

Adalimumabe para o tratamento da
uveíte não infecciosa intermediária,
posterior e panuveítes

Julho/2018



medicamento

RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO

MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS
DEPARTAMENTO DE GESTÃO E INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE
COORDENAÇÃO DE AVALIAÇÃO E MONITORAMENTO DE TECNOLOGIAS

Adalimumabe para o tratamento da uveíte não infecciosa intermediária, posterior e panuveítes

Brasília – DF
(2018)



2018 Ministério da Saúde.

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde

Coordenação de Avaliação e Monitoramento de Tecnologias

Esplanada dos Ministérios, bloco G, Edifício Sede, 8º andar.

CEP: 70058-900 – Brasília/DF

Tel: (61) 3315-3466

Site: <http://conitec.gov.br/>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração

COORDENAÇÃO DE AVALIAÇÃO E MONITORAMENTO DE TECNOLOGIAS – CAMT/DGITS/SCTIE/MS

Supervisão

Artur Felipe Siqueira de Brito - DIRETOR DO DGITS/SCTIE/MS



LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1: CLASSIFICAÇÃO ANATÔMICA DA ÚVEA	9
FIGURA 2: FLUXOGRAMA DE TRATAMENTO PARA UVEÍTES POSTERIORES NÃO INFECCIOSAS, SEGUNDO PCDT.....	12
FIGURA 3: RISCO DE VIÉS DOS ESTUDOS VISUAL I E VISUAL II.....	19
FIGURA 4: TEMPO ATÉ FALHA DE TRATAMENTO POR PIORA DE ACUIDADE VISUAL – VISUAL I 25	
FIGURA 5: PERCENTUAL DE PACIENTES EM CADA CATEGORIA BCVA LOGMAR NAS SEMANAS 0 E 78 – VISUAL III.	26
FIGURA 6: TEMPO ATÉ FALHA DE TRATAMENTO POR QUALQUER RAZÃO – VISUAL I.....	31
FIGURA 7: TEMPO ATÉ FALHA DE TRATAMENTO POR QUALQUER RAZÃO – VISUAL II.....	31
FIGURA 8: PACIENTES QUE ATINGIRAM QUIESCÊNCIA DE ACORDO COM A ATIVIDADE DA DOENÇA NO INÍCIO DO ESTUDO	33
FIGURA 9: ESTRUTURA ESQUEMÁTICA DO MODELO DE CUSTO-EFETIVIDADE APRESENTADO PELO DEMANDANTE.....	38
FIGURA 10: ANÁLISE DE SENSIBILIDADE PROBABILÍSTICA_CUSTO-EFETIVIDADE POR QALY-VISUAL I	39
FIGURA 11: ANÁLISE DE SENSIBILIDADE PROBABILÍSTICA_CUSTO-EFETIVIDADE POR QALY-VISUAL II	39
FIGURA 12: ANÁLISE COMBINADA DE SENSIBILIDADE PROBABILÍSTICA_CUSTO-EFETIVIDADE POR QALY-VISUAL II.....	39

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1: UVEÍTES POSTERIORES NÃO INFECCIOSAS.....	10
QUADRO 2: APRESENTAÇÃO DE PREÇOS DISPONÍVEIS PARA A TECNOLOGIA	15
QUADRO 3: ESTUDOS APRESENTADOS PELO DEMANDANTE E CONSIDERADOS PELA SECRETARIA EXECUTIVA DA CONITEC.....	18
QUADRO 4: CRITÉRIOS PARA FALHA DE TRATAMENTO PARA O ESTUDO VISUAL I.....	21
QUADRO 5: CRITÉRIOS PARA FALHA DE TRATAMENTO PARA O ESTUDO VISUAL II.....	23
QUADRO 6: RESULTADOS DE QUALIDADE DE VIDA RELACIONADA À VISÃO NOS ESTUDOS VISUAL I E II	27
QUADRO 7: PRINCIPAIS RESULTADOS DOS ESTUDOS VISUAL I E VISUAL II	29
QUADRO 8: CARACTERÍSTICAS DO MÉTODO DO ESTUDO DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA ELABORADO PELO DEMANDANTE	35
QUADRO 9: RAZÃO DE CUSTO EFETIVIDADE INCREMENTAL (RCEI) DO ADALIMUMABE DO ESTUDO DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA ELABORADO PELO DEMANDANTE	37
QUADRO 10: IMPACTO ORÇAMENTÁRIO INCREMENTAL DE INCORPORAÇÃO DO ADALIMUMABAE CALCULADO PELO DEMANDANTE	42
QUADRO 11: MEDICAMENTOS POTENCIAIS PARA O TRATAMENTO DE UVEÍTE NÃO INFECCIOSA INTERMEDIÁRIA, POSTERIOR OU PAN-UVEÍTE	43

LISTA DE TABELAS

TABELA 1: PERGUNTA ESTRUTURADA ELABORADA PELO DEMANDANTE	16
TABELA 2: EVENTOS ADVERSOS NOS ESTUDOS VISUAL I, II E III.....	33



SUMÁRIO

1.	CONTEXTO	4
2.	APRESENTAÇÃO.....	6
3.	RESUMO EXECUTIVO	7
4.	CONDIÇÃO CLÍNICA.....	9
4.1	Aspectos clínicos e epidemiológicos	9
4.2	Tratamento recomendado	11
5.	A TECNOLOGIA	13
5.1	Descrição	13
5.2	Ficha técnica.....	13
5.3	Preço proposto para incorporação	15
6.	ANÁLISE DA EVIDÊNCIA	16
6.1	Evidências apresentadas pelo demandante	16
6.2	Avaliação crítica da demanda.....	17
6.3	Evidência Clínica	18
6.3.1	Avaliação da qualidade dos estudos.....	18
6.3.2	Características dos estudos	19
6.3.3	Eficácia e segurança.....	24
6.3.4	Acuidade visual	24
6.3.5	Qualidade de vida.....	26
6.3.6	Lesões inflamatórias ou complicações oculares	28
6.3.7	Tempo até falha de tratamento	30
6.3.8	Quiescência.....	32
6.3.9	Segurança e eventos adversos	33
6.4	Avaliação Econômica	35
6.5	Análise de Impacto Orçamentário	41
6.6	Avaliação por outras agências de ATS.....	42
6.7	Monitoramento do horizonte tecnológico	43
6.8	Implementação	44
6.9	Considerações gerais	44
7.	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC.....	45
8.	REFERÊNCIAS.....	46
	ANEXO I – BASES DE DADOS E ESTRATÉGIA DE BUSCA REALIZADA PELO DEMANDANTE	48



ANEXO II – FLUXOGRAMA DE SELEÇÃO DOS ESTUDOS REALIZADO PELO DEMANDANTE49



1. CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401 que dispõe sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei é um marco para o SUS, pois define os critérios e prazos para a incorporação de tecnologias no sistema público de saúde. Define, ainda, que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica.

Tendo em vista maior agilidade, transparência e eficiência na análise dos processos de incorporação de tecnologias, a nova legislação fixa o prazo de 180 dias (prorrogáveis por mais 90 dias) para a tomada de decisão, bem como inclui a análise baseada em evidências, levando em consideração aspectos como eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, além da avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já existentes.

A lei estabelece a exigência do registro prévio do produto na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para que este possa ser avaliado para a incorporação no SUS.

Para regulamentar a composição, as competências e o funcionamento da CONITEC foi publicado o Decreto nº 7.646 de 21 de dezembro de 2011. A estrutura de funcionamento da CONITEC é composta por Plenário e Secretaria-Executiva.

O Plenário é o fórum responsável pela emissão de recomendações para assessorar o Ministério da Saúde na incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias, no âmbito do SUS, na constituição ou alteração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas e na atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), instituída pelo Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011. É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: ANVISA, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS e Conselho Federal de Medicina - CFM.



Cabem à Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE) – a gestão e a coordenação das atividades da CONITEC, bem como a emissão deste relatório final sobre a tecnologia, que leva em consideração as evidências científicas, a avaliação econômica e o impacto da incorporação da tecnologia no SUS.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas ao relatório final da CONITEC, que, posteriormente, é encaminhado para o Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

Para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas no SUS, está estipulado no decreto nº 7.646/ 2011 o prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.



2. APRESENTAÇÃO

Esse relatório se refere à análise crítica das evidências científicas apresentadas pela empresa AbbVie Farmacêutica LTDA sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do medicamento adalimumabe (Humira®) para o tratamento da uveíte não infecciosa intermediária, posterior e panuveítes, visando a avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).



3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Adalimumabe (Humira®)

Indicação: Tratamento de pacientes adultos com uveíte não infecciosa intermediária, posterior ou panuveítes com doença ativa devido à resposta inadequada aos corticosteroides ou em adultos com doença inativa que necessitem de redução/retirada de corticosteroides.

Demandante: AbbVie Farmacêutica LTDA

Introdução: A uveíte é caracterizada pela presença de doenças inflamatórias intraoculares, que acomete mais especificamente a úvea, camada ou túnica vascular média dos olhos. As uveítes posteriores são caracterizadas pela inflamação intraocular no segmento posterior do olho e nos casos em que a inflamação não é restrita ao segmento posterior, as uveítes são classificadas como intermediárias ou panuveítes (afeta todas as áreas). Os sintomas da uveíte variam de acordo com o subtipo e a causa da doença e podem levar à diminuição da acuidade visual ou cegueira. No âmbito do SUS e recomendado pelo o PCDT vigente, estão disponíveis a azatioprina 50 mg, ciclosporina 10 mg, 25 mg, 50 mg e 100 mg, prednisona 5 mg e 20 e metilprednisolona ampola de 500 mg.

Pergunta: O uso de adalimumabe (Humira®) é eficaz e seguro para o tratamento da uveíte não infecciosa intermediária, posterior ou panuveítes em adultos com doença ativa devido a resposta inadequada aos corticosteroides ou com doença inativa que necessitem de redução/retirada de corticosteroides quando comparado ao uso de corticosteroides apenas?

Evidências científicas: Baseadas em dois ensaios clínicos randomizados (ECR) fase III e um estudo de extensão que avaliaram o uso do adalimumabe comparado a placebo. Os resultados demonstraram resultado favorável ao adalimumabe, com incremento na acuidade visual, qualidade de vida e diminuição da atividade da doença em pacientes com uveíte ativa, entretanto não foi observada diferença em pacientes com uveíte inativa. O desfecho clínico principal considerado nos estudos foi tempo até falha de tratamento, sendo que os resultados também foram significativamente favoráveis ao adalimumabe tanto em pacientes com uveíte ativa, quanto inativa (50% e 43% menos risco de falha em VISUAL I e II, respectivamente). Em relação ao desfecho de segurança e eventos adversos, adalimumabe foi bem tolerado.

Avaliação econômica: O demandante delineou em sua proposta um estudo de custo-efetividade do adalimumabe + prednisona em pacientes com uveítes não infecciosas



comparadas à terapia de prednisona isolada, na perspectiva do SUS. O estudo demonstrou que a RCEI de R\$ 174.0992 a R\$ 311.054,24 por QALY.

Avaliação de impacto orçamentário: O impacto orçamentário do demandante mostrou um aporte de recurso de aproximadamente 33,2 milhões de reais no total acumulado em 5 anos. Entretanto, a análise possui limitações quanto à estimativa da população e à previsão de custos. Não foram realizadas análises de sensibilidade.

Experiência internacional: A agência NICE/Reino Unido recomenda adalimumabe para tratamento de uveíte não infecciosa ativa no segmento posterior do olho em adultos com resposta inadequada aos corticosteroides

Monitoramento do horizonte tecnológico: Foi localizado 1 medicamento (corticotropina) em fase clínica 4 para o tratamento de uveítes não infecciosas posteriores.

Recomendação preliminar da Conitec: A CONITEC em sua 68ª reunião ordinária, no dia 05 de julho de 2018, recomendou a não incorporação no SUS do adalimumabe para o tratamento da uveíte não infecciosa intermediária, posterior e panuveítes. Considerou-se que ainda há incertezas importantes nas evidências apresentadas em relação à eficácia do adalimumabe, da população que de fato se beneficiaria com o tratamento e fragilidades dos estudos econômicos apresentados.

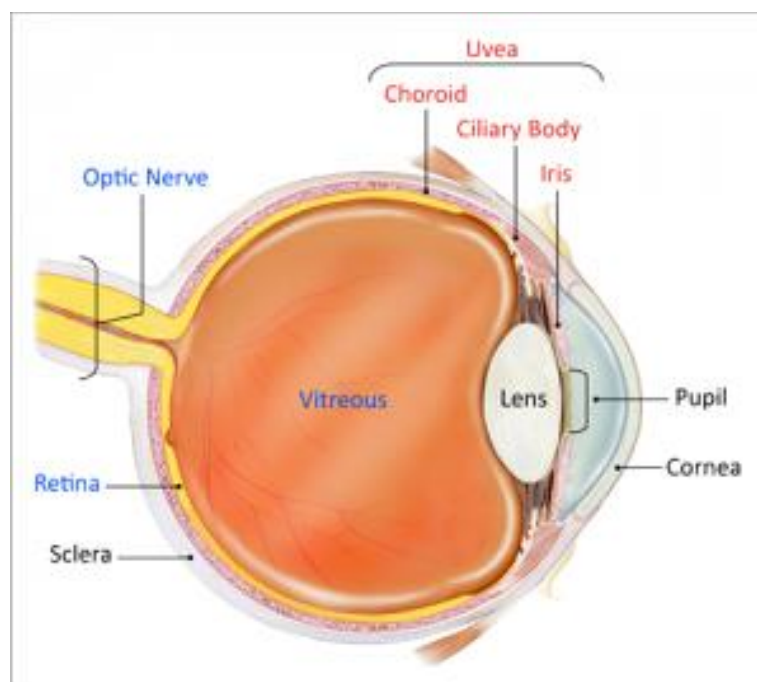


4. CONDIÇÃO CLÍNICA

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos

A uveíte é caracterizada pela presença de doenças inflamatórias intraoculares, que acomete mais especificamente a úvea, camada ou túnica vascular média dos olhos. A úvea é dividida anatomicamente em três partes: anterior (íris), intermediária (corpo ciliar e vítreo) e posterior (vítreo, retina, coroide e esclera) (Figura 1)(1).

FIGURA 1: CLASSIFICAÇÃO ANATÔMICA DA ÚVEA



Fonte: Google imagens, 2018

A uveíte anterior é restrita à íris e ao corpo ciliar e pode ser aguda, quando a inflamação ocorre principalmente na câmara anterior, íris e vítreo anterior não causada por outra inflamação da córnea e se resolve dentro de 3 meses, ou crônica, que é frequentemente associada a outras patologias da córnea com duração maior que 3 meses (2).

As uveítes posteriores são caracterizadas pela inflamação intraocular no segmento posterior do olho e podem incluir: coroidite (focal, multifocal ou difusa), retinite, coriorretinite (retinocoroidite), neurorretinite, necrose aguda da retina, necrose retiniana externa periférica, vasculite retiniana, vitritis e síndromes de pontos brancos. Nos casos em que a inflamação não



é restrita ao segmento posterior, as uveítes são classificadas como intermediárias ou panuveítes (afeta todas as áreas) (3,4).

As uveítes também são classificadas de acordo com sua etiologia, podendo ser infecciosas (nas quais o patógeno responsável é identificado e o paciente é submetido ao tratamento antimicrobiano específico) e uveítes não infecciosas. Sua apresentação é bastante variável, desde inflamação ocular primária até uveíte associada a doença inflamatória sistêmica.

As principais causas de uveítes posteriores não infecciosas estão listadas no Quadro 1 a seguir (1):

QUADRO 1: UVEÍTES POSTERIORES NÃO INFECCIOSAS

Uveítes oculares primárias:
<ul style="list-style-type: none">- Coriorretinopatia de birdshot- Coroidite serpiginosa- Coroidite multifocal com pan-uveíte- Esclerite posterior- Oftalmia simpática- Síndrome dos pontos brancos- Uveíte intermediária idiopática (pars planitis)- Vasculite retiniana idiopática
Uveítes associadas a doença sistêmica:
<ul style="list-style-type: none">- Artrite psoriaca- Doença de Behçet- Doença inflamatória intestinal- Esclerose múltipla- Granulomatose de Wegener- Lúpus eritematoso sistêmico- Poliaterite nodosa- Policondrite recorrente- Sarcoidose- Síndrome de Sjögren- Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada



Os sintomas da uveíte variam de acordo com o subtipo e a causa da doença, que podem incluir dor ocular, vermelhidão, sensibilidade à luz, visão reduzida, perda de visão periférica, visão embaçada, pontos flutuantes ou pontos escuros, distorção de objetos, entre outros sintomas (4).

O diagnóstico de uveíte posterior não infecciosa é iniciado pelo exame oftalmológico clínico completo, com medida da acuidade visual, avaliação dos reflexos pupilares, biomicroscopia de segmento anterior, tonometria e fundoscopia direta e indireta. Devido ao grande número de doenças que podem levar ao quadro de uveíte posterior, a partir da suspeita clínica devem ser realizados exames complementares, visando à identificação do fator etiológico.

Os exames complementares incluem angiografia fluoresceínica (retinografia fluorescente bilateral), ecografia ocular, tomografia de coerência óptica (OCT), medidores de inflamação sistêmica, tipagem de imunocomplexos como o HLA-B27, punção lombar e exames de imagem como tomografia computadorizada, radiografia, ressonância magnética e cintilografia. Tais exames auxiliam na exclusão de causas infecciosas, quantificam o acometimento inflamatório e auxiliam na investigação de doenças sistêmicas associadas (1).

As doenças oculares inflamatórias são causa importante de cegueira (acuidade visual menor que 20/400 ou 0,05 com melhor correção) e de baixa visão (acuidade visual entre 20/70 ou 0,3 e 20/200 ou 0,1 com melhor correção) no mundo todo. A incidência anual de uveíte varia de acordo com o país, situando-se entre 17 e 52 casos por 100.000 habitantes, com uma prevalência de 38 a 714 casos por 100.000 habitantes. Estima-se ainda que 2,8% a 10% de cegueira no mundo são decorrentes de uveítes. Embora menos prevalente que as uveítes anteriores, as uveítes intermediárias, posteriores ou panuveítes respondem juntas, por quase 60% das uveítes, a depender do país (1,5).

Por fim, pacientes portadores de uveítes apresentam pior qualidade de vida e parece estar significativamente relacionada à acuidade visual e à duração da doença(6).

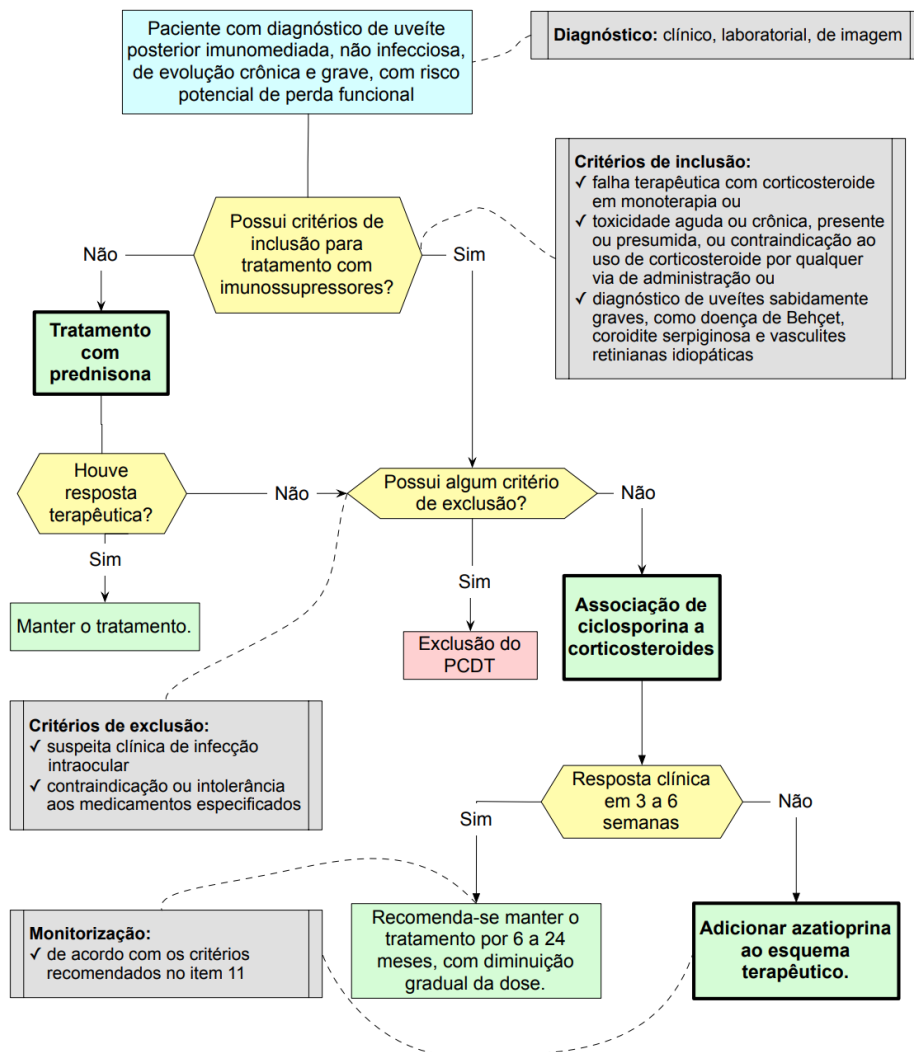
4.2 Tratamento recomendado

O tratamento para uveítes não infecciosas tem como objetivo alcançar a homeostase imunológica do paciente, ou seja, suprimir a reatividade imune aberrante e controlar a



resposta inflamatória. No âmbito do SUS e recomendado pelo o PCDT vigente, estão: azatioprina 50 mg, ciclosporina 10 mg, 25 mg, 50 mg e 100 mg, prednisona 5 mg e 20 e metilprednisolona ampola de 500 mg. Os imunossuppressores estão indicados principalmente para pacientes com sem resposta adequada a glicocorticoide sistêmico em monoterapia, com necessidade de dose de glicocorticoide sistêmico com toxicidade intolerável para o controle da doença, com indicação de uso crônico em longo prazo de glicocorticoide sistêmico ou, com uveíte de caráter agressivo e com rápido comprometimento funcional. A Figura 2 abaixo exemplifica o protocolo de tratamento no SUS (1).

FIGURA 2: FLUXOGRAMA DE TRATAMENTO PARA UVEÍTES POSTERIORES NÃO INFECCIOSAS, SEGUNDO PCDT.



Fonte: Figura extraída do PCDT de uveítes posteriores, Ministério da Saúde (1).



5. A TECNOLOGIA

5.1 Descrição

Adalimumabe é um anticorpo monoclonal que se liga especificamente ao fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa), citosina envolvida nas respostas inflamatórias e imunes normais, bloqueando a interação do TNF-alfa com seus receptores. Além disso, adalimumabe também modula as respostas biológicas que são induzidas ou reguladas pelo TNF, incluindo alterações nos níveis de moléculas de adesão, responsáveis pela migração de leucócitos. O aumento dos níveis de TNF também é encontrado no humor aquoso de pacientes com uveítes. Através desses mecanismos de ação, o adalimumabe contribui para a regulação da inflamação (7).

5.2 Ficha técnica

Tipo: MEDICAMENTO

Princípio Ativo: Adalimumabe

Nome comercial: Humira®

Apresentação: 40 mg em seringa ou caneta preenchida com 0,8 mL de dose única

Detentor do registro: AbbVie Farmacêutica LTDA

Fabricante: AbbVie Farmacêutica LTDA

Indicação aprovada na ANVISA: Adalimumabe é destinado ao tratamento de uveíte não infecciosa intermediária, posterior ou pan-uveíte, em pacientes adultos que tenham resposta inadequada ao uso de corticosteroides, que necessitem de redução/retirada de corticosteroides (corticosteroid-sparing) ou nos pacientes no qual o uso de corticosteroides é inapropriado. Adalimumabe também é indicado para o tratamento da psoríase em placas, artrite reumatoide, artrite psoriásica, espondilite axial, colite ou retocolite ulcerativa, doença de Crohn e hidradenite supurativa.

Indicação proposta pelo demandante: Pacientes adultos com uveítes não infecciosa intermediária posterior ou panuveítes com doença ativa devido à resposta inadequada aos corticosteroides ou em adultos com doença inativa que necessitem de redução/retirada de corticosteroides.

Posologia e Forma de Administração: O esquema posológico recomendado de adalimumabe para pacientes adultos com uveíte é de uma dose inicial de 80 mg, por via



subcutânea (duas injeções), seguida de doses de 40 mg de solução injetável por via subcutânea administradas em semanas alternadas, começando na semana seguinte à dose inicial. Adalimumabe pode ser administrado sozinho ou em combinação com corticoides, que podem ser ajustados de acordo com as práticas clínicas, ou outros agentes imunomoduladores não biológicos.

Patente: PI9707379-2. Vigência: 03/11/2019.

Contraindicações: Pacientes com conhecida hipersensibilidade ao adalimumabe ou quaisquer componentes da fórmula do produto.

Precauções: O uso de adalimumabe não deve ser iniciado em pacientes com infecções ativas, incluindo infecções crônicas ou localizadas, até que as infecções estejam controladas. Pacientes expostos à tuberculose, que viajaram para áreas de risco de tuberculose ou de micoses endêmicas, com histórico de infecções de repetição, com doença de base que possa predispor o paciente a infecções ou com insuficiência cardíaca, os riscos e benefícios do tratamento devem ser considerados antes de iniciar a terapia.

Pacientes que desenvolverem nova infecção durante o tratamento com adalimumabe devem ser monitorados cuidadosamente e submetidos a uma avaliação diagnóstica completa. Em casos de infecção grave, sepse, presença de anormalidades hematológicas ou síndrome lúpus-símile o tratamento com adalimumabe deve ser interrompido.

Não é recomendada a administração concomitante de adalimumabe com outros DMARDs (por exemplo, anacina e abatacepte) ou outros antagonistas de TNF. Mulheres em idade reprodutiva devem ser advertidas a não engravidar durante o tratamento. Ademais, o aleitamento materno não é recomendado por pelo menos 05 meses após a última administração de adalimumabe. Deve-se decidir se a amamentação deve ser interrompida ou se o tratamento deve ser descontinuado/suspenso, levando em conta a importância do medicamento para a mãe.

Eventos adversos:

Reação muito comum (≥ 10%): infecções no trato respiratório (incluindo infecções do trato respiratório inferior e superior, pneumonia, sinusite, faringite, nasofaringite e pneumonia por herpes viral), leucopenia, anemia, aumento de lipídios, dor abdominal, náusea, vômito, cefaleia, rash e reação no local da injeção.

Reação comum (≥ 1% e < 10%): infecções sistêmicas (incluindo sepse, candidíase e influenza), infecções intestinais (incluindo gastroenterite viral), infecções de pele e tecidos



moles, infecções de ouvido, infecções orais, infecções do trato reprodutivo, do trato urinário, infecções fúngicas e infecções articulares, neoplasia benigna, câncer de pele não-melanoma, trombocitopenia, leucocitose, hipersensibilidade e alergia, hipocalcemia, aumento do ácido úrico, quantidade anormal de sódio no sangue, hipocalcemia, hiperglicemia, hipofosfatemia, aumento de potássio no sangue, desidratação, alterações de humor, ansiedade, insônia, parestesia, enxaqueca, compressão de raiz nervosa, distúrbio visual, conjuntivite, blefarite, inchaço nos olhos, vertigem, taquicardia, hematoma, hipertensão, rubor, tosse, asma, dispneia, hemorragia gastrointestinal, dispepsia, doença do refluxo gastroesofágico, Síndrome Sicca, prurido, urticária, contusões, dermatite, onicoclase, hiperidrose, espasmos musculares, hematúria, insuficiência renal, dor torácica, edema, alterações da coagulação e distúrbios hemorrágicos, teste para autoanticorpos positivo, aumento de desidrogenase láctica no sangue, cicatrização prejudicada.

Reação incomum ($\geq 0,1\%$ e $< 1\%$): infecções oportunistas e tuberculose, infecções neurológicas, infecções dos olhos e infecções bacterianas, linfoma, neoplasia de órgãos sólidos, melanoma, púrpura trombocitopênica idiopática, tremor, neuropatia, diplopia, surdez, tinido, arritmia, insuficiência cardíaca congestiva, oclusão arterial vascular, tromboflebite, aneurisma aórtico, doença pulmonar obstrutiva crônica, pneumopatia intersticial, pneumonite, pancreatite, disfagia, edema facial, colecistite e colelitíase, aumento da bilirrubina, esteatose hepática, sudorese noturna, manchas, rabdomiólise, lúpus eritematoso sistêmico, noctúria, disfunção erétil, inflamação.

Reação rara ($\geq 1/10.000$ e < 1.000): pancitopenia, esclerose múltipla, parada cardíaca.

5.3 Preço proposto para incorporação

QUADRO 2: APRESENTAÇÃO DE PREÇOS DISPONÍVEIS PARA A TECNOLOGIA

APRESENTAÇÃO	Preço proposto para a incorporação*	Preço Máximo de Venda ao Governo PMVG 0% **	Preço praticado em compras públicas***	*Preço apresentado pelo demandante.
Seringa de 40 mg.	R\$ 508,61	R\$ 2.543,00	R\$ 508,61	

ado pelo demandante.

**Lista de preços de medicamentos - Preços Fábrica e Máximos de Venda ao Governo, Secretaria Executiva CMED, [Lista atualizada em 09/04/2018].

***Média de preço de compras realizadas pelo Ministério da Saúde entre 04/11/2016 e 04/05/2018. Fonte: <http://www.bps.saude.gov.br/>



6. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas apresentadas pela AbbVie Farmacêutica LTDA sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do adalimumabe (Humira®), para uveítes não infecciosa intermediária posterior ou panuveítes visando avaliar a sua incorporação no SUS.

6.1 Evidências apresentadas pelo demandante

O demandante conduziu uma revisão da literatura e construiu a seguinte pergunta de pesquisa para busca e seleção de evidências, cuja estruturação encontra-se na Tabela 1.

TABELA 1: PERGUNTA ESTRUTURADA ELABORADA PELO DEMANDANTE

População	Pacientes adultos com uveítes não infecciosa intermediária posterior ou panuveítes com doença ativa devido à resposta inadequada aos corticosteroides ou em adultos com doença inativa que necessitem de redução/retirada de corticosteroides
Intervenção (tecnologia)	Adalimumabe (Humira®).
Comparação	Corticosteróides
Desfechos (Outcomes)	Avaliação clínica: eficácia, segurança ou qualidade de vida relacionada à saúde.
Tipo de estudo	Metanálises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados, estudos observacionais.

Pergunta: O uso de adalimumabe (Humira®) é eficaz e seguro para o tratamento uveítes não infecciosa intermediária, posterior ou panuveítes em adultos com doença ativa devido a resposta inadequada aos corticosteroides ou com doença inativa que necessitem de redução/retirada de corticosteroides quando comparado ao uso de corticosteroides apenas?

Com base na pergunta PICO estruturada acima e por meio de estratégia de busca nas bases The Cochrane Library, MEDLINE via Pubmed e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) (Anexo I), o demandante selecionou ao final, 4 publicações sendo dois (2) ensaios clínicos randomizados (VISUAL I E VISUAL II) e dois estudos observacionais (Quadro 3 e Anexo II), de acordo com os seguintes critérios de elegibilidade: metanálise, revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais que envolvessem pacientes adultos com uveíte não infecciosa intermediária, posterior ou panuveítes. Não foram utilizados limites para desfechos, idiomas ou temporais na busca por



evidências clínicas. O demandante não realizou avaliação do risco de viés dos estudos selecionados.

6.2 Avaliação crítica da demanda

A Secretaria-Executiva (SE) da CONITEC realizou a avaliação crítica das evidências apresentadas pelo demandante e considerou adequados a estratégia de busca, os critérios de elegibilidade e as bases de dados consultadas. Em relação aos desfechos de eficácia, considerou-se como desfechos importantes a perda da visão (acuidade visual no olho afetado ou em ambos os olhos), eventos adversos do tratamento e qualidade de vida. Além destes, outros desfechos de interesse em uveítes incluem atividade inflamatória da doença (turvação vítrea, grau de células na câmara anterior) e lesões ou complicações oculares (catarata, glaucoma e edema macular crônico). Deste modo, buscou-se avaliar estudos que reportassem esses desfechos.

Com o objetivo de validar a busca realizada pelo demandante e localizar evidências adicionais sobre o tema publicadas, a mesma estratégia de busca foi realizada em 18/06/2018 nas mesmas bases de dados e adicionalmente, na base de dados EMBASE. Foi encontrado uma análise *post hoc* dos ECR VISUAL I e II e o estudo de extensão VISUAL III, referente aos pacientes egressos dos estudos VISUAL I e II (Quadro 3).

Dos estudos incluídos no dossiê do demandante, a SE da CONITEC excluiu os artigos de Dobner et al., 2012 (8) e Díaz-Llopis et al., 2012 (9). O primeiro, considerando que a maioria dos participantes do estudo (83,5%) apresentavam uveíte anterior e o restante dos participantes não configuraram amostra robusta para avaliar eficácia do tratamento. O segundo não foi considerado pois, apesar da maioria dos participantes contemplarem a população especificada na pergunta PICO (66,4% do total), não foram apresentados resultados específicos para esta população, o que gera incerteza quanto à qual tipo de uveíte tem melhor resposta ao tratamento.



QUADRO 3: ESTUDOS APRESENTADOS PELO DEMANDANTE E CONSIDERADOS PELA SECRETARIA EXECUTIVA DA CONITEC.

ESTUDOS	TÍTULO	INCLUSÃO NO RELATÓRIO
Jaffe et al, 2016 (10)	Adalimumab in Patients with Active Noninfectious Uveitisb – VISUAL I	Sim. ECR fase III
Nguyen et al., 2016 (11)	Adalimumab for prevention of uveitic flare in patients with inactive non-infectious uveitis controlled by corticosteroids (VISUAL II): a multicentre, double-masked, randomised, placebo-controlled phase 3 trial – VISUAL II	Sim. ECR fase III
Dobner et al., 2012 (8)	A three-centre experience with adalimumab for the treatment of non-infectious uveitis	Não. A maioria dos participantes do estudo apresentavam uveíte anterior (83,5% do total).
Díaz-Llopis et al., 2012 (9)	Treatment of refractory uveitis with adalimumab: A prospective multicenter study of 131 patients	Não. Não há resultados especificados para a população proposta pela pergunta PICO.
Sheppard et al., 2017 (12)	Effect of Adalimumab on Visual Functioning in Patients with Noninfectious Intermediate Uveitis, Posterior Uveitis, and Panuveitis in the VISUAL-1 and VISUAL-2 Trials	Sim, proveniente da busca realizada pela SE da CONITEC. Análise post hoc.
Suhler et al., 2018 (13)	Impact of adalimumab on immunosuppressant use in patients with active and inactive non-infectious intermediate, posterior, or panuveitis in the ongoing open label study: Visual-III	Sim, proveniente da busca realizada pela SE da CONITEC. Estudo de extensão VISUAL III.

6.3 Evidência Clínica

6.3.1 Avaliação da qualidade dos estudos

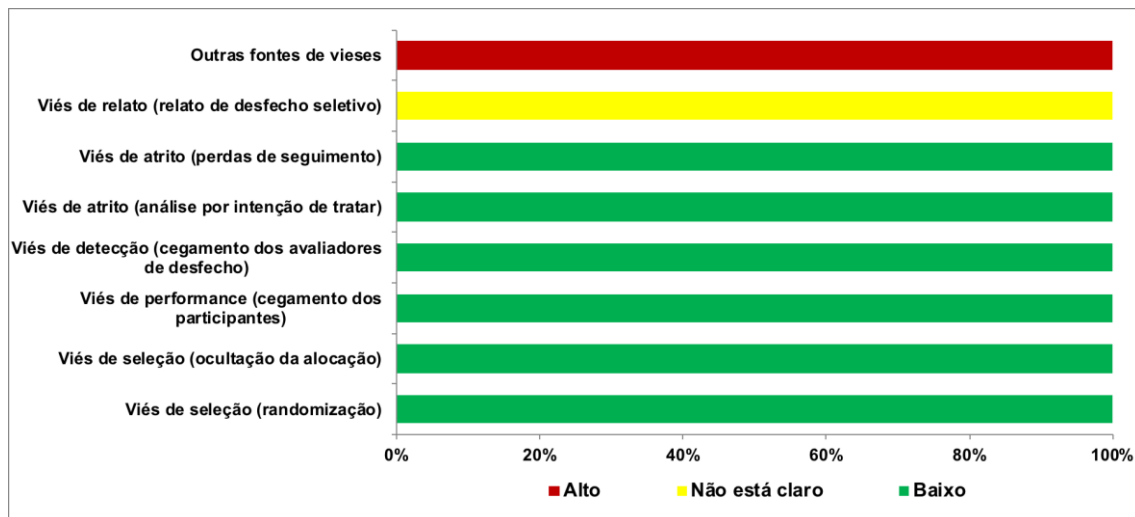
Foram avaliados nesse relatório 5 artigos, dois ensaios clínicos randomizados VISUAL I e VISUAL II, uma análise post-hoc e o estudo de extensão VISUAL III.

A qualidade metodológica dos estudos clínicos VISUAL I e VISUAL II foi realizada utilizando-se a ferramenta de risco de viés da Cochrane. Foram avaliados o viés de seleção (randomização e ocultação da alocação); viés de performance (cegamento dos participantes);



viés de detecção (cegamento dos avaliadores); viés de atrito (análise por intenção de tratar e perdas de seguimento); viés de relato (relato de desfecho seletivo); e outras fontes de vieses)(14). O resultado da análise do risco de viés do ECR está disponível na Figura 2. As outras evidências contempladas neste relatório forma consideradas como evidências complementares não tiveram sua qualidade avaliada. Os estudos VISUAL I e VISUAL II foram considerados de moderada qualidade metodológica, levando-se em conta a presença de conflito de interesse (estudo conduzido, escrito e financiado pela empresa do produto) e, apesar da relevância dos desfechos selecionados (tempo até falha de tratamento), desfechos importantes como perda da visão e qualidade de vida ou não foram avaliados ou foram considerados como desfechos secundários.

FIGURA 3: RISCO DE VIÉS DOS ESTUDOS VISUAL I E VISUAL II



6.3.2 Características dos estudos

VISUAL I (10) é um ensaio clínico randomizado, multicêntrico que envolveu a participação de 18 países. O objetivo do estudo foi avaliar os efeitos do adalimumabe, comparado à placebo, em pacientes com uveíte não infecciosa intermediária, posterior ou panuveíte (NI-IPP) **ativa**.

Foram elegíveis homens e mulheres ≥ 18 anos de idade, com **uveíte NI-IPP ativa** definida pela presença de pelo menos um dos seguintes parâmetros em um ou os dois olhos: a) lesão coriorretiniana inflamatória ativa e/ou lesão vascular retiniana inflamatória; b) $\geq 2+$ graus de células da câmara anterior ou; c) $2+$ graus de turvação vítrea. Além disso, foram



incluídos somente os pacientes que estavam recebendo prednisona oral a uma dose de ≥ 10 mg/dia a ≤ 60 mg/dia (ou corticosteroide oral equivalente) por no mínimo 2 semanas antes da triagem e permanecer na mesma dose da triagem até a visita basal e, por fim, com **resposta prévia adequada com corticosteróides** via oral. Foram excluídos os pacientes com uveíte infecciosa ou anterior isolada, que tiveram exposição prévia com agentes biológicos, com resposta prévia inadequada a altas doses de corticosteroides via oral, em terapia imunossupressora concomitante (exceto metotrexato, ciclosporina, micofenolato de mofetila ou equivalente, azatioprina ou tacrolimo), que receberam corticosteroide intraocular e com turvação vítrea grave. O uso concomitante de corticosteróides tópicos (interrompidos na semana 9) e no máximo um imunossupressor (metotrexato, ciclosporina, micofenolato de mofetila ou equivalente, azatioprina ou tacrolimo) foi autorizado a critério do pesquisador.

Foram incluídos 233 pacientes, randomizados em uma proporção de 1:1 e 217 foram incluídos nas análises de intenção por tratar (os japoneses foram excluídos da análise), sendo 110 pacientes para o grupo adalimumabe (ADA) e 107 pacientes para o grupo placebo (P). Todos os pacientes do grupo placebo e grupo adalimumabe receberam uma dose de prednisona de 60 mg/dia na entrada do estudo, seguido de um esquema de redução gradativa obrigatória até total descontinuação na semana 15.

As visitas clínicas foram programadas para ocorrer no início do estudo, nas semanas 0, 4, 6, 8 e aproximadamente a cada 4 semanas a partir de então. As condições dos pacientes foram avaliadas até a determinação da falha do tratamento. A duração máxima do tratamento foi de 80 semanas ou até a ocorrência da 138ª falha de tratamento.

O desfecho primário de eficácia foi o tempo até falha de tratamento na semana 6 ou após, sendo caracterizado por piora de pelo um dos critérios apresentados no quadro a seguir:



QUADRO 4: CRITÉRIOS PARA FALHA DE TRATAMENTO PARA O ESTUDO VISUAL I

Parâmetro	Critérios de falha de tratamento*	
	Visita da Semana 6	Todas as outras visitas após a Semana 6
Lesões coriorretinianas inflamatórias e/ou lesões vasculares retinianas	Novas lesões inflamatórias ativas relativas ao período basal	Novas lesões inflamatórias ativas relativas ao período basal
Grau de células da CA	Incapacidade de alcançar $\leq 0,5+$	Aumento de 2 graus relativo ao melhor estado alcançado [†]
Grau de HV	Incapacidade de alcançar $\leq 0,5+$	Aumento de 2 graus relativo ao melhor estado alcançado [†]
Acuidade visual (ETDRS)	Piora de BCVA em ≥ 15 letras relativa ao melhor estado alcançado	Piora de BCVA em ≥ 15 letras relativa ao melhor estado alcançado

CA: Câmara anterior, BCVA: Melhor acuidade visual corrigida, ETDRS: Estudo de Tratamento Inicial de Retinopatia Diabética, HV: Hemorragia vítrea. *No mínimo um dos quatro critérios deve estar presente em um dos olhos. †Este é representado por uma alteração de Grau 0 para Grau 2+; ou de Grau 0,5+ para Grau 3+.

Fonte: Quadro extraído do dossiê do demandante, Abbvie 2018.

Os outros desfechos avaliados foram: Grau de células da câmara anterior (CA); grau de turvação vítrea (HV); acuidade visual corrigida (BCVA) medida pelo logaritmo do ângulo de resolução mínima (logMAR); edema macular, podendo ser medida por tempo para tomografia de coerência óptica (TCO), e pela alteração percentual na espessura central da retina; qualidade de vida relacionada à visão (VFQ-25) avaliada em quatro subclassificações (visão geral, dor ocular, visão de perto e visão à distância) e eventos adversos. Com exceção do TCO, todos os demais desfechos foram analisados por uma comparação do melhor estado alcançado antes da semana 6 com a medida da visita final/término precoce (LOCF).

No estudo VISUAL I, a maioria dos participantes era do sexo feminino (57%) e branco (80%), idade média de 42,7 anos, duração média de uveíte de 46 meses e 91% tinham ambos os olhos afetados. A maior parte apresentava quadro de panuveíte (45%), seguido de uveíte posterior (35%) e uveíte intermediária. Em ambos os grupos, 31% realizaram tratamento concomitante com imunossupressores (azatioprina, ciclosporina, metotrexato ou micofenolato). Os diagnósticos mais comuns de uveítes foram uveíte idiopática (42% e 33% para os grupos P e ADA, respectivamente), coriorretinopatia de birdshot (19% e 22% para os grupos P e ADA, respectivamente), Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (13% e 10% para os grupos P e ADA, respectivamente), sarcoidose (7% e 9% para os grupos P e ADA, respectivamente) e Doença de Behçet (4% e 11% para os grupos P e ADA, respectivamente). Não houve diferenças significativas entre grupos nas características demográficas ou basais,



entretanto, observa-se pequenas diferenças entre os grupos, quanto às doenças de base. Por fim, 18 pacientes que receberam adalimumabe e 7 pacientes que receberam placebo interromperam o estudo; sendo a presença de eventos adversos a causa mais comum.

VISUAL II (11) também é um ensaio clínico randomizado, multicêntrico, duplo cego e placebo controlado. O objetivo do estudo, foi avaliar os efeitos do adalimumabe, comparado à placebo, em pacientes com uveíte não infecciosa intermediária, posterior ou panuveíte (NI-IPP) **inativa**.

Foram elegíveis homens e mulheres ≥ 18 anos de idade, com **uveíte NI-IPP inativa** definida pela presença **dos três seguintes parâmetros** em um ou os dois olhos: a) **sem** lesão coriorretiniana inflamatória ativa e/ou lesão vascular retiniana inflamatória; b) $\leq 0,5$ graus de células da câmara anterior ou; c) $\leq 0,5$ grau de turvação vítrea. Além disso, foram incluídos somente os pacientes que estavam recebendo prednisona oral a uma dose de 10 mg/dia a 35 mg/dia (ou corticosteroide oral equivalente) por no mínimo 28 dias antes da triagem e permanecer na mesma dose da triagem até a visita basal e, por fim, os participantes deveriam ter sido diagnosticados por pelo menos 18 meses antes da visita de triagem e a última crise deveria ter ocorrido durante ou até 28 dias após a diminuição gradual da terapia com corticosteróides orais. Os critérios de exclusão e as regras de liberação para uso concomitante de corticosteróides tópicos e imunossupressores foram semelhantes ao estudo VISUAL I.

Foram incluídos 229 pacientes, randomizados em uma proporção de 1:1 sendo 115 pacientes para o grupo adalimumabe (ADA) e 114 pacientes para o grupo placebo (P). Todos os pacientes do grupo placebo e grupo adalimumabe receberam uma dose de prednisona de 10 a 35 mg/dia na entrada do estudo, seguido de um esquema de redução gradativa obrigatória até total descontinuação na semana 19.

As visitas clínicas foram programadas para ocorrer no início do estudo, nas semanas 0, 2, 4 e aproximadamente a cada 4 semanas a partir de então. As condições dos pacientes foram avaliadas até a determinação da falha do tratamento. A duração máxima do tratamento foi de 80 semanas ou até a ocorrência da 106ª falha de tratamento.



Assim como VISUAL I, o desfecho primário de eficácia foi o tempo até falha de tratamento na **semana 2** ou após, sendo caracterizado por piora de pelo um dos critérios apresentados no quadro a seguir:

QUADRO 5: CRITÉRIOS PARA FALHA DE TRATAMENTO PARA O ESTUDO VISUAL II

Parâmetro	Insucesso do tratamento na ou após a Semana 2*
Lesões vasculares inflamatórias, coriorretinianas e/ou retinianas	Novas lesões vasculares inflamatórias, coriorretinianas e/ou retinianas em relação a consulta basal
Grau celular na CA	Aumento em dois graus em relação ao Basal [†]
Grau de turvação vítrea	Aumento em dois graus em relação ao Basal [†]
Acuidade visual (ETDRS)	Agravamento da melhor acuidade visual corrigida em ≥ 15 letras em relação ao Basal

CA: câmara anterior, ETDRS: Estudo do Tratamento Precoce da Retinopatia Diabética. * No mínimo, 1 de 4 critérios devem estar presentes em um dos olhos. [†] Isso é representado por uma alteração de Grau 0 para Grau 2+; ou de Grau 0,5+ para Grau 3+.

Fonte: Quadro extraído do dossiê do demandante, Abbvie 2018.

Os demais desfechos avaliados são os mesmos do estudo VISUAL I.

No estudo VISUAL II, as características basais foram semelhantes entre os grupos, sendo a maioria do sexo feminino, brancos, idade média de 42,5 anos e quase metade dos pacientes apresentavam quadro de panuveíte. A duração média da uveíte foi de 66 meses e o tempo médio de seguimento foi de 155 dias (77–357) no grupo placebo e 245 dias (119–564) no grupo adalimumabe. Os dados de uso concomitante de imunossupressores e os diagnósticos mais comuns de uveítes apresentaram características semelhantes ao estudo VISUAL I.

VISUAL III (13) é um estudo de extensão aberto que avaliou a eficácia e segurança do adalimumabe em pacientes que preencheram os critérios de falha do tratamento ou que completaram os estudos VISUAL I ou II sem falha de tratamento. Os desfechos avaliados foram quiescência da doençaⁱ, quiescência isenta de esteroides, lesões coriorretinianas inflamatórias

ⁱ Ausência de lesões inflamatórias coriorretinianas ativas ou lesões inflamatórias vasculares retinianas ativas, grau da célula na câmara anterior $\leq 0,5+$ e grau de HV $\leq 0,5+$ em ambos os olhos, semelhante aos critérios de quiescência utilizados nos ensaios VISUAL I e II.



ativas/lesões vasculares retinianas, grau de células na câmara anterior, grau de turvação vítrea, melhor acuidade visual corrigida e dose de corticosteroide.

Todos os participantes receberam adalimumabe 40 mg subcutâneo de duas em duas semanas, durante todo o estudo. Os pacientes foram autorizados, a critério do pesquisador, a iniciar, continuar, escalonar ou reduzir a terapia concomitante com corticosteroides orais ou tópicos e/ou qualquer uma das terapias imunossupressoras permitidas. Além disso, os pacientes receberam 2 injeções de corticosteroides perioculares por olho por ano e não foram permitidas injeções intraoculares ou intravítreas. A duração do estudo foi de 78 semanas.

Os dados de segurança foram avaliados em 424 participantes e 371 foram incluídos na análise por intenção de tratar, sendo que 242 participantes do estudo tinham a doença ativa e destes, 93% não estavam em quiescência. Por outro lado, 129 participantes apresentavam a doença inativa, sendo que 85% não estavam em quiescência na semana 0. Dos pacientes que tinham uveíte ativa, 59% faziam uso de corticosteroides e 28%, de imunossupressores concomitantemente. Dos pacientes com uveíte inativa, somente 7% faziam uso de corticosteroides e 42%, de imunossupressores concomitantemente. Dos pacientes quiescentes, 96% (105/109) não usavam corticosteroides na semana 0.

6.3.3 Eficácia e segurança

Os desfechos considerados no presente relatório foram perda da visão (acuidade visual no olho afetado ou em ambos os olhos), qualidade de vida, atividade inflamatória da doença (turvação vítrea e edema macular agudo), lesões ou complicações oculares (catarata, glaucoma e edema macular crônico) e eventos adversos do tratamento. Além destes, foram considerados outros desfechos reportados nos estudos incluídos como tempo até falha de tratamento e quiescência.

6.3.4 Acuidade visual

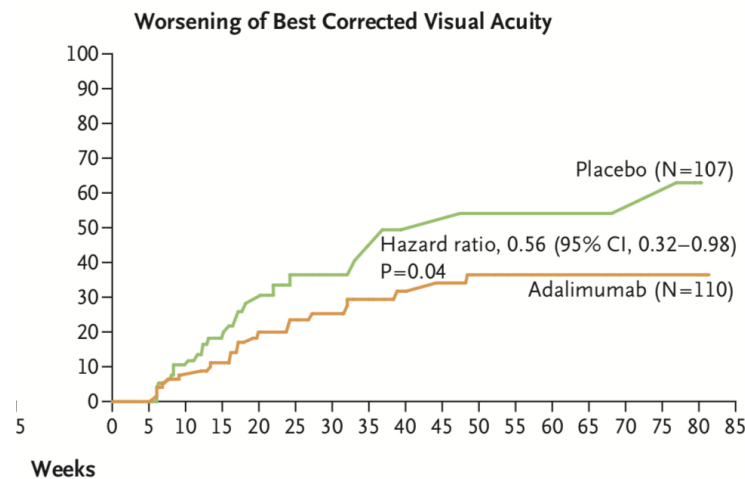
A acuidade visual foi avaliada nos estudos VISUAL I, II e III e é medida por um quadro de ETDRS (Estudo de Tratamento Inicial de Retinopatia Diabética) em cada olho. Este desfecho foi considerado no desfecho composto **tempo até falha de tratamento** como piora de ≥ 15 letras (3 linhas de 5 letras no quadro de ETDRS) e também como desfecho isolado como acuidade visual corrigida (BCVA) medida pelo logaritmo do ângulo de resolução mínima



(logMAR) a partir do melhor estado alcançado. Os valores positivos indicam a perda da visão, enquanto que os valores negativos indicam a acuidade visual normal ou melhorada.

No estudo VISUAL I, o grupo adalimumabe apresentou 44% menos risco de falha de tratamento por piora de acuidade visual, comparado ao grupo placebo. A piora da acuidade visual foi a segunda causa mais frequente de falha de tratamento no grupo adalimumabe (n=23, 21%) e a causa menos frequente no grupo placebo (n=27, 25%). A diferença da média de BCVA logMAR foi de $-0,07$ (IC95% $-0,11$ a $-0,02$), favorável ao grupo adalimumabe (Figura 4).

FIGURA 4: TEMPO ATÉ FALHA DE TRATAMENTO POR PIORA DE ACUIDADE VISUAL – VISUAL I



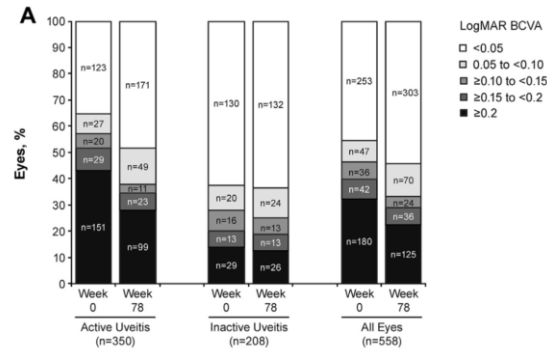
Fonte: Figura extraída do estudo VISUAL I

No estudo VISUAL II, a piora da acuidade visual foi causa menos frequente de falha de tratamento no grupo adalimumabe (aproximadamente 10%) e a segunda causa mais frequente de falha no grupo placebo (20%). O risco de falha do tratamento com base na acuidade visual foi 67% menor grupo adalimumabe que grupo placebo (HR=0,33 IC95% 0,16 a 0,70). Entretanto a diferença da média de BCVA logMAR não foi significativa ($-0,04$ (IC95% $-0,08$ a $0,01$)).

Por fim, no estudo de extensão VISUAL III, os resultados demonstraram que o percentual de pacientes com acuidade BCVA logMAR $<0,05$ aumentou de 35% da semana 0 para 49% na semana 78 em pacientes com uveíte ativa, porém permaneceu estável nos pacientes com uveíte inativa. Ao analisar os olhos separadamente (esquerdo e direito), os resultados seguiram a mesma tendência, com resultados mais favoráveis para pacientes que apresentavam uveíte ativa (Figura 5).



FIGURA 5: PERCENTUAL DE PACIENTES EM CADA CATEGORIA BCVA LOGMAR NAS SEMANAS 0 E 78 – VISUAL III.



Fonte: Figura extraída do estudo VISUAL III

Limitações:

Conforme foi demonstrado nos resultados, adalimumabe foi mais eficaz no grupo de pacientes com uveíte ativa, com importante melhoria da visão. Entretanto, não apresenta benefício clínico nos pacientes com a doença inativa. Isso significa dizer que, os pacientes com a doença inativa tendem a permanecer estáveis. Os pacientes do grupo placebo apresentaram duas vezes mais falha de tratamento por piora de acuidade (20%) que o grupo adalimumabe, mas, a diferença de média BCVA logMAR não foi significativa no estudo VISUAL II. Deve-se ponderar, portanto, o impacto do uso adalimumabe como poupador do uso de corticoides nesta população.

Por fim, no estudo VISUAL I, apesar de apresentar 44% menos risco de falha de tratamento por piora de acuidade visual, comparado ao grupo placebo, adalimumabe foi a segunda causa mais frequente de falha. Ou seja, 25% (27/110) dos pacientes que trataram com adalimumabe tiveram piora da visão.

6.3.5 Qualidade de vida

A qualidade de vida relacionada à visão foi reportada nos estudos VISUAL I e II e analisada no estudo *post hoc* de Sheppard et al., 2017 (12).

Em VISUAL I e II, a qualidade de vida foi avaliada em quatro domínios, sendo os resultados significativos apenas para os pacientes com uveíte ativa, exceto visão à distância (Quadro 6).



QUADRO 6: RESULTADOS DE QUALIDADE DE VIDA RELACIONADA À VISÃO NOS ESTUDOS VISUAL I E II

Qualidade de vida relacionada à visão (VFQ-25)	VISUAL I	VISUAL II
VFQ-25 - Visão geral	4,20 (IC95% 1,02 a 7,38)	2,12 (IC95% -0,84 a 5,08)
VFQ-25 - Dor ocular	10,02 (IC95% 4,86 a 15,19)	0,56 (IC95% -4,56 a 5,68)
VFQ-25 - Visão de perto	5,12 (IC95% 0,34 a 9,90)	-0,10 (IC95% -4,81 a 4,61)
VFQ-25 – Visão à distância	1,86 (IC95% -2,03 a 5,75)	1,88 (IC95% -2,53 a 6,29)

Sheppard et al., 2017 (12) avaliou a qualidade de vida relacionada a visão VRQoL utilizando o NEI VFQ-25 (*National Eye Institute Vision Function Questionnaire*), que mede aspectos importantes da função visual, bem como o funcionamento social e o bem-estar emocional. O questionário gera uma subcategoria de saúde geral, além das seguintes subcategorias de VRQoL: visão geral, dor ocular, atividades próximas, atividades à distância, funcionamento social, saúde mental, dificuldades de execução das funções, dependência, direção, visão de cores e visão periférica. As pontuações no questionário variam de 0 a 100, com escores mais altos indicando melhor qualidade de vida relacionada à visão. Os efeitos temporais do adalimumabe e placebo no NEI VFQ-25 foram investigados usando um modelo longitudinal.

Em VISUAL I, os pacientes apresentaram menores escores de qualidade de vida no *baseline*, comparado ao estudo VISUAL II. Ou seja, pacientes com uveíte ativa têm pior qualidade de vida.

Os resultados demonstraram que, no estudo VISUAL I, somente nos domínios de visão geral, dor ocular, saúde mental e visão de perto foram estatisticamente favoráveis ao grupo adalimumabe. Ademais, o grupo adalimumabe foi superior à placebo na mudança na pontuação composta NEI VFQ-25 na semana 6 e não alteram substancialmente nas demais semanas.

Já no estudo VISUAL II, na análise de Sheppard et al., 2017 (12), os pacientes tratados com adalimumabe apresentaram melhora estatisticamente significativa nos subcomponentes de visão geral e saúde mental apenas. As análises de sensibilidade realizadas comparando a diferença em todas as pontuações do *baseline* com as semanas 32, 48 e 64 também indicaram



que os resultados não mudaram substancialmente com o tempo. Os resultados da modelagem longitudinal foram favoráveis ao adalimumabe, com importante incremento de qualidade de vida tanto em VISUAL I, quanto em VISUAL II.

Limitações:

Por se tratar de estudos controlados, os resultados de qualidade de vida podem não ser representativos da população portadora de uveítes no mundo real. Ademais, considerando que os corticosteroides são padrão de tratamento, os pacientes que receberam placebo, no mundo real, podem ser tratados com corticosteroides e apresentar resposta de qualidade de vida diferente. Ainda, como nos estudos a população de uveíte era heterogênea, há incertezas quanto à quais subgrupos apresentam melhor resposta.

Finalmente, não foi observada melhoria importante de qualidade de vida nos pacientes com uveíte inativa, resultados demonstrados no VISUAL II.

6.3.6 Lesões inflamatórias ou complicações oculares

A atividade da uveíte é também avaliada baseando-se na quantificação da reação inflamatória na câmara anterior (CA) através da contagem de células inflamatórias presentes, pela classificação da turvação vítrea (*Vitreous haze* - HV) e pelo aparecimento de novas lesões (lesões coriorretinianas/lesões vasculares retinianas). A graduação de células da CA varia de 0 (<1 célula por campo) a 4+ (> 50 células por campo). O grau de HV vai de 0 (sem turvação evidente) a 4+ (obscurecimento do disco óptico). Nos estudos VISUAL I e II, os desfechos grau de HV, grau de CA e aparecimento de novas lesões foram considerados como critérios para o desfecho composto “falha do tratamento”.

Grau de turvação vítrea

No estudo VISUAL I (uveíte ativa), o agravamento da HV foi a causa menos comum de falha do tratamento no grupo ADA (15% dos eventos) e a razão mais comum para falha de tratamento no grupo placebo (36% dos eventos) (HR=0,32; IC95% 0,18 a 0,58; p <0,001). Por outro lado, o aumento no grau de HV no estudo VISUAL II não foi significativamente diferente entre os grupos e não impactou no tempo de falha do tratamento (HR = 0,79; IC95% 0,34 a 1,81; p = 0,569). No estudo de extensão VISUAL III, o percentual de pacientes que tinham a



doença ativa com grau HV $\leq 0,5$ aumentou de 41% na semana 0 (98/242) para 65% na semana 78 (157/242). Já os pacientes com uveíte inativa com grau HV $\leq 0,5$ apresentaram leve declínio da semana 0 a semana 78 (92% a 79%).

Grau de células da câmara anterior

No estudo VISUAL I (uveíte ativa), o aumento do grau de células da CA foi a causa mais comum de falha do tratamento no grupo ADA (22% dos eventos) e a segunda razão mais comum para falha de tratamento no grupo placebo (32% dos eventos) (HR=0,51; IC95% 0,30 a 0,86; p=0,01). Por outro lado, o aumento no grau de CA no estudo VISUAL II não foi significativamente diferente entre os grupos e não impactou no tempo de falha do tratamento (HR = 0,70; IC95% 0,42 a 1,18; p = 0,180). No estudo de extensão VISUAL III, o percentual de pacientes que tinham a doença ativa com grau CA $\leq 0,5$ aumentou . Já os pacientes com uveíte inativa com grau CA $\leq 0,5$ apresentaram leve declínio da semana 0 a semana 78 (96% a 78%).

Aparecimento de novas lesões

No estudo VISUAL I, novas lesões foi a causa menos comum de falha do tratamento no grupo ADA (15% dos eventos) e representou 27% dos eventos de falha de tratamento no grupo placebo (HR=0,38; IC95% 0,21 a 0,69; p=0,001). Por outro lado, novas lesões no estudo VISUAL II não foi significativamente diferente entre os grupos e não impactou no tempo de falha do tratamento (HR = 0,55; IC95% 0,26 a 1,15; p = 0,105). No estudo de extensão VISUAL III, o percentual de pacientes que tinham a doença ativa sem lesões coriorretinianas ativas aumentou de 64% na semana 0 (154/242) para 83% na semana 12 (200/242), seguido por um declínio para 69% na semana 78 (166/242). Já os pacientes com uveíte inativa apresentaram leve declínio da semana 0 a semana 78 (93% a 79%).

Um resumo dos resultados dos desfechos de atividade da uveíte e complicações dos estudos VISUAL I e VISUAL II estão apresentados no Quadro 7 abaixo.

QUADRO 7: PRINCIPAIS RESULTADOS DOS ESTUDOS VISUAL I E VISUAL II

DESFECHOS	VISUAL I	VISUAL II
Diferença de média do grau de células da CA	-0,29 (IC95% -0,51 a 0,07)	-0,14 (IC95% -0,37 a 0,08)



DESFECHOS	VISUAL I	VISUAL II
Diferença de média do grau de HV)	-0,27 (IC95% -0,43 a 0,11)	-0,13 (IC95% -0,28 a 0,01)
Mediana do tempo para TCO- edema macular cistóide*	P=0,23	P=0,49
Alteração percentual na espessura central da retina – edema macular	-11,4 (IC95% -20,9 a -1,8)	-2,3 (IC95% -8,5 a 3,8)

* o edema macular foi incluído apenas em pacientes que não apresentavam edema macular no início do estudo.

Não houve diferença para os pacientes com a doença inativa. E foi observada melhora nas evidências de edema macular nos pacientes do estudo VISUAL I.

Limitações:

No estudo VISUAL III, as análises foram conservadoras e os dados foram relatados por imputação de não-responder e ainda assim, observou-se que os pacientes com uveíte inativa tender a permanecer estáveis.

De fato, adalimumabe apresenta resultados clinicamente satisfatórios em pacientes com a doença ativa, dados comprovados pelo estudo VISUAL I e corroborados pelo estudo VISUAL III, em que no tratamento de manutenção, os pacientes apresentam melhora nos desfechos apresentados.

Nos pacientes com doença inativa, mesmo que numericamente superior no grupo placebo, não houve diferença entre os grupos nos desfechos de atividade da doença e complicações oculares. Ou seja, a retirada de corticosteróides nos pacientes com uveíte inativa, não resultou em piora clínica, até a semana 80.

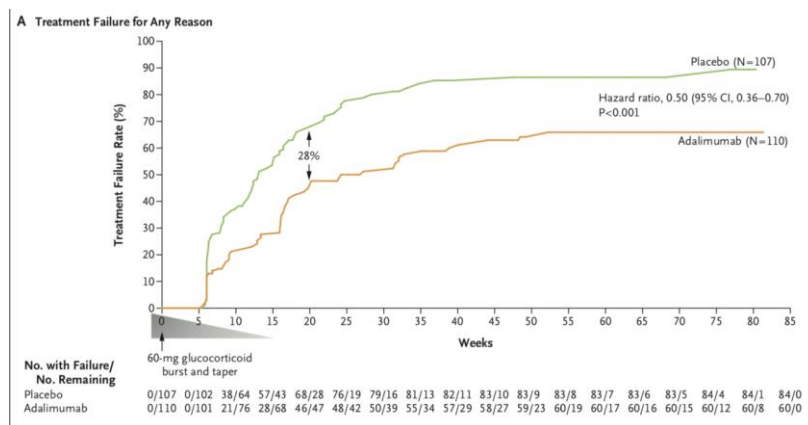
6.3.7 Tempo até falha de tratamento

Conforme já discutido nas sessões anteriores, o desfecho tempo até falha de tratamento é composto por quatro critérios: grau de HV, grau de CA, aparecimento de novas lesões e acuidade visual. Os resultados dos estudos VISUAL I (HR=0,50 (IC95% 0,36 a 0,70) e VISUAL II (HR=0,57 (IC95% 0,39 a 0,84) demonstram que adalimumabe apresenta menor risco de falha, comparado ao grupo placebo (Figuras 6 e 7). Para os pacientes com uveíte inativa, o critério de acuidade visual foi o único que apresentou significância como causa de falha de tratamento.



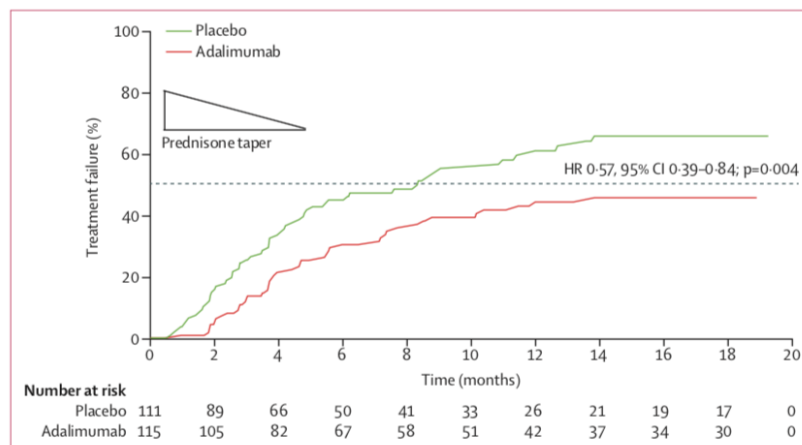
Em VISUAL I, o tempo mediano para a falha do tratamento foi de 24 semanas (5 meses) para o grupo adalimumabe e 13 semanas (3 meses) para o placebo. Em VISUAL II, o tempo mediano para a falha do tratamento não foi estimada para o grupo adalimumabe (> 18 meses) porque menos da metade dos pacientes falharam no tratamento e foi de 8,3 meses para placebo.

FIGURA 6: TEMPO ATÉ FALHA DE TRATAMENTO POR QUALQUER RAZÃO – VISUAL I



Fonte: Figura extraída do estudo VISUAL I

Figura 7: TEMPO ATÉ FALHA DE TRATAMENTO POR QUALQUER RAZÃO – VISUAL II



Fonte: Figura extraída do estudo VISUAL I

Em VISUAL I, foram realizadas análises exploratórias dos resultados para determinar se havia uma associação entre a eficácia do adalimumabe e o tipo de diagnóstico ou status da terapia imunossupressora de base. Apenas os subgrupos de uveíte idiopática e coriorretinopatia de birdshot foram avaliados, sendo que adalimumabe foi significativamente eficaz em pacientes



com diagnóstico de uveíte idiopática (HR= 0,50; IC95% 0,31 a 0,80; P = 0,003), mas não entre coriorretinopatia de birdshot (HR= 0,49, IC 95%, 0,21 a 1,14, P = 0,09). Além disso, adalimumabe foi significativamente eficaz no subgrupo de pacientes que não estavam usando terapias imunossupressoras no início do estudo (HR= 0,49; 95% CI, 0,33 a 0,73; P <0,001), mas não entre os pacientes que faziam uso.

Limitações:

Em pacientes com uveíte não infecciosa inativa, o grupo adalimumabe apresentou 43% menos risco de apresentar falha terapêutica, comparado com placebo. O único critério significativo para esse desfecho foi a acuidade visual. Entretanto, conforme demonstrado nas sessões anteriores o desfecho BCVA log MAR não foi diferente entre os grupos.

Em VISUAL I, adalimumabe foi eficaz somente entre aqueles com uveíte idiopática e que não faziam uso de imunossupressores. Ainda é incerto se o tipo de diagnóstico da doença ou status da terapia imunossupressora de base pode influenciar na eficácia do tratamento com adalimumabe.

6.3.8 Quiescência

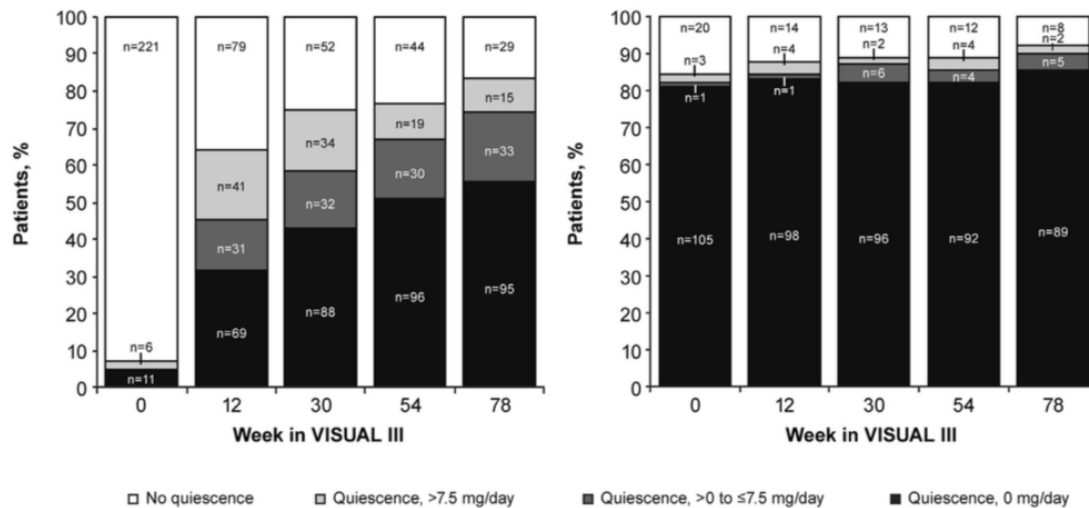
VISUAL III avaliou como desfecho primário, a quiescência da doença, caracterizada pela ausência de lesões inflamatórias coriorretinianas ativas ou lesões inflamatórias vasculares retinianas ativas, grau da CA $\leq 0,5$ e grau de HV $\leq 0,5+$ em ambos os olhos.

Na semana 0, 93% dos pacientes definidos como portadores de **uveíte ativa** não estavam em quiescência. Já na semana 12, 60% dos pacientes atingiram quiescência e permaneceram estáveis até a semana 78. Dos pacientes que atingiram quiescência, 66% estavam livres de corticosteroides na semana 78 e 23% estavam recebendo doses de corticosteroides de 7,5 mg/dia.

Dos pacientes com **uveíte inativa**, 85% preencheram os critérios de quiescência na semana 0. Na semana 78, a porcentagem de pacientes em quiescência permaneceu estável em 74%. Dos pacientes em quiescência, 96% não estavam recebendo corticosteróides na semana 0, e 93% não estavam recebendo nenhum corticosteroide na semana 78 (Figura 8).



FIGURA 8: PACIENTES QUE ATINGIRAM QUIESCÊNCIA DE ACORDO COM A ATIVIDADE DA DOENÇA NO INÍCIO DO ESTUDO



Fonte: Figura extraída do estudo VISUAL III. Primeiro gráfico: Uveite ativa e segundo gráfico: uveite inativa

6.3.9 Segurança e eventos adversos

Considerando os riscos da categoria de biológicos e que adalimumabe afeta o sistema imunológico, os potenciais riscos incluem infecções e malignidade. Infecções graves ocorreram mais no grupo adalimumabe em VISUAL I (4,5% versus 1,8%), mas não no estudo VISUAL II (1,7% versus 1,8%). Neoplasias malignas e insuficiência renal crônica ocorreram em 3 pacientes em ambos os estudos no grupo adalimumabe e em nenhum paciente no grupo placebo. O número de eventos adversos sistêmicos também foi maior no grupo adalimumabe e incluíram infecções, reações no local de injeção, fadiga, artralgia, mialgia, parestesia, hipertensão e aumentos das enzimas hepáticas. Não houve muita diferença entre adalimumabe e placebo nas taxas de eventos adversos oculares. Em VISUAL III, o tratamento com adalimumabe foi bem tolerado. Houve baixa incidência de eventos adversos graves detectados novos dados de segurança além dos que já foram previamente reportados. A Tabela 2 abaixo resume os principais eventos encontrados nos três estudos clínicos.

TABELA 2: EVENTOS ADVERSOS NOS ESTUDOS VISUAL I, II E III.

Eventos	VISUAL I (ADA vs P) Eventos (Eventos/100pacientes- ano	VISUAL II (ADA vs P) Eventos (Eventos/100pacientes- ano	VISUAL III Eventos (Eventos/100pacientes- ano
---------	---	--	--



Eventos	VISUAL I (ADA vs P)		VISUAL II (ADA vs P)		VISUAL III	
	Eventos	Eventos	Eventos	Eventos	Eventos	Eventos
	(Eventos/100pacientes-ano)	(Eventos/100pacientes-ano)	(Eventos/100pacientes-ano)	(Eventos/100pacientes-ano)	(Eventos/100pacientes-ano)	(Eventos/100pacientes-ano)
Qualquer evento adverso	657 (1052,4) vs 430 (971,7)		831 (870) vs 642 (905)		4043 (423.9)	
Eventos adversos graves	18 (28,8) vs 6 (13,6)		13 (13,8) vs 10 (14,1)		157 (16.5)	
Eventos adversos que levaram à descontinuação do estudo	13 (20,8) vs 5 (11,3)		11 (11,6) vs 7 (9,9)		82 (8.6)	
Infecção	-		-		787 (82.5)	
Infecção grave	5 (8,0) vs 3 (6,8)		3 (3,2) vs 2 (2,8)		38 (4.0)	
Câncer	2 (3,2) vs 0		1 (1.1) vs 0		12 (1.3)	



6.4 Avaliação Econômica

O demandante apresentou uma análise de custo-efetividade utilizando-se o modelo de microsimulação, na perspectiva do SUS. O objetivo foi avaliar os possíveis custos e benefícios em saúde do posicionamento do produto no algoritmo de tratamento de pacientes com uveíte posterior, intermediária e panuveítes ativa e inativa que necessitam de diminuição ou retirada de corticosteróides. Um resumo crítico, avaliado com base nas Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde encontra-se no Quadro 10 abaixo.

QUADRO 8: CARACTERÍSTICAS DO MÉTODO DO ESTUDO DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA ELABORADO PELO DEMANDANTE

PARÂMETRO	ESPECIFICAÇÃO	COMENTÁRIOS
Tipo de estudo	Custo-efetividade	Adequado. Consistente com o caráter crônico da doença e com a complexidade dos eventos clínicos avaliados
Alternativas Comparadas (Tecnologia/intervenção X Comparador)	Adalimumabe + prednisona X prednisona	Parcialmente adequado. Consistente com as atuais diretrizes brasileiras. Entretanto, não foi contemplado no modelo o uso de imunossuppressores, previsto no PCDT.
População em estudo e subgrupos	Adultos com uveíte não infecciosa intermediária, posterior ou panuveítes. Foram consideradas duas subpopulações: a) Pacientes com doença ativa devido a resposta inadequada aos corticosteroides b) Pacientes com doença inativa, mas que necessitam de redução/retirada de corticosteroides.	Adequado. Consistente com a proposta apresentada e atualizada. Entretanto, conforme foi observado nos resultados dos estudos, principalmente VISUAL II, observou-se que não houve diferenças nos desfechos, exceto falha de tratamento, entre o grupo placebo e adalimumabe.
Desfecho(s) de saúde utilizados	Anos de vida ajustados pela qualidade de vida ganhos (QALY)	Adequado. Consistente com o caráter da doença
Horizonte temporal	Toda a vida (<i>lifetime</i>)	Adequado. Consistente com o caráter da doença
Taxa de desconto	5% para custos e efetividade	Adequado. Consistente com as diretrizes de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde.
Perspectiva da análise	SUS	Adequado. Consistente com as



PARÂMETRO	ESPECIFICAÇÃO	COMENTÁRIOS
		diretrizes de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde.
Medidas da efetividade	Acuidade visual em função de logMAR, a ocorrência de episódios de inflamação aguda e eventos adversos	Parcialmente adequado. Dados obtidos dos estudos VISUAL I e II. Outros desfechos considerados no estudo que indicam atividade da doença como complicações oculares e falha de tratamento e qualidade de vida relacionado a visão também deveriam ter entrado no modelo. Ademais, as probabilidades de eventos adversos associados à corticosteroides foram obtidos de um estudo americano. Esses dados podem subestimar o ICER.
Medidas e quantificação dos desfechos baseados em preferência (utilidades)	Utilidades calculadas com base na idade do paciente e no logMAR. Q demandante também aplicou desutilidades associados aos eventos adversos relacionados ao uso de corticosteroides.	Adequado. O demandante realizou modelo de regressão para obtenção dos dados clínicos e utilidades.
Estimativa de recursos despendidos e de custos	Custos diretos –do medicamento (adalimumabe e prednisona), médicos (cegueira, inflamação aguda e uveíte), de eventos adversos relacionados a corticoides (catarata, osteoporose, glaucoma e diabetes).	Adequado. De acordo com a perspectiva proposta. Dados obtidos na literatura e DATASUS quando aplicável.
Unidade monetária utilizada, data e taxa da conversão cambial (se aplicável)	Real	Adequado.
Método de modelagem	Microsimulação	Adequado. Consistente com o caráter da doença e com a complexidade dos eventos clínicos avaliados
Pressupostos do modelo	O modelo supõe que a dose de prednisona para os dois braços seja variável. Podendo ser	Parcialmente adequado. Não foi considerada no modelo, a utilização de imunossupressores previstos no PCDT. Além disso, não foi previsto



PARÂMETRO	ESPECIFICAÇÃO	COMENTÁRIOS
	de 60mg/dia nos episódios de inflamação aguda e padrão de 7,5 mg/dia. Permitido entre o e 7,5mg/dia.	falha de tratamento com uso de adalimumabe.
Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio	Foi conduzida análise de sensibilidade probabilística.	Parcialmente adequado. A maioria dos parâmetros do modelo foi avaliada, entretanto a dose de corticosteroides, o uso de imunossupressores, probabilidades de eventos adversos e os custos médicos não foram considerados no modelo.

Como resultado da avaliação econômica, o demandante encontrou, no cenário base, uma razão de custo efetividade incremental (RCEI) de **R\$ 311.054,24 por QALY para pacientes com uveíte ativa (VISUAL I) e R\$ 174.0992,64 por QALY para uveíte inativa (VISUAL II)**. Em população combinada o RCEI foi de **R\$ 224.129,97** (Quadro 11).

QUADRO 9: RAZÃO DE CUSTO EFETIVIDADE INCREMENTAL (RCEI) DO ADALIMUMABE DO ESTUDO DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA ELABORADO PELO DEMANDANTE

Tecnologia	Efetividade (QALY)	Diferença de efetividade	Custo (R\$)	Diferença de custo (R\$)	RCEI (R\$/QALY)
VISUAL I (uveíte ativa)					
Adalimumabe + prednisona	12,575	0,724	334.035,27	225.248,58	311.054,24
Prednisona	11,851		108.786,68		
VISUAL II (uveíte inativa)					
Adalimumabe + prednisona	13,28	1,281	313.785,27	225.248,58	174.992,64
Prednisona	12,00		89.609,35		

Fonte: Dossiê Abbvie, 2018. As eventuais diferenças de cálculo são provenientes de arredondamento.

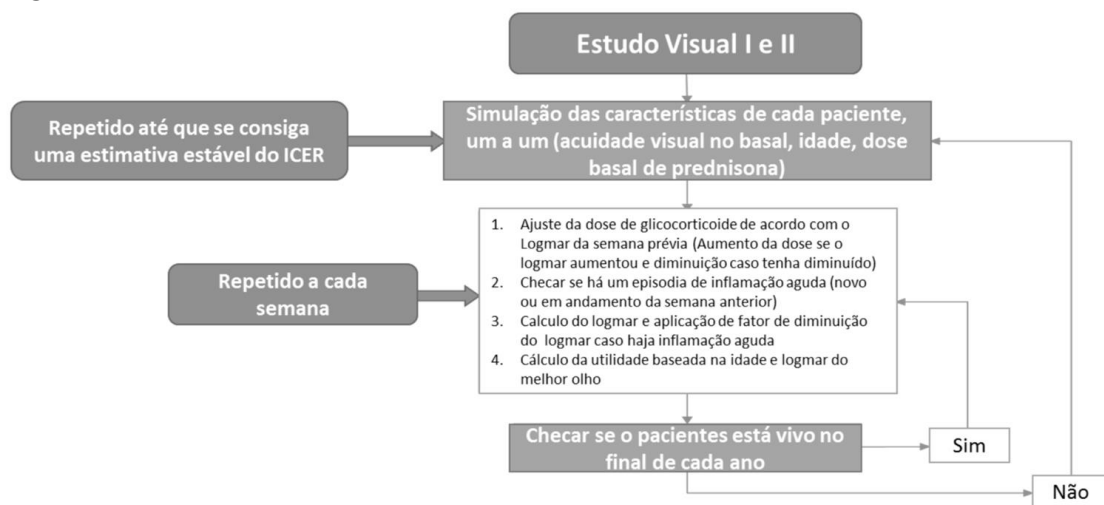
No resultado da razão de custo-utilidade apresentado acima, o custo de tratamento com adalimumabe e o custo com EA relacionados à corticosteroides foram os principais direcionadores de custo, enquanto os QALYs relacionados à acuidade visual foram o principal direcionador de ganho de QALY.

A Figura 9 apresenta um esquema do modelo de microssimulação considerado para o cálculo do RCEI. Conforme pode ser observado, a progressão da doença foi semanalmente monitorada em cada paciente e há um registro dos resultados clínicos e de uso de recursos. No



fim da simulação, os custos e os resultados apresentados por cada paciente individual são calculados. Os pacientes entram no estudo de acordo com as características basais de cada estudo (VISUAL I e VISUAL II) e a cada paciente foi atribuído a dois braços de tratamento: prednisona ou adalimumabe mais prednisona. Os principais resultados clínicos considerados pelo modelo foram acuidade visual em função de logMAR e a ocorrências de episódios de inflamação aguda.

FIGURA 9: ESTRUTURA ESQUEMÁTICA DO MODELO DE CUSTO-EFETIVIDADE APRESENTADO PELO DEMANDANTE

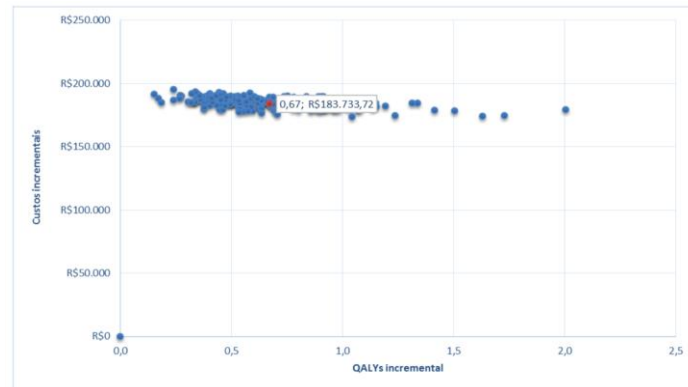


Fonte: Dossiê Abbvie, 2018.

O demandante também realizou análise de sensibilidade probabilística para os modelos do estudo VISUAL I, VISUAL II e análise combinada (Figuras 10, 11 e 12 respectivamente). No modelo de VISUAL I as simulações resultaram em custos incrementais de 183,7 mil reais e um QALY incremental de 0,67. Em VISUAL II, as simulações resultaram em um custo incremental de 228 mil reais e um QALY incremental de 1,35. Já na análise combinada, as simulações resultaram em um custo incremental de 205,8 mil reais e um QALY incremental de 1,01.



FIGURA 10: ANÁLISE DE SENSIBILIDADE PROBABILÍSTICA_CUSTO-EFETIVIDADE POR QALY-VISUAL I



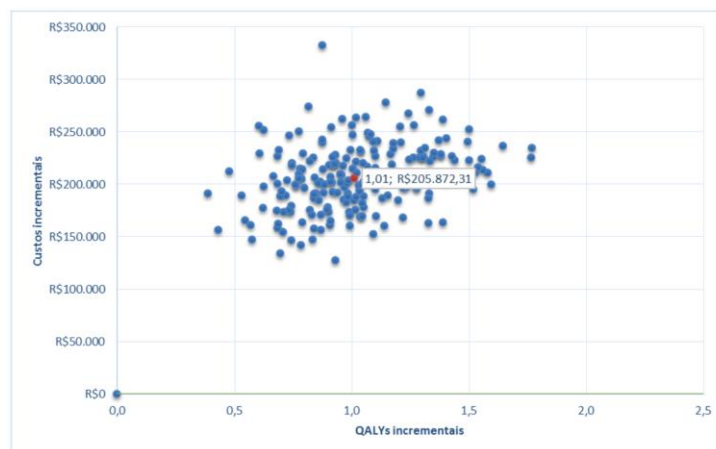
Fonte: Dossiê Abbvie, 2018

FIGURA 11: ANÁLISE DE SENSIBILIDADE PROBABILÍSTICA_CUSTO-EFETIVIDADE POR QALY-VISUAL II



Fonte: Dossiê Abbvie, 2018

FIGURA 12: ANÁLISE COMBINADA DE SENSIBILIDADE PROBABILÍSTICA_CUSTO-EFETIVIDADE POR QALY-VISUAL II



Fonte: Dossiê Abbvie, 2018



Limitações:

Os valores de preferências utilizados na construção dos dados de utilidade foram obtidos a partir de regressão com base na idade e melhor logMAR dos estudos clínicos VISUAL I e VISUAL II, entendendo que quanto menor, melhor é a acuidade visual. Apesar de ser um importante parâmetro clínico, outras importantes medidas de eficácia não foram consideradas no modelo, como as medidas de atividade da doença, complicações oculares, falha de tratamento e qualidade de vida relacionada à visão VRQoL- VFQ-25. Estes parâmetros são importantes também para prever a eficácia do adalimumabe e sua falha terapêutica. A Secretaria-Executiva da CONITEC entende que esses parâmetros podem impactar positivamente ou negativamente no QALY final.

Não ficou claro no modelo como foi tratado os casos de pacientes que apresentam falha terapêutica, entram em quiescência ou que apresentem reações adversas ao adalimumabe que justifiquem sua descontinuação e sua migração para outro braço de tratamento.

Conforme previsto no PCDT de uveítes não infecciosas do Ministério da Saúde, o uso de imunossuppressores está previsto em pacientes com resposta inadequada aos corticosteroides. O demandante não justificou o motivo de não ter considerado isso no modelo. Não ficou claro se a proposta é substitutiva aos imunossuppressores ou outra alternativa a eles. Ademais, conforme foi demonstrado nos estudos VISUAL I, II e III, existem ainda, aqueles pacientes que fazem uso de adalimumabe concomitante a imunossuppressores.

As análises mostraram que a RCEI é mais favorável ao adalimumabe quando a população do estudo VISUAL II é considerada e no caso base, supondo uma proporção de 1:1 das populações dos estudos VISUAL I e II, o RCEI foi de cerca de R\$ 224 mil. Entretanto, conforme já extensamente debatido nas sessões anteriores, adalimumabe foi significativamente eficaz na população do estudo VISUAL I, com a doença ativa, proporcionando importante incremento na acuidade visual, corroborado pelos resultados do estudo de extensão VISUAL III. Já na população com uveíte inativa, a maioria da população do estudo VISUAL II apresentava acuidade visual satisfatória ($\leq 0,5$) e tenderam a permanecer no mesmo estado, sem diferença entre os grupos. Ademais, não foi observado até a semana 80,



no grupo placebo, piora importante dos outros desfechos mensurados de atividade e complicações da doença.

VISUAL III demonstrou que, na semana 70, a maioria dos pacientes com uveíte ativa e inativa estavam em quiescência e não faziam uso de corticosteroides. Esses cenários poderiam também ser considerados no modelo de custo-efetividade.

6.5 Análise de Impacto Orçamentário

O demandante apresentou cálculo do impacto orçamentário, modelo determinístico, para a inclusão do adalimumabe no tratamento de uveítes intermediária, posteriores e panuveítes ativas e inativas.

Para cálculo do custo médio anual por paciente, o demandante utilizou as mesmas premissas utilizadas no modelo de custo-efetividade para ambos os braços de tratamento (adalimumabe + prednisona e prednisona somente). Como não está especificada na sessão de impacto orçamentário do dossiê do demandante, a Secretaria-Executiva da CONITEC entendeu que as premissas de custos que foram utilizados, de acordo com o modelo de custo-efetividade, foram os custos de aquisição de medicamentos (adalimumabe e prednisona), custos com surtos agudos, custos médicos relacionados à uveíte e custos de reações adversas relacionados à corticosteroides.

Para a estimativa da população-alvo, o número de pacientes elegíveis foi calculado a partir da projeção da população do Brasil pelo IBGE. Segundo projeção apresentada pelo demandante, a população adulta em 2018 é de aproximadamente 153 milhões de habitantes, atingindo aproximadamente 162 milhões em 2022. Nessa população elegível, o demandante aplicou uma prevalência de 0,71% de uveíte, seguida de 22,6% de prevalência de uveítes não infecciosas e 29,9% de uveítes não anteriores. Do resultado, foi aplicado o percentual de 70% de taxa de diagnóstico, 62% de o percentual de pacientes tratados com corticosteroides, 15% de pacientes elegíveis a usar imunossupressores e por fim uma taxa de penetração 15% de uso do adalimumabe. Considerou-se taxa de adoção (*marketshare*) crescente de 5% a 15% na perspectiva de 5 anos (2018 a 2022), sem taxas de desconto.

A partir das premissas adotadas pelo demandante, a população final estimada foi de 240 pacientes em 2018 a 758 em 2022. O impacto orçamentário incremental com a incorporação do adalimumabe seria de aproximadamente R\$ 33,2 milhões de reais em 5 anos.



Os valores anuais dos cenários base e alternativos estão reproduzidos no quadro 3 abaixo. O demandante não realizou análise de sensibilidade. Considerando somente os custos de aquisição do adalimumabe, o impacto estimado foi de R\$36,3 milhões.

QUADRO 10: IMPACTO ORÇAMENTÁRIO INCREMENTAL DE INCORPORAÇÃO DO ADALIMUMABAE CALCULADO PELO DEMANDANTE

Valores em reais (R\$)	Custo médio anual / paciente	2018	2019	2020	2021	2022
Cenário Projetado	15.652,66	3.750.353	7.608.697	11.570.232	11.722.441	11.869.476
Cenário Atual	4.462,37	1.069.176	2.169.139	3.298.520	3.341.913	3.383.831
Impacto Orçamentário	11.190,29	2.681.176	5.439.557	8.271.711	8.380.527	8.485.645
Impacto Total em 5 anos: R\$ 33.258.619						

Fonte: Adaptado de Dossiê da Abbvie, 2018.

Limitações

O cálculo do impacto orçamentário apresentado pelo demandante adotou uma abordagem epidemiológica, entretanto, considerou uma série de premissas que podem ter subestimado a população alvo do tratamento. Apesar da citação das fontes, outras fontes poderiam ser utilizadas para o cálculo da população alvo. Adicionalmente, considerar uma taxa de penetração de apenas 15% pode subestimar o impacto, uma vez que adalimumabe é um tratamento que tem potencial ganho terapêutico em pacientes com uveíte ativa. Em relação ao percentual considerado para os pacientes elegíveis a usar imunossupressores e corticosteróides, é possível que haja outras fontes de informação. Além disso, dados de pacientes em uso de imunossupressores para tratamento de uveíte podem ser obtidos nos bancos de dados do DATASUS.

Por fim, não ficou claro o método de cálculo do custo anual de tratamento por paciente e a Secretaria-Executiva da CONITEC não conseguiu reproduzir os cálculos do impacto orçamentário.

6.6 Avaliação por outras agências de ATS

A agência britânica NICE (*The National Institute for Health and Care Excellence*) recomendou a incorporação do adalimumabe para o tratamento de uveíte não infecciosa no segmento posterior do olho em adultos com resposta inadequada aos corticosteroides, somente se houver: a) doença ativa; b) resposta inadequada ou intolerância a imunossupressores; c) presença de doença sistêmica ou quando ambos os olhos são afetados (ou 1 olho é afetado se o segundo olho tem pouca acuidade visual) e; d) piora da visão com



alto risco de cegueira. O adalimumabe deverá ser descontinuado em casos de novas lesões inflamatórias ativas coriorretinianas/retinianas; aumento de 2 ou mais graus de HV; aumento de 2 ou mais graus de células da CA ou agravamento da melhor acuidade visual corrigida (BVCA) em 3 ou mais linhas ou 15 letras (15).

Não foram encontradas avaliações de adalimumabe para Uveíte nas agências CADTH/Canadá (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) PBAC/Austrália (*The Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*), SMC/Escócia (*Scottish Medicines Consortium*) e INFARMED/Portugal.

6.7 Monitoramento do horizonte tecnológico

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados Clinicaltrials.gov e Cortellis™, a fim de localizar medicamentos potenciais para o tratamento de uveíte não infecciosa intermediária, posterior ou pan-uveíte. Utilizaram-se os termos “*uveitis*” e “*Intraocular inflammation*”.

Foram considerados estudos clínicos de fase 3 ou 4 inscritos no ClinicalTrials, que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supramencionada. Foram excluídas as tecnologias: adalimumabe, em análise neste relatório; azatioprina, ciclosporina, prednisona e metilprednisolona, medicamentos contemplados no PCDT de uveítes posteriores não infecciosas; e outros corticoides.

Quanto aos dados da situação regulatória das tecnologias, foram consultados os sítios eletrônicos da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), *European Medicines Agency* (EMA) e *U.S. Food and Drug Administration* (FDA).

Diante ao exposto, no horizonte foi detectada apenas **uma tecnologia** para o tratamento de uveíte não infecciosa intermediária, posterior ou panuveíte, considerada **emergente**: o repositor hormonal em gel injetável de **corticotropina** (Quadro 11).

QUADRO 11: MEDICAMENTOS POTENCIAIS PARA O TRATAMENTO DE UVEÍTE NÃO INFECCIOSA INTERMEDIÁRIA, POSTERIOR OU PANUVEÍTE.

Nome do princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos clínicos	Aprovação para uveíte não infecciosa intermediária, posterior ou pan-uveíte
Corticotropina	Análogo hormonal	Intramuscular / subcutânea	• Fase 4 ^a	ANVISA e EMA Sem registro FDA Registrado (2010)



Fontes: Cortellis™ da Thomson Reuters; www.clinicaltrials.gov; www.ema.europa.eu; www.anvisa.gov.br.^a O estudo está recrutando pacientes.

Atualizado em: 26/06/2018.

6.8 Implementação

Caso o adalimumabe para uveíte seja incorporado ao SUS, as responsabilidades pela sua aquisição e financiamento deverão ser pactuadas no âmbito da Comissão Intergestores Tripartite (CIT), respeitando-se a manutenção do equilíbrio financeiro entre as esferas de gestão do SUS e a garantia da linha de cuidado da doença. Nesse caso, as áreas responsáveis pela atenção ao paciente com HS terão prazo máximo de cento e oitenta dias para efetivar sua oferta no SUS, de acordo com o artigo 25 do Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011.

6.9 Considerações gerais

A evidência atualmente disponível sobre a eficácia e segurança do adalimumabe no tratamento de uveítes não infecciosa intermediária, posterior ou panuveítes é baseada em ensaios clínicos randomizados controlados por placebo e por um estudo de extensão. Adalimumabe foi estatisticamente superior a placebo para os desfechos de falha de tratamento, acuidade visual, grau de HV, grau de células da CA e qualidade de vida no estudo VISUAL I, em pacientes com doença ativa. Entretanto, conforme já discutido anteriormente, os resultados alcançados no estudo VISUAL II, traz incertezas quanto ao real benefício do adalimumabe em pacientes com doença inativa.

Avaliação econômica apresentada pelo demandante, comparando adalimumabe + prednisona com prednisona indicam RCEI de R\$ 174.0992 a R\$ 311.054,24. Tais valores refletem a variação quanto à população considerada (uveíte ativa ou inativa). Conforme discutido anteriormente, importantes aspectos não foram considerados no modelo para o cálculo de custo-efetividade.

O impacto orçamentário incremental calculado foi de aproximadamente 33,2 milhões de reais em 5 anos. Entretanto, as estimativas de população e parâmetros econômicos incluídos nos modelos estão permeadas de um elevado nível de incertezas e estão potencialmente subestimados. Aliado à escassa transparência, não foram realizadas análises de sensibilidade na análise de impacto orçamentário. Tal estratégia poderia agregar informação à decisão ao apresentar possíveis cenários com uma difusão mais ou menos agressiva do adalimumabe.



7. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Pelo exposto, os membros da CONITEC presentes em sua 68ª reunião ordinária, no dia 05 de julho de 2018, indicaram que o tema seja submetido à consulta pública com recomendação preliminar a não incorporação no SUS do adalimumabe para tratamento da uveíte não infecciosa intermediária, posterior ou panuveítes. Foi considerado o fato de não estar disponível, nos estudos publicados, a acuidade visual e demais parâmetros da atividade da uveíte dos pacientes no início do estudo (*baseline*), trazendo incertezas em relação às características da população que potencialmente se beneficiaria com o tratamento (*gravidade*).

Adicionalmente, os membros entenderam que há divergências em relação ao tratamento proposto no modelo de custo-efetividade (adalimumabe+corticosteroides) e o tratamento considerado nos estudos clínicos, que eliminaram, de forma gradual (15 a 19 semanas), o uso de corticosteroides durante o tratamento com adalimumabe. Ou seja, há incertezas ainda sobre a capacidade do medicamento adalimumabe agir como poupador de corticosteroides. Ademais, adalimumabe foi significativamente melhor, em pacientes com uveíte ativa, alcançando importantes parâmetros de eficácia, mas não em uveítes inativas, que tendem permanecer estáveis, mesmo em uso de placebo. Consideraram-se ainda as fragilidades da avaliação econômica e do impacto orçamentário apresentados.

A matéria foi disponibilizada em consulta pública.



8. REFERÊNCIAS

1. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas das Uveítes Posteriores não Infecciosas. 2015. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Protocolos/pcdt_uveites-posteriores_2015.pdf. Acesso em : 02 de junho de 2018. 2015;
2. DynaMed [Internet]. Ipswich (MA): EBSCO Information Services. 1995 - . Record No. 219075, Anterior uveitis; [updated 2014 Dec 03, Brasília, 07/07/2018]; [about 10 screens]. Available from <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=dnh&AN=219075>.
3. Forrester J V. Intermediate and posterior uveitis. *Chem Immunol Allergy*. 2007;92:228–43.
4. DynaMed [Internet]. Ipswich (MA): EBSCO Information Services. 1995 - . Record No. 326288, Posterior uveitis; [updated 2017 Oct 11, Brasília 07/07/2018]; [about 20 screens]. Available from <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=dnh&AN=326288>.
5. Miserocchi E, Fogliato G, Modorati G, Bandello F. Review on the worldwide epidemiology of uveitis. *Eur J Ophthalmol*. 2013;23(5):705–17.
6. Miserocchi E, Modorati G, Mosconi P, Colucci A, Bandello F. Quality of life in patients with uveitis on chronic systemic immunosuppressive treatment. *Ocul Immunol Inflamm*. 2010;18(4):297–304.
7. ABBVIE. Bula: Adalimumabe (Humira®).
8. Dobner BC, Max R, Becker MD, Heinz C, Veltrup I, Heiligenhaus A, et al. A three-centre experience with adalimumab for the treatment of non-infectious uveitis. *Br J Ophthalmol*. 2013;97(2):134–8.
9. Díaz-Llopis M, Salom D, Garcia-De-Vicuña C, Cordero-Coma M, Ortega G, Ortego N, et al. Treatment of refractory uveitis with adalimumab: A prospective multicenter study of 131 patients. *Ophthalmology* [Internet]. 2012;119(8):1575–81. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2012.02.018>
10. Jaffe GJ, Dick AD, Brézín AP, Nguyen QD, Thorne JE, Kestelyn P, et al. Adalimumab in Patients with Active Noninfectious Uveitis. *N Engl J Med* [Internet]. 2016;375(10):932–



43. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1509852>
11. Nguyen QD, Merrill PT, Jaffe GJ, Dick AD, Kurup SK, Sheppard J, et al. Adalimumab for prevention of uveitic flare in patients with inactive non-infectious uveitis controlled by corticosteroids (VISUAL II): a multicentre, double-masked, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2016;388(10050):1183–92.
 12. Sheppard J, Joshi A, Betts KA, Hudgens S, Tari S, Chen N, et al. Effect of adalimumab on visual functioning in patients with noninfectious intermediate uveitis, posterior uveitis, and panuveitis in the VISUAL-1 and VISUAL-2 Trials. *JAMA Ophthalmol*. 2017;135(6):511–8.
 13. Suhler EB, Adán A, Brézin AP, Fortin E, Goto H, Jaffe GJ, et al. Safety and Efficacy of Adalimumab in Patients with Noninfectious Uveitis in an Ongoing Open-Label Study: VISUAL III. *Ophthalmology* [Internet]. 2018;125(7):1075–87. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2017.12.039>
 14. Carvalho APV, Silva V GA. Avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados pela ferramenta da colaboração Cochrane. *Diagnóstico Trat* [Internet]. 2013;18(1):38–44. Available from: <http://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-670595#>
 15. NICE. Adalimumab and de dexamethasone for treating non-infectious uveitis. NICE Technol Apprais [Internet]. 2017;TA460(July). Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta460/history>



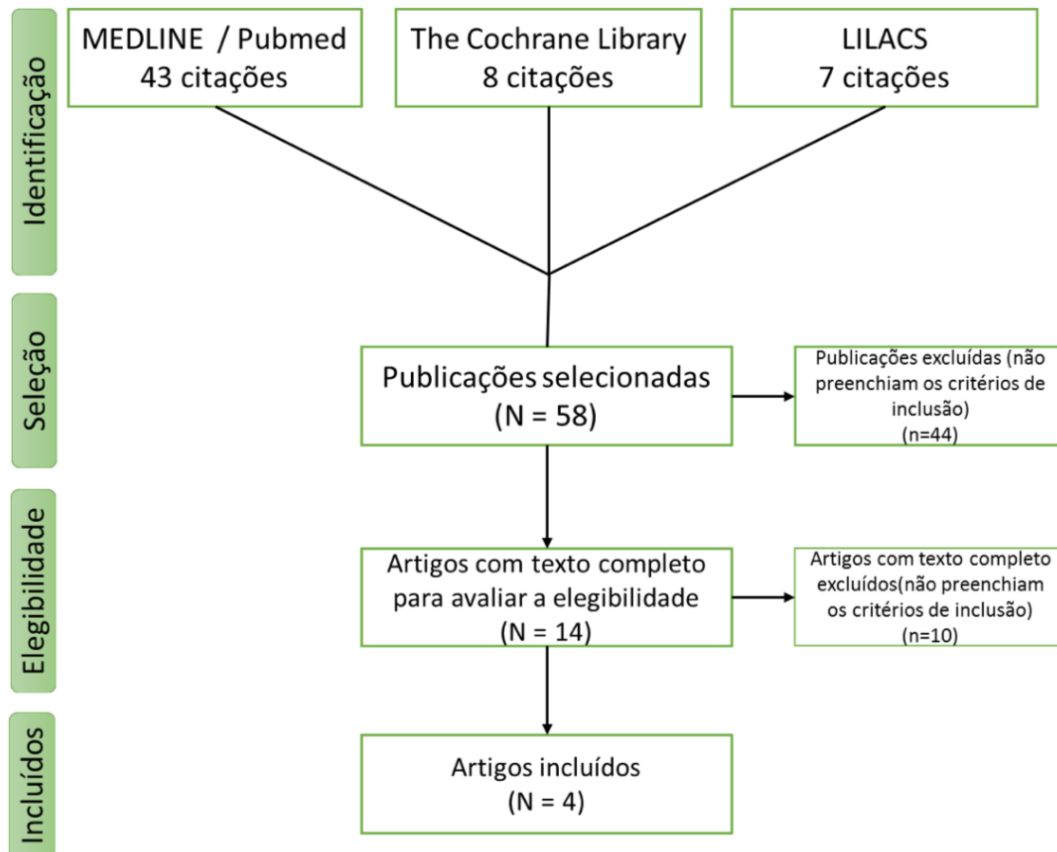
ANEXO I – BASES DE DADOS E ESTRATÉGIA DE BUSCA REALIZADA PELO DEMANDANTE

Base de dados	Estratégia de pesquisa	Resultados
Pubmed	((("uveitis"[MeSH Terms] OR "uveitis"[All Fields]) AND ("adalimumab"[MeSH Terms] OR "adalimumab"[All Fields])) AND (("adrenal cortex hormones"[Pharmacological Action] OR "adrenal cortex hormones"[MeSH Terms] OR ("adrenal"[All Fields] AND "cortex"[All Fields] AND "hormones"[All Fields]) OR "adrenal cortex hormones"[All Fields] OR "corticosteroids"[All Fields]) OR ("prednisone"[MeSH Terms] OR "prednisone"[All Fields]))) AND (Clinical Study[ptyp] OR Clinical Trial[ptyp] OR Comparative Study[ptyp] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR Controlled Clinical Trial[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Multicenter Study[ptyp] OR Observational Study[ptyp] OR Review[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp])	43
LILACS	(tw:(uveites)) OR (tw:(uveitides)) OR (tw:(uveite)) AND (tw:(adalimumab)) OR (tw:(adalimumabe (Humira®))) OR (tw:(Humira)) AND (tw:(corticosteroides)) OR (tw:(corticoide)) OR (tw:(prednisona))	7
Cochrane	uveitis:ti,ab,kw or uveitides:ti,ab,kw and corticosteroid:ti,ab,kw or corticoid:ti,ab,kw and adalimumab:ti,ab,kw	8

Fonte: Dossiê Abbvie, 2018



ANEXO II – FLUXOGRAMA DE SELEÇÃO DOS ESTUDOS REALIZADO PELO DEMANDANTE



Fonte: Dossiê Abbvie, 2018