

DOSSIÊ DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIA DA SAÚDE
LUXTURNA® (*voretigeno neparvoveque*)

PREPARADO PARA O MINISTÉRIO DA SAÚDE - CONITEC

Luxturna® (*voretigeno neparvoveque*) no tratamento de distrofia hereditária da retina mediada por mutação bialélica no gene RPE65

Março, 2021

SUMÁRIO

SUMÁRIO	2
LISTA DE FIGURAS	5
LISTA DE TABELAS	6
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	8
RESUMO EXECUTIVO	9
1. Contexto	12
1.1 Objetivo do parecer.....	12
1.2 Motivação para a elaboração do parecer técnico-científico - PTC	12
2. Descrição clínica	14
2.1 Características clínicas	14
2.2 Dados epidemiológicos.....	14
2.3 Diagnóstico	15
2.4 Tratamentos disponíveis.....	15
2.4.1 Teste de mobilidade multi-luminância (MLMT)	17
2.5 Diretrizes.....	18
2.5.1 American Academy of Ophthalmology (AAO).....	18
2.5.2 Recomendações clínicas (Alemanha).....	19
2.6 Carga da doença	20
2.7 Necessidades não atendidas.....	21
2.8 Descrição da tecnologia.....	22
2.8.1 Indicação, contraindicação e mecanismo de ação	22
2.8.2 Apresentação, dosagem e administração.....	22
2.8.3 Eventos adversos (EA)	23
2.9 Comparadores	23
3. Evidências científicas	25
3.1 Pergunta de pesquisa	25
3.2 Critérios de elegibilidade.....	26
3.3 Busca de evidências.....	26
3.4 Extração de dados e avaliação das evidências	27
3.5 Resultados da revisão sistemática	27
3.5.1 NCT00999609 (Estudo 301/302)	29
3.5.2 NCT00516477 (Estudo 101)	36
3.5.3 NCT01208389 (Estudo 102)	38
3.5.4 Estudo observacional.....	40
3.5.5 Revisão	41

3.6	Avaliação da qualidade metodológica e GRADE.....	41
3.7	Considerações finais.....	43
4.	Recomendações de agências de ATS (Avaliação de Tecnologias em Saúde)	44
4.1	NICE (Reino Unido)	44
4.2	Incorporação da tecnologia em outros países	44
5.	Avaliação econômica de custo-efetividade.....	46
5.1	Objetivo.....	46
5.2	Abordagens do modelo.....	46
5.2.1	População	46
5.2.2	Intervenção	46
5.2.3	Comparadores	46
5.2.4	Resultados	46
5.2.5	Perspectiva	47
5.2.6	Horizonte de tempo.....	47
5.2.7	Desconto	47
5.3	Estrutura do modelo.....	47
5.3.1	Estados de saúde	47
5.3.2	Fases de tratamento	50
5.4	Dados.....	54
5.4.1	Dados populacionais.....	54
5.4.2	Dados clínicos.....	55
5.4.3	Utilidade	65
5.4.4	Dados de custo	69
5.5	Resultados	78
5.5.1	Caso base	78
5.5.2	Cenário alternativo - Uso de recursos não-médicos (custos indiretos)...	81
5.5.3	Cenários alternativos - Avaliação do melhor olho.....	82
5.5.4	Cenários alternativos - Definição dos estados de saúde	82
5.5.5	Cenários alternativos - Distribuição dos pacientes na linha de base.....	83
5.5.6	Cenários alternativos - Transição dos pacientes entre a <i>baseline</i> e ano 1 (estados de saúde sem dados consideram a mesma progressão do estado anterior)	83
5.5.7	Cenários alternativos - Transição dos pacientes entre a <i>baseline</i> e ano 1 (probabilidade de transição ajustada).....	85
5.5.8	Cenários alternativos - Transição dos pacientes entre a <i>baseline</i> e ano 1 (<i>cross-over</i> de pacientes)	88
5.5.9	Cenários alternativos - Duração do efeito de tratamento.....	89

5.5.10	Cenários alternativos - Redução de risco relativo.....	90
5.5.11	Cenários alternativos - Desutilidade do cuidador.....	91
5.5.12	Resumo dos cenários alternativos	92
5.5.13	Análise de sensibilidade.....	94
5.5.14	Limitações da análise.....	96
5.5.15	Conclusões da avaliação de custo-efetividade	96
6.	Avaliação de impacto orçamentário	97
6.1	Objetivo.....	97
6.2	Abordagens do modelo.....	97
6.3	Metodologia	98
6.4	Dados.....	98
6.4.1	População	98
6.4.2	Custos	104
6.4.3	Teste de elegibilidade	104
6.4.4	Uso de recursos médicos.....	105
6.5	Resultados	106
6.5.1	Impacto orçamentário – Caso Base.....	106
6.5.2	Análise de sensibilidade.....	109
6.5.3	Impacto orçamentário - Caso Alternativo.....	110
6.5.4	Limitações da análise.....	110
6.5.5	Conclusões da avaliação de impacto orçamentário.....	110
7.	Proposta de estratégia de incorporação	111
8.	Conclusão.....	112
9.	Referências.....	114
	Apêndice I: Estratégias de buscas utilizadas	125
	Apêndice II: Estudos excluídos na fase de leitura na integra (fase 2)	126
	Apêndice III: Fórmula de probabilidade de transição a longo prazo.....	128
	ANEXO 1. REGISTRO NA ANVISA	129
	ANEXO 2. BULA DO PRODUTO.....	130

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Layout da trajetória do teste MLMT e tabela de pontuação	18
Figura 2. Fluxograma representando as etapas da revisão sistemática	28
Figura 3. A) média MLMT eslece lux bilateral; B) média FST (ambos olhos)	31
Figura 4. Escore de MLMT dos dados basais até o período de avaliação	32
Figura 5. FST para ambos olhos dos dados basais até o período de avaliação	33
Figura 6. VA ao longo do tempo.....	37
Figura 7. Esquemática de transição dos estados de saúde do modelo	49
Figura 8. Fases de tratamento e abordagem da progressão dos pacientes	50
Figura 9. Alteração média (LogMAR; valor da linha de base menos cada visita de estudo) no BCVA de ambos os olhos pelo braço de ttratamento e visita de estudo usando a escala de Lange (post-hoc $p = 0.0469$)	51
Figura 10. Escore bilateral médio de lux do desfecho MLMT (teste de mobilidade multi-luminância)	52
Figura 11. Escore bilateral médio do lux MLMT ($p=0,0038$ em 1 ano, antes do crossover da população no braço controle).....	53
Figura 12. Acuidade visual (VA) por idade (olho esquerdo)	58
Figura 13. Campo visual (VF) por idade e tipo de teste (olho esquerdo)	58
Figura 14. Resíduos de Cox-Snell	61
Figura 15. Distribuição simulada nos estados de saúde ao longo do tempo (coorte iniciando no estado de saúde 1).....	61
Figura 16. Regime de dosagem de prednisona.....	72
Figura 17. Progressão dos pacientes no braço VN	80
Figura 18. Progressão dos pacientes no braço BSC	80
Figura 19. Diagrama de tornado	95
Figura 20. Plano de custo-efetividade.....	95
Figura 21. Curva de aceitabilidade de custo-efetividade	96
Figura 22. Modelo de cálculo do impacto orçamentário	98
Figura 23. Filtros para cálculo da população tratada	100
Figura 24. Pacientes tratados em 5 anos	107
Figura 25. Impacto orçamentário em 5 anos	107
Figura 26. Diagrama de tornado	109
Figura 27. Resultado do programa de álgebra computacional (wxMaxima)	128

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Pergunta estruturada no formato PICOS.....	25
Tabela 2. Dados basais.....	30
Tabela 3. Escores de mudança no MLMT no ano 1 em comparação com dados basais.....	31
Tabela 4. Eventos de segurança em 2 anos.....	34
Tabela 5. Eventos de segurança em 4 anos reportados no ensaio clínico NCT01208389.....	40
Tabela 6. Avaliação individual do risco de viés nos ensaios clínicos pela ferramenta da Cochrane.....	42
Tabela 7. Diretrizes da AMA sobre classes de deficiência visual.....	48
Tabela 8. Estados de saúde utilizados no modelo (excluindo 'morte'), definidos com base no pior valor da acuidade visual (VA) e no campo visual (VF).....	49
Tabela 9. Teste computadorizado de Campo visual III4e de Goldmann (soma dos graus totais).....	51
Tabela 10. Distribuição do estado de saúde da baseline.....	55
Tabela 11. Dados de contagem de transição do estado (braço BSC).....	55
Tabela 12. Dados de contagem de transição do estado (braço VN).....	56
Tabela 13. Matriz de probabilidade de transição (braço BSC).....	56
Tabela 14. Matriz de probabilidade de transição (braço VN).....	57
Tabela 15. Distribuição do estado de saúde na baseline.....	60
Tabela 16. Diagnóstico do modelo.....	60
Tabela 17. Modelos estatísticos de progressão da doença.....	62
Tabela 18. Probabilidade anual de mortalidade extraída do IBGE (85), ponderada pelo gênero dos pacientes do estudo Russell et al., 2017 (6).....	64
Tabela 19. Probabilidades de EA.....	65
Tabela 20. Valor de utilidade correspondente ao estado de saúde.....	66
Tabela 21. Valor de utilidade correspondente ao estado de saúde.....	67
Tabela 22. Valores de utilidade de Brown et al., 1999 (88).....	68
Tabela 23. Desutilidades relacionadas a eventos adversos.....	69
Tabela 24. Custo total de teste de elegibilidade.....	71
Tabela 25. Uso de recursos de prednisona e custos totais.....	73
Tabela 26. Procedimentos para manejo dos eventos adversos do braço VN.....	73
Tabela 27. Uso de recursos durante o período escolar.....	75
Tabela 28. Uso de recursos durante o período adulto.....	75
Tabela 29. Uso de recursos durante o período de aposentadoria.....	76
Tabela 30. Uso de recursos não-médicos durante o período escolar.....	77
Tabela 31. Uso de recursos não-médicos durante o período adulto.....	78
Tabela 32. Uso de recursos não-médicos durante o período de aposentadoria.....	78
Tabela 33. Resultados do caso base.....	79
Tabela 34. Custos desagregados.....	79
Tabela 35. QALYs desagregados.....	79
Tabela 36. Resultados do cenário com uso de recursos não-médicos.....	81
Tabela 37. Custos desagregados.....	81
Tabela 38. QALYs desagregados.....	82
Tabela 39. Resultados do modelo de custo-efetividade no cenário alternativo.....	82
Tabela 40. Resultados do modelo de custo-efetividade no cenário alternativo.....	83
Tabela 41. Resultados do modelo de custo-efetividade no cenário alternativo.....	83
Tabela 42. Matriz de probabilidade de transição (braço BSC).....	84
Tabela 43. Matriz de probabilidade de transição (braço VN).....	84
Tabela 44. Resultados do modelo de custo-efetividade no cenário alternativo.....	84
Tabela 45. Deterioração ou melhora.....	85
Tabela 46. Matriz de probabilidade de transição (braço BSC) - dependente do estado.....	86
Tabela 47. Matriz de probabilidade de transição (braço VN) - dependente do estado.....	86
Tabela 48. Resultados do cenário alternativo - dependente do estado.....	87
Tabela 49. Matriz de probabilidade de transição (braço BSC) - independente do estado.....	87

Tabela 50. Matriz de probabilidade de transição (braço VN) - independente do estado.....	87
Tabela 51. Resultados do cenário alternativo - independente do estado.....	88
Tabela 52. Matriz de probabilidade de transição (braço BSC)	88
Tabela 53. Matriz de probabilidade de transição (braço VN).....	89
Tabela 54. Resultados do modelo de custo-efetividade no cenário alternativo	89
Tabela 55. Resultados do cenário alternativo - duração de efeito de tratamento 15 anos	90
Tabela 56. Resultados do cenário alternativo - duração de efeito de tratamento 45 anos	90
Tabela 57. Resultados do cenário alternativo - duração de efeito de tratamento 60 anos	90
Tabela 58. Resultados do cenário alternativo.....	91
Tabela 59. Resultados do cenário alternativo.....	91
Tabela 60. Resultados do cenário alternativo.....	91
Tabela 61. Cenários avaliados.....	92
Tabela 62. Resultados da análise de sensibilidade univariada	94
Tabela 63. Parâmetros do modelo	97
Tabela 64. Prevalência e incidência	101
Tabela 65. Diagnóstico e elegibilidade dos pacientes	102
Tabela 66. Pacientes tratados.....	103
Tabela 67. Custo total de teste de elegibilidade	105
Tabela 68. Uso de recursos durante o período escolar.....	106
Tabela 69. Custos do cenário sem VN	108
Tabela 70. Custos do cenário com VN	108
Tabela 71. Impacto orçamentário.....	108
Tabela 72. Resultados da análise de sensibilidade univariada	109

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AAV	Vírus adeno-associado (do inglês, <i>adeno-associated vírus</i>)
AAO	Academia Americana de Oftalmologia (do inglês, <i>American Academy of Ophthalmology</i>)
ACL	Amaurose congênita de Leber
BCVA	Acuidade visual com melhor correção (do inglês, <i>best-corrected visual acuity</i>)
BVA	Associação Profissional de Oftalmologistas Alemães (do inglês e com sigla alemã, <i>Professional Association of German Ophthalmologists</i>)
DHR	Distrofia hereditária da retina
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DOG	Sociedade Alemã de Oftalmologia (do inglês e com sigla alemã, <i>German Society of Ophthalmology</i>)
EA	Evento adverso
EC	Ensaio clínico
ECNR	Ensaio clínico não randomizado
ECR	Ensaio clínico randomizado
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
ERG	Eletrorretinografia
EUA	Estados Unidos da América
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FST	Limiar de sensibilidade à luz de campo completo (do inglês, <i>full-field light sensitivity threshold</i>)
GV	Genomas de vetor
MLMT	Teste de mobilidade multi-luminância (do inglês, <i>multi-luminance mobility testing</i>)
OCT	Tomografia de coerência óptica (do inglês, <i>optical coherence tomography</i>)
QALY	Anos de vida ajustados pela qualidade (do inglês, <i>quality adjusted life-years</i>)
QV	Qualidade de vida
RCEI	Razão de custo-efetividade incremental
RG	Sociedade Alemã de Retina (do inglês e com sigla alemã, <i>German Retina Society</i>)
RP	Retinite pigmentosa
RPE	Epitélio pigmentar da retina (do inglês, <i>retinal pigment epithelium</i>)
RS	Revisão sistemática
VA	Acuidade visual (do inglês, <i>visual acuity</i>)
VF	Campo visual (do inglês, <i>visual field</i>)
VN	<i>Voretigeno neparvoeque</i>

RESUMO EXECUTIVO

A Novartis Biociências S.A., estabelecida na Rua Professor Vicente Rao nº 90, Brooklin Paulista, CEP 04636-000, São Paulo – SP, inscrito no CNPJ nº 56.994.502/0001- 30, vem respeitosamente, por meio de seu Representante Legal apresentar o dossiê de avaliação de tecnologia de saúde do novo medicamento Luxturna® (*voretigeno neparvoveque*).

Luxturna® (*voretigeno neparvoveque*) obteve registro sanitário pela ANVISA em agosto de 2020 (ANEXO I) e seu referente Documento Informativo de Preços foi protocolado na CMED no mês de setembro de 2020, com o pleito de Categoria II. Devido as particularidades do medicamento, cuja abordagem terapêutica difere dos medicamentos convencionais, a Secretaria-Executiva decidiu classificar o produto como Caso Omisso. Em dezembro de 2020, segundo o PARECER Nº 4121394/20-9, a CMED definiu como Preço Fábrica provisório (ICMS 0% Lista Negativa) máximo permitido para comercialização do produto Luxturna® (*voretigeno neparvoveque*) o valor de R\$ 1.930.768,81 para cada dose. Desta forma, calcula-se o Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG 18%) em R\$ 1.898.556,25 por dose, o que leva em conta desconto mandatório (CAP – Coeficiente de Adequação de Preços/CMED) de 21,53%.

A Novartis, comprometida com a expansão do acesso às terapias avançadas e a favor da promoção da sustentabilidade dos sistemas de saúde, apresenta nesse dossiê a proposta de incorporação da tecnologia de Luxturna® (*voretigeno neparvoveque*) no SUS considerando o valor de aquisição para cada dose no valor de R\$1.814.600,72, o que representa um desconto comercial da ordem de 25,00% sobre o Preço Fábrica (PF18%), conforme ilustração abaixo:

Descrição de Preço	Preço por dose
PF 18%	R\$ 2.419.467,63
PMVG 18% (desconto mandatório de 21,53%)	R\$ 1.898.556,25
Preço Proposto (desconto comercial de 25,00% sobre PF18%)	R\$ 1.814.600,72

Preços de Luxturna® (*voretigeno neparvoveque*) por dose e de acordo com cada desconto

Luxturna® (*voretigeno neparvoveque*) é uma terapia inovadora indicada aos pacientes com distrofia hereditária da retina (DHR) associada às mutações no gene RPE65, cujo tratamento mantém ou restaura a visão; isso é feito adicionando localmente um gene em funcionamento ao olho, sem modificar nenhum dos outros genes dos pacientes.

A distrofia hereditária da retina (DHR) mediada por mutação bialélica no gene RPE65 é uma condição rara que afeta os olhos principalmente de crianças e adultos jovens. Devido ao patomecanismo da doença, o primeiro sinal de DHR é a dificuldade de enxergar à noite (nictalopia) (1,2), tal condição progride levando à perda de visão periférica (2). As evidências clínicas apontam que não há melhora sustentada espontânea em nenhum (3–5). Além disso, todos os pacientes progredirão para completa cegueira (3,5,6).

Atualmente não existem opções de tratamentos modificadores da doença aprovados para DHR associada às mutações no gene RPE65. Sendo assim, tais pacientes têm como opções de tratamento somente visitas regulares ao médico e cuidados de suporte.

Este dossiê tem como objetivo avaliar a eficácia, segurança e custo-efetividade de Luxturna® (*voretigene neparvoveque*), a primeira terapia gênica para uma doença genética a completar um ensaio clínico randomizado (ECR) fase 3 (6). Os resultados clínicos sugerem que a restauração da visão é duradoura, com dados expressivos para os desfechos de eficácia, sendo observado uma melhora da função visual. Além disso, Luxturna® (*voretigene neparvoveque*) obteve boa tolerabilidade e perfil de segurança consistente com o procedimento de administração.

No modelo de custo efetividade proposto, Luxturna® (*voretigene neparvoveque*) apresenta um ICER incremental de R\$ 935.887, quando comparado ao melhor tratamento de suporte disponível. Por sua vez, o ganho incremental de 4,0 QALYs apresentado por Luxturna® (*voretigene neparvoveque*) reforça os resultados significativos para os pacientes.

Na análise de impacto orçamentário, foram considerados 90 pacientes tratados com Luxturna® (*voretigene neparvoveque*) no horizonte de tempo de 5 anos, no Caso Base. A essa análise foi possível relacionar um incremento de custo de R\$ 336.539.228. Já no Caso Alternativo, onde considerou-se progressivamente a penetração no mercado ao longo dos anos até o atingimento máximo de 100% no ano 4, houve o incremento de custo de R\$361.993.209 para o tratamento de 97 pacientes no período de 5 anos. Na comparação dos casos, isso representa a diferença de R\$25.453.981 no valor total do incremento orçamentário do período e, em média, um acréscimo de 2 pacientes por ano a partir do ano 2 do modelo.

Com base nos achados descritos nesse parecer, Luxturna® (*voretigene neparvoveque*) representa a opção terapêutica para tratamento dos pacientes com distrofias hereditárias da retina mediadas por mutação bialélica no gene RPE65. Dessa forma, no contexto do SUS, sua incorporação representa a principal alternativa adicional ao tratamento paliativo para esses pacientes.

Resumo executivo: Luxturna® (*voretigeno neparvoveque*)

Título	Luxturna® (<i>voretigeno neparvoveque</i>) no tratamento de distrofias hereditárias da retina mediada por mutação bialélica no gene RPE65.
Tecnologia envolvida	Luxturna® (<i>voretigeno neparvoveque</i>)
Descrição da tecnologia	Luxturna® (<i>voretigeno neparvoveque</i>) é um medicamento classificado como terapia gênica (entrega de um gene novo ou funcional à célula) que utiliza como vetor um vírus adeno-associado.
População-alvo	Luxturna® (<i>voretigeno neparvoveque</i>) é indicado para o tratamento de pacientes adultos e pediátricos com perda de visão devido à distrofia hereditária da retina causada por mutações bialélicas do RPE65 confirmadas e que tenham suficientes células retinianas viáveis.
Valor de Aquisição da Tecnologia	R\$1.814.600,72 por dose
Descrição da evidência científica clínica	Os resultados identificados demonstram o potencial que Luxturna® (<i>voretigeno neparvoveque</i>) possui no tratamento de pacientes com distrofias hereditárias da retina, causada pela mutação bialélica do gene RPE65. Para os desfechos de eficácia, foram obtidos dados expressivos, sendo observado uma melhora da função visual. Em relação ao perfil de segurança, no geral o tratamento obteve uma boa tolerabilidade.
Qualidade da evidência	Moderada
Recomendação quanto ao uso da tecnologia	Favorável

1. Contexto

1.1 Objetivo do parecer

Este parecer tem como objetivo avaliar a eficácia, segurança e custo-efetividade de Luxturna® (*voretigene neparvoveque*) no tratamento de pacientes adultos e pediátricos com perda de visão devido à distrofia hereditária da retina (DHR) causada por mutações bialélicas do RPE65 confirmadas e que tenham células retinianas viáveis suficientes.

1.2 Motivação para a elaboração do parecer técnico-científico - PTC

A distrofia hereditária da retina (DHR) mediada por mutação bialélica no gene RPE65 é uma condição rara que afeta principalmente os olhos de crianças e adultos jovens. Devido a fisiopatologia da doença, o primeiro sinal de DHR é a dificuldade de enxergar à noite (nictalopia) (1,2), tal condição progride levando à perda de visão periférica, condição na qual os pacientes têm dificuldade em navegar e não visualizam objetos e pessoas próximas do campo de visão (2). O estudo que avaliou a história natural da doença aponta que não há evidências de melhora sustentada espontânea em nenhum indivíduo, nem para medição do campo visual nem da acuidade visual (3–5). Além disso, todos os pacientes progredirão para completa cegueira (3,5,6).

Nesta condição, tais pacientes enfrentam limitações em suas atividades diárias, têm maior risco de desenvolver depressão e, somado a isso, podem gerar um fardo significativo para seus cuidadores (7). Em estudo realizado, o escore de qualidade de vida relacionada à saúde (*HRQoL*) em pacientes com perda severa da visão foi avaliada comparável a doenças sistêmicas, como câncer de cólon, diagnóstico de AIDS, acidente vascular cerebral moderado ou falha no transplante renal (8).

Atualmente não existem opções de tratamentos modificadores da doença aprovados para DHR associada às mutações bialélicas no gene RPE65. Sendo assim, tais pacientes têm como opções de tratamento somente visitas regulares ao médico e cuidados de suporte.

Luxturna® (*voretigene neparvoveque*) é uma terapia inovadora voltada a pacientes com DHR associada às mutações no gene RPE65, cujo tratamento mantém ou restaura a visão; isso é feito adicionando localmente um gene funcionante na retina, sem modificar nenhum dos outros genes dos pacientes. Vale ressaltar que cada frasco de Luxturna® (*voretigene neparvoveque*) é utilizado no tratamento de um único olho.

Luxturna® (*voretigene neparvoveque*) foi a primeira terapia gênica para uma doença genética a completar um ensaio clínico randomizado (ECR) fase 3 (6). Além disso, seus ensaios clínicos mostram melhorias estatisticamente significativas nos principais desfechos de eficácia relacionados à visão funcional (capacidade de navegação, sensibilidade à luz, campo visual), e

os resultados clínicos também sugerem que a restauração da visão é duraroura (127). Além disso, com relação ao perfil de segurança, os resultados indicam um perfil de segurança consistente com o procedimento de administração. A maioria dos EAs relatados foi de gravidade leve a moderada, não grave, de natureza transitória e ocorreu durante o ano inicial de acompanhamento pós-administração (9).

2. Descrição clínica

2.1 Características clínicas

As distrofias hereditárias da retina (DHRs) constituem um grupo de diferentes doenças que têm em comum ocasionar a perda da visão funcional devido à degeneração da retina. Frequentemente, as DHRs progridem para a cegueira e são caracterizadas por grande variabilidade clínica e heterogeneidade genética (10–12).

Tais distrofias são constituídas por doenças não-sindrômicas e sindrômicas. São exemplos de DHRs não-sindrômicas a retinite pigmentosa (RP) (ou também conhecida por retinose pigmentar) e a doença de Stargardt; e de DHRs sindrômicas a doença de Usher e a síndrome de Bardet-Biedl (12).

Estudos genéticos mapearam mais de 220 genes afetados nos diferentes subtipos de distrofias da retina (13). Dentre tais genes destaca-se o RPE65, este é uma proteína importante nas células do epitélio pigmentar da retina (do inglês, *retinal pigment epithelium* – RPE) que codifica a isomerase do éster *all-trans*-retinol, também conhecida por proteína específica 65 KDa, isomerohidrolase retinoide ou enzima RPE65. Esta enzima é crucial para o ciclo visual, pois é ela quem desempenha importante papel na regeneração do cromóforo ativo necessário para a absorção da luz nas células fotorreceptoras da retina. Conseqüentemente, a perda de função da RPE65 leva à perda da visão (10,14,15).

Uma das formas de DHRs mais graves se expressa quando ocorrem mutações em ambos os alelos (mutação bialélica) do gene RPE65 em células do RPE, podendo levar ao desenvolvimento das DHRs classificadas como amaurose congênita de Leber (ACL) e retinite pigmentosa (RP) (13,15). A amaurose congênita de Leber (ACL) é caracterizada pela grave perda visual (ao nascimento ou entre os primeiros anos de vida), redução do campo visual (campo tubular), nistagmo, cegueira noturna, não-detectável ou grave redução das respostas à eletrorretinografia. (16) Enquanto a RP é caracterizada pela dificuldade ou ausência de adaptação ao escuro, perda de campo visual periférico, perda da acuidade visual até cegueira total, visão de cores anormal e fotofobia (16).

2.2 Dados epidemiológicos

A distrofia retiniana hereditária causada por mutações bialélicas do *RPE65* é uma doença órfã. Estima-se que a amaurose congênita de Leber tenha uma prevalência mundial entre 1 em 33,000 e 1 em 81,000 indivíduos (17). Mutações no gene *RPE65* são identificadas em 8 a 16% das pessoas diagnosticadas com essa enfermidade (18–22). Estima-se que a retinite pigmentosa afete aproximadamente 1 em 3,500 a 1 em 4,000 indivíduos (23). É estimado que uma média de 2% de todos os pacientes com RP tenha mutações genéticas subjacentes no gene *RPE65* (18,19,24). Portanto, com base nos números acima, considera-se que a distrofia retiniana

associada à mutação bialélica do RPE65 tenha uma prevalência mundial de aproximadamente 1 em 175.000.

Um estudo brasileiro, retrospectivo, analisou registros médicos de 1.246 pacientes com retinopatias hereditárias durante 20 anos no atendimento ambulatorial especializado. Tal estudo demonstrou que cerca de 35% dos pacientes apresentavam RP, seguida por doença de Stargardt (21%) e ACL (9%). De todo este grupo, apenas 559 pacientes realizaram testes genéticos, sendo que 159 demonstraram resultados negativos ou inconclusivos. Assim, desse total de pacientes avaliados, 16 (2,8%) possuíam a mutação no gene RPE65 e todos tinham o diagnóstico clínico de ACL, representando 20,5% de todos os casos de ACL confirmados no estudo. Por outro lado, nenhum paciente com RP apresentou mutações no gene RPE65 (25).

2.3 Diagnóstico

Idealmente, deve-se suspeitar um diagnóstico de DHR mediada por RPE65 como RP se o paciente apresentar durante a infância ou no início da idade adulta diminuição no campo visual e baixa visão noturna devido à degeneração na periferia dos bastonetes, ou como ACL quando afeta os cones e os bastonetes desde o nascimento. Contudo, devido à complexidade de sinais e sintomas, o diagnóstico baseado apenas no exame clínico e no eletrorretinograma é insuficiente. História ocular, exames oftalmológicos, imagens OCT (Tomografia de Coerência Óptica), campos visuais e testes genéticos são essenciais no diagnóstico da DHR (26–29). Além disso, um teste genético é necessário para a classificação da doença com base na mutação genética.

Por outro lado, a revisão da literatura indica as distinções nos diagnósticos clínicos para pacientes com mutações no gene RPE65 são muito pouco definidas e que os pacientes podem receber diagnósticos diferentes, dependendo do médico. Os diagnósticos clínicos provavelmente refletem o treinamento e as preferências do médico, em vez das diferenças fenotípicas reais (19).

2.4 Tratamentos disponíveis

Atualmente no Brasil, o tratamento padrão de atendimento para pacientes com perda de visão associada à DHRs mediada por mutações bialélicas no gene RPE65 geralmente não inclui intervenções relacionadas à visão, além de visitas regulares ao médico e cuidados de suporte. Luxturna® (*voretigene neparvoveque*) é a única terapia modificadora da doença aprovada pelo FDA (dezembro de 2017) (30), EMA (novembro 2018) (31) e ANVISA (agosto de 2020) (ANEXO I) para o tratamento de pacientes com esta condição patológica. Dessa maneira, nenhuma outra opção terapêutica comparável encontra-se disponível no Brasil ou no mundo.

Vale ressaltar que em outros países existem algumas medidas não-farmacológicas que podem ser utilizadas para mitigar parte dos sintomas apresentados por indivíduos com formas avançadas da doença (captação de pouca luz ou nenhuma visão de percepção luminosa em

ambos os olhos). Um deles é o sistema de prótese retiniana Argus II® para pacientes adultos (≥ 25 anos) com RP em estágio terminal (captação de pouca luz ou nenhuma visão de percepção luminosa em ambos os olhos), inserido através de um procedimento cirúrgico (32), aprovado e disponível desde 2013. Outro dispositivo disponível é o BrainPort® Vision Pro, o qual converte informações digitais de uma pequena câmera de vídeo em padrões suaves de estimulação elétrica na superfície da língua. O sistema interpreta diferentes formas, tamanhos, localizações e movimentos dos objetos no ambiente. A matriz que é inserida na língua do paciente possui quase 400 eletrodos e é acoplada a um fone de ouvido, ocorrendo assim a transmissão das informações ao paciente (33). Entretanto, nota-se que nenhum desses *devices* tem real impacto na progressão da doença ou sua história natural. Embora possam representar dispositivos importantes para alguns pacientes, não são comparáveis com os efeitos modificadores da doença produzidos pela utilização de Luxturna® (*voretigene neparvoveque*).

Pelo fato da maioria das DHRs serem causadas por mutações genéticas que se expressam especificamente nos fotorreceptores das células do RPE, a terapia gênica se tornou extremamente valiosa. A retina é um bom alvo para a terapia gênica, pois possui muitos recursos que podem facilitar as intervenções terapêuticas. O acesso cirúrgico a este sítio é considerado relativamente fácil. Além disso, a via de administração pode ser alterada de acordo com o alvo desejado: quando se quer o direcionamento à retina interna (através da injeção intravítrea) ou à retina externa e ao RPE (através da injeção subretiniana) (10).

Luxturna® (*voretigene neparvoveque*) é uma terapia gênica, que foi desenvolvida para que houvesse uma entrega de uma cópia funcional do gene RPE65, mediante o uso de um vetor viral – sorotipo 2 do vírus adeno-associado (do inglês, *adeno-associated virus* – AAV), para as células do epitélio pigmentar da retina que não possuem o gene RPE65 funcionando normalmente (15).

Além disso, o Luxturna® (*voretigene neparvoveque*) foi a primeira terapia gênica a completar um ensaio clínico randomizado (ECR) fase 3, avaliando a segurança e eficácia deste medicamento para o tratamento de DHR mediada por mutação bialélica no gene RPE65 (6). Neste estudo, 20 pacientes receberam a intervenção (Luxturna® (*voretigene neparvoveque*)) e 9 constituíram o grupo controle. Após 1 ano, no teste de mobilidade multi-luminância (do inglês, *multi-luminance mobility testing* – MLMT), o escore médio bilateral de alteração foi de 1,8 para o grupo intervenção *versus* 0,22 para o grupo controle. Adicionalmente, 65% dos participantes que receberam a intervenção e nenhum do grupo controle foram aprovados no teste MLMT (com nível de luminância mais baixo). Todos esses resultados demonstram a eficácia de Luxturna® (*voretigene neparvoveque*) (6). Ademais, os resultados demonstram benefícios consistentes por meio de uma variedade de desfechos de função visual e de visão funcional, além de oferecer evidências de que a liberação do gene *in vivo* do RPE65 transgênico é um tratamento eficaz para a perda de visão devida a mutações no gene RPE65.

Mais especificamente, a liberação de Luxturna® (*voretigene neparvoveque*) no espaço sub-retiniano levou a um aumento da visão funcional, da sensibilidade à luz e da função visual.

Participantes do grupo de intervenção original demonstraram melhora na visão que foram estáveis durante um período de pelo menos três anos após a administração Luxturna[®] (*voretigene neparvovec*), com observação em andamento. Os participantes do grupo de controle/intervenção, uma vez injetados com Luxturna[®] (*voretigene neparvovec*), demonstraram melhoras na perda de visão semelhantes às observadas no grupo de intervenção original, ao longo de pelo menos dois anos após a administração bilateral de Luxturna[®] (*voretigene neparvovec*), com observação em andamento (127). Em relação a durabilidade, os pacientes avaliados nos estudos de fase I mantiveram o benefício após 7,5 anos de acompanhamento.

A agência norte-americana *Food and Drug Administration* (FDA) aprovou o medicamento sob o nome comercial de Luxturna[®] (*voretigene neparvovec*) no final de 2017. No Brasil, o produto obteve registro sanitário pela ANVISA em agosto de 2020 sob o nome comercial de Luxturna[®] (*voretigene neparvovec*). Esta é a primeira, e, até então a única, terapia aprovada que almeja uma doença causada por mutações específicas em um determinado gene para pacientes com perda de visão associada à DHRs mediada por mutações bialélicas no gene RPE65.

2.4.1 Teste de mobilidade multi-luminância (MLMT)

Em resposta à necessidade de uma medida relevante, confiável e clinicamente significativa da visão funcional em indivíduos com baixa visão com nictalopia, o teste MLMT foi projetado, com base em consulta com o FDA dos EUA (34). O MLMT é uma alternativa de avaliação, uma vez que os desfechos tradicionais de função visual, como acuidade visual (VA), podem não refletir o comprometimento nos pacientes com DHR mediado pelo RPE65, em que a visão central é mantida até um estágio tardio da progressão da doença.

O teste MLMT padronizado mede a visão funcional, especificamente a capacidade de um indivíduo percorrer um curso com precisão e em um ritmo razoável em 7 níveis diferentes de iluminação ambiental, correspondendo desde um ambiente de escritório bem iluminado (400 lux) até uma noite de verão sem lua (1 lux). Passar no teste (em qualquer nível de luz) é definida como a conclusão do curso no nível de luz especificado com menos de 4 erros (correspondendo a uma pontuação de precisão <0,25) e em 3 minutos.

O MLMT é pontuado de -1 a 6, com uma pontuação de 6 indicando que o indivíduo passou no curso no nível de 1 lux. É importante ressaltar que uma pessoa com visão normal seria capaz de concluir o curso com 1 lux sem erros ou com o mínimo de erros. Ademais, o teste possui 12 configurações de curso para reduzir o efeito de aprendizado. Um exemplo de trajeto MLMT é mostrado na **Figura 1**.

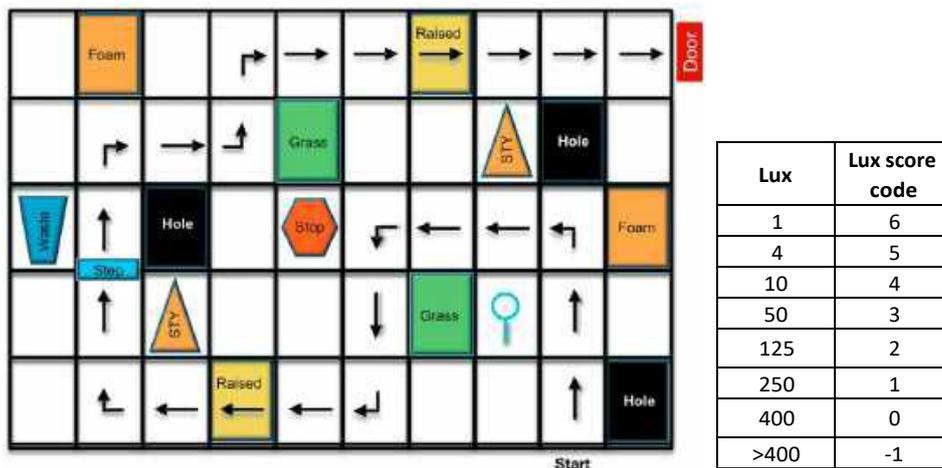


Figura 1. Layout da trajetória do teste MLMT e tabela de pontuação

Os obstáculos incluem dois degraus elevados com setas (2 polegares de altura, *Raised*), dois ladrilhos de grama (*Grass*), três ladrilhos pretos representando buracos (*Hole*), dois blocos de espuma elevados (4,5 polegares de altura, *Foam*), dois cones de isopor (*STY*), um sinal de parada (ajustável de 40 a 72 polegares de altura, *Stop*), um obstáculo de degrau (9 polegares de altura, *Step*) e um cesto de lixo (13 polegares de altura, *Waste*).

Fonte: Russell et al., 2018 (35)

2.5 Diretrizes

Atualmente, não existem protocolos clínicos para o manejo de pacientes com DHRs. Somente recomendações sobre a avaliação clínica de pacientes com DHRs foram fornecidas pela Academia Americana de Oftalmologia (do inglês, *American Academy of Ophthalmology* - AAO). Além disso, órgãos da Alemanha emitiram uma declaração de orientação para o tratamento de Luxturna® (*voretigene neparvoveque*) em pacientes com DHRs relacionadas com mutações no gene RPE65.

2.5.1 American Academy of Ophthalmology (AAO)

A AAO traz recomendações sobre a avaliação clínica de pacientes com DHRs (28). Essa avaliação tem como objetivos: estabelecer o diagnóstico correto; fornecer informações sobre a natureza genética, a transmissão genética da doença e suas implicações para outros membros da família; e fornecer informações sobre ensaios clínicos (ECs) em andamento ou futuros e novos tratamentos.

Para atingir esses fins, o documento recomenda algumas medidas para serem consideradas. Deve-se realizar: análise de histórico familiar, ocular e médico completo na visita inicial e atualizado nas visitas subsequentes; teste genético de pacientes e familiares para confirmar o diagnóstico e permitir que as informações corretas sejam fornecidas ao paciente e à família; a avaliação clínica deve incluir acuidade visual com melhor correção (do inglês, *best-corrected visual acuity* – BCVA) com gráficos oculares padronizados e refração manifesta, biomicroscopia, medição da pressão intra-ocular, oftalmoscopia dilatada e fotografia do fundo de olho; varreduras de volume de alta densidade, como a tomografia de coerência óptica (do inglês,

optical coherence tomography – OCT) que fornece uma *baseline* útil para monitorar a progressão nas características estruturais; teste do campo visual (do inglês, *visual field* – VF) é importante para documentar a extensão funcional da visão para a determinação da cegueira e incapacidade legais, além de monitorar a sua progressão. Os pacientes com doença avançada e fixação prejudicada incapazes de realizar testes de VF padrão, podem seguir com limiar de sensibilidade à luz de campo completo (do inglês, *full-field light sensitivity threshold* – FST). A eletrorretinografia (ERG) de campo completo é importante para o diagnóstico e estadiamento da doença, além de ser útil para muitos pacientes com doença fotorreceptora difusa, onde consegue avaliar as funções de bastonetes e cones.

Em bebês, o documento cita que certos testes como a ERG que usam eletrodos de pele ou imagens portáteis de OCT podem ser realizados. No entanto, esses testes podem fornecer informações limitadas devido à capacidade limitada de crianças pequenas em cooperar com os procedimentos do teste. Além disso, em crianças menores de 7 anos de idade os campos visuais são menos confiáveis; porém, à medida que a criança amadurece, essa medida pode melhorar.

Em relação aos testes genéticos, sabe-se que estes desempenham um papel importante na melhoria da precisão do diagnóstico e prognóstico, incluindo a identificação de pacientes apropriados para ECs. O documento afirma que uma causa genética de uma mutação pode ser identificada em até 60% a 80% dos pacientes com DHRs. O teste genético é apropriado para a maioria dos pacientes com uma presumível degeneração da retina, a qual é causada por problemas genéticos. Os resultados destes testes devem ser interpretados e divulgados ao paciente e à família pelo médico ou conselheiro genético que tenha conhecimento sobre DHRs, devendo ser realizado antes do teste e após os resultados.

2.5.2 Recomendações clínicas (Alemanha)

Recentemente, após a aprovação de Luxturna® (*voretigeno neparvoveque*), a Sociedade Alemã de Oftalmologia (do inglês e com sigla alemã, *German Society of Ophthalmology* – DOG), a Sociedade Alemã de Retina (do inglês e com sigla alemã, *German Retina Society* – RG) e a Associação Profissional de Oftalmologistas Alemães (do inglês e com sigla alemã, *Professional Association of German Ophthalmologists* – BVA) emitiram uma declaração de orientação para o tratamento de DHRs relacionadas com mutação bialélica no gene RPE65 através do uso de Luxturna® (*voretigeno neparvoveque*) (36).

O documento faz esta recomendação, se as seguintes condições forem preenchidas: diagnóstico de distrofia retiniana confirmado clinicamente, identificação das variantes da sequência bialélica no gene RPE65 como a causa da doença, número suficiente de células-alvo retinianas disponíveis para garantir o benefício terapêutico.

O diagnóstico clínico pode ser realizado mediante anamnese e complementado pelo ERG de campo completo, perimetria, OCT e autofluorescência de fundo de olho. O documento reforça que pelo fato de nem todas as variantes de sequência de um gene serem patogênicas, a

causalidade deve ser investigada por especialista. Além disso, exige que dois critérios sejam obedecidos para que os pacientes possam ser qualificados a receberem o Luxturna® (*voretigeno neparvoveque*): bialelismo confirmado e as mutações classificadas como prováveis variantes patogênicas ou patogênicas (mediante aplicação do sistema de classificação do Colégio Americano de Genética Médica e Genoma – do inglês, *American College for Medical Genetics and Genomics*).

Para que o tratamento com Luxturna® (*voretigeno neparvoveque*) seja bem-sucedido, as células do RPE fotorreceptores e neurônios da retina precisam estar presentes para tornar provável uma melhoria (ou restauração) da função visual. Segundo o documento de aprovação da agência *European Medicines Agency* (EMA), a avaliação da viabilidade das células da retina fica ao critério e experiência do médico assistente para avaliar se o tecido funcional ainda está presente, sem disponibilidade de critérios claros.

2.6 Carga da doença

Alguns estudos demonstram que pacientes com RP relatam escores de qualidade de vida (QV) visual significativamente mais baixos [(58,1 ± 17,9) (37) e 68,4 (38)], através do uso do questionário NEI-VFQ-25, *versus* os relatados na população em geral (pontuação: 80 -100), pelos pacientes com catarata (66,0) e pelos pacientes com glaucoma (69,8) (39).

Indivíduos cegos atribuem alto valor à perda da visão e estão dispostos a dar 60% do tempo de vida para recuperar a acuidade visual (VA, *visual acuity*) normal. A QV na perda severa da visão foi comparável à de doenças sistêmicas, como câncer de cólon, diagnóstico de síndrome da imunodeficiência adquirida, acidente vascular cerebral ou falha no transplante renal (8). Outros estudos realizados em diferentes países apontam que indivíduos cegos ou deficientes visuais têm um impacto significativo no funcionamento físico, social e emocional (40–43).

Cerca de 43% dos pacientes com RP têm um estilo de vida classificado como insuficientemente ativo. A RP afeta significativamente as atividades da vida diária relacionadas à visão periférica, como dirigir e ler placas de rua à noite (44). Outros estudos reportam as dificuldades que esses pacientes possuem em exercer determinadas atividades diárias: caminhar ao ar livre à noite, ver rostos do outro lado da rua, manusear uma agulha e descer degraus durante o dia com pouca luz são alguns exemplos (45,46).

Também são afetadas a mobilidade dentro e fora de casa (especialmente em ambientes escuros), as compras e o uso de transporte público (47), além de serem presentes os distúrbios relacionados ao sono (48). Pacientes com distúrbios de visão ou cegueira, além de possuírem as limitações diárias previamente citadas, possuem limitações para outras atividades simples do dia a dia (p.ex. mobilidade, pegar uma bebida ou cuidado com higiene pessoal) (49,50). Condições como RP, distúrbios de visão ou cegueira também são relacionados com impacto do bem-estar dos pacientes. Estudos demonstram uma alta prevalência de ansiedade, distúrbios no sono, depressão e outros distúrbios mentais neste grupo de pacientes (37,51–56).

Além dos impactos da doença nos pacientes, estudos também reportam impacto na vida dos cuidadores, incluindo aumento no risco de depressão (7) e elevada carga econômica. Os custos relacionados à doença englobam os custos diretos médicos (por exemplo, hospitalizações, serviços e produtos médicos), não médicos (por exemplo, reforma na casa do paciente), indiretos (por exemplo, elevada perda de produtividade, perda de renda) e intangíveis.

Um estudo demonstrou que, mundialmente, custos diretos e custos por perda de produtividade somam, respectivamente, 2,6 trilhões e 180 bilhões de dólares para pacientes com cegueira e distúrbios visuais por causas genéticas (57). Nos EUA, um estudo reporta o custo de 23 bilhões de dólares em adultos e de 6 bilhões em crianças (58). No Reino Unido, o custo total foi calculado em 1 bilhão de dólares (59).

2.7 Necessidades não atendidas

O Luxturna® (*voretigene neparvoveque*) foi aprovado pela FDA, EMA e Anvisa como terapia gênica de administração única para o tratamento de pacientes com confirmação de mutação bialélica relacionada ao gene RPE65. Tal medicamento deve ser administrado apenas aos pacientes com células retinianas viáveis, conforme determinado pelos médicos responsáveis (60,61).

Além da terapia gênica com Luxturna® (*voretigene neparvoveque*), não existem outras opções de tratamentos farmacológicos aprovados para Amaurose Congênita de Leber, Retinose Pigmentar ou outros diagnósticos clínicos associados às mutações bialélicas no gene RPE65. Vale ressaltar que as opções de tratamento como implantes da retina e dispositivos não cirúrgicos são indicadas para aqueles indivíduos em estágio final da doença (captação de pouca luz ou nenhuma visão de percepção luminosa em ambos os olhos). Assim, pode-se perceber a existência de uma necessidade médica não atendida para pacientes com esta doença grave e progressiva.

Outra necessidade não atendida diz respeito aos desfechos clínicos. Existem várias medidas diferentes que são utilizadas para a avaliação da função visual, como VA (medição da acuidade visual), VF (campo visual), sensibilidade ao contraste e adaptação ao escuro. No entanto, muitos destes testes possuem desafios em pacientes com retinopatia associada à mutação bialélica do gene RPE65, pois não foram adaptados para avaliar a eficácia do tratamento nessa população de pacientes. Assim, observa-se a necessidade de um olhar diferenciado para a visão funcional, em vez de apenas objetivar testes da função visual. A visão funcional representa o quão bem o cérebro é capaz de integrar essas diferentes dimensões da função visual para realizar tarefas diárias como leitura, mobilidade e navegação (38,62,63).

O MLMT (*multi-luminance mobility test*) é um desfecho projetado para medir a visão funcional ou a capacidade do paciente em executar tarefas diárias, avaliado pela capacidade de navegar com precisão em um curso e em diferentes níveis de iluminação ambiental. O MLMT integra aspectos de acuidade visual (VA), campo visual (VF) e sensibilidade à luz em uma medida

quantificável, e compreende aspectos de abordagens laboratoriais e do mundo real. Nesse caso, a tarefa envolve navegar de forma independente e precisa dentro de um prazo pré-especificado (34). O MLMT é conduzido em 7 níveis de diferentes luzes, de 1 a 400 lux, abrangendo uma ampla gama de condições de iluminação diárias. A inclusão de níveis variáveis de luz é importante, pois os pacientes com mutações no RPE65 apresentam uma perda progressiva da visão noturna, além da perda de VF e VA (6,62).

2.8 Descrição da tecnologia

2.8.1 Indicação, contraindicação e mecanismo de ação

Luxturna® (*voretigene neparvoveque*) é um vetor de transferência gênica que utiliza um capsídeo de vetor viral adeno-associado sorotipo 2 (AAV2) como veículo de transporte do cDNA da proteína do epitélio pigmentado retiniano humano de 65 kDa (hRPE65) para a retina. Luxturna® (*voretigene neparvoveque*) é derivado de AAV de ocorrência natural usando técnicas de DNA recombinante (64,65).

Luxturna® (*voretigene neparvoveque*) foi concebido para fornecer uma cópia normal do gene que codifica a proteína de 65 kDa (RPE65) do epitélio pigmentado retiniano humano para as células da retina em pessoas com níveis reduzidos ou ausentes de RPE65 biologicamente ativo. O RPE65 é produzido nas células do epitélio pigmentado retiniano (EPR) e converte todo o trans-retinol em 11-cis-retinol, que subsequentemente forma o cromóforo, 11 cis-retinal, durante o ciclo visual (retinoide). O ciclo visual é crítico na fototransdução, que se refere à conversão biológica de um fóton de luz em um sinal elétrico na retina. Mutações no gene RPE65 levam a níveis reduzidos ou ausentes da atividade do isômero hidrolase do RPE65, bloqueando o ciclo visual, resultando em comprometimento da visão e, por fim, cegueira completa (65).

2.8.2 Apresentação, dosagem e administração

A forma farmacêutica de Luxturna® (*voretigene neparvoveque*) se dá mediante a apresentação de uma única injeção subretiniana, capaz de tratar um único olho, estando os vetores de AAVs (vírus adeno-associados, do inglês *adeno-associated viruses*) em uma solução. A sua administração é única e ocorre através de uma injeção cirúrgica sob a retina de cada olho por vez. Trata-se primeiramente um olho e, somente após 6 dias (no mínimo), o segundo olho poderá ser tratado (64,65).

Cada dose de Luxturna® (*voretigene neparvoveque*) contém 5×10^{12} genomas de vetor (GV) por cada mL. Para poder ser administrado, o medicamento requer uma diluição de 1:10. Assim, após tal diluição é obtida a dose recomendada de Luxturna® (*voretigene neparvoveque*) em cada olho, que é de $1,5 \times 10^{11}$ GV em um volume de 0,3 mL. Essa administração deve ocorrer em centros específicos de tratamento de terapia gênica ocular (64,65).

O AAV possui em seu genoma uma fita simples de DNA, tornando-se uma alternativa atraente por não estar associado a nenhuma doença em humanos, infectar grande variedade de células, ser menos imunogênico, transfectar fotorreceptores com mais eficiência que os adenovírus e permitirem uma expressão a longo prazo do transgene entregue. Além disso, o tamanho reduzido dos AAVs permite que eles penetrem nas camadas da retina de forma mais fácil. Por estes motivos, os AAVs se tornaram os vetores virais mais comumente utilizados na terapia das DHRs (16,66).

2.8.3 Eventos adversos (EA)

Os dados de segurança clínica disponíveis demonstram um perfil de segurança para o Luxturna® (*voretigene neparvoveque*) que é consistente com o procedimento de administração: vitrectomia e injeção subretiniana. A maioria dos EAs relatados foi de gravidade leve a moderada, não grave, de natureza transitória e ocorreu durante o ano inicial de acompanhamento pós-administração. A maioria se resolveu com intervenção mínima ou nula e sem deixar sequelas. Estes EAs oculares incluíram: hiperemia conjuntival, aumento da pressão intraocular, catarata, ruptura da retina, depósito retiniano, buraco macular, dor ocular (9).

Um EA grave (aumento da pressão intraocular) foi relatado como resultado de tratamento para endoftalmite que levou à elevação da pressão intraocular, com atrofia óptica subsequente, e um evento adverso emergente do tratamento grave foi avaliado como provavelmente relacionado ao procedimento de administração (distúrbio retiniano [perda da função foveal]) (9).

Ao longo do programa de desenvolvimento clínico, análises de subgrupos demonstraram que não houve interação aparente entre fatores de idade (menores de 18 anos e 18 anos ou mais), sexo ou raça (brancos e não brancos) e a ocorrência relativa de EAs. No entanto, no estudo de fase 3, a incidência de EAs relacionados ao procedimento de administração foi maior em participantes com 18 anos ou mais, comparada à taxa de participantes com menos de 18 anos, possivelmente refletindo alterações na retina compatíveis com a natureza degenerativa progressiva da doença.

Não houve mortes ou descontinuações devido a eventos adversos em nenhum dos estudos clínicos. Houve alterações isoladas nas respostas imunes humorais mediadas por células, as quais não foram associadas a nenhuma correlação clínica, e também houve alguns casos de resultados positivos (níveis baixos e transitórios) para eliminação de vetores em lágrimas e/ou soro (9,67,68).

Crianças com menos de 4 anos de idade não foram estudadas no programa clínico (6).

2.9 Comparadores

Atualmente, o tratamento padrão de atendimento para pacientes com perda de visão associada à DHRs mediada por mutações bialélicas no gene RPE65 geralmente não inclui

intervenções relacionadas à visão, além de visitas regulares ao médico e cuidados de suporte. Luxturna® (*voretigene neparvoveque*) é a única terapia gênica aprovada pelo FDA, EMA e Anvisa para o tratamento de pacientes com esta condição patológica, devendo ser administrado somente aos pacientes com células retinianas viáveis, conforme determinado pelos médicos. Dessa maneira, nenhum comparador ativo está disponível.

3. Evidências científicas

Nesta seção, serão avaliadas e descritas as evidências clínicas de eficácia, efetividade e segurança do uso de Luxturna® (*voretigeno neparvoveque*), cujo nome comercial é Luxturna® (*voretigeno neparvoveque*), para tratamento de DHRs causada por mutações no gene RPE65.

Para garantia da qualidade da avaliação, o presente documento seguiu as recomendações preconizadas nos documentos expedidos pelo Ministério da Saúde (69–72), os quais dispõem sobre as boas práticas de revisão sistemática, apresentação do documento principal, análise de qualidade de evidência e força de recomendação.

3.1 Pergunta de pesquisa

Com o intuito de tornar transparente e consistente, esclarece-se que este dossiê foi norteado pelo seguinte acrônimo PICOS:

Tabela 1. Pergunta estruturada no formato PICOS

P	Paciente (<i>patient</i>)	Pacientes com distrofias hereditárias da retina causadas por mutações no gene RPE65
I	Intervenção (<i>intervention</i>)	<i>Voretigeno neparvoveque</i> (AAV2-hRPE65v2)
C	Comparador (<i>comparator</i>)	Qualquer comparador
O	Desfecho (<i>outcome</i>)	-Desfechos de eficácia: teste de mobilidade multi-luminância, limiar de sensibilidade à luz em campo completo, acuidade visual, campo visual; -Desfechos de segurança e tolerabilidade: eventos adversos comuns e graves, e descontinuações.
S	Tipo de estudo (<i>study design</i>)	Ensaios clínicos randomizados e não randomizados, estudos observacionais, revisões sistemáticas com ou sem metanálises

Dessa forma, foi formulada a questão chave relacionada a seguir:

Luxturna® (*voretigeno neparvoveque*) é eficaz e seguro no tratamento de DHRs causada pelas mutações no gene RPE65?

3.2 Critérios de elegibilidade

Esse documento considerou ensaios clínicos randomizados (ECRs), ensaios clínicos não randomizados (ECNRs), estudos observacionais (coortes e caso-controle) ou revisões sistemáticas (RSs), que avaliaram pacientes com DHRs causada por mutações no gene RPE65 e que foram tratados com Luxturna® (*voretigene neparvoveque*). Com o intuito de manter a pesquisa o mais abrangente possível, os estudos foram selecionados independentemente do ano de publicação e foram incluídos aqueles escritos em português e inglês.

Os desfechos de interesse são aqueles relacionados com eficácia, tais como MLMT, FST, VA e VF. Além disso, avaliou-se os desfechos relacionados à segurança e tolerabilidade (p. ex. EAs graves, descontinuações e mortes).

MLMT mede mudanças na visão funcional, avaliadas pela capacidade de navegar com precisão em um curso e em diferentes níveis de iluminação ambiental (1 ou mais de 7 níveis de iluminação, variando de 400 lux, como um escritório com muita luz, a 1 lux, como uma noite de verão sem lua). FST (limite de sensibilidade à luz em campo completo) mede a sensibilidade à luz de todo o campo visual, por registro da luminância na qual o paciente confiavelmente relata a visualização do flash mais escuro. VA realiza a medição da nitidez da visão, determinada pela capacidade de ler letras em um gráfico padronizado a uma distância especificada. Parâmetros de VF podem ser avaliados por testes específicos como pela perimetria para campos cinéticos de Goldmann e testes computadorizados de Humphrey para campos estáticos maculares, com análise de limiares de sensibilidade, pontuação no questionário de função visual, sensibilidade ao contraste, reflexo pupilar a luz e avaliações de orientação e mobilidade em casa (6,73).

3.3 Busca de evidências

Para a condução dessa RS, foi elaborada uma estratégia de busca (baseado nos critérios de elegibilidade mencionados anteriormente) utilizando descritores que permitissem a identificação dos estudos de interesse em diferentes bases de dados. Por se tratar de uma doença rara que, normalmente, apresenta um menor número de evidências clínicas, foram utilizados apenas os descritores: “*voretigene neparvoveque*” e “AAV2-hRPE65v2” e “Luxturna®”, (a estratégia de busca completa para cada uma das indicações está disponível no Apêndice I). A estratégia de busca elaborada foi aplicada em quatro diferentes bases de dados (em 12 de março de 2021): *PubMed*®, *Scopus*®, *Cochrane Library*® e *Lilacs*®. Também foi realizada uma busca complementar através de consultas em outras fontes da literatura.

O processo de *screening* (triagem) dos estudos identificados nas bases de dados seguiu as etapas pré-estabelecidas pelas recomendações anteriormente mencionadas. Após a busca nas bases de dados, foi feita uma análise que foi seguida de exclusão dos estudos duplicados. Na sequência, realizou-se o primeiro *screening* (fase 1), onde foram lidos os títulos e resumos dos estudos identificados nas bases de dados. Estudos que não obedeceram aos critérios de elegibilidade foram excluídos, enquanto que aqueles estudos incluídos foram listados

para o segundo *screening* (fase 2), de maneira que foram lidos na íntegra. Os estudos incluídos nas fases 1 e 2 tiveram seus dados extraídos.

3.4 Extração de dados e avaliação das evidências

Na etapa de extração de dados, foram coletadas em tabelas pré-elaboradas as seguintes informações: ano de publicação, tipo de publicação, desenho do estudo, objetivo do estudo, país, número e principais características dos pacientes, intervenções e comparadores, desfechos primários e secundários mencionados anteriormente.

A avaliação do risco de viés nos ECRs foi conduzida utilizando os critérios de avaliação Risco de Viés sugeridos pela Colaboração Cochrane (74).

A avaliação da qualidade geral da evidência foi feita seguindo recomendações GRADE. De acordo com as Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde (71), a qualidade de evidência diz respeito ao grau de confiança que se pode ter em uma determinada estimativa de efeito. Ou seja, se uma evidência é de alta qualidade, é improvável que novas pesquisas produzam mudanças substanciais na estimativa de efeito. Por outro lado, se uma evidência é muito baixa, futuros estudos com delineamentos mais apropriados poderão confirmar ou refutar os efeitos observados.

3.5 Resultados da revisão sistemática

A RS identificou 212 registros depois da remoção das duplicatas, 167 foram considerados irrelevantes durante a triagem e 25 foram excluídos após a leitura dos textos na íntegra (Apêndice II). Desses, foram incluídos ao final da RS 18 registros (**Figura 2**), publicados entre 2008 e 2021. Foram identificados três ECs (um estudo fase 3 e dois de fase 1, em um total de 16 registros, um estudo observacional e uma revisão sistemática). Os estudos são apresentados qualitativamente a seguir.

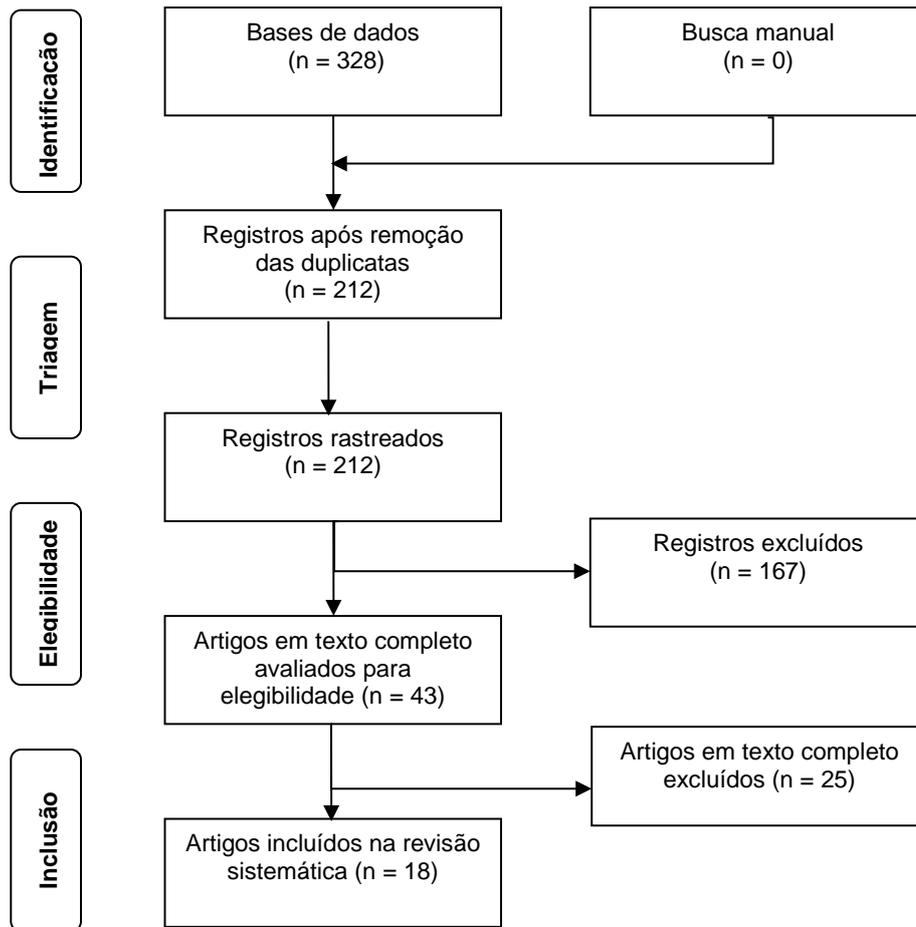


Figura 2. Fluxograma representando as etapas da revisão sistemática

3.5.1 NCT00999609 (Estudo 301/302)

As informações desse EC estão disponíveis nos estudos de:

- Russel et al. (2017) (6) e Leroy et al (2016) (76): dados basais, metodologia, resultados de 1 ano;

- Russel et al. (2017) (77) e Maguire et al. (2019) (9): resultados de 2 anos;

- Russel et al. (2018) (78): resultados de 3 anos;

- Drack et al. (2019) (133): resultados de 4 anos de acompanhamento;

- Russel et al. (2019) (134): resultados de questionários de funcionalidade visual;

- Chung et al. (2017) (34): teste de correlação entre os desfechos.

Ressalta-se que os resultados do estudo de 5 anos ainda não foram publicados e por isso não foram contemplados na resposta de pesquisa para a RS. No entanto, como atualmente os resultados de 5 anos estão disponíveis em *poster*, entende-se como relevante mencioná-los (128).

Trata-se de um ECR, aberto, fase 3, realizado em dois centros nos EUA, com o objetivo de avaliar a eficácia, segurança e tolerabilidade do uso de Luxturna® (*voretigene neparvoveque*) em pacientes com DHRs causada por mutação bialélica do gene RPE65.

Foram avaliados pacientes com idade ≥ 3 anos com diagnóstico genético confirmado de mutações bialélicas no gene RPE65; VA de 20/60 ou pior em ambos olhos, ou campo visual menor que 20 graus em qualquer meridiano, ou ambos; células retinianas viáveis suficientes, estimadas pela espessura da retina na OCT do domínio espectral (>100 microns no polo posterior); fotografia do fundo ou exame clínico (≥ 3 áreas de disco da retina sem atrofia ou degeneração pigmentar no polo posterior); e capazes de realizar MLMT dentro da faixa de luminância avaliada, mas incapazes de passar no MLMT em 1 lux, o menor nível de luminância testado.

Por outro lado, foram excluídos pacientes participantes de ECs prévios com terapia gênica, que utilizaram doses elevadas de componente retinoides nos últimos 18 meses, submetidos à cirurgia intraocular nos últimos 6 meses, mulheres grávidas ou participante não disposta a utilizar contracepção por 4 meses após administração de Luxturna® (*voretigene neparvoveque*), e hipersensibilidade.

O desfecho primário do estudo foi a alteração na pontuação de desempenho bilateral de MLMT dos dados basais até 1 ano em até 7 níveis de iluminação padronizados. Desfechos secundários incluíram: variação dos dados basais de FST (média dos dois olhos no ano 1); teste de MLMT do primeiro olho designado e BCVA, média de ambos os olhos; VF e desfechos de segurança. Dados de eficácia foram avaliados em 30, 90, 180 e 365 dias.

Inicialmente, 36 participantes foram selecionados, dos quais 31 foram randomizados (2:1) em dois grupos: intervenção ou controle. O grupo intervenção recebeu Luxturna® (*voretigene neparvoveque*) (n=21) em ambos olhos, com intervalo de 6 a 18 dias entre injeção

subretinal de $1,5 \times 10^{11}$ de VG do primeiro para o segundo olho. O grupo controle (n=10) inicialmente não recebeu intervenções, mas passou a receber o tratamento com Luxturna® (*voretigene neparvoveque*) 1 ano após o início do estudo. Um paciente de cada grupo descontinuou após consentimento, antes de receberem intervenção.

Ambos os grupos estavam balanceados em relação à idade e sexo na seleção (**Tabela 2**).

Tabela 2. Dados basais

	Grupo intervenção (n=21)	Grupo controle (n=10)	Total (n=31)
Média idade (DP)	14,7 (11,8)	15,9 (9,5)	15,1 (10,9)
Feminino, n (%)	12 (57%)	6 (60%)	18 (58%)
Idade <10 anos	9 (43%)	4 (40%)	13 (42%)
Raça, brancos, n (%)	14 (67%)	7 (70%)	21 (68%)
Nível MLMT (<125 lux)	12 (57%)	4 (40%)	16 (52%)

Abreviações: DP, desvio padrão; MLMT, teste de mobilidade multi-luminância (do inglês, *multi-luminance mobility testing*)

Fonte: Russell et al., 2017 (6)

Resultados em 1 ano:

Foi detectada uma diferença significativa na alteração da pontuação de desempenho bilateral de MLMT no grupo que recebeu Luxturna® (*voretigene neparvoveque*) comparado ao grupo controle ($1,8 \pm 1,1$ versus $0,2 \pm 1,0$), conforme a **Tabela 3**. A resposta ao tratamento foi rápida, apresentando melhorias no primeiro mês e permanecendo estável durante 1 ano (**Figura 3**). Ainda, 65% dos participantes do grupo intervenção passaram no teste MLMT no nível mais baixo de luminância (1 lux) em 1 ano (grupo controle 0%).

Tabela 3. Escores de mudança no MLMT no ano 1 em comparação com dados basais

	Grupo intervenção (n=21)	Grupo controle (n=10)	Diferença (IC 95%)	Valor de p
Ambos olhos				
Média (DP)	1.8 (1.1)	0.2 (1.0)	1.6 (0.72, 2.41)	0.0013
Varição	0, 4	-1, 2	-	-
Mediana (II)	2 (1 to 3)	0 (-1 to 1)	-	-
Primeiro olho				
Média (DP)	1.9 (1.2)	0.2 (0.6)	1.7 (0.89, 2.52)	0.0005
Varição	0, 4	-1, 1	-	-
Mediana (II)	2 (1 to 3)	0 (0 to 1)	-	-
Segundo olho				
Média (DP)	2.1 (1.2)	0.1 (0.7)	2.0 (1.14, 2.85)	0.0001
Varição	0, 5	-1, 1	-	-
Mediana (II)	2 (1 to 3)	0 (0 to 1)	-	-

DP, desvio padrão; IC, intervalo de confiança; II, intervalo interquartil

Fonte: Russell et al., 2017 (6)

FST médio no grupo intervenção demonstrou rápido aumento maior do que 2 unidades de log de melhora por volta do dia 30, que permaneceu estável durante um ano (**Figura 3**). O grupo controle não apresentou essa melhora. A diferença foi significativa entre os dois grupos (-2,11 [IC -3,19 a -1,04]). No geral, pacientes que alcançaram melhora em MLMT (90% do grupo intervenção) também tiveram melhoras em FST.

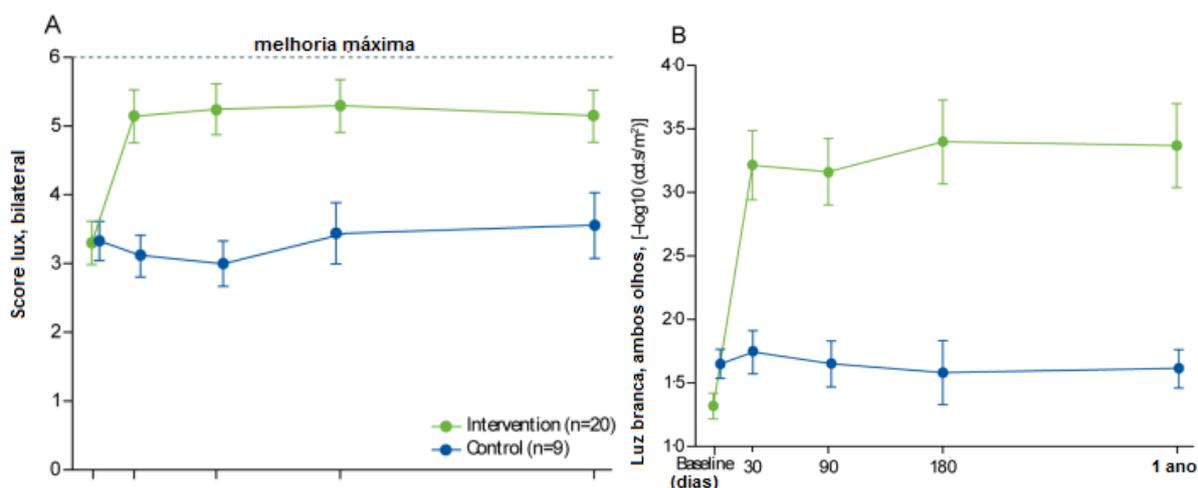


Figura 3. A) média MLMT escore lux bilateral; B) média FST (ambos olhos)

FST, limiar de sensibilidade à luz de campo completo (do inglês, *full-field light sensitivity threshold*); MLMT, teste de mobilidade multi-luminância (do inglês, *multi-luminance mobility testing*)

Fonte: Russell et al., 2017 (6)

Foi observado também melhora na BCVA em ambos os olhos no grupo intervenção, utilizando a escala adaptada de *Holladay*. Apesar disso, esse aprimoramento não foi superior na comparação com o grupo controle (média de ganho de 8 letras *versus* 1,6 letras em 1 ano). Ao

utilizar outra escala (adaptada de *Lange et al.*), alguns resultados significativos foram detectados (média de ganho de 9 letras *versus* 1,6 em 1 ano).

Detectou-se superior melhora no grupo intervenção no campo visual usando VF Goldmann e VF Humphrey na comparação com o grupo controle. Não foram registrados EAs graves relacionados ao produto ou reação imunológica significativa. A maioria dos eventos oculares foram classificados como moderados, sendo frequentes as inflamações oculares leves (10% *versus* 0% no controle), pressão intraocular transitória elevada (20% *versus* 0% no controle) e lágrimas retinianas intraoperatórias (10% *versus* 0% no controle). Os eventos sistêmicos mais frequente (>25% no grupo intervenção) foram: leucocitose (45% no grupo intervenção *versus* 0% no controle), vômito (40% *versus* 22% no controle), pirexia (35% *versus* 11% no controle), dor de cabeça (35 *versus* 22% no controle), tosse (30% *versus* 11% no controle) e dor orofaríngea (30% *versus* 44% no controle).

Resultados em 2 anos:

Após 2 anos de estudos, constatou-se uma alteração da pontuação de desempenho bilateral de MLMT de $1,9 \pm 1,1$ no grupo intervenção (n=20) e $2,1 \pm 1,6$ no grupo controle (1 ano após realização de Luxturna® (*voretigene neparvoveque*), n=9). Um total de 89% dos pacientes (grupo controle) passaram no teste MLMT no nível mais baixo de luminância (1 lux) após 1 ano, e 65% no grupo intervenção (segundo ano). Outros detalhes podem ser observados na **Figura 4**.

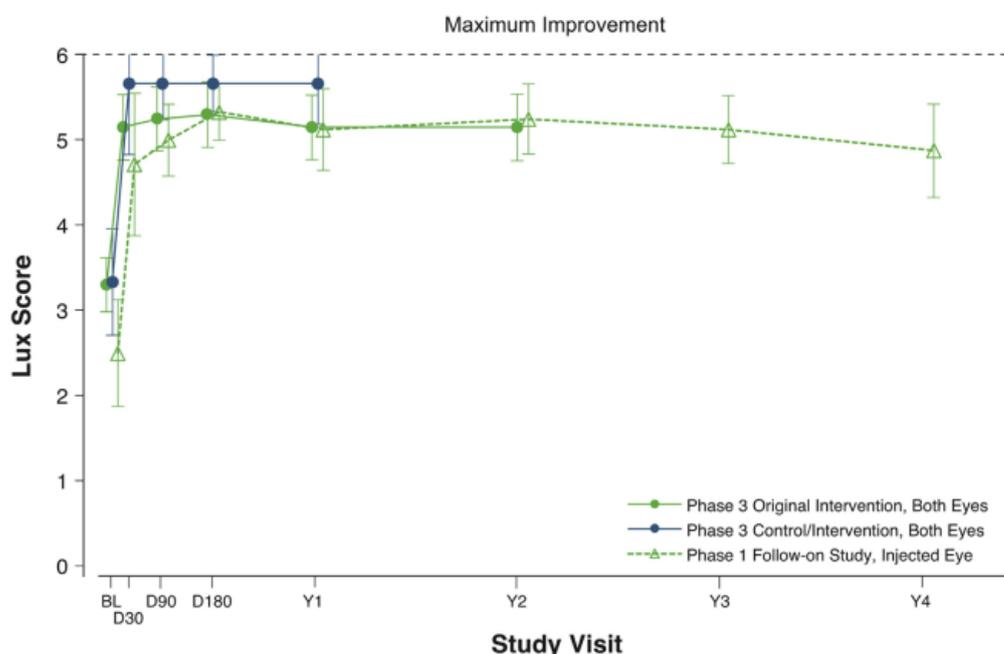


Figura 4. Escore de MLMT dos dados basais até o período de avaliação

MLMT, teste de mobilidade multi-luminância (do inglês, multi-luminance mobility testing)

Fonte: Maguire et al., 2019 (9)

A alteração de FST em ambos olhos foi de -2,27 log (cd.s/m) (1.65) no grupo intervenção (após dois anos) e de -2,86 (1.49) no grupo controle (após 1 ano). Outros detalhes podem ser observados na **Figura 5**.

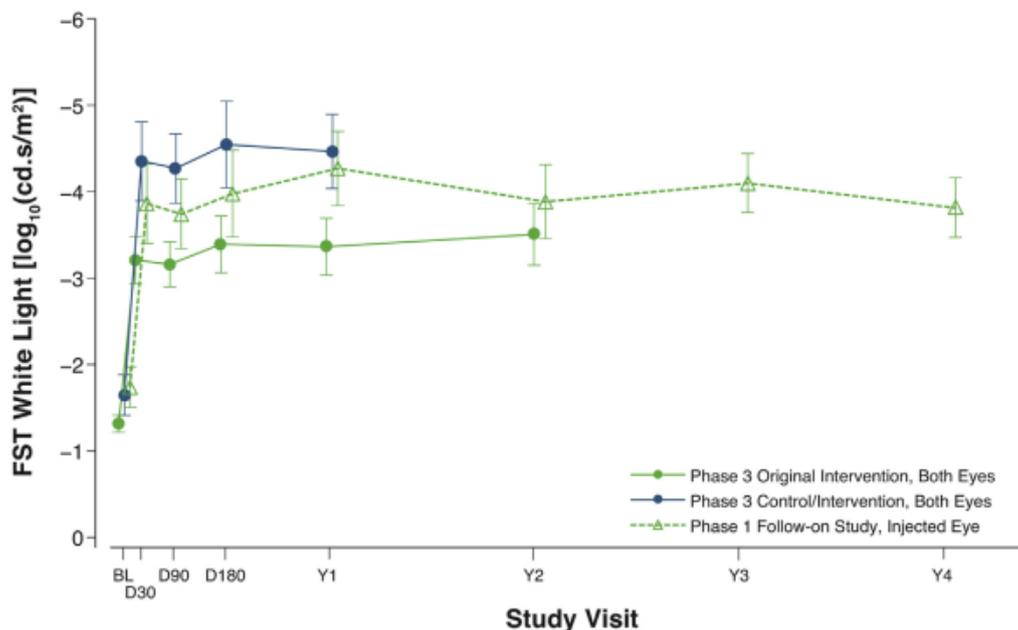


Figura 5. FST para ambos olhos dos dados basais até o período de avaliação

FST, limiar de sensibilidade à luz de campo completo (do inglês, full-field light sensitivity threshold)

Fonte: Maguire et al., 2019 (9)

Ao utilizar a escala adaptada de *Holladay*, a BCVA foi de 7,8 letras em dois anos no grupo intervenção e 4,5 letras no grupo controle após 1 ano. Os dados apontam para uma manutenção das melhorias observadas após o procedimento ao longo de dois anos de estudo.

O perfil de segurança foi consistente com a vitrectomia e o procedimento de injeção subretiniana, e não ocorreram respostas imunes significativas. A maioria dos EAs foram relacionados primariamente com o procedimento de administração do medicamento, dos quais a maior parcela foi resolvida com intervenções mínimas ou nulas e sem sequelas. Nenhuma morte ou descontinuação por EA ocorreu. Eventos oftalmológicos podem ser vistos na **Tabela 4**.

Tabela 4. Eventos de segurança em 2 anos

Evento adverso	Grupo intervenção (n=20)	Grupo controle (n=9)	Total (n=29)
Qualquer evento adverso ocular	12 (60)	7 (78)	19 (66)
Desordens oculares	10 (50)	6 (67)	16 (55)
Catarata	4 (20)	0	4 (14)
Calázio	0	0	0
Hemorragia coroidal	0	1 (11)	1 (3)
Cisto conjuntival	1 (5)	0	1 (3)
Hiperemia conjuntival	0	1 (11)	1 (3)
Dellen	0	0	0
Diplopia	0	0	0
Inflamação ocular	2 (10)	0	2 (7)
Irritação ocular	1 (5)	0	1 (3)
Dor ocular	1 (5)	1 (11)	2 (7)
Coceira ocular	1 (5)	1 (11)	2 (7)
Inchaço dos olhos	1 (5)	0	1 (3)
Sensação de corpo estranho nos olhos	1 (5)	0	1 (3)
Irite	1 (5)	0	1 (3)
Degeneração macular	1 (5)	0	1 (3)
Buraco macular	1 (5)	1 (11)	2 (7)
Maculopatia	1 (5)	0	1 (3)
Desconforto ocular	0	1 (11)	1 (3)
Atrofia óptica	0	0	0
Fotofobia	0	0	0
Pseudopapiledema	1 (5)	0	1 (3)
Depósitos retinianos	0	3 (33)	3 (10)
Distúrbio da retina	0	1 (11)	1 (3)
Hemorragia retiniana	1 (5)	0	1 (3)
Deslocamento de retina	2 (10)	1 (11)	3 (10)
Infecções e infestações	1 (5)	0	1 (3)
Conjuntivite viral	1 (5)	0	1 (3)
Lesões e complicações processuais	0	1 (11)	1 (3)
Deiscência da ferida	0	1 (11)	1 (3)
Investigação	4 (20)	1 (11)	5 (17)
Aumento de pressão intraocular	4 (20)	1 (11)	5 (17)

Fonte: Maguire et al., 2019 (9)

Resultados em 3 anos:

Russel et al. (2018) (78) publicou resultados referente a três anos de acompanhamento. A média de MLMT foi de $1,8 \pm 1,0$ no grupo intervenção (três anos após a cirurgia, $n=20$) e de $2,1 \pm 1,6$ no grupo controle (dois anos após a cirurgia, $n=9$). Mais de 7% dos pacientes em ambos os grupos passaram no teste MLMT no nível mais baixo de luminância após esse período. O FST em ambos os olhos após 3 anos de estudo foi de $-2,04 \log(\text{cd.s/m}) \pm 1,43$ (grupo intervenção) e $-2,69 \pm 1,41$ (grupo controle). Resultados positivos também foram apresentados para VA. Nenhuma resposta imune prejudicial foi reportada. Os dados apontam para uma manutenção das melhorias observadas após o procedimento ao longo de três anos de estudo.

Resultados em 4 anos:

Drack et al. (2019) (133) reportaram os resultados de acompanhamento de 4 anos do estudo de fase III. Não foram encontradas diferenças nos resultados de MLMT entre os participantes estratificados por idade (≤ 10 anos ($n = 13$), 11–17 anos ($n = 7$), e ≥ 18 anos ($n = 9$)) no primeiro ano de acompanhamento. Os resultados atingidos no primeiro ano para o desfecho de MLMT foram mantidos até o quarto ano de acompanhamento para o grupo de intervenção original (OI) e até o terceiro ano de acompanhamento para o grupo intervenção atrasada (DI), com valores de 1,7 e 2,4 níveis de luz respectivamente.

No quarto ano de acompanhamento, 5/20 (idade inicial do tratamento 4, 6, 11, 11, 34 anos) pacientes do grupo OI demonstraram uma queda de um nível de luz. Três dos cinco pacientes se mantiveram estáveis quando comparados aos anos 2 e 3. Nenhum dos pacientes declinou abaixo da linha de base e um paciente (idade de início do tratamento: 16 anos) demonstrou um ganho de um nível de luz. Foi reportado um caso de deslocamento de retina no quarto ano.

O estudo conclui que a visão funcional foi estável em 24 de 28 pacientes (86%) entre o ano 1 após o tratamento e os anos 3 e 4 de acompanhamento.

Resultados em 5 anos:

Russel et al. (2020) (128) apresentaram os resultados de 5 anos em 18/20 pacientes do grupo intervenção e para 4 anos em 8/9 dos pacientes do grupo controle do estudo de fase III do Luxturna® (*voretigene neparvoveque*). A maioria dos pacientes com distrofia hereditária da retina relacionada ao gene RPE-65 demonstraram melhora sustentada e mantida por até 5 anos das funções da visão e da visão funcional (capacidade de navegação, sensibilidade à luz e campo visual). As melhoras nos desfechos do MLMT, FST e campo visual foram semelhantes nos dois grupos (128).

O MLMT evidenciou que a melhora da função visual se manteve estável em 24 de 28 (86%) pacientes a partir do primeiro ano pós tratamento e nos 4-5 anos de seguimento. A média de mudança no MLMT no primeiro ano se manteve no ano 5 no grupo tratamento e no ano 4 no grupo controle (1.6 e 2.4, respectivamente), indicando que os pacientes demonstraram melhoras mantidas no seguimento de 5 anos (128).

Resultados de respostas de questionário de funcionalidade da visão:

Russel et al. (2019) (134) avaliaram a funcionalidade de visão nos participantes do ensaio clínico de fase III. Durante cada visita de acompanhamento do estudo, os pacientes e familiares (idade <18 anos) responderam separadamente o questionário de funcionalidade visual (*Visual Function Questionnaire, VFQ*). Foi realizada uma adaptação do questionário para a população adulta e pediátrica dos pacientes com distrofia hereditária da retina. O questionário foi elaborado para avaliar as atividades diárias dependentes de visão (ADL). As dificuldades foram reportadas em escalas que variaram de 0 (pior performance/visão) a 10 (melhor performance/visão).

O valor médio (DP) na linha de base foi de 4,5 (1,5) para os pacientes (n = 29) e 3,5 (1,4) para os familiares (n = 20). Para o grupo de intervenção original (OI), a alteração em relação a linha de base foi de +2,6 (1,8) para os pacientes (n = 20) e +3,9 (1,9) para os familiares (n = 15) no primeiro ano. No grupo controle, a alteração em relação a linha de base no primeiro ano foi de +0,1 (1,4) para os pacientes (n = 9) [Comparação entre a intervenção e controle no ano 1, p nominal = 0,001] e -0,2 (1,3) para familiares (n = 5) [p nominal = 0,002].

O estudo conclui que os pacientes e familiares demonstraram uma melhora no questionário VFQ após o tratamento com Luxturna® (*voretigene neparvoveque*).

Outros resultados:

Uma análise *post-hoc* demonstrou boa correlação (por meio do teste correlação de Pearson) entre o desfecho MLMT com outros desfechos (p.ex. FST e campo visual Humphrey) (34).

3.5.2 NCT00516477 (Estudo 101)

As informações desse EC estão disponíveis nos estudos de:

- Maguire et al. 2009 (67): metodologia e principais resultados;
- Maguire et al. (2008) (79), Simonelli et al. 2010 (80), Ashtari et al. 2011 (81), e Testa et al. 2013 (82): resultados secundários.

Trata-se de um EC, fase 1 de escalonamento de dose, com objetivo de determinar a segurança e a tolerabilidade de Luxturna® (*voretigene neparvoveque*). Apresentou como objetivo secundário a avaliação da eficácia do procedimento. O estudo foi realizado na Itália e EUA, e foi construído subsequentemente à disponibilidade de dados de eficácia e segurança de um ensaio preliminar em três pacientes (67,79).

O estudo contou com a participação de 12 pacientes (idade: 8 a 44 anos) com DHRs causadas pela mutação bialélica do gene RPE65. Os pacientes foram selecionados consecutivamente e divididos em três grupos com diferentes doses de Luxturna® (*voretigene neparvoveque*), aplicadas no olho com pior funcionalidade: 1.5×10^{10} gv (n=3; dose baixa), 4.8×10^{10} vg (n=6; dose média) e 1.5×10^{11} vg (n=3; dose alta). O estudo acompanhou a evolução por dois anos, mas os participantes poderiam continuar sendo observados durante até 15 anos. Os critérios de inclusão foram os seguintes: idade >8 anos, diagnóstico da doença confirmado, VA $\leq 20/160$ ou VF <20 graus. Um grupo controle foi composto de 20 participantes normais para testes de reflexo (67).

Os desfechos avaliados foram relacionados com eficácia (VA, VF, QV, mobilidade, sensibilidade ao contraste, teste de visão colorida, teste de função da pupila) e segurança/tolerabilidade (EAs, sinais vitais e laboratoriais, reação para antígenos) (67).

Luxturna® (*voretigene neparvoveque*) foi bem tolerado e todos os participantes apresentaram melhoria sustentada nas medidas subjetivas e objetivas da visão (adaptometria escura, pupilometria, ERG, nistagmo e comportamento ambulatorial). Nenhum paciente descontinuou o estudo. Os pacientes começaram a apresentar melhorias na visão a partir de duas semanas do procedimento. Os resultados de VA indicam que 7 (58%) tiveram melhoras significativas (3 receberam dose baixa, 3 receberam dose média e 1 dose alta). A **Figura 6** indica que VA melhorou ou permaneceu estável com o tempo na maioria dos participantes. Um paciente teve piora e os demais permaneceram em condições similares aos dados basais (67).

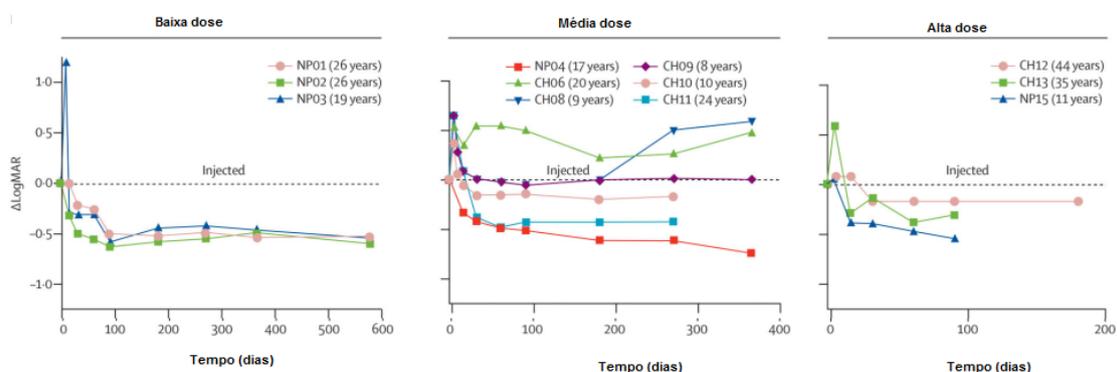


Figura 6. VA ao longo do tempo

Acuidade visual (do inglês, *visual acuity*)

Fonte: Maguire et al. 2009 (67)

Também foram detectadas nos pacientes algumas melhorias relacionadas ao VF no olho submetido ao procedimento. Reportou-se melhoria de FST e constrição da pupila no olho tratado (67).

Simonelli et al. (2010) publicaram resultados de segurança e eficácia de acompanhamento de 1 ano e meio dos pacientes que receberam baixa dose de Luxturna®

(*voretigeno neparvoveque*) (n=3). Após esse período, o estudo aponta uma manutenção dos resultados de eficácia (função da retina e visual) e segurança registrados inicialmente (80).

Ashtari et al. (2011), em um estudo *post-hoc*, avaliou três pacientes que participaram desse EC e sugeriu que a terapia resultou não apenas na capacidade visual sustentada e aprimorada, mas também no aprimoramento de sensibilidade ao contraste (81).

Testa et al. (2013) publicaram dados de três anos de acompanhamento (n=5). Os resultados apontaram uma melhoria significativa de BCVA, quando comparados com os dados basais no olho tratado. Também foi registrado melhora do campo visual e redução de frequência de nistagmo na comparação com dados basais. Além desses achados, foi reportado uma redução significativa de constrição pupilar no olho tratado comparado com o olho não tratado (após 1 e 3 anos). Nenhum paciente sofreu EA grave relacionado ao procedimento após três anos (82).

3.5.3 NCT01208389 (Estudo 102)

As informações desse EC estão disponíveis nos estudos de:

- Bennett et al. (2016) (68): metodologia e resultados preliminares;
- Bennett et al. (2012) (83), Maguire et al. 2009 (67), Ashtari, et al. 2017 (75), e Maguire et al. (2019) (9): resultados secundários e de extensão.

Trata-se de um ECNR, fase 1 de escalonamento de dose, realizado nos EUA. Esse estudo teve como objetivo avaliar a segurança e a eficácia de Luxturna® (*voretigeno neparvoveque*) após aplicação no segundo olho. Um estudo com resultados preliminares (até 6 meses), incluindo avaliações da resposta imune, teste da função retiniana e visual, e ressonância magnética funcional, indicam que a readministração de Luxturna® (*voretigeno neparvoveque*) foi segura e eficaz após a exposição prévia (83).

Doze participantes que haviam participado de um estudo fase 1 anterior (67) foram convidados para entrar neste estudo aqui mencionado, dos quais 11 aceitaram participar. Esses participantes receberam Luxturna® (*voretigeno neparvoveque*) $1,5 \times 10^{11}$, volume total de 300 μ L no olho que havia sido antes submetido ao procedimento. O estudo teve a intenção de acompanhar os pacientes durante 5 anos (68).

A análise incluiu 10 dos 11 pacientes. Um paciente foi excluído após a cirurgia devido a ocorrência de infecção no olho após o procedimento (endoftalmite), que levou a elevação da pressão intraocular e atrofia óptica subsequente. Com exceção desse evento, nenhum outro EA grave relacionado ao Luxturna® (*voretigeno neparvoveque*) foi observado. Foram reportados alguns eventos moderados como formação de dellen em três pacientes e catarata em dois pacientes. Esses eventos foram posteriormente bem tratados. Houve também um caso de buraco macular (68).

A maioria dos pacientes apresentaram melhoras relacionadas com os desfechos de eficácia sem imunogenicidade significativa. Comparado com os dados basais, houve melhorias de MLMT (variação de 2,6 [1,6]) e FST por volta do dia 30, que permaneceu até o terceiro ano de acompanhamento. Para esses desfechos, não houve diferenças para os olhos submetidos ao procedimento anteriormente. VA não apresentou diferenças em relação aos dados basais para o olho submetido à terapia com Luxturna® (*voretigene neparvoveque*). Houve melhoras significativas também relacionadas ao reflexo pupilar, durando pelo menos 3 anos em todos os pacientes (68).

Um estudo *post-hoc* demonstrou que a utilização de ressonância magnética pode desempenhar um papel importante no fornecimento de informações complementares à avaliação clínica oftalmológica desses pacientes. Os participantes com mutações RPE65 mostraram vias visuais intactas, que se tornaram responsivas e fortalecidas após o tratamento (75).

Os resultados de 4 anos de acompanhamento foram publicados por Maguire et al. (2019) (9), onde se detectou a manutenção de FST e MLMT ao longo desse período. Os resultados podem ser vistos nas **Figura 4** e **Figura 5**, respectivamente. O perfil de segurança foi consistente com a vitrectomia e o procedimento de injeção subretiniana, e não ocorreram respostas imunes deletérias. A maioria dos EAs foram relacionados primariamente com a administração do processo, dos quais a maior parcela foi resolvida com o mínimo, ou até mesmo sem intervenções e sem sequelas. Nenhuma morte ou descontinuação por EA ocorreu. Eventos oftalmológicos podem ser vistos na **Tabela 5**.

Tabela 5. Eventos de segurança em 4 anos reportados no ensaio clínico NCT01208389

Evento adverso	Total (n=11)
Qualquer evento adverso ocular	8 (73)
Desordens oculares	8 (73)
Catarata	3 (27)
Calázio	1 (9)
Hemorragia coroidal	0
Cisto conjuntival	0
Hiperemia conjuntival	0
Dellen	3 (27)
Diplopia	1 (9)
Inflamação ocular	1 (9)
Irritação ocular	1 (9)
Dor ocular	1 (9)
Coceira ocular	0
Inchaço dos olhos	0
Sensação de corpo estranho nos olhos	0
Irite	0
Degeneração macular	0
Buraco macular	0
Maculopatia	1 (9)
Desconforto ocular	0
Atrofia óptica	1 (9)
Fotofobia	1 (9)
Pseudopapiledema	0
Depósitos retinianos	0
Distúrbio da retina	0
Hemorragia retiniana	0
Deslocamento de retina	0
Infecções e infestações	0
Conjuntivite viral	0
Lesões e complicações processuais	0
Deiscência da ferida	0
Investigação	2 (18)
Aumento de pressão intraocular	2 (18)

Fonte: Maguire et al., 2019 (9)

3.5.4 Estudo observacional

Stingl et al. (2021) (130) conduziram um estudo de coorte para avaliação da resposta de recuperação de fotorreceptores após o tratamento com Luxturna® (voretigene neparvoveque). Neste estudo, foram incluídos 7 olhos de 5 pacientes (idade no tratamento: 14, 21, 23, 24 e 36)

com mutação REP65 bialélica com degeneração retiniana de início precoce. Todos os testes funcionais de adaptação ao escuro confirmaram que os bastonetes não possuíam função antes da cirurgia. A acuidade visual basal variou de 0.025 a 0.2 no teste de BCVA.

Quatro pacientes obtiveram melhora na função dos bastonetes nos testes de FST, DAC ou CPC escotópico. O aumento do limiar adaptado ao escuro foi superior a > 40 dB no paciente mais jovem. A acuidade visual permaneceu estável ou teve um leve aumento em todos os olhos analisados. Uma melhora na função dos cones foi observada em três olhos no teste CPC escotópico.

3.5.5 Revisão

Uma revisão da literatura com busca estruturada conduzida por Kang *et al.* (2020) foi identificada na busca de evidências (131). Esta revisão incluiu apenas os estudos clínicos já mencionados nesta revisão sistemática e não identificou evidências adicionais de segurança e eficácia do uso de Luxturna® (*voretigene neparvoveque*).

3.6 Avaliação da qualidade metodológica e GRADE

Em relação a qualidade metodológica dos ECs incluídos, pode-se afirmar que no geral houve um risco de viés moderado. Foi detectado um alto risco de viés para os domínios “geração de sequência aleatória” e “ocultação de alocação” pela ausência de randomização em dois estudos; como também para o domínio “cegamento de avaliadores”, que pode ser justificado pela complexidade de realizar cegamento com esse tipo de procedimento. Para os domínios “relato de desfecho seletivo” e “desfechos incompletos” o viés foi baixo, no geral. A **Tabela 6** apresenta a avaliação por estudo do risco de viés nos ECRs pela ferramenta da Cochrane.

Tabela 6. Avaliação individual do risco de viés nos ensaios clínicos pela ferramenta da Cochrane

Estudo (AUTOR, ANO)	A sequência da alocação aleatória foi gerada adequadamente?	Houve sigilo adequado (ocultação) da alocação?	Cegamento dos participantes e profissionais?	Cegamento dos avaliadores do desfecho?	Os dados incompletos foram adequadamente tratados?	O resultado está livre de viés de publicação seletiva?	O estudo está aparentemente livre de problemas que possam levar a alto risco de viés?
I) NCT00999609 Russel et al. (2017)(6)							
II) NCT00516477 Maguire et al. 2009 (67)							
III) NCT01208389 Bennett et al. (2016) (68)							

= baixo risco; = alto risco; = algumas preocupações

Apesar disso, é preciso levar em consideração a condição que está sendo estudada. Trata-se de uma doença rara e de difícil diagnóstico, sendo esta uma das razões para um baixo número de estudos disponíveis na literatura. Além disso, por se tratar de um procedimento cirúrgico, parâmetros como randomização e cegamento tornam-se complexos. Ainda assim, enfrentando estas adversidades, o estudo de Russel et al. (2017) (6) (NCT00999609) realizou randomização.

Por fim, a avaliação da qualidade geral da evidência analisada pelo GRADE revela que os resultados obtidos para desfechos de eficácia e segurança são confiáveis, com qualidade classificada como moderada, sendo rebaixada em um nível por limitações metodológicas.

Para avaliação do estudo observacional, foi considerada a ferramenta *Newcastle-Ottawa Scale (NOS)* (132). O estudo realizado por Stingl et al. (2021) (130) foi realizado com pacientes que possuem a condição de interesse e não inclui um braço comparador na análise. Por outro lado, a análise dos desfechos avaliados é de boa qualidade, realizada em tempo adequado e não houve perda de acompanhamento dos pacientes.

3.7 Considerações finais

A distrofia retiniana hereditária causada por mutações bialélicas do RPE65 é um distúrbio genético grave que ameaça a visão (13,15). Embora individualmente rara, a DRH causada por mutações bialélicas do RPE65 representa um enorme ônus de perda de visão e cegueira intratáveis em jovens (16,18–22).

Atualmente, o tratamento clínico para esses distúrbios é de suporte. O Luxturna[®] (*voretigeno neparvoveque*) é um novo medicamento capaz de cobrir tais necessidades médicas não atendidas. Em estudos clínicos, o tratamento com Luxturna[®] (*voretigeno neparvoveque*) foi associado a melhoras clinicamente relevantes na visão funcional, avaliadas pelo teste de mobilidade, bem como na função visual, avaliada por FST, acuidade visual e campos visuais (6,9,34,76–78).

Com relação à segurança, os riscos associados ao tratamento foram aceitáveis e não houve preocupações de segurança significativas diretamente relacionadas com o Luxturna[®] (*voretigeno neparvoveque*) em si. Muitos dos EAs relatados foram associados ao procedimento de administração e, a maioria deles, se resolveu com intervenção mínima ou nula e sem sequelas (9).

Atualmente, há evidências de eficácia duradoura e segurança aceitável até, no mínimo, quatro anos após o tratamento com Luxturna[®] (*voretigeno neparvoveque*) (78) e de 7,5 anos considerando o estudo de fase 1 (127). A segurança e a eficácia dos participantes do ensaio clínico continuarão sendo monitoradas no estudo LFTU-01 por um período de 15 anos.

Em conclusão, os resultados aqui identificados demonstram o grande potencial que Luxturna[®] (*voretigeno neparvoveque*) possui no tratamento de pacientes com distrofias hereditárias da retina, causada pela deficiência no gene RPE65. Para os desfechos de eficácia, foram obtidos dados expressivos, sendo observado uma visão funcional melhorada. Em relação ao perfil de segurança, no geral, o procedimento obteve uma boa tolerabilidade.

4. Recomendações de agências de ATS (Avaliação de Tecnologias em Saúde)

4.1 NICE (Reino Unido)

A agência de avaliação de tecnologias em saúde NICE (National Institute for Clinical Excellence) do Reino Unido avaliou o Luxturna® (*voretigeno neparvoveque*) e publicou um relatório de **recomendação positiva em outubro de 2019**, dentro da sua autorização de introdução no mercado (84).

As evidências de ensaios clínicos mostram que, a curto prazo, o Luxturna® (*voretigeno neparvoveque*) melhora a visão e evita que a condição piore. Não há evidências clínicas de longo prazo, mas é biologicamente plausível que o efeito do tratamento provavelmente continue por décadas. O NICE assumiu que, na ausência de evidências de longo prazo, considerar 40 anos para a duração do efeito do tratamento com era incerto, porém razoável (84).

Com relação a análise econômica, foi calculado uma relação custo-efetividade incremental (ICER, do inglês *incremental cost-effectiveness ratio*) de £86.635¹ por ano de vida ajustado à qualidade ganho (QALY, do inglês *quality-adjusted life years*) (84).

Algumas suposições na modelagem econômica são incertas, principalmente em torno dos valores de utilidade e quanto tempo dura o efeito do tratamento. Apesar das incertezas, é provável que o Luxturna® (*voretigeno neparvoveque*) forneça benefícios clínicos importantes para pessoas com distrofias retinianas hereditárias mediadas pelo RPE65 e é considerado um uso adequado dos recursos do NHS (*National Health Service*, Reino Unido) no contexto de um serviço altamente especializado. Portanto, é recomendado para uso no NHS (84).

4.2 Incorporação da tecnologia em outros países

Até o momento, além do Brasil, Luxturna® (*voretigeno neparvoveque*) está disponível comercialmente em 14 países (França, Alemanha, Reino Unido, Itália, Dinamarca, Noruega, Holanda, Bélgica, Áustria, Croácia, Israel, Emirados Árabes Unidos, Arábia Saudita e Estados Unidos).

Dos países citados acima, 11 também contemplam a aprovação de reembolso da tecnologia pelo sistema de saúde, segundo o preço fábrica de referência monetária de cada país:

- Alemanha: EUR 295,000 (disponível em: “Lauer Taxe”);

¹ Valor correspondente a R\$ 622.905, de acordo com a cotação média de câmbio de venda de libras esterlinas para reais (BRL 7,19/GBP) divulgada pelo Banco Central do Brasil - BACEN, do período de 60 (sessenta) dias úteis anteriores à data de preparação deste relatório (30 de novembro de 2020 a 24 de fevereiro de 2021) (126)

- Reino Unido: GBP 306,705 (disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/hst11/documents/html-content-3>)
- Itália: EUR 360,000 (disponível em: https://www.codifa.it/farmaci/l/luxturna-voretigene-neparvovec-oftalmologici#farmaci_esteri)
- Dinamarca: DKK 2,575,666.50 (disponível em: <https://www.medicinpriser.dk/default.aspx>)
- Holanda: EUR 345,000 (disponível em: <https://www.medicijnkosten.nl/medicijn?artikel=LUXTURNA+INJ+CONC+5XTERA+VG%2FML+FL+0%2C5ML%2BSV+2X1%2C7ML&id=23791b851841b25f87f1e3cd772f82f3>)
- Austria: EUR 345,000 (disponível em: <https://www.basg.gv.at/en/medicines/prior-to-authorisation/clinical-trials/>)
- Croácia: HRK 2,556,246.80 (disponível em: <https://warenverzeichnis.apoverlag.at/artikelstamm/index/dg/%7B%22filter%22:%20%7B%22KTXT%22:%20%22Luxturna%22%7D,%25>)
- Israel: ILS 1,344,465 (disponível em: <https://www.health.gov.il/Subjects/Finance/DrugPrice/Pages/default.aspx>)
- Emirados Árabes Unidos: AED 1,881,560.5 (disponível em: <https://www.doh.gov.ae/404?item=%2fshafafia%2fdictionary&user=extranet%5cAnonymous&site=website>)
- Arábia Saudita: SAR 1,759,274.324 (disponível em: <https://www.sfda.gov.sa/en/drugs-list>)
- Estados Unidos (FSS): USD 315,100.83 (disponível em: <https://www.va.gov/opal/nac/fss/pharmPrices.asp>)

5. Avaliação econômica de custo-efetividade

5.1 Objetivo

Como na revisão sistemática da literatura não foram encontrados estudos de avaliação econômica sob a perspectiva do SUS, foi então conduzida uma análise para avaliar a relação custo-efetividade do Luxturna® (*voretigeno neparvoveque*) no tratamento de distrofias hereditárias da retina (DHR) mediadas por mutação bialélica no gene RPE65 em pacientes que tenham células retinianas viáveis suficientes.

5.2 Abordagens do modelo

5.2.1 População

A população considerada nesta análise é de indivíduos com DHR (distrofia hereditária de retina) mediada pela mutação no gene RPE65 que possuem células retinianas viáveis suficientes. As características de idade (idade média 15,1 anos) e gênero (58% do sexo feminino) da população avaliada pelo modelo foram baseadas nos valores reportados pelo estudo de Russell et al., 2017 (6).

5.2.2 Intervenção

A intervenção considerada na análise de custo-efetividade é a VN (*voretigeno neparvoveque*), administrada como duas injeções subretinianas (uma em cada olho).

5.2.3 Comparadores

Atualmente, não há tratamentos disponíveis para a DHR mediado por RPE65. O comparador na análise econômica é, portanto, o melhor tratamento suporte (BSC, do inglês *Best Supportive Care*).

5.2.4 Resultados

O resultado primário avaliado é a relação de custo-efetividade incremental (ICER) expresso como o custo por ano de vida ajustado pela qualidade (QALY) ganho. Além desse, outros resultados apresentados pelo modelo são:

- Custos totais;
- Custos diretos médicos;
- QALYs totais;
- QALYs por estado de saúde;
- Perda de QALY devido a EAs;
- Perda de QALY dos cuidadores (explorado nas análises de sensibilidade).

5.2.5 Perspectiva

Essa análise econômica é realizada da perspectiva do sistema público de saúde (SUS), que inclui custos médicos diretos, como medicamentos, procedimentos e exames laboratoriais. Além disso, uma análise adicional levando em conta custos societais (custos indiretos) é realizada, levando em conta os impactos gerados pela cegueira. Os custos incluídos no modelo foram levantados em dezembro de 2019.

5.2.6 Horizonte de tempo

O modelo avalia o horizonte de tempo da vida do paciente entre seus 15 e 80 anos. A idade de entrada dos pacientes no modelo é baseada nas características da população do estudo fase 3 de Russell et al., 2017 (6). E a idade final foi definida por conta dos dados do IBGE da Tábuas Completas de Mortalidade que relatam a probabilidades de morte da população brasileira entre 0 e 80 anos (85).

5.2.7 Desconto

Foi aplicada uma taxa de desconto anual de 5% para custos e desfechos, conforme recomendação das Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde (86).

5.3 Estrutura do modelo

5.3.1 Estados de saúde

A estrutura desenvolvida neste modelo econômico baseou-se nas diretrizes da *American Medical Association* (AMA) (87), que fazem uma correlação entre classes de deficiência visual e os desfechos VA e VF; tais são descritas na **Tabela 7**.

Tabela 7. Diretrizes da AMA sobre classes de deficiência visual

Classe da deficiência visual	Acuidade visual (VA) (LogMAR)	Campo visual (VF) (soma total de graus)
Deficiência visual moderada	Melhor que 1.0	> 240
Deficiência visual grave	1.0 - 1.4	≤ 240 e > 144
Deficiência visual profunda	1.4 - 1.8	≤ 144 e > 48
Quase cegueira	Pior que 1,8	≤ 48
Cegueira total	Não percepção da luz	Sem VF

Abreviações: LogMAR, logaritmo do ângulo mínimo de resolução

Fonte: AMA, 2007 (87)

A partir da diretriz da AMA (87), foram definidos os estados de saúde utilizados no modelo (**Tabela 8**). Os estados de saúde utilizados no modelo e as classes de deficiência visual definidas pelo AMA estão alinhados, exceto nos dois piores estados de saúde - 'quase cegueira' e 'cegueira total'. Os mesmos foram recategorizados como 'Contagem de dedos' e 'Movimento da mão, percepção de luz até não percepção de luz' com base em:

- Brown et al., 1999 (88) descobriram que o estado de saúde de contagem de dedos está associado a valores de utilidade substancialmente diferentes em comparação com os estados de movimento da mão, percepção de luz e não percepção de luz;
- Nos dados da história natural (RPE NHx) (89), poucas observações nos estados movimento da mão, percepção de luz e até não percepção de luz foram registradas e, portanto, considerou-se razoável agrupar esses estados.

No modelo, a associação do paciente ao estado de saúde é atribuída com base no pior valor de VA ou VF. Ou seja, caso um paciente tenha $VA < 1$ e $VF \leq 48$, ele será associado ao estado de saúde 4 (contagem de dedos), pois sua condição em VF é pior que em VA, como mostrado na **Tabela 8**.

Tabela 8. Estados de saúde utilizados no modelo (excluindo 'morte'), definidos com base no pior valor da acuidade visual (VA) e no campo visual (VF)

Componente	Pior de valor entre:	
	Acuidade visual (VA) (LogMAR)	Campo visual (VF) (soma total de graus)
ES1: DV moderada	VA<1	VF>240
ES2: DV grave	VA≥1 e VA<1.4	VF≤240 e VF>144
ES3: DV profunda	VA≥1.4 e VA<1.8	VF≤144 e VF>48
ES4: Contagem de dedos	VA≥1.8 e VA<3	VF≤48
ES5: MM, PL até NPL	VA≥3 ou indicações de MM, PL, NLP	-

Abreviações: DV, deficiência visual; MM: movimento da mão; LP, percepção da luz; LogMAR, logaritmo do ângulo mínimo de resolução; NLP, não percepção da luz.

Fonte: Desenvolvimento próprio

Com relação à probabilidade de morte do paciente, a chance de um paciente passar para o estado 6 (morte) é definida independente do estado atual do paciente e é baseada na probabilidade de falecimento da população brasileira reportada pelo IBGE na Tábua Completa de Mortalidade de 2018 (85).

Por fim, a avaliação econômica está estruturada como um modelo de transição de estados de Markov, cujo modelo de transição é explicado na **Figura 7**.



Figura 7. Esquemática de transição dos estados de saúde do modelo

Abreviações: ES, estado de saúde; DV, deficiência visual; MM, movimento da mão; PL, percepção da luz; SPL, não percepção da luz.

Fonte: Desenvolvimento próprio

5.3.2 Fases de tratamento

Com relação à perspectiva de tempo, 3 fases de tratamento são consideradas no modelo: uma Fase Inicial (entre ano 0 e 1 de tratamento), uma Fase de Estabilização (entre ano 2 e 30 de tratamento) e uma Fase de Longo Prazo (entre ano 31 e 65 de tratamento). Em cada uma delas, o progresso dos pacientes é avaliado de maneiras diferentes, levando em conta efeitos de tratamento, efeitos da história natural da doença e risco de mortalidade, conforme exemplificado na **Figura 8** e descrito nas seções seguintes.

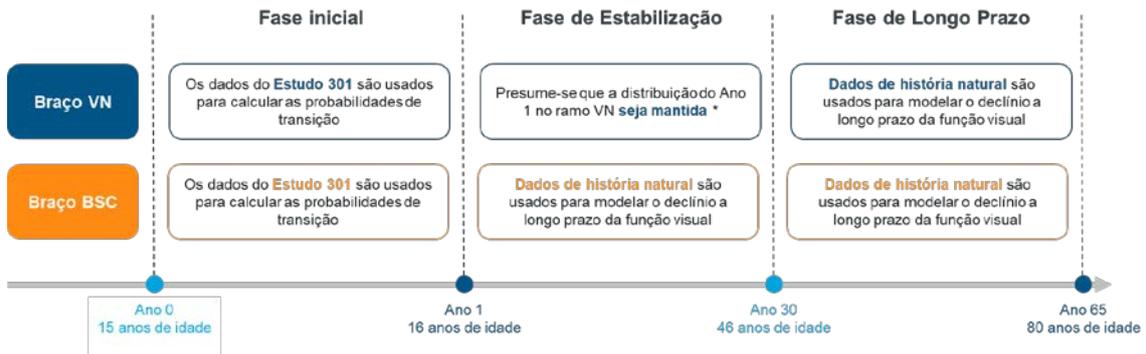


Figura 8. Fases de tratamento e abordagem da progressão dos pacientes

* Devido à escassez de dados, define-se que a duração do efeito do tratamento deve situar-se entre o tempo seguimento máximo disponível (7,5 anos) e o tempo de vida restante dos pacientes (~ 70 anos); presumiu-se que um efeito de tratamento de 30 anos representasse um ponto médio razoável entre esses limites.

Fonte: Desenvolvimento próprio

As fases simuladas são compostas de ciclos discretos de tempo. Cada ciclo simulado tem duração de um ano e uma correção de meio ciclo dos parâmetros é implementada usando o método *life table* (um ciclo é corrigido pela média do ciclo anterior e do ciclo atual):

$$Valor\ corrigido\ (ano\ x) = \frac{Valor\ (ano\ x) + Valor\ (ano\ x - 1)}{2}$$

Somente no primeiro ciclo, o modelo é corrigido em 1/12 do ciclo para refletir a melhoria imediata da VN, que é observada em aproximadamente 1 mês (90):

$$Valor\ corrigido\ (ano\ 1) = \frac{1 * Valor\ (ano\ 0) + 11 * Valor\ (ano\ 1)}{12}$$

Em todas as fases avaliadas pelo modelo, os pacientes estão expostos a riscos de mortalidade; estes foram obtidos pelos dados da população brasileira publicados pelo IBGE (85).

5.3.2.1 Fases inicial (entre ano 0 e 1 de tratamento)

Na fase inicial, os dados individuais dos pacientes avaliados no Estudo 301 (91) foram utilizados para calcular as probabilidades de transição entre a *Baseline* e o Ano 1 dos estados de saúde nos braços BSC e VN.

Como descrito na seção 5.3.1, os estados de saúde foram definidos através dos desfechos de acuidade visual (VA) e campo visual (VF). Para avaliar a acuidade visual (VA) dos pacientes foi utilizada a escala *Lange* e para avaliar o campo visual foi utilizada a escala *Goldmann visual field (III4e)*. Os dados utilizados no modelo foram retirados dos resultados individuais dos pacientes do Estudo 301 (91); contudo, o resultado agrupado dos pacientes foi reportado por Russell et al., 2017 (6), conforme demonstrado na **Figura 9** e na **Tabela 9** a seguir.

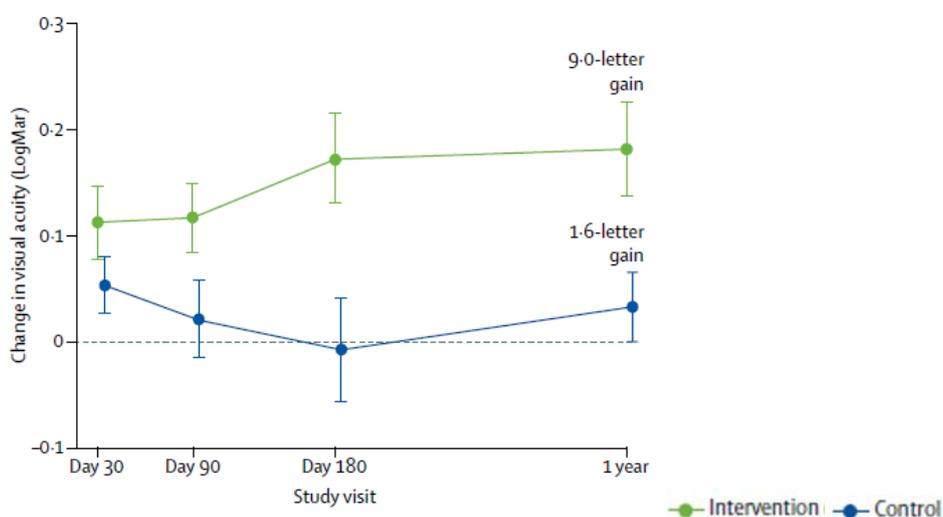


Figura 9. Alteração média (LogMAR; valor da linha de base menos cada visita de estudo) no BCVA de ambos os olhos pelo braço de tratamento e visita de estudo usando a escala de *Lange* (post-hoc $p = 0.0469$)

Barras indicam erro padrão. BCVA = acuidade visual com melhor correção. Linha verde indica o braço VN; linha azul indica o braço BSC.

Fonte: Russell et al., 2017 (6)

Tabela 9. Teste computadorizado de Campo visual III4e de *Goldmann* (soma dos graus totais)

Recurso	Intervenção			Controle		
	<i>Baseline</i>	Ano 1	Diferença	<i>Baseline</i>	Ano 1	Diferença
n	20	20	19	10	9	9
Média (DP)	332,9 (413,3)	673,9 (423,7)	302,1 (289,6)	427,1 (372,0)	397,8 (367,3)	-76,7 (258,7)
Intervalo	0 to 1.418	0 to 1.405	-59 to 820	0 to 1042	45 to 1144	-641 to 218
Mediana (IIQ)	153 (53 a 469)	592 (287 a 1.045)	257 (19 a 520)	372 (109 a 686)	349 (105 a 474)	-4 (-186 a 31)

Abreviações: DP, desvio padrão; IIQ, intervalo interquartil
Fonte: Russell et al., 2017 (6)

Apesar do modelo econômico desenvolvido utilizar apenas os desfechos clínicos VA e VF, vale ressaltar o resultado do clínico Russell et al. 2017 (6). Nele observa-se que houve uma mudança significativa no score MLMT no grupo do VN (diferença da pontuação MLMT entre *baseline* e ano 1 = 1,8) versus o grupo controle (diferença da pontuação MLMT entre *baseline* e ano 1 = 0,2) entre o ano 0 e o ano 1, como mostrado na **Figura 10**.

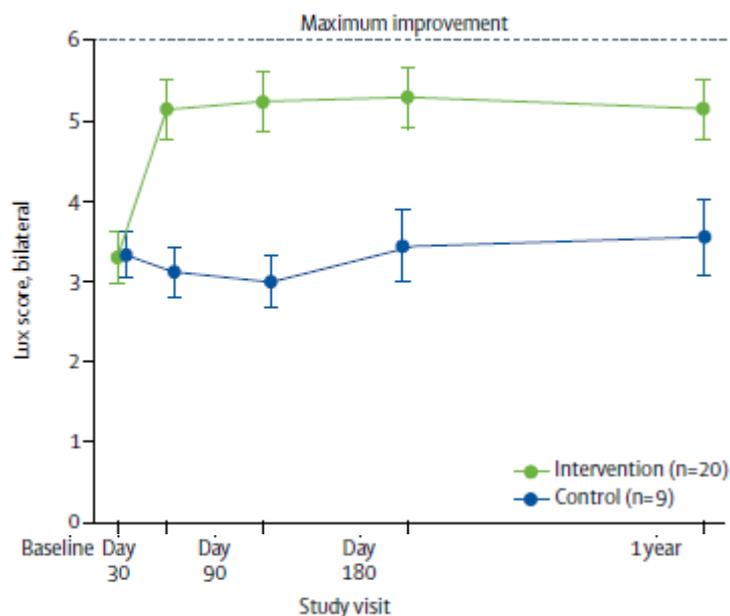


Figura 10. Escore bilateral médio de lux do desfecho MLMT (teste de mobilidade multi-luminância)

Fonte: Russell et al., 2017 (6)

Além disso, um cenário alternativo é analisado definindo-se estados de saúde somente pelo desfecho de campo visual (VF) (seção 5.5.4). Ademais, no caso base, os valores utilizados de mensuração dos desfechos VA e VF são definidos pela média dos valores obtidos de cada olho. Adicionalmente, outro cenário alternativo é descrito utilizando os valores de VA e VF do melhor olho (seção 5.5.3).

5.3.2.2 Fases de estabilização (entre ano 2 e 30 de tratamento)

Mudanças significativas nos resultados após o Ano 1 não foram observadas no braço da VN (**Figura 11**). Portanto, os dados dos anos 2 e 3 do Estudo 301/302 (91) não foram usados diretamente, já que foi avaliada uma estabilização do estado de saúde dos pacientes após ano 1 de tratamento (apenas um paciente no braço VN observou transição entre um estado de saúde durante os anos 2 e 3).

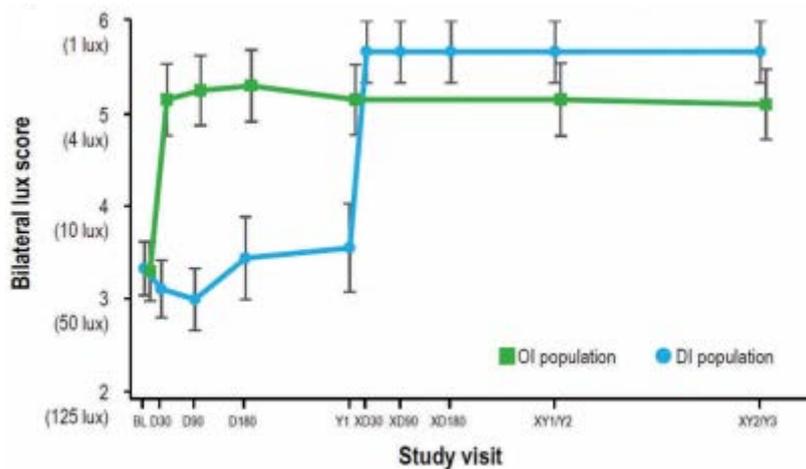


Figura 11. Escore bilateral médio do lux MLMT ($p=0,0038$ em 1 ano, antes do crossover da população no braço controle).

BL: *baseline*; D: dia; DI: grupo intervenção tardia; FST: limiar de sensibilidade à luz em campo completo; MITT: intenção modificada de tratar; MLMT: teste de mobilidade de luminância múltipla; OI: grupo de intervenção original; VN: *voretigene neparvoveque-rzil*; XD: Dia do Crossover; XY: ano de cruzamento; Y: ano.

Fonte: Russell et al., 2018 (35)

Dessa maneira, na fase de estabilização, presume-se que a distribuição do Ano 1 no braço VN seja mantida pela duração especificada do efeito do tratamento. No caso base, a duração modelada do efeito do tratamento é de 30 anos, com base nas seguintes premissas:

- No programa de ensaios clínicos de VN, não há evidências de perda do efeito do tratamento ao longo do tempo:
 - Para pacientes sob VN no Estudo 101 (67) e no Estudo 102 (68), as melhorias no FST - uma medida clínica altamente correlacionada com o MLMT (34) - foram mantidas durante períodos máximos de acompanhamento de 7,5 e 4 anos, respectivamente (92);
 - No estudo 301, as melhorias no MLMT e no FST nos grupos de intervenção original e de intervenção tardia foram mantidas durante períodos máximos de acompanhamento de 4 e 3 anos, respectivamente (93).
- Portanto, espera-se que a duração do efeito do tratamento fique entre o acompanhamento máximo disponível (7,5 anos) e o tempo de vida restante dos pacientes (~80 anos). Dessa maneira, um efeito de tratamento de 30 anos foi assumido como representando um ponto médio razoável entre esses limites superior e inferior. Além disso, considerando-se a adoção da premissa de um efeito de tratamento de 40 anos para a avaliação do NICE (84), é possível estabelecer o efeito de 30 anos como uma premissa mais conservadora para o modelo em questão.

Cenários alternativos, com diferentes valores de duração do efeito de tratamento, são descritos na seção 5.5.9.

5.3.2.3 Fases de longo prazo (entre ano 31 e 65 de tratamento)

Na fase de longo prazo, os dados da história natural (RPE NHx) (89) em indivíduos com DHR mediada por RPE65 são usados para modelar o declínio a longo prazo da função visual nessa população. Nesta fase, os indivíduos só podem progredir para um estado de saúde pior.

A fase de longo prazo começa após o primeiro ano no braço BSC e após a interrupção do efeito do tratamento no braço VN. No caso base, presume-se que a probabilidade de progredir para um estado de saúde pior seja igual nos braços VN e BSC.

Contudo, o cenário alternativo propõe que tal probabilidade de transição para um estado pior seja reduzida em 25% no braço da VN (isto é, uma redução de risco relativo [RRR] de 25%). Essa suposição foi feita, na ausência de outras evidências, com base no fato de que aproximadamente 25% da retina é tratada com VN. Portanto, pode-se esperar que a taxa de declínio seja similarmente reduzida. Tal cenário alternativo é descrito na seção 5.5.10.

5.4 Dados

5.4.1 Dados populacionais

A população analisada pelo modelo avalia um grupo de pacientes que é representado pela porcentagem de pacientes totais. Em outras palavras, não são utilizadas quantidades decimais na contagem/representação de pacientes, mas sim uma porcentagem que determinado grupo representa do total. Além disso, foi considerado que 58% da população avaliada é do sexo feminino; tal valor corresponde à população feminina do estudo fase 3 de Russell et al., 2017 (6).

Adicionalmente, foi considerado que a idade inicial da população é de 15 anos, idade média da população que ingressou o estudo pivotal de Russell et al., 2017 (6). A idade máxima avaliada pelo modelo é de 80 anos, referente à maior idade cuja probabilidade de morte é avaliada pelo IBGE (85).

As distribuições basais do estado de saúde estavam disponíveis no Estudo 301 (91) e nos dados da história natural (RPE65 NHx) (89). Contudo, apenas os dados do Estudo 301 (91) foram utilizados no caso base para garantir consistência entre o braço intervenção e comparador, um cenário alternativo é descrito na seção 5.5.5 utilizando a distribuição basal dos estados de saúde pelos dados da história natural (RPE65 NHx) (89). A distribuição do estado de saúde da *baseline* é apresentada na **Tabela 10**.

Tabela 10. Distribuição do estado de saúde da *baseline*

	ES1	ES2	ES3	ES4	ES5
Estado de saúde da <i>baseline</i>	23%	32%	23%	19%	3%

Nota: ES1, deficiência visual moderada; ES2, deficiência visual grave; ES3, deficiência visual profunda; ES4, contagem de dedos; ES5, movimento da mão, percepção da luz até não percepção da luz.

Fonte: Estudo 301 (91).

5.4.2 Dados clínicos

Os dados clínicos utilizados na avaliação econômica incluem:

- Efeitos do tratamento, durante a fase inicial;
- História natural da doença, longo prazo;
- Mortalidade;
- Eventos adversos.

5.4.2.1 Efeitos do tratamento, durante a fase inicial

Para avaliar os efeitos de tratamento entre o *baseline* e o ano 1, foram utilizados dados da contagem de transição de estados de saúde do Estudo 301 (91). Os dados de contagem do Estudo 301 (91) são apresentados na **Tabela 11** e na **Tabela 12** para os braços BSC (melhor tratamento de suporte) e VN (*voretigene neparvoveque*), respectivamente.

Tabela 11. Dados de contagem de transição do estado (braço BSC)

		Estado de saúde após 1 ano				
		ES1	ES2	ES3	ES4	ES5
Estado de saúde na <i>baseline</i>	ES1	3	0	0	0	0
	ES2	1	2	0	1	0
	ES3	0	0	1	0	0
	ES4	0	0	1	0	0
	ES5	0	0	0	0	0

Nota: ES1, deficiência visual moderada; ES2, deficiência visual grave; ES3, deficiência visual profunda; ES4, contagem de dedos; ES5, movimento da mão, percepção da luz até não percepção da luz.

Fonte: Estudo 301 (91)

Tabela 12. Dados de contagem de transição do estado (braço VN)

		Estado de saúde após 1 ano				
		ES1	ES2	ES3	ES4	ES5
Estado de saúde na <i>baseline</i>	ES1	4	0	0	0	0
	ES2	5	1	0	0	0
	ES3	3	3	0	0	0
	ES4	2	0	1	1	0
	ES5	0	0	0	0	0

Nota: ES1, deficiência visual moderada; ES2, deficiência visual grave; ES3, deficiência visual profunda; ES4, contagem de dedos; ES5, movimento da mão, percepção da luz até não percepção da luz.

Fonte: Estudo 301 (91)

Os dados de contagem foram utilizados para determinar as probabilidades de transição entre os estados. Contudo, no Estudo 301 (91), não haviam pacientes no estado ES5; sendo assim, pacientes que iniciarem no estado de saúde ES5 permanecerão no mesmo estado. As matrizes de probabilidade de transição são apresentadas na **Tabela 13** e na **Tabela 14**.

Tabela 13. Matriz de probabilidade de transição (braço BSC)

		Estado de saúde após 1 ano				
		ES1	ES2	ES3	ES4	ES5
Estado de saúde na <i>baseline</i>	ES1	100%	0%	0%	0%	0%
	ES2	25%	50%	0%	25%	0%
	ES3	0%	0%	100%	0%	0%
	ES4	0%	0%	100%	0%	0%
	ES5	0%	0%	0%	0%	100%

Nota: ES1, deficiência visual moderada; ES2, deficiência visual grave; ES3, deficiência visual profunda; ES4, contagem de dedos; ES5, movimento da mão, percepção da luz até não percepção da luz.

Fonte: Estudo 301 (91)

Tabela 14. Matriz de probabilidade de transição (braço VN)

		Estado de saúde após 1 ano				
		ES1	ES2	ES3	ES4	ES5
Estado de saúde na <i>baseline</i>	ES1	100%	0%	0%	0%	0%
	ES2	83%	17%	0%	0%	0%
	ES3	50%	50%	0%	0%	0%
	ES4	50%	0%	25%	25%	0%
	ES5	0%	0%	0%	0%	100%

Nota: ES1, deficiência visual moderada; ES2, deficiência visual grave; ES3, deficiência visual profunda; ES4, contagem de dedos; ES5, movimento da mão, percepção da luz até não percepção da luz.

Fonte: Estudo 301 (91)

Outras metodologias de cálculo de probabilidade de transição foram desenvolvidas, suas descrições e resultados são mostrados na seção 5.5.6 e 5.5.7.

Além disso, no estudo 301 (91), os pacientes sob BSC foram tratados com VN após 1 ano de acompanhamento; isto é, no ano 1 os pacientes do subgrupo BSC passam para o subgrupo VN. Uma análise alternativa é realizada utilizando o *cross-over* de pacientes, ou seja, acrescentando dados dos pacientes originalmente no braço controle, mas que foram tratados no ano 1, na tabela de contagem dos pacientes tratados. Tal análise é contemplada na seção 5.5.8.

5.4.2.2 História natural da doença, longo prazo

Para informar a história natural de longo prazo da doença sob o melhor tratamento de suporte (BSC), foram utilizados dados no nível do paciente da História Natural de Indivíduos com Degeneração Retiniana Devido a Mutações Autossômicas Recessivas no estudo RPE65 Gene (RPE65 NHx) (89).

5.4.2.2.1 Dados

O RPE65 NHx é um estudo retrospectivo de revisão de prontuários desenvolvido para descrever a história natural da doença degenerativa da retina em indivíduos com mutações bialélicas confirmadas no gene RPE65 (89). Todos os pacientes com mutações confirmadas, de sete centros internacionais, foram incluídos neste estudo e seus prontuários foram coletados após redação das informações de forma protegida. A história ocular longitudinal e os dados dos testes de função visual foram coletados e analisados.

Avaliou-se um total de 70 pacientes, com idade média de 15 anos (o participante mais jovem tinha 1 ano e o mais velho 43 anos). A duração média do seguimento foi de 7,28 anos. Análises anteriores do conjunto de dados constataram um efeito estatisticamente significativo da

idade sobre VA ($p < 0,001$) para os olhos esquerdo e direito, independentemente das escalas adaptadas de *Lange* ou *Holladay* que foram utilizadas para a conversão das avaliações "off-chart" para o LogMAR (logaritmo do ângulo mínimo de resolução) (89). Houve um alto grau de variabilidade individual, mas, em geral, a VA piorou com a idade (**Figura 12**) e com maior rapidez após 20 anos de idade.

Além disso, houve uma relação negativa entre idade e VF cinética *Goldmann* para ambos os olhos; quando a idade aumentou, a VF diminuiu (piorou) (**Figura 13**).

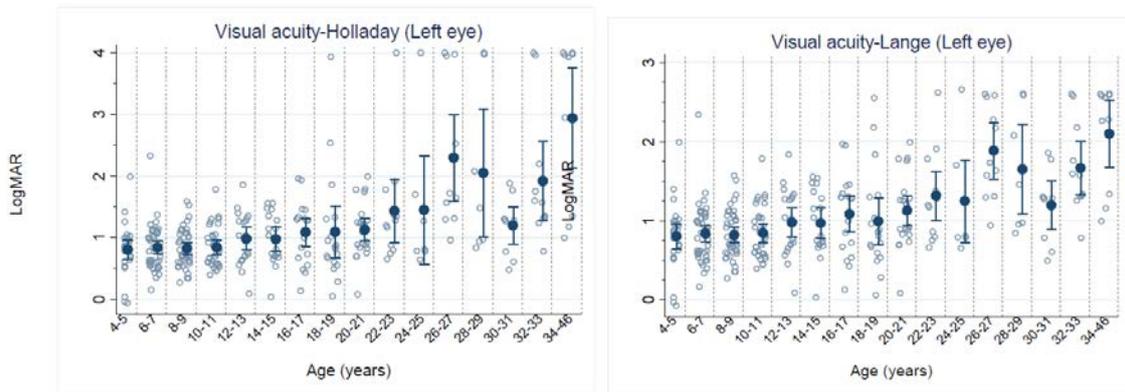


Figura 12. Acuidade visual (VA) por idade (olho esquerdo)

Abreviações: LogMAR, logaritmo do ângulo mínimo de resolução.

Fonte: RPE65 NHx (89)

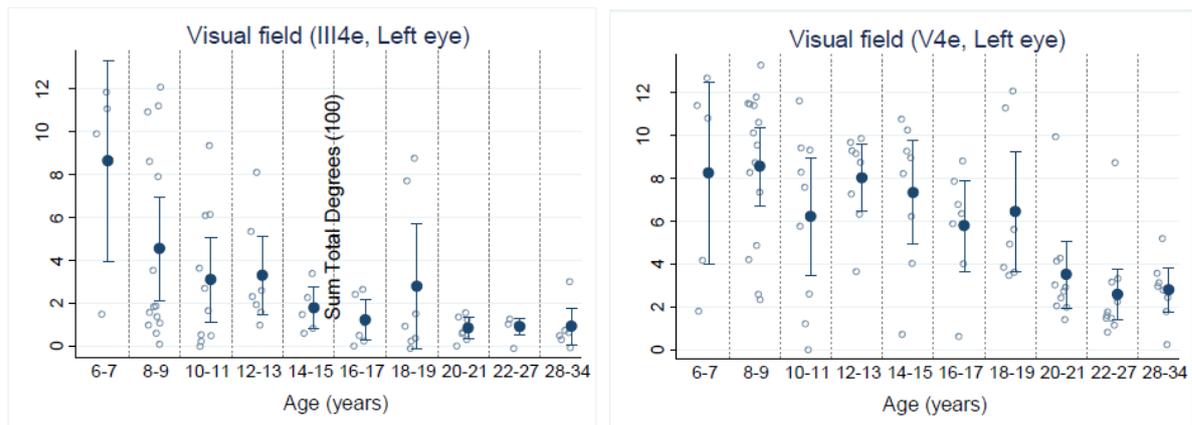


Figura 13. Campo visual (VF) por idade e tipo de teste (olho esquerdo)

Fonte: RPE65 NHx (89)

5.4.2.2.2 Metodologia

Um modelo de estado múltiplo de progressão da doença foi desenvolvido usando métodos detalhados por Crowther & Lambert (94). Modelos de múltiplos estados foram

recentemente objeto de orientação da NICE *Decision Support Unit* (95) no contexto da modelagem oncológica (especificamente, em contraste com o uso de modelos de sobrevivência particionados). Ao parametrizar os riscos de movimentação entre estados de saúde, essa abordagem permite a previsão de movimentos ao longo do tempo, facilitando uma análise de sensibilidade mais significativa do que, por exemplo, a estimativa não paramétrica de múltiplas probabilidades de transição entre diferentes períodos de tempo.

O modelo foi desenhado como um modelo de Markov com cinco estados. Isso implica que a probabilidade de movimento de um estado para outro estado não depende do tempo no estado atual (ou seja, o modelo não possui memória). Além disso, o modelo foi especificado apenas como progressivo, ou seja, não é permitido aos pacientes "melhorar" os estados de saúde entre as visitas. Tal especificação é consistente com a natureza progressiva da doença.

O pacote multiestado foi usado no software Stata para estimar modelos estatísticos. Um único modelo estatístico foi desenvolvido, contendo parâmetros que representam cada transição possível dentro do modelo de vários estados. Essa abordagem assume proporcionalidade entre as funções de risco da *baseline* e as intensidades de transição dentro do mesmo modelo de distribuição.

Seis distribuições paramétricas foram testadas (exponencial, *Weibull*, *Gompertz*, log-logística, log-normal e gama generalizada). Esses modelos foram comparados usando o critério de informação de *Akaike* e *Bayesiano* (AIC e BIC, respectivamente) e a análise dos resíduos de Cox Snell (96).

A simulação foi usada para fornecer gráficos ilustrativos das distribuições resultantes entre os estados de saúde para uma coorte iniciada no estado de saúde mais leve (DV moderada).

No estudo da história natural da doença (RPE65 NHx) (89), nenhum evento de morte foi observado e, portanto, as transições para o estado de saúde 6 'Morte' foram aplicadas separadamente (Seção 5.4.2.3).

5.4.2.2.3 Resultados

Sessenta e oito pacientes foram incluídos na análise. A **Tabela 15** relata a distribuição inicial de pacientes nos estados de saúde.

Tabela 15. Distribuição do estado de saúde na *baseline*

Estado de saúde	Frequência	Porcentagem
ES1: DV moderada	39	57%
ES2: DV grave	20	29%
ES3: DV profunda	4	6%
ES4: Contagem de dedos	3	4%
ES5: MM, PL até NPL	2	3%

Abreviações: DV, deficiência visual; MM, movimento das mãos; LP, percepção da luz; NLP, não percepção da luz.

Fonte: RPE65 NHx (89)

Foram observadas 35 transições entre estados de saúde. Os critérios AIC (*Akaike Information Criterion*) e BIC (*Bayesian Information Criterion*) são comparados na **Tabela 16**: o modelo *Weibull* teve melhor desempenho, enquanto o modelo *log-logistic* teve um desempenho semelhante. Somente o modelo exponencial teve um desempenho notavelmente ruim. Observa-se que o modelo gama generalizado não convergiu e, portanto, os resultados dessa distribuição não estão disponíveis.

Tabela 16. Diagnóstico do modelo

Model	ll(<i>null</i>)	ll(<i>model</i>)	Df	AIC	BIC
<i>Weibull</i>	-99,84588	-72,1818	11	166,3636	206,4635
<i>Gompertz</i>	-101,4888	-73,83043	11	169,6609	209,7608
Exponencial	-106,9358	-80,46559	10	180,9312	217,3856
<i>Log-normal</i>	-100,4937	-73,96959	11	169,9392	210,0391
<i>Log-logistic</i>	-99,94929	-72,31193	11	166,6239	206,7238

Abreviações: AIC, *Akaike Information Criterion*; BIC, *Bayesian Information Criterion*; Df, graus de liberdade; ll, probabilidade de log.

Fonte: Desenvolvimento próprio.

A análise visual dos resíduos também sugeriu que os modelos *Weibull* e *Gompertz* forneceram os melhores ajustes (**Figura 14**). A distribuição *Weibull* foi selecionada para o caso base do modelo com base no desempenho da AIC/BIC.

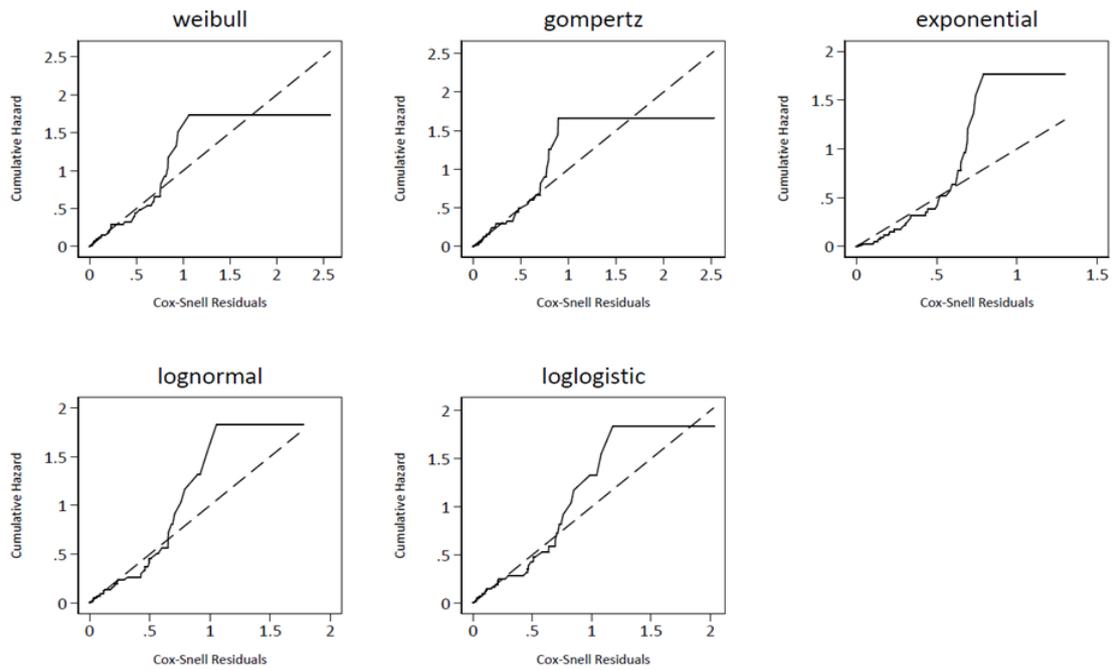


Figura 14. Resíduos de Cox-Snell

Fonte: desenvolvimento próprio

A simulação da progressão de uma coorte que começa no estado de saúde mais moderado (ES1) para cada um dos tipos de distribuição é fornecida na **Figura 15**. Os gráficos para a distribuição normal de log não foram suportados por software no momento da simulação.

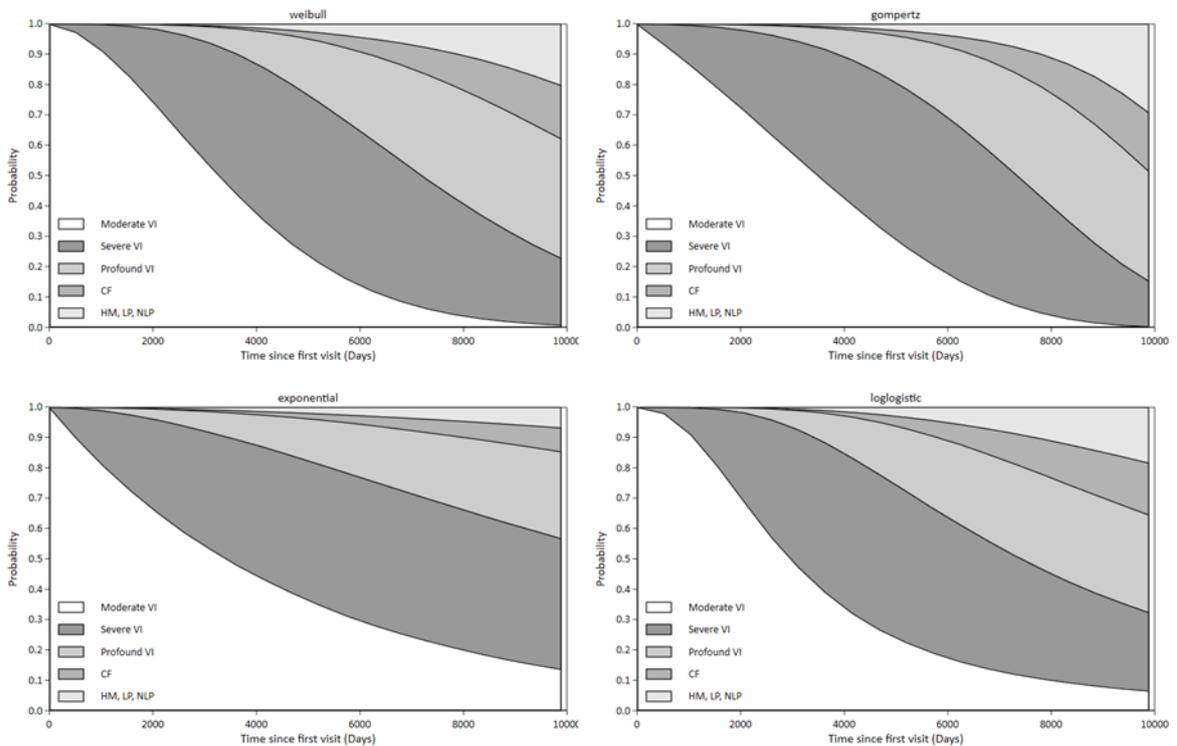


Figura 15. Distribuição simulada nos estados de saúde ao longo do tempo (coorte iniciando no estado de saúde 1)

Fonte: Desenvolvimento próprio.

Os modelos estatísticos são apresentados na **Tabela 17**. Os resultados dos cenários alternativos que utilizaram os modelos estatísticos de distribuição *Gompertz*, *Exponential*, *Log-logistic* e *Log-normal* são mostrados na seção 5.5.12.

Tabela 17. Modelos estatísticos de progressão da doença

	<i>Weibull</i>	<i>Gompertz</i>	<i>Exponential</i>	<i>Log-logistic</i>	<i>Log-normal</i>
ES1 para ES3	-2,485* (1,041)	-2,485* (1,041)	-2,485* (1,041)	1,407** (0,531)	1,418** (0,487)
ES1 para ES4	-2,485* (1,041)	-2,485* (1,041)	-2,485* (1,041)	1,392** (0,532)	1,086** (0,420)
ES1 para ES5	-18,30 (2.711,3)	-17,25 (1.609,5)	-17,31 (1.655,3)	8,476 (1.003,5)	5,385 (476,2)
ES2 para ES3	-0,601 (0,420)	-0,513 (0,419)	-0,342 (0,417)	0,514* (0,261)	0,528 (0,285)
ES2 para ES4	-2,999** (1,042)	-2,910** (1,042)	-2,740** (1,041)	1,689** (0,524)	1,636*** (0,451)
ES2 para ES5	-18,32 (2.122,2)	-17,28 (1.319,0)	-17,31 (1.457,1)	8,559 (821,1)	5,438 (419,7)
ES3 para ES4	-1,372** (0,517)	-1,404** (0,535)	-0,805 (0,500)	0,936** (0,304)	0,959** (0,336)
ES3 para ES5	-18,36 (1.990,8)	-17,37 (1194,3)	-17,31 (1565,6)	8,769 (888,2)	5,749 (496,0)
ES4 para ES5	-1,553* (0,658)	-1,555* (0,666)	-1,008 (0,646)	1,003** (0,377)	1,075* (0,419)
Constante	-14,95*** (1,859)	-9,211*** (0,355)	-8,588*** (0,289)	7,986*** (0,190)	8,018*** (0,203)
ln (p)	0,586*** (0,125)				
gamma		0,000316*** (0,0000825)			
ln (gamma)				-0,785*** (0,132)	
ln (sigma)					-0,143 (0,120)
N	283	283	283	283	283

Erros padrão entre parênteses.

* p<0,05, ** p<0,01, *** p<0,001

Nota: Nota: ES1, deficiência visual moderada; ES2, deficiência visual grave; ES3, deficiência visual profunda; ES4, contagem de dedos; ES5, movimento da mão, percepção da luz até não percepção da luz.

Fonte: Desenvolvimento próprio

5.4.2.2.4 Implementação

Os modelos de sobrevivência apresentados na **Tabela 17** permitem o cálculo das taxas de transição; no entanto, probabilidades de transição são necessárias para implementação no modelo de custo-efetividade. O método padrão para converter taxas em probabilidades ($p = 1 - e^{-rt}$) não é aplicável no contexto de riscos concorrentes como seria em um modelo de sobrevivência de vários estados (97). Sendo assim, as taxas de transição geradas a partir de um modelo de sobrevivência de vários estados podem ser convertidas em probabilidades por:

- Gerar probabilidades dentro de um pacote de software estatístico, como Stata; ou
- Usando o processo apresentado em Jones et al., 2017 (97) para implementar a conversão no Excel diretamente.

A última opção foi escolhida para permitir a implementação direta do PSA (Análise de sensibilidade probabilística, do inglês *probabilistic sensitivity analysis*) e aumentar a transparência do modelo. As fórmulas de probabilidade de transição foram derivadas usando o sistema de álgebra computacional wxMaxima. Os resultados das análises realizadas no wxMaxima encontram-se no Apêndice III.

Uma análise de cenário alternativo é proposta na seção 5.5.10. Nesse caso, considera-se uma redução do risco relativo de progressão dos pacientes tratados com VN para estados de saúdes piores.

5.4.2.3 Mortalidade

A mortalidade foi modelada utilizando dados de probabilidade da Tábua Completa de Mortalidade do Brasil de 2018 do IBGE (85). Nessa tabela são apresentados os valores por sexo e idade (entre 0 e 80 anos). Além disso, como no estudo fase 3 de Russell et al., 2017 (6), 58% dos pacientes eram do sexo feminino, utilizou-se tal valor na ponderação das probabilidades de falecimento (**Tabela 18**).

Tabela 18. Probabilidade anual de mortalidade extraída do IBGE (85), ponderada pelo gênero dos pacientes do estudo Russell et al., 2017 (6)

Idade	Homens	Mulheres	Média ponderada*	Idade	Homens	Mulheres	Média ponderada*
0	1,33%	1,14%	1,22%	41	0,36%	0,16%	0,24%
1	0,09%	0,08%	0,08%	42	0,38%	0,18%	0,26%
2	0,06%	0,05%	0,05%	43	0,40%	0,19%	0,28%
3	0,05%	0,04%	0,04%	44	0,43%	0,21%	0,30%
4	0,04%	0,03%	0,03%	45	0,46%	0,24%	0,33%
5	0,03%	0,02%	0,03%	46	0,49%	0,26%	0,36%
6	0,03%	0,02%	0,02%	47	0,53%	0,28%	0,39%
7	0,03%	0,02%	0,02%	48	0,57%	0,30%	0,42%
8	0,03%	0,02%	0,02%	49	0,61%	0,33%	0,45%
9	0,02%	0,02%	0,02%	50	0,66%	0,35%	0,48%
10	0,03%	0,02%	0,02%	51	0,71%	0,38%	0,52%
11	0,03%	0,02%	0,02%	52	0,77%	0,41%	0,56%
12	0,03%	0,02%	0,03%	53	0,82%	0,44%	0,60%
13	0,04%	0,03%	0,03%	54	0,88%	0,48%	0,65%
14	0,05%	0,03%	0,04%	55	0,95%	0,52%	0,70%
15	0,10%	0,03%	0,06%	56	1,02%	0,56%	0,75%
16	0,13%	0,04%	0,08%	57	1,09%	0,60%	0,81%
17	0,16%	0,04%	0,09%	58	1,17%	0,65%	0,87%
18	0,18%	0,05%	0,10%	59	1,25%	0,70%	0,93%
19	0,20%	0,05%	0,11%	60	1,34%	0,76%	1,00%
20	0,21%	0,05%	0,12%	61	1,43%	0,82%	1,08%
21	0,23%	0,05%	0,13%	62	1,54%	0,89%	1,16%
22	0,24%	0,05%	0,13%	63	1,66%	0,97%	1,26%
23	0,24%	0,05%	0,13%	64	1,79%	1,06%	1,37%
24	0,24%	0,06%	0,13%	65	1,93%	1,16%	1,48%
25	0,24%	0,06%	0,13%	66	2,08%	1,27%	1,61%
26	0,24%	0,06%	0,13%	67	2,25%	1,39%	1,75%
27	0,23%	0,06%	0,13%	68	2,45%	1,53%	1,91%
28	0,23%	0,07%	0,14%	69	2,67%	1,68%	2,09%
29	0,24%	0,07%	0,14%	70	2,91%	1,84%	2,29%
30	0,24%	0,08%	0,15%	71	3,16%	2,02%	2,50%
31	0,25%	0,08%	0,15%	72	3,44%	2,21%	2,73%
32	0,25%	0,09%	0,16%	73	3,75%	2,43%	2,98%
33	0,26%	0,09%	0,16%	74	4,08%	2,68%	3,27%
34	0,26%	0,10%	0,17%	75	4,44%	2,94%	3,57%
35	0,27%	0,10%	0,17%	76	4,83%	3,22%	3,89%
36	0,28%	0,11%	0,18%	77	5,24%	3,53%	4,25%
37	0,30%	0,12%	0,19%	78	5,70%	3,88%	4,65%
38	0,31%	0,13%	0,20%	79	6,20%	4,27%	5,08%
39	0,32%	0,14%	0,22%	80	100,00%	100,00%	100,00%
40	0,34%	0,15%	0,23%				

*58% para o sexo feminino, 42% para sexo masculino.

Abreviações: IC, intervalo de confiança; HR, taxa de risco; LogMAR, logaritmo do ângulo mínimo de resolução; VA, acuidade visual.

Fonte: IBGE (85), Russell et al., 2017 (6).

5.4.2.4 Eventos adversos (EA)

Os eventos adversos avaliados pelo modelo incluem todos aqueles que ocorreram em mais de um paciente do estudo de Russell et al., 2017 (6). Tais eventos foram relacionados ao tratamento de VN (*voretigene neparvoveque*) ou ao procedimento de administração do medicamento.

A ruptura da retina, considerada relacionada ao procedimento de administração, ocorreu em dois pacientes no estudo de Russell et al., 2017 (6). No entanto, pressupõe-se que uma

ruptura na retina seja corrigida durante a própria cirurgia de administração e, assim, não é esperado que cause impacto de custo ou qualidade de vida. Portanto, os EAs avaliados foram:

- Catarata;
- Inflamação ocular;
- Pressão intra-ocular aumentada (IOP).

As proporções de pacientes com cada um dos EAs modelados são apresentadas na **Tabela 19** a seguir.

Tabela 19. Probabilidades de EA

Evento adverso	Proporção de pacientes
Catarata	15%
Inflamação ocular	10%
Pressão intra-ocular aumentada	20%

Fonte: Russell et al., 2017 (6).

5.4.3 Utilidade

Os dados de qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) usados na avaliação econômica foram o valor de utilidade correspondente ao estado de saúde e a desutilidade por conta de eventos adversos.

5.4.3.1 Valor de utilidade correspondente ao estado de saúde

A utilidade correspondente aos estados de saúde usados no caso base do modelo são os valores do Índice de Utilidade de Saúde Mark 3 (HUI-3, do inglês *Health Utilities Index Mark 3*), obtidos de um estudo de utilidade realizado por Acaster Lloyd (descrito na seção 5.4.3.1.1). Além disso, em cenários alternativos, são avaliados os valores de utilidade obtidos de EQ-5D-5L do estudo Acaster Lloyd (seção 5.4.3.1.1) e os valores de utilidade do estudo de Brown et al., 1999 (88) (seção 5.4.3.1.2). Os resultados dos métodos de cálculo de utilidade são apresentados a seguir na **Tabela 20**.

Tabela 20. Valor de utilidade correspondente ao estado de saúde

Fonte	ES1	ES2	ES3	ES4	ES5
Acaster Lloyd (HUI-3)	0,52	0,36	0,22	0,14	-0,04
Acaster Lloyd (EQ-5D-5L)	0,71	0,62	0,52	0,35	0,15
Brown	0,75	0,65	0,54	0,52	0,35

Abreviações: HUI-3, Health Utilities Index Mark 3.

Nota: ES1, deficiência visual moderada; ES2, deficiência visual grave; ES3, deficiência visual profunda; ES4, contagem de dedos; ES5, movimento da mão, percepção da luz até não percepção da luz.

Fonte: Acaster Lloyd et al., 2018 (98); Brown et al., 1999 (88)

5.4.3.1.1 Estudo de utilidade de Acaster Lloyd et al., 2018

Uma revisão sistemática da literatura (SLR) foi realizada para identificar valores de utilidade em indivíduos com DHR mediada por RPE65; no entanto, nenhum dado de utilidade foi encontrado. Sendo assim, realizou-se um estudo de utilidade de Acaster Lloyd et al., 2018 (98) para estimar os valores de utilidade associados a cada um dos estados de saúde do modelo.

Dada a natureza ultra-rara da condição, não foi considerado viável recrutar uma amostra representativa de pacientes afim de coletar dados prospectivamente. Assim adotou-se uma abordagem alternativa, na qual os médicos avaliaram uma série de relatos do impacto da doença em termos de qualidade de vida relacionados à saúde. Essa abordagem já foi adotada anteriormente em condições raras (99,100).

O estudo consistiu em duas etapas:

1. Desenvolvimento do estado de saúde:

- Descrições do estado de saúde foram desenvolvidas, com contribuições de um conselho médico consultivo especializado, pacientes e prestadores de cuidados;
- Os cinco estados resultantes, correspondendo a cada um dos estados de saúde (ES) do modelo, descrevem diferentes níveis de função visual em DHR mediado por RPE65.

2. Avaliação do estado de saúde:

- Seis especialistas em retina, todos com experiência em DHR, foram entrevistados para fornecer uma avaliação de cada estado desenvolvido;
- EQ-5D-5L e HUI-3 foram descritos para cada estado de saúde;
- O EQ-5D-5L foi pontuado usando o algoritmo de van Hout et al., 2012 (101);
- O HUI-3 foi pontuado de acordo com as indicações dos especialistas.

Os escores EQ-5D-5L e HUI-3 resultantes são apresentados na **Tabela 21**. Os primeiros escores variaram entre 0,71 (DV moderada) e 0,15 (MM, LP, NLP), com uma faixa de 0,56 entre

os melhores e os piores estados de saúde. Os escores do HUI-3 para cada estado de saúde foram inferiores ao escore correspondente do EQ-5D-5L, variando de 0,52 a -0,04; o intervalo geral foi de 0,56 e, portanto, altamente congruente com os escores do EQ-5D-5L.

Tabela 21. Valor de utilidade correspondente ao estado de saúde

	EQ-5D-5L, média (DP)	HUI-3, média (DP)
ES1: DV moderada	0,71 (0,09)	0,52 (0,16)
ES2: DV grave	0,62 (0,04)	0,36 (0,11)
ES3: DV profunda	0,52 (0,07)	0,22 (0,10)
ES4: Contagem de dedos	0,35 (0,06)	0,14 (0,09)
ES5: MM, LP, NLP	0,15 (0,11)	-0,04 (0,07)

Abreviações: DV, deficiência visual; MM, movimento da mão; LP, percepção da luz; NLP, não percepção da luz; DP, desvio padrão.

Fonte: Acaster Lloyd et al., 2018 (98)

Apesar do pequeno tamanho da amostra (seis médicos), os desvios padrão em torno das estimativas de utilidade são relativamente baixos, indicando um alto nível de concordância entre os especialistas clínicos. Os resultados do modelo no cenário alternativo utilizando os valores de utilidade através dos escores EQ-5D-5L são apresentados na seção 5.5.12.

5.4.3.1.2 Brown et al., 1999 (88)

Foi realizada uma revisão sistemática da literatura com o intuito de identificar valores de utilidade em indivíduos com qualquer tipo de deficiência visual e fontes de dados para uso em análises de cenário. Quarenta e quatro publicações foram identificadas, três das quais foram usadas anteriormente em uma avaliação do NICE² em 2018 (102) : Czoski-Murray et al., 2009 (103), Brown et al., 1999 (88) e Brown et al., 2000 (104).

Os valores de utilidade apresentados por Czoski-Murray et al., 2009 estão associados à algumas limitações (o estudo avaliou pacientes com visão saudável utilizando lentes de contato para simular os efeitos da degeneração macular relacionada à idade e avaliar valores de utilidade destes pacientes) (105) e os valores de Brown et al., 2000 (104) não incluem o estado de saúde da NLP (não percepção da luz). Dessa forma, optou-se pelos valores de Brown et al., 1999 (88) para uso em análises de cenário alternativo.

Brown et al., 1999 (88) relataram valores de utilidade para diferentes níveis de VA no olho com melhor condição, usando o método de troca de tempo (TTO, do inglês *time trade-off*).

² As avaliações do NICE foram identificadas usando os seguintes termos de pesquisa: retinite pigmentosa, amaurose congênita inferior, cegueira, deficiência visual, degeneração macular relacionada à idade, retinopatia diabética, neovascularização coróide, oclusão da veia da retina, edema macular diabético, lesões pós-quiasmáticas, neuropatia óptica e macular telangiectasia.

Nesse método, pergunta-se ao paciente quantos anos restantes, se houver, ele ou ela estaria disposto a desistir ou trocar a favor de um estado de saúde perfeito. Em essência, a pessoa está sendo questionada a trocar tempo de vida por qualidade de vida (88).

Esses valores são apresentados na **Tabela 22**, juntamente com os estados de saúde correspondentes e os valores usados no modelo. Nos casos em que um estado de saúde recebeu mais de um valor de utilidade, foi calculada a média bruta desses valores afim de determinar a utilidade.

Os valores de utilidade foram determinados segundo uma amostra de 325 pacientes (120 homens e 205 mulheres), com idade média de 67,5 anos (variação de 28 a 87 anos). As causas mais comuns de perda da visão mencionados entre esses pacientes foram: degeneração macular relacionada à idade, retinopatia diabética, descolamento de retina, obstrução da veia retiniana e catarata.

Tabela 22. Valores de utilidade de Brown et al., 1999 (88)

VA no olho com melhor condição, Snellen (LogMAR)	Valor de utilidade TTO	Estado de saúde	Valor usado em cada estado de saúde
20/40 (0,30)	0,80	ES1: DV moderada	0,75
20/50 (0,40)	0,77		
20/70 (0,54)	0,74		
20/100 (0,70)	0,67		
20/200 (1,00)	0,66	ES3: DV grave	0,65
20/300 (1,18)	0,63		
20/400 (1,30)	0,54	ES3: DV profunda	0,54
CF	0,52	ES4: Contagem de dedos	0,52
HM-NLP	0,35	ES5: MM, LP, NLP	0,35

Abreviações: DV, deficiência visual; MM, movimento da mão; LP, percepção da luz; NLP, não percepção da luz; VA, acuidade visual; TTO, compensação de tempo.

Fonte: Brown et al. 1999 (88).

Os resultados do modelo no cenário alternativo utilizando os valores de utilidade Brown et al. 1999 (88) são mostrados na seção 5.5.12.

5.4.3.2 Desutilidades de eventos adversos (EA)

As desutilidades de EA avaliados (catarata, inflamação ocular e aumento da pressão intra-ocular) foram aplicadas como uma perda pontual de QALY (anos de vida ajustados pela qualidade - do inglês, *quality adjusted life-years*). A perda de QALY, associada a cada EA incluído, foi

calculada como o produto do decréscimo da utilidade da duração (em meses) da condição e da proporção de pacientes que experimentaram cada evento no estudo Russell et al., 2017 (6).

Os decréscimos de utilidade e duração do evento para catarata e inflamação ocular foram obtidos no Apêndice J da diretriz NICE 82 (NG82) (102) sobre degeneração macular relacionada à idade.

Na ausência de outros dados, utilizou-se, de maneira conservadora, o decréscimo de utilidade para aumento da pressão intra-ocular o mesmo que relatado para glaucoma não controlado/grave por Pershing et al., 2014 (106). A duração do aumento da pressão intra-ocular foi assumida como sendo de 1 mês, já que todos os eventos de aumento da pressão intra-ocular observados no estudo Russell et al., 2017 (6) foram totalmente resolvidos em 1 mês.

A proporção de pacientes utilizada no cálculo das desutilidades foi descrita na Seção 5.4.2.4.

O cálculo dos QALYs perdidos por manejo de eventos adversos é calculado pela multiplicação da utilidade do evento adverso pela sua duração e pela proporção de pacientes afetados, como é mostrado na **Tabela 23**. O valor de QALY ponderado perdido devido ao manejo de eventos adversos em pacientes do braço VN foi calculado em 0,012.

Tabela 23. Desutilidades relacionadas a eventos adversos

Evento no braço VN	Diminuição do utilitário	Duração (meses)	QALY perdido	Proporção de pacientes
Catarata	0,14	1,0	0,01	15%
Inflamação ocular	0,30	3,6	0,09	10%
PIO aumentada †	0,10	1,0	0,01	20%

Abreviações: PIO, pressão intra-ocular.

† Não foram identificados dados de desutilidade associados ao aumento da PIO.

Fonte: Russell et al., 2017 (6); Pershing et al., 2014 (106); NICE (102)

Um cenário alternativo avaliando a desutilidade causada nos cuidadores dos pacientes é feita na seção 5.5.11.

5.4.4 Dados de custo

Os custos considerados na análise econômica incluem aqueles associados a:

- Teste de elegibilidade;
- Luxturna® (*voretigene neparvoveque*) (incluindo aquisição, administração e monitoramento);
- Manejo dos eventos adversos;

- Uso de recursos médicos;
- Uso de recursos não-médicos.

5.4.4.1 Teste de elegibilidade

Assume-se que o teste de elegibilidade consiste no Teste para o gene RPE65 e no Teste de células retinianas viáveis suficientes.

O custo por teste para o gene RPE65 é de R\$ 2.790,00; tal custo foi retirado do Laboratório de Testes Genéticos, CEGH-CEL da USP (107). Já o custo do teste para células retinianas viáveis suficientes foi de R\$146,24, referente a:

- Uma consulta médica (procedimento SIGTAP 03.01.01.007-2 - consulta médica em atenção especializada, R\$ 10,00/consulta (108));
- Um exame de tomografia de coerência óptica (procedimento SIGTAP 02.11.06.028-3 tomografia de coerência óptica, R\$ 48,00/exame (108));
- Um exame de eletroretinografia (procedimento SIGTAP 02.11.06.008-9 – eletroretinografia, R\$24,24/exame (108));
- Um exame de angiofluoresceinografia panorâmica (SIGTAP - 02.11.06.018-6 - retinografia fluorescente binocular, R\$64,00/exame (108)).

O teste para a mutação no gene RPE65 ocorre antes de testar células retinianas viáveis suficientes, e por isso, o cálculo de indivíduos que fazem o teste para a mutação no gene RPE65 considera a frequência de detecção da mutação RPE65 a cada ano. Sendo assim, o número de indivíduos que fazem o teste para a mutação no gene RPE65 é encontrado pela divisão do número de pacientes elegíveis no modelo pela taxa correspondente à frequência de detecção da mutação RPE65. Segundo o estudo brasileiro de Motta et al., 2018 (559 pacientes realizaram exame genético e 16 foram testados positivos para mutação no gene RPE65, ou seja 2,9% (25)).

O número de indivíduos testados para células retinianas viáveis suficientes em cada ano é calculado dividindo-se o número de pacientes elegíveis pela proporção de pacientes com células retinianas viáveis suficientes (55%). Os examinadores médicos do Estudo 301 estimaram que 50-60% dos indivíduos tinham células retinianas viáveis suficientes (90).

O custo total do teste de elegibilidade por paciente com VN é, portanto, modelado em R\$ 97.742, como apresentado na **Tabela 24**.

Tabela 24. Custo total de teste de elegibilidade

Teste	Custo por procedimento	% de pacientes testados positivos	Custo ajustado por procedimento
Teste para o gene RPE65	R\$ 2.790	2,9%	R\$ 97.472
Teste de células retinianas viáveis suficientes	R\$146	55%	R\$ 266

Fonte: Motta et al., 2018 (25); USP (107); SIGTAP (108).

5.4.4.2 Luxturna® (*voretigeno neparvoveque*)

Em dezembro de 2020, segundo o PARECER Nº 4121394/20-9, a CMED definiu como Preço Fábrica provisório (ICMS 0% Lista Negativa) máximo permitido para comercialização do produto Luxturna® (*voretigeno neparvoveque*) o valor de R\$ 1.930.768,81 para cada dose. Desta forma, calcula-se o Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG 18%) em R\$ 1.898.556,25 por dose, o que leva em conta desconto mandatório (CAP – Coeficiente de Adequação de Preços/CMED) de 21,53%.

A Novartis, comprometida com a expansão do acesso às terapias avançadas e a favor da promoção da sustentabilidade dos sistemas de saúde, apresenta nesse dossiê a proposta de incorporação da tecnologia de Luxturna® (*voretigeno neparvoveque*) no SUS considerando o valor de aquisição para cada dose no valor de R\$1.814.600,72, o que representa um desconto comercial da ordem de 25,00% sobre o Preço Fábrica (PF18%), conforme ilustração abaixo apresentada anteriormente no Resumo Executivo desse dossiê:

Descrição de Preço	Preço por dose
PF 18%	R\$ 2.419.467,63
PMVG 18% (desconto mandatório de 21,53%)	R\$ 1.898.556,25
Preço Proposto (desconto comercial de 25,00% sobre PF18%)	R\$ 1.814.600,72

Preços de Luxturna® (*voretigeno neparvoveque*) por dose e de acordo com cada desconto

Sendo assim, cada pack de Luxturna® (*voretigeno neparvoveque*) utilizado no modelo foi associado a um custo de R\$1.814.600,72. Considera-se que cada paciente necessitará de 2 doses do medicamento; portanto, o preço total do medicamento por paciente é R\$ 3.629.201,44.

O Luxturna® (*voretigeno neparvoveque*) é administrado como duas injeções subretinianas (uma em cada olho) em ocasiões separadas, com pelo menos seis dias de intervalo entre as mesmas. O custo por cirurgia de cada injeção subretiniana foi obtido no SIGTAP,

procedimento 04.05.03.017-7 vitrectomia posterior com infusão de perfluorcarbono/óleo de silicone/endolaser cujo custo é R\$3.283,41 por procedimento (108).

Segundo a bula de Luxturna® (*voretigeno neparvoveque*) (110), um regime imunomodulador de prednisona oral deve ser iniciado 3 dias antes da administração de Luxturna® (*voretigeno neparvoveque*) no primeiro olho. O início do regime imunomodulador para o segundo olho deve seguir o mesmo esquema e substituir a conclusão do regime imunomodulador do primeiro olho (**Figura 16**). O custo modelado foi retirado da tabela CMED de outubro 2019, cujo produto escolhido foi Crispred da Cristália, apresentação 5 mg com cx bl al plas inc x 200 (embalagem hospitalar), cujo PMVG 18% é R\$83,63 (109).

Para questões de modelo, o tempo médio entre as duas cirurgias e o peso médio da população foram retiradas do Estudo 301/302 (91), sendo respectivamente, 8,8 dias, e 51,5kg. Dessa maneira a posologia aplicada no regime de prednisona foi:

- Uma dose de 1 mg/kg/dia é aplicada por 7 dias para cada uma das duas cirurgias (totalizando 14 dias);
- Uma dose de 0,5 mg/kg/dia é aplicada por 1,8 dias entre as duas cirurgias e 5 dias após a segunda cirurgia (totalizando 6,8 dias);
- O peso médio da população é de 51,5 kg, conforme observado no início do estudo 301/302 (91).

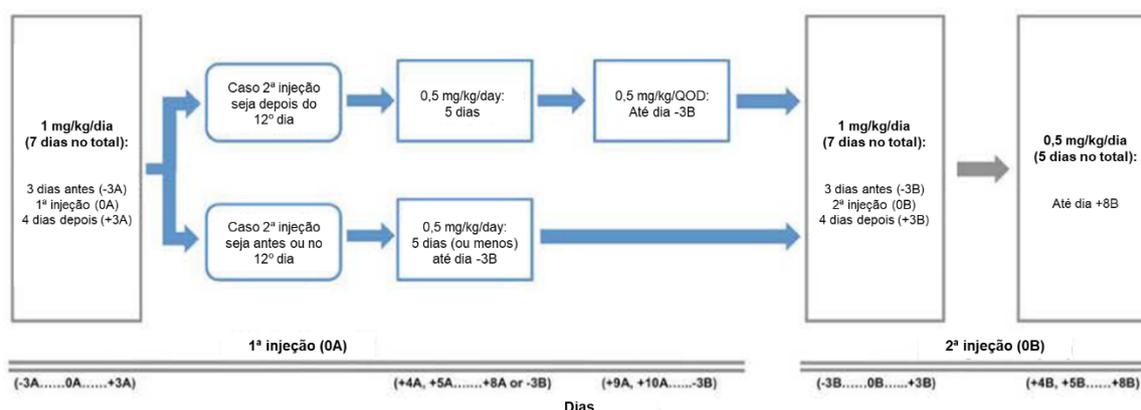


Figura 16. Regime de dosagem de prednisona

Abreviações: QOD, todos os dias.

Fonte: Desenvolvimento próprio

O número de unidades por dia e o custo total para cada dose de prednisona são apresentados na **Tabela 25**, totalizando um custo de R\$ 81,46 por paciente.

Tabela 25. Uso de recursos de prednisona e custos totais

Dose	Unidades/dia†	Número de dias	Custo total
1 mg/kg/dia	11	14	R\$ 64,40
0.5 mg/kg/dia	6	6.8	R\$ 17,06

† Calculado como o mg/kg/dia multiplicado pelo peso médio da população (51,5 kg), dividido pelo mg/unidade, e arredondado para o número inteiro mais próximo.

Fonte: CMED (109).

No primeiro ano, após o tratamento com Luxturna® (*voretigeno neparvoveque*), são necessárias quatro visitas de monitoramento para realizar uma tomografia de coerência óptica (OCT). O custeio destas quatro visitas de monitoramentos foram valoradas pelo SIGTAP através do custo de uma consulta médica (procedimento 03.01.01.007-2 - consulta médica em atenção especializada, R\$10,00/consulta) e um exame de tomografia de coerência óptica (procedimento 02.11.06.028-3 tomografia de coerência óptica, R\$48,00/exame) (108). Sendo assim, o custo total de monitoramento no primeiro ano de tratamento é de R\$ 232,00 por paciente.

5.4.4.3 Manejo de efeitos adversos (EA)

Os eventos adversos avaliados pelo modelo acontecem somente em pacientes no braço VN e os custos associados ao manejo de cada EA são provenientes do SIGTAP (Tabela 26). Avaliando-se o custo de manejo de eventos adversos pela proporção de pacientes afetadas por tais eventos, calculou-se o custo ponderado por paciente de R\$ 201.

Tabela 26. Procedimentos para manejo dos eventos adversos do braço VN

Eventos adverso	Custo de manejo	Procedimento	Proporção de pacientes
Catarata	R\$ 397,75	04.05.05.038-0 - cirurgia de catarata congênita	15%
Inflamação ocular	R\$ 10,00	03.01.01.007-2 - consulta médica em atenção especializada	10%
Aumento da pressão intra-ocular	R\$ 702,70	04.05.05.035-6 - tratamento cirurgico de glaucoma congenito	20%

Fonte: SIGTAP (108), Russell et al., 2017 (6)

5.4.4.4 Recursos médicos

Os recursos médicos consideradas no modelo foram separados por diferentes faixas etárias. A primeira delas avalia o período escolar (dos 15 aos 18 anos de idade), a segunda avalia o período adulto (dos 18 aos 65 anos) e, por último, o período de aposentadoria (dos 65 aos 80 anos).

Os recursos médicos referentes ao período escolar (dos 15 aos 18 anos de idade) foram:

- **Dispositivos:** Foi definido por uma bengala articulada (SIGTAP - 01.07.04.001-7 - R\$ 45,00) e uma lupa de apoio com ou sem iluminação (SIGTAP - 07.01.04.003-3 – R\$ 158,75) (108). Tal custo foi aplicado a todos os pacientes, supondo que mesmo pacientes cegos partiram de estágios da doença mais leves e necessitaram de lupa;
- **Reabilitação visual e Terapia ocupacional:** Foi definido pelos procedimentos atendimento/acompanhamento em reabilitação (SIGTAP - 03.01.07.016-4 - R\$12,00) e terapia individual (SIGTAP - 03.01.04.004-4 - R\$12,81). A frequência desses atendimentos foi definida a partir de um guia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, que oferece reabilitação visual e terapia ocupacional, ambos os procedimentos levam 3 meses, totalizando 12 consultas (111,112);
- **Custo de atendimentos ambulatorial:** Foi realizada uma análise no DATASUS (113) entre 01/2014 e 12/2018 nas bases ambulatoriais (SIA), avaliando o CID H35.5 distrofias hereditárias de retina³. O custo médio por paciente foi de R\$47,70. Como a maior parte dos procedimentos realizados estavam relacionados à exames, foi considerado que esse custo estaria ligado somente à fase de diagnóstico no período inicial da vida do paciente;
- **Consultas oftalmológicas:** Foi definido pelo procedimento de consulta médica em atenção especializada (SIGTAP - 03.01.01.007-2 - R\$10,00). Durante a fase de diagnóstico, foram consideradas 2 consultas por ano com o oftalmologista.

A todos os recursos pontuais levantados (ou seja, não se repetem ano a ano), foi-se aplicado um fator de 1/3. O modelo adiciona os custos levantados a cada ano de vida do paciente afim de que o custo total do recurso avaliado no período escolar (3 anos) corresponda ao uso do recurso pontualmente.

³ Procedimentos: avaliação clínica para diagnóstico de doenças raras - eixo i: 1-anomalias congênitas ou de manifestação tardia / avaliação clínica de diagnóstico de doenças raras eixo i: 3 - erros inatos de metabolismo / injeção intra-vitreo / retinografia fluorescente binocular / campimetria computadorizada ou manual com gráfico / biometria ultrassônica (monocular) / ultrassonografia doppler colorido de vasos / mapeamento de retina / retinografia colorida binocular / topografia computadorizada de córnea / ultrassonografia de globo ocular / órbita (monocular) / paquimetria ultrassônica / biomicroscopia de fundo de olho / teste ortóptico / gonioscopia / consulta de profissionais de nível superior na atenção especializada (exceto médico) / estesiometria / teste de visão de cores / ceratometria / tonometria / fundoscopia / potencial de acuidade visual / gonioscopia / consulta médica em atenção básica / atendimento de urgência em atenção básica / consulta/atendimento domiciliar / aferição de pressão arterial / atendimento de urgência em atenção especializada / sinequiólise a yag laser / atendimento/acompanhamento em reabilitação nas múltiplas deficiências / unidade de remuneração p/deslocamento de paciente por transporte fluvial (cada 27 milhas náuticas) / ressonância magnética de crânio / anestesia regional / visita domiciliar/institucional por profissional de nível superior / visita domiciliar por profissional de nível médio / angioressonância cerebral / ajuda de custo p/ alimentação/pernoite de acompanhante / crioterapia ocular / tomografia computadorizada de face/seios da face/articulações temporo-mandibulares / identificação de glicídios urinários por cromatografia (camada delgada) / glicemia capilar.

Tabela 27. Uso de recursos durante o período escolar

Recurso	Custo anual	Uso do recurso				
		ES1	ES2	ES3	ES4	ES5
Dispositivos	R\$ 203,75	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3
Reabilitação visual e Terapia ocupacional	R\$ 153,72	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3
Atendimento ambulatorial	R\$ 47,70	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3
Consultas oftalmológicas	R\$ 10,00	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
Custo total ponderado		R\$ 155				

Nota: ES1, deficiência visual moderada; ES2, deficiência visual grave; ES3, deficiência visual profunda; ES4, contagem de dedos; ES5, movimento da mão, percepção da luz até não percepção da luz.

Fonte: SIGTAP (108), DATASUS (113).

Os recursos médicos referentes ao período adulto (dos 18 aos 65 anos) avaliados foram:

- **Custo de atendimentos hospitalares:** Foi realizada uma análise no DATASUS (113) entre 01/2014 e 12/2018 nas bases hospitalares (SIH), avaliando o CID H35.5 distrofias hereditárias de retina⁴. O custo médio por paciente foi de R\$2.785,73. Os custos de hospitalização foram aplicados no período adulto pois a maior parte dos atendimentos reportados no DATASUS aconteceram nessa faixa de idade;
- **Consultas oftalmológicas:** Foi definido pelo procedimento de consulta médica em atenção especializada (SIGTAP - 03.01.01.007-2 - R\$10,00). Foi considerada 1 consulta por ano com o oftalmologista.

A todos os recursos levantados que são pontuais (ou seja, não se repetem ano a ano), foi-se aplicado um fator de 1/48. O modelo adiciona os custos levantados a cada ano de vida do paciente afim de que o custo total do recurso avaliado no período adulto (48 anos) corresponda ao uso do recurso pontualmente.

Tabela 28. Uso de recursos durante o período adulto

Recurso	Custo anual	Uso do recurso				
		ES1	ES2	ES3	ES4	ES5
Atendimento hospitalar	R\$ 2.785,73	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
Consultas oftalmológicas	R\$ 10,00	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Custo total ponderado		R\$ 68	R\$ 68	R\$ 68	R\$ 68	R\$ 68

Nota: ES1, deficiência visual moderada; ES2, deficiência visual grave; ES3, deficiência visual profunda; ES4, contagem de dedos; ES5, movimento da mão, percepção da luz até não percepção da luz.

Fonte: SIGTAP (108), DATASUS (113).

⁴ Procedimentos: diagnóstico e/ou atendimento de urgência em clínica cirúrgica / outros procedimentos com cirurgias sequenciais / panfotocoagulação de retina à laser / tratamento com cirurgias múltiplas / tratamento clínico de intercorrências oftalmológicas.

Os recursos médicos referentes ao período de aposentadoria (dos 65 aos 80 anos) avaliados foram:

- **Consultas oftalmológicas:** Foi definido pelo procedimento de consulta médica em atenção especializada (SIGTAP - 03.01.01.007-2 - R\$10,00). Foram consideradas 1 consultas por ano com o oftalmologista.

Tabela 29. Uso de recursos durante o período de aposentadoria

Recurso	Custo anual	Uso de recurso				
		ES1	ES2	ES3	ES4	ES5
Consultas oftalmológicas	R\$ 10,00	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Custo total ponderado		R\$ 10	R\$ 10	R\$ 10	R\$ 10	R\$ 10

Nota: ES1, deficiência visual moderada; ES2, deficiência visual grave; ES3, deficiência visual profunda; ES4, contagem de dedos; ES5, movimento da mão, percepção da luz até não percepção da luz.

Fonte: SIGTAP (108).

5.4.4.5 Recursos não-médicos

Os recursos não-médicos não foram incluídos no cenário base, contudo eles foram avaliados num cenário alternativo para efeito de comparação (Seção 5.5.2). Assim como adotou-se para a avaliação dos recursos médicos, os recursos não-médicos foram separados por diferentes faixas etárias.

Os recursos não-médicos referentes ao período escolar (dos 15 aos 18 anos de idade) foram:

- **Perda de produtividade do cuidador:** Segundo o IBGE, o salário médio dos trabalhadores ativos brasileiros é de R\$ 2.298,00/mês, ou R\$ 13,06/hora (considerando 22 dias úteis/mês, 8 horas trabalhadas por dia) (114). De acordo com Schmier et al., 2006 (115): Pessoas com VA entre 20/80 e 20/150 precisam de ajuda de seus cuidadores 18,4h/semana, pessoas com VA entre 20/150 e 20/250 precisam de ajuda de seus cuidadores 25,3h/semana e pessoas com VA pior que 20/250 precisam de ajuda de seus cuidadores 94,1h/semana. Sendo assim, a perda total de produtividade do cuidador foi calculada multiplicando: (salário médio de R\$ 13,06/h) * (horas exigidas de cuidado pelo paciente/semana) * (4,34 semanas/mês) * (12 meses/ano).

Tabela 30. Uso de recursos não-médicos durante o período escolar

Recurso	Custo anual	Uso de recurso				
		ES1	ES2	ES3	ES4	ES5
Perda de produção do cuidador	R\$ 680	18,4	25,3	94,1	94,1	94,1
Custo total ponderado		R\$ 12.515	R\$ 17.208	R\$ 64.004	R\$ 64.004	R\$ 64.004

Nota: ES1, deficiência visual moderada; ES2, deficiência visual grave; ES3, deficiência visual profunda; ES4, contagem de dedos; ES5, movimento da mão, percepção da luz até não percepção da luz.

Fonte: Schmier et al., 2006 (115); IBGE (114).

Os recursos não-médicos referentes ao período adulto (dos 18 aos 65 anos) foram:

- **Seguro social:** A aposentadoria por invalidez é um benefício concedido a um trabalhador permanentemente incapaz de trabalhar e que não pode ser reabilitado em outra profissão, de acordo com a avaliação de perícia médica do INSS (116). A aposentadoria por invalidez não é válida para aqueles que já se inscrevem na Previdência Social com doenças ou lesões que gerariam o benefício, exceto quando a incapacidade resultar do agravamento da doença (116). Sendo assim, é considerado que os pacientes avaliados pelo modelo são aplicáveis à aposentadoria por invalidez. Segundo o Artigo 44, a aposentadoria por invalidez, inclusive a resultante de acidente de trabalho, consistirá em renda mensal de 100% (cem por cento) do salário-benefício, observado o disposto na Seção III, especialmente no art. 33 desta lei (Redação dada pela Lei nº 9.032 de 1995) (117). Neste modelo estima-se que os pacientes recebam 1 salário mínimo por mês, R\$ 998,00 (118);
- **Perda de produtividade:** Chakravarthy et al. 2017 (119) analisou o custo da cegueira na Europa e avaliou, através do método PIB-PPP (*Purchasing Power Parity*, métrica utilizada para comparar moedas de diferentes países com base na produtividade econômica e os padrões de vida), uma perda de produtividade aproximada de 70% para pessoas cegas e 34,5% para MSVI (deficiência visual moderada/grave). Tais parâmetros foram usados no modelo para avaliar a perda da produtividade dos pacientes em termos de PIB/capita, cujo valor em 2017 foi de R\$ 31.833,50 (120).

Tabela 31. Uso de recursos não-médicos durante o período adulto

Recurso	Custo anual	Uso do recurso				
		ES1	ES2	ES3	ES4	ES5
Seguro social	R\$ 11.976	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Perda de produtividade	R\$ 31.834	0,3	0,3	0,7	0,7	0,7
Custo total ponderado		R\$ 22.959	R\$ 22.959	R\$ 34.259	R\$ 34.259	R\$ 34.259

Nota: ES1, deficiência visual moderada; ES2, deficiência visual grave; ES3, deficiência visual profunda; ES4, contagem de dedos; ES5, movimento da mão, percepção da luz até não percepção da luz.

Fonte: Chakravarthy et al. 2017 (119); INSS (116); Secretaria-Geral (118); IBGE (120).

Os recursos não-médicos referentes ao período de aposentadoria (dos 65 aos 80 anos) foram **Seguro social** e **Perda de produtividade do cuidador**, ambos já descritos anteriormente:

Tabela 32. Uso de recursos não-médicos durante o período de aposentadoria

Recurso	Custo anual	Uso do recurso				
		ES1	ES2	ES3	ES4	ES5
Seguro social	R\$ 11.976	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Perda de produtividade do cuidador	R\$ 680	18,4	25,3	94,1	94,1	94,1
Custo total ponderado		R\$ 24.491	R\$ 29.184	R\$ 75.980	R\$ 75.980	R\$ 75.980

Nota: ES1, deficiência visual moderada; ES2, deficiência visual grave; ES3, deficiência visual profunda; ES4, contagem de dedos; ES5, movimento da mão, percepção da luz até não percepção da luz.

Fonte: Schmier et al., 2006 (115); INSS (116); Secretaria-Geral (118); IBGE (114).

5.5 Resultados

Todos os cálculos referentes à análise de custo-efetiva podem ser encontrados no arquivo "Novartis_Luxturna_CEM.xls".

5.5.1 Caso base

A **Tabela 33** apresenta os resultados da análise de caso base, excluindo custos não médicos. O VN está associado a custos incrementais de R\$ 3.734.020 e QALYs incrementais de 4,0, resultando em um ICER de R\$ 935.887.

Tabela 33. Resultados do caso base

	BSC	VN	Incremental
Custos totais	R\$ 1.406	R\$ 3.735.426	R\$ 3.734.020
QALYs	3,9	7,9	4,0
ICER	-	-	R\$ 935.887

Abreviações: BSC, melhor tratamento de suporte; ICER, taxa incremental de custo-efetividade; QALY, ano de vida ajustado à qualidade; VN, voretigemo neparvoveque.

A **Tabela 34** e a **Tabela 35** apresentam os custos desagregados e QALYs acumulados em cada ramo do modelo. O VN está associado a custos adicionais substanciais para aquisição, administração e monitoramento do VN e para testes de elegibilidade. O maior fator de ganho de QALY no braço VN é o tempo adicional gasto no estado de saúde menos grave.

Tabela 34. Custos desagregados

	BSC	VN	Incremental
Custos de VN	R\$ -	R\$ 3.636.082	R\$ 3.636.082
Teste de elegibilidade	R\$ -	R\$ 97.742	R\$ 97.742
Manejo de EA	R\$ -	R\$ 196	R\$ 196
Uso de recursos médicos	R\$ 1.406	R\$ 1.406	R\$ -
Uso de recursos não-médicos	R\$ -	R\$ -	R\$ -
Custos totais	R\$ 1.406	R\$ 3.735.426	R\$ 3.734.020

Abreviações: BSC, melhor tratamento de suporte; EA, evento adverso; VN, voretigemo neparvoveque.

Tabela 35. QALYs desagregados

	BSC	VN	Incremental
ES1: DV moderada	1,1	6,2	5,12
ES2: DV grave	1,0	1,3	0,30
ES3: DV profunda	1,5	0,3	- 1,16
ES4: Contagem de dedos	0,5	0,2	- 0,37
ES5: MM, PL até NPL	-0,1	0,0	0,11
Desutilidade por EA	0,00	-0,01	- 0,01
Total	3,9	7,9	3,99

Abreviações: BSC, melhor tratamento de suporte; EA, evento adverso; QALY, ano de vida ajustado à qualidade; VN, voretigemo neparvoveque.

Nota: DV, deficiência visual; MM, movimento da mão; PL, percepção da luz; NPL, não percepção da luz.

O progresso dos pacientes pelos estados de saúde (ES) no braço VN e BSC são mostrados nas **Figura 17** e **Figura 18**, respectivamente. Analizando os gráficos, percebe-se que no braço VN os pacientes permanecem mais tempo no estado de saúde 1 (deficiência visual moderada).

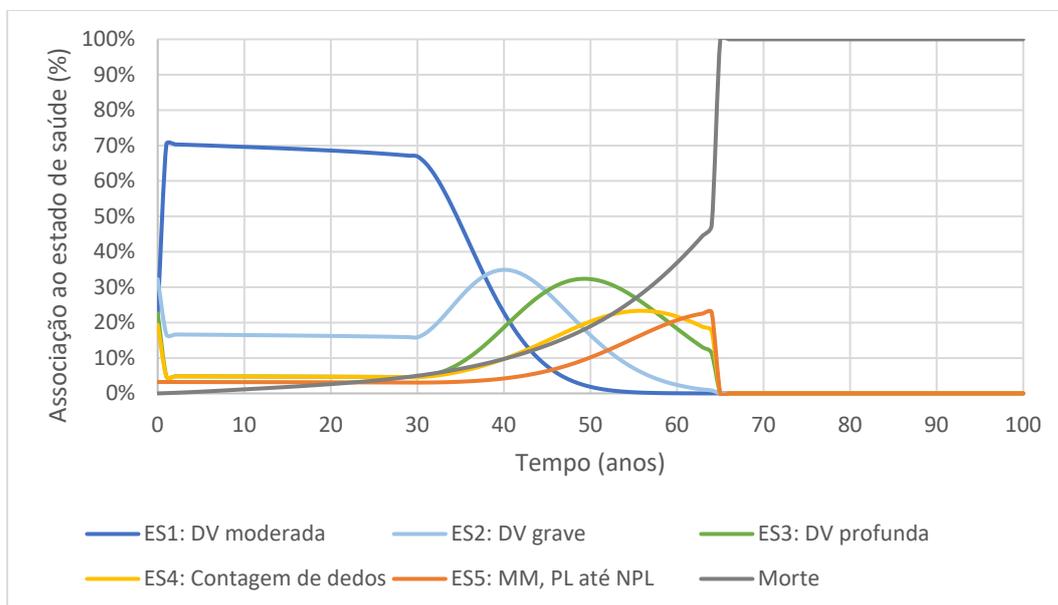


Figura 17. Progressão dos pacientes no braço VN

Nota: ES1, deficiência visual moderada; ES2, deficiência visual grave; ES3, deficiência visual profunda; ES4, contagem de dedos; ES5, movimento da mão, percepção da luz até não percepção da luz.

Obs: Tempo medido a partir da entrada do paciente no modelo; não representa a idade dos pacientes.

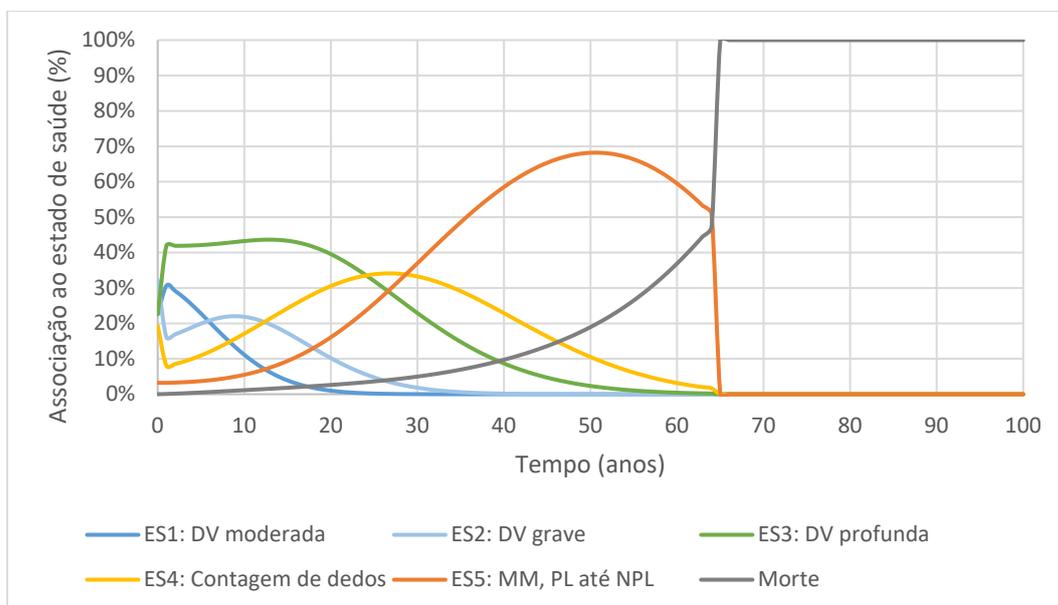


Figura 18. Progressão dos pacientes no braço BSC

Nota: ES1, deficiência visual moderada; ES2, deficiência visual grave; ES3, deficiência visual profunda; ES4, contagem de dedos; ES5, movimento da mão, percepção da luz até não percepção da luz.

Obs: Tempo medido a partir da entrada do paciente no modelo; não representa a idade dos pacientes.

5.5.2 Cenário alternativo - Uso de recursos não-médicos (custos indiretos)

A **Tabela 36** apresenta os resultados da análise do cenário que leva em conta o uso de recursos não médicos (custos indiretos) (Parâmetro localizado na aba 'Overview', célula 'D15' do modelo de custo-efetividade). O VN está associado a custos incrementais de R\$ 3.581.677 e QALYs incrementais de 4,0, resultando em um ICER de R\$ 897.704.

Tabela 36. Resultados do cenário com uso de recursos não-médicos

	BSC		VN		Incremental
Custos totais	R\$	643.747	R\$	4.225.424	R\$ 3.581.677
QALYs		3,9		7,9	4,0
ICER					R\$ 897.704

Abreviações: BSC, melhor tratamento de suporte; ICER, taxa incremental de custo-efetividade; QALY, ano de vida ajustado à qualidade; VN, voretigemo neparoveque.

A **Tabela 37** e a **Tabela 38** apresentam os custos desagregados e QALYs acumulados em cada ramo do modelo. O VN está associado a custos adicionais substanciais para aquisição, administração e monitoramento do VN e para testes de elegibilidade. O maior fator de ganho de QALY no braço VN é o tempo adicional gasto no estado de saúde menos grave.

Tabela 37. Custos desagregados

	BSC		VN		Incremental
Custos de VN	R\$	-	R\$	3.636.081,72	R\$ 3.636.082
Teste de elegibilidade	R\$	-	R\$	97.741,52	R\$ 97.742
Manejo de EA	R\$	-	R\$	196,41	R\$ 196
Uso de recursos médicos	R\$	1.406,12	R\$	1.406,08	-R\$ 0
Uso de recursos não-médicos	R\$	642.340,62	R\$	489.998,07	-R\$ 152.343
Custos totais	R\$	643.746,75	R\$	4.225.423,79	R\$ 3.581.677

Abreviações: BSC, melhor tratamento de suporte; EA, evento adverso; VN, voretigemo neparoveque.

Tabela 38. QALYs desagregados

	BSC	VN	Incremental
ES1: DV moderada	1,06	6,18	5,12
ES2: DV grave	0,95	1,25	0,30
ES3: DV profunda	1,48	0,32	-1,16
ES4: Contagem de dedos	0,54	0,17	-0,37
ES5: MM, PL até NPL	-0,14	-0,03	0,11
Desutilidade por EA	0,00	-0,01	-0,01
Total	3,90	7,89	3,99

Abreviações: BSC, melhor tratamento de suporte; EA, evento adverso; QALY, ano de vida ajustado à qualidade; VN, *voretigeno neparvoeque*.

Nota: DV, deficiência visual; MM, movimento da mão; PL, percepção da luz; NPL, não percepção da luz.

5.5.3 Cenários alternativos - Avaliação do melhor olho

Neste cenário, foi realizada a avaliação dos desfechos clínicos de VA e VF de acordo com o melhor olho, ao invés da média dos 2 olhos (Parâmetro localizado na aba 'Overview', célula 'D16' do modelo de custo-efetividade). Os resultados do modelo neste cenário são mostrados na **Tabela 39**.

Tabela 39. Resultados do modelo de custo-efetividade no cenário alternativo

	BSC		VN		Incremental
Custos totais	R\$	1.406	R\$	3.735.426	R\$ 3.734.020
QALYs		4,0		8,0	4,0
ICER					R\$ 928.196

Abreviações: BSC, melhor tratamento de suporte; ICER, taxa incremental de custo-efetividade; QALY, ano de vida ajustado à qualidade; VN, *voretigeno neparvoeque*.

5.5.4 Cenários alternativos - Definição dos estados de saúde

Neste cenário os estados de saúde foram definidos somente pelo desfecho de campo de visão (VF), ao invés da combinação de VA e VF (Parâmetro localizado na aba 'Overview', célula 'D17' do modelo de custo-efetividade). Os resultados do modelo neste cenário são mostrados na **Tabela 40**.

Tabela 40. Resultados do modelo de custo-efetividade no cenário alternativo

	BSC		VN		Incremental
Custos totais	R\$	1.406	R\$	3.735.426	R\$ 3.734.020
QALYs		4,9		8,4	3,6
ICER					R\$ 1.043.677

Abreviações: BSC, melhor tratamento de suporte; ICER, taxa incremental de custo-efetividade; QALY, ano de vida ajustado à qualidade; VN, *voretigeno neparvoveque*.

5.5.5 Cenários alternativos - Distribuição dos pacientes na linha de base

Neste cenário a distribuição entre os estados de saúde na *baseline* seguiu os dados do estudo da história natural da doença (RPE NHx) (89), ao invés dos dados do Estudo 301 (91) (Parâmetro localizado na aba 'Overview', célula 'D18' do modelo de custo-efetividade). Os resultados do modelo neste cenário são mostrados na **Tabela 41**.

Tabela 41. Resultados do modelo de custo-efetividade no cenário alternativo

	BSC		VN		Incremental
Custos totais	R\$	1.484	R\$	3.735.503	R\$ 3.734.020
QALYs		4,9		8,6	3,7
ICER					R\$ 998.749

Abreviações: BSC, melhor tratamento de suporte; ICER, taxa incremental de custo-efetividade; QALY, ano de vida ajustado à qualidade; VN, *voretigeno neparvoveque*.

5.5.6 Cenários alternativos - Transição dos pacientes entre a *baseline* e ano 1 (estados de saúde sem dados consideram a mesma progressão do estado anterior)

Os dados de contagem de pacientes entre ano 0 e 1 foram utilizados para determinar as probabilidades de transição entre os estados. Contudo, no Estudo 301 (91), não haviam pacientes no estado ES5. Por esse motivo, uma metodologia alternativa para estimar a probabilidade de transição do estado ES5 foi desenvolvida: presumiu-se que pacientes em estados de saúde sem dados de transição movam o mesmo número de estados de saúde apresentados por aqueles no estado de saúde anterior. As matrizes de transição de cada braço do modelo são apresentadas na **Tabela 42** e na **Tabela 43**.

Tabela 42. Matriz de probabilidade de transição (braço BSC)

		Estado de saúde após 1 ano				
		ES1	ES2	ES3	ES4	ES5
Estado de saúde na <i>baseline</i>	ES1	100%	0%	0%	0%	0%
	ES2	25%	50%	0%	25%	0%
	ES3	0%	0%	100%	0%	0%
	ES4	0%	0%	100%	0%	0%
	ES5	0%	0%	0%	100%	0%

Nota: ES1, deficiência visual moderada; ES2, deficiência visual grave; ES3, deficiência visual profunda; ES4, contagem de dedos; ES5, movimento da mão, percepção da luz até não percepção da luz.

Fonte: Estudo 301 (91).

Tabela 43. Matriz de probabilidade de transição (braço VN)

		Estado de saúde após 1 ano				
		ES1	ES2	ES3	ES4	ES5
Estado de saúde na <i>baseline</i>	ES1	100%	0%	0%	0%	0%
	ES2	83%	17%	0%	0%	0%
	ES3	50%	50%	0%	0%	0%
	ES4	50%	0%	25%	25%	0%
	ES5	0%	50%	0%	25%	25%

Nota: ES1, deficiência visual moderada; ES2, deficiência visual grave; ES3, deficiência visual profunda; ES4, contagem de dedos; ES5, movimento da mão, percepção da luz até não percepção da luz.

Fonte: Estudo 301 (91).

Utilizando essa metodologia de projeção de transição de pacientes (Parâmetro localizado na aba 'Overview', célula 'D22' do modelo de custo-efetividade). Os resultados do modelo neste cenário são mostrados na **Tabela 44**.

Tabela 44. Resultados do modelo de custo-efetividade no cenário alternativo

	BSC		VN		Incremental
Custos totais	R\$	1.406	R\$	3.735.426	R\$ 3.734.020
QALYs		4,0		8,0	4,1
ICER					R\$ 918.872

Abreviações: BSC, melhor tratamento de suporte; ICER, taxa incremental de custo-efetividade; QALY, ano de vida ajustado à qualidade; VN, *voretigene neparvoveque*.

5.5.7 Cenários alternativos - Transição dos pacientes entre a *baseline* e ano 1 (probabilidade de transição ajustada)

Observou-se que, ao utilizar a abordagem exata da probabilidade de transição, algumas transições foram associadas a zero probabilidades, apesar de teoricamente impossível. Por exemplo, na **Tabela 12**, 50% dos pacientes no estado de saúde 4 na linha de base se deslocam para o estado de saúde 1, enquanto nenhum paciente muda para o estado de saúde 2. Isso provavelmente se deve ao baixo número de pacientes no Estudo 301 (91).

Portanto, foi considerada uma abordagem alternativa, na qual os dados da contagem foram ajustados de acordo com as seguintes etapas:

- As proporções de pacientes que se deslocam para o estado de saúde 1 foram consideradas iguais às da abordagem exata de probabilidade de transição, uma vez que essas transições são relativamente bem preenchidas;
- Nos estados de saúde 2 a 4, as transições observadas foram ajustadas de acordo com a proporção de pacientes observados para melhorar, deteriorar-se ou permanecer no mesmo estado de saúde;
- Isso foi calculado para cada estado separadamente ou agregado para todos os estados, sendo referidos como as abordagens 'dependente do estado' e 'independente do estado', respectivamente;
- Os dados de contagem para aqueles que melhoram, deterioram e permanecem no mesmo estado de saúde para cada uma das abordagens dependentes e independentes do estado são apresentados na **Tabela 45**.

Tabela 45. Deterioração ou melhora

ES na baseline	Braço BSC			Braço VN		
	Deteriorou	Mesmo ES	Melhorou	Deteriorou	Mesmo ES	Melhorou
ES2	1	2	0	0	1	0
ES3	0	1	0	0	0	3
ES4	0	0	1	0	1	1
ES5	0	0	0	0	0	0
Geral (independente do estado)	1	3	1	0	2	4

Nota: ES, estado de saúde; BSC, melhor tratamento de suporte; VN, *voretigene neparvoveque*; ES1, deficiência visual moderada; ES2, deficiência visual grave; ES3, deficiência visual profunda; ES4, contagem de dedos; ES5, movimento da mão, percepção da luz até não percepção da luz.

As probabilidades de transição foram então reatribuídas da seguinte maneira:

- A proporção que se deteriorou é dividida igualmente entre todos os estados de saúde (de 2 a 5) considerados piores que o estado inicial de saúde;
- A proporção que melhorou é dividida igualmente em todos os estados de saúde (de 2 a 5) considerados melhores do que o estado inicial de saúde;
- A proporção restante no mesmo estado é assumida como sendo a mesma da abordagem exata de probabilidade de transição.

Para alterar a metodologia das probabilidades de transição, foi alterado o parâmetro localizado na aba 'Overview', célula 'D21' do modelo de custo-efetividade. As probabilidades de transição ajustados dependentes e independentes do estado e os resultados de cada metodologia são apresentados na **Tabela 46** à **Tabela 51**.

Tabela 46. Matriz de probabilidade de transição (braço BSC) - dependente do estado

		Estado de saúde após 1 ano				
		ES1	ES2	ES3	ES4	ES5
Estado de saúde na <i>baseline</i>	ES1	100%	0%	0%	0%	0%
	ES2	25%	50%	8%	8%	8%
	ES3	0%	0%	100%	0%	0%
	ES4	0%	50%	50%	0%	0%
	ES5	0%	33%	33%	33%	0%

Nota: ES1, deficiência visual moderada; ES2, deficiência visual grave; ES3, deficiência visual profunda; ES4, contagem de dedos; ES5, movimento da mão, percepção da luz até não percepção da luz.

Fonte: Adaptado de Estudo 301 (91).

Tabela 47. Matriz de probabilidade de transição (braço VN) - dependente do estado

		Estado de saúde após 1 ano				
		ES1	ES2	ES3	ES4	ES5
Estado de saúde na <i>baseline</i>	ES1	100%	0%	0%	0%	0%
	ES2	83%	17%	0%	0%	0%
	ES3	50%	50%	0%	0%	0%
	ES4	50%	13%	13%	25%	0%
	ES5	0%	25%	25%	25%	25%

Nota: ES1, deficiência visual moderada; ES2, deficiência visual grave; ES3, deficiência visual profunda; ES4, contagem de dedos; ES5, movimento da mão, percepção da luz até não percepção da luz.

Fonte: Adaptado de Estudo 301 (91).

Tabela 48. Resultados do cenário alternativo - dependente do estado

	BSC		VN		Incremental
Custos totais	R\$	1.406	R\$	3.735.426	R\$ 3.734.020
QALYs		4,1		8,1	3,9
ICER					R\$ 949.120

Abreviações: BSC, melhor tratamento de suporte; ICER, taxa incremental de custo-efetividade; QALY, ano de vida ajustado à qualidade; VN, *voretigeno neparvoveque*.

Tabela 49. Matriz de probabilidade de transição (braço BSC) - independente do estado

		Estado de saúde após 1 ano				
		ES1	ES2	ES3	ES4	ES5
Estado de saúde na baseline	ES1	100%	0%	0%	0%	0%
	ES2	25%	60%	5%	5%	5%
	ES3	0%	20%	60%	10%	10%
	ES4	0%	10%	10%	60%	20%
	ES5	0%	7%	7%	7%	80%

Nota: ES1, deficiência visual moderada; ES2, deficiência visual grave; ES3, deficiência visual profunda; ES4, contagem de dedos; ES5, movimento da mão, percepção da luz até não percepção da luz.

Fonte: Adaptado de Estudo 301 (91).

Tabela 50. Matriz de probabilidade de transição (braço VN) - independente do estado

		Estado de saúde após 1 ano				
		ES1	ES2	ES3	ES4	ES5
Estado de saúde na baseline	ES1	100%	0%	0%	0%	0%
	ES2	83%	17%	0%	0%	0%
	ES3	50%	33%	17%	0%	0%
	ES4	50%	17%	17%	17%	0%
	ES5	0%	22%	22%	22%	33%

Nota: ES1, deficiência visual moderada; ES2, deficiência visual grave; ES3, deficiência visual profunda; ES4, contagem de dedos; ES5, movimento da mão, percepção da luz até não percepção da luz.

Fonte: Adaptado de Estudo 301 (91).

Tabela 51. Resultados do cenário alternativo - independente do estado

	BSC		VN		Incremental
Custos totais	R\$	1.406	R\$	3.735.426	R\$ 3.734.020
QALYs		3,7		8,0	4,3
ICER					R\$ 860.240

Abreviações: BSC, melhor tratamento de suporte; ICER, taxa incremental de custo-efetividade; QALY, ano de vida ajustado à qualidade; VN, *voretigene neparvoveque*.

5.5.8 Cenários alternativos - Transição dos pacientes entre a *baseline* e ano 1 (*cross-over* de pacientes)

Os dados de contagem de pacientes entre ano 0 e 1 foram utilizados para determinar as probabilidades de transição entre os estados. Neste cenário, por conta da escassez de dados, os resultados dos pacientes sob BSC que foram tratados no ano 1 foram combinados com os dados dos pacientes sob VN na linha de base (*cross-over*). A matriz de transição correspondente a esse cenário é mostrada na **Tabela 52** e **Tabela 53**.

Tabela 52. Matriz de probabilidade de transição (braço BSC)

		Estado de saúde após 1 ano				
		ES1	ES2	ES3	ES4	ES5
Estado de saúde na <i>baseline</i>	ES1	100%	0%	0%	0%	0%
	ES2	25%	50%	0%	25%	0%
	ES3	0%	0%	100%	0%	0%
	ES4	0%	0%	100%	0%	0%
	ES5	0%	0%	0%	0%	100%

Nota: ES1, deficiência visual moderada; ES2, deficiência visual grave; ES3, deficiência visual profunda; ES4, contagem de dedos; ES5, movimento da mão, percepção da luz até não percepção da luz.

Fonte: Adaptado do Estudo 301 (91).

Tabela 53. Matriz de probabilidade de transição (braço VN)

		Estado de saúde após 1 ano				
		ES1	ES2	ES3	ES4	ES5
Estado de saúde na <i>baseline</i>	ES1	88%	13%	0%	0%	0%
	ES2	63%	38%	0%	0%	0%
	ES3	38%	50%	13%	0%	0%
	ES4	60%	0%	20%	20%	0%
	ES5	0%	0%	0%	0%	100%

Nota: ES1, deficiência visual moderada; ES2, deficiência visual grave; ES3, deficiência visual profunda; ES4, contagem de dedos; ES5, movimento da mão, percepção da luz até não percepção da luz.

Fonte: Adaptado do Estudo 301 (91).

Utilizando essa metodologia de projeção de transição de pacientes (Parâmetro localizado na aba 'Overview', célula 'D23' do modelo de custo-efetividade). Os resultados do modelo neste cenário são mostrados na **Tabela 54**.

Tabela 54. Resultados do modelo de custo-efetividade no cenário alternativo

	BSC		VN		Incremental
Custos totais	R\$	1.406	R\$	3.735.426	R\$ 3.734.020
QALYs		3,9		7,6	3,7
ICER					R\$ 1.008.390

Abreviações: BSC, melhor tratamento de suporte; ICER, taxa incremental de custo-efetividade; QALY, ano de vida ajustado à qualidade; VN, *voretigene neparvoveque*.

5.5.9 Cenários alternativos - Duração do efeito de tratamento

Neste cenário a duração do efeito de tratamento é variada nos seguintes valores, 15, 45 e 60 anos (Parâmetro localizado na aba 'Clinical data', célula 'F28' do modelo de custo-efetividade). Os resultados do modelo neste cenário são mostrados na **Tabela 55**, **Tabela 56** e **Tabela 57**.

Tabela 55. Resultados do cenário alternativo - duração de efeito de tratamento 15 anos

	BSC		VN		Incremental
Custos totais	R\$	1.406	R\$	3.735.426	R\$ 3.734.020
QALYs		3,9		7,0	3,1
ICER					R\$ 1.199.110

Abreviações: BSC, melhor tratamento de suporte; ICER, taxa incremental de custo-efetividade; QALY, ano de vida ajustado à qualidade; VN, *voretigeno neparvoveque*.

Tabela 56. Resultados do cenário alternativo - duração de efeito de tratamento 45 anos

	BSC		VN		Incremental
Custos totais	R\$	1.406	R\$	3.735.426	R\$ 3.734.020
QALYs		3,9		8,2	4,3
ICER					R\$ 863.058

Abreviações: BSC, melhor tratamento de suporte; ICER, taxa incremental de custo-efetividade; QALY, ano de vida ajustado à qualidade; VN, *voretigeno neparvoveque*.

Tabela 57. Resultados do cenário alternativo - duração de efeito de tratamento 60 anos

	BSC		VN		Incremental
Custos totais	R\$	1.406	R\$	3.735.426	R\$ 3.734.020
QALYs		3,9		8,3	4,4
ICER					R\$ 847.296

Abreviações: BSC, melhor tratamento de suporte; ICER, taxa incremental de custo-efetividade; QALY, ano de vida ajustado à qualidade; VN, *voretigeno neparvoveque*.

5.5.10 Cenários alternativos - Redução de risco relativo

A fase de longo prazo começa após o primeiro ano no braço BSC e após a interrupção do efeito do tratamento no braço VN. Neste cenário alternativo, presume-se que a probabilidade de progredir para um estado de saúde pior seja reduzida em 25% no braço da VN (isto é, uma redução de risco relativo [RRR] de 25%). Essa suposição foi feita, na ausência de outras evidências, com base no fato de que aproximadamente 25% da retina é tratada com VN. Portanto, pode-se esperar que a taxa de declínio seja similarmente reduzida (Parâmetro localizado na aba 'Clinical data', célula 'F33' do modelo de custo-efetividade). Os resultados do modelo neste cenário são mostrados na **Tabela 58**.

Tabela 58. Resultados do cenário alternativo

	BSC		VN		Incremental
Custos totais	R\$	1.406	R\$	3.735.426	R\$ 3.734.020
QALYs		3,9		8,0	4,1
ICER					R\$ 920.289

Abreviações: BSC, melhor tratamento de suporte; ICER, taxa incremental de custo-efetividade; QALY, ano de vida ajustado à qualidade; VN, *voretigene neparvoveque*.

5.5.11 Cenários alternativos - Desutilidade do cuidador

Um cenário alternativo foi realizado avaliando-se os valores de desutilidade do cuidador por Wittenberg et al., 2013 (121) (Parâmetro localizado na aba 'Utility data', célula 'D38' do modelo de custo-efetividade). Nesta revisão sistemática de Wittenberg et al., 2013 (121), constatou-se que os pais de crianças com limitações de atividade têm uma pontuação EQ-5D 0,08 menor do que os pais de crianças sem limitações de atividade. Essa desutilidade do cuidador é aplicada a indivíduos nos quatro estados de saúde mais graves (ES2, ES3, ES4, ES5) até a idade de 18 anos. Na ausência de outros dados, presume-se que a desutilidade para cuidadores de adultos seja metade daquela apresentada pelos cuidadores de crianças (isto é, uma desutilidade de 0,04).

Os valores de utilidade e os resultados do modelo neste cenário são mostrados nas **Tabela 59** e **Tabela 60**.

Tabela 59. Resultados do cenário alternativo

	ES1	ES2	ES3	ES4	ES5
Idade escolar	0,00	0,08	0,08	0,08	0,08
Idade de trabalho	0,00	0,04	0,04	0,04	0,04
Idade de aposentadoria	0,00	0,04	0,04	0,04	0,04

Nota: ES1, deficiência visual moderada; ES2, deficiência visual grave; ES3, deficiência visual profunda; ES4, contagem de dedos; ES5, movimento da mão, percepção da luz até não percepção da luz.

Fonte: Adaptado de Wittenberg et al., 2013 (121)

Tabela 60. Resultados do cenário alternativo

	BSC		VN		Incremental
Custos totais	R\$	1.406	R\$	3.735.426	R\$ 3.734.020
QALYs		3,2		7,6	4,4
ICER					R\$ 845.822

Abreviações: BSC, melhor tratamento de suporte; ICER, taxa incremental de custo-efetividade; QALY, ano de vida ajustado à qualidade; VN, *voretigene neparvoveque*.

5.5.12 Resumo dos cenários alternativos

Tabela 61. Cenários avaliados

Parâmetro modificado	Valor base	Valor do cenário alternativo	Custo incremental	QALY incremental	ICER	Referência
Caso base	-	-	R\$ 3.734.020	3,98982	R\$ 935.887	Seção 5.5.1
Recursos avaliados	Avaliação de recursos médicos somente	Avaliação de recursos médicos e não médicos	R\$ 3.581.677	3,98982	R\$ 897.704	Seção 5.5.2
Valores da média dos olhos / Melhor olho	Valores da média dos olhos	Valores do melhor olho	R\$ 3.734.020	4,0228782	R\$ 928.196	Seção 5.5.3
Definição dos estados de saúde	Combinação de VA e VF	VF somente	R\$ 3.734.020	3,5777535	R\$ 1.043.677	Seção 5.5.4
Distribuição dos pacientes na linha de base	A partir do Estudo 301	A partir dos dados da história natural da doença (RPE NHx) (89)	R\$ 3.734.020	3,7386972	R\$ 998.749	Seção 5.5.5
Transição dos pacientes entre a baseline e ano 1	Pacientes em estados de saúde sem dados, permanecem no mesmo estado	Pacientes em estados de saúde sem dados, têm mesma progressão do estado anterior	R\$ 3.734.020	4,0636993	R\$ 918.872	Seção 5.5.6
Transição dos pacientes entre a baseline e ano 1	Sem ajuste na probabilidade de transição	Probabilidade de transição ajustada - estado dependente	R\$ 3.734.020	3,9277479	R\$ 950.677	Seção 5.5.7
Transição dos pacientes entre a baseline e ano 1	Sem ajuste na probabilidade de transição	Probabilidade de transição ajustada - estado independente	R\$ 3.734.020	4,3406721	R\$ 860.240	Seção 5.5.7
Transição dos pacientes entre a baseline e ano 1	Sem <i>cross-over</i> de pacientes	Com <i>cross-over</i> de pacientes	R\$ 3.734.020	3,702951	R\$ 1.008.390	Seção 5.5.8
Duração do efeito de tratamento	30 anos	15 anos	R\$ 3.734.020	3,1139923	R\$ 1.199.110	Seção 5.5.9
Duração do efeito de tratamento	30 anos	45 anos	R\$ 3.734.020	4,3264988	R\$ 863.058	Seção 5.5.9
Duração do efeito de tratamento	30 anos	60 anos	R\$ 3.734.020	4,4069817	R\$ 847.296	Seção 5.5.9
Redução de risco relativo	0%	25%	R\$ 3.734.020	4,0574432	R\$ 920.289	Seção 905.5.10
Desutilidade do cuidador	Não utilizado	Utilizado	R\$ 3.734.020	4,4146658	R\$ 845.822	Seção 5.5.11
Modelos estatísticos de progressão	Weibull	Gompertz	R\$ 3.734.020	4,196303	R\$ 889.836	Seção 5.4.2.2.3
Modelos estatísticos de progressão	Weibull	Exponencial	R\$ 3.734.020	3,4625382	R\$ 1.078.405	Seção 5.4.2.2.3

Modelos estatísticos de progressão	Weibull	Log-logistic	R\$ 3.734.020	3,820013	R\$ 977.489	Seção 5.4.2.2.3
Modelos estatísticos de progressão	Weibull	Log-normal	R\$ 3.734.020	3,7726438	R\$ 989.762	Seção 5.4.2.2.3
Valores de utilidade	Acaster Lloyd (HUI-3)	Acaster Lloyd (EQ-5D-5L)	R\$ 3.734.020	3,4482074	R\$ 1.082.887	Seção 5.4.3.1.1
Valores de utilidade	Acaster Lloyd (HUI-3)	Brown et al	R\$ 3.734.020	2,7482479	R\$ 1.358.691	Seção 5.4.3.1.2

5.5.13 Análise de sensibilidade

Os resultados dos dez parâmetros mais influentes identificados pela análise de sensibilidade univariada são apresentados na **Tabela 62** e na **Figura 19**. Cinco dos dez parâmetros mais influentes são aqueles que descrevem o modelo de sobrevivência de múltiplos estados a longo prazo; outros parâmetros influentes incluem os valores de utilidade para os quatro estados de saúde menos graves e o preço de aquisição de *voretigene neparvoveque*.

Tabela 62. Resultados da análise de sensibilidade univariada

Parâmetro	Impacto no orçamento no valor mais baixo do parâmetro	Impacto do orçamento no valor superior do parâmetro
Modelo de múltiplos estados, Weibull (VA + VF, olho médio): Auxiliar (000, 001)	R\$ 1.576.454	R\$ 561.980
Modelo de múltiplos estados, Weibull (VA + VF, olho médio): Constante (-019, -011)	R\$ 1.573.998	R\$ 566.996
Acaster Lloyd (HUI-3), valor de utilidade, ES1 (000, 001)	R\$ 1.368.788	R\$ 711.016
Custo de aquisição de VN (3.084.21, 4.173.582)	R\$ 799.444	R\$ 1.072.329
Acaster Lloyd (HUI-3), valor de utilidade, ES3 (000, 000)	R\$ 845.957	R\$ 1.047.210
Modelo de vários estados, Weibull (VA + VF, olho médio): ES3 a ES4 (-002, 000)	R\$ 1.021.216	R\$ 867.593
Modelo de vários estados, Weibull (VA + VF, olho médio): ES4 a ES5 (-003, 000)	R\$ 1.009.743	R\$ 872.792
Acaster Lloyd (HUI-3), valor de utilidade, ES4 (000, 000)	R\$ 892.974	R\$ 983.132
Modelo de vários estados, Weibull (VA + VF, olho médio): ES2 a ES3 (-001, 000)	R\$ 966.996	R\$ 911.807
Modelo de vários estados, Weibull (VA + VF, olho médio): ES2 a ES4 (-005, -001)	R\$ 942.542	R\$ 902.281

Abreviações: ES, estado de saúde; HUI-3, Índice de Utilidades de Saúde Mark 3; ICER, taxa incremental de custo-efetividade; VA, acuidade visual; VF, campo visual; VN, *voretigene neparvoveque*.

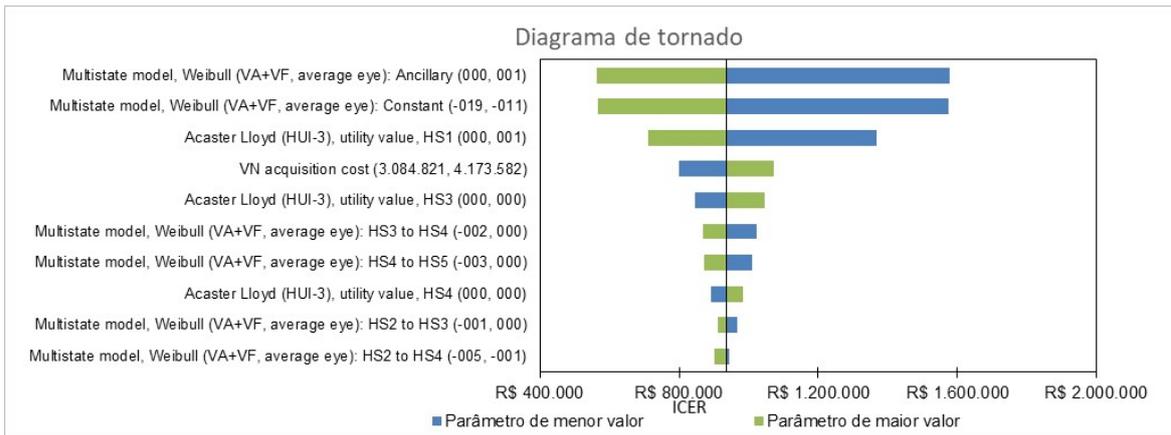


Figura 19. Diagrama de tornado

Nota: ES1, deficiência visual moderada; ES2, deficiência visual grave; ES3, deficiência visual profunda; ES4, contagem de dedos; ES5, movimento da mão, percepção da luz até não percepção da luz.

Abreviações: ES, estado de saúde; HUI-3, Índice de Utilidades de Saúde Mark 3; ICER, taxa incremental de custo-efetividade; VA, acuidade visual; VF, campo visual; VN, *voretigene neparvoveque*.

Os resultados de 10.000 simulações de PSA (Análise de sensibilidade probabilística) foram plotados (**Figura 20**) e uma curva de aceitabilidade de custo-efetividade foi gerada (**Figura 21**). Os custos incrementais médios sobre os resultados simulados foram de R\$ 3.736.728 e os QALYs incrementais médios de 4,20, resultando em um ICER probabilístico de R\$ 890.671.

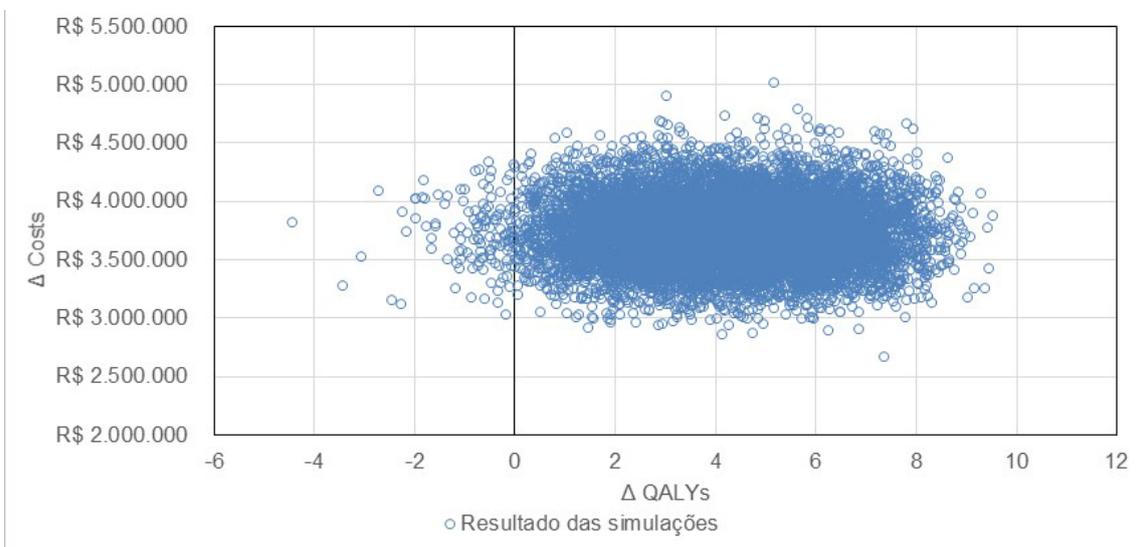


Figura 20. Plano de custo-efetividade

Abreviações: QALY, ano de vida ajustado à qualidade.

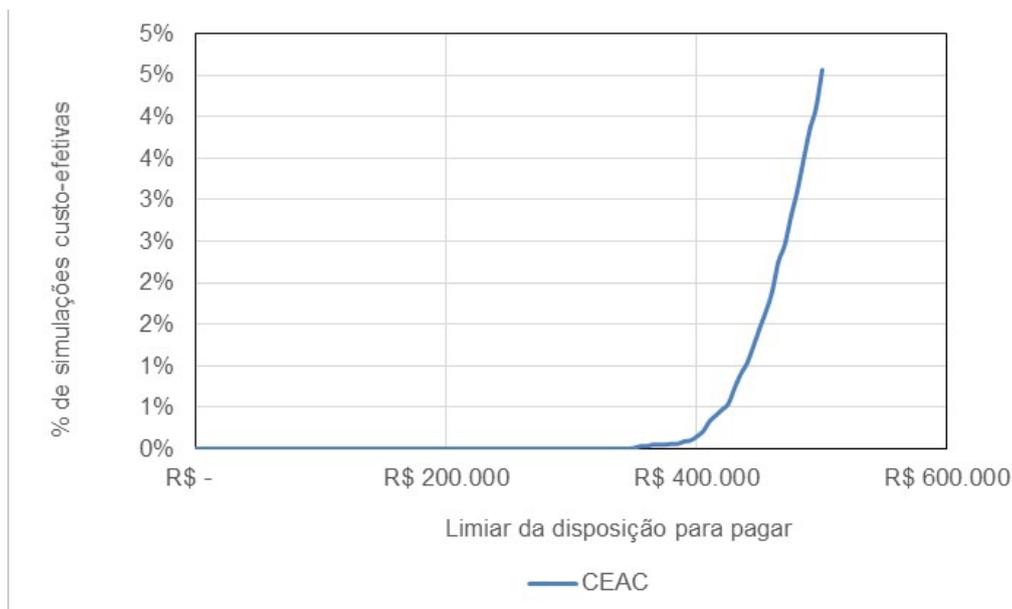


Figura 21. Curva de aceitabilidade de custo-efetividade

5.5.14 Limitações da análise

Dada a natureza ultra-rara da condição, não foi viável recrutar uma amostra representativa de pacientes para coleta de dados. Por isso, afim de garantir a consistência da análise, conduziu-se uma avaliação com médicos especialistas sobre os de relatos do impacto da doença em termos de qualidade de vida relacionados à saúde. Essa abordagem já foi adotada anteriormente em estudos de condições raras (99,100).

Todas as análises do modelo foram realizadas a partir de premissas conservadoras e a discussão dos cenários alternativos reflete o intuito de garantir transparência ao modelo.

Adicionalmente, os estados de saúde considerados neste modelo econômico foram definidos com base nas diretrizes da *American Medical Association* (AMA) (87), utilizando uma correlação entre classes de deficiência visual e os desfechos VA e VF.

5.5.15 Conclusões da avaliação de custo-efetividade

A realização de estudos de custo-efetividade em doenças raras é discutível, uma vez que, em diversos casos, os resultados ficam fora dos limiares de custo-efetividade estabelecidos em diferentes países. Luxturna® (*voretigeno neparvoveque*) demonstrou um ICER incremental de R\$ 935.887. Por sua vez, o ganho incremental de 4,0 QALYs apresentado por Luxturna® (*voretigeno neparvoveque*) no caso base do modelo proposto reforça os resultados significativos para os pacientes, evidenciando os benefícios do tratamento, conforme apresentado nos estudos clínicos mencionados.

6. Avaliação de impacto orçamentário

6.1 Objetivo

Esta seção detalha o modelo de impacto orçamentário de Luxturna® (*voretigeno neparvoveque*) (VN) no tratamento de distrofias retinianas hereditárias (DHR) mediadas por RPE65. O modelo de impacto orçamentário foi desenvolvido para a perspectiva brasileira do Sistema Público de Saúde (SUS).

6.2 Abordagens do modelo

O problema de decisão abordado no modelo de impacto orçamentário é apresentado na tabela abaixo.

Tabela 63. Parâmetros do modelo

Parâmetro	Abordagem
População	Indivíduos com DHR mediados por RPE65 que possuem células retinianas viáveis disponíveis
Intervenção	VN administrado como duas injeções subretinianas (uma em cada olho)
Comparador	Melhor tratamento de suporte (BSC)
Resultados	Impacto total do orçamento associado à introdução do VN, custos totais por ano
Perspectiva	Sistema Único de Saúde (SUS)
Horizonte temporal	5 anos

Abreviações: BSC, melhor tratamento de suporte; DHR, distrofias retinianas herdadas; VN, *voretigeno neparvoveque*

6.3 Metodologia

A metodologia para calcular o orçamento é apresentada na figura abaixo.

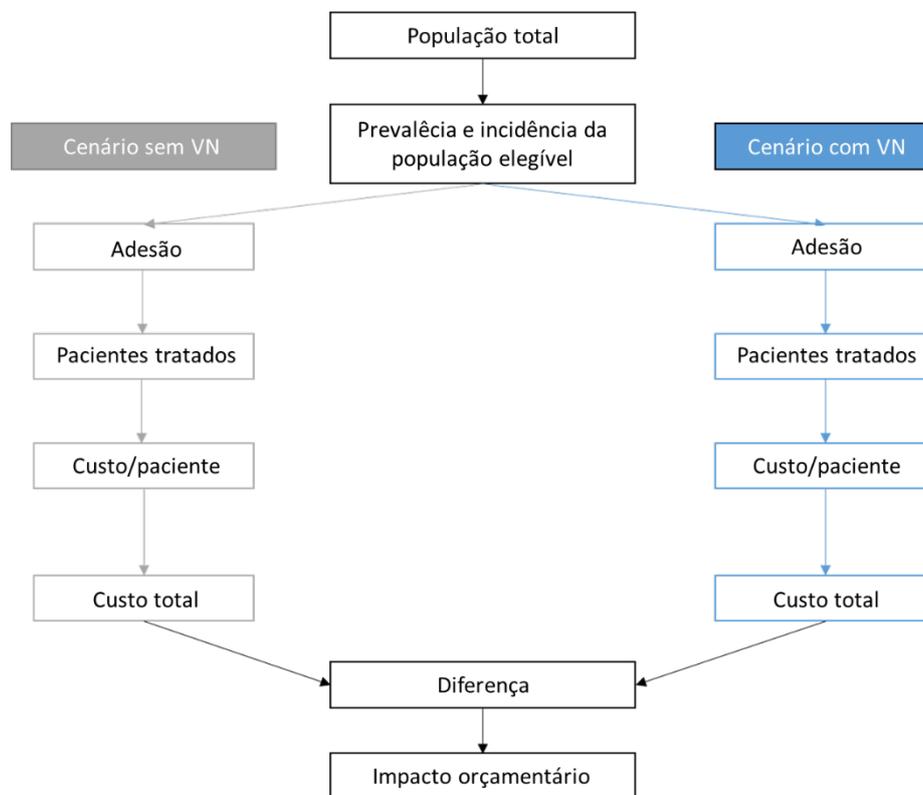


Figura 22. Modelo de cálculo do impacto orçamentário

Abreviações: VN, *voretigeno neparvoveque*.

Fonte: Desenvolvimento próprio.

6.4 Dados

6.4.1 População

Para calcular a população elegível ao tratamento com Luxturna® (*voretigeno neparvoveque*) foram utilizados dados demográficos do Brasil, estudos clínicos e filtros ligados à jornada do paciente até o tratamento. A estrutura do funil de pacientes é apresentada na **Figura 23**, os cálculos e valores são apresentados nas **Tabela 64**, **Tabela 65** e **Tabela 66**.

A primeira etapa do funil de pacientes foi a utilização de dados demográficos e de estudos clínicos para a obtenção da população prevalente em amaurose congênita de Leber e retinite pigmentosa em distrofias hereditárias de retina.

A partir do número total de pacientes prevalentes em DHR, assume-se a premissa de suspeita clínica e, na sequência, o percentual de aplicação do teste genético para confirmação do diagnóstico. Para essa discussão, utilizou-se como premissa os dados apresentados por Sallum et al. (129) em que, a partir de uma amostra de 152 pacientes, 29 apresentaram a mutação no gene RPE65.

Após a confirmação do teste diagnóstico, aplica-se o teste de células retinianas viáveis, afim de validar a elegibilidade dos pacientes ao tratamento. Segundo a análise adotada pelo NICE (124), 55% dos pacientes que apresentam a mutação positiva para o gene RPE65 possuem células retinianas viáveis. Sendo assim, dos 29 pacientes identificados, aproximadamente 16 pacientes são elegíveis ao tratamento no ano 0.

Sabe-se que 9 pacientes elegíveis e não tratados foram identificados previamente no país pelos resultados do programa de diagnóstico Mendelics Lab com Spark. Sendo assim, é possível considerar para o cálculo em questão o volume total de 25 pacientes com mutação no gene RPE65 elegíveis no ano 0.

No modelo apresentado previamente à submissão, em reunião com o corpo técnico da CONITEC em 10 de março de 2021, apresentou-se o modelo que adota a premissa de 10 a 15% de intersecção entre as duas bases (16 pacientes elegíveis identificados pelo cálculo e os 9 pacientes previamente identificados). Por isso, seria possível considerar apenas 22 pacientes elegíveis no país no ano 0, como discutido. No entanto, considerando os pontos de discussão e afim de assumir uma hipótese mais conservadora, adotou-se o volume de 25 pacientes.

Por último, tais pacientes elegíveis foram separados quanto à adoção no mercado público e privado. Apesar dessa separação, este documento avalia os pacientes tratados tanto no mercado público quanto privado.

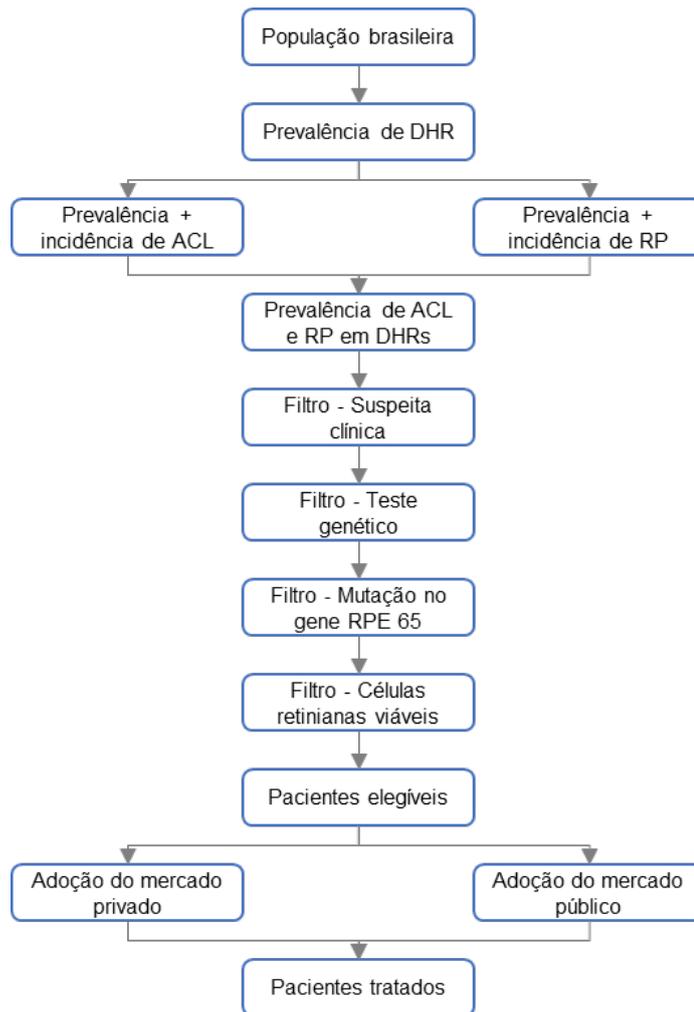


Figura 23. Filtros para cálculo da população tratada

Abreviações: DHR, distrofias hereditárias de retina; ACL, amaurose congênita de Leber; RP, retinite pigmentosa.

Tabela 64. Prevalência e incidência

Parâmetro	Ano 0*	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Referência
Tamanho da população	211.049.527	213.993.437	215.353.593	216.641.832	217.863.040	219.020.907	IBGE, 2020 (122) ⁵
Prevalência de DHR	0,0333%	0,0333%	0,0333%	0,0333%	0,0333%	0,0333%	Motta et al., 2018 (25)
População prevalente	70.350	71.332	71.785	72.214	72.622	73.007	Cálculo ⁶
Amaurose congênita de Leber							
%ACL em DHR	5,0%	5,0%	5,0%	5,0%	5,0%	5,0%	Motta et al., 2018 (25)
Prevalência de ACL	3.677	3.726	3.751	3.773	3.795	3.815	Cálculo ⁷
%Incidência de ACL	0,0001%	0,0001%	0,0001%	0,0001%	0,0001%	0,0001%	Premissa**
Incidência de ACL	159	161	162	163	164	165	Cálculo ⁸
Retinite pigmentosa							
%RP em DHR	40,0%	40,0%	40,0%	40,0%	40,0%	40,0%	Motta et al., 2018 (25)
Prevalência de RP	29.406	29.800	29.998	30.178	30.349	30.510	Cálculo ⁹
%Incidência de RP	0,0006%	0,0006%	0,0006%	0,0006%	0,0006%	0,0006%	Bunker et al., 1984 (123)
Incidência de RP	1.266	1.284	1.292	1.300	1.307	1.314	Cálculo ¹⁰
Total de pacientes prevalentes							
Prevalência de ACL e RP em DHRs	33.083	33.526	33.749	33.951	34.144	34.325	Cálculo ¹¹

Abreviações: DHR, distrofias hereditárias de retina; ACL, amaurose congênita de Leber; RP, retinite pigmentosa.

* O ano 0 foi avaliado apenas para questões de diagnóstico, não para tratamento de pacientes.

** Premissa: A incidência de ACL em DHR foi projetada a partir da incidência de RP (% incidência de ACL = Prevalência de ACL * %Incidência de RP / Prevalência de RP).

⁵ Foi avaliada somente a população com menos de 80 anos

⁶ População prevalente = Tamanho da população * Prevalência de DHR

⁷ Prevalência de ACL = População prevalente * % ACL em DHR + Incidência de ACL (do ano anterior)

⁸ Incidência de ACL = Tamanho da população * %Incidência de ACL

⁹ Prevalência de RP = População prevalente * % RP em DHR + Incidência de RP (do ano anterior)

¹⁰ Incidência de RP = Tamanho da população * %Incidência de RP

¹¹ Prevalência de ACL e RP em DHRs = Prevalência de RP + Prevalência de ACL

Tabela 65. Diagnóstico e elegibilidade dos pacientes

Parâmetro	Ano 0*	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Referência
Suspeita clínica							
%Suspeita clínica	4,5%	5,0%	5,5%	6,0%	6,0%	6,0%	Premissa**
População com suspeita clínica	1.489	1.677	1.857	2.038	2.049	2.060	Cálculo ¹²
Teste genético							
%Teste genético	25,0%	30,0%	35,0%	35,0%	35,0%	35,0%	Premissa***
População que realizou teste genético	373	504	650	714	718	721	Cálculo ¹³
Pacientes com mutação no gene RPE 65							
%Mutaç�o no gene RPE 65	7,7%	8,0%	10,0%	10,0%	10,0%	10,0%	Sallum et al. 2020 (129)****
Popula�o com muta�o no gene RPE 65	29	41	65	72	72	73	C�culo ¹⁴
Pacientes com muta�o no gene RPE 65							
%C�lulas retinianas vi�veis	55,0%	55,0%	55,0%	55,0%	55,0%	55,0%	NICE, 2019 (124), dossi� Luxturna� (voretigene neparvoveque) submetido ao NICE
Pacientes eleg�veis ao Luxturna� (voretigene neparvoveque)	25	41	42	50	50	42	C�culo ¹⁵

Abrevia es: DHR, distrofias hereditárias de retina; ACL, amaurose congênita de Leber; RP, retinite pigmentosa.

* O ano 0 foi avaliado apenas para questões de diagnóstico, não para tratamento de pacientes

** Premissa: Esse filtro está relacionado   premissa que nem todos os pacientes que poderiam ser elegíveis ao tratamento ter o suspeita clínica e serão investigados. O crescimento da suspeita clínica   baseado na educa o sobre conscientiza o da doença entre especialistas em retina e outras especialidades (esforço comercial da Novartis).

*** Premissa: Programa BR Novartis Gene Panel. Aumento com base nos esforços educacionais da NVS.

**** Premissa: Proje o baseada nos resultados do estudo de Sallum J. et al (129). Foram analisados 152 pacientes no Brasil e 29 apresentaram muta o positiva para o gene RPE65.

¹² Popula o com suspeita clínica = Prevalência de ACL e RP em DHRs * %Suspeita clínica

¹³ Popula o que realizou teste genético = Popula o com suspeita clínica * %Teste genético

¹⁴ Popula o com muta o no gene RPE 65 = Popula o que realizou teste genético * % Muta o no gene RPE 65

¹⁵ Pacientes elegíveis ao Luxturna = Popula o com muta o no gene RPE 65 * %C lulas retinianas viáveis + Pacientes não tratados (no ano anterior, **Tabela 65**). O número de 9 pacientes já identificados e não tratados foi considerado a partir dos resultados do programa de diagnóstico realizado no país pelo Mendelics Lab em conjunto com a Spark. Neste programa, 691 pacientes foram submetidos ao teste genético para muta o RPE65. Os documentos para comprovar os resultados do programa de diagnóstico são fornecidos juntamente com as referências compartilhadas nesse dossiê.

Tabela 66. Pacientes tratados

Parâmetro	Ano 0*	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Referência
Divisão mercado público e privado							
%Mercado privado	20,0%	20,0%	20,0%	20,0%	20,0%	20,0%	Projeção baseada em ANS, 2020 (125)
%Mercado público	80,0%	80,0%	80,0%	80,0%	80,0%	80,0%	Cálculo ¹⁶
Adoção ao tratamento							
%Adoção no mercado privado	0,0%	15,0%	20,0%	0,0%	0,0%	0,0%	Premissa**
%Adoção no mercado público	0,0%	25,0%	35,0%	50,0%	60,0%	60,0%	Premissa***
Pacientes com mutação no gene RPE 65							
Pacientes tratados no mercado privado	0	2	2	0	0	0	Cálculo ¹⁷
Pacientes tratados no mercado público	0	9	12	20	24	21	Cálculo ¹⁸
Pacientes com mutação no gene RPE 65							
Pacientes tratados	0	11	14	20	24	21	Cálculo ¹⁹
Pacientes não tratados	25	30	28	30	26	21	Cálculo ²⁰
Pacientes tratados (acumulado)	-	11	25	45	69	90	Cálculo ²¹

Abreviações: DHR, distrofias hereditárias de retina; ACL, amaurose congênita de Leber; RP, retinite pigmentosa.

* O ano 0 foi avaliado apenas para questões de diagnóstico, não para tratamento de pacientes.

** Premissa comercial: Mercado privado como oportunidade.

*** Premissa comercial: A maioria dos esforços de vendas é baseada na incorporação de medicamentos de alto custo no mercado público local.

¹⁶ %Mercado público = 1 - %Mercado privado

¹⁷ Pacientes tratados no mercado privado = Pacientes elegíveis ao Luxturna * %Adoção no mercado privado * %Adoção no mercado privado

¹⁸ Pacientes tratados no mercado público = Pacientes elegíveis ao Luxturna * %Adoção no mercado público * %Adoção no mercado público. Com a premissa de que o ano 0 considera apenas as questões de diagnóstico e não os pacientes tratados, substitui-se o resultado de 3 para 0 pacientes nesse ano do modelo.

¹⁹ Pacientes tratados = Pacientes tratados no mercado privado + Pacientes tratados no mercado público. Com a premissa de que o ano 0 considera apenas as questões de diagnóstico e não os pacientes tratados, adotou-se o resultado de 0 pacientes tratados nesse ano do modelo.

²⁰ Pacientes não tratados = Pacientes elegíveis ao Luxturna - Pacientes tratados

²¹ Pacientes tratados (acumulado) = Pacientes tratados + Pacientes tratados (acumulado, do ano anterior)

6.4.2 Custos

Os custos considerados na análise econômica incluem aqueles associados a:

- Teste de elegibilidade;
- Luxturna® (*voretigeno neparvoveque*) (incluindo aquisição, administração e monitoramento);
- Manejo dos eventos adversos;
- Uso de recursos médicos.

As metodologias utilizadas para custear os procedimentos relacionados a Luxturna® (*voretigeno neparvoveque*) e manejo dos eventos adversos foram iguais às metodologias utilizadas no modelo de custo-efetividade e estão descritas nas seções 5.4.4.2 e 5.4.4.3, respectivamente.

6.4.3 Teste de elegibilidade

Assume-se que o teste de elegibilidade consiste no Teste para o gene RPE65 e no Teste de células retinianas viáveis suficientes.

De forma conservadora, na análise de impacto orçamentário abaixo, considera-se o custo dos testes sendo adquiridos pelo Sistema Único de Saúde (perspectiva do pagador). Como já apresentado em reuniões para a SCTIE/ CONITEC, a Novartis está comprometida com a expansão de acesso e diagnóstico desses pacientes. O suporte ao diagnóstico é um dos pilares de um projeto maior de geração de acesso e sustentabilidade do sistema de saúde, que vem sendo discutido e a ser avaliado por este Ministério em paralelo.

O custo por teste para o gene RPE65 é de R\$ 2.790, tal custo foi retirado do Laboratório de Testes Genéticos, CEGH-CEL da USP (107). Já o custo do teste para células retinianas viáveis suficientes foi de R\$146, referente a:

- Uma consulta médica (procedimento SIGTAP 03.01.01.007-2 - consulta medica em atenção especializada, R\$ 10,00/consulta (108))
- Um exame de tomografia de coerência óptica (procedimento SIGTAP 02.11.06.028-3 tomografia de coerência óptica, R\$ 48,00/exame (108))
- Um exame de eletroretinografia (procedimento SIGTAP 02.11.06.008-9 – eletroretinografia, R\$24,24/exame (108))
- Um exame de angiofluoresceinografia panorâmica (SIGTAP - 02.11.06.018-6 - retinografia fluorescente binocular, R\$64,00/exame (108))

O número de pacientes que realiza tais testes de elegibilidade é descrito na **Tabela 65** (são avaliados pacientes nos anos 1, 2, 3, 4 e 5). O custo total do teste de elegibilidade com VN é mostrado na **Tabela 67**.

Tabela 67. Custo total de teste de elegibilidade

Teste	Custo/ teste	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Teste para o gene RPE65	R\$ 2.790	504	650	714	718	721
Teste de células retinianas viáveis suficientes	R\$ 146	41	65	72	72	73
Custo total do teste por ano	R\$ 2.936,24	R\$ 1.412.156	R\$ 1.823.006	R\$ 2.002.589	R\$ 2.013.749	R\$ 2.022.266

Fonte: USP (107); SIGTAP (108).

6.4.4 Uso de recursos médicos

Os recursos médicos avaliados pelo modelo de impacto orçamentário foram:

- Dispositivos: Foi definido por uma bengala articulada (SIGTAP - 01.07.04.001-7 - R\$ 45,00) e uma lupa de apoio com ou sem iluminação (SIGTAP - 07.01.04.003-3 – R\$ 158,75) (108). Tal custo foi aplicado somente a pacientes cegos e não cegos, supondo que mesmo pacientes cegos partiram de estágios da doença mais leves e necessitaram de lupa;
- Custo de atendimentos ambulatorial: Foi realizada uma análise no DATASUS entre 01/2014 e 12/2018 nas bases ambulatoriais (base SIA), avaliando o CID H35.5 distrofias hereditárias de retina²². O custo médio por paciente foi de R\$47,70. Como a maior parte dos procedimentos realizados estavam relacionados à exames, foi considerado que esse custo estaria ligado somente à fase de diagnóstico no período inicial da vida do paciente;
- Custo de atendimentos hospitalares: Foi realizada uma análise no DATASUS entre 01/2014 e 12/2018 nas bases hospitalares (base SIH), avaliando o CID H35.5 distrofias hereditárias de retina²³. O custo médio por paciente foi de R\$2.785,73. Os

²² Procedimentos: avaliação clínica para diagnóstico de doenças raras - eixo i: 1-anomalias congênitas ou de manifestação tardia / avaliação clínica de diagnóstico de doenças raras eixo i: 3 - erros inatos de metabolismo / injeção intra-vitreo / retinografia fluorescente binocular / campimetria computadorizada ou manual com gráfico / biometria ultrassônica (monocular) / ultrassonografia doppler colorido de vasos / mapeamento de retina / retinografia colorida binocular / topografia computadorizada de córnea / ultrassonografia de globo ocular / órbita (monocular) / paquimetria ultrassônica / biomicroscopia de fundo de olho / teste ortóptico / gonioscopia / consulta de profissionais de nível superior na atenção especializada (exceto médico) / estesiometria / teste de visao de cores / ceratometria / tonometria / fundoscopia / potencial de acuidade visual / gonioscopia / consulta médica em atenção básica / atendimento de urgência em atenção básica / consulta/atendimento domiciliar / aferição de pressão arterial / atendimento de urgência em atenção especializada / sinequiolise a yag laser / atendimento/acompanhamento em reabilitacao nas multiplas deficiências / unidade de remuneração para deslocamento de paciente por transporte fluvial (cada 27 milhas nauticas) / ressonância magnética de crânio / anestesia regional / visita domiciliar/institucional por profissional de nível superior / visita domiciliar por profissional de nível médio / angioressonância cerebral / ajuda de custo para alimentação/pernoite de acompanhante / crioterapia ocular / tomografia computadorizada de face/seios da face/articulações temporo-mandibulares / identificação de glicídios urinários por cromatografia (camada delgada) / glicemia capilar

²³ Procedimentos: diagnóstico e/ou atendimento de urgência em clínica cirúrgica / outros procedimentos com cirurgias sequenciais / pan-fotocoagulação de retina a laser / tratamento com cirurgias múltiplas / tratamento clínico de intercorrências oftalmológicas.

custos de hospitalização foram aplicados no período adulto pois a maior parte dos atendimentos reportados no DATASUS aconteceram nessa faixa de idade;

- Reabilitação visual e Terapia ocupacional: Foi definido pelos procedimentos atendimento/acompanhamento em reabilitação (SIGTAP - 03.01.07.016-4 - R\$12,00) e terapia individual (SIGTAP - 03.01.04.004-4 - R\$2,81). A frequência desses atendimentos foi definida a partir de um guia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, que oferece reabilitação visual e terapia ocupacional, ambos os procedimentos levam 3 meses, totalizando 12 consultas (111,112);
- Consultas oftalmológicas: Foi definido pelo procedimento de consulta médica em atenção especializada (SIGTAP - 03.01.01.007-2 - R\$10,00). Foram consideradas 3 consultas nos 3 primeiros anos de vida do paciente avaliado pelo modelo (dos 15 aos 17 anos) e 1 consulta por ano depois (18 aos 80 anos).

Tabela 68. Uso de recursos durante o período escolar

Recurso	Custo anual	Uso do recurso
Dispositivos	R\$ 204	1
Atendimento hospitalar	R\$ 48	1
Atendimento ambulatorial	R\$ 2.786	1
Consultas oftalmológicas	R\$ 10	68
Reabilitação visual e Terapia ocupacional	R\$ 13	12
Custo total ponderado		R\$ 3.871

Fonte: SIGTAP (108), DATASUS (113).

Para uma avaliação mais conservadora, é considerado que todos os pacientes avaliados no modelo utilizarão todos estes recursos médicos.

6.5 Resultados

6.5.1 Impacto orçamentário – Caso Base

Como resultado da análise de impacto orçamentário, foram tratados 90 pacientes em 5 anos de tratamento, relacionados a um incremento de custo de R\$ 336.539.228.

O número de pacientes tratados nos 5 anos é mostrado na **Figura 24**, cujo impacto orçamentário é apresentado na **Tabela 71** e na **Figura 25**. Os resultados intermediários de cada custo avaliado nos braços sem VN e com VN são mostrados na **Tabela 69** e **Tabela 70**, respectivamente.

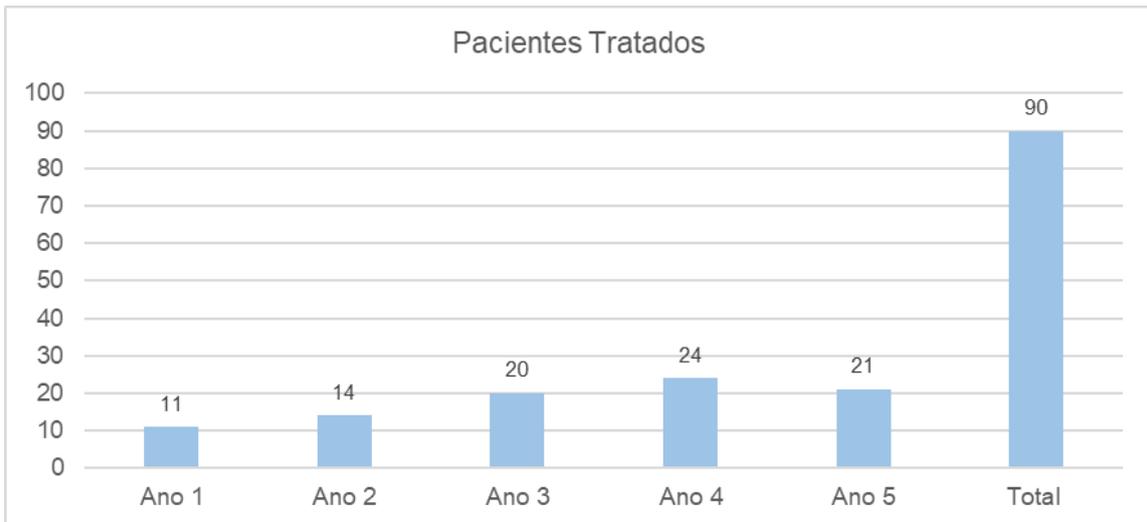


Figura 24. Pacientes tratados em 5 anos

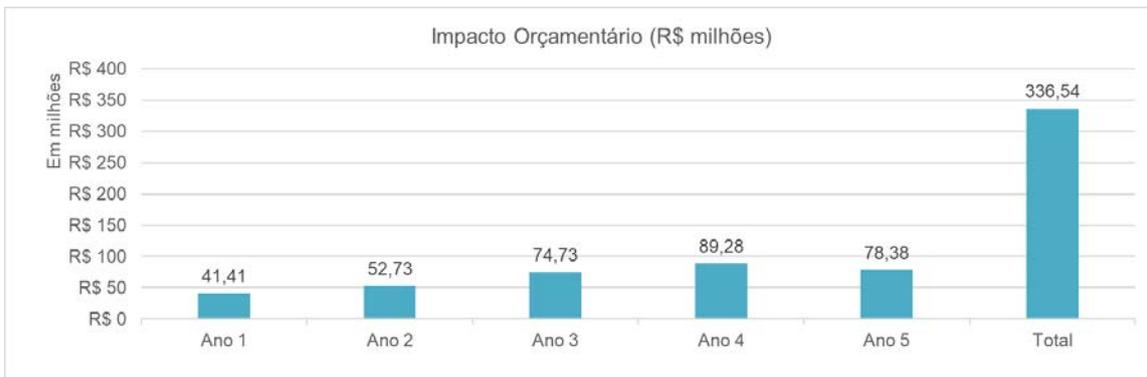


Figura 25. Impacto orçamentário em 5 anos

Tabela 69. Custos do cenário sem VN

	Aquisição da VN	Administração da VN	Prednisona	Monitoramento de VN	EA	Recursos médicos	Teste de elegibilidade	Total
Ano 1	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ 158.707	R\$ -	R\$ 158.707
Ano 2	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ 321.284	R\$ -	R\$ 321.284
Ano 3	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ 514.829	R\$ -	R\$ 514.829
Ano 4	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ 708.374	R\$ -	R\$ 708.374
Ano 5	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ 870.951	R\$ -	R\$ 870.951
Total	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ 2.574.145	R\$ -	R\$ 2.574.145

Tabela 70. Custos do cenário com VN

	Aquisição da VN	Administração da VN	Prednisona	Monitoramento de VN	EA	Recursos médicos	Teste de elegibilidade	Total
Ano 1	R\$ 39.921.216	R\$ 72.235	R\$ 896	R\$ 2.552	R\$ 2.213	R\$ 158.707	R\$ 1.412.156	R\$ 41.569.975
Ano 2	R\$ 50.808.820	R\$ 91.935	R\$ 1.140	R\$ 3.248	R\$ 2.817	R\$ 321.284	R\$ 1.823.006	R\$ 53.052.251
Ano 3	R\$ 72.584.029	R\$ 131.336	R\$ 1.629	R\$ 4.640	R\$ 4.024	R\$ 514.829	R\$ 2.002.589	R\$ 75.243.077
Ano 4	R\$ 87.100.835	R\$ 157.604	R\$ 1.955	R\$ 5.568	R\$ 4.829	R\$ 708.374	R\$ 2.013.749	R\$ 89.992.913
Ano 5	R\$ 76.213.230	R\$ 137.903	R\$ 1.711	R\$ 4.872	R\$ 4.225	R\$ 870.951	R\$ 2.022.266	R\$ 79.255.158
Total	R\$ 326.628.130	R\$ 591.014	R\$ 7.331	R\$ 20.880	R\$ 18.108	R\$ 2.574.145	R\$ 9.273.766	R\$ 339.113.374

Tabela 71. Impacto orçamentário

	Aquisição da VN	Administração da VN	Prednisona	Monitoramento de VN	EA	Recursos médicos	Teste de elegibilidade	Total
Ano 1	R\$ 39.921.216	R\$ 72.235	R\$ 896	R\$ 2.552	R\$ 2.213	R\$ -	R\$ 1.412.156	R\$ 41.411.268
Ano 2	R\$ 50.808.820	R\$ 91.935	R\$ 1.140	R\$ 3.248	R\$ 2.817	R\$ -	R\$ 1.823.006	R\$ 52.730.966
Ano 3	R\$ 72.584.029	R\$ 131.336	R\$ 1.629	R\$ 4.640	R\$ 4.024	R\$ -	R\$ 2.002.589	R\$ 74.728.248
Ano 4	R\$ 87.100.835	R\$ 157.604	R\$ 1.955	R\$ 5.568	R\$ 4.829	R\$ -	R\$ 2.013.749	R\$ 89.284.539
Ano 5	R\$ 76.213.230	R\$ 137.903	R\$ 1.711	R\$ 4.872	R\$ 4.225	R\$ -	R\$ 2.022.266	R\$ 78.384.207
Total	R\$ 326.628.130	R\$ 591.014	R\$ 7.331	R\$ 20.880	R\$ 18.108	R\$ -	R\$ 9.273.766	R\$ 336.539.228

6.5.2 Análise de sensibilidade

A análise de sensibilidade considerou a variação de +15% ou -15% para os valores dos parâmetros. Adicionalmente, o modelo de impacto orçamentário contempla a opção de ajuste do percentual de testes diagnósticos aplicados; este parâmetro ajustará uniformemente os valores percentuais dos testes genéticos para os anos 1, 2, 3, 4 e 5.

Os resultados dos dez parâmetros mais influentes identificados pela análise de sensibilidade univariada são apresentados na **Tabela 72** e na **Figura 26**.

Os cálculos referentes ao Caso Base e também da análise de sensibilidade da avaliação de impacto orçamentário podem ser encontrados no arquivo “Novartis_Luxturna_BIM_Caso Base.xls”.

Tabela 72. Resultados da análise de sensibilidade univariada

Parâmetro	Impacto no orçamento no valor mais baixo do parâmetro		Impacto do orçamento no valor superior do parâmetro	
Custo de aquisição VN (3.084.821, 4.173.582)	R\$	281.361.203	R\$	377.172.121
% de suspeitas clínicas: Ano 4 (0.05, 0.07)	R\$	318.054.885	R\$	340.475.650
% de testes genéticos: Ano 4 (0.30, 0.40)	R\$	318.054.885	R\$	340.475.650
% de suspeitas clínicas: Ano 3 (0.05, 0.07)	R\$	318.057.675	R\$	340.475.650
% de testes genéticos: Ano 3 (0.30, 0.40)	R\$	318.057.675	R\$	340.475.650
Tamanho da população: Ano 3 (184.145.557, 249.138.107)	R\$	321.691.314	R\$	344.109.143
% RPE 65 (hit rate): Ano 3 (0.09, 0.12)	R\$	318.356.205	R\$	340.177.120
% de células retinianas viáveis: Ano 3 (0.47, 0.63)	R\$	318.357.814	R\$	340.175.511
% de células retinianas viáveis: Ano 4 (0.47, 0.63)	R\$	318.357.814	R\$	340.175.511
Mercado Público: Ano 5 (0.68, 0.92)	R\$	318.357.814	R\$	340.175.511

Abreviações: DHR, distrofias hereditárias de retina; VN, *voretigene neparvoveque*.

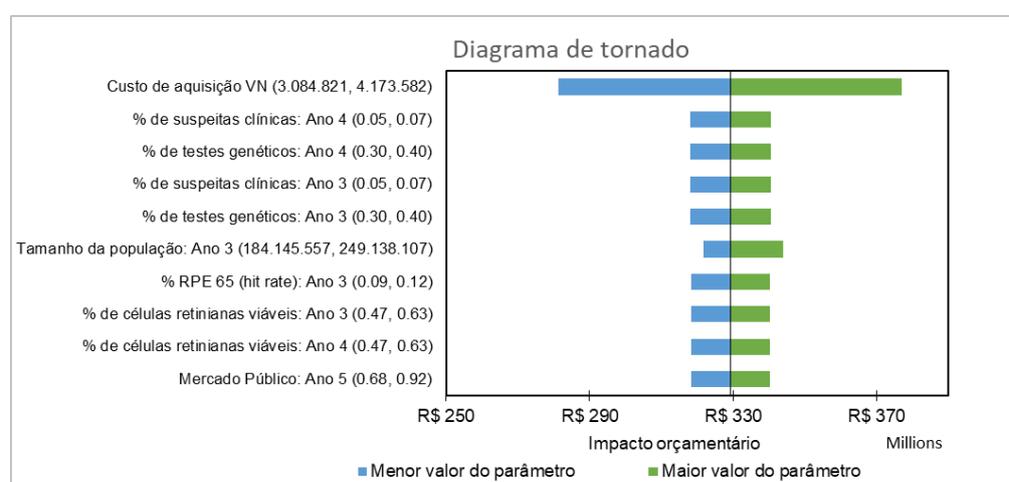


Figura 26. Diagrama de tornado

Abreviações: DHR, distrofia retiniana herdada; RPE65, proteína do epitélio pigmentar da retina 65 kDa; VN, *voretigene neparvoveque*.

6.5.3 Impacto orçamentário - Caso Alternativo

Previamente à submissão deste dossiê para a CONITEC, a Novartis apresentou sua proposta ao time técnico e considerou relevante adicionar uma análise alternativa de impacto orçamentário, onde considera-se maior adoção ao tratamento com VN no mercado público. Nesse caso, elevou-se a premissa de penetração de mercado até o atingimento máximo de 100% no ano 4 de forma progressiva, conforme evolução: 25% (ano 1), 50% (ano 2), 80% (ano 3), 100% (ano 4) e 100% (ano 5).

Como resultado desse caso alternativo, o impacto orçamentário resultou no incremento de custo de R\$361.993.209 para o tratamento de 97 pacientes no período de 5 anos. Na comparação dos resultados frente ao cenário base, isso representa um acréscimo de R\$25.453.981 no valor total do incremento orçamentário do período e, em média, o acréscimo de 2 pacientes por ano a partir do ano 2 do modelo.

Os cálculos dessa seção podem ser encontrados no arquivo “Novartis_Luxturna_BIM_Caso Alternativo.xls”.

6.5.4 Limitações da análise

A estimativa da população calculada para o modelo considerou a prevalência de amaurose congênita de Leber e retinite pigmentosa em distrofias hereditárias de retina para os pacientes possivelmente tratados através do canal privado, em adição aos de acesso público. No ano 0, considerou-se apenas a identificação dos pacientes, os quais serão considerados para tratamento no ano 1.

Assumiu-se a necessidade de aplicação do teste de elegibilidade para o gene RPE65, além do teste de células retinianas viáveis suficientes para os pacientes do modelo.

Adicionalmente, a análise adotou uma avaliação mais conservadora, adotando como premissa que o total de pacientes avaliados utilizarão todos os recursos médicos mencionados (dispositivos médicos, atendimento ambulatorial e hospitalares, reabilitação visual, terapia ocupacional e consultas oftalmológicas).

6.5.5 Conclusões da avaliação de impacto orçamentário

O impacto orçamentário previsto pelo modelo resultou no incremento de custo de R\$336.539.228 para o tratamento de 90 pacientes no período de 5 anos. Os custos atrelados ao impacto orçamentário estão em grande parte relacionados ao valor de aquisição de Luxturna® (*voretigene neparvoveque*); porém, é necessário ressaltar que os demais custos médicos considerados correspondem apenas aos recursos de suporte paliativo do tratamento dos pacientes. Assim, entende-se que é previsto o incremento relevante de custo advindo da adoção da terapia nesse contexto.

7. Proposta de estratégia de incorporação

A terapia gênica com o Luxturna® (*voretigene neparvoveque*) traz uma nova perspectiva de tratamento para os pacientes com distrofia hereditária da retina (DHR) mediada por mutação bialélica no gene RPE65.

Luxturna® (*voretigene neparvoveque*) obteve registro sanitário pela ANVISA em agosto de 2020 (ANEXO I) e foi pleiteado na CMED no mês de setembro de 2020, segundo a Categoria II. Devido as particularidades do medicamento, cuja abordagem terapêutica difere dos medicamentos convencionais, a Secretaria-Executiva decidiu classificar o produto como Caso Omisso. Em dezembro de 2020, a CMED definiu como Preço Fábrica provisório (ICMS 0% Lista Negativa) máximo permitido para comercialização do produto Luxturna® (*voretigene neparvoveque*) o valor de R\$ 1.930.768,81 para cada dose.

A Novartis, comprometida com a expansão do acesso às terapias avançadas e a favor da promoção da sustentabilidade dos sistemas de saúde, apresenta nesse dossiê a proposta de incorporação da tecnologia de Luxturna® (*voretigene neparvoveque*) no SUS considerando o valor de aquisição para cada dose no valor de R\$1.814.600,72, o que representa um desconto comercial da ordem de 25,00% sobre o Preço Fábrica (PF18%).

Descrição de Preço	Preço por dose
PF 18%	R\$ 2.419.467,63
PMVG 18% (desconto mandatório de 21,53%)	R\$ 1.898.556,25
Preço Proposto (desconto comercial de 25,00% sobre PF18%)	R\$ 1.814.600,72

Preços de Luxturna® (*voretigene neparvoveque*) por dose e de acordo com cada desconto

A Novartis, tendo em vista colaborar ativamente na expansão do acesso às terapias gênicas, coloca-se disponível para discussões sobre viabilidade econômica e modelos inovadores de acesso.

8. Conclusão

A distrofia hereditária da retina (DHR) mediada por mutação bialélica no gene RPE65 é uma condição rara que afeta principalmente os olhos de crianças e adultos jovens. Devido ao patomecanismo da doença, o primeiro sinal de DHR é a dificuldade de enxergar à noite (nictalopia) (1,2), tal condição progride levando à perda de visão periférica, condição na qual os pacientes têm dificuldade em navegar e perdem objetos e pessoas próximas do campo de visão (2). As evidências clínicas apontam que não há evidências de melhora sustentada espontânea em nenhum indivíduo, nem para medição do campo visual nem da acuidade visual (3–5). Além disso, todos os pacientes progredirão para completa cegueira (3,5,6).

Nesta condição, tais pacientes enfrentam limitações em suas atividades diárias, têm maior risco de desenvolver depressão e, somado a isso, podem gerar um fardo significativo para seus cuidadores (7). Em estudo realizado, o *escore* de qualidade de vida relacionada à saúde (*HRQoL*) em pacientes com perda severa da visão foi avaliada comparável a doenças sistêmicas, como câncer de cólon, diagnóstico de AIDS, acidente vascular cerebral moderado ou falha no transplante renal (8).

Atualmente, não existem opções de tratamentos modificadores da doença aprovados para DHR associada às mutações no gene RPE65. Sendo assim, tais pacientes têm como opções de tratamento somente visitas regulares ao médico e cuidados de suporte.

Luxturna® (*voretigeno neparvoveque*) é uma terapia inovadora voltada aos pacientes com DHR associada às mutações no gene RPE65, cujo tratamento mantém ou restaura a visão; isso é feito adicionando localmente um gene em funcionamento ao olho, sem modificar nenhum dos outros genes dos pacientes. Vale ressaltar que cada frasco de Luxturna® (*voretigeno neparvoveque*) é utilizado no tratamento de um único olho.

Segundo análise de Russell et al., 2017 (6), Luxturna® (*voretigeno neparvoveque*) foi a primeira terapia gênica para uma doença genética a completar um ensaio clínico randomizado (ECR) fase 3. Além disso, seus ensaios clínicos mostram melhorias estatisticamente significativas nos principais desfechos de eficácia relacionados à visão funcional (capacidade de navegação, sensibilidade à luz, campo visual), e os resultados clínicos também sugerem que a restauração da visão é duraroura. Além disso, com relação ao perfil de segurança, os resultados indicam um perfil de segurança consistente com o procedimento de administração. A maioria dos EAs relatados foi de gravidade leve a moderada, não grave, de natureza transitória e ocorreu durante o ano inicial de acompanhamento pós-administração (9).

Com relação às análises econômicas, na análise de custo efetividade, o tratamento com Luxturna® (*voretigeno neparvoveque*) resultou em um ICER de R\$ 935.887 (com custo incremental de R\$ 3.734.020, ligados a 4,0 QALYs) considerando apenas custos médicos e a um ICER de R\$ 897.704 (com custo incremental de R\$ R\$ 3.581.677, ligados a 4,0 QALYs) levando em conta custos não-médicos.

Já na análise de impacto orçamentário, no Caso Base, foram tratados 90 pacientes em 5 anos de tratamento, relacionados a um incremento de custo de R\$ 336.539.228. Adicionalmente, a análise para o Caso Alternativo considerou progressivamente a penetração no mercado ao longo

dos anos até o atingimento máximo de 100% no ano 4; assim, resultou no incremento de custo de R\$361.993.209 para o tratamento de 97 pacientes no período de 5 anos, ou seja, uma diferença de R\$25.453.981 no valor total do incremento orçamentário do período e, em média, um acréscimo de 2 pacientes por ano a partir do ano 2 do modelo.

Sabe-se que, no contexto de doenças raras, a previsibilidade de custos é um fator importante para a tomada de decisão do gestor, por isso, ter uma população alvo do tratamento bem definida é essencial. A terapia proposta requer a confirmação genética do perfil dos pacientes, pois seu uso está associado a perfil genético específico. Embora isso possa parecer uma barreira a princípio, essa característica representa uma ferramenta importante pois garante que apenas pacientes com o perfil correto sejam beneficiados, diante do uso racional de terapias de alto custo. A Novartis está comprometida com a expansão de acesso e diagnóstico desses pacientes. O suporte ao diagnóstico é um dos pilares de um projeto maior de geração de acesso e sustentabilidade do sistema de saúde, que vem sendo discutido e a ser avaliado por este Ministério em paralelo.

Com base nos achados previamente descritos, destaca-se que Luxturna® (*voretigene neparvoveque*) representa uma importante opção terapêutica para os pacientes com distrofias hereditárias da retina mediadas por mutação bialélica no gene RPE65, que atualmente não possuem, dentro do contexto do SUS, uma alternativa adicional ao tratamento paliativo. Sendo assim a Novartis reafirma seu comprometimento com a expansão do acesso às terapias avançadas e a promoção da sustentabilidade dos sistemas de saúde através da proposta de incorporação de Luxturna® (*voretigene neparvoveque*) no SUS um desconto acima do percentual mandatário.

A Novartis, tendo em vista colaborar ativamente da expansão do acesso às terapias gênicas, coloca-se disponível para discussões sobre viabilidade econômica e modelos inovadores de acesso.

9. Referências

1. Tang PH, Kono M, Koutalos Y, Ablonczy Z, Crouch RK. New insights into retinoid metabolism and cycling within the retina. *Prog Retin Eye Res.* 2013 Jan;32:48–63.
2. Ferrari S, Di Iorio E, Barbaro V, Ponzin D, Sorrentino FS, Parmeggiani F. Retinitis pigmentosa: genes and disease mechanisms. *Curr Genomics.* 2011 Jun;12(4):238–49.
3. CHUNG, D. C., WELLMAN, J., LIU, E., REAPE, K., PAPPAS, J., ELCI, O., MCCAGUE, S. & HIGH, K. The natural history of disease progression in patients with RPE65-mediated inherited retinal dystrophy. Presented at: The Association for Research in Vision and Op. In.
4. NHX 2017. Data on File. CSR RPE65 NHx:3-6,53-57. January 11, 2017a. Philadelphia, PA. Spark Therapeutics, Inc.
5. Chung DC, Bertelsen M, Lorenz B, Pennesi ME, Leroy BP, Hamel CP, et al. The Natural History of Inherited Retinal Dystrophy Due to Biallelic Mutations in the RPE65 Gene. *Am J Ophthalmol.* 2019 Mar;199:58–70.
6. Russell S, Bennett J, Wellman JA, Chung DC, Yu ZF, Tillman A, et al. Efficacy and safety of voretigene neparvoveque (AAV2-hRPE65v2) in patients with RPE65-mediated inherited retinal dystrophy: a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2017/07/18. 2017;390(10097):849–60.
7. Braich PS, Jackson M, Knohl SJ, Bhoiwala D, Gandham SB, Almeida D. Burden and Depression in Caregivers of Blind Patients in New York State. *Ophthalmic Epidemiol.* 2016 Jun;23(3):162–70.
8. Knauer C, Pfeiffer N. The value of vision. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2008 Apr;246(4):477–82.
9. Maguire AM, Russell S, Wellman JA, Chung DC, Yu ZF, Tillman A, et al. Efficacy, Safety, and Durability of Voretigene Neparvoveque-rzyl in RPE65 Mutation-Associated Inherited Retinal Dystrophy: Results of Phase 1 and 3 Trials. *Genes (Basel).* 2019/09/25. 2019;126(9):1273–85.
10. McClements ME, MacLaren RE. Gene therapy for retinal disease. *Transl Res.* 2013/01/12. 2013;161(4):241–54.
11. Weisschuh N, Mayer AK, Strom TM, Kohl S, Glockle N, Schubach M, et al. Mutation Detection in Patients with Retinal Dystrophies Using Targeted Next Generation Sequencing. *PLoS One.* 2016/01/15. 2016;11(1):e0145951.
12. Hohman TC. Hereditary Retinal Dystrophy. *Handb Exp Pharmacol.* 2016/12/31. 2017;242:337–67.
13. RetNet: Summaries of Genes and Loci Causing Retinal Diseases. Disponível em: <<https://sph.uth.edu/retnet/sum-dis.htm#A-genes>>. Acesso em: 12 de outubro de 2019.
14. Moiseyev G, Chen Y, Takahashi Y, Wu BX, Ma JX. RPE65 is the isomerohydrolase in the

- retinoid visual cycle. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005/08/24. 2005;102(35):12413–8.
15. Patel U, Boucher M, de Leseleuc L, Visintini S. Voretigene Neparvoveque: An Emerging Gene Therapy for the Treatment of Inherited Blindness. In: *CADTH Issues in Emerging Health Technologies*. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2018. Copyright (c) CADTH 2018. You are permitted to reproduce this document for non-commercial purposes, provided it is not modified when reproduced and appropriate credit is given to CADTH.; 2018. p. 1–11.
 16. COCO, Monique; HAN, Sang Won; SALLUM JMF. Terapia gênica em distrofias hereditárias de retina. *Arq Bras Oftalmol*, São Paulo [Internet]. 72(n. 4):560–6. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27492009000400026
 17. Kumaran N, Moore AT, Weleber RG, Michaelides M. Leber congenital amaurosis/early-onset severe retinal dystrophy: clinical features, molecular genetics and therapeutic interventions. *Br J Ophthalmol*. 2017 Sep;101(9):1147–54.
 18. Morimura H, Fishman GA, Grover SA, Fulton AB, Berson EL, Dryja TP. Mutations in the RPE65 gene in patients with autosomal recessive retinitis pigmentosa or Leber congenital amaurosis. *Proc Natl Acad Sci [Internet]*. 1998 Mar 17 [cited 2019 Dec 2];95(6):3088–93. Available from: <https://www.pnas.org/content/95/6/3088>
 19. Thompson DA, Gyurus P, Fleischer LL, Bingham EL, McHenry CL, Apfelstedt-Sylla E, et al. Genetics and phenotypes of RPE65 mutations in inherited retinal degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2000 Dec;41(13):4293–9.
 20. Simovich MJ, Miller B, Ezzeldin H, Kirkland BT, McLeod G, Fulmer C, et al. Four novel mutations in the RPE65 gene in patients with Leber congenital amaurosis. *Hum Mutat*. 2001 Aug;18(2):164.
 21. Stone EM. Genetic Testing for Inherited Eye Disease. *Arch Ophthalmol [Internet]*. 2007 Feb 1;125(2):205–12. Available from: <https://doi.org/10.1001/archophth.125.2.205>
 22. Astuti GDN, Bertelsen M, Preising MN, Ajmal M, Lorenz B, Faradz SMH, et al. Comprehensive genotyping reveals RPE65 as the most frequently mutated gene in Leber congenital amaurosis in Denmark. *Eur J Hum Genet*. 2016 Jul;24(7):1071–9.
 23. Fahim A, Daiger S, Weleber R. Nonsyndromic Retinitis Pigmentosa Overview. 2000 Aug 4 [Updated 2017 Jan 19] Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, al, Ed GeneReviews® [Internet] Seattle Univ Washington, Seattle; 1993-2020 [Internet]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1417/>
 24. Wang F, Wang H, Tuan H-F, Nguyen DH, Sun V, Keser V, et al. Next generation sequencing-based molecular diagnosis of retinitis pigmentosa: identification of a novel genotype-phenotype correlation and clinical refinements. *Hum Genet*. 2014 Mar;133(3):331–45.
 25. Motta FL, Martin RP, Filippelli-Silva R, Salles M V, Sallum JMF. Relative frequency of inherited retinal dystrophies in Brazil. 2018;8(1):15939.

26. Ganesh A, Keep RB. Genetic testing in retinal dystrophies. *Oman J Ophthalmol* [Internet]. 2011 Sep;4(3):105–7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22279396>
27. EURETINA. 2016. European Society of Retina Specialists (EURETINA). *Euretin.org* [Online]. Available: <http://euretin.org/copenhagen2016/programme/free-papers-details.asp?id=4657&day=0> [Accessed 6 July 2017].
28. AAO. 2016. Clinical statement: recommendations on clinical assessment of patients with inherited retinal degenerations [Online]. Available: <https://www.aao.org/clinical-statement/recommendations-on-clinical-assessment-of-patients>.
29. NEI. 2014. National Eye Institute (NEI). Facts about retinitis pigmentosa. https://nei.nih.gov/health/pigmentosa/pigmentosa_facts. [Online]. [Accessed 6 July 2017].
30. U.S. Food and Drug Administration (FDA). LUXTURNA [Internet]. Available from: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/cellular-gene-therapy-products/luxturna>
31. European Medicines Agency (EMA). Luxturna [Internet]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/luxturna>
32. Finn AP, Grewal DS, Vajzovic L. Argus II retinal prosthesis system: a review of patient selection criteria, surgical considerations, and post-operative outcomes. *Clin Ophthalmol*. 2018/06/27. 2018;12:1089–97.
33. BrainPort Technologies. BrainPort Vision Pro. Disponível em: <https://www.wicab.com/brainport-vision-pro>. Acesso em 20 de outubro de 2019.
34. Chung DC, Russell S, Bennett J. Correlation of multi-luminance mobility testing with visual function tests in a phase 3 trial of voretigene neparvoveque for biallelic RPE65-mediated inherited retinal disease. In: Presented at: The Association for Research i [Internet]. Available from: <https://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2638049&resultClick=1>
35. Russell S, Bennett J, Maguire AM, High KA. Voretigene neparvoveque-rzyl for the treatment of biallelic RPE65 mutation-associated retinal dystrophy. *Expert Opin Orphan Drugs* [Internet]. 2018 Aug 3;6(8):457–64. Available from: <https://doi.org/10.1080/21678707.2018.1508340>
36. German Society of O, German Retina Society e. V, Professional Association of German O. Statement of the DOG, the RG, and the BVA on the therapeutic use of voretigene neparvoveque (Luxturna™) in ophthalmology. English version: January 2019. *Ophthalmologie*. 2019;
37. Chaumet-Riffaud AE, Chaumet-Riffaud P, Cariou A, Devisme C, Audo I, Sahel J-A, et al. Impact of Retinitis Pigmentosa on Quality of Life, Mental Health, and Employment Among Young Adults. *Am J Ophthalmol*. 2017 May;177:169–74.
38. Sugawara T, Hagiwara A, Hiramatsu A, Ogata K, Mitamura Y, Yamamoto S. Relationship between peripheral visual field loss and vision-related quality of life in patients with retinitis pigmentosa. *Eye (Lond)*. 2010 Apr;24(4):535–9.

39. Suzukamo Y, Oshika T, Yuzawa M, Tokuda Y, Tomidokoro A, Oki K, et al. Psychometric properties of the 25-item National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI VFQ-25), Japanese version. *Health Qual Life Outcomes*. 2005 Oct;3:65.
40. Khorrami-Nejad M, Sarabandi A, Akbari M-R, Askarizadeh F. The Impact of Visual Impairment on Quality of Life. *Med hypothesis, Discov Innov Ophthalmol J*. 2016;5(3):96–103.
41. Rahi JS, Cumberland PM, Peckham CS. Visual impairment and vision-related quality of life in working-age adults: findings in the 1958 British birth cohort. *Ophthalmology*. 2009 Feb;116(2):270–4.
42. Chia E-M, Mitchell P, Rochtchina E, Foran S, Wang JJ. Unilateral visual impairment and health related quality of life: the Blue Mountains Eye Study. *Br J Ophthalmol*. 2003 Apr;87(4):392–5.
43. Elsmann EBM, van Rens GHMB, van Nispen RMA. Quality of life and participation of young adults with a visual impairment aged 18-25 years: comparison with population norms. *Acta Ophthalmol*. 2019 Mar;97(2):165–72.
44. Levinson JD, Joseph E, Ward LA, Nocera JR, Pardue MT, Bruce BB, et al. Physical Activity and Quality of Life in Retinitis Pigmentosa. *J Ophthalmol*. 2017;2017:6950642.
45. Szlyk JP, Fishman GA, Alexander KR, Revelins BI, Derlacki DJ, Anderson RJ. Relationship between difficulty in performing daily activities and clinical measures of visual function in patients with retinitis pigmentosa. *Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960)*. 1997 Jan;115(1):53–9.
46. Szlyk JP, Fishman GA, Grover S, Revelins BI, Derlacki DJ. Difficulty in performing everyday activities in patients with juvenile macular dystrophies: comparison with patients with retinitis pigmentosa. *Br J Ophthalmol*. 1998 Dec;82(12):1372–6.
47. Latham K, Baranian M, Timmis MA, Fisher A, Pardhan S. Relative Difficulties of Daily Living Tasks with Retinitis Pigmentosa. *Optom Vis Sci*. 2017 Mar;94(3):317–28.
48. Bittner AK, Haythornthwaite JA, Patel C, Smith MT. Subjective and Objective Measures of Daytime Activity and Sleep Disturbance in Retinitis Pigmentosa. *Optom Vis Sci*. 2018 Sep;95(9):837–43.
49. Brezin AP, Lafuma A, Fagnani F, Mesbah M, Berdeaux G. Prevalence and burden of self-reported blindness and low vision for individuals living in institutions: a nationwide survey. *Health Qual Life Outcomes*. 2005 Apr;3:27.
50. Ademola-Popoola DS, Tunde-Ayinmode MF, Akande TM. Psychosocial characteristics of totally blind people in a nigerian city. *Middle East Afr J Ophthalmol [Internet]*. 2010 Oct;17(4):335–42. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2991452/>
51. Adhami-Moghadam F, Iran-Pour E. Psychological disorders in patients with retinitis pigmentosa in iran. *Iran J Public Health*. 2014 Apr;43(4):523–8.

52. Hahm B-J, Shin Y-W, Shim E-J, Jeon HJ, Seo J-M, Chung H, et al. Depression and the vision-related quality of life in patients with retinitis pigmentosa. *Br J Ophthalmol*. 2008 May;92(5):650–4.
53. Sainohira M, Yamashita T, Terasaki H, Sonoda S, Miyata K, Murakami Y, et al. Quantitative analyses of factors related to anxiety and depression in patients with retinitis pigmentosa. *PLoS One*. 2018;13(4):e0195983.
54. Gordo MA, Recio J, Sanchez-Barcelo EJ. Decreased sleep quality in patients suffering from retinitis pigmentosa. *J Sleep Res*. 2001 Jun;10(2):159–64.
55. Mojon-Azzi SM, Sousa-Poza A, Mojon DS. Impact of low vision on well-being in 10 European countries. *Ophthalmol J Int d'ophtalmologie Int J Ophthalmol Zeitschrift fur Augenheilkd*. 2008;222(3):205–12.
56. Ishtiaq R, Chaudhary MH, Rana MA, Jamil AR. Psychosocial implications of blindness and low vision in students of a school for children with blindness. *Pakistan J Med Sci*. 2016;32(2):431–4.
57. Gordois A, Cutler H, Pezzullo L, Gordon K, Cruess A, Winyard S, et al. An estimation of the worldwide economic and health burden of visual impairment. *Glob Public Health*. 2012;7(5):465–81.
58. Wittenborn JS, Zhang X, Feagan CW, Crouse WL, Shrestha S, Kemper AR, et al. The economic burden of vision loss and eye disorders among the United States population younger than 40 years. *Ophthalmology*. 2013 Sep;120(9):1728–35.
59. Pezzullo L, Streatfeild J, Simkiss P, Shickle D. The economic impact of sight loss and blindness in the UK adult population. *BMC Health Serv Res*. 2018 Jan;18(1):63.
60. EMA. 2019a. EPAR: Luxturna (voretigeno neparvoveque) [Online]. Available: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/luxturna>.
61. US-FDA. 2017. Package Insert - LUXTURNA (voretigeno neparvoveque-rzyl) [Online]. Available: <https://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/CellularGeneTherapyProducts/ApprovedProducts/UCM589541.pdf>.
62. Chung DC, Russell S, Bennett J. Correlation of multi-luminance mobility testing with visual function tests in a phase 3 trial of voretigeno neparvoveque for biallelic RPE65-mediated inherited retinal disease. In: Presented at: The Association for Research i [Internet]. Available from: <https://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2638049&resultClick=1>
63. Sugawara T, Sato E, Baba T, Hagiwara A, Tawada A, Yamamoto S. Relationship between vision-related quality of life and microperimetry-determined macular sensitivity in patients with retinitis pigmentosa. *Jpn J Ophthalmol*. 2011 Nov;55(6):643–6.
64. LUXTURNA (voretigeno neparvoveque-rzyl). About LUXTURNA. Disponível em: <https://luxturna.com/about-luxturna/>. Acesso em 13 de outubro de 2019.

65. FDA - U. S. Food and Drug Administration. Vaccines, Blood & Biologics. Cellular & Gene Therapy Products. LUXTURNA - Product information (Package Insert). July, 2018.
Disponível em: <<https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/cellular-gene-therapy-product>>.
66. Vazquez-Dominguez I, Garanto A, Collin RWJ. Molecular Therapies for Inherited Retinal Diseases-Current Standing, Opportunities and Challenges. *Genes (Basel)*. 2019;10(9).
67. Maguire AM, High KA, Auricchio A, Wright JF, Pierce EA, Testa F, et al. Age-dependent effects of RPE65 gene therapy for Leber's congenital amaurosis: a phase 1 dose-escalation trial. *Lancet*. 2009/10/27. 2009;374(9701):1597–605.
68. Bennett J, Wellman J, Marshall KA, McCague S, Ashtari M, DiStefano-Pappas J, et al. Safety and durability of effect of contralateral-eye administration of AAV2 gene therapy in patients with childhood-onset blindness caused by RPE65 mutations: a follow-on phase 1 trial. *Lancet*. 2016/07/05. 2016;388(10045):661–72.
69. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência T e IED de C e T. Diretrizes metodológicas : elaboração de pareceres técnico-científicos / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. – 4. ed. Brasília : Ministério da Saúde, 2014. 2014. 80 p.
70. Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas - Elaboração de revisão sistemática e metanálise de estudos de acurácia diagnóstica. 2014. 1–118 p.
71. Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas: Sistema GRADE - manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde. 2014.
72. Brasil. Diretrizes metodológicas: elaboração de estudos para avaliação de equipamentos médico-assistenciais. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Brasília - DF: Ministério da Saúde; 2013. p. 96.
73. NCT00999609. Safety and Efficacy Study in Subjects With Leber Congenital Amaurosis. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00999609>.
74. Higgins JPT, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0. Cochrane ; 2011.
75. Ashtari M, Nikonova ES, Marshall KA, Young GJ, Aravand P, Pan W, et al. The Role of the Human Visual Cortex in Assessment of the Long-Term Durability of Retinal Gene Therapy in Follow-on RPE65 Clinical Trial Patients. *Ophthalmology*. 2017 Jun;124(6):873–83.
76. Leroy BP, Maguire AM, Russell SR, Yu ZF, Wellman J, Bennett J, et al. Phase 3 efficacy and safety study of voretigene neparvoveque (AAV2-HRPE65V2) in subjects with RPE65-mediated inherited retinal dystrophy. *Ophthalmol J Int d'ophtalmologie [International J Ophthalmol]*. 2016;236:2-.
77. Russell SR, Bennett J, Wellman JA, Chung DC, High KA, Yu ZF, et al. Year 2 results for a phase 3 trial of voretigene neparvoveque in biallelic RPE65-mediated inherited retinal

- disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2017;58(8) [Internet]. Available from: <https://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2637587&resultClick=1>
78. Russell SR, Bennett J, Wellman J, Chung DC, High K, Yu ZF, et al. Three-year update for the phase 3 voretigene neparvoveque study in biallelic RPE65 mutation-associated inherited retinal disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2018;59(9) [Internet]. Available from: <https://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2691648&resultClick=1>
 79. Maguire AM, Simonelli F, Pierce EA, Pugh Jr. EN, Mingozzi F, Bennicelli J, et al. Safety and efficacy of gene transfer for Leber's congenital amaurosis. *N Engl J Med*. 2008/04/29. 2008;358(21):2240–8.
 80. Simonelli F, Maguire AM, Testa F, Pierce EA, Mingozzi F, Bennicelli JL, et al. Gene therapy for Leber's congenital amaurosis is safe and effective through 1.5 years after vector administration. *Mol Ther*. 2009/12/03. 2010;18(3):643–50.
 81. Ashtari M, Cyckowski LL, Monroe JF, Marshall KA, Chung DC, Auricchio A, et al. The human visual cortex responds to gene therapy-mediated recovery of retinal function. *J Clin Invest*. 2011/05/25. 2011;121(6):2160–8.
 82. Testa F, Maguire AM, Rossi S, Pierce EA, Melillo P, Marshall K, et al. Three-year follow-up after unilateral subretinal delivery of adeno-associated virus in patients with Leber congenital Amaurosis type 2. *Ophthalmology*. 2013/03/12. 2013;120(6):1283–91.
 83. Bennett J, Ashtari M, Wellman J, Marshall KA, Cyckowski LL, Chung DC, et al. AAV2 gene therapy readministration in three adults with congenital blindness. *Sci Transl Med*. 2012/02/11. 2012;4(120):120ra15.
 84. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Voretigene neparvoveque for treating inherited retinal dystrophies caused by RPE65 gene mutations [Internet]. 2019. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/hst11/chapter/1-Recommendations>
 85. IBGE. Tábuas Completas de Mortalidade [Internet]. 2018. Available from: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9126-tabuas-completas-de-mortalidade.html?=&t=resultados>
 86. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Ciência-Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde. 2nd ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. 132 p.
 87. American Medical Association. AMA Guides to the Evaluation of Permanent Impairment. 2007;
 88. Brown GC. Vision and quality-of-life. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1999;97:473–511.
 89. Spark Therapeutics. Data on file - Natural History of Individuals with Retinal Degeneration Due to Autosomal Recessive Mutations in the RPE65 Gene. 2017;
 90. Therapeutics S. Data on file - Clinical Study Report (Study 301): A Safety and Efficacy Study in Subjects with Leber Congenital Amaurosis (LCA) Using Adeno-Associated Viral

- Vector to Deliver the Gene for Human RPE65 to the Retinal Pigment Epithelium (RPE). 2017;
91. Novartis. Data on file - Clinical Study Report (Study 301/302), patient level analysis.
 92. Therapeutics S. Data on file - abstract submitted to ARVO 2019 Annual Meeting.
 93. Therapeutics S. Data on file - abstract submitted to 2019 AAPOS 45th Annual Meeting.
 94. Crowther MJ, Lambert PC. Parametric multistate survival models: Flexible modelling allowing transition-specific distributions with application to estimating clinically useful measures of effect differences. *Stat Med* [Internet]. 2017 Dec 20;36(29):4719–42. Available from: <https://doi.org/10.1002/sim.7448>
 95. NICE Decision Support Unit. Partitioned survival analysis TSD – NICE Decision Support Unit. 2017; Available from: <http://nicedsu.org.uk/wp-content/uploads/2017/06/Partitioned-Survival-Analysis-final-report.pdf>
 96. Akaike H. A new look at the statistical model identification. *IEEE Trans Automat Contr*. 1974;19(6):716–23.
 97. Jones E, Epstein D, Garcia-Mochon L. A Procedure for Deriving Formulas to Convert Transition Rates to Probabilities for Multistate Markov Models. *Med Decis Making*. 2017 Oct;37(7):779–89.
 98. Acaster Lloyd Consulting Ltd. Structured expert elicitation of health utilities in states describing RPE65-mediated inherited retinal disease. 2018;
 99. Lloyd, A.T., I; Gallop, K; Moseley, S; Donato, BMK; L'Italien G. Effect of Asfotase Alfa Treatment on Health States and Ambulatory Function in Patients with Hypophosphatasia. *Annu Meet Am Soc Bone Miner Res* 2017. 2017;
 100. Pastores, G.B., J; Hughes, J; Rogers, Y; Stenson, C; Clark, A; Lloyd, A; Alvarez, I; Jain, M; Kha AM. A Estimation of resource use and quality of life in phenylketonuria (PKU) patients. *Irel 13th Int Congr Inborn Errors Metab* 2017. 2017;
 101. van Hout B, Janssen MF, Feng Y-S, Kohlmann T, Busschbach J, Golicki D, et al. Interim scoring for the EQ-5D-5L: mapping the EQ-5D-5L to EQ-5D-3L value sets. *Value Heal J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res*. 2012;15(5):708–15.
 102. National Institute for Health and Care Excellence. NICE guideline [NG82]: Age-related macular degeneration (Appendix J). 2018; Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng82/evidence>
 103. Czoski-Murray C, Carlton J, Brazier J, Young T, Papo NL, Kang HK. Valuing condition-specific health states using simulation contact lenses. *Value Heal J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res*. 2009;12(5):793–9.
 104. Brown GC, Sharma S, Brown MM, Kistler J. Utility values and age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960)*. 2000 Jan;118(1):47–51.

105. Butt T, Crossland MD, West P, Orr SW, Rubin GS. Simulation contact lenses for AMD health state utility values in NICE appraisals: a different reality. *Br J Ophthalmol*. 2015 Apr;99(4):540–4.
106. Pershing S, Enns EA, Matesic B, Owens DK, Goldhaber-Fiebert JD. Cost-effectiveness of treatment of diabetic macular edema. *Ann Intern Med* [Internet]. 2014 Jan 7;160(1):18–29. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24573663>
107. Genéticos, Laboratório de Testes, CEGH-CEL U. Doenças oftalmológicas: sequenciamento - 324 genes. Available from: http://laboratorio.genoma.ib.usp.br/requests/new?test_id=1054
108. SIGTAP. Consultar Procedimentos. 2019. p. <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/>.
109. (CMED) CDRDMDM. Listas de preços de medicamentos [Internet]. [cited 2019 Jun 25]. Available from: <http://portal.anvisa.gov.br/listas-de-precos>
110. European Medicines Agency (EMA). Luxturna [Internet]. 2019. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/luxturna>
111. HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO. TERAPIA OCUPACIONAL NA REABILITAÇÃO VISUAL. Available from: [http://www.hcrp.fmrp.usp.br/cer/upload/PROTOCOLO TERAPIA OCUPACIONAL NA REABILITAÇÃO VISUAL.pdf](http://www.hcrp.fmrp.usp.br/cer/upload/PROTOCOLO%20TERAPIA%20OCUPACIONAL%20NA%20REABILITAÇÃO%20VISUAL.pdf)
112. HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO. PROTOCOLO ORIENTAÇÃO E MOBILIDADE - REABILITAÇÃO VISUAL. Available from: [http://www.hcrp.fmrp.usp.br/cer/upload/PROTOCOLO ORIENTAÇÃO E MOBILIDADE.pdf](http://www.hcrp.fmrp.usp.br/cer/upload/PROTOCOLO%20ORIENTAÇÃO%20E%20MOBILIDADE.pdf)
113. DATASUS. No Title. :[http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=.](http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=)
114. IBGE. Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios Contínua (jul - set/2019). 2019; Available from: https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/periodicos/3086/pnacm_2019_set.pdf
115. Schmier JK, Halpern MT, Covert D, Delgado J, Sharma S. Impact of visual impairment on use of caregiving by individuals with age-related macular degeneration. *Retina*. 2006;26(9):1056–62.
116. INSS. Aposentadoria por invalidez. 2017; Available from: <https://www.inss.gov.br/beneficios/aposentadoria-por-invalidez/>
117. Civil C. LEI Nº 9.032, DE 28 DE ABRIL DE 1995. 1995; Available from: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/L9032.htm
118. Secretaria-Geral. DECRETO Nº 9.661, DE 1º DE JANEIRO DE 2019. Available from: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2019-2022/2019/Decreto/D9661.htm
119. Chakravarthy U, Biundo E, Saka RO, Fasser C, Bourne R, Little J-A. The Economic Impact

- of Blindness in Europe. *Ophthalmic Epidemiol.* 2017 Aug;24(4):239–47.
120. IBGE. Produto Interno Bruto - PIB [Internet]. [cited 2019 Nov 27]. Available from: <https://www.ibge.gov.br/explica/pib.php>
 121. Wittenberg E, Prosser LA. Disutility of illness for caregivers and families: a systematic review of the literature. *Pharmacoeconomics.* 2013 Jun;31(6):489–500.
 122. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Projeções da População [Internet]. [cited 2019 Jul 25]. Available from: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9109-projecao-da-populacao.html?=&t=resultados>
 123. Bunker CH, Berson EL, Bromley WC, Hayes RP, Roderick TH. Prevalence of retinitis pigmentosa in Maine. *Am J Ophthalmol.* 1984 Mar;97(3):357–65.
 124. NICE. Voretigene neparvovec for treating inherited retinal dystrophies caused by RPE65 gene mutations [ID1054]. 2019; Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/hst11/evidence/committee-papers-pdf-6908685661>
 125. ANS. Beneficiários de planos privados de saúde, por cobertura assistencial (Brasil – 2010-2020) [Internet]. 2020. Available from: <http://www.ans.gov.br/perfil-do-setor/dados-gerais>
 126. Banco Central do Brasil. Cotações e boletins. Available from: <https://www4.bcb.gov.br/pec/taxas/port/ptaxnpsq.asp?frame=1>
 127. Chung DC, et al. Long-term Effect of Voretigene Neparvovec on the Full-Field Light Sensitivity Threshold Test of Patients with RPE65 Mutation-Associated Inherited Retinal Dystrophy – Post Hoc Analysis of Phase I trial data. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2019;60(9):3398. Available from: <https://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2746943&resultClick=1>.
 128. RUSSELL, S., BENNETT, J., HIGH, K., DRACK, A., YU, Z., TILLMAN, A., CHUNG, D., REAPE, K. Z. & MAGUIRE, A. Five-Year Update for the Phase 3 Voretigene Neparvovec-rzyl Study in Biallelic RPE65 Mutation–Associated Inherited Retinal Disease. The Retina Society Annual Meeting, 8 September 2020 London, U.
 129. Sallum JMF, Motta FL, Arno G, Porto FBO, Resende RG, Belfort R Jr. Clinical and molecular findings in a cohort of 152 Brazilian severe early onset inherited retinal dystrophy patients. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2020 Sep;184(3):728-752.
 130. S Stingl K, Kempf M, Bartz-Schmidt KU, Dimopoulos S, Reichel F, Jung R, et al. Spatial and temporal resolution of the photoreceptors rescue dynamics after treatment with voretigene neparvovec. *Br J Ophthalmol.* 2021 Jan.
 131. Kang C, Scott LJ. Voretigene Neparvovec: A Review in RPE65 Mutation-Associated Inherited Retinal Dystrophy. *Mol Diagn Ther* [Internet]. 2020 Aug;24(4):487–95. Available from: <https://dx.doi.org/10.1007/s40291-020-00475-6>
 132. Wells G, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. The Newcastle-Ottawa

Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses [Internet]. [cited 2021 Mar 15]. Available from:
http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp

133. Drack A V, Bennett J, Russell S, High KA, Yu Z-F, Tillman A, et al. How long does gene therapy last? 4-year follow-up of phase 3 voretigene neparvovec trial in RPE65-associated LCA/inherited retinal disease. *J AAPOS* [Internet]. 2019;23(4):e7-. Available from:
<https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01996427/full>
134. Russell SR, Maguire AM, Bennett J, Falabella P, Sohn EH, Mahajan VB, et al. Visual Function Questionnaire Responses in the Voretigene Neparvovec Phase 3 Trial. *Invest Ophthalmol Vis Sci* [Internet]. 2019;60(9). Available from:
<https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02008601/full>

Apêndice I: Estratégias de buscas utilizadas

Data da busca: 12 de março de 2021

a) Pubmed (76 registros)

#1 “voretigene neparvovec” [TIAB] OR voretigene neparvovec [TIAB] OR AAV2-hRPE65v2 [TIAB] OR Luxturna [TIAB]

b) Scopus (173 registros)

#1 TITLE-ABS (“voretigene neparvovec” OR “AAV2-hRPE65v2” OR “Luxturna”)

c) Cochrane (13 registros)

#1 “voretigene neparvovec”:ti,ab,kw OR “Luxturna”:ti,ab,kw

d) Lilacs (via BVS) (66 registros)

#1 (tw:(voretigene neparvovec)) OR (tw:(AAV2-hRPE65v2)) OR (tw:(Luxturna))

Apêndice II: Estudos excluídos na fase de leitura na integra (fase 2)

Autores	Ano	Título	Revista	V	E	Pag	T i p o	T e m a	Me dic am ent os	D e s f e c h o s	O u t r o s
Maguire, Albert M; Bennett, Jean; Aleman, Elena M; Leroy, Bart P; Aleman, Tomas S;	2021	Clinical Perspective: Treating RPE65-Associated Retinal Dystrophy.	Molecular therapy : the journal of the American Society of Gene Therapy	29	2	442 - 463				X	
Patel, Utsav; Boucher, Michel; de Léséleuc, Louis; Visintini, Sarah;	2018	Voretigene Neparvovec: An Emerging Gene Therapy for the Treatment of Inherited Blindness.	-	-	-	-	X				
Pennesi, M E; Schlechter, C L;	2020	The Evolution of Retinal Gene Therapy: From Clinical Trials to Clinical Practice	Ophthalmology	127	2	148 - 150		X			
Wang, A L; Knight, D K; Vu, T.-T.T.; Mehta, M C;	2019	Retinitis pigmentosa: Review of current treatment	International Ophthalmology Clinics	59	1	263 - 280		X			
Ducloyer, Jean-Baptiste; Le Meur, Guylène; Lebranchu, Pierre; Billaud, Fanny; Weber, Michel;	2020	Macular Fold Complicating a Subretinal Injection of Voretigene Neparvovec	Ophthalmol Retina	4	4	456 - 458				X	
Saraf, S S; De Koo, L C O;	2019	Vision restoration in outer retinal degenerations: Current approaches and future directions	International Ophthalmology Clinics	59	1	59-69		X			
Park, K S; Lima de Carvalho Jr., J R; Tsang, S H;	2019	Sustained Rescue of Rod Function and Probable Non-Cell-Autonomous Rescue of Cones after Gene Therapy	Ophthalmology	126	9	1286-1287				X	
Vázquez-Domínguez, I; Garanto, A; Collin, R W J;	2019	Molecular therapies for inherited retinal diseases—current standing, opportunities and challenges	Genes	10	9	-		X			
Gordon, K; Del Medico, A; Sander, I; Kumar, A; Hamad, B;	2019	Gene therapies in ophthalmic disease	Nature Reviews Drug Discovery	18	6	415 - 416		X			
Russell, S; Bennett, J; Maguire, A M; High, K A;	2018	Voretigene neparvovec-rzyl for the treatment of biallelic RPE65 mutation-associated retinal dystrophy	Expert Opinion on Orphan Drugs	6	8	457 - 464		X			
Nagiel, A;	2018	Gene therapy for RPE65-mediated retinal dystrophies	Survey of Ophthalmology	63	3	445 - 446		X			
-	2018	Vision quest: gene therapy for inherited vision loss	The Lancet	391	115	12-2		X			
Moore, N A; Morral, N; Ciulla, T A; Bracha, P;	2018	Gene therapy for inherited retinal and optic nerve degenerations	Expert Opinion on Biological Therapy	18	1	37-49		X			
Lee, H; Lotery, A;	2017	Gene therapy for RPE65-mediated inherited retinal dystrophy completes phase 3	The Lancet	390	07	823 - 824		X			
Farmer, Caroline; Bullement, Ash; Packman, David; Long, Linda; Robinson, Sophie; Nikram, Elham; Hatswell, Anthony J; Melendez-Torres, G J; Crathorne, Louise;	2020	Voretigene Neparvovec for Treating Inherited Retinal Dystrophies Caused by RPE65 Gene Mutations: An Evidence Review Group Perspective of a NICE Highly Specialised Technology Appraisal.	Pharmacoeconomics	38	12	1039-1318		X			

Levi, Sarah R; Oh, Jin Kyun; de Carvalho, Jose Ronaldo Lima Jr; Mahajan, Vinit B; Tsang, Stephen H; Sparrow, Janet R;	2020	Quantitative Autofluorescence Following Gene Therapy With Voretigene Neparvovec	JAMA Ophthalmol	13 8	8	919 - 921	X	X
Talib, Mays; Boon, Camiel J F;	2020	Retinal Dystrophies and the Road to Treatment: Clinical Requirements and Considerations.	Asia Pac J Ophthalmol (Phila)	9	3	159 - 179	X	
Fuller-Carter, Paula I; Basiri, Hamed; Harvey, Alan R; Carvalho, Livia S;	2020	Focused Update on AAV-Based Gene Therapy Clinical Trials for Inherited Retinal Degeneration.	BioDrugs	34	6	763 - 781	X	
Bucher, Kirsten; Rodríguez-Bocanegra, Eduardo; Dauletbekov, Daniyar; Fischer, M Dominik;	2020	Immune responses to retinal gene therapy using adeno-associated viral vectors - Implications for treatment success and safety.	Prog Retin Eye Res	0	0	100 915 - 100 915	X	
Mowad, Theresa G; Willett, Aimee E; Mahmoudian, Mani; Lipin, Mikhail; Heinecke, Armin; Maguire, Albert M; Bennett, Jean; Ashtari, Manzar;	2020	Compensatory Cross-Modal Plasticity Persists After Sight Restoration.	Front Neurosci	14	0	291 - 291		X
Gao, Jie; Hussain, Rehan M; Weng, Christina Y;	2020	Voretigene Neparvovec in Retinal Diseases: A Review of the Current Clinical Evidence.	Clin Ophthalmol	14	0	385 5- 386 9	X	
Padhy, Srikanta Kumar; Takkar, Brijesh; Narayanan, Raja; Venkatesh, Pradeep; Jalali, Subhadra;	2020	Voretigene Neparvovec and Gene Therapy for Leber's Congenital Amaurosis: Review of Evidence to Date.	Appl Clin Genet	13	0	179 - 208	X	
Hussain, Rehan M; Tran, Kimberly D; Maguire, Albert M; Berrocal, Audina M; Maguire, Albert M;	2019	Subretinal Injection of Voretigene Neparvovec-rzyl in a Patient with RPE65Associated Leber's Congenital Amaurosis	Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina	50	1 0	661 - 663		X
Judit Banhazi; Daniel Viriato; Claudio Spera; Nicola Williamson; Helena Bradley; Elizabeth Exall; Jean Bennett	2020	Psychometric evaluation of a modified version of the visual function questionnaire using data from a Phase III trial in biallelic RPE65 mutation-associated inherited retinal dystrophy	Investigative ophthalmology & visual science	61	7	-		X
NCT00999609	2009	Safety and Efficacy Study in Subjects With Leber Congenital Amaurosis	Clinical Trials	0	0	-		X

Apêndice III: Fórmula de probabilidade de transição a longo prazo

```
(%i1) Q: matrix([a,b,c,d,e], [0,f,g,h,i], [0,j,k,l], [0,0,0,-m,m], [0,0,0,-0,0]);
      [ a b c d e
      [ 0 f g h i
      [ 0 0 j k l
      [ 0 0 0 -m m
      [ 0 0 0 0 0
(%i2) [values, e vectors]: eigenvectors(Q);
(%i3) [[[-m,j,f,a,0],[1,1,1,1,1]], [[1,
      h m^2+(-gk+hj+ah)m-agk+ahj
      d m^2+(-ck+dj-bh+df)m+(bg-cf)k+(df-bh)j
      k m^2+(f+a)km+afk
      m^3+(j+f+a)m^2+(f+a)j+af)m+afj
      0]], [[1,
      d m^2+(-ck+dj-bh+df)m+(bg-cf)k+(df-bh)j
      d m^2+(-ck+dj-bh+df)m+(bg-cf)k+(df-bh)j
      g j-a g j^2+(-f-a)j+af
      c j+b g-c f c j+b g-c f
      0,0]], [[1,
      f-a
      b
      0,0,0,0]], [[1,
      0,0,0,0]], [[1,
      a g l+a g k+(-a l-a h)j
      (b g-c f)l+(b g-c f)k+(-b i-b h+(e+d) f)j
      a f l+a f k
      a f j
      (b g-c f)l+(b g-c f)k+(-b i-b h+(e+d) f)j
      (b g-c f)l+(b g-c f)k+(-b i-b h+(e+d) f)j
      a f j
      (b g-c f)l+(b g-c f)k+(-b i-b h+(e+d) f)j
      ]]]]
(%i4) values[1]: [values[1][4], values[1][3], values[1][2], values[1][1], values[1][5]];
(%i5) [a,f,j,-m,0]
(%i6) e vectors: [e vectors[4], e vectors[3] b, e vectors[2] (c+j+b g-c f), e vectors[1] (d m^2+(-ck+dj-bh+df)m+(bg-cf)k+(df-bh)j), e vectors[5] ((b g-c f)l+(b g-c f)k+(-b i-b h+(e+d) f)j)];
(e vectors) [[[[1,0,0,0,0]], [[b,f-a,0,0,0]], [[c j+b g-c f, g j-a g, j^2+(-f-a)j+af, 0,0]], [[d m^2+(-ck+dj-bh+df)
      m+(bg-cf)k+(df-bh)j, h m^2+(-gk+hj+ah)m-agk+ahj, k m^2+(f+a)km+afk, -m^3-(j+f+a)m^2-
      (f+a)j+af)m-afj, 0]], [[(b g-c f)l+(b g-c f)k+(-b i-b h+(e+d) f)j, -a g l-a g k+(-a l-a h)j, a f l+a f k, -a f j, -a
      f j]]]
(%i7) U: transpose(matrix(e vectors[1][1]));
      [ 1
      [ 0
      [ 0
      [ 0
      [ 0
(%i8) for i: 2 thru 5 do U: addcol(U, e vectors [i][1]);
(%i9) done
(%i10) expand(U);
      [ 1 b c j+b g-c f d m^2-c k m+d j m-b h m+d f m+b g k-c f k-b h j+d f j b g l-c f l+b g k-c f k-b i j-b h j+e f j+d f j
      [ 0 f-a g j-a g h m^2-g k m+h j m+a h m-a g k+ah j -a g l-a g k+a i j+ah j
      [ 0 0 j^2-f j-a j+af k m^2+f k m+a k m+af k a f l+a f k
      [ 0 0 0 -m^3-j m^2-f m^2-a m^2-f j m-a j m-a f m-a f j -a f j
      [ 0 0 0 0 0 -a f j
      [ 0 0 0 0 0 -a f j
(%i11) Uinverse: matrix([1,b,n,o,p], [0,q,r,s,i], [0,0,u,v,w], [0,0,0,x,y], [0,0,0,0,z]);
      [ 1 b n o p
      [ 0 q r s i
      [ 0 0 u v w
      [ 0 0 x y
      [ 0 0 0 z
(%i12) expand(invert(U));
      [ 1 -b b r n -b r v n v b s -o b r v y n v y b s y o y -b r w n w b t -p
      [ q q u u q u x u x q x x q u x z u x z q x z x z q u z u z q z z
      [ 0 1 -r -r v -s
      [ q q u q u x q x q u x z q u x z q u z q z
      [ 0 0 1 -v
      [ u x u x z u z
      [ 0 0 0 1 -y
      [ x x z
      [ 0 0 0 0 1
      [ z
(%i13) Uinverse: matrix([1,aa,ab,ac,ad], [0,ae,af,ag,ah], [0,0,ai,aj,ak], [0,0,0,al,am], [0,0,0,0,an]);
      [ 1 aa ab ac ad
      [ 0 ae af ag ah
      [ 0 0 ai aj ak
      [ 0 0 0 al am
      [ 0 0 0 0 an
(%i14) expDt: matrix([expat,0,0,0,0], [0,0,expft,0,0], [0,0,0,expimust,0], [0,0,0,0,1]);
      [ expat 0 0 0 0
      [ 0 expft 0 0 0
      [ 0 0 expit 0 0
      [ 0 0 0 expimusmt 0
      [ 0 0 0 0 1
(%i15) U . expDt . Uinverse;
(%i16) [expat ae b expft +aa expat ai expjt n +af b expft +ab expat al expimusmt o +aj expjt n +ag b expft +ac expat an p +am expimusmt o +ak expjt n +ah b expft +ad expat
      [ 0 ae expft q ai expjt r +af expft q al expimusmt s +aj expjt r +ag expft q an t +am expimusmt s +ak expjt r +ah expft q
      [ 0 0 ai expjt u al expimusmt v +aj expjt u an w +am expimusmt v +ak expjt u
      [ 0 0 0 0 al expimusmt x an y +am expimusmt x
      [ 0 0 0 0 0 an z
```

Figura 27. Resultado do programa de álgebra computacional (wxMaxima)

Fonte: Desenvolvimento próprio

ANEXO 1. REGISTRO NA ANVISA

DIÁRIO OFICIAL DA UNIÃO - Seção 1

ISSN 1677-7042

Nº 150, quinta-feira, 6 de agosto de 2020

LANGE E BRITO FARMACIA LTDA. / 088.444.153/0001-79
25351.504821/2014-75 / 7273450
7110 - AFE - ALTERAÇÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS - RAZÃO SOCIAL / 2039593201

DROGARIA 18M LTDA / 032.757.270/0001-38
25351.175064/2002-84 / 0199801
7110 - AFE - ALTERAÇÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS - RAZÃO SOCIAL / 2039595207

D & D DROGARIA LTDA - ME / 023.269.276/0001-75
25351.440731/2017-91 / 7535702
7113 - AFE - ALTERAÇÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS - ENDEREÇO / 2039628207

1ª DIRETORIA

GERÊNCIA DE SANGUE, TECIDOS, CÉLULAS E ÓRGÃOS

RESOLUÇÃO-RE Nº 2.786, DE 31 DE JULHO DE 2020

O Gerente de Sangue, Tecidos, Células e Órgãos da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso das atribuições que lhe foram conferidas pelo art. 120, aliado ao art. 54, I, § 1º do Regimento Interno aprovado pela Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 255, de 10 de dezembro de 2018, resolve:

Art. 1º Deferir petição relacionada à Gerência de Sangue, Tecidos, Células e Órgãos - GSTCO da:

Nome da empresa: Novartis Biociências S.A
CNPJ: 56.994.502/0027-79
Componente Ativo: VORBITIGENO NEPARVOVEQUE
Nome do Produto de Terapia Avançada: LUXTURNA
Número do processo: 25351.520073/2019-82
Número do registro: 1.0068.1173.001-2.
Vencimento do registro: 08/2025.

Assunto da Petição: 11587 Medicamento Novo- Produto de Terapia Avançada- Registro de Produto de Terapia Avançada Classe II. Expediente: 2130769/19-5

Apresentação do produto: SX10E12GV/ML SOL FR PLAS TRANS X 0,5ML + 2 SOL DIL FR PLAS TRANS X 1,7 ML

Validade: 24 meses.

Art. 2º Esta Resolução entra em vigor na data de sua publicação.

JOÃO BATISTA DA SILVA JÚNIOR

RESOLUÇÃO-RE Nº 2.816, DE 4 DE AGOSTO DE 2020

O Gerente de Sangue, Tecidos, Células e Órgãos da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso das atribuições que lhe foram conferidas pelo art. 120, aliado ao art. 54, I, § 1º do Regimento Interno aprovado pela Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 255, de 10 de dezembro de 2018, resolve:

Art. 1º Conceder às empresas, constantes no anexo, a Certificação de Boas Práticas de Fabricação (CBPF) de Produto de Terapia Avançada.

Art. 2º A presente certificação terá validade de 2 (dois) anos a partir de sua publicação.

Art. 3º Esta Resolução entra em vigor na data de sua publicação.

JOÃO BATISTA DA SILVA JÚNIOR

ANEXO

Fabricante: Spark Therapeutics, Inc.
Endereço: 3737 Market St., Suite 1.300, Philadelphia, Pennsylvania PA 19104 USA

Solicitante: Novartis Biociências S.A. CNPJ: 56.994.502/0027-79

Autorização de Funcionamento: 1.00068-5 Expediente: 2321259/20-5
Certificado de Boas Práticas de Fabricação de Componente Ativo de Produto de Terapia Génica de indústria internacional.

Fabricante: Nova Laboratórios Limited.
Endereço: Martin House, Gloucester Crescent Wigston, Leicestershire LE18 4YL, United Kingdom

Solicitante: Novartis Biociências S.A. CNPJ: 56.994.502/0027-79

Autorização de Funcionamento: 1.00068-5 Expediente: 2321104/20-1
Certificado de Boas Práticas de Fabricação para Produto de Terapia Génica estéril.

3ª DIRETORIA

GERÊNCIA-GERAL DE TECNOLOGIA DE PRODUTOS PARA SAÚDE

RESOLUÇÃO-RE Nº 2.841, DE 5 DE AGOSTO DE 2020

O Gerente-Geral de Tecnologia de Produtos para Saúde, no uso das atribuições que lhe confere o art. 156, aliado ao art. 54, I, § 1º do Regimento Interno aprovado pela Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 255, de 10 de dezembro de 2018, resolve:

Art. 1º Deferir as petições relacionadas à Gerência-Geral de Tecnologia de Produtos para Saúde, com validade de 1(um) ano em atenção ao art. 12 da Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 348, de 17 de março de 2020 e considerando o art. 8º e o art. 10 da Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 349, de 19 de março de 2020, conforme anexo.

Art. 2º Esta Resolução entra em vigor na data de sua publicação.

LEANDRO RODRIGUES PEREIRA

ANEXO

NOME DA EMPRESA / CNPJ
NOME COMERCIAL
NÚMERO DO PROCESSO / REGISTRO
PETIÇÃO(ÕES) / EXPEDIENTE(S)

ACUMED PRODUTOS MÉDICOS HOSPITALARES LTDA / 06.105.362/0001-23
Termômetro Clínico Digital Sem Contato Premium
25351.740950/2020-73 / 80275319014
8024 - EQUIPAMENTO - Cadastro de Equipamento para Saúde / 2502452203
Termômetro Digital Infravermelho G-Tech Modelo Go
25351.740949/2020-49 / 80275319013
8024 - EQUIPAMENTO - Cadastro de Equipamento para Saúde / 2502450207

AO COMÉRCIO E DISTRIBUIÇÃO EIRELI / 12.240.790/0001-61
11.953.255/0001-95
25351.682842/2020-79 / 81907549001
8024 - EQUIPAMENTO - Cadastro de Equipamento para Saúde / 2322319207

BRASIL ART & CORES INDUSTRIA COMERCIO IMPORTAÇÃO E EXPORTAÇÃO LTDA - EPP /
11.953.255/0001-95
25351.551602/2020-23 / 80848840012
8433 - IVD - Registro de produto / 1913065201

COMERCIAL NACIONAL DE PRODUTOS HOSPITALARES LTDA / 00.142.916/0001-86
Módulo ANI MOC-9
25351.583889/2020-51 / 10342600082
80027 - EQUIPAMENTO - Cadastro de Família de Equipamentos para Saúde / 2012069209

Kelp Méd Comércio de produtos e serviços hospitalares Ltda me / 03.985.711/0001-50
YI-VA4000- VÍDEO LARINGOSCÓPIO KELPMED REUTILIZÁVEL
25351.693396/2020-17 / 81395839002
8024 - EQUIPAMENTO - Cadastro de Equipamento para Saúde / 2357880207

MÂNDALÁ BRÁSIL IMPORTAÇÃO E DISTRIBUIÇÃO DE PRODUTO MÉDICO HOSPITALAR LTDA /
09.117.476/0001-81
Medakit Covid-19 IgM/IgG Antibody Combo Test Kit (Colloidal Gold)
25351.583767/2020-22 / 80686360293
8017 - IVD - Registro de produtos importados em família / 2009702206

PV COMÉRCIO ATACADISTA DE MAQUINAS E EQUIPAMENTOS EIRELI / 15.804.354/0001-
66
Kit de Diagnóstico para SARS-CoV-2 IgM / IgG Anticorpo (ouro coloidal)
25351.330655/2020-11 / 80799800004
8433 - IVD - Registro de produto / 1249202207

SETTY ASSESSORIA E CONSULTORIA EM ASSUNTOS REGULATORIOS COM DE PROD MEDICO
HOSPITALARES EIRELI / 26.406.496/0001-91
Kit de Detecção Bosphore Novel Coronavirus (2019-nCoV) v2
25351.352498/2020-96 / 81552290002
8017 - IVD - Registro de produtos importados em família / 1310343201

Nº de Processos: 9
Total de Empresas: 8

RESOLUÇÃO-RE Nº 2.842, DE 5 DE AGOSTO DE 2020

O Gerente-Geral de Tecnologia de Produtos para Saúde, no uso das atribuições que lhe confere o art. 156, aliado ao art. 54, I, § 1º do Regimento Interno aprovado pela Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 255, de 10 de dezembro de 2018, resolve:

Art. 1º Deferir as petições relacionadas à Gerência-Geral de Tecnologia de Produtos para Saúde, conforme anexo.

Art. 2º Esta Resolução entra em vigor na data de sua publicação.

LEANDRO RODRIGUES PEREIRA

ANEXO

NOME DA EMPRESA / CNPJ
NOME COMERCIAL
NÚMERO DO PROCESSO / REGISTRO
PETIÇÃO(ÕES) / EXPEDIENTE(S)

DIAGNÓSTICA INDÚSTRIA E COMÉRCIO LTDA - ME / 11.462.456/0001-90
COVID-19 COMBO RAPID TEST
25351.536300/2020-25 / 80638720157
8433 - IVD - Registro de produto / 1864874206

LB DIAGNÓSTICA COMÉRCIO DE PRODUTOS MÉDICOS HOSPITALARES LTDA epp /
07.668.811/0001-04
SARS-CoV-2 Virachip® IgA Control
25351.712307/2020-50 / 80332010056
8017 - IVD - Registro de produtos importados em família / 2415963208
SARS-CoV-2 Virachip® IgG Control
25351.712310/2020-73 / 80332010057
8017 - IVD - Registro de produtos importados em família / 2415971209

YIN'S BRÁSIL COMÉRCIO INTERNACIONAL LTDA / 02.462.686/0001-68
Teste de Anticorpos (IgM/IgG) para Coronavirus (COVID-19)
25351.621651/2020-31 / 80772110010
8433 - IVD - Registro de produto / 2133521204

Nº de Processos: 4
Total de Empresas: 3

RESOLUÇÃO-RE Nº 2.843, DE 5 DE AGOSTO DE 2020

O Gerente-Geral de Tecnologia de Produtos para Saúde, no uso das atribuições que lhe confere o art. 156, aliado ao art. 54, I, § 1º do Regimento Interno aprovado pela Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 255, de 10 de dezembro de 2018, resolve:

Art. 1º Indeferir as petições relacionadas à Gerência-Geral de Tecnologia de Produtos para Saúde, conforme anexo.

Art. 2º Esta Resolução entra em vigor na data de sua publicação.

LEANDRO RODRIGUES PEREIRA

ANEXO

NOME DA EMPRESA / CNPJ
NOME COMERCIAL
NÚMERO DO PROCESSO / REGISTRO
PETIÇÃO(ÕES) / EXPEDIENTE(S)

ARGOSLAB DISTRIBUIDORA DE PRODUTOS PARA LABORATÓRIOS LTDA / 09.377.976/0001-52
EDI Novel Coronavirus COVID-19 IgM ELISA Kit
25351.189195/2020-31 /
8433 - IVD - Registro de produto / 0805270201
EDI Novel Coronavirus COVID-19 IgG ELISA Kit
25351.189195/2020-21 /
8433 - IVD - Registro de produto / 0805274203

IDS MEDICAL PRODUTOS MEDICOS LTDA / 33.661.197/0001-69
Kit de Teste para nCoV-19 IgG/IgM (base Ouro Coloidal) - Vazyme
25351.259852/2020-12 /
8433 - IVD - Registro de produto / 1032970206

LAB RESEARCH DO BRASIL COMERCIO DE PRODUTOS PARA PESQUISAS LTDA - EPP /
07.912.701/0001-46
Cartucho de teste rápido COVID-19
25351.324396/2020-81 /
8433 - IVD - Registro de produto / 1232252201

Nº de Processos: 4
Total de Empresas: 3



ANEXO 2. BULA DO PRODUTO

LUXTURNA®

voretigeno neparvoveque

APRESENTAÇÕES

Luxturna® - Solução concentrada para injeção subretiniana - frasco de dose única de 2 mL com volume extraível de 0,5 mL.

A concentração fornecida de 5×10^{12} genomas virais (gv) por mL, requer uma diluição de 1:10 antes da administração.

Após a diluição, cada dose contém $1,5 \times 10^{11}$ gv em um volume de 0,3 mL. O diluente é fornecido em volumes extraíveis de 1,7 mL em dois frascos de uso único de 2 mL.

VIA SUBRETINIANA USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Voretigeno neparvoveque é um vetor de transferência gênica que utiliza um capsídeo de vetor viral adeno-associado sorotipo 2 (AAV2) como veículo de transporte do cDNA da proteína do epitélio pigmentado retiniano humano de 65 kDa (hRPE65) para a retina. *Voretigeno neparvoveque* é derivado de AAV de ocorrência natural usando técnicas de DNA recombinante.

Excipientes

Solução concentrada: cloreto de sódio, fosfato de sódio monobásico (para ajuste do pH), fosfato de sódio dibásico (para ajuste do pH), poloxaleno, água para injetáveis.

Diluente: cloreto de sódio, fosfato de sódio monobásico (para ajuste do pH), fosfato de sódio dibásico (para ajuste do pH), poloxaleno, água para injetáveis.

Luxturna® não contém conservantes.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

O Luxturna® é indicado para o tratamento de pacientes adultos e pediátricos com perda de visão devido à distrofia hereditária da retina causada por mutações bialélicas do RPE65 confirmadas e que tenham suficientes células retinianas viáveis.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Estudos clínicos

Estudo 301

A eficácia de Luxturna® em pacientes pediátricos e adultos foi avaliada em um ensaio aberto, randomizado, de dois centros (Estudo 301).

Dos 31 participantes incluídos, 21 participantes foram randomizados para receber injeção subretiniana de Luxturna®. Um participante descontinuou o estudo antes do tratamento. Dez participantes foram randomizados para o grupo de controle (não intervenção). Um participante do grupo de controle retirou o consentimento e foi descontinuado do estudo. Os nove participantes que foram randomizados para o grupo de controle foram cruzados para receber injeção subretiniana de Luxturna® após um ano de observação. A média de idade dos 31 participantes randomizados foi de 15 anos (faixa de 4 a 44 anos), incluindo 64% dos participantes pediátricos (n=20, idade de 4 a 17 anos) e 36% adultos (n=11). Injeções subretinianas bilaterais de Luxturna® foram administradas sequencialmente em dois procedimentos cirúrgicos separados com um intervalo de 6 a 18 dias.

A eficácia de Luxturna® foi estabelecida com base na mudança de pontuação do teste de mobilidade de luminância múltipla (MLMT) desde o início até o ano 1.

O MLMT foi projetado para medir mudanças na visão funcional, especificamente a capacidade de um participante de percorrer um percurso com precisão e em um ritmo razoável em diferentes níveis de iluminação ambiental.

O MLMT foi avaliado usando os dois olhos (visão binocular) e cada olho separadamente em um ou mais dos

sete níveis de iluminação, variando de 400 lux (correspondente a um escritório muito iluminado) a 1 lux (correspondendo a uma noite de verão sem lua). Cada nível de luz foi atribuído um código de pontuação que varia de 0 a 6. Uma maior pontuação indicava que o participante conseguiu passar o MLMT em um nível de luz mais baixo. O MLMT de cada participante foi filmado e avaliado por avaliadores independentes usando uma combinação definida de pontuações de velocidade e exatidão. A pontuação do MLMT foi determinada pelo menor nível de luz em que o participante foi capaz de passar pelo MLMT. A mudança da pontuação do MLMT foi definida como a diferença entre a pontuação do início e a pontuação do ano 1. Uma mudança positiva na pontuação do MLMT, do início até a visita do ano 1, indicou que o participante era capaz de concluir o MLMT em um nível de luz mais baixo.

Três desfechos secundários também foram testados: teste de limiar de sensibilidade à luz de campo total (FST) usando luz branca; a mudança na pontuação do MLMT para o primeiro olho atribuído; e teste de acuidade visual (AV).

A Tabela 2-1 resume a variação média da classificação do MLMT desde o início até o ano 1 no grupo de tratamento de Luxturna® em comparação com o grupo de controle.

Tabela 2-1 Mudanças na pontuação do MLMT: Ano 1, comparado ao início (população ITT: n=21 Intervenção, n=10 Controle)

Mudança na pontuação do MLMT	Diferença (IC 95%) Controle de Intervenção	valor de p
usando visão binocular	1.6 (0.72, 2.41)	0.001
usando somente o primeiro olho atribuído	1.7 (0.89, 2.52)	0.001
usando somente o segundo olho atribuído	2.0 (1.14, 2.85)	< 0.001

A pontuação de mudança do MLMT monocular melhorou significativamente no grupo de tratamento e foi semelhante aos resultados do MLMT binocular (consulte Tabela 2-1).

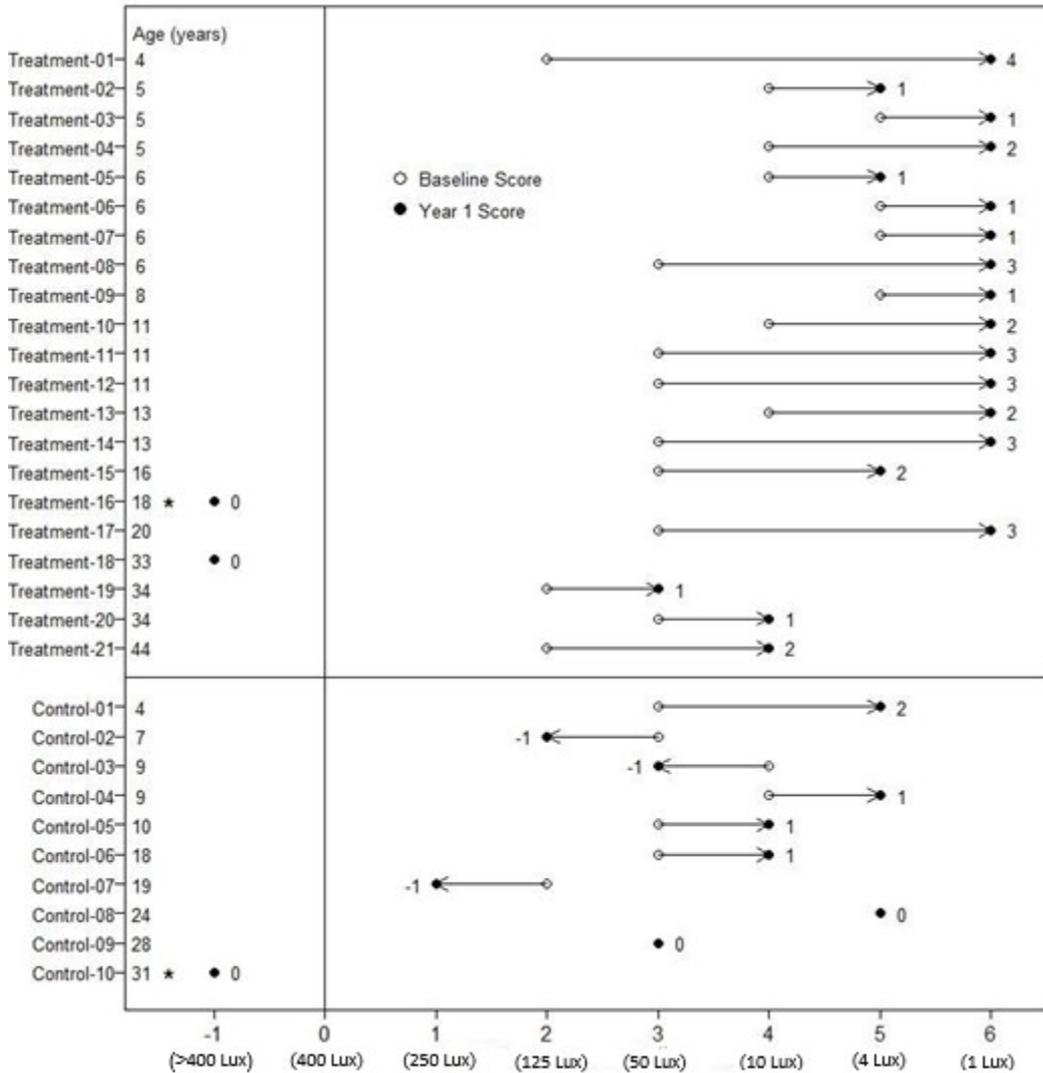
A Tabela 2-2 mostra o número e a porcentagem de pacientes com diferentes magnitudes de mudança na pontuação do MLMT usando os dois olhos no ano 1. Onze dos 21 (52%) participantes do grupo de tratamento de Luxturna® tiveram uma mudança na pontuação do MLMT de dois ou mais, enquanto um dos dez (10%) participantes do grupo de controle teve uma mudança na pontuação do MLMT de dois.

Tabela 2-2 Magnitude da mudança da pontuação do MLMT usando os dois olhos no ano 1

Mudança de pontuação	Luxturna® (n=21)	Controle (n=10)
-1	0	3 (30%)
0	2 (10%)	3 (30%)
1	8 (38%)	3 (30%)
2	5 (24%)	1 (10%)
3	5 (24%)	0
4	1 (4%)	0

A Figura 2-1 mostra o desempenho de MLMT de pacientes individuais usando os dois olhos no início e no ano 1.

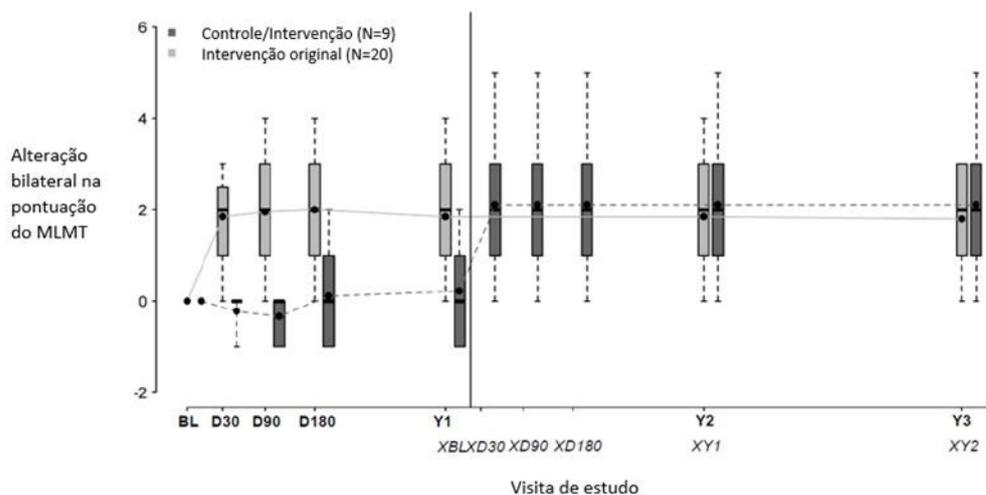
Figura 2-1 Pontuação do MLMT usando os dois olhos no início e no ano 1 para participantes individuais



O figura 2-1 relaciona os participantes, considerando as diferentes idades, com os níveis de iluminação (> 400 a 1 Lux). **Nota para Figura 2-1:** *participantes que foram retirados ou descontinuados. Os círculos abertos são as pontuações do início. Os círculos fechados são as pontuações do ano 1. Os números ao lado do círculo sólido representam a mudança de pontuação no ano 1. As linhas horizontais com setas representam a magnitude da mudança de pontuação e sua direção. Setas apontando para a direita representam melhora. A seção superior mostra os resultados dos 21 participantes do grupo de tratamento. A seção inferior mostra os resultados dos 10 participantes no grupo de controle. Os participantes de cada grupo são cronologicamente organizados por idade, com o participante mais jovem no topo e o participante mais velho na parte inferior.

A Figura 2-2 mostra o efeito do medicamento ao longo do período de três anos no grupo de tratamento com *voretigene neparvoveque*, bem como o efeito no grupo de controle após o cruzamento para receber injeção subretiniana de *voretigene neparvoveque*. Diferenças significativas no desempenho do MLMT binocular foram observadas no grupo de tratamento com *voretigene neparvoveque* no dia 30 e foram mantidas durante as visitas restantes de acompanhamento ao longo do período de três anos, comparado a nenhuma mudança no grupo de controle. No entanto, após o cruzamento para receber injeção subretiniana de *voretigene neparvoveque*, os participantes do grupo de controle apresentaram uma resposta semelhante ao *voretigene neparvoveque* comparado com os participantes do grupo de tratamento *voretigene neparvoveque*.

Figura 2-2 Mudança na pontuação do MLMT usando visão binocular versus tempo antes/depois da exposição ao *voretigeno neparvoveque*



Nota para Figura 2-2: Cada caixa representa os 50% do meio da distribuição da mudança de pontuação do MLMT. Linhas pontilhadas verticais representam os 25% adicionais acima e abaixo da caixa. A barra horizontal dentro de cada caixa representa a mediana. O ponto dentro de cada caixa representa a média. A linha sólida conecta as alterações médias de pontuação do MLMT durante as visitas para o grupo de tratamento. A linha pontilhada conecta a variação média de pontuação do MLMT sobre as visitas para o grupo de controle, incluindo cinco visitas durante o primeiro ano sem receber *voretigeno neparvoveque*. Foi administrado *voretigeno neparvoveque* ao grupo de controle após 1 ano de observação.

BL: baseline [avaliação inicial];

D30, D90, D180: 30, 90 e 180 dias após o início do estudo;

Y1, Y2, Y3: um, dois e três anos após o início do estudo;

XBL; XD30; XD90; XD180: avaliação inicial, 30, 90 e 180 dias após o início do estudo para o grupo de cruzamento de controle;

XY1; XY2: um e dois anos após o início do estudo para o grupo de cruzamento de controle.

O teste de FST é uma medida global da sensibilidade da retina à luz, em que os valores de Log10 (cd.s/m²) indicam melhor sensibilidade quando são mais negativos. Resultados do teste de sensibilidade à luz em campo total no primeiro ano de estudo: luz branca [Log10 (cd.s/m²)] são mostrados na Tabela 2-3 a seguir.

Tabela 2-3 Teste de sensibilidade à luz de campo total

Teste de sensibilidade à luz de campo total - Primeiro olho atribuído (ITT)			
Intervenção, N = 21			
	Início	Ano 1:	Mudança
N	20	20	19
Média (SE)	-1.23 (0.10)	-3.44 (0.30)	-2.21 (0.30)
Controle, N = 10			
N	9	9	9
Média (SE)	-1.65 (0.14)	-1.54 (0.44)	0.12 (0.45)
Diferença (IC 95%) (Intervenção-Controle) -2.33 (-3.44, -1.22), p < 0.001			
Teste de sensibilidade à luz de campo total - Segundo olho atribuído (ITT)			
Intervenção, N = 21			
	Início	Ano 1:	Mudança
N	20	20	19
Média (SE)	-1.35 (0.09)	-3.28 (0.29)	-1.93 (0.31)

	Controle, N = 10		
N	9	9	9
Média (SE)	-1.64 (0.14)	-1.69 (0.44)	0.04 (0.46)
	Diferença (IC 95%) (Intervenção-Controle) -1.89 (-3.03, -0.75), p=0.002		
Teste de sensibilidade à luz de campo total - Média entre os dois olhos (ITT)			
Diferença (IC 95%) (Intervenção-Controle): -2.11 (-3.19, -1.04), p < 0.001			

Os participantes do grupo de controle que cruzaram para receber uma injeção subretiniana de *voretigeno neparvoveque* no ano 1 apresentaram uma resposta semelhante ao *voretigeno neparvoveque* como participantes no grupo de intervenção original. Para ambos os grupos de tratamento, após a administração do vetor, o ganho no desempenho do FST foi maior que 2 unidades log, refletindo uma melhora de mais de 100 vezes na sensibilidade à luz. A melhora na sensibilidade à luz de campo total foi mantida por até 3 anos após a exposição ao *voretigeno neparvoveque*.

Uma análise de suporte mostrou que as relações lineares entre as pontuações do MLMT e FST neste estudo foram geralmente boas a fortes, indicando que os participantes com melhora no teste de mobilidade no ano 1 tenderam a ter resultados FST menores (ou seja, melhores) no ano 1.

Um ano após a exposição ao *voretigeno neparvoveque*, a mudança média em relação ao início na acuidade visual em ambos os olhos usando a escala de *Holladay* foi de -0,16 LogMAR para o grupo de intervenção e de 0,01 LogMAR para o grupo de controle não tratado. Isso refletiu uma melhora média de 8 letras ETDRS para os participantes de intervenção, comparado com uma perda média de 0,5 letras para os participantes de controle. Essa diferença entre os grupos não foi estatisticamente significativa.

Em uma análise post hoc de apoio usando a escala de *Lange* para pontuação fora do quadro, o grupo de intervenção mostrou uma melhora de 9,0 letras versus uma melhora de 1,5 letras no grupo de controle, média de ambos os olhos (diferença de 7,5 letras). Essa diferença entre os grupos foi estatisticamente significativa.

Dados de segurança não clínicos

A administração subretiniana simultânea e bilateral de *voretigeno neparvoveque* foi bem tolerada em níveis de dose até $8,25 \times 10^{10}$ gv por olho em cães com uma mutação RPE-65 de ocorrência natural e $7,5 \times 10^{11}$ gv (5 vezes superior à dose humana recomendada) por olho em primatas não humanos (NHPs) com olhos com visão normal. Em ambos os modelos animais, administrações sequenciais subretinianas bilaterais, onde o olho contralateral foi injetado após o primeiro olho, foram bem toleradas no nível de dose humana recomendada de $1,5 \times 10^{11}$ gv por olho. Além disso, os cães com a mutação RPE-65 apresentaram melhor comportamento visual e respostas pupilares.

A histopatologia ocular de olhos de cão e de primatas não humanos expostos ao *voretigeno neparvoveque* mostrou apenas mudanças leves, que foram principalmente relacionadas com a cicatrização de lesão cirúrgica. Em um estudo toxicológico anterior, um vetor AAV2 semelhante administrado subretinariamente em cães em uma dose de 10 vezes a dose recomendada resultou em toxicidade focal da retina e infiltrados celulares inflamatórios histologicamente em regiões expostas ao vetor. Outros achados de estudos não clínicos de *voretigeno neparvoveque* incluíam células inflamatórias ocasionais e isoladas na retina, sem degeneração aparente da retina. Após a administração de um único vetor, os cães desenvolveram anticorpos contra o capsídeo do vetor AAV2 que estavam ausentes em primatas não humanos naïve.

Carcinogenicidade e mutagenicidade

Não foram realizados estudos em animais para avaliar os efeitos da *voretigeno neparvoveque* na carcinogenicidade ou mutagenicidade.

Referências bibliográficas

- 1 LTW888 - *voretigeno neparvoveque*. 7010592_CG_A-23P-967. Quality Overall Summary – Drug product. Novartis. 29-Mar-2019.
- 2 Luxturna (*voretigeno neparvoveque*). Pharmacy manual for the dose preparation of Luxturna®. January 2019.

- 3 Luxturna (*voretigene neparvoveque*). LTW888A1 – 2.5 Clinical Overview in Biallelic RPE65 mutation-associated retinal dystrophy. Novartis. 29-Mar-2019.
- 4 Luxturna (*voretigene neparvoveque*). Surgical manual for the administration of Luxturna®. January 2019.
- 5 Luxturna (*voretigene neparvoveque*). LTW888A1 – 2.7.4 Summary of Clinical Safety in confirmed biallelic RPE65 mutation-associated retinal dystrophy. Novartis. 26-Mar-2019.
- 6 LTW888 (*voretigene neparvoveque*). 2.4 Nonclinical Overview. Novartis. 24-Jan-2019.
- 7 LTW888 *Voretigene neparvoveque* (AAV2-hRPE65v2). 2.7.2 Summary of Clinical Pharmacology Studies. Novartis. 14-Feb-2019.
- 8 LTW888 (*voretigene neparvoveque*). 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy in Biallelic RPE65 mutation-associated retinal dystrophy. Novartis. 27-Mar-2019.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapêutico: Outros oftalmológicos - *voretigene neparvoveque*

Código ATC: S01XA27

Mecanismo de ação

O Luxturna® foi concebido para fornecer uma cópia normal do gene que codifica a proteína de 65 kDa (RPE65) do epitélio pigmentado retiniano humano para as células da retina em pessoas com níveis reduzidos ou ausentes de RPE65 biologicamente ativo. O RPE65 é produzido nas células do epitélio pigmentado retiniano (EPR) e converte todo o trans-retinol em 11-cis-retinol, que subsequentemente forma o cromóforo, 11 cis-retinal, durante o ciclo visual (retinoide). O ciclo visual é crítico na fototransdução, que se refere à conversão biológica de um fóton de luz em um sinal elétrico na retina. Mutações no gene RPE65 levam a níveis reduzidos ou ausentes da atividade do isômero hidrolase do RPE65, bloqueando o ciclo visual, resultando em comprometimento da visão e, por fim, cegueira completa.

Farmacodinâmica

A injeção de Luxturna® no espaço subretiniano resulta na transdução de algumas células do epitélio pigmentado retiniano com um cDNA que codifica a proteína RPE65 humana normal, fornecendo assim o potencial para restaurar o ciclo visual.

Farmacocinética

Biodistribuição (dentro do corpo) e Eliminação de Vetor (excreção/secreção)

Os níveis de DNA de vetor de Luxturna® em vários tecidos e secreções foram determinados usando um ensaio quantitativo de reação em cadeia da polimerase (qPCR).

Dados não clínicos

A biodistribuição de *voretigene neparvoveque* foi avaliada aos três meses após a administração subretiniana em primatas não humanos. Os níveis mais altos de sequências de DNA de vetor foram detectados em fluidos intraoculares (líquido de câmara anterior e vítreo) de olhos injetados com vetor. Níveis baixos de sequências de DNA de vetor foram detectados no nervo óptico do olho injetado pelo vetor, quiasma óptico, baço e fígado, e esporadicamente nos linfomodos. Sequências de DNA de vetor não foram detectadas nas gônadas.

Dados clínicos

A eliminação e a biodistribuição do vetor de Luxturna® foram investigados em um estudo medindo o DNA de Luxturna® em lágrimas de ambos os olhos, no soro e sangue total de participantes do Estudo 301. Em resumo, o vetor de Luxturna® foi eliminado transitoriamente e em níveis baixos em lágrimas do olho injetado em 45% dos participantes no Estudo 301 e ocasionalmente (7%) do olho não injetado até o Dia 3 após a injeção.

Em 29 participantes que receberam administrações bilaterais, o DNA de vetor de Luxturna® estava presente em amostras de lágrimas de 13 participantes (45%). Níveis máximos de DNA de vetor foram detectados nas amostras de lágrimas no dia 1 após a injeção, após o dia 1 nenhum vetor de DNA foi detectado na maioria dos participantes (8 de 13). Três participantes (10%) tinham DNA de vetor em amostras de lágrimas até o dia 3 após a injeção, e dois participantes (7%) tinham DNA de vetor em amostras de lágrima por cerca de duas semanas após a injeção. Em outros dois participantes (7%), o DNA de vetor foi detectado em amostras de lágrimas do olho não injetado (ou previamente injetado) até o dia 3 após a injeção. DNA de vetor foi detectado no soro em 3/29 (10%) participantes, incluindo dois com DNA de vetor em amostras de lágrima até o dia 3 após cada injeção.

4. CONTRAINDICAÇÕES

- Infecção ocular ou periocular.
- Inflamação intraocular ativa.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Endoftalmite

A endoftalmite pode ocorrer após qualquer procedimento cirúrgico ou injeção intraocular. Use a técnica adequada de injeção asséptica ao administrar o Luxturna®. Após a injeção, monitore os pacientes para permitir o tratamento precoce de qualquer infecção. Aconselhe os pacientes a relatar quaisquer sinais ou sintomas de infecção ou inflamação sem demora.

Os pacientes devem evitar nadar por causa de um risco aumentado de infecção no olho. Os pacientes podem retomar a natação após um período mínimo de uma a duas semanas, seguindo o conselho de seu profissional de saúde.

Declínio permanente na acuidade visual

O declínio permanente na acuidade visual pode ocorrer após injeção subretiniana de Luxturna®. Monitore os pacientes quanto aos distúrbios visuais.

Anormalidades retinianas

Anormalidades retinianas podem ocorrer durante ou após a injeção subretiniana de Luxturna®, incluindo buracos maculares, afinamento foveal, perda da função foveal, deiscência foveal e hemorragia retiniana. Monitore e trate essas anormalidades retinianas adequadamente. Não administre Luxturna® na vizinhança imediata da fóvea (vide “Posologia e Modo de Usar”).

Anormalidades retinianas podem ocorrer durante ou após vitrectomia, incluindo lesões da retina, membrana epirretiniana ou descolamento de retina. Monitore os pacientes durante e após a injeção para permitir o tratamento precoce dessas anormalidades retinianas. Aconselhe os pacientes a relatar quaisquer sinais ou sintomas de lágrimas e/ou descolamentos da retina sem demora.

Aumento da pressão intraocular

Aumento da pressão intraocular pode ocorrer após injeção subretiniana de Luxturna®. Monitore e trate a pressão intraocular adequadamente.

Expansão de bolhas de ar intraoculares

Instrua os pacientes a evitar viagens aéreas ou viajar para altitudes elevadas até que a bolha de ar formada após a administração de Luxturna® tenha se dissipado completamente do olho. Um período de tempo de até uma semana ou mais após a injeção pode ser necessário antes da dissipação da bolha de ar. Verifique a dissipação da bolha de ar através do exame oftalmológico. Um rápido aumento na altitude, enquanto a bolha de ar ainda está presente, pode causar um aumento na pressão ocular e perda irreversível da visão.

Eliminação de vetores

A eliminação de vetores transitórios e de nível baixo pode ocorrer nas lágrimas do paciente (vide “Características farmacológicas”). Como medida de precaução, os pacientes/cuidadores devem ser aconselhados a lidar adequadamente com os resíduos gerados a partir de curativos, lágrimas e secreção nasal, o que pode incluir o armazenamento de resíduos em sacos selados antes do descarte. Essas precauções de manipulação devem ser seguidas durante 14 dias após a administração de Luxturna®. Recomenda-se que os pacientes/cuidadores usem luvas para trocas de curativos e descarte de resíduos, especialmente no caso de gravidez subjacente, amamentação e imunodeficiência dos cuidadores.

Os pacientes tratados com Luxturna® não devem doar sangue, órgãos, tecidos e células para transplante.

Catarata

A injeção subretiniana de Luxturna®, especialmente a cirurgia de vitrectomia, está associada a um aumento da incidência de desenvolvimento e/ou progressão de catarata.

Gravidez, lactação, homens e mulheres com potencial reprodutivo

Considerando a via subretiniana de administração de Luxturna®, e com base em dados clínicos e não clínicos de ensaios de vetores AAV2, existe um risco muito baixo ou insignificante de transmissão por linha germinativa inadvertida com vetores AAV.

Gravidez

Resumo dos riscos

Não existem estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas para informar um risco associado ao produto. Estudos reprodutivos em animais não foram realizados com *voretigeno neparvoveque*. Como medida de precaução, é preferível evitar o uso de Luxturna® durante a gravidez.

Este medicamento pertence à categoria C de risco à gravidez e não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Lactação

Resumo dos riscos

Não se sabe se *voretigeno neparvoveque* está presente no leite humano. Não há dados sobre os efeitos do *voretigeno neparvoveque* no lactente amamentado ou na produção de leite. Deve ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a abstenção da terapia com *voretigeno neparvoveque*, levando em consideração o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapia para a mãe.

Infertilidade

Não há dados de fertilidade disponíveis.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram realizados estudos de interação.

Na ausência de estudos de compatibilidade, este produto não deve ser misturado com outros medicamentos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

A solução concentrada e o diluente devem ser armazenados congelados a $\leq -65^{\circ}\text{C}$.

Luxturna® deve ser utilizado imediatamente após o descongelamento dos frascos.

Se necessário, ele pode ser armazenado à temperatura entre 15 a 25°C, até 4 horas antes da administração.

Os frascos não devem ser congelados novamente.

O prazo de validade a partir da data de fabricação é 24 meses.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características do medicamento

Tanto o concentrado como o diluente são líquidos límpidos e incolores.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Posologia

O tratamento deve ser iniciado e administrado por um cirurgião da retina experiente na realização de cirurgia macular.

Os pacientes receberão uma dose única de $1,5 \times 10^{11}$ gv de Luxturna® em cada olho. Cada dose será administrada no espaço subretiniano em um volume total de 0,3 mL. O procedimento de administração individual para cada olho é realizado em dias separados dentro de um curto intervalo, mas não menos que 6 dias de intervalo.

Regime imunomodulador

Antes do início do regime imunomodulador e antes da administração de Luxturna®, o paciente deve ser avaliado quanto a sintomas de doença infecciosa ativa de qualquer natureza, e, no caso de apresentar infecção, o início do tratamento deve ser adiado até após a recuperação do paciente.

Três dias antes da administração de Luxturna® no primeiro olho, recomenda-se que seja iniciado um regime imunomodulador seguindo o esquema descrito na Tabela 8-1. O início do regime imunomodulador para o segundo olho deve seguir o mesmo esquema e ser subsequente ao término do esquema imunomodulador do primeiro olho.

Tabela 8-1 Regime imunomodulador pré e pós-operatório

Pré-operatório	3 dias antes da administração	Prednisona (ou equivalente) 1 mg/kg/dia (máximo de 40 mg/dia)
	4 dias (incluindo o dia da administração)	Prednisona (ou equivalente) 1 mg/kg/dia (máximo de 40 mg/dia)
Pós-operatório	Seguido por 5 dias	Prednisona (ou equivalente) 0.5 mg/kg/dia (máximo de 20 mg/dia)
	Seguido por 5 dias de doses em dias alternados	Prednisona (ou equivalente) 0.5 mg/kg em dias alternados (máximo de 20 mg/dia)

Populações especiais

Insuficiência hepática ou renal

A segurança e eficácia de Luxturna® não foram estabelecidas em pacientes com insuficiência hepática ou renal. Não é necessário ajuste de dose nestes pacientes.

Pacientes pediátricos (menores de 18 anos)

A segurança e a eficácia de Luxturna® em crianças de até 4 anos de idade não foram estabelecidas. Não há nenhum dado disponível. Nenhum ajuste da dose é necessário para pacientes pediátricos.

Pacientes geriátricos (65 anos ou mais)

A segurança e eficácia de Luxturna® em pacientes com idade igual ou superior a 65 anos não foram estabelecidas. No entanto, nenhum ajuste da dose é necessário para pacientes idosos.

Modo de administração

Apenas via subretiniana.

Prepare Luxturna® dentro de 4 horas antes da administração, utilizando técnica estéril sob condições assépticas em uma cabine de segurança biológica de fluxo laminar de classe II (CSB). Abaixo está a lista de itens necessários para a diluição do concentrado e preparação da seringa de administração:

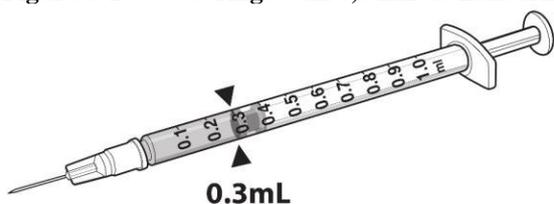
- Um frasco de dose única de Luxturna®
- Dois frascos de diluente
- Uma seringa estéril de 3 mL
- Uma agulha estéril de 20G de 1 polegada
- Três seringas estéreis de 1 mL
- Três agulhas estéreis de 27G de ½ polegada
- Duas tampas de seringas estéreis
- Um frasco de vidro vazio estéril de 10 mL
- Um campo cirúrgico estéril
- Um saco de plástico estéril
- Dois rótulos estéreis para seringas de administração
- Um rótulo simples estéril
- Um marcador de pele estéril

Diluição de Luxturna®

1. Descongele um frasco de dose única de Luxturna® e dois frascos de diluente à temperatura entre 15 a 25°C .
2. Misture o conteúdo dos frascos de diluente descongelado, invertendo-os suavemente cerca de 5 vezes.
3. Inspeccione os frascos de diluente. Se partículas, nebulosidade ou descoloração estiverem visíveis, não use o(s) frasco(s); frasco(s) novo(s) de diluente deve(m) ser usado.
4. Obtenha uma seringa estéril de 3 mL, uma agulha estéril de 20G de 1 polegada e um frasco de vidro vazio estéril de 10 mL.

5. Usando a seringa de 3 mL com agulha de 20G de 1 polegada, transfira 2,7 mL de diluente para o frasco de vidro de 10 mL. Descarte a agulha e a seringa em um recipiente apropriado.
6. Misture o conteúdo do frasco descongelado de dose única de Luxturna[®], invertendo-o suavemente cerca de 5 vezes.
7. Inspeccione o frasco de dose única de Luxturna[®]. Se partículas, nebulosidade ou descoloração estiverem visíveis, não use o frasco; Deve ser utilizado um frasco novo de dose única de Luxturna[®].
8. Obtenha uma seringa estéril de 1 mL e uma agulha estéril de 27G de ½ polegada. Retire 0,3 mL de Luxturna[®] com a seringa estéril de 1 mL com uma agulha estéril de 27G de ½ polegada (Figura 8-1).

Figura 8-1 Seringa com 0,3 mL de Luxturna[®]



9. Transfira 0,3 mL de Luxturna[®] para o frasco de vidro de 10 mL contendo 2,7 mL de diluente do passo 5. Inverta suavemente o frasco de vidro aproximadamente 5 vezes para misturar o conteúdo.
10. Usando o rótulo simples estéril e o marcador de pele estéril, rotule o frasco de vidro de 10 mL contendo o Luxturna[®] diluído da seguinte forma: “Luxturna diluído”.
11. Remova todos os itens da CSB, exceto o frasco de vidro com o rótulo “Luxturna diluído” e o marcador de pele estéril.
12. Higienize a CSB novamente antes dos próximos passos e coloque o frasco de vidro e o marcador estéril no lado esquerdo na CSB.

Preparação de Luxturna[®] para injeção

Para manter as seringas estéreis, são necessários dois operadores para transferir o conteúdo do frasco de vidro de 10 mL com o rótulo “Luxturna diluído” para cada uma das duas seringas estéreis de 1 mL.

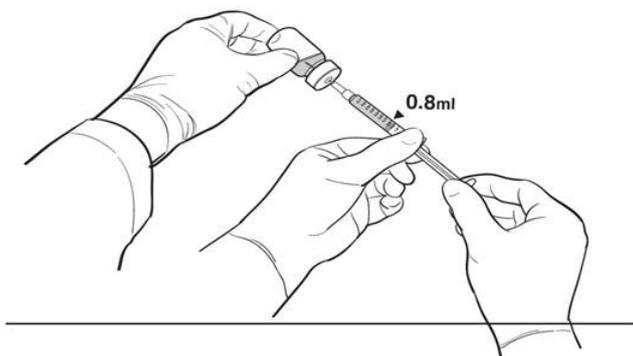
13. Coloque um campo cirúrgico estéril, um saco plástico estéril e dois rótulos estéreis na CSB.
14. Coloque um pano estéril perto do operador principal no lado direito da superfície higienizada da CSB, longe de Luxturna[®] diluído.
15. O operador secundário desembala duas seringas de 1 mL, duas agulhas de 27G de ½ polegada e duas tampas de seringa na CSB, assegurando que o operador primário toque apenas em superfícies estéreis enquanto transfere os itens para o campo estéril.
16. O operador secundário coloca um novo par de luvas estéreis e se posiciona à esquerda do operador principal. O operador secundário segura o frasco de vidro de 10 mL contendo o Luxturna[®] diluído (Figura 8-2).

Figura 8-2 Primeira posição dos operadores durante a preparação das seringas de Luxturna[®]



17. O operador principal retira 0,8 mL de Luxturna[®] diluído em uma seringa estéril de 1 mL usando uma agulha estéril de 27G de ½ polegada enquanto o operador secundário segura o frasco de vidro de 10 mL. Após a inserção da agulha, o operador secundário inverte o frasco de vidro de 10 mL, permitindo que o operador principal retire 0,8 mL sem tocar o frasco de vidro de 10 mL (Figura 8-3).

Figura 8-3 Segunda posição dos operadores durante a preparação das seringas de Luxturna®



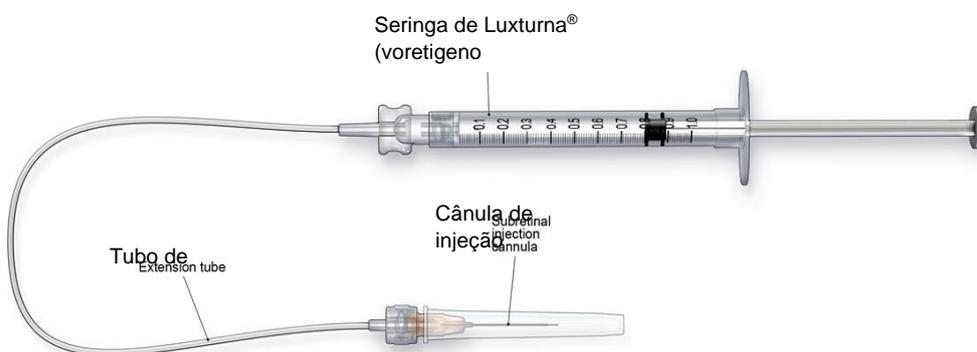
18. O operador principal remove a agulha e afixa uma tampa estéril à seringa estéril, descarta a agulha em um recipiente apropriado e coloca um rótulo estéril à seringa de administração.
19. O operador principal repete os passos 17 e 18 para preparar um total de duas seringas de administração. Rotular a primeira seringa “Luxturna diluído” e rotular a segunda seringa “Luxturna diluído reserva” usando o marcador de pele estéril. A segunda seringa servirá de reserva para o cirurgião realizar o procedimento de administração subretiniana. Elimine a seringa de reserva após a cirurgia, se não for usada.
20. Inspeccione as duas seringas. Se partículas, nebulosidade ou descoloração estiverem visíveis, não use a seringa.
21. Coloque as seringas no saco plástico estéril após inspeção visual e sele o saco.
22. Coloque o saco de plástico estéril com seringas contendo Luxturna® diluído em um recipiente secundário apropriado (por exemplo, refrigerador de plástico rígido) para entrega ao centro cirúrgico à temperatura entre 15 e 25°C.

Administração

Luxturna® deve ser administrado no centro cirúrgico sob condições assépticas controladas por um cirurgião experiente na realização de cirurgia intraocular. Além da seringa que contém o Luxturna® diluído, são necessários os seguintes itens para administração (Figura 8-4):

- Cânula de injeção subretiniana com microponta de poliamida com diâmetro interno de calibre 41.
- Tubo de extensão feito de policloreto de vinil com comprimento não superior a 6” (15,2 cm) e com um diâmetro interno não superior a 1,4 mm.

Figura 8-4 Montagem do aparelho de injeção

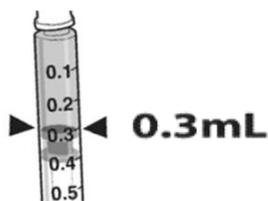


Siga os passos abaixo para injeção subretiniana:

1. Depois de confirmar a viabilidade de Luxturna®, dilate o olho e aplique a anestesia adequada ao paciente.
2. Administrar um microbiocida tópico de amplo espectro para a conjuntiva, córnea e pálpebras antes da cirurgia.

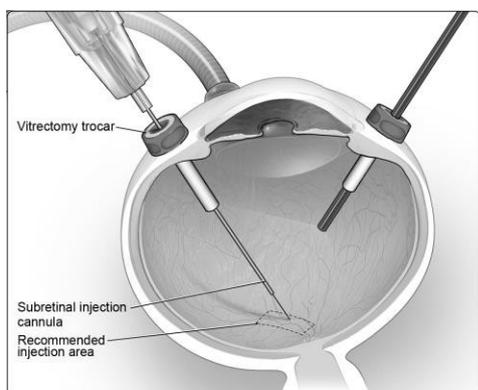
3. Inspeção o Luxturna® antes da administração. Se partículas, nebulosidade ou descoloração estiverem visíveis, não use o produto.
4. Conecte a seringa que contém o Luxturna® diluído ao tubo de extensão e à cânula de injeção subretiniana. Para evitar o excesso de volume de preparação, o tubo de extensão não deve exceder 15,2 cm de comprimento e 1,4 mm de diâmetro interno. Injete o produto lentamente através do tubo de extensão e da cânula de injeção subretiniana para eliminar quaisquer bolhas de ar.
5. Confirme o volume do produto disponível na seringa para injeção, alinhando a ponta do êmbolo com a linha que marca 0,3 mL (Figura 8-5).

Figura 8-5 Volume de Luxturna® para injeção



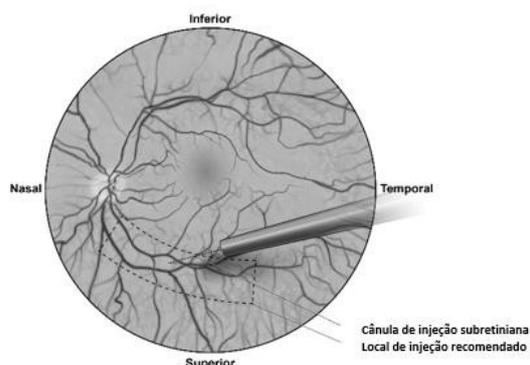
6. Depois de completar uma vitrectomia, identifique o local de administração pretendido. A cânula de injeção subretiniana pode ser introduzida via pars plana (Figura 8-6).
7. Sob visualização direta, coloque a ponta da cânula de injeção subretiniana em contato com a superfície da retina. O local de injeção recomendado está localizado ao longo da arcada vascular superior, a pelo menos 2 mm distal do centro da fóvea (Figura 8-7), evitando contato direto com a vasculatura retiniana ou com áreas de características patológicas, como atrofia densa ou migração de pigmento intrarretiniano. Injetar uma pequena quantidade do produto lentamente até que uma bolha subretiniana inicial seja observada. Em seguida, injetar o volume restante lentamente até que o total de 0,3 mL seja administrado.

Figura 8-6 Cânula de injeção subretiniana introduzida via pars plana



A figura 8-6 ilustra o trocarte de vitrectomia, a cânula de injeção subretiniana e a o local de injeção recomendado.

Figura 8-7 Ponta da cânula de injeção subretiniana colocada, com o local de injeção recomendado (ponto de vista do cirurgião)



8. Depois de concluir a injeção, remova a cânula de injeção subretiniana do olho.
9. Após a injeção, descarte todo o produto não utilizado. Elimine a seringa de reserva de acordo com as diretrizes locais de segurança biológica aplicáveis à manipulação e eliminação do produto.
10. Realize uma troca fluido-ar, evitando cuidadosamente a drenagem de fluidos perto da retinotomia criada para a injeção subretiniana.
11. Inicie o posicionamento supino da cabeça imediatamente no período pós-operatório.
12. Após a alta, aconselhar os pacientes a descansar em decúbito dorsal o máximo possível por 24 horas.

Precauções especiais para descarte

Este medicamento contém organismos geneticamente modificados. O medicamento não utilizado deve ser eliminado em conformidade com as diretrizes institucionais para organismos geneticamente modificados ou resíduos de risco biológico, conforme apropriado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança

Houve três reações adversas não graves de depósitos na retina em três dos 41 (7%) participantes que foram considerados como relacionados ao *voretigeno neparvoveque*. Todos esses três eventos foram de aparência transitória de precipitados subretinianos assintomáticos inferiores no local de injeção da retina, 1 a 6 dias após a injeção e resolvidos sem sequelas.

Reações adversas graves relacionadas ao procedimento de administração foram relatadas em três participantes durante o programa clínico. O aumento da pressão intraocular, que resultou em atrofia óptica, foi relatado em um participante (1/41; 2%), secundária à administração de depo-esteróide administrado para tratar endoftalmite relacionada ao procedimento de administração. Distúrbio retiniano (perda da função foveal) e descolamento de retina foram relatados em um participante cada (1/41; 2%).

As reações adversas oculares mais comuns (incidência $\geq 5\%$) relacionadas ao procedimento de administração foram hiperemia conjuntival, catarata, aumento da pressão intraocular, ruptura da retina, dellen (afinamento do estroma corneano), buraco macular, depósitos subretinianos, inflamação ocular, irriteção ocular, dor ocular e maculopatia (enrugamento na superfície da mácula).

Resumo tabelado de reações adversas ao medicamento dos ensaios clínicos

Os dados de segurança descritos nesta seção refletem a exposição a *voretigeno neparvoveque* em três ensaios clínicos que consistem em 41 participantes (81 olhos) com perda de visão devido a distrofia hereditária da retina causada por mutação bialélica do RPE65 confirmada. O Estudo 101 (n=12) foi um estudo de Fase 1 de segurança e escalção de dose, no qual 12 participantes receberam injeções subretinianas unilaterais de *voretigeno neparvoveque*. Onze dos doze participantes que participaram no estudo de escalção de dose passaram a receber *voretigeno neparvoveque* no segundo olho (Estudo 102). O Estudo 301 (n=29) foi um estudo controlado, aberto, randomizado, para eficácia e segurança (vide seção “Resultados de eficácia”). No total, 40 dos 41 participantes receberam injeções subretinianas sequenciais de *voretigeno neparvoveque* em cada olho. Um participante recebeu *voretigeno neparvoveque* em só um olho. Setenta e dois dos 81 olhos foram expostos à dose recomendada de Luxturna® a $1,5 \times 10^{11}$ gv. No Estudo 101, 9 olhos foram expostos a doses mais baixas de *voretigeno neparvoveque*. A idade média dos 41 participantes foi de 17 anos variando de 4 a 44 anos. Dos 41 participantes, 25 (61%) eram pediátricos com menos de 18 anos e 23 (56%) eram do sexo feminino.

As reações adversas medicamentosas dos ensaios clínicos (Tabela 9-1) são listadas por classe de sistemas de órgãos MedDRA. Em cada classe de sistemas de órgãos, as reações adversas ao medicamento são classificadas de acordo com a frequência, com as reações mais frequentes em primeiro lugar. Em cada grupo de frequência, as reações adversas ao medicamento são apresentadas em ordem decrescente de gravidade. Além disso, a categoria de frequência correspondente para cada reação adversa ao medicamento baseia-se na seguinte convenção (CIOMS III): muito comum ($\geq 1/10$); comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); pouco comum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muito rara ($< 1/10.000$).

As reações adversas ao medicamento podem ter sido relacionadas ao *voretigeno neparvoveque*, ao procedimento de injeção subretiniana, ao uso concomitante de corticosteróides ou a uma combinação desses procedimentos e produtos.

Tabela 9-3 Porcentagem de pacientes com reações adversas ao medicamento em ensaios clínicos

Reações adversas ao medicamento	Voretigeno neparvoveque			Categoria de frequência
	Estudo 101 + Estudo 102 (N = 12 participantes) n (%)	Estudo 301 (N = 29 participantes) n (%)	Estudos 101 + 102 + 301 (N = 41 participantes)* n (%)	
Distúrbios oculares				
Hiperemia conjuntival ^a	8 (67)	1 (3)	9 (22)	muito comum
Catarata	3 (25)	5 (17)	8 (20)	muito comum
Ruptura da Retina	1 (8)	3 (10)	4 (10) ^g	Comum
Buraco macular	1 (8)	2 (7)	3 (7)	Comum
Depósitos retinianos ^b	0	3 (10)	3 (7)	Comum
Dellen	3 (25)	0	3 (7)	Comum
Inflamação no olho	0	2 (7)	2 (5)	Comum
Maculopatia ^c	1 (8)	1 (3)	2 (5)	Comum
Irritação no olho	1 (8)	1 (3)	2 (5)	Comum
Dor ocular	1 (8)	1 (3)	2 (5)	Comum
Descolamento retiniano	0	1 (3)	1 (2)	Comum
Hemorragia retiniana	0	1 (3)	1 (2)	Comum
Hemorragia coróide	0	1 (3)	1 (2)	Comum
Endoftalmite	1 (8)	0	1 (2)	Comum
Degeneração macular ^d	0	1 (3)	1 (2)	Comum
Cisto conjuntival	0	1 (3)	1 (2)	Comum
Distúrbio ocular ^e	1 (8)	0	1 (2)	Comum
Inchaço dos olhos	0	1 (3)	1 (2)	Comum
Sensação de corpo estranho nos olhos	0	1 (3)	1 (2)	Comum
Distúrbio retiniano ^f	0	1 (3)	1 (2)	Comum
Investigações				
Aumento de pressão intraocular	2 (17)	4 (14)	6 (15)	muito comum

^a Inclui termos literais de irritação da sutura e reação da sutura

^b Inclui o termo literal precipitado subretiniano

^c Inclui termos literais de membrana epirretiniana e pucker macular

^d Inclui o termo literal adelgaçamento macular

^e Inclui o termo literal deiscência foveal

^f Inclui termos literais de adelgaçamento foveal e perda da função foveal

^g Uma categorização de frequência de “comum” foi atribuída ao evento de ruptura retiniana de acordo com os critérios do CIOMS III, uma vez que a taxa de incidência não arredondada foi $\geq 1/100$ a $< 1/10$ (9,75%; 4/41)

*A frequência de RAM é determinada pelo conjunto de estudos 101, 102 e 301

Descrição de reações adversas ao medicamento selecionado

Imunogenicidade

Em todas as doses de Luxturna[®] avaliadas nos Estudos 101 e 301, as reações imunes foram de intensidade leve e a exposição extraocular foi limitada. No Estudo 101, o intervalo entre as injeções subretinianas nos dois olhos variou de 1,7 a 4,6 anos. No Estudo 301, o intervalo entre as injeções subretinianas nos dois olhos variou de 7 a 14 dias. Nenhum participante teve uma resposta de células T citotóxica clinicamente significativa para o sorotipo 2 do vetor do vírus adeno-associado [AAV2] ou para a proteína de 65 kDa [RPE65] do epitélio pigmentado retiniano.

Os participantes receberam corticosteroides sistêmicos antes e após a injeção subretiniana de Luxturna[®] em cada olho. Os corticosteroides podem ter diminuído a reação imunológica potencial ao capsídeo do vetor [AAV2] ou do produto transgênico [RPE65]

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificação de Eventos Adversos a Medicamentos–VIGIMED, disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/vigimed>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

O tratamento sintomático e de suporte é recomendado em caso de superdose.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

MS - 1.0068.1173

Farm. Resp.: Flávia Regina Pegorer - CRF-SP 18.150.

Importado por:

Novartis Biociências S.A.
Av. Prof. Vicente Rao, 90 - São Paulo - SP
CNPJ: 56.994.502/0001-30
Indústria Brasileira

Fabricado por:

Nova Laboratories Ltd., Wigston, Reino Unido.

Embalado por:

Catalent UK Packaging Ltd., Westhoughton, Reino Unido.

® = Marca registrada em nome de Spark Therapeutics, Inc.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

USO RESTRITO A HOSPITAIS



Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 06/08/2020.

CDS 24.04.19.

V1.0

VPS1

VPS1 = Luxturna_Bula_Profissional