>CADTH; Canadá</b></p> <p><a href="https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr-complete_Lucentis_DME_March-21-12.pdf">https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr-complete_Lucentis_DME_March-21-12.pdf</a></p> <p>[CADTH, 2012]</p>	<p>O CDEC (<i>Canadian Drug Expert Committee</i>) recomendou o reembolso de ranibizumabe para o tratamento de pacientes com edema macular diabético (EMD) de acordo com os seguintes critérios:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• EMD clinicamente significativo em que a fotocoagulação a laser também é indicada;</li> <li>• Hemoglobina A1c inferior a 11%;</li> <li>• Cobertura limitada a nove frascos por paciente.</li> </ul>
<p><b>SMC; Escócia</b></p> <p><a href="https://www.scottishmedicines.org.uk/media/2214/ranibizumab_lucentis_resubmission_final_november_2012_for_website.pdf">https://www.scottishmedicines.org.uk/media/2214/ranibizumab_lucentis_resubmission_final_november_2012_for_website.pdf</a></p> <p>[SMC, 2012]</p>	<p>Recomendado em novembro de 2012 para o tratamento de deficiência visual devido ao edema macular diabético (EMD) para pacientes adultos com melhor acuidade visual corrigida (MAVC) de 75 letras da tabela <i>Early Treatment Diabetic Retinopathy Study</i> (ETDRS), ou menos, no <i>baseline</i>.</p>
<p><b>PBAC; Austrália</b></p> <p><a href="http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2014-07/ranibizumab-dme-psd-07-2014.pdf">http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2014-07/ranibizumab-dme-psd-07-2014.pdf</a></p> <p>[PBAC, 2014]</p>	<p>Recomendado em julho de 2014 para o tratamento de edema macular diabético (EMD), diagnosticado por angiografia fluoresceínica, em pacientes com melhor acuidade visual corrigida (MAVC) entre 78 e 39 letras da tabela <i>Early Treatment Diabetic Retinopathy Study</i> (ETDRS) - acuidade visual avaliada a uma distância de 4 metros (equivalente acuidade Snellen aproximada de 20/32 - 20/160).</p>

## **6 AVALIAÇÃO ECONÔMICA**

### **6.1 Objetivo**

O propósito desta análise é determinar o valor econômico de ranibizumabe no tratamento de pacientes com edema macular diabético (EMD) em comparação aos antiangiogênicos (padrão de tratamento para EMD) disponíveis no SUS.

### **6.2 Tipo de análise e justificativa**

De acordo com os resultados de metanálise em rede apresentados no capítulo 4, o ranibizumabe demonstrou eficácia não significativamente superior ao aflibercepte [Régnier et al., 2014]. Não havendo diferença estatística significativa entre os dois medicamentos, considera-se que o ranibizumabe apresenta eficácia similar ao tratamento com aflibercepte em pacientes com EMD, conforme endossado pela agência de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) do Reino Unido (NICE) que concluiu, com base nos resultados das metanálises em rede e na opinião de especialistas clínicos, que o aflibercepte provavelmente tem a mesma eficácia clínica que o ranibizumabe [NICE, 2015] e pela agência de ATS alemã (IQWiG) que concluiu que o aflibercepte não apresenta diferenças relevantes quando comparado ao ranibizumabe, não representando, portanto, benefícios adicionais para os pacientes com EMD [IQWiG, 2014].

Diante da eficácia clínica equivalente dos tratamentos com aflibercepte e ranibizumabe para EMD, optou-se pela realização de uma análise de custo-minimização com o objetivo de determinar os custos/economias gerados com o uso de ranibizumabe em comparação ao uso de aflibercepte no tratamento de pacientes com EMD no SUS. A escolha da análise de custo-minimização, que pode ser realizada quando a efetividade das intervenções comparadas for considerada equivalente [Brasil, 2014a], também foi apontada como a análise mais apropriada pelas agências australiana (PBAC) e canadense (CADTH) de ATS, que avaliaram o aflibercepte com base em análises de custo-minimização em comparação ao tratamento com ranibizumabe para EMD [PBAC, 2014; CADTH, 2016].

### 6.3 Perspectiva

A análise de custos foi conduzida de acordo com a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS).

### 6.4 População-alvo

A população-alvo incluiu os pacientes adultos com edema macular diabético (EMD).

### 6.5 Horizonte de tempo

De acordo com os resultados de 5 anos de seguimento do Estudo DRCR.net - Protocolo I, o tratamento com ranibizumabe demonstrou uma resposta sustentada em 5 anos, apresentando simultaneamente uma redução acentuada da necessidade de injeções ao longo do tempo de tratamento [Elman et al., 2015], conforme apresentado na Tabela 11.

**Tabela 11. Quantidade de injeções intravítreas por ano - DRCR.net - Protocolo I**

Ano	Ranibizumabe + laser imediato (n=124)	Ranibizumabe + laser tardio (n=111)
Ano 1	8 (7-11)	9 (6-11)
Ano 2	2 (0-5)	3 (1-6)
Ano 3	1 (0-4)	2 (0-5)
Ano 4	0 (0-3)	1 (0-4)
Ano 5	0 (0-3)	0 (0-3)

Mediana (quartis)

Desta forma optou-se pela adoção de um horizonte de tempo correspondente aos primeiros anos de tratamento em que as quantidades de injeções são mais frequentes, ou seja, um horizonte de 3 anos. A adoção deste horizonte está em linha com o horizonte adotado na análise de custo-minimização realizada pela agência canadense de ATS durante sua avaliação do aflibercepte para a indicação de EMD [CADTH, 2016].

Importante salientar, que a análise descreve o custo de tratamento por paciente durante os três primeiros anos, de modo a capturar os custos decorrentes das diferenças entre as posologias, quantidades de injeções e visitas de monitoração para o tratamento com ranibizumabe e seu comparador.

## **6.6 Taxa de desconto**

Adotou-se uma taxa de desconto para custos de 5% ao ano no caso base, de acordo com as Diretrizes Metodológicas de Avaliações Econômicas do Ministério da Saúde [Brasil, 2014a].

## **6.7 Comparadores**

Recentemente, a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) em sua 81ª reunião ordinária, no dia 04 de setembro de 2019, recomendou a incorporação no SUS de aflibercepte para o tratamento de pacientes adultos com EMD [CONITEC, 2019a]. Portanto, considerando a incorporação da terapia anti-VEGF para o tratamento da EMD no SUS, esta análise compara os custos de tratamento com ranibizumabe com os custos de tratamento com aflibercepte para esta indicação.

## **6.8 Frequências de injeções e de visitas de monitoração médica**

Conforme discutido anteriormente no capítulo 4, não há estudos de mundo real que proporcionem uma comparação direta entre a quantidade de injeções e visitas de acompanhamento necessária para o tratamento com ranibizumabe e aflibercepte para EMD, uma vez que os estudos identificados apresentaram uma grande variabilidade quanto as características de base das populações estudadas, além da maioria apresentar apenas informações relativas ao primeiro ano de tratamento. Dessa forma, foram utilizadas as frequências observadas nos principais estudos clínicos que utilizaram regimes posológicos aprovados pela ANVISA, para ambos os medicamentos

### 6.8.1 Frequências para ranibizumabe

A principal abordagem terapêutica, aprovada em bula, avaliada nos estudos clínicos com ranibizumabe no tratamento de EMD consiste na administração do medicamento conforme a necessidade do paciente, também conhecido como regime PRN (*pro re nata*) [Mitchell et al., 2011; Lang et al., 2013; Schmidt-Erfurth et al., 2014; Ishibashi et al., 2015; Elman et al., 2015]. Caracterizado por aplicações de ranibizumabe com base na atividade da doença, após dose inicial até que a acuidade visual máxima seja atingida e/ou não haja sinais de atividade da doença, o esquema PRN é atualmente o esquema aprovado em bula mais utilizado na prática clínica. Esta abordagem flexível permite o tratamento individualizado, de modo que cada paciente receba o número adequado de injeções evitando, assim, um sub ou super tratamento.

Considerando este esquema de administração, utilizou-se para o caso base o número médio de injeções observado para o grupo de tratamento com ranibizumabe 0,5 mg em monoterapia para os três anos de seguimento do estudo clínico RESTORE [Schmidt-Erfurth et al., 2014], conforme apresentado na Tabela 12.

**Tabela 12. Frequências de injeções de ranibizumabe utilizadas no caso base**

Ano	Quantidade de injeções
Ano 1	7,4*
Ano 2	3,9*
Ano 3	2,9*

\*Média do número de injeções observada para o grupo de tratamento com ranibizumabe 0,5 mg em monoterapia do estudo RESTORE.

De acordo com a bula do ranibizumabe “os intervalos de monitoração e tratamento devem ser determinados pelo médico e deverão ser baseados na atividade da doença, bem como avaliado por meio da acuidade visual e/ou parâmetros anatômicos”, dessa forma o número de visitas de monitoração médica pode variar consideravelmente de acordo com a resposta de cada paciente ao tratamento.

Devido a oscilação na quantidade esperada de visitas durante o tratamento com ranibizumabe, optou-se por uma abordagem conservadora ao adotar visitas mensais para os três primeiros anos desta análise, conforme estabelecido no protocolo do

estudo clínico RESTORE [Mitchell et al., 2011]. Todavia, é importante salientar que, assim como observado para a quantidade de injeções, existe uma tendência de redução na quantidade de visitas de monitoração a partir do segundo ano de tratamento com ranibizumabe [Elman et al., 2015]. A Tabela 13 apresenta a quantidade de visitas de monitoração médica utilizadas no modelo para os três primeiros anos de tratamento com ranibizumabe.

**Tabela 13. Frequências de visitas de monitoração de ranibizumabe utilizadas no caso base**

Ano	Quantidade de visitas
Ano 1	12
Ano 2	12
Ano 3	12

### 6.8.2 Frequências para aflibercepte

A principal abordagem terapêutica, aprovada em bula, avaliada nos estudos clínicos com aflibercepte no tratamento de EMD, consiste na administração do medicamento a cada 8 semanas após 5 doses iniciais mensais, também conhecido como regime 2Q8 (*2 mg every 8 weeks*) [Korobelnik et al., 2014; Brown et al., 2015; Heier et al., 2016]. Considerando este esquema de administração, utilizou-se para o caso base o número médio de injeções observado para o grupo de tratamento com aflibercepte 2Q8 para os três anos de seguimento dos estudos clínicos VISTA e VIVID [Heier et al., 2016], conforme apresentado na Tabela 14.

**Tabela 14. Frequências de injeções de aflibercepte utilizadas no caso base**

Ano	Quantidade de injeções
Ano 1	8,6*
Ano 2	5,0*
Ano 3	4,6*

\*Média do número de injeções observada para os grupos de tratamento com aflibercepte no regime de administração 2Q8 dos estudos VISTA e VIVID.

De acordo com a bula de aflibercepte, não é necessário realizar monitoração entre o intervalo das injeções. Portanto, assumiu-se uma mesma frequência para a quantidade de injeções e visitas de monitoração. A Tabela 15 apresenta a quantidade de visitas de monitoração médica utilizadas no modelo para os três primeiros anos de tratamento com aflibercepte.

**Tabela 15. Frequências de visitas de monitoração de aflibercepte utilizadas no caso base**

Ano	Quantidade de visitas
Ano 1	8,6
Ano 2	5,0
Ano 3	4,6

## **6.9 Dados de custos**

Os custos incluídos no modelo foram os custos de aquisição dos medicamentos, da administração dos agentes anti-VEGF e de visitas de monitoração médica. Os custos foram estimados através da quantificação de recursos utilizados e a valoração dos respectivos recursos na perspectiva do SUS.

### **6.9.1 Custo dos medicamentos**

Para o custo de aquisição do ranibizumabe, foi considerado um custo unitário de R\$ 1.095,00 por ampola de 0,23 ml, correspondente ao preço ofertado pela Novartis ao Ministério da Saúde para a incorporação de ranibizumabe na indicação proposta. Com relação ao custo do aflibercepte, foi considerado um custo unitário de R\$ 1.100,00 por ampola de 0,278 ml, conforme oferta de preço reportada no relatório de recomendação da CONITEC sobre a avaliação de incorporação do aflibercepte para o tratamento de pacientes com edema macular diabético [CONITEC, 2019a]. A Tabela 16 resume os custos unitários de aquisição para ambos os medicamentos.

**Tabela 16. Custos unitários de aquisição de medicamentos anti-VEGF**

Medicamento	Apresentação	Preço	Fonte
Ranibizumabe	Frasco-ampola de 0,23 mL	R\$ 1.095,00	Preço Ofertado
Aflibercepte	Frasco-ampola de 0,278 mL	R\$ 1.100,00	CONITEC, 2019a

### 6.9.2 Custo de administração

Para o cálculo do custo de administração dos agentes anti-VEGF, utilizou-se um valor de R\$ 82,28 por injeção aplicada, referente ao custo do procedimento injeção intra-vítreo (Código 04.05.03.005-3), extraído do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses e Próteses do SUS (SIGTAP) em junho de 2019.

### 6.9.3 Custo de visita de monitoração

Para o cálculo dos custos com visita de monitoração, considerou-se que cada visita seria composta pela consulta com um oftalmologista e pela realização de um exame de Tomografia de Coerência Óptica (OTC) para a avaliação da atividade da doença. Dessa forma, utilizou-se para estes parâmetros os custos extraídos do SIGTAP no mês junho de 2019, conforme apresentados na Tabela 17.

**Tabela 17. Custos componentes da visita de monitoração**

Evento/Exame	Preço	Código SIGTAP
Consulta oftalmológica	R\$ 10,00	03.01.01.007-2 (CONSULTA MEDICA EM ATENÇÃO ESPECIALIZADA)
Tomografia de Coerência Óptica (OTC)	R\$ 48,00	02.11.06.028-3 (TOMOGRAFIA DE COERÊNCIA ÓPTICA)

## 6.10 Análise de sensibilidade

### 6.10.1 Variação das frequências de injeções e visitas no caso base

Considerando uma possível variação com relação a frequência de injeções e visitas utilizadas no caso base, realizou-se análises com objetivo de explorar o impacto destes parâmetros no resultado do modelo.

#### **DRCR.net - Protocolo I**

Um dos cenários explorados utilizou o número médio de injeções observado para o grupo de tratamento com ranibizumabe + laser imediato e para ranibizumabe + laser tardio durante os três primeiros anos de seguimento do estudo clínico DRCR.net - Protocolo I [Elman et al., 2015], conforme apresentado na Tabela 18.

**Tabela 18. Frequências de injeções de ranibizumabe utilizadas na análise de sensibilidade - DRCR.net - Protocolo I**

Ano	Quantidade de injeções
Ano 1	8,5*
Ano 2	2,5*
Ano 3	1,5*

\*Média da mediana do número de injeções observada para os grupos ranibizumabe + laser imediato e ranibizumabe + laser tardio do estudo DRCR.net - Protocolo I

A Tabela 19 apresenta a quantidade média de visitas de monitoração médica utilizada nesta análise para os três primeiros anos de tratamento com ranibizumabe.

**Tabela 19. Frequências de visitas de monitoração de ranibizumabe utilizadas na análise de sensibilidade - DRCR.net - Protocolo I**

Ano	Quantidade de visitas
Ano 1	13*
Ano 2	9*
Ano 3	7,5*

\*Média da mediana do número de visitas observada para os grupos ranibizumabe + laser imediato e ranibizumabe + laser tardio do estudo DRCR.net - Protocolo I

### **Frequências equivalentes entre ranibizumabe e aflibercepte**

Também foi considerado um cenário assumindo a equivalência na quantidade de injeções e visitas para ambos os tratamentos, usando como base as frequências reportadas no estudo RESTORE para ranibizumabe (7,4, 3,9 e 2,9 injeções nos anos 1, 2 e 3, respectivamente) e visitas mensais de monitoração [Mitchell et al., 2011].

#### **6.10.2 Outros parâmetros**

Além das frequências de injeções e visitas utilizadas, também foram avaliados os parâmetros custos de aquisição de aflibercepte e a não aplicação da taxa de desconto, conforme apresentados no Quadro 6, que traz o resumo de todos os parâmetros explorados durante a análise de sensibilidade.

**Quadro 6. Variação dos parâmetros na análise de sensibilidade**

<b>Parâmetro(s)</b>	<b>Descrição</b>	<b>Fonte</b>
Frequências de injeções e visitas	<p><b>Caso base:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Frequências de ranibizumabe retiradas do estudo RESTORE</li> <li>- Frequências de aflibercepte retiradas dos estudos VIVID/VISTA</li> </ul> <p><b>Análise de sensibilidade:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Frequências de ranibizumabe retiradas do estudo DRRCR.net – Protocolo I</li> <li>- Quantidades equivalentes de injeções e visitas entre ambos os tratamentos comparados</li> </ul>	<p><b>Caso base:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- RESTORE: Schmidt-Erfurth et al., 2014</li> <li>- VIVID/VISTA: Heier et al., 2016</li> </ul> <p><b>Análise de sensibilidade:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- DRRCR.net – Protocolo I: Elman et al., 2015</li> <li>- NA</li> </ul>
Taxa de desconto	<p><b>Caso base:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 5%</li> </ul> <p><b>Análise de sensibilidade:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 0%</li> </ul>	<p><b>Caso base:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Brasil, 2014a</li> </ul> <p><b>Análise de sensibilidade</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- NA</li> </ul>
Custo de aquisição do comparador	<p><b>Caso base:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Preço ofertado ao Ministério da Saúde</li> </ul> <p><b>Análise de sensibilidade:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Redução de 10% no preço ofertado</li> </ul>	<p><b>Caso base:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>CONITEC, 2019a</li> </ul> <p><b>Análise de sensibilidade:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- NA</li> </ul>

NA: Não aplicável

## 6.11 Resultados

### 6.11.1 Resultados do caso base

De acordo com as premissas adotadas no modelo, estimou-se que o tratamento com aflibercepte teria um custo de R\$ 3.457,63 a mais que o custo de tratamento com ranibizumabe, por paciente, para os primeiros anos de tratamento do EMD. Os custos anuais de tratamento com ranibizumabe, por paciente, em comparação com aflibercepte para o tratamento de edema macular diabético, são apresentados na Tabela 20.

**Tabela 20. Custos anuais de tratamento por paciente**

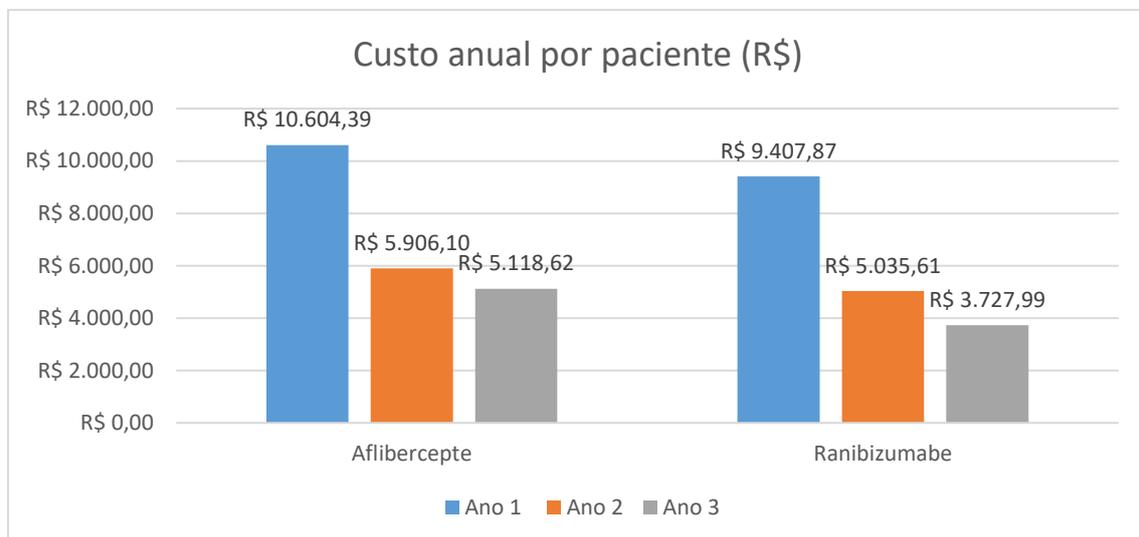
Tipo de custo	Ano	Medicamento	
		Ranibizumabe	Aflibercepte
Aquisição dos medicamentos	Ano 1	R\$ 8.103,00	R\$ 9.405,00
	Ano 2	R\$ 4.067,14	R\$ 5.238,10
	Ano 3	R\$ 2.880,27	R\$ 4.539,68
Administração dos medicamentos	Ano 1	R\$ 608,87	R\$ 703,49
	Ano 2	R\$ 305,61	R\$ 391,81
	Ano 3	R\$ 216,43	R\$ 339,57
Visitas de monitoração	Ano 1	R\$ 696,00	R\$ 495,90
	Ano 2	R\$ 662,86	R\$ 276,19
	Ano 3	R\$ 631,29	R\$ 239,37
<b>Custo anual de tratamento</b>	<b>Ano 1</b>	<b>R\$ 9.407,87</b>	<b>R\$ 10.604,39</b>
	<b>Ano 2</b>	<b>R\$ 5.035,61</b>	<b>R\$ 5.906,10</b>
	<b>Ano 3</b>	<b>R\$ 3.727,99</b>	<b>R\$ 5.118,62</b>

A partir dos custos anuais de tratamento, estimou-se a diferença de custos para 3 anos de tratamento, por paciente, com aflibercepte e ranibizumabe, conforme apresentada na Tabela 21.

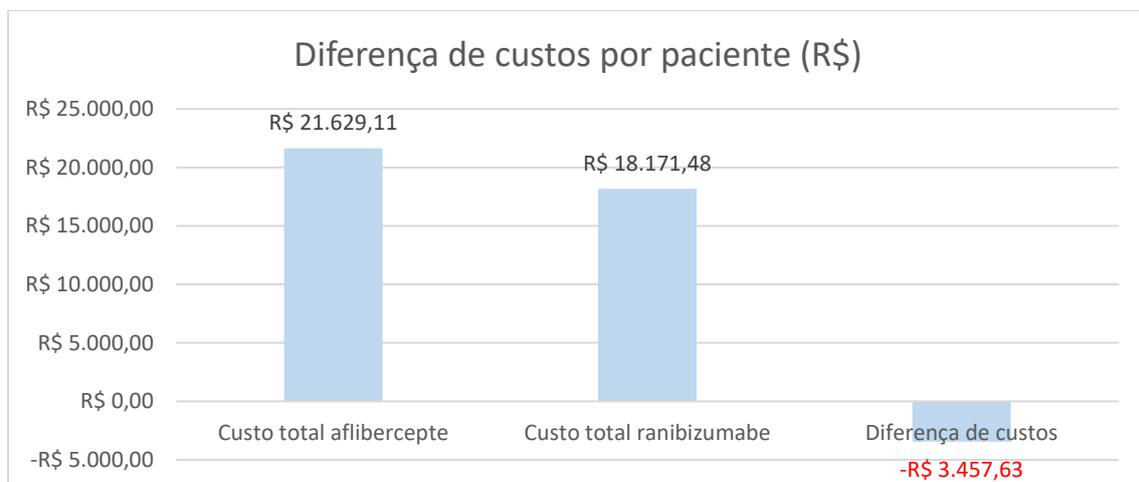
**Tabela 21. Diferença de custos entre ranibizumabe e aflibercepte**

Tipo de custo	Ano	Medicamento	
		Ranibizumabe	Aflibercepte
Custo anual de tratamento	Ano 1	R\$ 9.407,87	R\$ 10.604,39
	Ano 2	R\$ 5.035,61	R\$ 5.906,10
	Ano 3	R\$ 3.727,99	R\$ 5.118,62
<b>Custo total</b>		<b>R\$ 18.171,48</b>	<b>R\$ 21.629,11</b>
<b>Diferença de custos</b>		<b>-R\$ 3.457,63</b>	

Os resultados para o caso base também são apresentados nas Figura 23 e 24.



**Figura 23. Custos anuais de tratamento por paciente com edema macular diabético**



**Figura 24. Diferença de custos de 3 anos de tratamento com ranibizumabe versus aflibercepte por paciente com edema macular diabético**

### 6.11.2 Resultados da análise de sensibilidade

Os resultados obtidos na análise de sensibilidade univariada são apresentados na Tabela 22. Todos os cenários apontam um custo de tratamento com aflibercepte superior ao custo de tratamento com ranibizumabe.

**Tabela 22. Resultados da análise de sensibilidade**

Cenário avaliado	Custos		
	Ranibizumabe	Aflibercepte	Diferença
DRCR.net - Protocol I	R\$ 16.602,17	R\$ 21.629,11	<b>-R\$ 5.026,93</b>
Mesma quantidade de injeções e visitas	R\$ 18.171,48	R\$ 18.240,20	<b>-R\$ 68,72</b>
10% desconto no comparador	R\$ 18.171,48	R\$ 19.710,83	<b>-R\$ 1.539,35</b>
Sem aplicação da taxa de desconto	R\$ 18.805,38	R\$ 22.449,07	<b>-R\$ 3.643,69</b>

### 6.12 Conclusão

Os resultados mostram que ranibizumabe é uma alternativa poupadora de recursos quando comparada ao aflibercepte para o tratamento de pacientes adultos com edema macular diabético (EMD), proporcionando uma economia de aproximadamente 16% com relação ao tratamento de 3 anos com aflibercepte.

A análise de sensibilidade determinística reforça que ranibizumabe é a alternativa mais econômica quando comparado ao aflibercepte em todos os cenários avaliados.

## **7 ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO**

### **7.1 Estimativa epidemiológica**

#### **7.1.1 Objetivo**

Uma análise de impacto orçamentário foi realizada com o objetivo de estimar a quantidade de recursos necessários para viabilizar a incorporação do ranibizumabe no tratamento de pacientes com edema macular diabético (EMD), sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS) no âmbito federal, em um horizonte de tempo de 5 anos.

#### **7.1.2 Métodos**

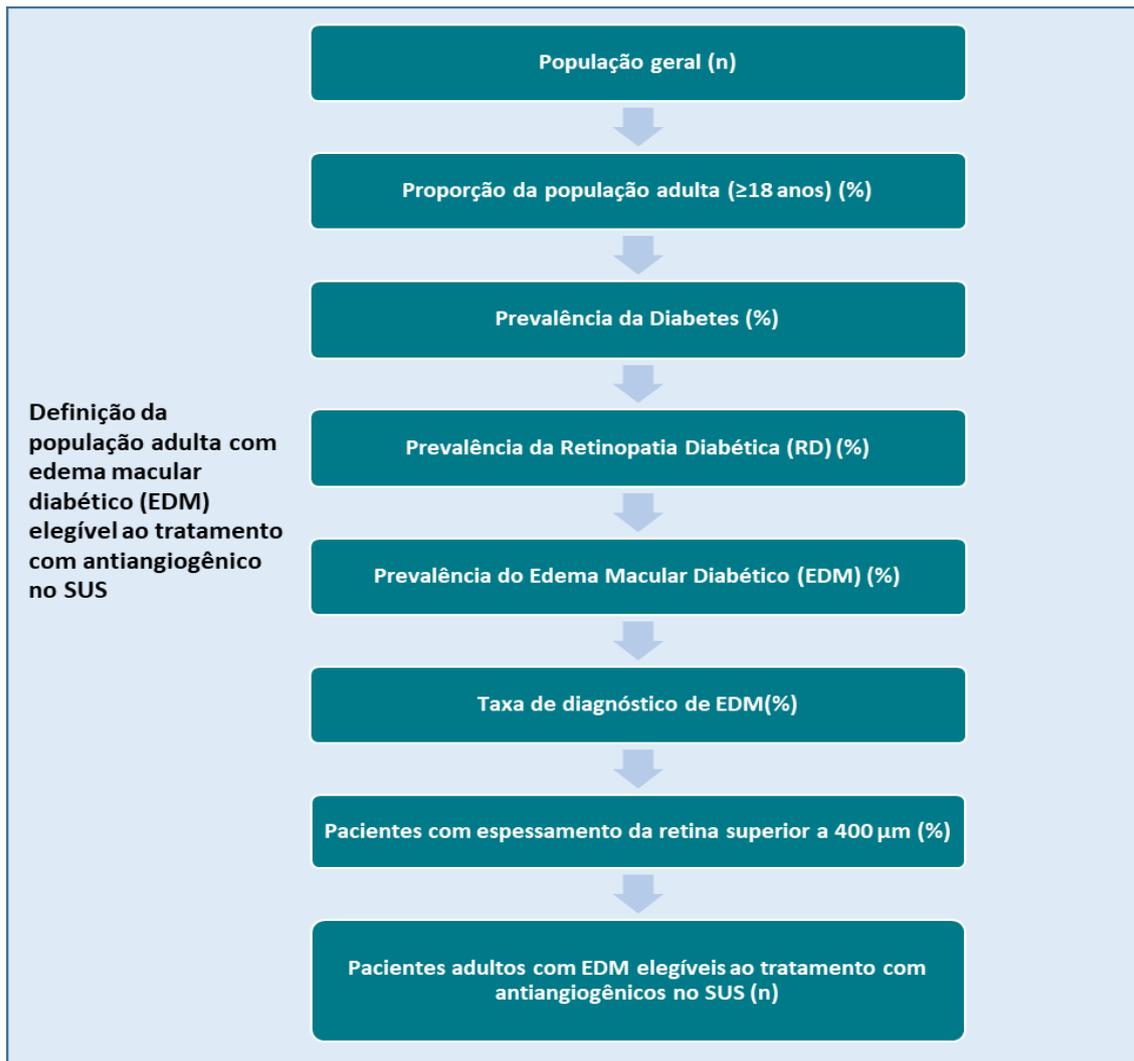
Foi desenvolvido um modelo que estima o número de pacientes com edema macular diabético elegíveis ao tratamento com terapia antiangiogênica e o investimento necessário para a incorporação de ranibizumabe no SUS. O impacto orçamentário foi calculado através da comparação do cenário atual (sem ranibizumabe) versus cenário proposto (com ranibizumabe).

##### **2.1.1.1 Comparadores**

Recentemente, a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) em sua 81ª reunião ordinária, no dia 04 de setembro de 2019, recomendou a incorporação de aflibercepte para o tratamento de pacientes adultos com EMD no SUS [CONITEC, 2019a]. Considerando a decisão da CONITEC favorável a incorporação do aflibercepte no SUS, adotou-se este como comparador para a análise de impacto orçamentário.

##### **2.1.1.2 População de pacientes elegíveis**

A população de pacientes adultos com edema macular diabético elegível ao tratamento com antiangiogênicos no SUS foi estimada por meio de dados populacionais e epidemiológicos, utilizando o fluxograma para elegibilidade apresentado na Figura 25.



**Figura 25. Fluxograma para elegibilidade ao tratamento com antiangiogênicos**

O número de pacientes elegíveis foi calculado a partir do total da população  $\geq 18$  anos do Brasil. A projeção para os próximos 5 anos, segundo o IBGE [IBGE, 2018], da população brasileira com idade  $\geq 18$  anos, considerando ambos os sexos, segue apresentada na Tabela 23.

**Tabela 23. Projeção da população brasileira com idade  $\geq 18$  anos no período de 2020-2022**

Ano de tratamento	População Total
2020	158.255.554
2021	160.044.909
2022	161.775.439
2023	163.465.276
2024	165.088.471

Para a estimativa de pacientes com diabetes, utilizou-se os dados do sistema de Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (VIGITEL), que em sua última publicação reportou o percentual de indivíduos adultos que referiram diagnóstico médico de diabetes tipo 1 e 2 no ano de 2018 [Brasil, 2019]. Dessa forma, aplicou-se o percentual reportado de 7,7% sobre a projeção da população adulta do IBGE da Tabela 23 (assumindo uma taxa de prevalência constante ao longo dos cinco anos), estimando-se a quantidade de pacientes com idade  $\geq 18$  anos com diabetes no período de 2020-2024, conforme apresentada na Tabela 24.

**Tabela 24. Paciente com idade  $\geq 18$  anos com diabetes no período de 2020-2024**

<b>Ano de tratamento</b>	<b>População com diabetes</b>
2020	<b>12.185.678</b>
2021	<b>12.323.458</b>
2022	<b>12.456.709</b>
2023	<b>12.586.826</b>
2024	<b>12.711.812</b>

A partir da população adulta com diabetes, estimou-se a população com retinopatia diabética (RD) por meio da aplicação de uma taxa de 25,7% retirada de um estudo retrospectivo brasileiro que avaliou os dados de prevalência e estadiamento da retinopatia diabética em 2.201 pacientes diabéticos em Pernambuco. Dos pacientes com RD, estimou-se a população com edema macular diabético (EMD) por meio da aplicação de uma taxa de 11,7%, também obtida do mesmo estudo.

Dos pacientes com EMD, considerou-se que apenas 50% chegam a ser diagnosticados, suposição esta validada por especialistas médicos. Além disso, em linha com as recomendações da agência de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) do Reino Unido para os medicamentos antiangiogênicos em pacientes com EMD [NICE, 2013; NICE, 2015], adotou-se o espessamento da retina superior ou igual a 400 micrometros como critério para elegibilidade ao tratamento com antiangiogênicos no SUS, uma vez que este grupo de pacientes apresentou um maior ganho em acuidade visual e diminuição no espessamento da retina com anti-VEGF em estudo clínico [Mitchell et al.,

2011]. Considerou-se que aproximadamente 51,6% dos pacientes com EMD atendem a este critério adotado [Mitchell et al., 2011].

Utilizando as informações e as taxas descritas anteriormente, calculou-se a população elegível ao tratamento com antiangiogênicos no SUS, conforme apresentada na Tabela 25.

**Tabela 25. Estimativa de paciente elegíveis para o tratamento com antiangiogênicos no SUS**

Faixa etária	2020	2021	2022	2023	2024
População ≥ 18 anos	158.255.554	160.044.909	161.775.439	163.465.276	165.088.471
Pacientes com diabetes	12.185.678	12.323.458	12.456.709	12.586.826	12.711.812
Pacientes com RD	3.133.618	3.169.049	3.203.315	3.236.776	3.268.917
Pacientes com EMD	365.404	369.536	373.531	377.433	381.181
Pacientes diagnosticados	182.702	184.768	186.766	188.717	190.591
Pacientes com espessamento da retina ≥ 400 µm	94.333	95.399	96.431	97.438	98.406
<b>Pacientes elegíveis aos antiangiogênicos no SUS</b>	<b>94.333</b>	<b>95.399</b>	<b>96.431</b>	<b>97.438</b>	<b>98.406</b>

EMD: Edema Macular Diabético

### 7.1.3 Distribuição dos pacientes entre os tratamentos

#### 2.1.1.3 Taxa de difusão do antiangiogênicos

Para a estimativa do impacto orçamentário proveniente da incorporação do tratamento com ranibizumabe no SUS, faz-se necessária primeiro a inclusão da projeção da taxa de difusão do tratamento com antiangiogênicos, uma vez incorporados no sistema de saúde público para EMD. Dessa forma, considerou-se uma taxa de difusão variando de 20% a 60% ao longo de 5 anos após a incorporação dos medicamentos anti-VEGF. As taxas utilizadas são apresentadas ano a ano na Tabela 26. Cenários de baixa e alta difusão também foram testados na análise de sensibilidade.

**Tabela 26. Taxa de difusão dos antiangiogênicos no período de 2020-2024**

Tratamento	2020	2021	2022	2023	2024
Com antiangiogênicos	20%	30%	40%	50%	60%
Sem antiangiogênicos	80%	70%	60%	50%	40%

Aplicando-se as taxas de difusão descritas acima sobre a quantidade de pacientes elegíveis aos antiangiogênicos no SUS estimada anteriormente, calculou-se a quantidade de pacientes que seriam tratados no SUS nos primeiros 5 anos após a incorporação dos anti-VEGF, conforme apresentada ano a ano na Tabela 27.

**Tabela 27. Pacientes tratados com antiangiogênicos no SUS no período de 2020-2024**

	2020	2021	2022	2023	2024
Pacientes elegíveis aos antiangiogênicos no SUS	94.333	95.399	96.431	97.438	98.406
<b>Pacientes tratados com antiangiogênicos no SUS</b>	<b>18.867</b>	<b>28.620</b>	<b>38.572</b>	<b>48.719</b>	<b>59.043</b>

#### 2.1.1.4 *Market Share* dos antiangiogênicos

Após a definição da taxa de difusão, faz-se necessária a inclusão da distribuição dos pacientes entre os tratamentos antiangiogênicos comparados durante a construção dos cenários com e sem a intervenção avaliada (ranibizumabe). Com base nos dados do mercado brasileiro de EMD, utilizou-se um *Market Share* de 50% para aflibercepte e 50% para ranibizumabe, mantendo essa proporção ao longo dos cinco anos. A Tabela 28 apresenta o *Market Share* utilizado.

**Tabela 28. Distribuição entre os antiangiogênicos nos cenários com e sem ranibizumabe no período de 2020-2024**

Tratamento	2020	2021	2022	2023	2024
<b>Cenário sem ranibizumabe</b>					
Aflibercepte	100%	100%	100%	100%	100%
Ranibizumabe	0%	0%	0%	0%	0%
<b>Cenário com ranibizumabe</b>					
Aflibercepte	50%	50%	50%	50%	50%
Ranibizumabe	50%	50%	50%	50%	50%

### 2.1.1.5 Distribuição de pacientes entre ano de tratamento após entrada no SUS

Para esta análise, considerou-se que uma parcela dos pacientes que seriam tratados no primeiro ano da incorporação dos antiangiogênicos para EMD no SUS (2020) já estaria no primeiro ano de tratamento com anti-VEGF no ano de 2019. Desta forma, estes pacientes migrariam para o SUS já no segundo ano de tratamento com anti-VEGF.

Considerando ainda a redução da quantidade de injeções ao longo do tempo de tratamento, com quantidade de injeções quase inexistente a partir do 3º ano para o tratamento com ranibizumabe [Elman et al., 2015], utilizou-se, portanto, como premissa que no primeiro ano da incorporação dos antiangiogênicos 50% dos pacientes estariam no segundo ano de tratamento com estes medicamentos e que os pacientes restantes nunca fizeram uso desta classe para EMD.

Foi considerado também como premissa neste modelo que todos os pacientes ingressantes, a partir do segundo ano da incorporação (2021), seriam pacientes *naive*, ou seja, pacientes sem utilização prévia de anti-VEGF. Portanto, 100% dos pacientes entrantes, entre os anos de 2021 e 2024, estariam no primeiro ano de tratamento com antiangiogênico. A Tabela 29 resume a distribuição anual utilizada no modelo.

**Tabela 29. Distribuição entre os antiangiogênicos nos cenários com e sem ranibizumabe no período de 2020-2024**

<b>Entrada dos pacientes no SUS</b>	<b>2020</b>	<b>2021</b>	<b>2022</b>	<b>2023</b>	<b>2024</b>
1º ano de tratamento	50%	100%	100%	100%	100%
2º ano de tratamento	50%	0%	0%	0%	0%

### 7.1.4 Número total de pacientes estimados

Utilizando as informações e as taxas descritas anteriormente, calculou-se o número total de pacientes estimados para o tratamento com antiangiogênicos no SUS e, posteriormente, o número de pacientes anual em cada tratamento por cenário avaliado (Tabelas 30 e 31).

**Tabela 30. Estimativa do número total de pacientes do cenário sem ranibizumabe**

	2020	2021	2022	2023	2024
<b>População total a ser tratada no SUS</b>	<b>18.867</b>	<b>28.620</b>	<b>38.572</b>	<b>48.719</b>	<b>59.043</b>
<b>Aflibercepte</b>					
Pacientes 1º ano de tratamento	9.433	9.753	9.953	10.147	10.324
Pacientes 2º ano de tratamento	9.433	9.433	9.753	9.953	10.147
Pacientes 3º ano de tratamento	0	9.433	9.433	9.753	9.953
Pacientes 4º ano de tratamento	0	0	9.433	9.433	9.753
Pacientes 5º ano (ou+) de tratamento	0	0	0	9.433	18.867
<b>- Total pacientes aflibercepte</b>	<b>18.867</b>	<b>28.620</b>	<b>38.572</b>	<b>48.719</b>	<b>59.043</b>
<b>Ranibizumabe</b>					
Pacientes 1º ano de tratamento	0	0	0	0	0
Pacientes 2º ano de tratamento	0	0	0	0	0
Pacientes 3º ano de tratamento	0	0	0	0	0
Pacientes 4º ano de tratamento	0	0	0	0	0
Pacientes 5º ano (ou+) de tratamento	0	0	0	0	0
<b>- Total pacientes ranibizumabe</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>

**Tabela 31. Estimativa do número total de pacientes do cenário com ranibizumabe**

	2020	2021	2022	2023	2024
<b>População total a ser tratada no SUS</b>	<b>18.867</b>	<b>28.620</b>	<b>38.572</b>	<b>48.719</b>	<b>59.043</b>
<b>Aflibercepte</b>					
Pacientes 1º ano de tratamento	4.717	4.877	4.976	5.073	5.162
Pacientes 2º ano de tratamento	4.717	4.717	4.877	4.976	5.073
Pacientes 3º ano de tratamento	0	4.717	4.717	4.877	4.976
Pacientes 4º ano de tratamento	0	0	4.717	4.717	4.877
Pacientes 5º ano (ou+) de tratamento	0	0	0	4.717	9.433
<b>- Total pacientes aflibercepte</b>	<b>9.433</b>	<b>14.310</b>	<b>19.286</b>	<b>24.360</b>	<b>29.522</b>
<b>Ranibizumabe</b>					
Pacientes 1º ano de tratamento	4.717	4.877	4.976	5.073	5.162
Pacientes 2º ano de tratamento	4.717	4.717	4.877	4.976	5.073
Pacientes 3º ano de tratamento	0	4.717	4.717	4.877	4.976
Pacientes 4º ano de tratamento	0	0	4.717	4.717	4.877
Pacientes 5º ano (ou+) de tratamento	0	0	0	4.717	9.433
<b>- Total pacientes ranibizumabe</b>	<b>9.433</b>	<b>14.310</b>	<b>19.286</b>	<b>24.360</b>	<b>29.522</b>

### 7.1.5 Frequências de injeções e de visitas de monitoração médica

Seguindo o racional utilizado na análise de custo-minimização apresentada anteriormente, neste modelo de impacto orçamentário foram utilizadas as frequências observadas nos principais estudos clínicos que utilizaram regimes posológicos aprovados pela ANVISA, para ambos os medicamentos.

#### 2.1.1.6 Frequências para ranibizumabe

Para o caso base, foi utilizado o número médio de injeções observado para o grupo de tratamento com ranibizumabe 0,5 mg em monoterapia para os três anos de seguimento do estudo clínico RESTORE [Schmidt-Erfurth et al., 2014], assumindo-se para o 4º e 5º ano desta análise a mesma frequência observada no 3º ano do estudo, conforme apresentado na Tabela 32.

**Tabela 32. Frequências de injeções de ranibizumabe utilizadas no caso base**

Ano	Quantidade de injeções
Ano 1	7,4*
Ano 2	3,9*
Ano 3	2,9*
Ano 4	2,9**
Ano 5	2,9**

\*Média do número de injeções observada para o grupo de tratamento com ranibizumabe 0,5 mg em monoterapia do estudo RESTORE. \*\*Assumiu-se a mesma frequência do ano anterior.

Devido a oscilação na quantidade esperada de visitas durante o tratamento com ranibizumabe no regime PRN, optou-se por uma abordagem conservadora ao adotar visitas mensais, conforme estabelecido no protocolo do estudo clínico RESTORE [Mitchell et al., 2011]. Todavia, é importante salientar que, assim como observado para a quantidade de injeções, existe uma tendência de redução na quantidade de visitas de monitoração a partir do segundo ano de tratamento com ranibizumabe [Elman et al., 2015]. A Tabela 33 apresenta a quantidade de visitas de monitoração médica utilizadas no modelo para os cinco anos de tratamento com ranibizumabe.

**Tabela 33. Frequências de visitas de monitoração de ranibizumabe utilizadas no caso base**

Ano	Quantidade de visitas
Ano 1	12
Ano 2	12
Ano 3	12
Ano 4	12
Ano 5	12

### 2.1.1.7 Frequências para aflibercepte

Para o caso base, foi utilizado o número médio de injeções observado para o grupo de tratamento com aflibercepte 2Q8 para os três anos de seguimento dos estudos clínicos VISTA e VIVID (Heier et al., 2016) e o número médio de injeções observadas no estudo de extensão ENDURANCE [Wykoff et al., 2018], conforme apresentado na Tabela 34.

**Tabela 34. Frequências de injeções de aflibercepte utilizadas no caso base**

Ano	Quantidade de injeções
Ano 1	8,6*
Ano 2	5,0*
Ano 3	4,6*
Ano 4	4,5**
Ano 5	3,4**

\*Média do número de injeções observada para os grupos de tratamento com aflibercepte no regime de administração 2Q8 dos estudos VISTA e VIVID. \*\*Média do número de injeções observada no estudo de extensão ENDURANCE.

De acordo com a bula de aflibercepte, não é necessário realizar monitoração entre o intervalo das injeções. Portanto, assumiu-se uma mesma frequência para a quantidade de injeções e visitas de monitoração. A Tabela 35 apresenta a quantidade de visitas de monitoração médica utilizadas no modelo para os cinco anos de tratamento com aflibercepte.

**Tabela 35. Frequências de visitas de monitoração de aflibercepte utilizadas no caso base**

Ano	Quantidade de visitas
Ano 1	8,6
Ano 2	5,0
Ano 3	4,6
Ano 4	4,5
Ano 5	3,4

### 7.1.6 Dados de custo

Os custos incluídos no modelo foram os custos de aquisição dos medicamentos, da administração dos agentes anti-VEGF e de visitas de monitoração médica. Os custos foram estimados através da quantificação de recursos utilizados e a valoração dos respectivos recursos na perspectiva do SUS.

#### 2.1.1.8 Custo dos medicamentos

Para o custo de aquisição do ranibizumabe, foi considerado um custo unitário de R\$ 1.095,00 por ampola de 0,23 ml, correspondente ao preço ofertado pela Novartis ao Ministério da Saúde para a incorporação de ranibizumabe na indicação proposta. Com relação ao custo do aflibercepte, foi considerado um custo unitário de R\$ 1.100,00 por ampola de 0,278 ml, conforme oferta de preço reportada no relatório de recomendação da CONITEC sobre a avaliação de incorporação do aflibercepte para o tratamento de pacientes com edema macular diabético [CONITEC, 2019a]. A Tabela 36 resume os custos unitários de aquisição para ambos os medicamentos.

**Tabela 36. Custos unitários de aquisição de medicamentos anti-VEGF**

Medicamento	Apresentação	Preço	Fonte
Ranibizumabe	Frasco-ampola de 0,23 mL	R\$ 1.095,00	Preço Ofertado
Aflibercepte	Frasco-ampola de 0,278 mL	R\$ 1.100,00	CONITEC, 2019a

### 2.1.1.9 Custo de administração

Para o cálculo do custo de administração dos agentes anti-VEGF, utilizou-se um valor de R\$ 82,28 por injeção aplicada, referente ao custo do procedimento injeção intra-vítreo (Código 04.05.03.005-3), extraído do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses e Próteses do SUS (SIGTAP) em junho de 2019.

### 2.1.1.10 Custo de visita de monitoração

Para o cálculo dos custos com visita de monitoração, considerou-se que cada visita seria composta pela consulta com um oftalmologista e pela realização de um exame de Tomografia de Coerência Óptica (OTC) para a avaliação da atividade da doença. Dessa forma, utilizou-se para estes parâmetros os custos extraídos do SIGTAP no mês junho de 2019, conforme apresentados na Tabela 37.

**Tabela 37. Custos componentes da visita de monitoração**

Evento/Exame	Preço	Código SIGTAP
Consulta oftalmológica	R\$ 10,00	03.01.01.007-2 (CONSULTA MEDICA EM ATENÇÃO ESPECIALIZADA)
Tomografia de Coerência Óptica (OTC)	R\$ 48,00	02.11.06.028-3 (TOMOGRAFIA DE COERÊNCIA ÓPTICA)

## 7.1.7 Análise de sensibilidade

### 2.1.1.11 Variação das frequências de injeções e visitas no caso base

Considerando uma possível variação com relação a frequência de injeções e visitas utilizadas no caso base, realizou-se análises com objetivo de explorar o impacto destes parâmetros no resultado do modelo.

### **DRCR.net - Protocolo I**

Um dos cenários explorado utilizou o número médio de injeções observado para o grupo de tratamento com ranibizumabe + laser imediato e para ranibizumabe + laser

tardio durante os cinco anos de seguimento do estudo clínico DRCR.net - Protocolo I [Elman et al., 2015], conforme apresentado na Tabela 38.

**Tabela 38. Frequências de injeções de ranibizumabe utilizadas na análise de sensibilidade - DRCR.net - Protocolo I**

Ano	Quantidade de injeções
Ano 1	8,5*
Ano 2	2,5*
Ano 3	1,5*
Ano 4	0,5*
Ano 5	0*

\*Média da mediana do número de injeções observada para os grupos ranibizumabe + laser imediato e ranibizumabe + laser tardio do estudo DRCR.net - Protocolo I

A Tabela 39 apresenta a quantidade de visitas de monitoração médica utilizada nesta análise para os cinco anos de tratamento com ranibizumabe.

**Tabela 39. Frequências de visitas de monitoração de ranibizumabe utilizadas na análise de sensibilidade - DRCR.net - Protocolo I**

Ano	Quantidade de visitas
Ano 1	13*
Ano 2	9*
Ano 3	7,5*
Ano 4	5,5*
Ano 5	4,5*

\*Média da mediana do número de visitas observada para os grupos ranibizumabe + laser imediato e ranibizumabe + laser tardio do estudo DRCR.net - Protocolo I

**Frequências equivalentes entre ranibizumabe e aflibercepte**

Também foi considerado um cenário assumindo a equivalência na quantidade de injeções e visitas para ambos os tratamentos, usando como base as frequências reportadas no estudo RESTORE para ranibizumabe (7,4, 3,9 e 2,9 injeções nos anos 1, 2 e 3, respectivamente - mantendo a frequência de 2,9 injeções para os anos 4 e 5) e visitas mensais de monitoração [Mitchell et al., 2011].

### 2.1.1.12 Outros parâmetros

Além das frequências de injeções e visitas utilizadas, também foram avaliados os parâmetros custos de aquisição de aflibercepte, o percentual da taxa de diagnóstico, um cenário considerando apenas os custos de aquisição dos medicamentos e cenários de baixa e alta difusão para o tratamento com antiangiogênicos ao longo de 5 anos, conforme apresentados no Quadro 7, que traz o resumo de todos os parâmetros explorados durante a análise de sensibilidade.

**Quadro 7. Variação dos parâmetros na análise de sensibilidade**

Parâmetro(s)	Descrição	Fonte
Frequências de injeções e visitas	<p><b>Caso base:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Frequências de ranibizumabe retiradas do estudo RESTORE</li> <li>- Frequências de aflibercepte retiradas dos estudos VIVID/VISTA</li> </ul> <p><b>Análise de sensibilidade:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Frequências de ranibizumabe retiradas do estudo DRCR.net – Protocolo I</li> <li>- Quantidades equivalentes de injeções e visitas entre ambos os tratamentos comparados</li> </ul>	<p><b>Caso base:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- RESTORE: Schmidt-Erfurth et al., 2014</li> <li>- VIVID/VISTA: Heier et al., 2016</li> </ul> <p><b>Análise de sensibilidade:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- DRCR.net – Protocolo I: Elman et al., 2015</li> <li>- NA</li> </ul>
Taxa difusão antiangiogênicos	<p><b>Caso base:</b></p> <p>20%/30%/40%/50%/60%</p> <p><b>Análise de sensibilidade:</b></p> <p>Baixa difusão: 10%/20%/30%/40%/50%</p> <p>Alta difusão: 30%/40%/50%/60%/70%</p>	<p><b>Caso base:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- NA</li> </ul> <p><b>Análise de sensibilidade:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- NA</li> </ul>
Taxa de diagnóstico	<p><b>Caso base:</b></p> <p>50%</p> <p><b>Análise de sensibilidade:</b></p> <p>+/- 20%</p>	<p><b>Caso base:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- NA</li> </ul> <p><b>Análise de sensibilidade:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- NA</li> </ul>
Inclusão de custos na análise	<p><b>Caso base:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Custo incluídos: aquisição, administração e visitas de monitoração</li> </ul> <p><b>Análise de sensibilidade:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Custo incluídos: somente aquisição</li> </ul>	<p><b>Caso base:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- CONITEC, 2019a; SIGTAP, 2019</li> </ul> <p><b>Análise de sensibilidade:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- NA</li> </ul>
Custo de aquisição do comparador	<p><b>Caso base:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Preço ofertado ao Ministério da Saúde</li> </ul> <p><b>Análise de sensibilidade:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Redução de 10% no preço ofertado</li> </ul>	<p><b>Caso base:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- CONITEC, 2019a</li> </ul> <p><b>Análise de sensibilidade:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- NA</li> </ul>

NA: Não aplicável

## 7.1.8 Resultados

### 2.1.1.13 Resultados do caso base

De acordo com o modelo, estima-se que a incorporação de ranibizumabe no SUS gere uma economia de aproximadamente R\$ 104,1 milhões ao longo de cinco anos –

Tabela 40.

**Tabela 40. Resultados do caso base**

<b>CENÁRIO ATUAL (sem ranibizumabe)</b>					
<b>Tratamento</b>	<b>Ano 1 (2020)</b>	<b>Ano 2 (2021)</b>	<b>Ano 3 (2022)</b>	<b>Ano 4 (2023)</b>	<b>Ano 5 (2024)</b>
Ranibizumabe	R\$ 0,0				
Aflibercepte	R\$ 158.533.835,28	R\$ 215.161.629,59	R\$ 271.908.950,83	R\$ 316.789.433,81	R\$ 362.567.438,97
<b>Total</b>	<b>R\$ 158.533.835,28</b>	<b>R\$ 215.161.629,59</b>	<b>R\$ 271.908.950,83</b>	<b>R\$ 316.789.433,81</b>	<b>R\$ 362.567.438,97</b>
<b>CENÁRIO PROPOSTO (com ranibizumabe)</b>					
<b>Tratamento</b>	<b>Ano 1 (2020)</b>	<b>Ano 2 (2021)</b>	<b>Ano 3 (2022)</b>	<b>Ano 4 (2023)</b>	<b>Ano 5 (2024)</b>
Ranibizumabe	R\$ 79.266.917,64	R\$ 107.580.814,79	R\$ 135.954.475,42	R\$ 158.394.716,91	R\$ 181.283.719,49
Aflibercepte	R\$ 69.312.302,72	R\$ 90.203.392,17	R\$ 111.372.712,59	R\$ 132.856.490,63	R\$ 154.658.419,96
<b>Total</b>	<b>R\$ 148.579.220,36</b>	<b>R\$ 197.784.206,97</b>	<b>R\$ 247.327.188,00</b>	<b>R\$ 291.251.207,53</b>	<b>R\$ 335.942.139,44</b>
<b>DIFERENÇA CENÁRIO ATUAL VS. CENÁRIO PROPOSTO</b>					
	<b>Ano 1 (2020)</b>	<b>Ano 2 (2021)</b>	<b>Ano 3 (2022)</b>	<b>Ano 4 (2023)</b>	<b>Ano 5 (2024)</b>
<b>Impacto (R\$)</b>	<b>-R\$ 9.954.614,92</b>	<b>-R\$ 17.377.422,62</b>	<b>-R\$ 24.581.762,83</b>	<b>-R\$ 25.538.226,28</b>	<b>-R\$ 26.625.299,53</b>
<b>Impacto (%)</b>	<b>-6,3%</b>	<b>-8,1%</b>	<b>-9,0%</b>	<b>-8,1%</b>	<b>-7,3%</b>
<b>Impacto acumulado (R\$)</b>	<b>-R\$ 9.954.614,92</b>	<b>-R\$ 27.332.037,54</b>	<b>-R\$ 51.913.800,37</b>	<b>-R\$ 77.452.026,65</b>	<b>-R\$ 104.077.326,18</b>

### 2.1.1.14 Resultados da análise de sensibilidade

Os resultados dos cenários avaliados são resumidos na Tabela 41. Em todos os cenários avaliados observou-se a geração de economia devido a incorporação de ranibizumabe para EMD no SUS, apresentando um potencial de economia para o governo variando entre 0,2% a 19,0% ao longo de cinco anos.

**Tabela 41. Resultados da análise de sensibilidade**

Cenário	Impacto Orçamentário					
	Ano 1 (2020)	Ano 2 (2021)	Ano 3 (2022)	Ano 4 (2023)	Ano 5 (2024)	Acumulado
DRCR.net - Protocolo I	-R\$ 12.167.587,99	-R\$ 28.378.904,09	-R\$ 50.844.867,73	-R\$ 70.311.879,43	-R\$ 90.313.197,98	<b>-R\$ 252.016.437,22</b>
Mesma frequência injeções e visitas	-R\$ 266.490,29	-R\$ 340.801,21	-R\$ 415.999,26	-R\$ 492.245,83	-R\$ 569.581,10	<b>-R\$ 1.477.826,19</b>
Taxa de diagnóstico (40%)	-R\$ 7.963.691,94	-R\$ 13.901.938,10	-R\$ 19.665.410,26	-R\$ 20.430.581,02	-R\$ 21.300.239,63	<b>-R\$ 83.261.860,94</b>
Taxa de diagnóstico (60%)	-R\$ 11.945.537,90	-R\$ 20.852.907,14	-R\$ 29.498.115,39	-R\$ 30.645.871,53	-R\$ 31.950.359,44	<b>-R\$ 124.892.791,41</b>
Baixa difusão antiangiogênicos	-R\$ 4.977.307,46	-R\$ 11.542.399,58	-R\$ 17.386.178,61	-R\$ 21.627.657,63	-R\$ 25.859.924,14	<b>-R\$ 81.393.467,42</b>
Alta difusão antiangiogênicos	-R\$ 14.931.922,38	-R\$ 23.212.445,66	-R\$ 31.777.347,05	-R\$ 29.448.794,92	-R\$ 27.390.674,92	<b>-R\$ 126.761.184,93</b>
Somente o custo de aquisição	-R\$ 11.940.179,80	-R\$ 20.777.583,21	-R\$ 29.473.712,25	-R\$ 32.677.883,75	-R\$ 36.041.636,23	<b>-R\$ 98.193.232,23</b>
10% de desconto no comparador	-R\$ 2.924.459,68	-R\$ 7.836.117,73	-R\$ 12.524.007,89	-R\$ 11.490.254,16	-R\$ 10.547.309,77	<b>-R\$ 45.322.149,23</b>

EMD: Edema Macular Diabético

### 7.1.9 Conclusão

A estimativa de impacto orçamentário mostrou que a incorporação de ranibizumabe para o tratamento de pacientes adultos com edema macular diabético tem o potencial de gerar economia para o SUS a partir do primeiro ano, atingindo cerca de R\$ 104,1 milhões ao longo de cinco anos, o que seria equivalente a uma economia para o governo de aproximadamente 8% com relação aos gastos previstos com aflibercepte em um cenário sem ranibizumabe.

Os resultados da análise de sensibilidade confirmam o posicionamento do ranibizumabe como uma tecnologia poupadora de recursos quando comparada ao aflibercepte, gerando um potencial de economia para o governo variando entre 0,2% a 19,0% ao longo de cinco anos.

### 7.2 Estimativa por demanda aferida - SES Bahia

Uma segunda análise de impacto orçamentário foi realizada com o objetivo de estimar a quantidade de recursos necessários para viabilizar a incorporação do ranibizumabe no tratamento quando considerada a estimativa de pacientes elegíveis projetada a partir da demanda de antiangiogênicos na Secretaria de Estado da Saúde

SAS da Bahia, conforme elaboração da Secretaria Executiva da CONITEC [CONITEC, 2019a].

### 7.2.1 Comparadores

Considerando a decisão da CONITEC favorável a incorporação do aflibercepte no SUS para o tratamento de pacientes adultos com EMD [CONITEC, 2019a], manteve-se o aflibercepte como comparador para esta análise de impacto orçamentário.

### 7.2.2 População de pacientes elegíveis

A população de pacientes adultos com edema macular diabético elegível ao tratamento com antiangiogênicos no SUS utilizada nesta análise, foi estimada por meio da demanda de antiangiogênicos no estado da Bahia, extrapolando-se a quantidade de pacientes estimada para a população brasileira e projetando-a para um horizonte de 5 anos (Tabela 42).

**Tabela 42. Estimativa de paciente elegíveis para o tratamento com antiangiogênicos no SUS por demanda aferida**

	2020	2021	2022	2023	2024
<b>Estimativa da população elegível no Brasil pela proporção da SES-BA</b>	<b>19.988</b>	<b>20.136</b>	<b>20.279</b>	<b>20.416</b>	<b>20.548</b>

BA: Bahia; EMD: Edema Macular Diabético; SES: Secretaria de Estado da Saúde

### 7.2.3 Distribuição dos pacientes entre os tratamentos

Foi utilizada a mesma distribuição dos pacientes entre os tratamentos antiangiogênicos apresentada na Tabela 28 (*Market Share* de 50% para ranibizumabe e 50% para aflibercepte) e a mesma distribuição anual apresentada na Tabela 29.

### 7.2.4 Número total de pacientes estimados

Utilizando a estimativa de pacientes realizada por demanda aferida de antiangiogênicos na SES da Bahia e as distribuições descritas anteriormente, calculou-se

o número de pacientes anual em cada tratamento por cenário avaliado (Tabelas 43 e 44).

**Tabela 43. Estimativa do número total de pacientes do cenário sem ranibizumabe**

	2020	2021	2022	2023	2024
<b>População total a ser tratada no SUS</b>	<b>19.988</b>	<b>20.136</b>	<b>20.279</b>	<b>20.416</b>	<b>20.548</b>
<b>Aflibercepte</b>					
Pacientes 1º ano de tratamento	9.994	148	143	137	132
Pacientes 2º ano de tratamento	9.994	9.994	148	143	137
Pacientes 3º ano de tratamento	0	9.994	9.994	148	143
Pacientes 4º ano de tratamento	0	0	9.994	9.994	148
Pacientes 5º ano (ou+) de tratamento	0	0	0	9.994	19.988
<b>- Total pacientes aflibercepte</b>	<b>19.988</b>	<b>20.136</b>	<b>20.279</b>	<b>20.416</b>	<b>20.548</b>
<b>Ranibizumabe</b>					
Pacientes 1º ano de tratamento	0	0	0	0	0
Pacientes 2º ano de tratamento	0	0	0	0	0
Pacientes 3º ano de tratamento	0	0	0	0	0
Pacientes 4º ano de tratamento	0	0	0	0	0
Pacientes 5º ano (ou+) de tratamento	0	0	0	0	0
<b>- Total pacientes ranibizumabe</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>

**Tabela 44. Estimativa do número total de pacientes do cenário com ranibizumabe**

	2020	2021	2022	2023	2024
<b>População total a ser tratada no SUS</b>	<b>19.988</b>	<b>20.136</b>	<b>20.279</b>	<b>20.416</b>	<b>20.548</b>
<b>Aflibercepte</b>					
Pacientes 1º ano de tratamento	4.997	74	72	69	66
Pacientes 2º ano de tratamento	4.997	4.997	74	72	69
Pacientes 3º ano de tratamento	0	4.997	4.997	74	72
Pacientes 4º ano de tratamento	0	0	4.997	4.997	74
Pacientes 5º ano (ou+) de tratamento	0	0	0	4.997	9.994
<b>- Total pacientes aflibercepte</b>	<b>9.994</b>	<b>10.068</b>	<b>10.140</b>	<b>10.208</b>	<b>10.274</b>
<b>Ranibizumabe</b>					
Pacientes 1º ano de tratamento	4.997	74	72	69	66
Pacientes 2º ano de tratamento	4.997	4.997	74	72	69
Pacientes 3º ano de tratamento	0	4.997	4.997	74	72
Pacientes 4º ano de tratamento	0	0	4.997	4.997	74
Pacientes 5º ano (ou+) de tratamento	0	0	0	4.997	9.994
<b>- Total pacientes ranibizumabe</b>	<b>9.994</b>	<b>10.068</b>	<b>10.140</b>	<b>10.208</b>	<b>10.274</b>

### 7.2.5 Dados de custo

Os custos incluídos no modelo foram os custos de aquisição dos medicamentos (apresentados anteriormente na Tabela 36), da administração dos agentes anti-VEGF e de visitas de monitoração médica (apresentados anteriormente na Tabela 37). Os custos foram estimados através da quantificação de recursos utilizados e a valoração dos respectivos recursos na perspectiva do SUS.

### 7.2.6 Análise de sensibilidade

Considerando uma possível variação com relação a frequência de injeções e visitas utilizadas no caso base, realizou-se análises com objetivo de explorar o impacto destes e outros parâmetros no resultado do modelo. Os parâmetros explorados durante a análise de sensibilidade são apresentados no Quadro 8.

**Quadro 8. Variação dos parâmetros na análise de sensibilidade**

Parâmetro(s)	Descrição	Fonte
Frequências de injeções e visitas	<p><b>Caso base:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Frequências de ranibizumabe retiradas do estudo RESTORE</li> <li>- Frequências de aflibercepte retiradas dos estudos VIVID/VISTA</li> </ul> <p><b>Análise de sensibilidade:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Frequências de ranibizumabe retiradas do estudo DRCR.net – Protocolo I</li> <li>- Quantidades equivalentes de injeções e visitas entre ambos os tratamentos comparados</li> </ul>	<p><b>Caso base:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- RESTORE: Schmidt-Erfurth et al., 2014</li> <li>- VIVID/VISTA: Heier et al., 2016</li> </ul> <p><b>Análise de sensibilidade:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- DRCR.net – Protocolo I: Elman et al., 2015</li> <li>- NA</li> </ul>
Inclusão de custos na análise	<p><b>Caso base:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Custo incluídos: aquisição, administração e visitas de monitoração</li> </ul> <p><b>Análise de sensibilidade:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Custo incluídos: somente aquisição</li> </ul>	<p><b>Caso base:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- CONITEC, 2019a; SIGTAP, 2019</li> </ul> <p><b>Análise de sensibilidade</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- NA</li> </ul>
Custo de aquisição do comparador	<p><b>Caso base:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Preço ofertado ao Ministério da Saúde</li> </ul> <p><b>Análise de sensibilidade:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Redução de 10% no preço ofertado</li> </ul>	<p><b>Caso base:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>CONITEC, 2019a</li> </ul> <p><b>Análise de sensibilidade:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- NA</li> </ul>

NA: Não aplicável

## 7.2.7 Resultados

### 2.1.1.15 Resultados do caso base

De acordo com o modelo com base na demanda aferida, estima-se que a incorporação de ranibizumabe no SUS gere uma economia de aproximadamente R\$ 47,6 milhões ao longo de cinco anos – Tabela 45.

**Tabela 45. Resultados do caso base**

CENÁRIO ATUAL (sem ranibizumabe)					
Tratamento	Ano 1 (2020)	Ano 2 (2021)	Ano 3 (2022)	Ano 4 (2023)	Ano 5 (2024)
Ranibizumabe	R\$ 0,0				
Aflibercepte	R\$ 167.957.105,24	R\$ 119.945.122,27	R\$ 114.612.228,34	R\$ 101.098.137,46	R\$ 88.170.823,05
<b>Total</b>	<b>R\$ 167.957.105,24</b>	<b>R\$ 119.945.122,27</b>	<b>R\$ 114.612.228,34</b>	<b>R\$ 101.098.137,46</b>	<b>R\$ 88.170.823,05</b>
CENÁRIO PROPOSTO (com ranibizumabe)					
Tratamento	Ano 1 (2020)	Ano 2 (2021)	Ano 3 (2022)	Ano 4 (2023)	Ano 5 (2024)
Ranibizumabe	R\$ 73.432.234,21	R\$ 47.655.510,02	R\$ 42.140.389,18	R\$ 42.403.095,38	R\$ 42.657.586,53
Aflibercepte	R\$ 83.978.552,62	R\$ 59.972.561,13	R\$ 57.306.114,17	R\$ 50.549.068,73	R\$ 44.085.411,52
<b>Total</b>	<b>R\$ 157.410.786,83</b>	<b>R\$ 107.628.071,15</b>	<b>R\$ 99.446.503,35</b>	<b>R\$ 92.952.164,11</b>	<b>R\$ 86.742.998,05</b>
DIFERENÇA CENÁRIO ATUAL VS. CENÁRIO PROPOSTO					
	Ano 1 (2020)	Ano 2 (2021)	Ano 3 (2022)	Ano 4 (2023)	Ano 5 (2024)
<b>Impacto (R\$)</b>	<b>-R\$ 10.546.318,41</b>	<b>-R\$ 12.317.051,12</b>	<b>-R\$ 15.165.724,99</b>	<b>-R\$ 8.145.973,35</b>	<b>-R\$ 1.427.825,00</b>
<b>Impacto (%)</b>	<b>-6%</b>	<b>-10%</b>	<b>-13%</b>	<b>-8%</b>	<b>-2%</b>
<b>Impacto acumulado (R\$)</b>	<b>-R\$ 10.546.318,41</b>	<b>-R\$ 22.863.369,53</b>	<b>-R\$ 38.029.094,51</b>	<b>-R\$ 46.175.067,87</b>	<b>-R\$ 47.602.892,86</b>

### 2.1.1.16 Resultados da análise de sensibilidade

Os resultados dos cenários avaliados são resumidos na Tabela 46. Em todos os cenários avaliados observou-se a geração de economia devido a incorporação de ranibizumabe para EMD no SUS, apresentando um potencial de economia para o governo variando entre 0,2% a 28,5% ao longo de cinco anos.

**Tabela 46. Resultados da análise de sensibilidade**

Cenário	Impacto Orçamentário					
	Ano 1 (2020)	Ano 2 (2021)	Ano 3 (2022)	Ano 4 (2023)	Ano 5 (2024)	Acumulado
DRCR.net - protocolo I	-R\$ 12.890.830,86	-R\$ 30.862.654,37	-R\$ 40.746.812,13	-R\$ 43.561.624,49	-R\$ 40.304.862,10	<b>-R\$ 168.366.783,95</b>
Mesma frequência injeções e visitas	-R\$ 282.330,50	-R\$ 172.636,00	-R\$ 149.001,50	-R\$ 149.914,75	-R\$ 150.800,50	<b>-R\$ 449.716,75</b>
Somente o custo de aquisição	-R\$ 12.649.905,50	-R\$ 15.382.171,00	-R\$ 18.193.264,00	-R\$ 12.000.462,25	-R\$ 6.073.888,00	<b>-R\$ 36.267.614,25</b>
10% de desconto no comparador	-R\$ 3.098.289,91	-R\$ 6.998.105,62	-R\$ 10.083.265,74	-R\$ 3.662.794,10	-R\$ 2.482.094,76	<b>-R\$ 21.360.360,61</b>

EMD: Edema Macular Diabético

### **7.2.8 Conclusão**

A estimativa de impacto orçamentário nesta análise alternativa mostrou que a incorporação de ranibizumabe para o tratamento de pacientes adultos com edema macular diabético tem o potencial de gerar economia para o SUS a partir do primeiro ano, atingindo cerca de R\$ 47,6 milhões ao longo de cinco anos, o que seria equivalente a uma economia para o governo de aproximadamente 8% com relação aos gastos previstos com aflibercepte em um cenário sem ranibizumabe.

Os resultados da análise de sensibilidade confirmam o posicionamento do ranibizumabe como uma tecnologia poupadora de recursos quando comparada ao aflibercepte, gerando um potencial de economia para o governo variando entre 0,2% a 28,5% ao longo de cinco anos.

### **7.3 Considerações finais**

Independentemente da análise considerada, ou seja, da estimativa da quantidade de pacientes que irá receber o tratamento antiangiogênico para EMD no SUS (por abordagem epidemiológica ou por demanda aferida), a incorporação de ranibizumabe geraria economia para o SUS.

Além dos benefícios clínicos e econômicos detalhados neste documento, é importante também destacar que o medicamento ranibizumabe é amplamente utilizado na prática clínica para o tratamento de EMD. Conforme relatado durante a consulta pública da avaliação de incorporação do aflibercepte para a mesma indicação, existe uma grande demanda social para a incorporação de outra alternativa de tratamento antiangiogênico no SUS, justificada pela vasta experiência dos médicos com ranibizumabe, pela similaridade de eficácia com aflibercepte na prática clínica e ainda, em alguns casos, superioridade do ranibizumabe no tratamento do EMD [CONITEC, 2019b].

## 8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AIELLO L.P., BURSELL S.E., CLERMONT A. et al. (1997). Vascular endothelial growth factor-induced retinal permeability is mediated by protein kinase C in vivo and suppressed by an orally effective beta-isoform-selective inhibitor. *Diabetes*. 46:1473-80.

AIELLO L.M. (2003). Perspectives on diabetic retinopathy. *American Journal of Ophthalmology*. 136(1):122-35.

ANDERSEN J.T, PEHRSON R., TOLMACHEV V. et al. (2011). Extending half-life by indirect targeting of the neonatal Fc receptor (FcRn) using a minimal albumin binding domain. *Journal of Biological Chemistry* 286(7): 5234-5241.

ANTCLIFF R.J. & MARSHALL J. (1999). The pathogenesis of edema in diabetic maculopathy. *Semin Ophthalmology*. 14(4):223-32.

ANTONETTI D.A., BARBER A.J., BRONSON S.K. et al. (2006). Diabetic retinopathy: seeing beyond glucose-induced microvascular disease. *Diabetes*. 55:2401-11.

AVERY R.L. & GORDON G.M. (2016). Systemic Safety of Prolonged Monthly Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy for Diabetic Macular Edema A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Ophthalmology*. 134(1):21-29.

BAILEY C.C., SPARROW J.M., GREY R.H. et al. (1999). The National Diabetic Retinopathy Laser Treatment Audit. III. Clinical outcomes. *Eye (London, England)*. 13(2):151-9.

BHAGAT N., GRIGORIAN R.A, TUTELA A. et al. (2009). Diabetic macular edema: pathogenesis and treatment. *Survey of Ophthalmology*. 54:1-32.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. (2019). Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP), DATASUS. Disponível em: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>. Acessado em: 02/08/2019.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS. DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA. (2014a). Diretrizes metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica, 2. Ed., Brasília: DF.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE CIÊNCIA TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS. DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA. (2014b). Diretrizes Metodológicas: Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos. Brasília: DF.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. DEPARTAMENTO DE VIGILÂNCIA DE DOENÇAS E AGRAVOS NÃO TRANSMISSÍVEIS E PROMOÇÃO DA SAÚDE. (2018). Vigitel Brasil 2018: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico : estimativas sobre frequência e distribuição sociodemográfica de fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26 estados brasileiros e no Distrito Federal em 2018 Disponível em: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2019/julho/25/vigitel-brasil-2018.pdf>. Acessado em: 02/05/2019.

BRESSLER N.M., VARMA R., SUNER I.J. et al. (2014). Vision-Related Function after Ranibizumab Treatment for Diabetic Macular Edema Results from RIDE and RISE. Neil M. Bressler, Rohit Varma, Ivan J. Suñer. (2014). *Ophthalmology*. 121:2461-2472.

BROWN D.M., NGUYEN Q.D., MARCUS D.M. et al. (2013). Long-term Outcomes of Ranibizumab Therapy for Diabetic Macular Edema: The 36-Month Results from Two Phase III Trials RISE and RIDE *Ophthalmology*. 120:2013-2022.

BROWN D.M., SCHMIDT-ERFURTH U., DO D.V., et al. (2015). Intravitreal Aflibercept for Diabetic Macular Edema: 100-Week Results From the VISTA and VIVID Studies. *Ophthalmology*. 122(10): 2044-2252.

CANADIAN AGENCY FOR DRUGS AND TECHNOLOGIES IN HEALTH – CADTH (2012). CADTH Canadian Drug Expert Committee Final Recommendation. Ranibizumab (Novartis Pharmaceuticals Canada Inc). New Indication: Visual Impairment due to Diabetic Macular Edema. CADTH, 2012. Disponível em: [https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr-complete\\_Lucentis\\_DME\\_March-21-12.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr-complete_Lucentis_DME_March-21-12.pdf). Acessado em: 24/05/2019.

CANADIAN AGENCY FOR DRUGS AND TECHNOLOGIES IN HEALTH – CADTH (2016). Common Drug Review - Pharmacoeconomic Review Report. Aflibercept (Eylea — Bayer Inc.) Indication: Diabetic Macular Edema. CADTH, 2016. Disponível em: [https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/pharmacoeconomic/SR0396\\_EyleaDME\\_PE\\_Report.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/pharmacoeconomic/SR0396_EyleaDME_PE_Report.pdf). Acessado em: 24/05/2019.

CHEW E.Y., KLEIN M.L., FERRIS F.L. et al. (1996). Association of elevated serum lipid levels with retinal hard exudate in diabetic retinopathy. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) Report 22. *Arch Ophthalmology*. 114:1079-84.

CIULLA T.A., AMADOR A.G., ZINMAN B. (2003). Diabetic retinopathy and diabetic macular edema: pathophysiology, screening, and novel therapies. *Diabetes Care*. 26(9):2653-64.

COLLINS P.D., CONNOLLY D.T., WILLIAMS T.J. (1993). Characterization of the increase in vascular permeability induced by vascular permeability factor in vivo. *British Journal of Pharmacology*. 109:195-9.

COMISSÃO NACIONAL DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS NO SUS – CONITEC (2019a). Aflibercepte para Edema Macular Diabético. Relatório de recomendação nº 478. Disponível em: [http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2019/Relatorio\\_Aflibercepte\\_EdemaMacularDiabetico.pdf](http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2019/Relatorio_Aflibercepte_EdemaMacularDiabetico.pdf). Acessado em: 06/11/2019.

COMISSÃO NACIONAL DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS NO SUS – CONITEC (2019b). Contribuições da Consulta Pública - Formulário Experiência ou Opinião - Aflibercepte para edema macular diabético - CONITEC. Disponível em: [http://conitec.gov.br/images/Consultas/Contribuicoes/2019/CP\\_CONITEC\\_37\\_2019\\_Experiencia\\_Opiniao\\_Aflibercepte\\_para\\_edema\\_macular\\_diabtico.pdf](http://conitec.gov.br/images/Consultas/Contribuicoes/2019/CP_CONITEC_37_2019_Experiencia_Opiniao_Aflibercepte_para_edema_macular_diabtico.pdf). Acessado em: 06/11/2019.

DAVIDOV E., BREITSCHIEDLI L., CLOUTH J. et al. (2009). Diabetic retinopathy and health-related quality of life. *Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 247:267-272.

DIABETIC RETINOPATHY CLINICAL RESEARCH NETWORK - DRCR.net. (2007). Relationship between Optical Coherence Tomography-Measured Central Retinal Thickness and Visual Acuity in Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology*. 114:525-536.

DIABETIC RETINOPATHY CLINICAL RESEARCH NETWORK - DRCR.net. (2008). A randomized trial comparing intravitreal triamcinolone acetonide and focal/grid photocoagulation for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 115:1447-9, 1449 e1-10.

DIABETIC RETINOPATHY CLINICAL RESEARCH NETWORK - DRCR.net. (2009). Three-year follow-up of a randomized trial comparing focal/grid photocoagulation and intravitreal triamcinolone for diabetic macular edema. *Archives of Ophthalmology*. 127(3):245-51.

DIABETIC RETINOPATHY CLINICAL RESEARCH NETWORK - DRCR.net et al. (2015). Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema. *New England Journal of Medicine*. 2015 Mar 26;372(13):1193-203.

EARLY TREATMENT DIABETIC RETINOPATHY STUDY RESEARCH GROUP - ETDRS. (1985). Photocoagulation for diabetic macular edema. ETDRS Report number 1. *Archives of Ophthalmology*. 103:1796-806.

EARLY TREATMENT DIABETIC RETINOPATHY STUDY RESEARCH GROUP - ETDRS. (1987). Treatment techniques and clinical guidelines for photocoagulation of diabetic macular edema. ETDRS Report number 2 *Ophthalmology*. 94:761-74.

EARLY TREATMENT DIABETIC RETINOPATHY STUDY RESEARCH GROUP - ETDRS. (1991). Early photocoagulation for diabetic retinopathy: ETDRS report number 9. *Ophthalmology*. 98:766-785.

ELMAN M.J, AYALA A., BRESSLER N.M. et al. (2015). Intravitreal ranibizumab for diabetic macular edema with prompt versus deferred laser treatment: 5-year randomized trial results. *Ophthalmology*. 122(2): 375-381.

ELMAN M.J, AIELLO L.P., BECK R.W. et al. (2010). Randomized Trial Evaluating Ranibizumab Plus Prompt or Deferred Laser or Triamcinolone Plus Prompt Laser for Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology*. 117(6):1064-1077.

ESCARIÃO P.H., ARANTES T.E., FIGUEIROA FILHO N.C. et al. (2008). Epidemiology and regional differences of diabetic retinopathy in Pernambuco, Brazil. *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia*. 71(2):172-5.

ESTEVES J.F., KRAMER C.K, AZEVEDO M.J, et al. (2009). Prevalence of diabetic retinopathy in patients with type 1 diabetes mellitus. *Revista da Associação Médica Brasileira*. 55(3):268-73.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY - EMA. (2008). Disponível em: <[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Scientific\\_Discussion/human/000715/WC500043550.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000715/WC500043550.pdf). Acessado em: 17/07/2019.

FURLANI B.A., MEYER C.H., RODRIGUES E.B et al. (2007). Emerging pharmacotherapies for diabetic macular edema. *Expert Opinion on Emerging Drugs*. 12:591-603.

Genentech Pharmaceuticals, Inc. LUCENTIS® prescribing information. Disponível em: [https://www.gene.com/download/pdf/lucentis\\_prescribing.pdf](https://www.gene.com/download/pdf/lucentis_prescribing.pdf). Acessado em 17/07/2019.

GROVER D., LI T.J, CHONG C.C. (2008). Intravitreal steroids for macular edema in diabetes. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 23(1).

GUEDES M.F., PORTES A.J.F., COUTO JUNIOR A.S et al. (2009). Prevalência da retinopatia diabética em unidade do Programa de Saúde da Família. *Revista Brasileira de Oftalmologia*. 68(2): 90-5.

HAPPICH M., REITBERGER U., BREITSCHIEDL L et al. (2002). The economic burden of diabetic retinopathy in Germany in 2002. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 246:151-9.

HARIPRASAD S.M., CALLANAN D., GAINEY S. et al. (2007). Cystoid and diabetic macular edema treated with nepafenac 0.1%. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics*. 23(6):585-589.

HEIER J.S., KOROBELNIK J.F., BROWN D.M., et al. (2016). Intravitreal Aflibercept for Diabetic Macular Edema: 148-Week Results from the VISTA and VIVID Studies. *Ophthalmology*. 123(11):2376-2385.

HODZIC-HADZIBEGOVIĆ D. SANDER B.A., MONBERG, T.J. et al. (2018). Diabetic macular oedema treated with intravitreal anti-vascular endothelial growth factor – 2–4 years follow-up of visual acuity and retinal thickness in 566 patients following Danish national guidelines. *Acta Ophthalmologica*. 96: 267–278.

HOLZ F.G, BANDELLO F., GILLIES M. et al. (2013). Safety of ranibizumab in routine clinical practice: 1-year retrospective pooled analysis of four European neovascular AMD registries within the LUMINOUS programme. *British Journal of Ophthalmology*. 97(9):1161-7.

HYUNCHEOL K.SHAUN B.R., CSAKY K.G. (2009). FcRn receptor-mediated pharmacokinetics of therapeutic IgG in the eye. *Molecular Vision*. 15: 2803-2812.

ICO - International Council of Ophthalmology. (2017). ICO Guidelines for Diabetic Eye Care. 1-34.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA - IBGE. COORDENAÇÃO DE POPULAÇÃO E INDICADORES SOCIAIS. GERÊNCIA DE ESTUDOS E ANÁLISES DA DINÂMICA DEMOGRÁFICA. (2018). Projeções da população: Brasil e unidades da federação – Revisão 2018. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9109-projecao-da-populacao.html?=&t=downloads>. Acessado em: 11 jun. 2019.

INSTITUTE FOR QUALITY AND EFFICIENCY IN HEALTH CARE – IQWiG. (2014). Aflibercept in diabetic macular oedema: added benefit not proven. Disponível em: <https://www.iqwig.de/en/press/press-releases/press-releases/aflibercept-in-diabetic-macular-oedema-added-benefit-not-proven.6501.html>. Acessado em: 25/06/2019.

IP M.S., BRESSLER S.B., ANTOSZYK A.N. et al. (2008). A randomized trial comparing intravitreal triamcinolone and focal/grid photocoagulation for diabetic macular edema baseline features. *Retina*. 28:919-930.

ISHIBASHI, T., LI X. KOH A. et al. (2015). The REVEAL Study Ranibizumab Monotherapy or Combined with Laser versus Laser Monotherapy in Asian Patients with Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology*. 122:1402-1415.

JAVITT J.C., AIELLO L.P., BASSI L.J et al. (1991). Detecting and treating retinopathy in patients with type I diabetes mellitus. Savings associated with improved implementation of current guidelines. American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology*. 98:1565-73.

JAVITT J.C., AIELLO L.P., CHIANG Y et al. (1994). Preventive eye care in people with diabetes is cost saving to the federal government. Implications for health-care reform. *Diabetes Care*. 17:909-17.

JONAS J.B., AKKOYUN I., KREISSIG I. et al. (2005). Diffuse diabetic macular oedema treated by intravitreal triamcinolone acetonide: a comparative, non-randomised study. *British Journal of Ophthalmology*. 89:321-6.

JONAS J.B. (2007). Intravitreal triamcinolone acetonide for diabetic retinopathy. *Developments in Ophthalmology*. 39:96-110.

KANG S.W., PARK C.Y., HAM D.I. (2004). The correlation between fluorescein angiographic and optical coherence tomographic features in clinically significant diabetic macular edema. *American Journal of Ophthalmology*. 137:313-22.

KHAIRALLAH M., ZEGHIDI H., LADJIMI A. et al. (2005). Primary intravitreal triamcinolone acetonide for diabetic massive macular hard exudates. *Retina*. 25:835-839.

KLEIN R., KLEIN B.E., MOSS S.E. et al. (1984). The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. IV. Diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 91:1464-74.

KLEIN R., KLEIN B.E., MOSS S.E. et al. (1998). The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: XVII. The 14-year incidence and progression of diabetic retinopathy and associated risk factors in type 1 diabetes. *Ophthalmology*. 105:1801-15.

KOROBELNIK J.F., DO D.V., SCHMIDT-ERFURTH U., et al. (2014). Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 121(11):2247-2254.

KOROBELNIK J-F. KLEIJNEN J., LANG S.H. et al. (2015). Systematic review and mixed treatment comparison of intravitreal aflibercept with other therapies for diabetic macular edema (DME). *BMC Ophthalmology*. 15:52.

LAILAW D.A. (2008). Vitrectomy for diabetic macular oedema. *Eye (London, England)*. 22(10):1337-41.

LANG G.E., BERTA A., ELDEM B.M., et al. (2013). Two-year safety and efficacy of ranibizumab 0.5 mg in diabetic macular edema: interim analysis of the RESTORE extension study. *Ophthalmology*. 120(10):2004-12.

LANG G. (2007). Optical Coherence Tomography Findings in Diabetic Retinopathy. *Dev Ophthalmol. Diabetic Retinopathy*. 39:31-47.

LEE C.M., OLK R.J. (1991). Modified grid laser photocoagulation for diffuse diabetic macular edema. Long-term visual results. *Ophthalmology*. 98(10):1594-602.

LEE L.J., YU A.P., CAHILLI K.E. et al. (2008). Direct and indirect costs among employees with diabetic retinopathy in the United States. *Curr Med Res Opin*. 24:1549-59.

LOVESTAM-ADRIAN M. & AGARDG E. (2000). Photocoagulation of diabetic macular oedema-complications and visual outcome. *Acta Ophthalmologica Scandinavica*. 78:667-671.

MASSIN P., CREUZOT-GARCHER C., KODJIKIAN L. et al. (2019). Real-World Outcomes with Ranibizumab 0.5 mg in Patients with Visual Impairment due to Diabetic Macular Edema: 12-Month Results from the 36-Month BOREAL-DME Study. *Ophthalmic Res*. 29:1-10.

MATZA L.S., ROUSCULP M.D., MALLEY K., et al. (2008). The longitudinal link between visual acuity and health-related quality of life in patients with diabetic retinopathy. *Health Qual Life Outcomes*. 6:95.

MITCHELL P., MASSIN P., BRESSLER S. et al. (2015). Three-year patient-reported visual function outcomes in diabetic macular edema managed with ranibizumab: the RESTORE extension study. *Current Medical Research & Opinion*. 31(11), 1967–1975.

MITCHELL P, BANDELLO F., SCHMIDT-ERFURTH U, et al. (2011). The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 118(4):615-25.

MONTERO J.A. & RUIZ-MORENO J.M. (2009). Intravitreal inserts of steroids to treat diabetic macular edema. *Curr Diabetes Rev*. 5(1):26-32.

MOTTA M.M.S., COBLENTZ J., MELO L.G.N. (2008). Aspectos atuais no diagnóstico do edema macular diabético. *Rev Bras Oftalmol*. 68(1): 59-63.

MURATA T., ISHIBASHI T., KHALIL A. et al. (1995). Vascular endothelial growth factor plays a role in hyperpermeability of diabetic retinal vessels. *Ophthalmic Res*. 27:48-52.

NATIONAL DIABETES FACT SHEET. (2011). [http://www.cdc.gov/diabetes/pubs/pdf/ndfs\\_2011.pdf](http://www.cdc.gov/diabetes/pubs/pdf/ndfs_2011.pdf) [Accessed Jul 2019].

NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE – NICE (2013). Ranibizumab for treating diabetic macular oedema. Technology Appraisal Guidance, NICE, 2013. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta274/resources/ranibizumab-for-treating-diabetic-macular-oedema-pdf-82600612458181>. Acessado em: 24/05/2019.

NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE – NICE (2015). Aflibercept for treating diabetic macular oedema, NICE, 2015. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta346/resources/aflibercept-for-treating-diabetic-macular-oedema-pdf-82602611201221>. Acessado em: 24/05/2019.

NEGI A.K., VERNON S.A, LIM C.S. et al. (2005). Intravitreal triamcinolone improves vision in eyes with chronic diabetic macular oedema refractory to laser photocoagulation. *Eye*. 19:747-51.

NGUYEN-KHOA B, GOEHRING E.L., WERTHER W. et al. (2012). Hospitalized cardiovascular events in patients with diabetic macular edema. *BMC Ophthalmol*. 12:11.

NGUYEN Q.D., BROWN D.M., MARCUS D.M. et al. (2012). Ranibizumab for Diabetic Macular Edema Results from 2 Phase III Randomized Trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology*. 119(4):789–801.

NGUYEN Q.D., TATLIPINAR S., SHAH S.M. et al. (2006). Vascular endothelial growth factor is a critical stimulus for diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol*. 142:961-969.

O'DOHERTY M., DOOLEY I., HICKEY-DWYER M. (2008). Interventions for diabetic macular edema: a systematic review of the literature. *Br J Ophthalmol*. 92:1581-90.

OZKAYA A., OZVEREN M., DEMIRCAN A. (2018). The real life data of ranibizumab use among the diabetic macular edema patients in Turkey: Documenting the improvement with clinical optimization during three consecutive years. *Saudi Journal of Ophthalmology*. 32,175–179.

PATRAO N.V., ANTAO S., EGAN C. et al. (2016). Real-World Outcomes of Ranibizumab Treatment for Diabetic Macular Edema in a United Kingdom National Health Service Setting. *American Journal of Ophthalmology*. 172:51-57.

PHARMACEUTICAL BENEFITS ADVISORY COMMITTEE – PBAC (2014). Public Summary Document, July 2014 PBAC Meeting, ranibizumab, 2.3 mg/0.23 mL injection, 0.23 mL vial, Lucentis®, Novartis Pharmaceuticals Australia Pty Ltd. Disponível em: <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2014-07/ranibizumab-dme-psd-07-2014.pdf>. Acessado em: 24/05/2019.

PRUNTE C, FAJNKUCHEN F., MAHMOOD S. et al. (2016). Ranibizumab 0.5 mg treat-and-extend regimen for diabetic macular oedema: the RETAIN study. *Br J Ophthalmol*. 100(6):787-795.

Regeneron Pharmaceuticals, Inc. EYLEA® prescribing information. Disponível em: [https://www.regeneron.com/sites/default/files/EYLEA\\_FPI.pdf](https://www.regeneron.com/sites/default/files/EYLEA_FPI.pdf). Acessado em 17/07/2019.

RÉGNIER S., MALCOM W., ALLEN F. (2014). Efficacy of Anti-VEGF and Laser Photocoagulation in the Treatment of Visual Impairment due to Diabetic Macular Edema: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *PLoS ONE* 9(7): e102309.

RÉGNIER S. A., MALCOLM W., HAIG J., et al. (2015). Cost-effectiveness of ranibizumab versus aflibercept in the treatment of visual impairment due to diabetic macular edema: a UK healthcare perspective. *ClinicoEconomics and outcomes research: CEOR*. 7:235–247.

REIN D.B., ZHANG P., WIRTH K.E et al. (2006). The economic burden of major adult visual disorders in the United States. *Arch Ophthalmol*. 124:1754-60.

RUDNISKY C. J, LAVERGNE, V. & KATZ, D. (2009). Visual acuity after intravitreal triamcinolone for diabetic macular edema refractory to laser treatment: a meta-analysis. *Can J Ophthalmol*. 44(5):587-93.

SCHARDT, C. et al. (2007). Utilization of the PICO framework to improve searching PubMed for clinical questions. *BMC medical informatics and decision making*, v. 7, p. 16.

- SCHMIDT-ERFURTH U., ARUMI J.G., BANDELLO F. (2017). Guidelines for the Management of Diabetic Macular Edema by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). *Ophthalmologica*. 237:185-222.
- SCHMIDT-ERFURTH U., LANG G.E., HOLZ F.G. et al. (2014). Three-Year Outcomes of Individualized Ranibizumab Treatment in Patients with Diabetic Macular Edema. The RESTORE Extension Study *Ophthalmology*. 121 :1045-1053.
- SCOTTISH MEDICINES CONSORTIUM – SMC (2012). Ranibizumab, 10mg/mL solution for injection (Lucentis®) SMC No. (711/11). SMC, 2012. Disponível em: [https://www.scottishmedicines.org.uk/media/2214/ranibizumab\\_lucentis\\_resubmission\\_final\\_november\\_2012\\_for\\_website.pdf](https://www.scottishmedicines.org.uk/media/2214/ranibizumab_lucentis_resubmission_final_november_2012_for_website.pdf). Acessado em: 24/05/2019.
- SIGN-SCOTTISH INTERCOLLEGIATE GUIDELINES NETWORK. (2015). SIGN 50: a guideline developer's handbook. Edinburgh: [s.n.].
- SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES (SBD). Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes – 2017-2018. Editora Clannad, 2017.
- SOMAN N. & BANERJEE R. (2003). Artificial vitreous replacements. *Biomed Mater Eng*. 13(1):59-74.
- STEFANICKOVA J., CUNHA-VAZ J. ULBIG M. et al. (2018). A noninterventional study to monitor patients with diabetic macular oedema starting treatment with ranibizumab (POLARIS). *Acta Ophthalmologica*. 96: e942–e949.
- STRIPH G.G., HART Jr. W.M., OLK R.J. (1988). Modified grid laser photocoagulation for diabetic macular edema: The effect on the central visual field. *Ophthalmology*. 95:1673-1679.
- TEW W.P., GORDON M., MURREN J. et al., (2010). Phase 1 Study of VEGF Trap (Aflibercept) Administered Subcutaneously to Patients with Advanced Solid Tumors. *Clin Cancer Res*. 16(1): 358–366.
- UNG C., BORKAR D.S., YOUNG L.H. (2017). Current and Emerging treatment for Diabetic Macular Edema. *International Ophthalmology Clinics*. 57(4):165-177.
- VIRGILI G., PARRAVANO M., EVANS JR, et al. (2018). Anti-vascular endothelial growth factor for diabetic macular oedema: a network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 22;6.
- WATKINS P.J. (2003). Retinopathy. *BMJ*. 326(7395):924-926.
- WELLS J.A., GLASSMAN A.R., AYALA A.R. et al. for the Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. (2016). Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab for Diabetic Macular Edema Two-Year Results from a Comparative Effectiveness Randomized Clinical Trial. *Ophthalmology*. 123:1351- 1359.
- WENICK A.S., & BRESSLER N.M., (2012). Diabetic Macular Edema: Current and Emerging Therapies. *Middle East African Journal of Ophthalmology*. 19(1):4-12.
- WILD S., ROGLIC G, GREEN A et al. (2004). Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*. 27:1047-53.
- WILKINSON C.P., FERRIS F. L., KLEIN R.E. et al. (2003). Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology*. 110:1677-82.
- WILLIAMS R., AIREY M., BAXTER H, et al. (2004). Epidemiology of diabetic retinopathy and macular oedema: a systematic review. *Eye (London, England)*. 18(10):963-83.
- WONG T.Y., SUN J., KAWASAKI R, et al. (2018). Guidelines on Diabetic Eye Care. The International Council of Ophthalmology Recommendations for Screening, Follow-up, Referral, and Treatment Based on Resource Settings. *American Academy of ophthalmology*. 125:1608-22.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. (2005). Prevention of blindness from diabetes mellitus. Report of a WHO convention in Geneva, Switzerland, 9-11 November 2005. Disponível em: <http://www.who.int/blindness/Prevention%20of%20Blindness%20from%20Diabetes%20Mellitus-with-cover-small.pdf> em 3/9/2012.

WYKOFF C.C., OU W.C., KHURANA R.N. et al. (2018). Long-term outcomes with as-needed aflibercept in diabetic macular oedema: 2-year outcomes of the ENDURANCE extension study. *British Journal of Ophthalmology*. 102(5):631-636.

YAM J.C.S. & KWOK A.K.L. (2007). Update on the treatment of diabetic retinopathy. *Hong Kong Medical Journal*. 13:46-60.

YANG J, WANG X., FUH G. et al. (2014). Comparison of binding characteristics and in vitro activities of three inhibitors of vascular endothelial growth factor A. *Molecular Pharmaceutics*. 11(10): 3421-3430.

YANAGIDA Y. & UETA T. (2014). Systemic safety of ranibizumab for diabetic macular edema. A Meta-analysis of Randomized Trials. *The Journal of Retinal and Vitreous Diseases*. 34(4): 630-635.

ZENTILIN L, PULIGADDA U. LIONETTI V. et al. (2010). Cardiomyocyte VEGFR-1 activation by VEGF-B induces compensatory hypertrophy and preserves cardiac function after myocardial infarction. *FASEB J*. 24(5):1467-78.

ZHANG L., WANG W, GAO Y, et al. (2016). The Efficacy and Safety of Current Treatments in Diabetic Macular Edema: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *PLoS ONE*. 11(7).

ZIEMSEN F., WACHTLIN J., KUEHLEWEIN L. et al. for the OCEAN study group. (2018). Intravitreal Ranibizumab Therapy for Diabetic Macular Edema in Routine Practice: Two-Year Real-Life Data from a Non-interventional, Multicenter Study in Germany. *Diabetes Ther*. 9:2271–2289.