

Relatório de **recomendação**

M E D I C A M E N T O

Fevereiro de 2021

Aflibercepte e Ranibizumabe para o tratamento da Degeneração Macular Relacionada à Idade Neovascular (úmida)

Brasília – DF
2021

2021 Ministério da Saúde.

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde

Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias em Saúde

Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-3466

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

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do relatório

COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO E AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE – CMATS/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Análise Crítica e elaboração de estudos

Fernanda D'athayde Rodrigues – CMATS/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Elaboração do Monitoramento do Horizonte Tecnológico

Coordenação-Geral de Inovação Tecnológica na Saúde – CGITS/DGITIS/SCTIE/MS

Pollyanna Teresa Cirilo Gomes – CGITS/DGITIS/SCTIE/MS

Revisão

Ana Carolina Freitas Lopes – CMATS/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Supervisão

Vania Cristina Canuto Santos

Clementina Corah Lucas Prado

MARCO LEGAL

A Lei nº 8.080/1990, em seu art. 19-Q, estabelece que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde (MS). Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec).

A análise da Comissão deve ser baseada em evidências científicas, publicadas na literatura, sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas. É imprescindível que a tecnologia em saúde possua registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e, no caso de medicamentos, preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED).

Em seu art. 19-R, a legislação prevê que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem. Ou seja, a partir do momento em que o demandante protocola um pedido de análise para a Conitec, até a decisão final, o prazo máximo é de 270 (duzentos e setenta) dias.

A estrutura de funcionamento da Conitec é composta por Plenário e Secretaria-Executiva, definidas pelo Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, que regulamenta, também, suas competências, seu funcionamento e seu processo administrativo. A gestão e a coordenação das atividades da Conitec, bem como a emissão do relatório de recomendação sobre as tecnologias analisadas são de responsabilidade da Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE/MS).

O Plenário é composto por 13 (treze) membros: representantes de cada uma das 07 (sete) Secretarias do Ministério da Saúde – sendo o presidente do Plenário, o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) – e 01 (um) representante das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - 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.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas no relatório final da Conitec, que é encaminhado ao Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

O Decreto nº 7.646/2011 estipulou o prazo de 180 (cento e oitenta) dias para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas ao SUS e a efetivação de sua oferta à população brasileira.

AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

De acordo com o Decreto nº 9.795/2019, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto

orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que tem como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população¹.

A demanda de incorporação tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, de acordo com o artigo art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve apresentar número e validade do registro da tecnologia em saúde na Anvisa; evidência científica que demonstre que a tecnologia pautada é, no mínimo, tão eficaz e segura quanto aquelas disponíveis no SUS para determinada indicação; estudo de avaliação econômica comparando a tecnologia pautada com as tecnologias em saúde disponibilizadas no SUS; e preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), no caso de medicamentos.

Dessa forma, as demandas elegíveis para a avaliação pelo DGITIS são aquelas que constam no Decreto nº 7.646/2011 e devem ser baseadas nos estudos apresentados no Quadro 1 que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

Tipo de Estudo	Descrição
Revisão Sistemática com ou sem meta-análise	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Parecer Técnico-científico	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Avaliação econômica completa (estudos de custo-efetividade, custo-utilidade, custo-minimização e custo-benefício)	Estudo que avalia a eficiência da tecnologia em saúde, por meio de análise comparativa que pondera os custos dos recursos aplicados e os desfechos em termos de saúde
Análise de Impacto Orçamentário	Estudo que avalia o incremento ou redução no desembolso relacionado à incorporação da tecnologia em saúde
Monitoramento do Horizonte Tecnológico	a) Alertas: Estudos que avaliam uma tecnologia nova ou emergente para uma condição clínica. b) Informes: Estudos detalhados que apresentam o cenário de potenciais medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para uma condição clínica. c) Seções de MHT nos relatórios de recomendação: Estudos que apontam os medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para a condição clínica abordada nos relatórios de recomendação de medicamentos em análise pela Conitec.

As tecnologias a serem avaliadas devem ser relevantes para o cidadão e para o sistema de saúde. Destaca-se que não compete ao DGITIS a realização de estudos epidemiológicos primários, que objetivam avaliar a incidência e prevalência de determinada condição clínica; avaliação de desempenho de tecnologias; e estudos que visam a regulação sanitária ou precificação das tecnologias.

¹ BRASIL. Ministério da Saúde. Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2010

Quadros

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica da tecnologia aflibercepte.....	14
Quadro 2. Ficha com descrição técnica da tecnologia ranibizumabe	15
Quadro 3. Estratégias de Buscas da Demanda interna	47
Quadro 4. Características dos Estudos Incluídos.....	51
Quadro 5. Avaliação de risco de viés da revisão sistemática com a ferramenta AMSTAR 2	54
Quadro 6. Avaliação da Certeza da Evidência	56
Quadro 7. Custos de monitoramento.....	59
Quadro 8. Custos anuais de tratamento por paciente com aflibercepte no regime 2q8 e ranibizumabe no regime PRN	60
Quadro 9. Custos anuais de tratamento por paciente no regime TES versus PRN:	61
Quadro 10.- Medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes com DMRI	66
Quadro 11. Medicamentos biossimilares potenciais para o tratamento de pacientes com DMRI	68

Tabelas

Tabela 1. Elementos da pergunta PICO elaborada segundo demanda da Bayer S.A.....	17
Tabela 2. Principal estudo incluído na revisão da literatura conduzida pelo demandante – ECR	20
Tabela 3. Características do estudo de custo efetividade/ utilidade	23
Tabela 4. Equivalência entre ETDRS e escala de Snellen para acuidade visual	26
Tabela 5. Probabilidades de transição: cenário 1 (cenário-base).....	27
Tabela 6. Probabilidades de transição: cenário 2 (cenário proposto (TES)).....	27
Tabela 7. Probabilidades de transição: cenário 1 e 2 – Fotocoagulação.....	27
Tabela 8. Número de injeções: cenário 1	28
Tabela 9. Número de injeções: cenário 2	28
Tabela 10. Valores de utility por Acuidade Visual	29
Tabela 11. Custos de monitoramento, procedimentos e eventos adversos.....	30
Tabela 12. Ocorrência anual de eventos adversos.....	30
Tabela 13. Características do estudo de custo minimização.....	34
Tabela 14. Número de injeções anuais para a ACM.....	36
Tabela 15. Custo unitário dos medicamentos incluídos.....	37
Tabela 16. Resultados de custo-minimização: Aflibercepte vs. Ranibizumabe (2 anos).....	37

Tabela 17. Resultados de custo-minimização: Aflibercepte vs. Ranibizumabe (4 anos).....	37
Tabela 18. Taxa de diagnóstico.....	41
Tabela 19. População e número de olhos elegíveis 2021 – 2025.....	41
Tabela 20. Taxa de difusão: Cenário projetado.....	42
Tabela 21. Análise de impacto orçamentário: Cenário – base.....	42
Tabela 22. Análise de Impacto Orçamentário: Cenário proposto.....	43
Tabela 23. Impacto Orçamentário: Aflibercepte vs. Ranibizumabe.....	44
Tabela 24. Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e “outcomes” [desfechos]) estruturada e elaborada pela CMATS.....	46
Tabela 25. Dados epidemiológicos utilizados para estimar a população.....	62
Tabela 26. População elegível ao tratamento com anti-VEGF.....	62
Tabela 27. Quantidades de injeções anuais para cada medicamento avaliado de acordo com as respectivas bulas e ensaios clínicos.	63
Tabela 28. Custo total por ano para cada tecnologia avaliada.	63
Tabela 29. Cenário proposto - com aflibercepte.....	64
Tabela 30. Cenário proposto - com ranibizumabe.....	64
Tabela 31. Cenário proposto – incorporação do ranibizumabe e do aflibercepte.....	64
Tabela 32. Cenário VIEW.....	65
Tabela 33. Cenário ALTAIR.....	65
Tabela 34. Cenário VIEW e ALTAIR (50%).....	65

Figuras

Figura 1. Fluxograma da busca de evidências para o aflibercepte conduzida pelo demandante.....	19
Figura 2. Qualidade metodológica dos estudos incluídos – ferramenta rob-2.....	22
Figura 3. Estrutura do modelo (material do demandante).....	25
Figura 4. Análise de sensibilidade univariada: Cenário 1.....	31
Figura 5. Análise de sensibilidade univariada: Cenário 2.....	32
Figura 6. Análise de sensibilidade probabilística – Cenário 1.....	32
Figura 7. Análise de sensibilidade probabilística – Cenário 2.....	33
Figura 8. Análise de Sensibilidade Univariada (2 anos).....	38
Figura 9. Análise de Sensibilidade Univariada (4 anos).....	39
Figura 10. Fluxograma dos estudos selecionados.....	50
Figura 11. Avaliação de Risco de viés segundo a ferramenta de Risco de Viés RoB 2.....	55

Sumário

1.	APRESENTAÇÃO	6
2.	CONFLITOS DE INTERESSE.....	6
3.	RESUMO EXECUTIVO	7
4.	INTRODUÇÃO	10
	Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença.....	10
	Tratamento recomendado	12
5.	FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA.....	14
	Preço proposto para incorporação.....	17
6.	EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	17
	Evidências apresentadas pelo demandante.....	17
7.	OOEVIDÊNCIAS ECONÔMICAS	23
	Avaliação econômica	23
	Impacto orçamentário.....	39
8.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	44
9.	EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	46
	Seleção de estudos.....	49
	AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA	53
	AVALIAÇÃO DA CERTEZA DA EVIDÊNCIA	56
10.	AVALIAÇÃO ECONÔMICA.....	57
11.	RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS.....	65
	Aflibercepte e Ranibizumabe.....	65
12.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	68
13.	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC.....	69
14.	REFERÊNCIAS	69

1. APRESENTAÇÃO

Este relatório se refere à avaliação da incorporação do aflibercepte para tratamento de pacientes com degeneração macular relacionada à idade (DMRI) do tipo neovascular, demandada pela indústria farmacêutica BAYER S.A referente à incorporação do aflibercepte. Foi realizada a avaliação crítica por colaborador externo da Secretaria-Executiva da Conitec dos estudos de eficácia, segurança, custo-efetividade e custo – minimização e impacto orçamentário na perspectiva do Sistema Único de Saúde. Um segundo relatório foi realizado por solicitação da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde do Ministério da Saúde (SCTIE/MS) para avaliar ambos anti-VEGFs aprovados para tratamento no país para DMRI (aflibercepte e ranibizumabe) no tratamento da DMRI neovascular.

2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse com a matéria.

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: aflibercepte (Eylia[®]) e ranibizumabe (Lucentis[®])

Indicação: Pacientes com Degeneração Macular Relacionada à Idade (DMRI) do tipo Neovascular.

Demandante: BAYER S.A. para o Aflibercepte e SCTIE para Ranibizumabe e aflibercepte.

Contexto: A Degeneração macular relacionada à idade (DMRI) é uma doença degenerativa que afeta majoritariamente a mácula, região central da retina, causando deficiência visual progressiva e podendo resultar em perda irreversível da visão. A prevalência varia de aproximadamente 15 a 30% em indivíduos de 55 a 80 anos, em diferentes regiões do país, no entanto apenas 10% dos pacientes com DMRI apresentam o tipo neovascular, que é responsável pela perda severa da visão ou cegueira em aproximadamente 90% dos casos. Segundo o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) vigente para DMRI neovascular, além da terapia com fotocoagulação a laser, também é recomendado o uso do agente anti-VEGF, bevacizumabe (uso *off-label* com licença não renovada pela ANVISA). Atualmente os pacientes não possuem acesso a nenhum anti-VEGF no Sistema Único de Saúde. A incorporação de um novo tratamento anti-VEGF, como o aflibercepte e o ranibizumabe, ao rol de terapias disponíveis no SUS é uma alternativa para o tratamento atual.

Pergunta: O uso do aflibercepte ou ranibizumabe como tratamento da DMRI neovascular é eficaz, seguro e custo-efetivo no tratamento de pacientes portadores de doença macular degenerativa relacionada à idade neovascular em relação às terapias disponíveis no SUS?

Evidências científicas: Esse relatório avalia a demanda da empresa Bayer S.A. para o incorporação do aflibercepte e o relatório completo elaborado pela SE da Conitec que avalia o aflibercepte e o ranibizumabe, ambos para DMRI. Em revisão sistemática da literatura, o demandante selecionou 1 ECR e 10 estudos observacionais. No relatório de avaliação crítica foi adotada uma conduta mais conservadora do ponto de vista metodológico, incluindo apenas o ensaio clínico para avaliação de eficácia e segurança. O estudo incluído (ALTAIR) avaliou o aflibercepte em diferentes regimes. Não há estudos de comparação direta entre aflibercepte e fotocoagulação a laser. A variação média na melhor acuidade visual corrigida (*Best Corrected Visual Acuity – BCVA*) em relação ao basal na semana 52 foi de 9,0 letras (IC 95% 6,4 a 11,5) para Aflibercepte intravítreo (IVT- AFL-) 2 semanas (2S) e 8,4 letras (IC 95% 6,0 a 10,8) para IVT- AFL- 4 semanas (4S); semana 96: 7,6 letras (IC95% 5,0 a 10,3) para IVT- AFL- 2S e 6,1 letras (IC95% 3,1 a 9,0) para IVT – AFL- 4S. A proporção de pacientes com ganho de pelo menos 15 letras foi de: 32,5% (IC 95% 24,2 a 40,8) e 30,9% (IC 95%: 22,7 a 39,1) nos grupos IVT- AFL- 2S e IVT- AFL- 4S, respectivamente, na semana 52; e de 28,5% (IC 95%: 20,5 a 36,4) e 31,7% (IC 95%: 23,5 a 39,9) nos grupos IVT- AFL- 2S e IVT- AFL- 4S, respectivamente, na semana 96. O estudo demonstrou que a administração da IVT-AFL em pacientes virgens de tratamento com DMRI neovascular, usando dois esquemas posológicos do regime Tratar e Estender (TES), com um intervalo mínimo de injeção de 8 semanas e um intervalo máximo de 16 semanas, melhorou e manteve os resultados funcionais e anatômicos da visão dos pacientes ao longo de 96 semanas. No relatório produzido internamente por demanda da SCTIE foram selecionados 3 Revisões Sistemáticas com meta-análises, sendo uma delas de estudos observacionais. Além desses foi incluído 1 ECR para avaliar a eficácia e segurança do ranibizumabe e aflibercepte para DMRI. Os estudos apontam que não houve diferença estatisticamente significativa que demonstrem a superioridade ou inferioridade do aflibercepte e do ranibizumabe. Na mudança média da acuidade visual em 12 meses foi de 0,10 (IC95% -5,43 a 5,64) entre ranibizumabe e aflibercepte. Do mesmo modo, no ganho de letras não houve diferença entre os grupos: OR 1,01 (IC95% 0,75 a 1,37) ranibizumabe vs. Aflibercepte. A qualidade metodológica do conjunto dos estudos encontra-se incerta por vieses de seleção pela ausência de informação sobre a geração da sequência de randomização e ocultação da alocação; vieses de performance e vieses de financiamento.

Avaliação econômica: A análise econômica realizada pelo demandante que fez comparação com fotocoagulação a laser baseou-se em modelo de custo-utilidade e custo-efetividade para projetar os ganhos em eficácia e os custos relacionados ao tratamento em um horizonte temporal de longo prazo (*lifetime*). O resultado da análise foi consistente com os achados dos ensaios clínicos, mostrando que aflibercepte para o tratamento de pacientes com DMRI é capaz de ampliar os anos de vida ajustados pela qualidade além de aumentar os anos de vida sem cegueira salvos quando comparado à fotocoagulação a laser, com um custo superior de tratamento com uma RCU de R\$ 29.156,55 por QALY ganho e uma RCEI de R\$5.681,59 anos de vida sem cegueira para o cenário-base (1) e de RCU R\$20.432,52/QALY e RCEI de R\$3.804,10 anos de vida sem cegueira para o cenário proposto (2). No cenário de comparação de aflibercepte versus ranibizumabe, foi realizada uma análise de custo-minimização, partindo do princípio de que ambos os medicamentos são não inferiores em eficácia e segurança. O resultado da análise de custo-minimização, demonstrou que aflibercepte é a opção de tratamento menos onerosa para o sistema de saúde. Foi realizada uma segunda análise de custo-minimização por demanda interna considerando os tratamentos preconizados em bula para o aflibercepte 2q8 e TES e PRN para o ranibizumabe. A partir dos custos avaliados do tratamento de DMRI utilizando o aflibercepte ou ranibizumabe, estimou-se que o aflibercepte teria um custo adicional de R\$ 184,91 comparado ao tratamento com ranibizumabe para os dois primeiros anos para cada paciente. O custo total com o tratamento nos dois primeiros anos para paciente que usou aflibercepte foi de R\$ R\$ 16.899,30 e de R\$ R\$ 16.714,39 para o ranibizumabe quando utilizado o regime 2q8 para o aflibercepte. Quando as análises foram realizadas com o regime tratar e estender para aflibercepte este teve valores de tratamento inferior ao ranibizumabe em dois anos R\$ 13.394,26 e R\$ 16.714,39 respectivamente.

Avaliação de Impacto Orçamentário: Foi realizada análise de impacto orçamentário (AIO) tendo como população alvo os pacientes adultos com idade ≥ 60 anos com DMRI exsudativa/neovascular elegíveis à tratamento com anti-VEGF, sob a perspectiva do SUS, com horizonte temporal de 5 anos. Foram elaborados cenários com comparador fotocoagulação a laser e com ranibizumabe. As análises de impacto orçamentário mostram em todos os cenários que haverá incremento de custos para o SUS com a incorporação do aflibercepte. A análise de impacto orçamentário para o cenário de aflibercepte versus ranibizumabe mostra que a incorporação de aflibercepte é menos onerosa ao SUS que ranibizumabe, com uma economia de recursos ao incorporar aflibercepte de aproximadamente R\$11,8 milhões no primeiro ano, chegando em uma economia acumulada em cinco anos de aproximadamente R\$189,6 milhões. Há limitações na análise, em relação ao tipo de regime adotado para uso de aflibercepte e ranibizumabe, que são diferentes entre si, e a estimativa da população pode estar subestimada já que não há dados confiáveis registrados da população com DMRI neovascular elegíveis para uso de anti-VEGF no Brasil. Devido às incertezas nos cenários da análise proposta pelo demandante, foram realizadas outras análises utilizando métodos epidemiológicos, com objetivo de esgotar todos os possíveis cenários em caso de incorporação de um ou mais anti-VEGF. a incorporação do aflibercepte teria um impacto orçamentário no de R\$ 586.107.837 em cinco anos, onde 90% dos pacientes estariam sendo tratados com o medicamento. O impacto da incorporação do ranibizumabe seria maior que a do aflibercepte com uma diferença de R\$ 7.119.479 no primeiro ano a R\$ 3.793.547 no quinto ano. O impacto orçamentário da incorporação das duas tecnologias avaliadas com uma difusão de 50% no primeiro ano a 100% em cinco anos seria de R\$ 290.864.270 a R\$ 588.004.611. Todos os cenários apresentados favoreceram o uso do aflibercepte, principalmente devido a monitorização mensal do ranibizumabe o que onera o impacto.

Experiência Internacional: O *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*, do Reino Unido, o *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*, do Canadá e o *Scottish Medicines Consortium (SMC)*, da Escócia, recomendaram aflibercepte e ranibizumabe como tratamento medicamentoso para DMRI neovascular.

Discussão: A análise da evidência clínica apresentada pelo demandante sugere que a tecnologia proposta apresenta efetividade superior à alternativa disponível atualmente no SUS, com boa confiabilidade, corroborando atuais recomendações para seu uso em diretrizes internacionais. A fotocoagulação a laser não é eficaz em melhorar a acuidade

visual ou estabilizar a doença evitando cegueira em pacientes com DMRI neovascular. Em relação ao ranibizumabe, o aflibercepte demonstrou a mesma eficácia, porém com um custo menor agregado através da proposta do regime tratar e estender (TES), que flexibiliza o número de injeções e monitoramento em relação ao regime *Pro Re Nata* (PRN) utilizado com o ranibizumabe. As análises econômicas submetidas pelo demandante apresentam superioridade do aflibercepte, porém com um custo maior quando comparado a fotocoagulação a laser e uma equivalência de eficácia, com um custo menor quando comparado com o ranibizumabe. A AIO apresentou limitações relacionadas a estimativa real da população-alvo brasileira que pode ter interferido nos resultados, bem como o número de injeções do regime do aflibercepte, que é menor, em relação ao número de injeções de ranibizumabe, o que torna o tratamento com um valor menor de impacto orçamentário. O aflibercepte é uma alternativa segura e eficaz para o tratamento da DMRI neovascular no SUS. Na avaliação realizada internamente a eficácia clínica do aflibercepte e ranibizumabe foram similares para todos os desfechos avaliados nos estudos incluídos. Nas análises econômicas de custo-minimização e impacto orçamentário o ranibizumabe foi a melhor opção em relação aos custos. Apenas nas análises de sensibilidade de redução de preço de aquisição e quando se calculou o IO para incorporação somente do aflibercepte no regime tratar e estender que o aflibercepte demonstrou ter vantagem econômica sobre o ranibizumabe.

Recomendação Preliminar: Diante do exposto, a Conitec, em sua 94ª reunião ordinária, realizada no dia 04 de fevereiro de 2021, deliberou que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar de todos os membros do plenário favorável à incorporação das duas tecnologias, aflibercepte e ranibizumabe, no SUS, para tratamento de DMRI neovascular em pacientes acima de 60 anos. Os membros do plenário concordaram que, a evidência de eficácia e segurança das duas tecnologias disponível em literatura são equivalentes e de boa qualidade, com melhora da acuidade visual em pacientes com DMRI neovascular e que ambas as tecnologias devem estar condicionadas a preços semelhantes em uma possível incorporação. A matéria foi disponibilizada em consulta pública.

4. INTRODUÇÃO

Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

A degeneração macular relacionada à idade (DMRI) é uma doença degenerativa e progressiva que acomete a área central da retina (mácula), levando invariavelmente à perda da visão central. Pode ser classificada como seca, responsável pela maior parte dos casos (85%-90%), ou exsudativa, também denominada neovascular ou úmida (10%-15%) (1). Na DMRI seca, ocorre a formação de drusas – pontos amarelos, ricos em lipídios e proteínas – e alterações no epitélio pigmentar da retina (EPR), podendo evoluir para um estágio final denominado atrofia geográfica. Na DMRI exsudativa, ocorre a formação de membrana neovascular (MNV), sendo responsável pela maior parte (90%) dos casos de cegueira (acuidade visual – AV igual ou inferior a 20/200). O aumento da permeabilidade do complexo neovascular causa extravasamento do conteúdo do plasma para diferentes camadas da retina, gerando dano nas células neurais e formação de cicatriz sub-retiniana (1).

A doença é categorizada em estágios (precoce, intermediário ou tardio), com base na gravidade dos sintomas, incluindo o número e o tamanho de drusas, acompanhado por alterações hiper ou hipopigmentárias e a presença ou ausência de neovascularização corooidal (NVC) (2). A DMRI precoce e intermediária é caracterizada pelo aparecimento de drusas, que se acumulam entre o epitélio pigmentar da retina (EPR) e a membrana de Bruch (2), e as alterações pigmentares são visíveis, assim como a função visual é frequentemente afetada. Na doença em estágio avançado ou tardio, as atrofias geográficas e/ou a neovascularização são visíveis na mácula e a visão central é mais frequentemente comprometida (3).

O principal fator de risco para a DMRI é o aumento da idade. Etnia caucasiana, aterosclerose e tabagismo, assim como certos polimorfismos genéticos, também estão associados (4). Entretanto, entre todos esses fatores, apenas o tabagismo é um fator modificável, e sua interrupção reduz o risco de doença (4,5). A fisiopatologia da DMRI ainda não está completamente esclarecida, mas acredita-se que estresse oxidativo, alterações na circulação da coroide, degeneração da membrana de Bruch e inflamação crônica predisponham o indivíduo para a perda da homeostase local. O desbalanço entre fatores pró-inflamatórios/angiogênicos leva à formação de drusas, a alterações do EPR e ao desenvolvimento de membrana neovascular. O principal mediador envolvido na fisiopatogenia da doença é o fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF-A) (4,5).

Um estudo realizado em 2014 indicou uma prevalência global de DMRI de 8,7%, atingindo principalmente indivíduos com idade acima de 60 anos, com uma estimativa de 196 milhões de casos em todo o mundo para o ano de 2020. Considerando uma estabilidade na prevalência, é possível projetar um aumento para 288 milhões de casos até 2040 (5).

Estudos sugerem que existe uma diferença na prevalência da doença de acordo com a etnia, com uma maior prevalência de DMRI tardia, neovascular, em brancos em comparação com os hispânicos e negros (7). No Brasil, os estudos epidemiológicos realizados foram em populações pequenas e em centros de referências para tratamento da doença. Uma

metanálise, conduzida em 2015, estimou uma prevalência de 2,7% em indivíduos com idades entre 70 e 79 anos, e 10,33% em indivíduos com mais de 80 anos, no período de 2008 a 2011 (7). Um estudo realizado em 2014 relatou que o subtipo vasculopatia polipoidal coroideana (VPC) representava 24,5% dos casos de DMRI neovascular recém- diagnosticados em pacientes brasileiros (8). De acordo com o Conselho Brasileiro de Oftalmologia, após o início da DMRI neovascular em um dos olhos, 15% das pessoas a desenvolvem também em seu segundo olho (9).

Fisiopatogenia

Estima-se que a patogênese da DMRI seja a conjugação de uma complexa interação multifatorial entre fatores metabólicos, funcionais, genéticos e ambientais (10). Com o envelhecimento, os corpos residuais intracelulares contendo lipofuscina se acumulam nas células do EPR. As células EPR expressam esses materiais que normalmente seriam eliminados pelos coriocapilares, no entanto, à medida que a disfunção do EPR progride, resulta em alterações na permeabilidade da membrana de Bruch, o que leva a um acúmulo de material extrudado (drusas) entre as duas camadas (11).

Um estudo relatou que a formação de drusas pode estimular uma cascata inflamatória que tem um papel na progressão da DMRI (12). Posteriormente à formação de drusas ocorre disfunção do EPR, que promove a perda do tecido, que com progressão adicional resulta na morte de fotorreceptores. Como descrito anteriormente, a degeneração do EPR leva conseqüentemente à disfunção da membrana de Bruch. O dano progressivo à membrana de Bruch com a regulação positiva do VEGF promove o crescimento de vasos coroides anormais embaixo do EPR e, subsequentemente, sob a retina. Inicialmente, esses vasos anormais apresentam extravasamentos sub-retinianos que podem levar a hemorragia antes de regredirem e formarem uma cicatriz disciforme. Assim, o resultado visual da DMRI neovascular em estágio final é a perda permanente da visão central (13).

Diagnóstico

Segundo o PCDT de DMRI neovascular publicado em 2018, o diagnóstico da doença é realizado por meio do exame clínico oftalmológico completo e, principalmente, biomicroscopia do segmento posterior. Através do exame oftalmológico completo é possível identificar a presença de drusas, alterações pigmentares do EPR, hemorragia e exsudatos duros intra-retinianos ou sub-retinianos, descolamento seroso da retina, descolamento do EPR, lesões fibróticas e atrofia geográfica. Já o diagnóstico complementar inclui a retinografia fluorescente ou angiografia fluoresceínica e tomografia de coerência óptica (OCT) (1).

Impacto da Doença

A DMRI afeta negativamente a qualidade de vida do paciente devido ao dano progressivo na visão, pois reflete em uma perda da proficiência na realização de atividades cotidianas comuns, prejudicando a independência do paciente (14). Em números, a DMRI é responsável por 8,7% de toda a cegueira (3.000.000 de pessoas) devido a doenças oculares.

A DMRI neovascular está associada a uma maior necessidade de assistência em atividades diárias de rotina, e os indivíduos com comprometimento visual estão representados em contextos de cuidados residenciais (15), além da associação das formas graves da doença a elevados índices de depressão e outros transtornos da saúde mental. O aumento da expectativa de vida reflete em um provável aumento no número de casos, provocando um significativo impacto econômico para o paciente e para o sistema de saúde (16).

Tratamento recomendado

Segundo o PCDT vigente para DMRI com anti- VEGF, o objetivo do tratamento é estabilizar a evolução da doença – definida como a não piora da Acuidade Visual em 15 letras em comparação ao início do tratamento – ocorrendo de maneira preferencial como a cicatrização ou interrupção da atividade da membrana neovascular (1). Há dois tipos de abordagem terapêutica, sendo elas o tratamento medicamentoso e o não medicamentoso. A conduta para DMRI exsudativa baseava-se em terapêuticas destrutivas (fotocoagulação a laser e terapia fotodinâmica), gerando sequelas de maior ou menor grau ao tecido neurosensorial, raramente com melhora da visão. No início da década passada, surgiram os primeiros estudos com fármacos que modificaram a terapêutica da doença.

O tratamento não medicamentoso atualmente disponível consiste no uso da fotocoagulação a laser, enquanto a terapia medicamentosa de escolha é o agente anti-VEGF bevacizumabe (1). Após a não renovação da RDC que regulamentava o uso *off-label* do bevacizumabe como a única alternativa medicamentosa para o tratamento de pacientes com DMRI neovascular (17), o único comparador disponível atualmente no SUS é a fotocoagulação a laser, que promove a destruição das membranas neovasculares e formação de cicatriz no tecido adjacente (1).

A fotocoagulação a laser é um procedimento em que se irradia a retina com luz de comprimento de onda específico (laser de espectro da luz verde – 532 nm, habitualmente), luz essa que é absorvida pelo EPR, gerando calor e consequente coagulação dos tecidos adjacentes (4,5). Na aplicação da fotocoagulação há destruição do complexo neovascular e formação de cicatriz reacional. Indicada para pacientes com membranas extrafoveais bem-delimitadas, foi praticamente abandonada para o tratamento de membranas justa e subfoveais por gerar cicatriz com dano permanente na camada de fotorreceptores. A fotocoagulação a laser é melhor que ausência de tratamento para evitar a perda visual acentuada provocada pela história natural da doença; essa terapia não é indicada para tratamento das membranas subfoveais ou justafoveais (de acometimento central), sendo uma terapia reservada para o tratamento de membranas extrafoveais quando não houver alternativa terapêutica (18).

A terapia fotodinâmica (PDT) faz a irradiação com laser de baixa intensidade combinada a injeção intravenosa da verteporfina, uma droga fotossensível, o que leva a destruição do tecido neovascular de forma seletiva, sem tanto dano ao tecido adjacente (19). Os estudos TAP (20) e VIP (21) mostraram redução de perda visual de lesões subfoveais tratadas com PDT versus placebo, porém não houve benefício em termos de melhora ou manutenção da visão e os pacientes acabavam evoluindo, assim como na história natural da doença, para cicatriz na área foveal central. Atualmente, PDT é utilizado como adjuvante da terapia anti-VEGF em manifestações clínicas específicas (VPC). A PDT é uma opção para o

tratamento dessas membranas de acometimento central (sub ou justafoveais), porém não está incluída no PCDT de DMRI pelo SUS. Seus resultados clínicos são comprovadamente inferiores àqueles obtidos com a terapia anti- VEGF (1).

Na DMRI neovascular, a CNV ocorre em resposta a níveis altos de citocinas pró-inflamatórias e angiogênicas, incluindo o VEGF pró-angiogênico. Os vasos sanguíneos recém formados violam a barreira anatômica normal da membrana de Bruch e, portanto, interrompem a integridade estrutural da retina. Os fatores pró- angiogênicos da família VEGF exercem papel de destaque na etiologia da DMRI. A descoberta de uma nova geração de medicamentos utilizando agente anti-VEGF, ou seja, moléculas que se ligam ao VEGF impedindo que ele se ligue ao seu receptor e desencadeie a cascata de sinalização angiogênica (22) proporcionou uma transformação no manejo da DMRI. Há dois medicamentos anti-VEGF disponíveis e aprovados para uso em DMRI, o Aflibercepte e o Ranibizumabe.

O aflibercepte é um agente antiangiogênico que reduz a permeabilidade vascular a partir da ligação das isoformas VEGF-A, VEGF-B e ao PGF (*placenta growth fator*). É uma proteína de fusão recombinante produzida artificialmente através de tecnologia de DNA recombinante em células K1 de ovário de hamster chinês. É constituída de domínios extracelulares dos receptores 1 e 2 do VEGF fundida com a porção Fc da imunoglobulina humana (Ig1) (23).

O alto impacto no paciente ou “*patient burden*” com o uso de anti-VEGF pode reduzir a adesão ao longo do tratamento e aumentar os custos com a saúde ocular (22). Se os intervalos entre os tratamentos forem muito curtos, os pacientes podem ser tratados em excesso, levando potencialmente a uma carga desnecessária de tratamento e a um risco aumentado de eventos adversos (Eas) associados ao procedimento de injeção intravítrea (como hemorragia conjuntival e endoftalmite); por outro lado, se os intervalos entre os tratamentos forem muito longos, os pacientes podem ser subtratados, levando potencialmente a resultados funcionais e anatômicos insatisfatórios (24). O aflibercepte apresenta evidências clínicas de eficácia em uma abordagem proativa de tratamento (regime TES) reduzindo o desgaste do paciente com ganho rápido e manutenção da visão, ao mesmo tempo que permite uma otimização do tratamento, com a personalização (evitando sobre, ou sub tratamento), a flexibilização (possibilidade de extensão dos intervalos), a previsibilidade do tratamento (o paciente, o centro de referência e o provedor sabem antecipadamente quando e como tratar o paciente) (22) e, conseqüentemente, previsibilidade orçamentária para o sistema de saúde. (25)

O Ranibizumabe também exerce atividade antiangiogênica e liga-se com alta afinidade às isoformas VEGF-A, inibindo a ligação destas aos seus receptores VEGFR-1 e VEGFR-2. A ligação com os receptores leva à proliferação de células endoteliais e neovascularização, que contribuem para a progressão da DMRI. Liga-se com alta afinidade às várias isoformas de VEGF-A (VEGF110, VEGF121 e VEGF165), prevenindo a ligação do VEGF-A aos seus receptores VEGFR1 e VEGFR2(1,2). Possui registro na Anvisa desde o ano 2007 e indicação em bula para tratamento da degeneração macular relacionada à idade (DMRI) exsudativa; deficiência visual devido ao edema macular secundário à oclusão da veia da retina; deficiência visual decorrente do edema macular diabético; tratamento da retinopatia diabética proliferativa; tratamento do comprometimento visual devido à neovascularização coroidal.

As terapias anti-VEGF foram administradas nos estudos clínicos em intervalos fixos regularmente espaçados - regimes “contínuos”, ou em intervalos variados em regimes “descontínuos”, na tentativa de reduzir os riscos e os custos

de injeções intravítreas repetidas. Esses regimes descontínuos incluem a abordagem *Pro Re Nata* - PRN, isto é, “conforme necessidade”, onde as injeções são aplicadas com base nos achados da exsudação e critérios de retratamento. O TES foi derivado das evidências de estudos que utilizaram regimes reativos PRN. Desta forma, notou-se que a duração da resposta do medicamento poderia ser ainda maior que os dois meses avaliados na dose fixa, uma vez que os pacientes não apresentavam os critérios de retratamento (25,26,27).

No regime TES os intervalos são estendidos progressivamente, de acordo com a resposta do paciente ao tratamento e o monitoramento é feito com a mesma frequência das injeções. É importante salientar que o monitoramento será feito a cada consulta para aplicação do medicamento e não mudará a decisão de tratamento, mas sim a decisão de extensão do intervalo entre injeções, obedecendo a critérios previamente estabelecidos. (83)

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica da tecnologia aflibercepte.

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	aflibercepte
Nome comercial	Eylia®
Apresentação	Eylia® (aflibercepte) apresenta-se em forma de solução injetável em frascos-ampola. Cada frasco-ampola contém um volume de enchimento de 0,278 ml de solução para injeção intravítrea, que fornece aproximadamente 0,100 ml de volume extraível, acompanhado de uma agulha com filtro 18G.
Detentor do registro	Bayer S. A
Fabricante	Fabricado por Regeneron Pharmaceuticals Inc. Rensselaer – EUA
Indicação aprovada na Anvisa	<ul style="list-style-type: none"> - Degeneração macular relacionada à idade, neovascular (DMRI) (úmida); - Deficiência visual devido ao edema macular secundário à oclusão da veia da retina (occlusão da veia central da retina (OVCR) ou oclusão de ramo da veia da retina (ORVR)); - Deficiência visual devido ao edema macular diabético (EMD); - Deficiência visual devido à neovascularização coroidal miópica (NVC miópica).
Indicação proposta	Tratamento de Pacientes com DMRI Neovascular (Úmida).
Posologia e Forma de Administração	Aflibercepte deve ser utilizado somente de forma intravítrea, devendo ser administrado por médico oftalmologista qualificado. É recomendada a dose de 2 mg de aflibercepte (equivalentes a 0,050 ml de solução para injeção). Cada ml de solução para injeção intravítrea contém 40 mg de aflibercepte. O tratamento com aflibercepte é iniciado com uma injeção mensal por três doses consecutivas. O intervalo de tratamento é então estendido para dois meses. Com base no julgamento do médico a respeito dos resultados visuais e/ou anatômicos, o intervalo de tratamento pode ser mantido em dois meses ou então estendido, utilizando o regime de TES, no qual os intervalos de injeção são aumentados em duas ou quatro semanas para manter os resultados visuais e/ou anatômicos estáveis. Se os resultados visuais e/ou anatômicos se deteriorarem, o intervalo de tratamento deve ser diminuído conforme necessário. Não há necessidade de monitoramento entre as injeções. Com base no julgamento do médico o cronograma de visitas de monitoramento pode ser mais frequente que as visitas para injeção.

Preços unitários propostos

Preço Fábrica (PF) aprovado pela CMED (ICMS 18%) de R\$ 3.913,95 (atualização setembro/2020) Entretanto, com o intuito de fornecer acesso a um medicamento inovador, a Bayer S/A propõe um desconto de 72,69% em comparação ao PF 17%, resultando em um preço proposto de R\$1.090,00 por frasco de aflibercepte (ICMS 17%)

Fonte: Bula do medicamento Eylia® aprovada pela Anvisa (23).

Contraindicações: Infecção ocular ou periocular, inflamação intraocular ativa, hipersensibilidade conhecida ao aflibercepte ou a qualquer um dos excipientes.

Cuidados e Precauções: Injeções intravítreas, incluindo aquelas com Eylia® (aflibercepte), foram associadas com endoftalmite, inflamação intraocular, descolamento regmatogênico da retina, rasgo da retina e catarata traumática iatrogênica. Aumentos na pressão intraocular foram observados dentro do período de 60 minutos após uma injeção intravítrea, incluindo aquelas com Eylia® (aflibercepte). Precaução especial é necessária em pacientes com glaucoma mal controlado. Os pacientes devem ser instruídos a relatar quaisquer sinais ou sintomas de inflamação intraocular, por exemplo, dor, fotofobia ou vermelhidão, que pode ser um sinal clínico atribuível à hipersensibilidade.

Eventos adversos: Eventos tromboembólicos arteriais (ETAs) são reações adversas potencialmente relacionadas à inibição do VEGF sistêmico. Há um risco teórico de ETAs, incluindo derrame cerebral e infarto do miocárdio, devido ao uso intravítreo do inibidor de VEGF. Como ocorre com todas as proteínas terapêuticas, há um potencial para imunogenicidade com aflibercepte. A imunogenicidade foi avaliada em amostras de soro. Os dados de imunogenicidade refletem a porcentagem de pacientes nos quais seus resultados foram considerados positivos para anticorpos de Eylia® (aflibercepte) em imunoenaios e são altamente dependentes da sensibilidade e da especificidade dos ensaios. Em todos os estudos de fase III, a incidência pré-tratamento de imunorreatividade ao Eylia® (aflibercepte) foi de aproximadamente 1-3% em todos os grupos de tratamento. Após tratamento com Eylia® (aflibercepte) por até 96 semanas (DMRI úmida), 76 semanas (OVCR), 52 semanas (ORVR), 100 semanas (EMD) ou por 48 semanas (NVC miópica), anticorpos contra Eylia® (aflibercepte) foram detectados em porcentagens similares de pacientes. Em todos os estudos, não houve diferença na eficácia ou segurança entre pacientes com ou sem imunorreatividade.

Quadro 2. Ficha com descrição técnica da tecnologia ranibizumabe

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Ranibizumabe
Nome comercial	Lucentis®
Apresentação	Lucentis® (ranibizumabe) apresenta-se 10 mg/ml de solução para injeção – embalagem com 1 frasco ampola contendo 2,3 mg de ranibizumabe em 0,23 ml de solução e uma agulha com filtro para retirada do conteúdo do frasco.
Detentor do registro	Novartis Biociências S.A.
Fabricante	Novartis Biociências S.A.

Indicação aprovada na Anvisa	Lucentis® é indicado para o tratamento de: <ul style="list-style-type: none"> - Degeneração macular neovascular (exsudativa ou úmida) relacionada à idade (DMRI); - Tratamento do comprometimento visual devido à NVC; - Tratamento de deficiência visual devido ao edema macular diabético (EMD); - Tratamento da deficiência visual devido ao edema macular secundário à oclusão de veia da retina (OVR);
Indicação proposta	Tratamento de Pacientes com DMRI Neovascular (Úmida).
Posologia e Forma de Administração	A dose recomendada de Lucentis® é de 0,5 mg administrada como injeção intravítrea única. Isto corresponde a um volume injetado de 0,05 ml. O intervalo entre as duas doses injetadas no mesmo olho não deve ser menor que um mês. O tratamento é iniciado com uma injeção por mês até que a acuidade visual máxima seja atingida e/ou não haja sinais de atividade da doença. Depois disso, os intervalos de monitoração e tratamento devem ser determinados pelo médico e deverão ser baseados na atividade da doença, bem como avaliado por meio da acuidade visual e/ou parâmetros anatômicos. Se os pacientes começaram o tratamento em regime de tratamento e extensão por exemplo, os intervalos de tratamento podem ser estendidos gradualmente até que os sinais de atividade da doença ou deficiência visual se repitam. O intervalo de tratamento deve ser estendido por duas semanas de cada vez da forma neovascular da DMRI.
Preços unitários propostos	LUCENTIS® (ranibizumabe) 10 mg/ml solução injetável está disponível em embalagens contendo 1 frasco-ampola, com Preço Fábrica ICMS 18% de R\$ 4.123,79 (Lista CMED). O preço ofertado ao Ministério da Saúde para a incorporação de ranibizumabe 10 mg/ml na indicação proposta é de R\$ 1.095,00 por frasco-ampola (73,45% de desconto no PF 18% da lista CMED).

Contraindicações: O medicamento é contraindicado para pacientes com inflamação intraocular ativa, infecções oculares ou perioculares ativas ou suspeitas e indivíduos com hipersensibilidade ao princípio ativo ou a qualquer um dos excipientes.

Cuidados e Precauções: É recomendado o uso de técnicas de injeção asséptica para a administração do medicamento. Pacientes devem ser orientados a relatar qualquer sintoma que surgir como a endoftalmite ou infecção intraocular. Os indivíduos devem ser monitorados na semana seguinte a injeção, a fim de permitir um tratamento precoce caso se desenvolva alguma infecção. Há um risco potencial de ocorrência de eventos tromboembólicos arteriais após a administração de inibidores de VEGF (fator de crescimento endotelial vascular). Desse modo, pacientes com risco conhecido para acidente vascular cerebral, devem ser cuidadosamente avaliados por médicos a fim de verificar se os benefícios sobrepõem os riscos.

Eventos adversos: As reações adversas mais comuns, ou seja, com frequência $\geq 1/10$ são as seguintes: nasofaringite, dor de cabeça, inflamação intraocular, vitreíte, deslocamento 15 do vítreo, hemorragia retiniana, distúrbio visual, dor no olho, moscas volantes, hemorragia conjuntival, irritação do olho, sensação de corpo estranho no olho, lacrimejamento aumentado, blefarite, olho seco, hiperemia ocular e prurido nos olhos, artralgia e aumento da pressão intraocular.

Preço proposto para incorporação

Princípio ativo	Apresentação	PMVG 18%	Preço praticado em compras públicas	Preço proposto	Custo do tratamento anual
AFLIBERCEPTE	40 mg/ml sol inj ct 1 fa vd trans x 0,278 ml	R\$3.228,66	R\$2.750,00 ^a	R\$ 1.090 ^b	R\$7.630,00
AFLIBERCEPTE	40 mg/ml sol inj ct 1 ser preenc vd trans bl plas x 0,165 ml	R\$3.228,66	R\$2.750,00 ^a	R\$ 1.090 ^b	R\$7.630,00
RANIBIZUMABE	10 mg/ml solução injetável está disponível em embalagens contendo 1 frasco-ampola	R\$3.295,32	R\$2.750,00 ^a	R\$ 1.095 ^b	R\$7.665,00

- Banco de preços em Saúde compra realizada pela Secretaria de Estado da Saúde/MA: data da compra 13/07/2020.
- Preço proposto pela indústria
- Média do número de injeções (7) observada no primeiro ano de tratamento com ranibizumabe 0,5 mg em monoterapia dos estudos GEFAL, HARBOR, IVAN, MANTA, SALUTE e Subramanian et al.

Com o surgimento das terapias antiangiogênicas, estas passaram a ser o padrão-ouro de tratamento na DMRI neovascular, restringindo o tratamento com fotocoagulação a laser e terapia fotodinâmica apenas para casos específicos (1).

Demanda Externa de análise do Aflibercepte para DMRI

A Bayer S.A. apresentou a solicitação de incorporação do aflibercepte para tratamento de DMRI neovascular no Sistema Único de Saúde. A seguir está a análise da demanda externa apresentada pelo demandante.

6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

O objetivo desta seção é analisar as evidências científicas apresentadas pela Bayer S.A. sobre eficácia, segurança, custo-efetividade, custo-minimização e impacto orçamentário do aflibercepte para DMRI, visando a avaliar a sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

Evidências apresentadas pelo demandante

Somente serão avaliados os estudos que se enquadram nos critérios estabelecidos na pergunta seguinte, cuja estruturação encontra-se na Tabela 1.

Tabela 1. Elementos da pergunta PICO elaborada segundo demanda da Bayer S.A.

População	Pacientes com Degeneração macular relacionada à Idade – DMRI (forma Neovascular)
Intervenção (tecnologia)	Aflibercepte

Comparação	Fotocoagulação a laser ou nenhum comparador
Desfechos (Outcomes)	Avaliação clínica: eficácia, segurança e qualidade de vida relacionada à saúde. Avaliação econômica: razão de custo-efetividade incremental e razão de custo-utilidade incremental.
Tipo de estudo	Meta-análises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados, estudos observacionais, comparativos ou não, e avaliações econômicas.

Pergunta: O tratamento com aflibercepte é eficaz, seguro e custo-efetivo para o tratamento da DMRI (forma neovascular)?

O demandante justificou que embora o PCDT de DMRI (forma neovascular) (1), utilize como alternativas terapêuticas disponíveis no SUS a fotocoagulação a laser e o uso de bevacizumabe, para esta revisão foi considerado apenas a fotocoagulação a laser como comparador principal. Esta decisão foi adotada uma vez que, segundo resolução de diretoria colegiada (RDC) nº 111 de 6 de setembro de 2016 (17), o bevacizumabe recebeu autorização de uso excepcional para o tratamento da DMRI, porém esta foi de caráter temporário com validade por três anos e não foi renovada por questões de segurança associadas ao seu fracionamento, visto a ausência de informações ou dados que confirmassem, ainda que minimamente, a eficácia e a segurança do uso do medicamento bevacizumabe na forma excepcionalmente autorizada. Além disso, não havia a concreta atestação da qualidade da fração a ser administrada, quando obtida da divisão da dose originalmente comercializada, especialmente quanto à sua esterilização (26).

Considerando não haver evidências de comparação direta entre aflibercepte e terapias a laser, incluindo PDT em monoterapia, o demandante decidiu incluir também estudos sem grupo comparador (o medicamento sendo utilizado em mais de um braço do estudo).

As buscas eletrônicas foram realizadas pelo demandante até março de 2020 nas bases de dados: The Cochrane Library, MEDLINE via Pubmed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD). Foram realizadas buscas complementares em websites de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) e instituições correlatas e suas bases de dados. Mecanismos de busca incluíram adicionalmente Google® e outras ferramentas online. Buscas eletrônicas foram complementadas por buscas manuais de referências bibliográficas e abstracts de publicações selecionadas. As sintaxes utilizadas pelo demandante foram de alta sensibilidade, adequada para os objetivos da revisão. A reprodução da estratégia de busca utilizada pelos autores obteve os mesmos resultados, demonstrando a ausência de risco significativo de não-inclusão de estudos mais recentes. Cabe ressaltar que o demandante não realizou busca no Embase que tornaria a busca por estudos mais ampliada.

Após a realização da estratégia de busca nas bases de dados o demandante localizou 871 citações (incluindo duplicatas). Aplicados os critérios de elegibilidade, dois revisores selecionaram 56 citações para leitura na íntegra. Destas, 11 citações foram selecionadas pelo demandante para a avaliação da tecnologia. O fluxograma de seleção das evidências conduzida pelo demandante está reproduzido na Figura 1. Destes, 10 foram estudos observacionais de caráter retrospectivo e apenas um ensaio clínico randomizado o qual entendemos ser a melhor evidência disponível nesta pergunta de pesquisa elaborada pelo demandante. O estudo está descrito na tabela 2.

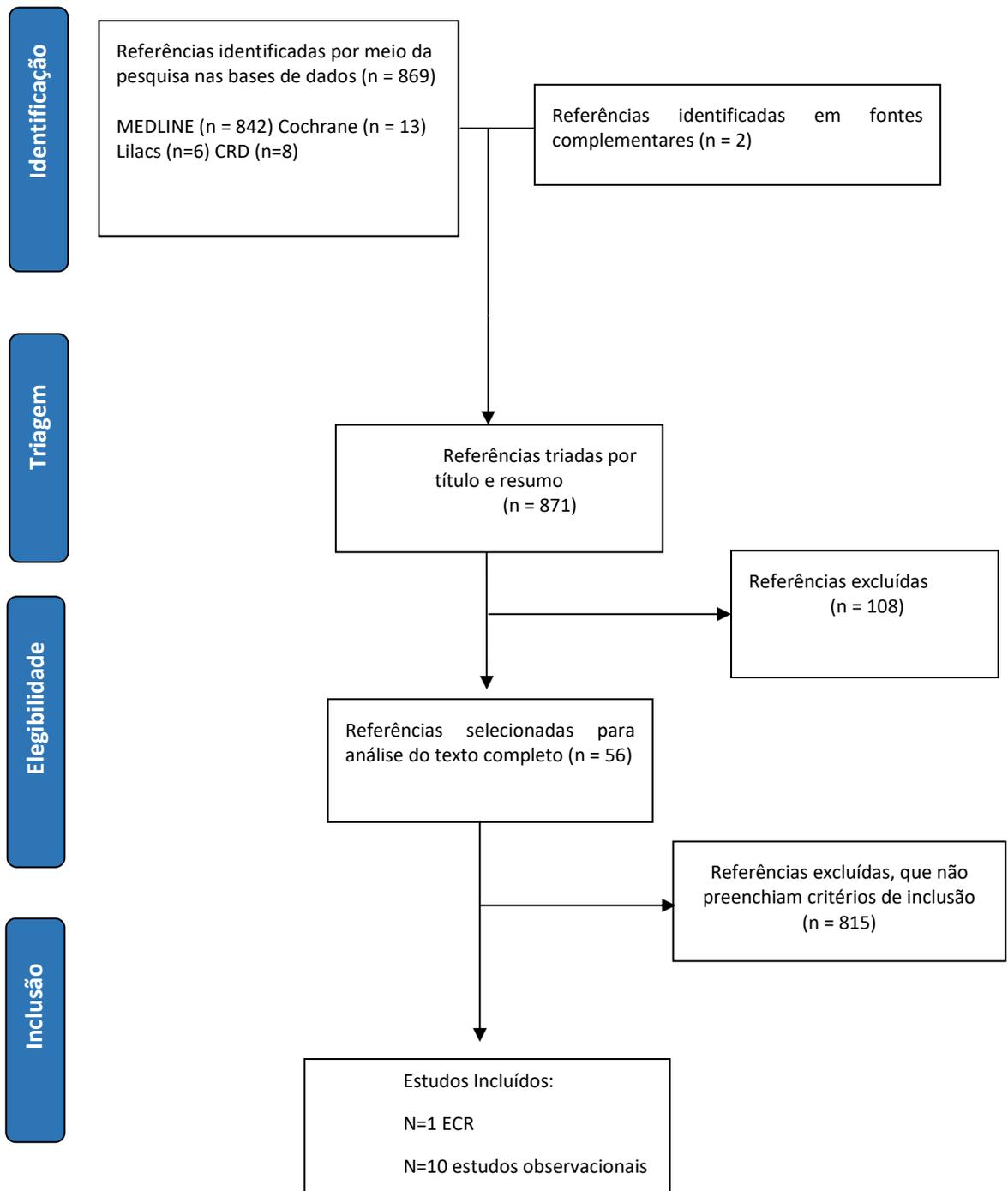


Figura 1. Fluxograma da busca de evidências para o aflibercepte conduzida pelo demandante.

Tabela 2. Principal estudo incluído na revisão da literatura conduzida pelo demandante – ECR

ESTUDO	DESENHO	DESFECHO	INTERVENÇÃO / COMPARADOR	RESULTADO
Ohji et al. 2020;(ALTAIR) (27)	ECR de fase IV, aberto, multicêntrico.	Variação média no BCVA em relação ao baseline, proporção de pacientes que perderam menos de 15 letras ou ganharam pelo menos 15 letras, proporção de pacientes sem fluido na OCT; variação média na espessura central da retina em relação ao baseline, número médio de injeções, intervalo médio de injeção e segurança.	Pacientes com DMRI (neovascular) virgens de tratamento Aflibercepte 2mg Regimes posológicos TES: intervalo de 2 ou 4 semanas	<p>Número médio de injeções de IVT- AFL em relação ao baseline: Semana 52: 7,2 ($\pm 0,9$) injeções no grupo IVT- AFL- 2S e 6,9 ($\pm 1,0$) no grupo IVT- AFL- 4S; Semanas 54 até 96: 3,6 ($\pm 1,6$) injeções no grupo IVT- AFL- 2S e 3,7 ($\pm 1,4$) no grupo IVT- AFL- 4S; Semana 96: 10,4 ($\pm 2,6$) e 10,4 ($\pm 2,4$) injeções nos grupos IVT- AFL- 2S e IVT- AFL- 4S, respectivamente;</p> <p>Varição média no BCVA em relação ao baseline: Semana 52: 9,0 letras (IC 95%: 6,4 a 11,5) para IVT- AFL- 2S e 8,4 letras (IC 95%: 6,0 a 10,8) para IVT- AFL- 4S; Semana 96: 7,6 letras (IC95% 5,0 a 10,3) para IVT- AFL- 2S e 6,1 letras (IC95% 3,1 a 9,0) para IVT – AFL- 4S;</p> <p>Proporção de pacientes que perderam menos de 15 letras ou ganharam pelo menos 15 letras no critério ETRS: Proporção de pacientes que perderam menos de 15 letras: Semana 52: 96,7% (IC 95%: 93,6 a 99,9) para IVT- AFL- 2S e 95,9% (IC 95%: 92,4 a 99,4) para IVT- AFL- 4S; Semana 96: 95,1% (IC 95%: 91,3 a 98,9) para IVT- AFL- 2S e 91,9% (IC 95%: 87,0 a 96,7) para IVT- AFL- 4S;</p> <p>Proporção de pacientes com ganho de pelo menos 15 letras: Semana 52: 32,5% (IC 95%: 24,2 a 40,8) e 30,9% (IC 95%: 22,7 a 39,1) nos grupos IVT- AFL- 2S e IVT- AFL- 4S, respectivamente; Semana 96: 28,5% (IC 95%: 20,5 a 36,4) e 31,7% (IC 95%: 23,5 a 39,9) nos grupos IVT- AFL- 2S e IVT- AFL- 4S, respectivamente;</p> <p>Proporção de pacientes sem fluido na OCT: Semana 16: 53,7% no grupo IVT- AFL- 2S e 62,6% no grupo IVT- AFL- 4S; Semana 52: 68,3% (IC 95%: 60,1 a 76,5) no grupo IVT- AFL- 2S e 69,1% (IC 95%: 60,9 a 77,3) para IVT- AFL- 4S; Semana 96: 67,5% (IC 95%: 59,2 a 75,8) dos pacientes em ambos os regimes posológicos;</p> <p>Varição média na espessura central da retina em relação ao baseline: Semana 52: - 134,4 μm (IC 95%: - 162,2 a - 106,6) no grupo IVT- AFL- 2S e - 126,1 μm (IC 95%: - 147,1 a - 105,1) no grupo IVT- AFL- 4S; Semana 96: - 130,5 μm (IC 95%: - 158,7 a - 102,4) no grupo IVT- AFL- 2S e - 125,3 μm (IC 95%: - 146,6 a 104,1) no grupo IVT- AFL- 4S;</p> <p>Segurança: Proporção de Eas emergentes ao tratamento nos grupos IVT- AFL- 2S e IVT- AFL- 4S foi de 68,5% e 69,9%; A incidência de Eas emergentes ao tratamento ocular foi maior no grupo IVT- AFL- 4S (30,9%) em comparação com o grupo IVT- A FL- 2S (21,0%); Eas emergentes ao tratamento graves foram observados em 15,3% do grupo IVT- AFL- 2S e 16,3% do grupo IVT- AFL- 4S. Não foram realizadas análises estatísticas entre os grupos nos desfechos de segurança.</p>

Ohji et al., 2020, realizaram um ensaio clínico randomizado (ECR) de fase IV, aberto, com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança de injeções IVT-AFL, em dois regimes posológicos TES distintos, em pacientes com DMRI neovascular. (24) O estudo foi conduzido por 96 semanas, entre dezembro de 2014 e novembro de 2017. Foram incluídos pacientes (n=255) com mais de 50 anos, com olhos com DMRI, os quais apresentavam melhor acuidade visual corrigida (BCVA), medida através do método *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (ETDRS), entre 25 e 73 letras (aproximadamente 20/40–20/320 no equivalente de Snellen). Se ambos os olhos de cada paciente apresentassem os critérios de inclusão, o olho com a pior BCVA foi selecionado para análise no estudo. Além disso, foram incluídos pacientes com alterações exsudativas devido a lesões ativas de NVC subfoveal secundárias à DMRI, incluindo lesões justafoveais que afetavam a fóvea no olho do estudo. A randomização ocorreu para permitir uma comparação descritiva dos dois grupos de regimes posológicos, sem que houvesse viés de seleção para uma estratégia de TES em relação à outra. A randomização em bloco foi estratificada pela BCVA basal (< 55 e ≥ 55 letras no critério ETDRS), e por subtipo de DMRI neovascular.

Os pacientes receberam três doses iniciais por 3 meses, de injeções IVT-AFL 2 mg no olho escolhido. Na semana 16, os pacientes foram randomizados (1:1) em dois grupos com intervalos de tratamento variáveis em regime TES (ajustes de 2 semanas – IVT-AFL 2S ou 4 semanas – IVT-AFL-4S). O prolongamento ou diminuição do intervalo de tratamento foi decidido com base nos critérios visuais e/ou anatômicos definidos pelo protocolo com um intervalo mínimo e máximo de tratamento de 8 e 16 semanas, respectivamente. Os resultados foram avaliados nas semanas 52 e 96, e o desfecho primário de eficácia foi a variação média na BCVA em relação ao baseline, na semana 52. Já os desfechos secundários incluíram – mas não se restringiram a – proporção de pacientes que perderam menos de 15 letras (manutenção da visão) ou ganharam pelo menos 15 letras; proporção de pacientes sem fluido na OCT e; variação média na espessura central da retina em relação ao baseline. O número médio de injeções de IVT-AFL, o intervalo médio de injeção, o último intervalo de injeção (o intervalo entre as duas últimas injeções) e o intervalo de injeção pretendido (determinado pelo investigador como o próximo intervalo planejado e com base em critérios de tratamento pré-definidos que avaliam eficácia da injeção anterior) também foram registrados. Os desfechos de segurança incluíram Eventos Adversos que foram considerados emergentes ao tratamento (EAET) se eles ocorreram ou pioraram, após a primeira dose de IVT-AFL, e no máximo 30 dias após a última dose. 254 pacientes receberam pelo menos uma das três doses mensais iniciais (população de segurança), e 247 pacientes foram randomizados (124 no grupo IVT-AFL-2S e 123 no grupo IVT-AFL-4S). A proporção de 85,8% (n=212) dos pacientes finalizaram o tratamento, e os motivos para a descontinuação foram progressão da doença (n=8), retirada do consentimento pelo paciente (n=7) e eventos adversos (n=6). Os pacientes possuíam características basais semelhantes entre si. No que diz respeito ao número médio (desvio padrão [DP]) de injeções de IVT-AFL, foram realizadas 7,2 (0,9) injeções no grupo IVT-AFL-2S e 6,9 (1,0) no grupo IVT-AFL-4S, do baseline a semana 52; e, das semanas 54 até 96 foram feitas 3,6 (1,6) injeções no grupo IVT-AFL-2S e 3,7 (1,4) no grupo IVT-AFL-4S.

O estudo demonstrou que a administração da IVT-AFL em pacientes virgens de tratamento com DMRI neovascular, usando dois esquemas posológicos do regime TES, com um intervalo mínimo de injeção de 8 semanas e um intervalo máximo de 16 semanas, melhorou e manteve os resultados funcionais e anatômicos da visão dos pacientes ao longo de 96 semanas.

Com a finalidade de avaliar a qualidade da evidência, e considerando que o estudo incluído foi um ensaio clínico randomizado, foi realizada análise pela ferramenta RoB-2 (28).

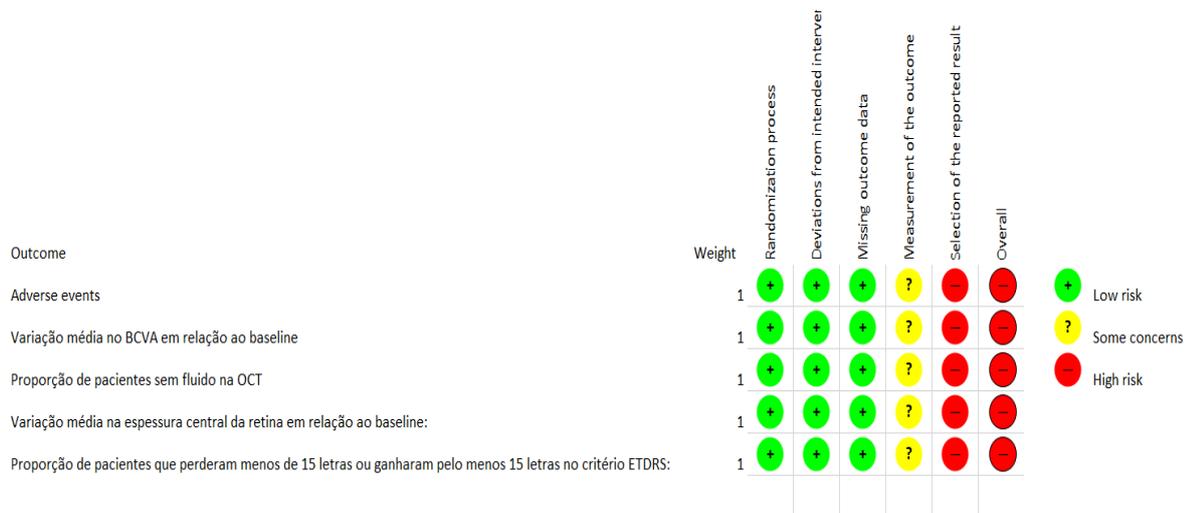


Figura 2. Qualidade metodológica dos estudos incluídos – ferramenta rob-2

Conclusões sobre a evidência clínica

A revisão sistemática realizada pelo demandante se mostrou adequada, do ponto de vista metodológico. Importante ressaltar que não foi feito busca no Embase. O ECR incluído comparou apenas o aflibercepte em dois regimes de tratamento diferentes. Por não ter cegamento no estudo a avaliação do risco de viés foi elevada devido a possível influência de vieses na análise de dados.

Com relação a efeitos adversos, os dados estão de acordo com os estudos realizados com aflibercepte anteriormente. Os eventos adversos mais comuns oculares no grupo que recebeu Aflibercepte a cada 2 semanas e a cada 4 semanas respectivamente foram: catarata (5,6% e 8,1%), hemorragia conjuntival (3,2% e 6,5%), olho seco (2,4% e 4,9%). Os mais comuns não oculares foram: nasofaringite (21,0% e 16,3%) e constipação (3,2% e 5,7%). Não houve casos de endoftalmite.

O ECR incluído demonstra eficácia e segurança do uso de aflibercepte no tratamento da DMRI neovascular em pacientes virgens de tratamento.

O demandante não incluiu estudos comparando o aflibercepte com o ranibizumabe (anti-VEGF registrado na ANVISA) na análise de evidências, não sendo possível afirmar superioridade de eficácia do aflibercepte.

O conjunto das evidências permite concluir que há eficácia e segurança em ambos os tratamentos com aflibercepte, porém os resultados são frágeis devido à ausência de comparador com confiabilidade global baixa.

Não há evidências clínicas de comparação direta entre aflibercepte e as terapias a laser (incluindo PDT em monoterapia), uma vez que, à ocasião do desenvolvimento do protocolo dos estudos pivotais de aflibercepte, era evidente que o tratamento com laser apenas diminuía a chance de perda visual severa provocada pela doença, ao invés de realmente estabilizar a visão ou resultar em melhora clinicamente significativa da acuidade visual.

Os estudos observacionais incluídos pelo demandante acompanharam pacientes que receberam apenas aflibercepte para tratamento com DMRI e avaliaram os efeitos do medicamento e segurança. Os resultados foram semelhantes ao ECR e, pelo desenho de estudo, não é uma evidência robusta devido aos vieses implícitos em estudos de coorte sem grupo comparador. Nenhum dos estudos comparava aflibercepte com fotocoagulação a laser.

7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

Avaliação econômica

O demandante apresentou duas análises econômicas: um estudo de custo-efetividade e um estudo de custo-minimização, sob a perspectiva do SUS, tendo como população-alvo pacientes adultos com DMRI neovascular, elegíveis à tratamento com anti-VEGF. As características do estudo de custo-efetividade elaborado pelo demandante estão resumidas na tabela abaixo.

Tabela 3. Características do estudo de custo efetividade/ utilidade

PARÂMETRO	ESPECIFICAÇÃO	COMENTÁRIOS
1. Tipo de estudo	Análise de custo-efetividade e custo-utilidade	Adequado
2. Tecnologia/intervenção	Aflibercepte	Adequado
3. Comparador	Fotocoagulação a laser	Adequado
4. População-alvo	Pacientes adultos com DMRI neovascular	Adequado
5. Desfecho	Anos de vida salvos ajustados pela qualidade (QALYs), anos de vida sem cegueira	Os dados de <i>utility</i> foram utilizados a partir de um estudo realizado em pacientes de outros países, não representando, portanto, as preferências de pacientes brasileiros com a doença.
6. Horizonte temporal	<i>Lifetime</i> a partir de 60 anos	Adequado
7. Duração de cada ciclo	1 ano	Adequado
8. Taxa de desconto	5% ao ano	Adequado
9. Perspectiva	SUS	Adequado

10. Modelo	Modelo de sobrevida particionada (<i>partitioned survival</i>)	Adequado
11. Tipos de custos	Diretos	Adequado
12. Quantidade anual dos medicamentos de acordo com a dose	No cenário base: o número de injeções de aflibercepte variam de 7,00 injeções no primeiro ano a 6,45 no quarto ano de tratamento. No cenário proposto: o número de injeções de aflibercepte variam de 7,05 injeções no primeiro ano a 3,65 no quarto ano de tratamento.	Os autores consideraram cada dose de aflibercepte de 40mg/ml x 0,278ml.
13. Busca por evidência	Estudos clínicos controlados Cenário –base (estudo View) Cenário –Proposto (estudo ALTAIR)	Adequado
14. Origem dos dados econômicos	Tabela CMED (PMVG sem imposto), estimativas dos autores, Tabela SUS.	- Os pressupostos dos autores com relação a dose média e número de ciclos são adequadas. - Com relação ao custo, a definição dos autores prevê que ocorra desconto do aflibercepte.
15. Origem dos dados de efetividade	Estudos clínicos controlados para os dois cenários.	Adequado
16. Razão de custo-efetividade incremental	Cenário-base: RCUI de R\$ 29.156,55 por QALY salvo RCEI: R\$5.681,59 anos de vida sem cegueira Cenário proposto: RCUI (R\$/QALY) R\$ 20.432,52 RCEI: R\$3.804,10 anos de vida sem cegueira	Adequado
17. Análise de sensibilidade	Determinística <i>one-way</i> , e probabilística	Globalmente, as análises de sensibilidade podem ser consideradas superficiais. O uso de análises <i>two-way</i> , e análises de cenários alternativos, por exemplo, enriqueceriam os resultados.
18. Resultado das análises de sensibilidade	Resultados altamente sensíveis ao custo do aflibercepte, seguido pela probabilidade de piora em 30 letras da fotocoagulação a laser, taxa de desconto, custo da cegueira e, depois, as quantidades de injeções utilizadas em cada cenário. As análises de sensibilidade probabilística para ambos os cenários apresentaram resultados no quadrante I, o que significa maior custo com maior efetividade.	Robustez do modelo prejudicada pelas limitações citadas anteriormente.

O demandante apresentou uma análise de custo-efetividade onde o comparador foi a fotocoagulação a laser e uma análise de custo-minimização como cenário alternativo onde o comparador apresentado foi o ranibizumabe. O

modelo de custo-efetividade comparou os custos diretos e os desfechos de saúde envolvidos no tratamento de pacientes com DMRI comparando aflibercepte ao tratamento com a fotocoagulação a laser. O demandante apresentou dois cenários no modelo econômico, refletindo ambos os regimes referidos em bula para uso do aflibercepte no tratamento da DMRI neovascular, o regime fixo (cenário base) de doses descritos na bula e o regime tratar e estender –TES (cenário proposto) que pode trazer maior flexibilidade de tratamento, com diminuição do ônus para o paciente e maior previsibilidade do Sistema de Saúde. O racional para desenvolvimento deste modelo econômico foi baseado na seleção de estudos clínicos controlados e que resultaram na indicação de bula de aflibercepte, com o intuito de elaborar um modelo baseado em dados de maior nível de evidência e nos principais estudos clínicos.

O estudo considerou um horizonte de tempo da vida toda a partir dos 60 anos que é a idade mínima considerada elegível para tratamento medicamentoso da doença da retina na APAC do SUS. Foi aplicada uma taxa de desconto anual de 5% para custos e desfechos. Um modelo analítico de decisão (modelo de sobrevivência particionado) foi desenvolvido com o objetivo de reproduzir o tratamento e ciclo de vida desses pacientes até sua morte. O modelo é composto de 6 estados de saúde que utilizam a classificação de acuidade visual do ETDRS: 79 e morte (Figura 3).

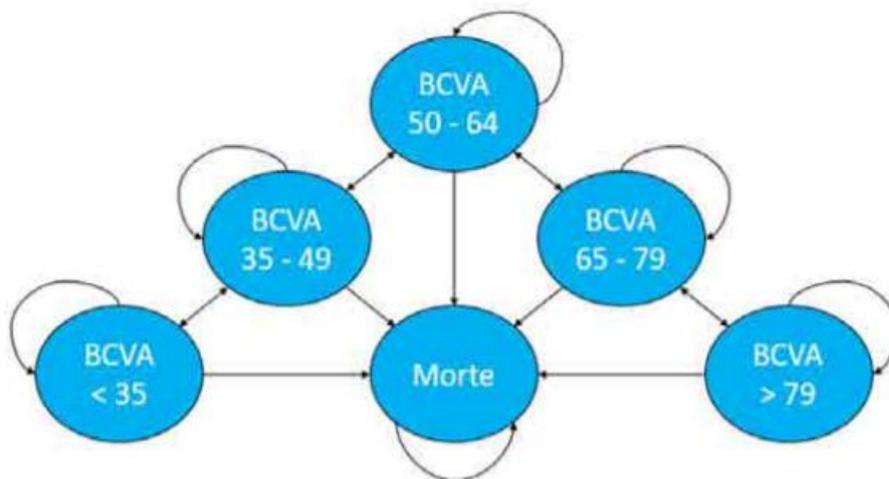


Figura 3. Estrutura do modelo (material do demandante)

Os pacientes iniciam o modelo com AV média observada no início dos estudos utilizados para cada cenário, estudos VIEW (Schmidt-Erfurth, 2014) (29) para o cenário base e estudo ALTAIR (27) para o cenário proposto. Este cenário proposto tem como objetivo demonstrar uma alternativa ao cenário base, em termos de um novo regime de tratamento com menor número de injeções, porém mantendo o benefício clínico em ganho visual. Entendemos que a utilização dos termos cenário-base e cenário proposto não são adequadas para essa análise. Dessa forma chamamos o cenário-base de cenário 1 e o cenário proposto de cenário 2. A média observada na linha de base do estudo VIEW (29,30) foi de 53,6 letras, e de 55 letras no estudo ALTAIR. (27) Com isso, 100% dos pacientes iniciam o modelo tanto para o cenário base quanto para o cenário proposto no estado de saúde 50–64 BCVA. A mesma distribuição inicial de pacientes também foi considerada para o braço comparador (fotocoagulação a laser). Os pacientes podem progredir entre os estados de saúde

de acordo com a melhora ou a piora de sua AV, baseada no tratamento recebido, ou morrer. O modelo considera ciclos anuais.

A medida da acuidade visual é a principal ferramenta clínica para a avaliação funcional da visão. Nesse sentido, o uso de tabelas de acuidade visual é, sem dúvida, a prática mais comum do exame oftalmológico (Tabela 4).

Tabela 4. Equivalência entre ETDRS e escala de Snellen para acuidade visual

Letras (ETDRS)	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80
Snellen	20/200	20/160	20/125	20/100	20/80	20/63	20/50	20/40	20/32	20/25

A análise possui dois desfechos de saúde: anos de vida ajustados pela qualidade (QALYs), definido como os anos de vida ganhos associados à qualidade de acordo com o tipo de tratamento ao qual os pacientes estão submetidos e anos de vida sem cegueira, definido pelos anos de vida em que os pacientes evitaram atingir AV < 35, de acordo com o ETDRS. Abaixo desta faixa de AV com comprometimento do melhor olho, é considerado que o paciente tem cegueira legal, conforme Portaria nº 3.128, de 24 de dezembro de 2008 do Ministério de Saúde (31), ou seja, é a faixa onde os pacientes possuem um comprometimento grave da visão. Considerando que, de acordo com o PCDT de DMRI (1) o objetivo de tratamento com um anti-VEGF é a estabilização da doença, pode-se inferir que o tratamento é clinicamente eficaz quando evita que o paciente atinja o quadro de cegueira legal.

Tanto no cenário 1 (VIEW) como no cenário 2 (ALTAIR), os pacientes foram tratados durante 4 anos, baseado no tempo de acompanhamento dos estudos VIEW. Não foram considerados os estudos de vida real para manter maior homogeneidade já que os dados de eficácia de ambos os cenários foram baseados em estudos clínicos controlados.

Os parâmetros de eficácia utilizados foram a probabilidade anual de melhora da acuidade visual (+15 Letras) e piora (-15 Letras) com tempo de tratamento de 4 anos, com base nos estudos VIEW (29,30) e subanálises (32), ALTAIR (27) e MPS (33). Após o tratamento com aflibercepte atingir os 4 anos, foi considerado que o paciente não obtém mais melhora na AV, podendo manter a mesma ou sofrer uma piora (-15 Letras), de acordo com a história natural da doença (probabilidade anual de piora de 8,38%).

Para o cenário 1 as probabilidades de transição do ano 1 e 2 de tratamento são provenientes do estudo VIEW 1 e VIEW 2 (29,30) onde os pacientes recebiam uma dose de 2mg de aflibercepte a cada 8 semanas, uma vez que representa o regime da bula de aflibercepte. Para anos 3 e 4, as probabilidades de transição foram obtidas a partir do estudo de extensão VIEW Extensão (32), no qual as probabilidades não eram estratificadas anualmente, trazendo somente os resultados consolidados referentes ao tempo de acompanhamento de 96 – 212 semanas, portanto, para fins de modelagem, as probabilidades foram anualizadas utilizando o *rate to probability* (34). Para o cenário 2 (ALTAIR), as probabilidades de transição são provenientes do estudo ALTAIR (27). Como o estudo foi realizado por 2 anos, o

demandante optou por manter os resultados e frequências do segundo ano para o ano 3 e 4 justificando pela estabilidade da doença que o medicamento atinge no segundo ano de tratamento. O demandante assumiu a extrapolação de dados semelhantes à avaliação econômica enviada para o NICE, a qual foi aceita pela agência por falta de estudos no regime TES por mais de 2 anos. Visando ser o mais conservador possível, o demandante utilizou os resultados de eficácia do braço de extensão de 4 semanas (piores resultados). Além disso, optou por não considerar melhora na AV para o ano 3 e ano 4 de tratamento, considerando somente a piora para esses anos (Tabelas 5 e 6).

Tabela 5. Probabilidades de transição: cenário 1 (cenário-base)

Probabilidades de Transição Cenário Base	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4
Probabilidade anual de piora (- 15 letras)	4,70%	2,90%	3,76%	3,76%
Probabilidade anual de melhora (+ 15 letras)	30,90%	2,50%	1,54%	1,54%

Tabela 6. Probabilidades de transição: cenário 2 (cenário proposto (TES))

Probabilidades de Transição Cenário Proposto	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4
Probabilidade anual de piora (- 15 letras)	4,10%	4,00%	4,00%	4,00%
Probabilidade anual de melhora (+ 15 letras)	30,90%	0,80%	0,00%	0,00%

Para os dados de eficácia da fotocoagulação à laser, utilizaram os dados do estudo *Macular Photocoagulation Study Group* (33) tanto para o cenário 1 quanto para o cenário 2 (Tabela 7). Foi considerada uma aplicação única do laser, entretanto os resultados de eficácia foram utilizados durante dois anos pois foi o tempo de seguimento do estudo. Não foi considerado que os pacientes receberiam novo tratamento com laser ao longo do modelo.

Tabela 7. Probabilidades de transição: cenário 1 e 2 – Fotocoagulação

Probabilidades de Transição – Fotocoagulação	%
Probabilidade anual de piora (- 15 letras)	12,65%
Probabilidade anual de piora (- 30 letras)	10,67%

O número de injeções foi baseado nos estudos VIEW (28) para o cenário base, e no estudo ALTAIR (27) no cenário proposto. Para o cenário proposto realizamos uma média entre o número de injeções dos dois braços do estudo (2W e 4W). No cenário base, o número de injeções foi de acordo com o demonstrado nos estudos clínicos VIEW ao longo dos 4 anos de tratamento (Tabela 8 e 9).

Tabela 8. Número de injeções: cenário 1

Ano de tratamento	Número de injeções
1º Ano de tratamento	7,00
2º Ano de tratamento	4,20
3º Ano de tratamento	6,45
4º Ano de tratamento	6,45

Tabela 9. Número de injeções: cenário 2

Ano de tratamento	Número de injeções
1º Ano de tratamento	7,05
2º Ano de tratamento	3,65
3º Ano de tratamento	3,65
4º Ano de tratamento	3,65

Foram considerados dados de utilidade específica, de um estudo internacional (34,35), relacionados aos estados de saúde de AV. O estudo aplicou *Time Trade-Off (TTO)* em pacientes oftálmicos. Para a faixa de AV 35 – 49 foi feita uma média entre o escore de utilidade do estado < 35 e 50 – 64 (Tabela 10).

Tabela 10. Valores de utility por Acuidade Visual

Faixa de Acuidade Visual (BCVA)	Utility
< 35	0,610
35 – 49	0,665
50 – 64	0,720
65 – 79	0,810
>79	0,880

Foram considerados os custos médicos diretos, incluindo o custo de tratamento e acompanhamento, custo da cegueira e eventos adversos durante o tratamento. O custo do aflibercepte proposto pelo demandante foi de R\$ 1.090 por frasco de aflibercepte na apresentação 40mg/ml X 0,278ml (ICMS 17%), esse valor está com 72,69% de desconto em relação ao PF 17% (3.991,69 reais) da lista CMED de junho de 2020.

Além do custo do medicamento, foi considerado o custo do procedimento de aplicação da medicação. O custo considerado foi da APAC do tratamento medicamentoso da doença da retina (03.03.05.023-3) equivalente a R\$ 84,72. Para o custo da fotocoagulação a laser foi utilizado o procedimento de número 04.05.03.004-5 no valor de R\$ 75,15 (36). Os custos de monitoramento, procedimentos e Eas foram estimados de acordo com a opinião de especialistas e custeados através do SIGTAP e Tabnet (36,37). A frequência de monitoramento foi baseada nos estudos ALTAIR e bula do aflibercepte, considerando que as visitas de monitoramento ocorreriam na mesma frequência que o número de injeções. O demandante considerou um custo anual referente ao manejo da cegueira legal, obtido de um estudo que avaliou o custo da cegueira no Brasil (38) (Tabela 11).

Tabela 11. Custos de monitoramento, procedimentos e eventos adversos

Item	Custos
Monitoramento paciente DMRI - Fotocoagulação à laser (1º ano)	R\$921,63
Monitoramento paciente DMRI (Ano 1) - Aflibercepte - Base	R\$539,56
Monitoramento paciente DMRI (Ano 2) - Aflibercepte - Base	R\$308,32
Monitoramento paciente DMRI (Anos 3 e 4) - Aflibercepte - Base	R\$462,48
Monitoramento paciente DMRI (Ano 1) - Aflibercepte - Proposto	R\$539,56
Monitoramento paciente DMRI (Anos 2, 3 e 4) - Aflibercepte - Proposto	R\$308,32
Monitoramento anual paciente com DMRI após tratamento	R\$154,16
Tratamento de doença de retina	R\$84,72
Custo anual cegueira	R\$2.411,18

Consideraram-se os eventos graves que ocorreram com uma frequência maior que 5% nos estudos VIEW (29) (aflibercepte, cenário 1), ALTAIR (27) (aflibercepte, cenário 2) e MPS (33) (fotocoagulação a laser em ambos os cenários). As ocorrências desses eventos foram anualizadas para serem utilizadas durante os ciclos em que os pacientes estariam em tratamento (4 anos). Após o término do tratamento, a ocorrência de Eas não foi mais considerada. Para o tratamento com fotocoagulação a laser, os eventos apresentados pelo estudo clínico ocorreram de 12 horas até 48 horas após o procedimento e não houve ajuste na frequência do mesmo (Tabela 12).

Tabela 12. Ocorrência anual de eventos adversos

Eventos Adversos	Cenário Base Ano 1 e 2 (78)	Cenário Base Ano 3 e 4 (115)	Cenário Proposto (53)	Fotocoagulação (123)
Nova hemorragia durante Fotocoagulação	-	-	-	25,53%
Queda	-	1,25%	-	-

Legenda: cenário-base = cenário 1; cenário proposto = cenário 2

Os resultados da análise principal, comparativos das estratégias de tratamento foram medidos pela RCU ou pela RCEI relacionada a cegueira evitada. Para o cenário 1, o tratamento com aflibercepte proporcionou ganhos de QALYs de 0,60 anos, aproximadamente 7 meses em saúde perfeita, em relação ao comparador. Estes resultados proporcionaram, em comparação ao tratamento com fotocoagulação a laser, uma RCU de R\$ 29.156,55 por QALY ganho. O tratamento

com aflibercepte proporcionou ganhos relacionados há anos de vida sem cegueira de 3,05 anos, em relação ao comparador. Esses resultados proporcionam uma RCEI de R\$ 5.681,59 por ano de vida sem cegueira salvo.

O cenário 2, objetivando um menor ônus de tratamento com a aplicação do regime TES, visou maior previsibilidade orçamentária e redução significativa no custo de tratamento. O tratamento com aflibercepte proporcionou ganhos de QALYs de 0,56 anos, o que equivale a aproximadamente 6,7 meses em saúde perfeita, em relação ao comparador. Estes resultados proporcionaram, em comparação ao tratamento com fotocoagulação a laser, uma RCUI de R\$ 20.432,52 por QALY ganho. Adicionalmente, o tratamento com aflibercepte proporcionou ganhos relacionados há anos de vida sem cegueira de 2,99 anos. A RCEI foi de R\$ 3.804,10 por ano de vida sem cegueira salvo.

Na análise de sensibilidade *one-way*, o modelo se mostrou altamente sensível ao custo do aflibercepte nos dois cenários seguido pela probabilidade de piora em 30 letras da fotocoagulação a laser, taxa de desconto e custo da cegueira. Os demais parâmetros tiveram impacto menor no resultado (Figura 4 e 5).

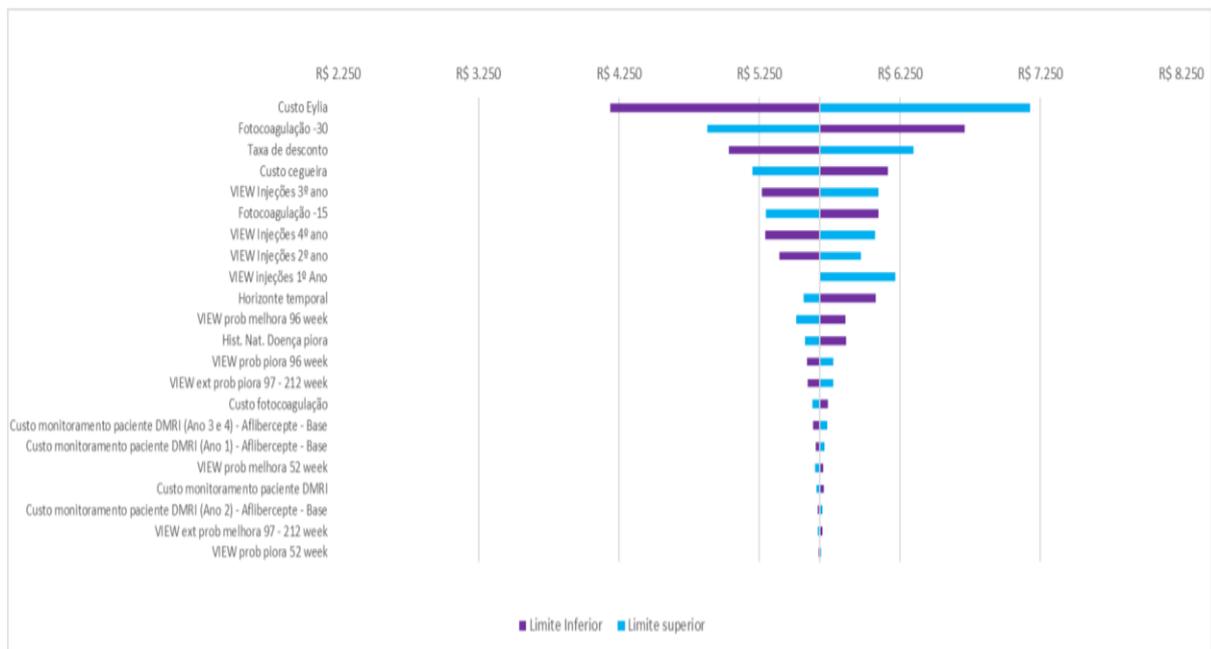


Figura 4. Análise de sensibilidade univariada: Cenário 1



Figura 5. Análise de sensibilidade univariada: Cenário 2

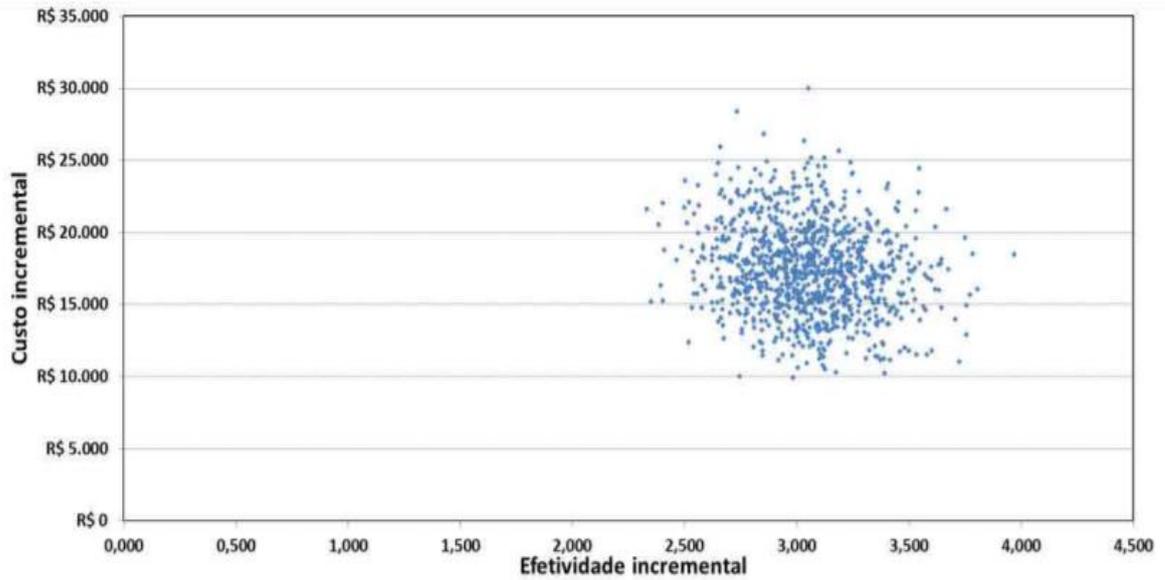


Figura 6. Análise de sensibilidade probabilística – Cenário 1

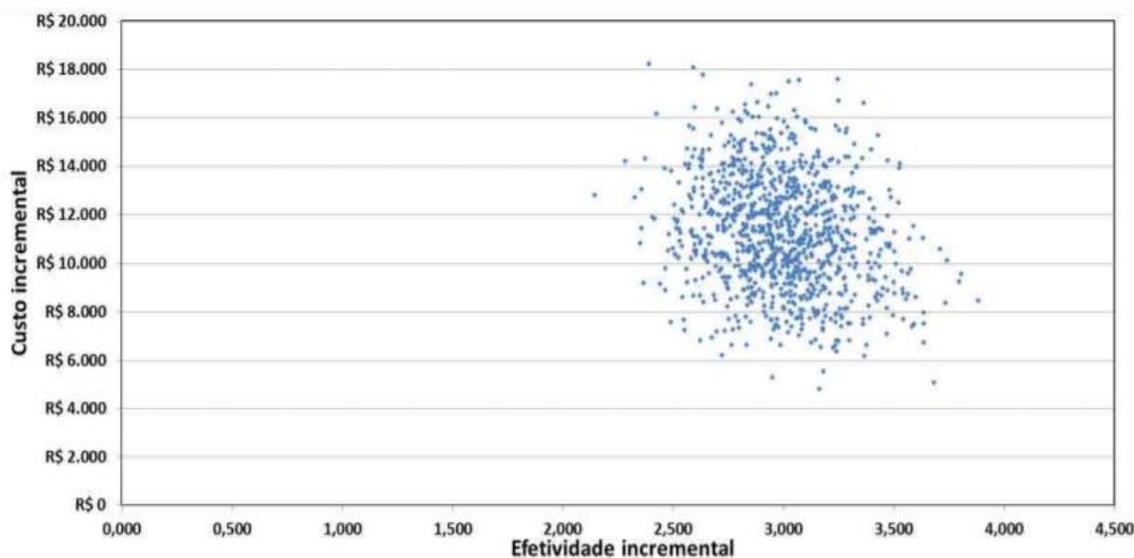


Figura 7. Análise de sensibilidade probabilística – Cenário 2

As análises de sensibilidade probabilística para ambos os cenários apresentaram resultados no quadrante I, o que significa maior custo com maior efetividade.

Conclusões sobre a análise de custo-efetividade

O modelo de custo-efetividade construído pelo demandante utilizou uma abordagem simples e direta para comparar o aflibercepte com a fotocoagulação a laser. A análise econômica conduzida baseou-se em um modelo de custo-utilidade para projetar os ganhos em eficácia e os custos relacionados ao tratamento. Os resultados da análise mostram um ganho em QALYs como em anos de vida com cegueira evitados. No entanto esse ganho é acompanhado de um incremento considerável nos custos. O cenário proposto apresentou benefícios semelhantes ao cenário base (0,56 versus 0,60 QALYs incrementais e 2,99 versus 3,05 anos de vida incrementais sem cegueira, respectivamente) com menor custo incremental (RCUI de R\$ 20.432,52 por QALY ganho versus RCUI de R\$ 29.156,65 por QALY ganho e RCEI de R\$ 3.804,10 por ano de vida sem cegueira salvo versus RCEI de R\$ 5.681,59 por ano de vida sem cegueira salvo, respectivamente), demonstrando benefícios com o regime TES. As análises de sensibilidade poderiam ser mais exploradas utilizando modelo two - way.

O demandante optou por não incluir na análise de custo-efetividade o ranibizumabe, outro anti-VEGF aprovado para tratamento de DMRI, já que este medicamento não está disponível no SUS. No entanto, o demandante apresentou outra análise econômica, num cenário alternativo, comparando o aflibercepte com o ranibizumabe em uma análise de custo-minimização já que ambos demonstram equivalência de eficácia e segurança na literatura científica. As características do estudo de custo-minimização estão apresentadas na Tabela 13.

Tabela 13. Características do estudo de custo minimização

PARÂMETRO	ESPECIFICAÇÃO	COMENTÁRIOS
1. Tipo de estudo	Análise de custo-minimização	Adequado
2. Tecnologia/intervenção	Aflibercepte	Adequado
3. Comparador	Ranibizumabe	Adequado
4. População-alvo	Pacientes adultos com DMRI neovascular	Adequado
5. Desfecho	Custos com o tratamento	Adequado
6. Horizonte temporal	4 anos de tratamento	Adequado
7. Duração de cada ciclo	1 ano	Adequado
8. Taxa de desconto	5% ao ano	Adequado
9. Perspectiva	SUS	Adequado
10. Modelo	-	Não se aplica
11. Tipos de custos	Diretos	Adequado
12. Quantidade anual dos medicamentos de acordo com a dose	O número de injeções de aflibercepte variam de 7,00 injeções no primeiro ano a 6,45 no quarto ano de tratamento. O número de injeções de ranibizumabe variam de 7,70 injeções no primeiro ano a 5,60 no quarto ano de tratamento.	Os autores consideraram cada dose de aflibercepte de 40mg/ml x 0,278ml. Os 10 mg/ML de solução para injeção – embalagem com 1 frasco ampola contendo 2,3 mg de ranibizumabe em 0,23 ML de solução e uma agulha com filtro para retirada do conteúdo do frasco.
13. Busca por evidência	Estudos clínicos controlados Aflibercepte (estudo ALTAIR) Ranibizumabe (estudo HARBOR)	Adequado
14. Origem dos dados econômicos	Tabela CMED (PMVG sem imposto), estimativas dos autores, Tabela SUS.	- Os pressupostos dos autores com relação a dose média e número de ciclos são adequadas. - Os pressupostos dos autores para as injeções das duas tecnologias por mais de 2 anos podem estar sub ou superestimadas. - Com relação ao custo, a definição dos autores prevê que ocorra desconto do aflibercepte.
15. Origem dos dados de efetividade	Estudos clínicos controlados para os dois medicamentos.	Adequado
16. Razão de custo-efetividade incremental	Custo incremental do aflibercepte versus ranibizumabe em 2 anos: - R\$ R\$3.793,37 Custo incremental do aflibercepte versus ranibizumabe em 4 anos: - R\$8.743,94	Adequado
17. Análise de sensibilidade	Determinística <i>one-way</i>	Adequada
18. Resultado das análises de sensibilidade	Resultados altamente sensíveis ao custo dos medicamentos.	Adequada

Os estudos VIEW (29,30), apresentados anteriormente, realizaram uma comparação direta entre os dois medicamentos, aflibercepte e ranibizumabe, concluindo que os mesmos são alternativas de tratamento não inferiores

em termos de eficácia e segurança. Por mais que a fotocoagulação a laser seja a única alternativa de tratamento atualmente disponível no SUS, esta não apresenta resultados de ganho visual, quando comparado aos anti-VEGFs.

A análise considerou dois horizontes de tempo possíveis: 2 anos, tempo de acompanhamento dos estudos clínicos publicados e que são utilizados para avaliação dos medicamentos comparados, e 4 anos, como apresentado na análise de custo-utilidade/efetividade anteriormente. Foi aplicada taxa de desconto de 5%.

Para a análise econômica de custo-minimização (ACM), o principal parâmetro avaliado é o custo de tratamento com cada intervenção. O estudo VIEW utilizado na ACE avaliou os dois medicamentos pelo regime fixo da bula, o que mostrou a média de injeções maiores para o ranibizumabe. Porém, o demandante optou por não utilizar os estudos VIEW (29,30) nesta análise econômica, a fim de trazer um modelo que refletisse a realidade de tratamento mais flexível tanto com aflibercepte quanto com o ranibizumabe. Como mencionado acima, a bula de aflibercepte preconiza, além da possibilidade de manter o regime fixo, a alternativa de uso do regime TES respaldada pelo estudo ALTAIR (27).

O regime TES demonstra que os intervalos podem ser estendidos progressivamente, de acordo com a resposta do paciente ao tratamento e o monitoramento pode ser feito com a mesma frequência das injeções. O monitoramento poderá ser feito a cada consulta para aplicação do medicamento e não mudará a decisão de tratamento, mas sim a decisão de extensão do intervalo entre injeções, obedecendo a critérios previamente estabelecidos. (27) Ao utilizar o regime TES, monitora-se o paciente para definição do intervalo até o tratamento seguinte. À medida que os intervalos ficam maiores, com diminuição do número de doses, a necessidade de monitoramento também pode diminuir, contribuindo não somente com a diminuição de custos, mas com a otimização do tratamento com personalização (evitando sobre, ou subtratamento); flexibilização (possibilidade de extensão dos intervalos) e a previsibilidade do tratamento (o paciente, o centro de referência e o provedor sabem antecipadamente quando e como tratar o paciente) (27).

Um dos benefícios do regime TES para o SUS consiste na possibilidade de otimizar o tratamento, considerando que na mesma consulta pode ser realizado o monitoramento do paciente esperando-se com isso redução de filas, exames e consultas nos centros de referências. Para a ACM foi definido o estudo ALTAIR para o aflibercepte, que utilizou o regime tratar e estender (TES).

Para determinar o estudo a ser utilizado para avaliação do tratamento com ranibizumabe em regime *pro re nata* PRN, o demandante conduziu uma revisão sistemática da literatura. A escolha do regime PRN para o ranibizumabe segue os mesmos critérios aplicados para escolha do regime TES para aflibercepte: é o principal regime indicado em bula sendo frequentemente utilizado na prática clínica. O demandante selecionou o estudo HARBOR (39) que respaldou a posologia e o regime de tratamento recomendados em bula (0,5mg e PRN respectivamente) para o ranibizumabe sem comprometimento da eficácia do tratamento.

O estudo HARBOR (39,40) foi um estudo clínico de fase III, randomizado, multicêntrico, duplo cego com duração de 24 meses com o objetivo de avaliar o potencial benefício de uma dosagem maior (2,0mg) de ranibizumabe em regime PRN. Assim, os pacientes foram randomizados em quatro grupos para receberem injeções intravítreas de ranibizumabe nas doses de 0,5mg ou 2,0mg em regime mensal ou PRN (após 3 doses mensais de carga). Houve aumento na acuidade visual de todos os grupos: os resultados de alteração de acuidade visual em relação ao período basal foi de +10,1 letras

para o grupo 0,5mg mensal e +8,2 para o grupo 0,5mg PRN. A proporção de pacientes que ganharam ≥ 15 letras foi de 34,5% no grupo mensal e 30,2% no grupo PRN. Em 24 meses de estudo houve uma estabilização na visão dos pacientes do estudo, apresentando uma diferença em relação a acuidade visual basal de +9,1 para o grupo ranibizumabe 0,5mg mensal e +7,9 para o grupo ranibizumabe PRN, sendo o grupo em regime de PRN com maior estabilização da visão (-0,3 letras no segundo ano). A proporção de pacientes que ganharam ≥ 15 letras foi de 34,5% e 33,1% nos grupos 0,5mg mensal e 0,5mg PRN respectivamente. O número de injeções no primeiro e no segundo ano foi de 11,3 e 10,1 no grupo ranibizumabe 0,5mg mensal (total 21,4 injeções) e de 7,7 e 5,6 no grupo ranibizumabe PRN (total de 13,3 injeções).

Considerando que ambos os estudos possuem um tempo de acompanhamento de 2 anos, assumiu-se que o número de injeções do ano 2 de tratamento se manteve nos anos 3 e 4. Para esta premissa, o NICE foi considerado como referência, uma vez que uma extrapolação similar dos dados foi realizada, onde os dados do 2º ano de tratamento foram inferidos para os demais anos de tratamento. O comitê concluiu que seria aceitável “assumir que ambos os grupos de tratamento teriam o mesmo número de visitas de tratamento e monitoramento nos anos 3 a 5 do modelo” (41). Para garantir que os dados de eficácia fossem comparáveis, os dados de 2º ano do estudo HARBOR também foram extrapolados para 3º e 4º anos, uma vez que estudos de longo prazo com ranibizumabe em regime PRN mostram um decréscimo substancial do ganho de letras adquiridas no início do tratamento (42) (Tabela 14).

Tabela 14. Número de injeções anuais para a ACM

	Aflibercepte	Ranibizumabe
1º ano de tratamento	7,05	7,70
2º ano de tratamento	3,65	5,60
3º ano de tratamento	3,65	5,60
4º ano de tratamento	3,65	5,60

Foram considerados os custos médicos diretos, incluindo o custo de tratamento e acompanhamento, custo da cegueira e eventos adversos (Tabela 15).

Tabela 15. Custo unitário dos medicamentos incluídos

Medicamentos	Apresentação	Preço Proposto
Eylia® (aflibercepte)	40mg/ml x 0,278ml	R\$ 1.090,00*
Lucentis® (ranibizumabe)	10 mg/mL de solução para injeção -embalagem com 1 frasco ampola contendo 2,3 mg de ranibizumabe em 0,23 mL de solução e uma agulha com filtro para retirada do conteúdo do frasco.	R\$ 1.095,00**

* Preço considerando ICMS 17%

** Preço submetido pela demandante, considerando desconto no PF 18% da lista CMED

Além do custo do medicamento foi considerado o custo do procedimento de aplicação da medicação. O custo considerado foi o custo de APAC do tratamento com medicamento da doença da retina equivalente a R\$ 84,72.

Os custos de monitoramento, procedimentos e eventos adversos, foram estimados a partir da opinião de especialistas e custeados através do SIGTAP e Tabnet (36,37). A frequência de monitoramento foi baseada nos estudos ALTAIR e bula de aflibercepte, considerando que as visitas de monitoração ocorreriam na mesma frequência que o número de injeções. Para o ranibizumabe, devido à oscilação e falta de previsibilidade na quantidade de visitas com o regime PRN, considerou-se que os pacientes passariam por visitas mensais de acompanhamento. Avaliaram-se os eventos graves que ocorreram com uma frequência maior que 5% nos estudos ALTAIR (27) e HARBOR (39,40), assim como proposto no modelo de ACE versus fotocoagulação a laser. Além dos custos com tratamento de aflibercepte, monitoramento após tratamento e custo anual da cegueira, o custo de monitoramento anual durante o tratamento com ranibizumabe foi de R\$ 924,96 (Tabela 16 e 17).

Tabela 16. Resultados de custo-minimização: Aflibercepte vs. Ranibizumabe (2 anos).

Custos Descontados	Aflibercepte	Ranibizumabe	Incremental
Custo Total	R\$ 12.570,02	R\$ 16.363,39	- R\$ 3.793,37
Tratamento	R\$ 11.776,50	R\$ 14.643,51	- R\$ 2.867,01
Acompanhamento	R\$ 793,52	R\$ 1.719,88	- R\$ 926,36

Tabela 17. Resultados de custo-minimização: Aflibercepte vs. Ranibizumabe (4 anos).

Custos Descontados	Aflibercepte	Ranibizumabe	Incremental
Custo Total	R\$ 20.321,44	R\$ 29.065,38	- R\$ 8.743,94
Tratamento	R\$ 19.007,93	R\$ 25.785,52	- R\$ 6.777,59
Acompanhamento	R\$ 1.313,52	R\$ 3.279,86	- R\$ 1.966,35

Considerando o horizonte de 2 anos de tratamento, observa-se que aflibercepte proporciona uma redução de custo de 23%. Já em 4 anos de tratamento, esta redução é de 30%.

Para avaliar os principais parâmetros que influenciam a análise de custo-minimização apresentada, o demandante conduziu uma análise de sensibilidade univariada com variação de $\pm 20\%$ dos parâmetros considerados, com exceção do número de injeções do primeiro ano de tratamento, que não foi variado para $- 20\%$ devido às doses de carga dos tratamentos avaliados.

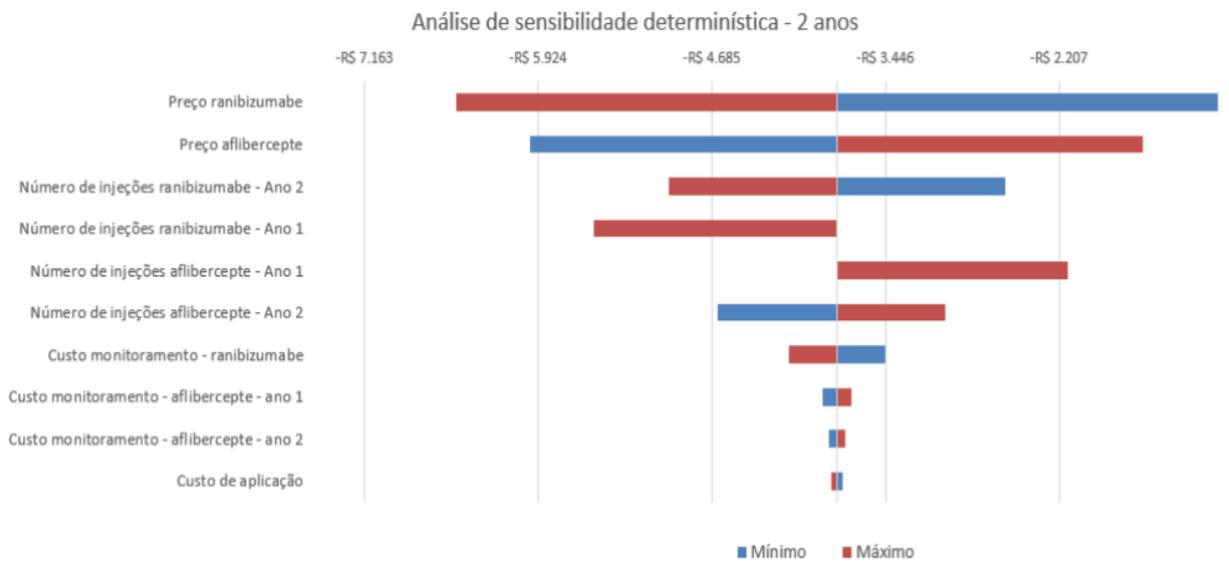


Figura 8. Análise de Sensibilidade Univariada (2 anos)

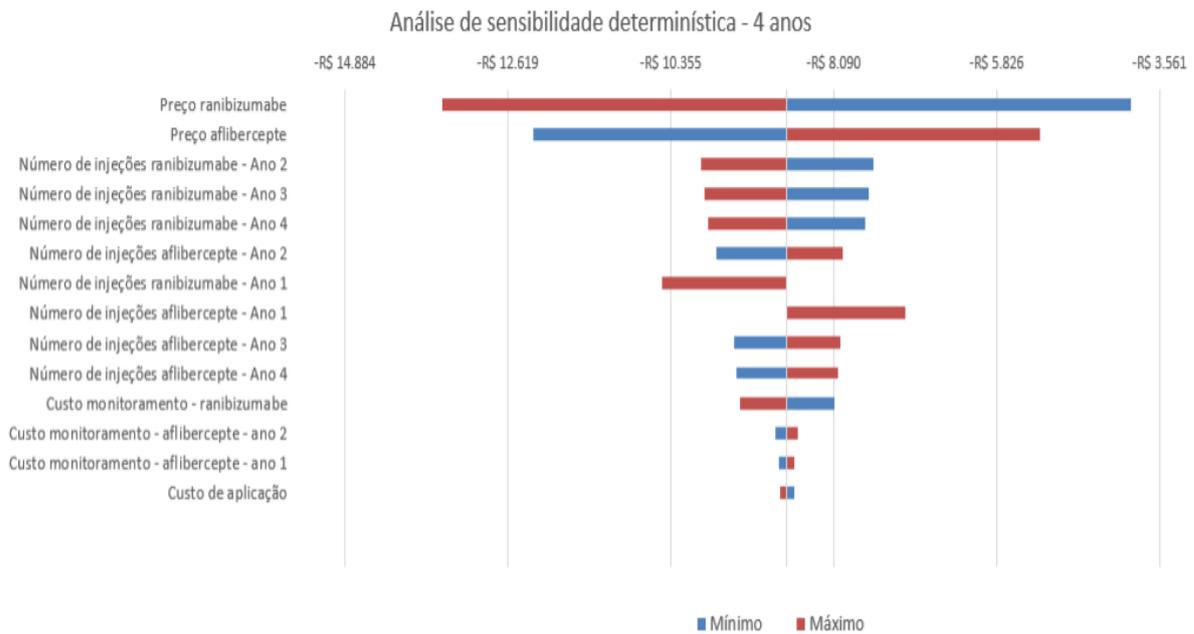


Figura 9. Análise de Sensibilidade Univariada (4 anos)

Em ambos os cenários, nota-se que o preço dos medicamentos, assim como o número de injeções são os principais fatores de impacto nos custos de tratamento.

A análise de custo-minimização realizada demonstrou que o aflibercepte em comparação ao ranibizumabe para tratamento de DMRI proporciona economia, devido principalmente ao menor número de injeções de aflibercepte necessárias para manutenção da acuidade visual, se confirmando como a opção de tratamento menos onerosa para atender a necessidade atual dos pacientes de DMRI. Considerando o horizonte de 2 anos de tratamento, os custos de tratamento com aflibercepte são 23% menores que com ranibizumabe, e 30% menores em 4 anos de tratamento. Esta economia permanece constante nas análises de sensibilidade realizadas. Importante destacar que a análise possa estar com algumas fragilidades já que não há um estudo que compare o aflibercepte e o ranibizumabe nos regimes TES e PRN respectivamente e por mais de dois anos de tratamento. Os custos atribuídos a cada tratamento podem estar sub ou superestimados pois a comparação dos dois regimes é diferente entre os medicamentos podendo ter gerado um valor maior para o ranibizumabe.

Impacto orçamentário

Foi realizada análise de impacto orçamentário pelo demandante, tendo como população alvo os pacientes adultos com idade ≥ 60 anos com DMRI exsudativa/ neovascular elegíveis à tratamento com anti-VEGF, sob a perspectiva do SUS, com horizonte temporal de 5 anos. A incidência e prevalência da DMRI apresentam variações de acordo com a idade. A

partir disso o cálculo da população elegível foi dividido em três faixas etárias pelo demandante: ≥ 60 anos e < 65 anos, ≥ 65 anos e < 75 anos, e ≥ 75 anos. Aplicou-se a prevalência de DMRI específica para cada faixa etária para chegar no número de pacientes com DMRI no Brasil dentro destas faixas etárias. Foi realizado um cálculo para chegar no percentual de pacientes com idade ≥ 60 anos que possuem tratamento exclusivo do SUS.

Estudos de incidência de DMRI são escassos no Brasil e no mundo. Desta forma, decidiu-se utilizar a prevalência da DMRI para cálculo da população elegível no primeiro ano da análise de impacto orçamentário. Para os anos subsequentes, o número de novos pacientes foi calculado com base na diferença entre prevalências do ano atual com o ano anterior, corrigida pela taxa de mortalidade. A prevalência de DMRI exsudativa por faixa etária foi de: 1,2% para ≥ 60 anos e < 65 anos, 7% para ≥ 65 anos e < 75 anos, e 20% para ≥ 75 anos (43).

A partir do número de pacientes com DMRI, foi necessário calcular aqueles com a forma neovascular da doença, que representam cerca de 10% (44). Somado a essas informações consideraram-se os pacientes que são elegíveis ao tratamento com anti-VEGF, excluindo-se, portanto, aqueles 35% com acuidade visual $< 20/400$, conforme critérios adotados por guias e consensos mundiais de tratamento, como o próprio PCDT de DMRI vigente no Brasil (1,43). Assumiu-se que 15% dos pacientes apresentem desenvolvimento de DMRI no segundo olho obtendo-se, portanto, o número de olhos com DMRI neovascular elegíveis ao tratamento com anti-VEGF na população acima de 60 anos do SUS.

Foi estimado um total de 138.108 pacientes acima de 60 anos com DMRI neovascular e elegíveis ao tratamento com anti-VEGF em 2021. Sabendo que existe uma grande divergência entre os registros públicos e este valor apresentado, o demandante buscou alternativas para cálculo da população elegível. Foi considerada a quantidade de procedimentos aprovados no Brasil ao longo de 2019 através do TabNet de Produção Ambulatorial obtendo-se um total de 3.368 procedimentos. Considerando entre 5 e 6 injeções por paciente, de forma a tentar levar em consideração variações devido ao mês de início do tratamento e número de injeções de acordo com o ano de tratamento, existiriam entre 561 e 674 pacientes em tratamento de DMRI no Brasil em 2019.

Sabendo que este número pode estar subestimado, explorou-se também o procedimento de injeção intravítreo (04.05.03.005-3) atrelado ao CID de DMRI (H35.3) ou com CID não especificado através de uma análise em TabWin. A quantidade de procedimentos aprovados no Brasil com CID H35.3 ou não especificado foi de 42.478 ao longo de 2019. Assumindo a mesma conversão, existiriam entre 7.080 e 8.496 pacientes em tratamento de DMRI.

Avaliou-se também um cenário de demanda aferida, e considerando as incertezas de dados epidemiológicos brasileiros o demandante optou por utilizar os dados conforme proposto pela própria Conitec durante avaliação de aflibercepte para tratamento do edema macular diabético (EMD) em 2019 (45). A falta de dados históricos considerando apenas um ano de tratamento disponível no sistema, dificuldade de realização do fracionamento para tratamento com bevacizumabe, discrepâncias regionais no Brasil e até mesmo possíveis impactos de acesso e diagnóstico devido à pandemia, levaram o demandante a utilizar esses dados como base. De acordo com dados fornecidos pela Secretaria Estadual de Saúde da Bahia, a Conitec projetou o número de pacientes do país considerando que EMD representa cerca de 70% dos pacientes, obtendo uma estimativa de 19.988 pacientes elegíveis em 2020 e atingindo 20.548 em 2024 (45).

Assumindo então que os 30% restantes destes pacientes correspondam ao tratamento da DMRI, foi possível estimar o número de pacientes elegíveis no Brasil a partir desta demanda aferida da Bahia. A partir do número de pacientes estimados pela Conitec para EMD em 2021, o demandante estimou o número de pacientes elegíveis ao tratamento da DMRI neste mesmo ano, obtendo-se 8.630 pacientes. Este número partiu do levantamento de pacientes em tratamento com anti-VEGFs ou em fila de espera por via judicial no estado da Bahia ao final de 2019, entende-se que reflete a potencial demanda reprimida do sistema. O cenário epidemiológico explicado anteriormente foi utilizado para estimar o número de novos pacientes entre os anos de 2022 e 2024 e a proposta de taxa de diagnóstico. O demandante considerou que quando um tratamento está disponível no Sistema o diagnóstico e acesso tendem a crescer aumentando o número de pacientes tratados (Tabela 18 e 19).

Tabela 18. Taxa de diagnóstico

Cenário Projetado	2021	2022	2023	2024	2025
Fotocoagulação	-	40%	50%	55%	60%

Foi assumido que 15% dos pacientes apresentam desenvolvimento de DMRI no segundo olho, obtendo-se o número de olhos com DMRI exsudativa elegíveis ao tratamento com anti-VEGFs a cada ano.

Tabela 19. População e número de olhos elegíveis 2021 – 2025

Projeção de Pacientes	2021	2022	2023	2024	2025
Pacientes elegíveis ao tratamento com anti-VEGF	8.630	2.282	2.994	3.426	3.861
Olhos Elegíveis à anti-VEGF	9.924	2.624	3.443	3.939	4.440

Para o cálculo do impacto orçamentário foram considerados os custos do tratamento medicamentoso, monitoramento, procedimentos e eventos adversos, assim como os custos com cegueira. O número de injeções foi baseado nos estudos VIEW para o cenário base, e no estudo ALTAIR no cenário proposto, conforme realizado na análise de custo-efetividade.

Em relação à taxa de difusão, no cenário atual, não há nenhum tratamento com anti-VEGF disponível, e assume-se que 100% dos pacientes possuem acesso apenas à fotocoagulação. Estes pacientes podem estar sem acesso a tratamento algum ou até mesmo conseguindo outras vias de acesso ao tratamento com anti-VEGFs especialmente via judicial.

O demandante considera que a taxa de difusão será acelerada em virtude das limitações do tratamento com a fotocoagulação à laser. Porém considerou a capacidade logística do sistema, além de um aumento gradual de diagnóstico

e acomodação destes pacientes nos centros de referência. A taxa proposta não atinge 100% ao longo dos cinco anos de modelo porque estima-se que em casos específicos ainda seja feito uso da fotocoagulação, conforme determinação aprovada no PCDT da DMRI (Tabela 20).

Tabela 20. Taxa de difusão: Cenário projetado

Cenário Projetado	2021	2022	2023	2024	2025
Fotocoagulação	50%	30%	15%	10%	5%
Aflibercepte	50%	70%	85%	90%	95%

Resultados

Tabela 21. Análise de impacto orçamentário: Cenário – base

Cenários	2021	2022	2023	2024	2025	Acumulado
Cenário Atual (Sem aflibercepte)	R\$11.792.591	R\$8.350.247	R\$11.937.495	R\$14.797.362	R\$18.081.726	R\$64.959.421
Cenário Projetado (Com aflibercepte)	R\$49.377.068	R\$44.917.683	R\$76.949.939	R\$101.093.903	R\$96.278.156	R\$368.616.748
Incremental	R\$37.584.477	R\$36.567.436	R\$65.012.443	R\$86.296.540	R\$78.196.430	R\$303.657.327

Tabela 22. Análise de Impacto Orçamentário: Cenário proposto

Cenários	2021	2022	2023	2024	2025	Acumulado
Cenário Atual (Sem Aflibercepte)	R\$11.792.591	R\$8.350.247	R\$11.937.495	R\$14.797.362	R\$18.081.726	R\$64.959.421
Cenário Projetado (Com Aflibercepte)	R\$49.668.521	R\$41.913.539	R\$59.820.432	R\$77.812.826	R\$78.994.472	R\$308.209.790
Incremental	R\$37.875.930	R\$33.563.292	R\$47.882.937	R\$63.015.464	R\$60.912.746	R\$243.250.369

No primeiro ano da incorporação, nota-se um impacto incremental, seguido de um custo menor em 2022 no cenário-base e cenário projetado com incorporação de aflibercepte. Este incremento deve-se ao alto número de pacientes represados e atualmente subtratados que seriam elegíveis ao tratamento no primeiro ano e, conseqüentemente, incorreriam custos de tratamento deste primeiro ano com um maior número de injeções devido às doses de carga. A partir do segundo ano de incorporação em diante, haveria entrada menor e regular de novos pacientes, de acordo com o diagnóstico.

O demandante realizou análise de cenários com o intuito de avaliar o impacto do número de injeções nos resultados do impacto orçamentário, onde o número de injeções de aflibercepte foi variado em 20% para mais como também para menos, com exceção do primeiro ano de tratamento. No primeiro ano de tratamento, a bula preconiza 3 doses de carga nos 3 primeiros meses, podendo então ser estendida de acordo com o regime tratar e estender. Desta forma, para o primeiro ano, entendeu-se que não seria realista refletir uma redução no número de injeções, portanto, a variação de -20% de injeções foi desconsiderada para o primeiro ano de tratamento com aflibercepte. Para o cenário base a AIO incremental acumulada foi de R\$ 267.609.585 quando variada o número de injeções para -20% e de R\$ 368.467.151 para +20%. No cenário alternativo que utilizou o regime TES a AIO incremental acumulada foi de R\$218.996.278 quando variada o número de injeções para -20% e de R\$ R\$296.471.986 para +20%. Esses valores reafirmam que a incorporação do aflibercepte utilizando o regime TES seria mais vantajoso para o SUS.

Cenário Alternativo – Ranibizumabe

Para o cálculo do impacto orçamentário utilizando o ranibizumabe como comparador foram considerados os custos do tratamento medicamentoso, monitoramento e procedimentos, assim como na análise de custo-minimização. Os cenários comparados nesta AIO refletem o tratamento de toda a população elegível com aflibercepte ou ranibizumabe, onde 100% dos pacientes seriam tratados com aflibercepte versus um cenário onde 100% dos pacientes seriam tratados com ranibizumabe (Tabela 23).

Tabela 23. Impacto Orçamentário: Aflibercepte vs. Ranibizumabe

Cenários	2021	2022	2023	2024	2025	Acumulado
Ranibizumabe	R\$99.329.087	R\$98.853.709	R\$124.144.986	R\$151.689.091	R\$182.229.547	R\$656.246.420
Aflibercepte	R\$87.544.451	R\$67.445.923	R\$85.102.324	R\$103.257.812	R\$123.252.944	R\$466.603.454
Incremental	-R\$11.784.636	-R\$31.407.786	-R\$39.042.662	-R\$48.431.279	-R\$58.976.603	-R\$189.642.966

Com o intuito de avaliar o impacto do número de injeções nos resultados do impacto orçamentário, foi elaborada uma análise de cenários, onde o número de injeções de aflibercepte e ranibizumabe foram variados em 20% para mais como também para menos, com exceção do primeiro ano de tratamento devido às doses de carga. Os números de injeções foram os mesmos utilizados no estudo de custo-minimização. Em ambas as análises houve um impacto orçamentário menor na incorporação do aflibercepte que pode ser explicada pelo regime TES utilizado para determinar o número de injeções.

A AIO incremental acumulada em 5 anos foi de – R\$164.254.136 para -20% no número de injeções favorecendo o aflibercepte e com variação de +20% foi de – R\$218.941.141. A AIO apresentada demonstra uma economia de recursos ao incorporar aflibercepte, de aproximadamente 11,8 milhões no primeiro ano, chegando em uma economia acumulada em cinco anos de aproximadamente 189,6 milhões em relação ao ranibizumabe.

Limitações do estudo

A principal limitação do estudo realizado pelo demandante diz respeito à estimativa da população-alvo. A falta de dados epidemiológicos relacionados a incidência e prevalência de DMRI no Brasil e a ausência de registros do número de pacientes em tratamento com o bevacizumabe associado as frequentes demandas judiciais para tratamento com anti-VEGF em DMRI pode ter subestimado a população-alvo. Outro ponto a destacar é que a taxa de difusão pode ser maior que a prevista na AIO já que não há nenhum medicamento para tratamento da DMRI atualmente disponibilizado e não se tem dados dos centros de referência brasileiros nem do número de processos judiciais para essa tecnologia e doença. Apesar dessas limitações a análise de impacto orçamentário pode ser considerada bem elaborada pelo demandante que foi criterioso no desenvolvimento da análise.

8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A evidência atualmente disponível sobre eficácia e segurança do aflibercepte para tratamento de pacientes com DMRI foi avaliada pelo demandante através de revisão sistemática da literatura. O demandante incluiu apenas um ECR

denominado estudo ALTAIR. O demandante incluiu 10 estudos observacionais que entendemos não estar de acordo com a proposta inicial de eficácia e segurança utilizando estudos de melhor qualidade metodológica. Em função disso consideramos apenas o ECR para o relatório. Entretanto, este ECR possui limitações para a análise pois compara apenas a intervenção (aflibercepte) em regimes de doses diferentes. Não há estudos de comparação direta que avaliem aflibercepte com fotocoagulação a laser (única tecnologia disponível no SUS para DMRI atualmente).

O estudo ALTAIR, fase IV e aberto, indicou que o uso de IVT-AFL em um regime inicial mensal seguido por um regime TES de ajustes de duas ou quatro semanas levou a melhora de desfechos anatômicos e funcionais (incluindo variação média na BCVA, proporção de pacientes sem fluido na OCT e variação média na espessura central da retina) em pacientes virgens de tratamento com DMRI neovascular ao longo de 52 semanas, com os resultados mantidos em até 96 semanas. Em relação à segurança, não foram observados novos achados para o uso de IVT-AFL TES, comparado ao observado em estudos anteriores. (27)

Os resultados observados no estudo ALTAIR são consistentes com outros estudos da literatura, incluindo dados de mundo real proveniente de estudos observacionais. O uso de IVT-AFL em regime TES levou a melhora da AV com melhoras significativas após a fase de carregamento, em um e dois anos, que foram sustentados em análise de até quatro anos (46–56). A média do número de injeções para IVT-AFL foi de 10,4 nos dois grupos (*baseline* até semana 96), com uma média de aproximadamente 7 até a semana 52, e resultados entre 3,6 e 3,7 das semanas 54 a 96. Destaca-se, que apesar de ser o comparador atualmente disponível no âmbito do SUS, não há evidências de comparação direta entre aflibercepte e a fotocoagulação a laser. Ainda que conhecido o fato de que um tratamento precoce da NVC com laser é melhor do que não tratar, esse tratamento apenas diminuía a chance de perda visual severa provocada pela doença, não atuando na estabilização da visão ou em melhora clinicamente significativa da AV.

A análise econômica conduzida baseou-se num modelo de custo-utilidade para projetar os ganhos em eficácia e os custos relacionados ao tratamento num horizonte temporal de longo prazo (*lifetime*). O resultado da análise foi consistente com os achados dos ensaios clínicos, mostrando que aflibercepte para o tratamento de pacientes com DMRI é capaz de ampliar os QALYs e aumentar os anos de vida sem cegueira salvos, porém, esse benefício é acompanhado de um custo superior de tratamento quando comparado à fotocoagulação a laser.

A análise de custo-efetividade, bem como a análise de impacto orçamentário, poderia ter sido mais bem explorada com detalhamento maior das análises de sensibilidade e maior exploração de cenários alternativos.

O demandante apresentou comparações tanto com a fotocoagulação a laser, único tratamento disponível no SUS para DMRI, como o ranibizumabe (anti-VEGF aprovado para DMRI pela ANVISA). A AIO apresenta limitações relacionadas a dificuldade de estabelecer a população brasileira elegível para tratamento medicamentoso com DMRI neovascular. Outro ponto é que, ao comparar o aflibercepte e o ranibizumabe nas análises econômicas, foram considerados diferentes números de injeções no tratamento devido aos regimes adotados nos estudos que geraram os dados em relação a cada medicamento. O aflibercepte tem sido utilizado no regime TES enquanto o ranibizumabe no regime PRN. As análises

favoreceram a incorporação do aflibercepte justamente em função dos custos associados ao tratamento, porém ambos são equivalentes em eficácia para DMRI.

A falta de renovação do registro do bevacizumabe pela ANVISA para o tratamento da DMRI deixou estes pacientes sem opção de tratamento medicamentoso, ficando como única estratégia a fotocoagulação a laser, que por sua vez não demonstra melhora de acuidade visual nesta população. Neste sentido o aflibercepte é uma alternativa possível para tratamento da DMRI e, se incorporado no regime TES, pode trazer otimização do tratamento para o paciente e para o Sistema de Saúde.

Avaliação de Demanda Interna

Uma segunda análise foi realizada a partir de solicitação de elaboração de estudos de avaliação da tecnologia pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde do Ministério da Saúde (SCTIE/MS).

O objetivo deste Parecer Técnico-Científico (PTC) foi analisar as evidências científicas disponíveis sobre eficácia e segurança dos medicamentos anti-VEGFs aflibercepte e ranibizumabe no tratamento da degeneração macular relacionada à idade (DMRI) exsudativa, visando a avaliar a incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

9. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

A pergunta de pesquisa para este parecer foi elaborada de acordo com a PICO descrita na tabela 24. Somente foram avaliados os estudos que se enquadraram nesses critérios estabelecidos.

Tabela 24. Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e “outcomes” [desfechos]) estruturada e elaborada pela CMATS

População	Pacientes com Degeneração macular relacionada à Idade – DMRI (forma Neovascular)
Intervenção (tecnologia)	Aflibercepte ou Ranibizumabe
Comparação	Fotocoagulação a laser ou nenhum comparador
Desfechos (Outcomes)	Eficácia e segurança
Tipo de estudo	Metanálises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados

Pergunta de Pesquisa: Os medicamentos aflibercepte e ranibizumabe são eficazes e seguros no tratamento de pacientes portadores de doença macular degenerativa relacionada à idade Neovascular (Úmida)?

Embora o PCDT de DMRI (forma neovascular) (1) utilize como alternativas terapêuticas disponíveis no SUS a fotocoagulação a laser e o uso de bevacizumabe, para esta revisão foi considerado a fotocoagulação a laser como

comparador principal e os anti-VEGF on-label disponíveis no Brasil. Esta decisão foi adotada uma vez que, segundo resolução de diretoria colegiada (RDC) nº 111 de 6 de setembro de 2016 (17), o bevacizumabe recebeu autorização de uso excepcional para o tratamento da DMRI, porém esta foi de caráter temporário com validade por três anos e não foi renovada por questões de segurança associadas ao seu fracionamento. (26)

O tratamento com fotocoagulação a laser está previsto para o tratamento de pacientes com DMRI com lesões extrafoveais. Por sua vez, os critérios de inclusão para o tratamento com antiangiogênicos são pacientes que apresentam lesão neovascular subfoveal ou justafoveal confirmadas por achados de angiografia fluoresceínica e tomografia de coerência óptica (1). De acordo com o PCDT, os critérios de inclusão para cada uma das terapias (tratamento com antiangiogênicos e fotocoagulação a laser são diferentes e bem especificados, sendo a morfologia da lesão neovascular o fator determinante para a escolha do tratamento. Portanto, de acordo com o PCDT, essas tecnologias não são consideradas alternativas uma à outra. Vale ainda destacar que as lesões extrafoveais são consideradas raras na DMRI e a fotocoagulação a laser é viável apenas em lesões neovasculares pequenas e bem delimitadas, o que torna o seu uso restrito. Pela ausência de um comparador direto aos anti-VEGFs consideramos avaliar estudos que avaliaram a fotocoagulação a laser ou nenhum tratamento ativo.

Para os desfechos buscou-se principalmente os relacionados à atividade da doença (AV [Acuidade Visual]; BCVA [Best-Corrected Visual Acuity] ou MAVC [Melhor Acuidade Visual Corrigida]; CRT [Central Retinal Thickness]), qualidade de vida, desfechos de segurança e ocorrência de eventos adversos.

Termos de Buscas e Bases de Dados

Com base na pergunta PICO estruturada acima, foi realizada uma busca em novembro de 2020 nas seguintes plataformas: MEDLINE (PubMed), EMBASE, Cochrane Library e LILACS (Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde). O Quadro 3 detalha as estratégias de busca efetuadas em cada plataforma, bem como o número de publicações encontradas.

Quadro 3. Estratégias de Buscas da Demanda interna

Plataformas de busca	Estratégia de busca	Publicações encontradas
MEDLINE (PubMed)	((((((((((((((((((("macular degeneration"[MeSH Terms] OR ("macular"[All Fields] AND "degeneration"[All Fields]) OR "macular degeneration"[All Fields] OR ("degeneration"[All Fields] AND "macular"[All Fields]) OR "degeneration, macular"[All Fields]) OR ("macular degeneration"[MeSH Terms] OR ("macular"[All Fields] AND "degeneration"[All Fields]) OR "macular degeneration"[All Fields] OR ("macular"[All Fields] AND "degenerations"[All Fields]) OR "macular degenerations"[All Fields])) OR ("macular degeneration"[MeSH Terms] OR ("macular"[All Fields] AND "degeneration"[All Fields]) OR "macular degeneration"[All Fields] OR "maculopathy"[All Fields])) OR ("macular degeneration"[MeSH Terms] OR ("macular"[All Fields] AND "degeneration"[All Fields]) OR "macular degeneration"[All Fields] OR "maculopathies"[All Fields])) OR ("macular degeneration"[MeSH Terms] OR ("macular"[All Fields] AND "degeneration"[All Fields])	698

The Cochrane Library	#1 MeSH descriptor: [Macular Degeneration] explode all trees #2 MeSH descriptor: [Ranibizumab] this term only #3 lucentis #4 aflibercept #5 eylea #6 {OR #2-#5} #7 #1 and #6	12
LILACS	(tw [⊕] age-related macular degeneration)) AND (tw [⊕] aflibercept)) OR (tw [⊕] ranibizumab)) OR (tw [⊕] anti-VEGF)) OR (tw [⊕] anti-Vascular Endothelial Growth Factor)) OR (tw [⊕] VEGF-A antagonist))	292
Total		1371

Seleção de estudos

Foram incluídos artigos de revisões sistemáticas com ou sem meta-análises de ensaios clínicos e de estudos observacionais, e ensaios clínicos randomizados sem restrição de linguagem e data de publicação.

Foram excluídos estudos que avaliaram aflibercepte ou ranibizumabe em associação com outro tratamento que não fosse a fotocoagulação a laser e estudos que avaliaram amostras inferiores a 20 olhos. Além disso, foram excluídos registros de ensaios controlados em andamento, avaliações econômicas, revisões narrativas, estudos que incluíssem outras indicações terapêuticas, análise *post-hoc* de estudos randomizados previamente publicados, análises compiladas de dados de estudos randomizados já publicados, análises de subgrupos de estudos randomizados já publicados, estudos de biologia molecular ou ensaios pré-clínicos, estudos fase I e II, estudos de caso, resumos de congressos, relatórios breves (*brief reports*), cartas ao editor, teses e dissertações. Por fim, foram excluídos também estudos que compararam aflibercepte ou ranibizumabe com pegaptinibe, pois que este medicamento não possui registro ativo na ANVISA. Revisões sistemáticas que contemplaram análises com bevacizumabe além dos outros anti-VEGF foram incluídas, porém não foram avaliados os dados do bevacizumabe por este medicamento não estar mais disponível no SUS.

Resultados

Foram identificadas 1371 publicações nas bases de dados consultadas. Após a exclusão de 155 duplicatas, permaneceram 1216 publicações para a seleção de título (fase 1) e resumo (fase 2). Posteriormente, com a aplicação dos critérios de elegibilidade descritos anteriormente, permaneceram 35 publicações para leitura completa (fase 3). Após a leitura na íntegra dos artigos, foram selecionadas 3 revisões sistemáticas com meta-análises sendo uma de estudos observacionais e 1 Ensaio Clínico Randomizado (ECR), conforme descritos na Figura 10.

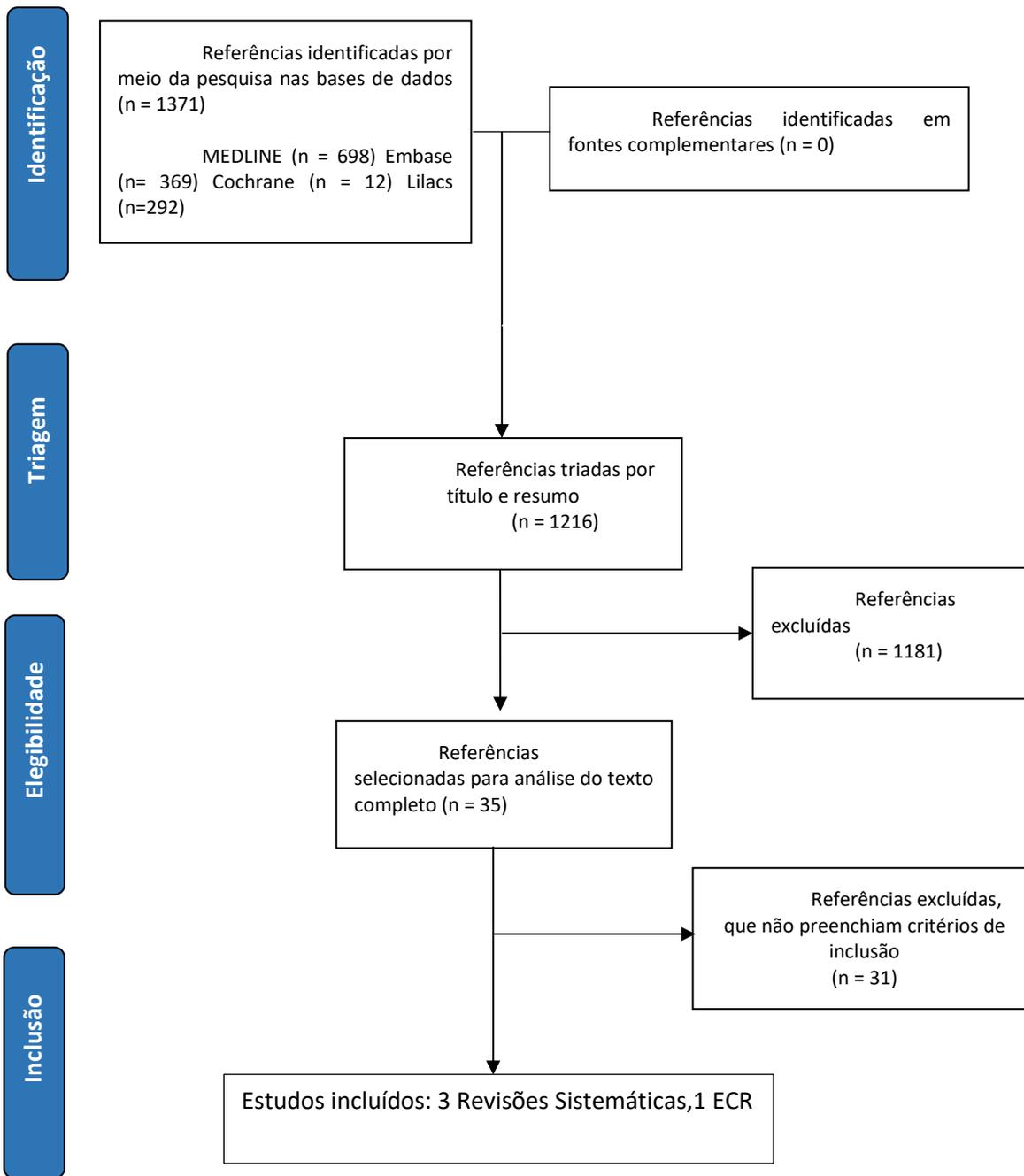


Figura 10. Fluxograma dos estudos selecionados

Quadro 4. Características dos Estudos Incluídos

Estudo /autor	Desenho	Duração	População	N participantes /N publicações	Comparadores	Desfechos
Zhang, et al; 2017 (57)	Revisão Sistemática e meta-análises de estudos observacionais	Não apresenta	Pacientes com DMRI neovascular em terapia prévia com anti-VEGF	18 estudos com avaliação de 13.050 olhos	Ranibizumabe e aflibercepte	Acuidade visual (AC), espessura central da retina.
Szabo et al; 2015(58)	Revisão sistemática e meta-análises em rede de ECR	12 meses	Pacientes com DMRI neovascular Acuidade visual >20/320	5 estudos com 3.335 pacientes	Aflibercepte	Acuidade Visual e eventos adversos.
Pham et al., 2019 (59)	Revisão sistemática e meta-análises de ECR	12-24 meses	Pacientes adultos com neovascularização de coroide secundária à DMRI	10 ECR (n=3.302): bevacizumabe vs. Ranibizumabe 2 ECR (n=1.815): aflibercepte vs. Ranibizumabe	Aflibercepte Bevacizumabe Ranibizumabe	Ganho de visão (BCVA) e eventos adversos.
Gillies et al., 2020 (60)	Ensaio Clínico Randomizado	24 meses	Pacientes ≥ 50 anos, com BCVA basal 23 (logMAR), com neovascularização de coroide secundária à DMRI, virgens de tratamento	(n = 281: aflibercepte, n=139; ranibizumabe, n=142)), fase IV, multicêntrico – 24 centros Austrália	Aflibercepte Ranibizumabe	Número de injeções e mudança média em BCVA basal para 12 e 24 meses

Legenda: AV: acuidade visual; BCVA: best corrected visual acuity; CRT: espessura central da retina; ECR = ensaio clínico randomizado; RS = revisão sistemática; DMRI: degeneração macular relacionada à idade;

Resultados dos estudos incluídos

Zhang et al (2017) (57)

Este estudo foi uma revisão sistemática seguida de uma meta-análise com o objetivo de comparar o efeito de aflibercepte com outros anti-VEGFs em desfechos funcionais e anatômicos para o tratamento de DMRI neovascular em estudos observacionais.

Foram incluídos 18 estudos observacionais, com um total de 6.779 olhos para tratamento com aflibercepte, 6.054 para o ranibizumabe e 217 para o bevacizumabe. Dezesete estudos incluíram ranibizumabe como comparador. Os desfechos avaliados foram: alteração média da melhor acuidade visual corrigida (MAVC) a partir da linha de base até diferentes tempos de acompanhamento, medidos ou convertidos para logMAR; alteração média da espessura central da retina (CRT) e número de injeções anuais.

A eficácia do ranibizumabe e aflibercepte nos desfechos de acuidade visual foram comparáveis em diferentes tempos de acompanhamento. A MAVC entre ranibizumabe e aflibercepte nos meses 3, 6, 12 e 24 foi de (diferença média [IC 95%] de 0,00 [-0,03 a 0,02]; 0,01 [-0,02 a 0,05]; -0,03 [-0,07 a 0,01]; -0,06 [-0,29 a 0,17]) respectivamente. Em relação à espessura central da retina em 24 meses de acompanhamento, aflibercepte e ranibizumabe apresentaram efeitos comparáveis. As diferenças de redução de CRT (IC 95%) nos meses 3, 6, 12 e 24 foram 3,25 μm (-15,03 a 21,53), 7,89 μm (-31,91 a 47,69), 2,89 μm (-18,33 a 24,11) e -2,42 μm (-77,87 a 73,03), respectivamente.

Os estudos incluídos na RS apresentaram diferentes regimes de tratamento, o que ocasionou diferentes frequências. No ano 1, a síntese de número de injeções (IC 95%) para ranibizumabe e aflibercepte foi 6,39 (5,75 a 7,03) e 6,56 (5,97 a 7,14). Esta meta-análise avaliou a efetividade comparativa dos anti-VEGFs baseada em estudos observacionais em pacientes com DMRI neovascular. Ranibizumabe e aflibercepte apresentaram efeitos funcionais e anatômicos semelhantes estatisticamente.

Szabo et al (2015) (58)

Esta revisão sistemática com meta-análise teve como objetivo comparar a eficácia e segurança relativa do aflibercepte com outros anti-VEGFs no tratamento da DMRI em 12 meses. Um total de 5 publicações de 6 ECR foram incluídos. Destes, 5 ECR avaliaram ranibizumabe (View 1 e 2), HARBOR, IVAN e CATT. Todos os estudos incluíram pacientes com DMRI neovascular subfoveal com linha de base de MAVC > 20/320 (equivalente de Snellen). O desfecho avaliado foi a média da alteração da MAVC (letras ETDRS) nos meses 3 e 12 a partir do baseline. Para a alteração da MAVC no mês 12, um modelo de meta-análise em rede para dados longitudinais foi empregado para analisar dados e todos os períodos de tempo simultaneamente. Embora as posologias mensais de ranibizumabe e aflibercepte tenham sido associadas com maior alteração da MAVC no mês 12, as estimativas para as posologias de doses menos frequentes não diferiram significativamente uma da outra. O estudo mostrou que tanto ranibizumabe quanto aflibercepte são efetivos para DMRI neovascular.

Pham et al (2019) (59)

Esse foi uma revisão sistemática com meta-análise de ECR que comparou vários grupos de anti-VEGFs. Na análise do aflibercepte com ranibizumabe, Pham e colaboradores (2019) compararam ganho de letras. No grupo aflibercepte versus ranibizumabe, 32% dos pacientes atingiram ganho de visão, RR = 0,99, IC95 (0,81 a 1,22), ganho de 9 letras, em média, para ambos os grupos, DM = -0,05, IC95 (-2,5 a 2,4) entre aflibercepte e ranibizumabe. Os dados de segurança entre os agentes antiangiogênicos na comparação entre aflibercepte e ranibizumabe houve ganho na função visual de 5 pontos no questionário NEI-VFQ-25, MD = 2,2, IC95 (-0,6 a 5,1); tromboembolismo arterial 2%: RR = 0,96, IC95 (0,45 a 2,04) proveniente de 2 ECR (n= 1818) e tromboembolismo venoso < 1%.

Gillies et al (2020) (60)

No estudo apresentado por Gillies e colaboradores (2020) 281 pacientes foram randomizados para aflibercepte (n = 139) e ranibizumabe (n= 142) com o objetivo principal de investigar diferenças no desenvolvimento de atrofia macular (MA) pelo uso prolongado de anti-VEGF durante 24 meses no regime tratar e estender em pacientes com DMRI neovascular. A média de mudança na área de atrofia macular do *baseline* até 24 meses foi +0,36 mm IC95% (0,27 a 0,45 mm) para ranibizumabe e + 0,28 mm IC95% (0,19 a 0,37 mm) para o aflibercepte (diferença de tratamento, +0,08 mm IC95% (0,05 a 0,21 mm)); p= 0,24. A proporção de pacientes com atrofia macular aumentou de 7% (10/141) para 37% (43/117) no grupo que usou ranibizumabe e de 6% (8/137) para 32% (35/108) no grupo aflibercepte do *baseline* até 24 meses.

Os resultados apresentaram a seguinte mudança média na acuidade visual em 12 meses: +5,2 letras (DP, 12,8 letras) aflibercepte e +6,9 letras (DP, 12,5 letras) ranibizumabe, partindo de uma acuidade basal de 65,1 letras (DP, 12,5 letras) aflibercepte e 65,3 letras (DP, 15,1 letras) ranibizumabe. A mudança média na acuidade visual, estimada pelo modelo misto, foi +4,8 letras IC95 (3,0 a 6,7 letras) para aflibercepte e +7,2 letras IC 95% (5,3 a 9,0 letras) para ranibizumabe, com diferença entre os dois grupos de 2,3 letras IC 95% (-0,3 a 4,9 letras), p = 0,08 em 12 meses sem significância clínica ou estatística. Em relação a mudança média na espessura da retina os autores apontam que a mudança média na espessura da retina apresentou redução de - 147 µm (DP, 128 µm), partindo de 468 µm no grupo ranibizumabe e - 172 µm (DP, 150 µm), partindo de 484 µm no grupo aflibercepte em 12 meses. Um total de 255 pacientes (91,1%) experienciaram pelo menos um evento adverso durante o estudo, sendo 125 (88,7%) no braço ranibizumabe e 130 (93,5%) no braço aflibercepte. O número médio de injeções recebidas por ano foi similar nos dois grupos: 9,6 (IC95%,9,2 a 10,0) para o ranibizumabe e 9,5 (IC95% 9,1 a 9,9) para o aflibercepte. Dor no olho foi o evento adverso ocular mais relatado em ambos os grupos. Pelo menos um evento adverso não-ocular sério foi relatado por 50 pacientes (35,5%) em uso de ranibizumabe e 54 pacientes (38,8%) em uso de aflibercepte, como: fibrilação atrial [7 (5%) vs. 0 (0%)]; carcinoma de célula basal [7 (5%) vs. 2 (1,4%)]; carcinoma de célula escamosa [4 (2,8%) vs. 4 (2,9%)]; afasia [3 (2,1%) vs. 0 (0%)]; dor no peito [3 (2,1%) vs. 2 (1,4%)]; acidente cerebral vascular [1 (0,7%) vs. 3 (2,2%)] nos grupos ranibizumabe e aflibercepte, respectivamente. Onze pacientes no grupo ranibizumabe (8%) e 7 pacientes (5%) no aflibercepte apresentaram eventos tromboembólicos arterial.

O estudo RIVAL (60) não encontrou diferença estatística entre ranibizumabe 0,5 mg e aflibercepte 2,0mg no desenvolvimento de atrofia macular nos pacientes tratados por 24 meses. Ranibizumabe e Aflibercepte alcançaram melhora da acuidade visual e melhora da espessura da retina similares durante 24 meses usando o regime tratar e estender. O número de injeções e os eventos adversos também foram similares nos dois grupos.

AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA

Para a avaliação do risco de viés do ECR foi utilizada a ferramenta *Risk of Bias*, da Cochrane – RoB 2 (28), para a revisão sistemática a ferramenta *Assessing the Methodological Quality of Systematic Review* (AMSTAR 2) (61).

Nas análises das revisões sistemáticas, com a utilização da ferramenta AMSTAR 2 (Quadro 5), o estudo de Pham e colaboradores (59) contemplou a maior parte dos itens, com exceção do viés de publicação, necessários para boa qualidade metodológica desse tipo de estudo. Os autores não mencionam, por exemplo, a realização do gráfico de funil ou teste de Egger, estratégias utilizadas para verificar a existência desse tipo de viés, nem citou as fontes de financiamento dos estudos incluídos. O mesmo não foi descrito nas revisões de Zhang e colaboradores (57) e Szabo e colaboradores (58). Somado a este item, Zhang apresentou maior risco de viés pois a seleção e extração dos dados foi realizada por um único pesquisador e não apresentou relato de busca na literatura cinzenta. Por sua vez, Szabo e colaboradores (58) não relacionou os estudos excluídos. Esses itens avaliados nas três revisões são de extrema importância para avaliar a qualidade dos estudos e possíveis riscos de viés que possam comprometer os resultados.

Quadro 5. Avaliação de risco de viés da revisão sistemática com a ferramenta AMSTAR 2

Estudo	Zhang et al (57)	Szabo et al (58)	Pham et al (59)
1. Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?	SIM	SIM	SIM
2. Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?	SIM	SIM	SIM
3. Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?	SIM	SIM	SIM
4. Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?	SIM	SIM	SIM
5. Did the review authors perform study selection in duplicate?	NÃO	SIM	SIM
6. Did the review authors perform data extraction in duplicate?	NÃO	SIM	SIM
7. Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?	SIM	NÃO	SIM
8. Did the review authors describe the included studies in adequate detail?	SIM	SIM	SIM
9. Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?	SIM	SIM	SIM
10. Did the review authors report on the sources of funding for the studies included in the review?	NÃO	NÃO	NÃO
11. If meta-analysis was performed did the review authors use appropriate	SIM	SIM	SIM

methods for statistical combination of results?			
12. If meta-analysis was performed, did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?	SIM	SIM	SIM
13. Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/ discussing the results of the review?	NÃO	SIM	SIM
14. Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?	SIM	SIM	SIM
15. If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?	NÃO	NÃO	NÃO
16. Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?	SIM	SIM	SIM
Confiabilidade geral	Moderada	Moderada	Moderada

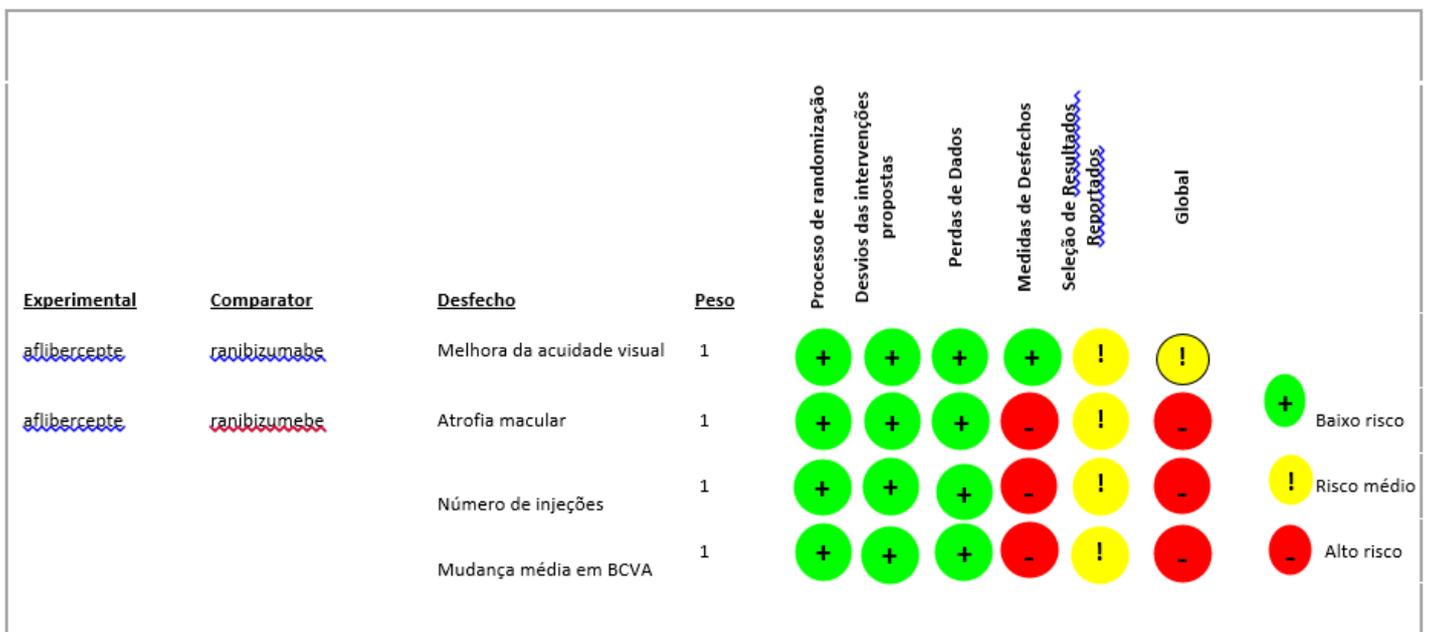


Figura 11. Avaliação de Risco de viés segundo a ferramenta de Risco de Viés RoB 2

Na avaliação do ECR conduzido por Gillies e colaboradores (60), os domínios geração da sequência de randomização, sigilo de alocação, cegamento de avaliadores, desfechos incompletos e desfechos seletivos apresentam-se com baixo risco de viés. Em relação ao cegamento, o estudo foi parcialmente cego, no qual os pacientes desconheciam

qual a intervenção estava sendo realizada, porém a equipe envolvida na condução do estudo estava ciente. Esse conhecimento da intervenção aplicada pode gerar diferentes graus de atenção da equipe para determinado grupo, superestimando o efeito da intervenção, resultando em viés de performance. Além da ausência de mascaramento da equipe como alto risco de viés, soma-se o fato de que o estudo foi financiado pelo laboratório fabricante de uma das intervenções estudada. O financiador participou também no desenho e na condução do estudo, na interpretação dos dados, bem como na revisão do manuscrito, o que pode corroborar para superestimar os resultados da tecnologia avaliada.

AVALIAÇÃO DA CERTEZA DA EVIDÊNCIA

Com o objetivo de avaliar a confiança na evidência analisada, foi aplicada a ferramenta *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) (62), em que foram consideradas as características metodológicas e os resultados provenientes dos estudos incluídos para avaliação da qualidade dos desfechos: mudança média na acuidade visual em 12 meses; ganho de ≥ 15 letras na acuidade visual; mudança média na espessura da retina; segurança. Não foi avaliada a certeza da evidência da Revisão Sistemática de estudos observacionais de Zhang e colaboradores (57) por já estar subentendido que são estudos com evidências fracas em comparação com os ECRs (Quadro 6).

Quadro 6. Avaliação da Certeza da Evidência

Certainty assessment							Impacto	Certainty	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
mudança média na acuidade visual em 12 meses									
8	ensaios clínicos randomizados	grave	não grave	não grave	grave	nenhum	Parte dos ensaios clínicos possuem risco incerto de viés nos critérios de randomização e alocação. Os intervalos de confiança são amplos e englobam o não efeito. Ranibizumabe e aflibercepte não foram diferentes estatisticamente na mudança de acuidade visual em 12 meses.	⊕⊕○○ BAIXA	CRÍTICO
Ganho de 15 ou mais letras na acuidade visual									
8	ensaios clínicos randomizados	grave	não grave	não grave	grave	nenhum	Parte dos ensaios clínicos possuem risco incerto de viés nos critérios de randomização e alocação. Os intervalos de confiança são amplos e englobam o não efeito. Ranibizumabe e aflibercepte não foram diferentes estatisticamente no ganho de 15 letras ou mais na acuidade visual em 12 meses.	⊕⊕○○ BAIXA	IMPORTANTE
Perda de 15 ou mais letras na acuidade visual									
8	ensaios clínicos randomizados	grave	não grave	não grave	grave	nenhum	Parte dos ensaios clínicos possuem risco incerto de viés nos critérios de randomização e alocação. Os intervalos de confiança são amplos e englobam o não efeito. Ranibizumabe e aflibercepte não foram diferentes estatisticamente na perda de 15 ou mais letras na acuidade visual em 12 meses.	⊕⊕○○ BAIXA	IMPORTANTE
Mudança média na espessura da retina									

Certainty assessment							Impacto	Certainty	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
1	ensaios clínicos randomizados	grave	não grave	não grave	grave	nenhum	O ensaio clínico apresenta como risco de viés grave a ausência de mascaramento da equipe e ter como fonte financiadora a indústria farmacêutica produtora do medicamento avaliado.	⊕⊕○○ BAIXA	IMPORTANTE
Evento Adverso Sério									
6	ensaios clínicos randomizados	grave	não grave	não grave	grave	nenhum	Um ensaio clínico apresentou evento adverso não ocular sério em 50 pacientes (35,5%) em uso de ranibizumabe e 54 pacientes (38,8%) em uso de aflibercepte.	⊕⊕○○ BAIXA	IMPORTANTE

Pela avaliação das evidências disponíveis, não se pode afirmar superioridade ou inferioridade do aflibercepte ou ranibizumabe. Nenhum estudo direto comparando aflibercepte ou ranibizumabe com fotocoagulação a laser foram encontrados na literatura científica.

O conjunto dos estudos incluídos demonstra que não houve diferença com significância clínica ou estatística nas comparações. Os tratamentos demonstram ter perfil semelhante tanto em termos de eficácia quanto em segurança, mesmo em dosagens de tratamento diversas, embora os resultados apresentados pelos estudos devam ser tratados com cautela em razão dos possíveis risco de vieses.

10. AVALIAÇÃO ECONÔMICA

Objetivo

Esta análise tem o objetivo de determinar o valor econômico do aflibercepte e ranibizumabe no tratamento de pacientes com degeneração macular relacionada à idade (DMRI) comparando um com o outro, pois ambos são os únicos anti-VEGF registrado pela ANVISA e comercializado no Brasil para o tratamento de DMRI neovascular.

Tipo de avaliação econômica

A partir dos estudos avaliados não há diferença estatística significativa entre os dois medicamentos, considerando-se que tanto o aflibercepte quanto o ranibizumabe apresentam eficácia similar ao tratamento em pacientes com DMRI neovascular. Também foi consultado especialista em DMRI que afirmou não ser a fotocoagulação a laser um tratamento substituível aos anti-VEGFs para DMRI. O tratamento com fotocoagulação a laser está previsto para o tratamento de pacientes com DMRI com lesões extrafoveais e o tratamento com antiangiogênicos previsto para pacientes que apresentam lesão neovascular subfoveal ou justafoveal. Em vista disso, optou-se pela realização de uma análise de

custo-minimização com o objetivo de determinar os custos/economias gerados com o uso de aflibercepte e ranibizumabe no tratamento de pacientes com DMRI no SUS.

Perspectiva

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

População-alvo

A população-alvo incluiu os pacientes adultos com 60 anos ou mais com degeneração macular relacionada à idade (DMRI), forma neovascular.

Horizonte Temporal

A análise descreve o custo de tratamento por paciente no primeiro ano e no segundo de tratamento, de modo a capturar os custos decorrentes das diferenças entre as posologias e visitas de monitoração do primeiro ano e do segundo ano em diante para o aflibercepte e ranibizumabe.

Taxa de desconto

Não se aplicou taxa de desconto no caso base. Adotou-se uma taxa de desconto para custos de 5% no segundo ano em análise de sensibilidade de acordo com as Diretrizes Metodológicas de Avaliações Econômicas do Ministério da Saúde (63).

Comparadores

A análise foi realizada comparando os dois tratamentos com anti-VEGFs disponíveis e aprovados no Brasil para DMRI. De acordo com o exposto anteriormente, o bevacizumabe não teve sua licença renovada pela ANVISA e por este motivo não entrou na análise. Os medicamentos em análise foram o aflibercepte e ranibizumabe.

Para a análise econômica de custo-minimização, o principal parâmetro a ser avaliado é o custo de tratamento com cada intervenção. Um modelo analítico de custo-minimização foi desenvolvido com o objetivo de reproduzir o tratamento da DMRI com os medicamentos anti-VEGF atualmente disponíveis, aflibercepte e ranibizumabe. Para tanto, é necessário determinar a frequência de aplicação de injeções com cada medicamento.

Optou-se por considerar, de forma complementar à que foi descrita anteriormente pelo demandante do aflibercepte, a média de injeções apresentadas nas bulas dos medicamentos mantendo uma análise mais conservadora. Para o ranibizumabe o regime Pro Re Nata (PRN) é atualmente o esquema aprovado em bula mais utilizado na prática clínica e caracteriza-se por injeções iniciais mensais de ranibizumabe até que a acuidade visual máxima seja atingida e/ou não haja sinais de atividade da doença, seguido por intervalos de monitoração e tratamento determinados com base na atividade da doença. Foi utilizada uma média do número de injeções dos estudos que avaliaram ranibizumabe em

esquema posológico de PRN padronizado nos estudos por injeções mensais por três meses consecutivos seguidas de aplicações realizadas quando necessário, a fim de melhor representar o esquema posológico presente em bula.

Aplicou-se para o 1º ano, 7,0 injeções intravítreas, referente à média ponderada do número de injeções observadas nos estudos GEFAL, HARBOR, IVAN, MANTA, SALUTE e Subramanian et al (64); e, para o 2º ano, o número de 5,6 injeções, referente à média de injeções observada nos estudos IVAN e Barikian (64). Optou-se por manter, de forma conservadora, visitas mensais ao médico para avaliação dos pacientes sendo consideradas 12 consultas anuais. Esses valores na prática podem ser menores devido a flexibilização do esquema terapêutico.

Para o aflibercepte a principal abordagem aprovada em bula, avaliada nos estudos clínicos com aflibercepte no tratamento de DMRI, consiste na administração do medicamento a cada 2 meses após 3 doses iniciais mensais, também conhecido como regime 2Q8 (2 mg a cada 8 semanas) (23). Utilizou-se para o caso base o número médio de injeções calculado a partir da indicação em bula de aflibercepte para DMRI sendo 7,5 injeções no primeiro ano e 6 no segundo ano. Conforme a bula de aflibercepte, não é necessário realizar monitoração entre o intervalo das injeções. Portanto, assumiu-se uma mesma frequência para a quantidade de injeções e visitas de monitoração.

Custos

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

Para o custo de aquisição do ranibizumabe, foi considerado um custo unitário de R\$ 1.095,00 por ampola de 0,23 ml, correspondente ao preço ofertado pela Novartis ao Ministério da Saúde para a incorporação de ranibizumabe na indicação proposta. Com relação ao custo do aflibercepte, foi considerado um custo unitário de R\$ 1.090,00 por ampola de 0,278 ml, conforme oferta de preço realizada pela Bayer ao Ministério da Saúde para incorporação do mesmo para DMRI.

Além do custo do medicamento foi considerado o custo do procedimento de aplicação da medicação para cada aplicação. O custo considerado foi o custo de APAC do tratamento medicamento da doença da retina equivalente a R\$ 84,72. Os custos de monitoramento, procedimentos e eventos adversos, foram estimados de acordo com a opinião de especialistas e custeados através do SIGTAP e Tabnet.

Quadro 7. Custos de monitoramento

Custos procedimentos relacionados ao tratamento		
Custo Visita clínica	R\$ 10,00	CONSULTA MÉDICA EM ATENÇÃO ESPECIALIZADA
Custo Administração	R\$ 84,72	INJECAO INTRA-VITREO (APAC)
Custo Tomografia de Coerência Óptica (OCT)	R\$ 48,00	TOMOGRAFIA DE COERÊNCIA ÓPTICA
Custo Fundoscopia	R\$ 3,37	EXAME DE MAPEAMENTO DA RETINA
Custo Avaliação da Acuidade Visual (AV)	R\$ 3,37	POTENCIAL DE ACUIDADE VISUAL
Custo Biomicroscopia de Fundo de Olho	R\$ 12,34	BIOMICROSCOPIA DE FUNDO DE OLHO

Análise de Sensibilidade

As análises exploraram variações com relação a frequência de injeções e visitas utilizadas no caso base, com objetivo de explorar o impacto destes parâmetros no custo –minimização. Um dos cenários estimou uma distribuição de 70% para o regime PRN (64) e 30% para o regime T&E (60) para ranibizumabe e uma distribuição de 70% para o regime 2q8 (23) e de para 30% para o regime T&E (60) para aflibercepte. Para o regime PRN o ranibizumabe considerou 7 injeções para o ano 1 e 5,6 para o ano 2. No regime tratar e estender foram consideradas 9,7 injeções no ano 1 e 8,9 no ano 2. Em relação ao aflibercepte no regime 2q8 no ano 1 foram consideradas 7,5 injeções e 6 injeções para o ano 2. No regime tratar e estender para o ano 1 foram consideradas 9,7 injeções e 8,3 para o ano 2.

Para os regimes tratar e estender e 2q8 foram consideradas o mesmo número de visitas de monitoramento das injeções aplicadas. Para o regime PRN foram consideradas visitas mensais como na bula do ranibizumabe. Foi considerado um segundo cenário assumindo a equivalência na quantidade de injeções e visitas para ambos os tratamentos, usando como base as frequências de injeção reportadas para ranibizumabe (7,0 e 5,6 injeções nos anos 1 e 2, respectivamente) e visitas mensais de monitoração.

RESULTADOS

Caso-base

A partir dos custos avaliados do tratamento de DMRI utilizando o aflibercepte ou ranibizumabe estimou-se que o aflibercepte teria um custo adicional de R\$ 184,91 comparado ao tratamento com ranibizumabe para os dois primeiros anos para cada paciente. Os custos anuais de tratamento com ranibizumabe, por paciente, em comparação com aflibercepte para o tratamento de degeneração macular relacionada à idade, são apresentados no Quadro 8.

Quadro 8. Custos anuais de tratamento por paciente com aflibercepte no regime 2q8 e ranibizumabe no regime PRN

	Custo com medicamentos	Administração de medicamentos	Visitas de monitoramento	Custo total
Aflibercepte				
Ano 1	R\$ 8.250,00	R\$ 635,40	R\$ 578,10	R\$ 9.388,50
Ano 2	R\$ 6.600,00	R\$ 508,32	R\$ 462,48	R\$ 7.510,80
Ranibizumabe				
Ano 1	R\$ 7.665,00	R\$ 593,04	R\$ 924,96	R\$ 9.183,00

Ano 2	R\$ 6.132,00	R\$ 474,43	R\$ 924,96	R\$ 7.531,39
-------	--------------	------------	------------	--------------

O custo total com o tratamento nos dois primeiros anos para paciente que usou aflibercepte no regime 2Q8 (2mg a cada 8 semanas após as doses dos tres primeiros meses) foi de R\$ **R\$ 16.899,30** e de R\$ **R\$ 16.714,39** para o ranibizumabe.

Uma segunda análise foi realizada utilizando o regime TES para o aflibercepte, proposto pela Bayer no seu dossiê comparando com o regime PRN do ranibizumabe. Os resultados são apresentados no Quadro 9:

Quadro 9. Custos anuais de tratamento por paciente no regime TES versus PRN:

	Custo com medicamentos	Administração de medicamentos	Visitas de monitoramento	Custo total
Aflibercepte				
Ano 1	R\$ 7.684,50	R\$ 597,28	R\$ 543,41	R\$ 8.825,19
Ano 2	R\$ 3.978,50	R\$ 309,23	R\$ 281,34	R\$ 4.569,07
Ranibizumabe				
Ano 1	R\$ 7.665,00	R\$ 593,04	R\$ 924,96	R\$ 9.183,00
Ano 2	R\$ 6.132,00	R\$ 474,43	R\$ 924,96	R\$ 7.531,39

O custo total com o tratamento nos dois primeiros anos para paciente que usou aflibercepte no regime TES (conforme estudo ALTAIR (40)) foi de **R\$ 13.394,26** e de **R\$ 16.714,39** para o ranibizumabe com uma economia de 3.320,13 favorecendo o aflibercepte. Porém cabe ressaltar que a estimativa de monitoramento mensal para o ranibizumabe impacta diretamente no custo do tratamento e que na prática clínica se forem consultas de acordo com o número de injeções há uma redução para **R\$ 15.835,68** no tratamento com ranibizumabe nos dois primeiros anos.

Análise de Sensibilidade

Os resultados obtidos na análise de sensibilidade univariada são descritos a seguir. Todos os cenários apontam um custo de tratamento com ranibizumabe inferior ao custo de tratamento com aflibercepte quando utilizado o regime 2q8. No cenário onde se considerou 70% do regime PRN ou 2q8 e 30% para o regime tratar e estender o tratamento com ranibizumabe nos dois primeiros anos atingiu R\$ 18.713,02 enquanto o tratamento com aflibercepte foi de R\$ 18.589,23. No cenário que foi estimado o mesmo número de injeções e visitas para ambos os tratamentos o ranibizumabe teve um custo de R\$ 16.602,77 e de R\$ 16.665,77 para o aflibercepte. Em cenário que se aplicou uma taxa de desconto de 5% nos custos de aquisição dos medicamentos o aflibercepte teve um resultado melhor que o ranibizumabe demonstrando que o custo de compra do medicamento impacta diretamente nos resultados da análise.

Em todos os outros cenários avaliados o ranibizumabe foi uma alternativa poupadora de recursos em relação ao aflibercepte, mas é importante destacar que os resultados estão condicionados ao número de injeções que serão administradas na prática clínica e o acompanhamento que será realizado associado ao custo de aquisição.

Quando replicamos as análises de sensibilidade partindo do regime TES para o aflibercepte este teve custo de tratamento inferior ao ranibizumabe para os cenários testados. No cenário onde se considerou 70% do regime PRN ou TES e 30% para o regime tratar e estender o tratamento com ranibizumabe nos dois primeiros anos atingiu R\$ 18.713,02 enquanto o tratamento com aflibercepte para TES foi de R\$ 16.135,70.

No cenário que foi estimado o mesmo número de injeções e visitas para ambos os tratamentos o ranibizumabe teve um custo de R\$ 16.714,39 e de R\$ 16.651,39 para o aflibercepte.

Análise de Impacto Orçamentário (AIO)

Devido às incertezas nos cenários descritos anteriormente na análise proposta pela Bayer, realizamos também outros utilizando métodos epidemiológicos e não de demanda aferida como o apresentado inicialmente na avaliação do aflibercepte, com objetivo de esgotar todos os possíveis cenários em caso de incorporação de um ou mais anti-VEGF. Também não encontramos dados de dispensação de medicação para DMRI para realização de demanda uma demanda aferida.

Para estimativa da população consideramos uma prevalência para pessoas com idade de 60 a 70 anos de 1,4% (65), de 2,17 para 70-79 anos e de 10,33 para pessoas com idade \geq 80 anos (65). Consideramos que a forma neovascular da DMRI seria responsável por 15,3% de todos os casos da doença (65,66,67). Destes pacientes, 65,22% teriam DMRI exsudativa, com melhor acuidade visual corrigida igual entre 20/400 a 20/30, conforme critério de inclusão do PCDT de DMRI (65). Para estimativa da população foram considerados os pacientes que seriam tratados no SUS e não são cobertos pela Saúde Suplementar. De acordo com o Caderno de Informação de Saúde Suplementar de setembro de 2020, 6.681.388 de pessoas \geq 60 anos teriam cobertura (65). De forma arbitrária, este número foi considerado constante ao longo de 5 anos. As tabelas 25 e 26 descrevem a população elegível ao tratamento com anti-VEGF.

Tabela 25. Dados epidemiológicos utilizados para estimar a população

População	Prevalência
Pacientes 60-69 anos	1,40%
Pacientes 70-79 anos	2,17%
Pacientes 80 ou +	10,33%
forma neovascular da DMRI seria responsável por dois terços de todos os casos da doença	15,30%
Proporção de pacientes com MAVC entre 20/400 a 20/30	65,22%
Pacientes cobertos na saúde suplementar	
Total	6.681.388
60 a 69 anos	3.476.355
70 a 79 anos	2.005.990
80 anos e mais	1.199.043

Tabela 26. População elegível ao tratamento com anti-VEGF

População	2021	2022	2023	2024	2025
60-69 anos	13.819.553	14.384.089	14.942.939	15.486.044	16.006.763

70-79 anos	7.410.929	7.829.171	8.266.670	8.716.452	9.173.871
80 anos ou mais	3.418.365	3.599.117	3.788.989	3.995.330	4.222.052
Total atendida pelo SUS	24.648.847	25.812.377	26.998.598	28.197.826	29.402.686
Pacientes 60-69 anos	193.474	201.377	209.201	216.805	224.095
Pacientes 70-79 anos	160.817	169.893	179.387	189.147	199.073
Pacientes 80 anos ou mais	353.117	371.789	391.403	412.718	436.138
Total	707.408	743.059	779.990	818.669	859.306
Forma neovascular da DMRI	108.233	113.688	119.339	125.256	131.474
Proporção de pacientes com MAVC entre 20/400 a 20/30	70.590	74.147	77.833	81.692	85.747
População a ser tratada	70.590	74.147	77.833	81.692	85.747

A posologia utilizada para cálculo dos custos do tratamento foi as preconizadas nas bulas dos medicamentos avaliados e regimes de tratar e estender conforme estudos clínicos que avaliaram os medicamentos em pauta, sendo também as mesmas utilizadas na avaliação econômica. Foram incluídos nos custos além das medicações, os custos da administração das mesmas (SIGTAP 2020 - 04.05.03.005-3 - INJECAO INTRA-VITREO) e os custos de visitas de monitoramento, este conforme Quadro 8 da avaliação econômica. O número de visitas do aflibercepte foi conforme o número de aplicações e do ranibizumabe foi mensalmente. Os valores em cinco anos para cada tecnologia estão apresentados nas Tabelas 27 e 28.

Tabela 27. Quantidades de injeções anuais para cada medicamento avaliado de acordo com as respectivas bulas e ensaios clínicos.

	Quantidade de injeções anuais	
	Ranibizumabe	Aflibercepte
Pacientes novos	7	7,5
Pacientes 2º ano	5,6	6
Pacientes 3º ano	5,6	6
Pacientes 4º ano	5,6	6
Pacientes 5º ano	5,6	6

Tabela 28. Custo total por ano para cada tecnologia avaliada.

	Custo anual medicamento + administração + visitas	
	Aflibercepte	Ranibizumabe
Pacientes novos	R\$ 9.407,70	R\$ 9.165,92
Pacientes 2º ano	R\$ 7.526,16	R\$ 7.517,73
Pacientes 3º ano	R\$ 7.526,16	R\$ 7.517,73
Pacientes 4º ano	R\$ 7.526,16	R\$ 7.517,73
Pacientes 5º ano	R\$ 7.526,16	R\$ 7.517,73

Considerando que atualmente no sistema público de saúde brasileiro não há ofertas de anti-VEGF para o tratamento da DMRI, foi criado um cenário de referência com uma distribuição de mercado mais agressiva de 50% no primeiro ano a 90% em cinco anos. Com esse *market-share* foram realizados cenários no caso de incorporação apenas do aflibercepte e outro com a incorporação apenas do ranibizumabe.

Nestas premissas, a incorporação do aflibercepte teria um impacto orçamentário no primeiro ano de R\$ R\$ R\$ 287.304.530, chegando a R\$ 586.107.837 em cinco anos, onde 90% dos pacientes estariam sendo tratados com o medicamento (Tabela 29). O impacto da incorporação do ranibizumabe seria maior que a do aflibercepte com uma diferença de R\$ 7.119.479 no primeiro ano a R\$ 3.793.547 no quinto ano (Tabela 30).

Tabela 29. Cenário proposto - com aflibercepte

Ano	2021	2022	2023	2024	2025
Gasto ano 1	R\$ 155.016.347	R\$ 40.378.046	R\$ 43.895.771	R\$ 47.745.571	R\$ 51.908.071
Gasto ano 2	R\$ 132.288.183	R\$ 166.746.087	R\$ 71.917.771	R\$ 78.205.086	R\$ 85.042.639
Gasto ano 3	R\$ 0	R\$ 132.288.183	R\$ 166.746.087	R\$ 71.917.771	R\$ 78.205.086
Gasto ano 4	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 132.288.183	R\$ 166.746.087	R\$ 71.917.771
Gasto ano 5	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 132.288.183	R\$ 299.034.270
Gasto total	R\$ 287.304.530	R\$ 339.412.317	R\$ 414.847.813	R\$ 496.902.699	R\$ 586.107.837

Tabela 30. Cenário proposto - com ranibizumabe

Ano	2021	2022	2023	2024	2025
Gasto ano 1	R\$ 161.755.206	R\$ 42.133.358	R\$ 45.804.005	R\$ 49.821.163	R\$ 54.164.615
Gasto ano 2	R\$ 132.668.804	R\$ 167.225.850	R\$ 72.124.694	R\$ 78.430.098	R\$ 85.287.324
Gasto ano 3	R\$ 0	R\$ 132.668.804	R\$ 167.225.850	R\$ 72.124.694	R\$ 78.430.098
Gasto ano 4	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 132.668.804	R\$ 167.225.850	R\$ 72.124.694
Gasto ano 5	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 132.668.804	R\$ 299.894.654
Gasto total	R\$ 294.424.010	R\$ 342.028.011	R\$ 417.823.352	R\$ 500.270.608	R\$ 589.901.384
Custo incremental vs. aflibercepte	R\$ 7.119.479	R\$ 2.615.695	R\$ 2.975.539	R\$ 3.367.910	R\$ 3.793.547

Com a similaridade de eficácia e segurança entre as tecnologias, construímos um cenário hipotético considerando que no primeiro ano 50% dos pacientes elegíveis estariam recebendo a terapia anti-VEGF totalizando 100% no quinto ano. Assim foi proposta uma difusão igualitária entre as tecnologias: 1º ano 25% com aflibercepte e 25% com ranibizumabe, 2º ano 30% de cada, 3º ano 35%, 4º ano 40% e 50% no último ano. O impacto orçamentário da incorporação das duas tecnologias avaliadas com uma difusão de 50% no primeiro ano a 100% em cinco anos seria de R\$ 290.864.270 a R\$ 588.004.611 (Tabela 31).

Tabela 31. Cenário proposto – incorporação do ranibizumabe e do aflibercepte

Ano	Aflibercepte				
	2021	2022	2023	2024	2025
Gasto total aflibercepte	R\$ 143.652.265	R\$ 169.706.158	R\$ 207.423.906	R\$ 248.451.349	R\$ 293.053.919
Gasto total ranibizumabe	R\$ 147.212.005	R\$ 171.014.006	R\$ 208.911.676	R\$ 250.135.304	R\$ 294.950.692
Impacto orçamentário	R\$ 290.864.270	R\$ 340.720.164	R\$ 416.335.583	R\$ 498.586.653	R\$ 588.004.611

O fabricante do aflibercepte apresentou em seu dossiê cenários com esquemas de tratamentos tratar e estender, assim, incluímos duas análises considerando as posologias dos estudos VIEW (29,30) e ALTAIR (27). O *market-share* foi de 50% no primeiro ano a 90% em cinco anos para cada tecnologia avaliadas individualmente (Tabelas 32 e 33). Um outro cenário realizado foi a distribuição da população do aflibercepte, sendo que 50% dos pacientes estariam com posologias do estudo VIEW e 50% com a posologia do estudo ALTAIR (Tabela 34).

Tabela 32. Cenário VIEW

Ano	2021	2022	2023	2024	2025
Gasto total aflibercepte	R\$ 246.665.889	R\$ 298.177.909	R\$ 302.606.738	R\$ 361.022.377	R\$ 424.521.569
Gasto total ranibizumabe	R\$ 294.424.010	R\$ 342.028.011	R\$ 417.823.352	R\$ 500.270.608	R\$ 589.901.384
Ranibizumabe vs. aflibercepte	R\$ 47.758.121	R\$ 43.850.102	R\$ 115.216.614	R\$ 139.248.232	R\$ 165.379.815

Tabela 33. Cenário ALTAIR

Ano	2021	2022	2023	2024	2025
Gasto total aflibercepte	R\$ 236.322.007	R\$ 223.459.033	R\$ 270.993.600	R\$ 322.708.411	R\$ 378.920.756
Gasto total ranibizumabe	R\$ 294.424.010	R\$ 342.028.011	R\$ 417.823.352	R\$ 500.270.608	R\$ 589.901.384
Ranibizumabe vs. aflibercepte	R\$ 58.102.003	R\$ 118.568.978	R\$ 146.829.752	R\$ 177.562.197	R\$ 210.980.628

Tabela 34. Cenário VIEW e ALTAIR (50%)

Ano	2021	2022	2023	2024	2025
Gasto total aflibercepte	R\$241.493.948	R\$260.818.471	R\$286.800.169	R\$341.865.394	R\$401.721.163
Gasto total ranibizumabe	R\$ 294.424.010	R\$ 342.028.011	R\$ 417.823.352	R\$ 500.270.608	R\$ 589.901.384
Ranibizumabe vs. aflibercepte	R\$52.930.062	R\$81.209.540	R\$131.023.183	R\$158.405.214	R\$188.180.222

Todos os cenários apresentados favoreceram o uso do aflibercepte, principalmente devido a monitorização mensal do ranibizumabe o que onera o impacto.

11. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

Aflibercepte e Ranibizumabe

Em julho de 2013 o *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) recomendou o uso de aflibercepte intravítreo para pacientes com DMRI neovascular. (39) Em 2018 publicaram uma diretriz para DMRI onde, entre os

tratamentos farmacológicos, é sugerido o uso do aflibercepte. O NICE recomendou o reembolso de ranibizumabe para o tratamento da degeneração macular relacionada à idade, forma neovascular, em agosto de 2008, de acordo com alguns critérios relacionados a gravidade da doença (64).

Em 2013, a *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) e a *Scottish Medicines Consortium* (SMC - Escócia) também recomendaram o uso de aflibercepte para DMRI neovascular. O Ranibizumabe foi recomendado em março de 2008 para o tratamento de degeneração macular relacionada à idade, forma neovascular nessa mesma agência (71,72).

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 da DMRI neovascular.

Utilizou-se o termo *“age related macular degeneration”* no ClinicalTrials e a seguinte estratégia de busca no Cortellis™: *Current Development Status (Indication (Wet age related macular degeneration) Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical) Link to highest status)*.

Foram considerados estudos clínicos de fases 3 e 4 inscritos no ClinicalTrials.gov, que testaram os medicamentos resultantes das buscas supramencionadas.

Os dados de situação regulatória foram consultados nos sítios eletrônicos da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), *European Medicines Agency* (EMA) e *U.S. Food and Drug Administration* (FDA).

Assim, detectaram-se os seguintes medicamentos potenciais para a DMRI: abicipar pegol, brolocizumabe, conbercepte, faricimabe e KSI-301 (Quadro 10).

Quadro 10.- Medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes com DMRI				
Nome do princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de eficácia	Aprovação para DMRI
Abicipar pegol	Anti-VEGF	Intravítrea	Fase 3 ^a	Anvisa, EMA, FDA Sem registro
Brolocizumabe	Anti-VEGF	Intravítrea	Fase 3 ^a	Anvisa Registrado (2020) EMA Registrado (2020) FDA Registrado (2019)
Conbercepte	Anti-VEGF	Intravítrea	Fase 3 ^c	Anvisa, EMA, FDA Sem registro
Faricimabe	Anti-VEGF	Intravítrea	Fase 3 ^{b,c}	Anvisa, EMA, FDA Sem registro

KSI-301	Anti-VEGF	Intravítrea	Fase 2/3 ^b	Anvisa, EMA, FDA Sem registro
---------	-----------	-------------	-----------------------	----------------------------------

Fontes: www.clinicaltrials.gov; Cortellis™ da Clarivate Analytics; www.anvisa.gov.br; www.ema.europa.eu; www.fda.gov.

Atualizado em: 05/02/2021.

Legenda: ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; EMA – *European Medicines Agency*; FDA – *U.S. Food and Drug Administration*.

^a Concluído; ^b Ativo, não recrutando participantes; ^c Recrutando participantes por convite

O abicipar pegol está em desenvolvimento para a DMRI e pode ser o primeiro de uma nova categoria de medicamentos – a DARPin® (*PEGylated ankyrin repeat proteins*) –, a obter registro sanitário no mundo. O medicamento tem a promessa de atuar com alta especificidade como antagonista de VEGF-A (73). As empresas parceiras desenvolvedoras do medicamento solicitaram seu registro no FDA para DMRI neovascular no ano de 2019, mas a referida agência emitiu uma carta indicando uma relação benefício-risco desfavorável ao uso do abicipar, decorrente da ocorrência de inflamação intraocular após sua administração nos pacientes com tal condição clínica (74).

O brolucizumabe (Beovu®) é um inibidor de fator de crescimento endotelial, registrado no FDA em 2019 e em 2020 na Anvisa e na EMA para a indicação clínica. É administrado por via intravítrea mensalmente nos três primeiros meses de tratamento e posteriormente, uma dose a cada 8 a 12 semanas (75).

O *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) avaliou a incorporação do brolucizumabe ao sistema de saúde inglês para a DMRI neovascular. O medicamento foi recomendado como uma opção de tratamento ao aflibercepte e ao ranibizumabe, em pacientes adultos que se enquadrem em critérios pré-estabelecidos, dentre os quais que não tenha dano estrutural permanente da fóvea central (76). Além disso, o medicamento foi incorporado sob condições comerciais específicas, seguindo esquema de desconto para acesso dos pacientes (76).

O conbercepte é um antagonista de receptor de VEGF. O medicamento teve seu uso aprovado para a DMRI neovascular na China e na Mongólia (77). Há estudos de fase 3 que investigam a eficácia e segurança do medicamento nos EUA (NCT03630952 e NCT03577899), ambos com previsão de conclusão em 2022 (78,79). Isso pode denotar a possibilidade de que a fabricante pretenda solicitar o registro do medicamento em outros países.

O faricimabe está em desenvolvimento para a indicação clínica e possui a particularidade de ser um anticorpo monoclonal biespecífico, dirigido a receptores de VEGF-A e angiopoietina-2 (80), relacionados à vascularização anormal que caracteriza a doença. Foram localizados dois estudos clínicos de fase 3 que estão testando a eficácia e a segurança do faricimibe para a DMRI neovascular (NCT03823287 e NCT03823300), ambos com previsão de término em 2022 (81,82).

O KSI-301 é um anticorpo monoclonal anti-VEGF cuja eficácia para o tratamento da DMRI está em análise em um ensaio clínico de fase 2/3 (NCT04049266). O estudo compara o efeito do KSI-301 ao do aflibercepte ou ao efeito de cirurgia *sham* (cirurgia placebo) em pacientes virgens de tratamento com agentes anti-VEGF (83). A previsão de conclusão desse estudo é 2022.

Além disso, estão em fase 3 de pesquisa clínica medicamentos que se propõem a ser biossimilares ao aflibercepte, tais como FYB203, LY09004, SB15 e SCD411. Do mesmo modo, foram localizadas as entidades ABP 938, SB11 e GNR-067, candidatas a serem biossimilares ao ranibizumabe (Quadro 11).

Quadro 11. Medicamentos biossimilares potenciais para o tratamento de pacientes com DMRI				
Nome do princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de eficácia	Aprovação para DMRI
ABP 938 (ranibizumabe biossimilar)	Anti-VEGF	Intravítrea	Fase 3 ^a	Anvisa, EMA, FDA Sem registro
FYB203 (aflibercepte biossimilar)	Anti-VEGF	Intravítrea	Fase 3 ^a	Anvisa, EMA, FDA Sem registro
GNR-067 (ranibizumabe biossimilar)	Anti-VEGF	Intravítrea	Fase 3 ^a	Anvisa, EMA, FDA Sem registro
LY09004 (aflibercepte biossimilar)	Anti-VEGF	Intravítrea	Fase 3 ^b	Anvisa, EMA, FDA Sem registro
SCD411 (aflibercepte biossimilar)	Anti-VEGF	Intravítrea	Fase 3 ^a	Anvisa, EMA, FDA Sem registro
SB15 (aflibercepte biossimilar)	Anti-VEGF	Intravítrea	Fase 3 ^a	Anvisa, EMA, FDA Sem registro
SB11 (ranibizumabe biossimilar)	Anti-VEGF	Intravítrea	Fase 3 ^c	Anvisa, EMA, FDA Sem registro

Fontes: www.clinicaltrials.gov; Cortellis™ da Clarivate Analytics; www.anvisa.gov.br; www.ema.europa.eu; www.fda.gov. **Atualizado em: 30/12/2020.**

Legenda: ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; EMA – *European Medicines Agency*; FDA – *U.S. Food and Drug Administration*.

^a Recrutando; ^b Ainda não recrutando; ^c Concluído

No Brasil, a patente do aflibercepte (Eylia®), de acordo com informações extraídas do sítio eletrônico do Instituto Nacional de Propriedade Intelectual (INPI), ficará vigente até setembro de 2028 (BR-0011407-B1). Com relação ao ranibizumabe, foi depositado o pedido de patente PI 0707047-0, em 16/03/2007, mas que fora arquivado em 24/05/2016 (84).

12. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A degeneração macular relacionada à idade (DMRI) é uma doença degenerativa e progressiva da retina que ocorre com o avanço da idade. A forma neovascular (exsudativa) é mais grave e responsável por 90% dos casos de cegueira e principal causa de cegueira irreversível em adultos com mais de 50 anos de idade no mundo.

O papel do VEGF na DMRI exsudativa apresenta o racional para a utilização de terapias antiangiogênicas na redução da progressão da doença. Essas terapias são consideradas padrão-ouro no tratamento da DMRI. No Brasil, estão registrados com indicação em bula para DMRI, dois agentes terapêuticos dessa natureza na Agência Nacional de Vigilância

Sanitária, o aflibercepte e ranibizumabe. Atualmente, no Sistema Único de Saúde não há nenhum anti-VEGFs incorporado para tratar a DMRI após a suspensão da licença do bevacizumabe pela ANVISA.

Desta forma foi submetida uma demanda externa de incorporação do aflibercepte pela indústria farmacêutica Bayer e elaborada uma demanda interna avaliando os dois medicamentos para incorporação no SUS para DMRI. Nas duas análises, tanto a realizada pelo demandante quanto a elaborada internamente no DGITS não encontraram diferença com significância clínica ou estatística nas comparações entre os dois anti-VEGFs avaliados, aflibercepte e ranibizumabe, em relação à eficácia e segurança para o tratamento de DMRI. Os estudos incluídos nos pareceres testaram diferentes tratamentos com os dois medicamentos e não demonstraram superioridade de um sobre o outro.

Em razão disso foi realizada análise de custo–minimização que demonstrou ser o tratamento com ranibizumabe poupador de recursos, porém com uma diferença de valores pouco expressivos em relação ao aflibercepte. Apenas em um cenário da análise de sensibilidade em que foi estimada uma redução de 5% nos custos de aquisição dos medicamentos, o aflibercepte passou a ser economicamente mais vantajoso.

Nas análises de impacto orçamentário o aflibercepte gerou uma maior economia. Quando se utiliza os esquemas de tratamento tratar e estender a incorporação apenas do aflibercepte teria um menor impacto orçamentário que com a incorporação do ranibizumabe. Esta economia estaria entre R\$ 18.698.401 no primeiro ano, dependendo do cenário e R\$ 160.119.985 em cinco anos comparado ao ranibizumabe. Porém quando ambos são avaliados com regime TES os impactos ficam muito semelhantes.

Ambos os medicamentos estão aprovados internacionalmente por outras agências e são utilizados amplamente para tratar DMRI exsudativa a fim de melhorar a acuidade visual, evitando a cegueira dos pacientes.

No fim de 2020 houve registro pela ANVISA de um novo antiangiogênico para tratamento de DMRI, o brolucizumabe.

13. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Diante do exposto, a Conitec, em sua 94ª reunião ordinária, realizada no dia 04 de fevereiro de 2021, deliberou que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar de todos os membros do plenário favorável à incorporação das duas tecnologias, aflibercepte e ranibizumabe, no SUS, para tratamento de DMRI neovascular em pacientes acima de 60 anos. Os membros do plenário concordaram que, a evidência de eficácia e segurança das duas tecnologias disponível em literatura são equivalentes e de boa qualidade, com melhora da acuidade visual em pacientes com DMRI neovascular e que ambas as tecnologias se incorporadas devem estar condicionadas a preços semelhantes. A matéria foi disponibilizada em consulta pública

14. REFERÊNCIAS

1. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria Conjunta nº 18, de 02 de julho de 2018: Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Degeneração Macular Relacionada à Idade (forma neovascular). Brasília: Ministério da Saúde; 2018.
2. Pennington KL, DeAngelis MM. Epidemiology of age-related macular degeneration (AMD): associations with cardiovascular disease phenotypes and lipid factors. *Eye Vis.* 2016;3(1):1–20.
3. Bowes Rickman C, Farsiu S, Toth CA, Klingeborn M. Dry age-related macular degeneration: Mechanisms, therapeutic targets, and imaging. *Investig Ophthalmol Vis Sci.* 2013;54(14):ORSF68-80.
4. Ferreira Santos LP, Diniz JR, De Souza Leão AC, De Sena MF. Degeneração macular relacionada à idade: Prevalência e fatores de risco em dois centros oftalmológicos de referência em Pernambuco. *Arq Bras Oftalmol.* 2005;68(2):229–33.
5. Wong WL, Su X, Li X, Cheung CMG, Klein R, Cheng CY, et al. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Heal.* 2014;2(2):e106–16.
6. Klein R, Klein BEK. The prevalence of age-related eye diseases and visual impairment in aging: Current estimates. *Investig Ophthalmol Vis Sci.* 2013;54(14):15–8.
7. Oguido APMT, Casella AMB, Matsuo T, de Freitas Ramos Filho EH, Berbel R, Silva RMA. Prevalência da degeneração macular relacionada à idade em japoneses e descendentes em Londrina (PR) - Brasil. *Arq Bras Oftalmol.* 2008;71(3):375–80.
8. Pereira FB. Características da Degeneração Macular Relacionada à Idade, Forma Exsudativa, em Pacientes Brasileiros. Universidade Federal de Minas Gerais; 2014.
9. Ottaiano JAA, Ávila MP de, Umbelino CC, Taleb AC. As Condições de Saúde Ocular no Brasil 2019 - Conselho Brasileiro de Oftalmologia. 2019. 104 p.
10. Kijlstra A, Berendschot TTJM. Age-Related Macular Degeneration: A Complementopathy? *Ophthalmic Res.* 2015;54(2):64–73.
11. Green WR, McDonnell PJ, Yeo JH. Pathologic Features of Senile Macular Degeneration. *Ophthalmology.* 1985;92(5):615–27.
12. Johnson L V., Leitner WP, Staples MK, Anderson DH. Complement activation and inflammatory processes in drusen formation and age related macular degeneration. *Exp Eye Res.* 2001;73(6):887–96.
13. Biesemeier A, Taubitz T, Julien S, Yoeruek E, Schraermeyer U. Choriocapillaris breakdown precedes retinal degeneration in age-related macular degeneration. *Neurobiol Aging.* 2014;35(11):2562–73.
14. Al-Zamil M, Yassin SA. Recent developments in age-related macular degeneration: a review. *Clin Interv Aging.* 2017;12:131312–30.
15. Tielsch JM, Javitt JC, Coleman A, Katz J, Sommer A. The prevalence of blindness and visual impairment among nursing home residents in baltimore. *N Engl J Med.* 1995;332(18):1205–9.
16. Schmidt-Erfurth U, Chong V, Loewenstein A, Larsen M, Souied E, Schlingemann R, et al. Guidelines for the management of neovascular age-related macular degeneration by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). *Br J Ophthalmol.* 2014;98(9):1144–67.
17. Ministério da Saúde (Brasil). Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 111, de 6 de setembro De 2016. Brasília: ANVISA; 2016. 3 p.
18. Macular Photocoagulation Study Group. Krypton Laser Photocoagulation for Neovascular Lesions of Age-Related Macular Degeneration. *Arch Ophthalmol.* 1990;108:816–24.
19. Schmidt-Erfurth U, Chong V, Loewenstein A, Larsen M, Souied E, Schlingemann R, et al. Guidelines for the management of neovascular age-related macular degeneration by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). *Br J Ophthalmol.* 2014;98(9):1144–67.
20. Bressler N. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin: two-year results of 2 randomized clinical trials-tap report 2. *Arch Ophthalmol.* 2001;119(2):198–207.
21. Arnold J, Barbezetto I, Birngruber R, Bressler NM, Bressler SB, Donati G, et al. Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: Two-year results of a randomized clinical trial including

- lesions with occult with no classic choroidal neovascularization - Verteporfin in photodynamic the. *Am J Ophthalmol.* 2001;131(5):541–60.
22. Kovach JL, Schwartz SG, Flynn HW, Scott IU. Anti-VEGF treatment strategies for wet AMD. *J Ophthalmol.* 2012;2012.
23. Bayer S.A. Eylia (aflibercepte) [Bula]. São Paulo; 2019. 47 p.
24. Patel PJ, Devonport H, Sivaprasad S, Ross AH, Walters G, Gale RP, et al. Aflibercept treatment for neovascular AMD beyond the first year: Consensus recommendations by a UK expert roundtable panel, 2017 update. *Clin Ophthalmol.* 2017;11:1957–66.
25. Balaratnasingam C, Dhrami-Gavazi E, McCann JT, Ghadiali Q, Bailey Freund K. Aflibercept: A review of its use in the treatment of choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration. *Clin Ophthalmol.* 2015;9:2355–71.
26. Ministério da Saúde (Brasil). Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Diretoria Colegiada - Ata de reunião: Processo SEI no 25351.900105/2020-63. Brasília; 2020. 20 p.
27. Ohji M, Takahashi K, Okada AA, Kobayashi M, Matsuda Y, Terano Y, et al. Efficacy and Safety of Intravitreal Aflibercept Treat-and-Extend Regimens in Exudative Age-Related Macular Degeneration: 52- and 96-Week Findings from ALTAIR: A Randomized Controlled Trial. *Adv Ther.* 2020;37:1173–87.
28. Higgins JPT, Savovic J, Page MJ, Elbers RG, Sterne JAC. Chapter 8: Assessing risk of bias in a randomized trial. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.0 (updated July 2019). [Internet]. [citado 26 de junho de 2020]. Disponível em: /handbook/current/chapter-08
29. Schmidt-Erfurth U, Kaiser PK, Korobelnik JF, Brown DM, Chong V, Nguyen QD, et al. Intravitreal aflibercept injection for neovascular age-related macular degeneration: Ninety-six-week results of the VIEW studies. *Ophthalmology.* 2014;121(1):193–201. 79.
30. Regillo CD, Brown DM, Abraham P, Yue H, Ianchulev T, Schneider S, et al. Randomized, DoubleMasked, Sham-Controlled Trial of Ranibizumab for Neovascular Age-related Macular Degeneration: PIER Study Year 1. *Am J Ophthalmol.* 2008;145(2):239–48.
31. Ministério da Saúde (Brasil). Gabinete do Ministro. Portaria n° 3.128, de 24 de dezembro de 2008: Define que as Redes Estaduais de Atenção à Pessoa com Deficiência Visual sejam compostas por ações na atenção básica e Serviços de Reabilitação Visual. Brasília: Ministério da Saúde; 2008.
32. Kaiser PK, Singer M, Tolentino M, Vitti R, Erickson K, Saroj N, et al. Long-term Safety and Visual Outcome of Intravitreal Aflibercept in Neovascular Age-Related Macular Degeneration: VIEW 1 Extension Study. *Am Acad Ophthalmol.* 2017;1:304–13.
33. Macular Photocoagulation Study Group. Laser Photocoagulation of Subfoveal Recurrent Neovascular Lesions in Age-Related Macular Degeneration: Results of a Randomized Clinical Trial. *Arch Ophthalmol.* 1991;109(9):1232–41.
34. Fleurence CS, Hollenbeak RL. Rates and Probabilities in Economic Modelling. *Pharmacoeconomics.* 2012;25(1):3–6.
35. Brown MM, Brown GC, Sharma S, Busbee B. Quality of life associated with visual loss: A time tradeoff utility analysis comparison with medical health states. *Ophthalmology.* 2003;110(6):1076–81.
36. Ministério da Saúde (Brasil). DATASUS - Departamento de Informática do SUS. Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP) [Internet]. 2020. Available from: <http://sigtap.datasus.gov.br>
37. Ministério da Saúde (Brasil). Departamento de Informática do SUS (DATASUS). Informações de Saúde (TABNET). Produção Ambulatorial [Internet]. 2020. Available from: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sia/cnv/qauf.def>
38. Lopes N, Takemoto M, Suzuki C, Dias L, Barbeau M. Direct and Indirect Costs Associated with Legal Blindness Caused by Retinal Disorders in Brazil. *Value Heal.* 2016;19(7):A567.
39. Busbee BG, Ho AC, Brown DM, Heier JS, Suñer IJ, Li Z, et al. Twelve-month efficacy and safety of 0.5 mg or 2.0 mg ranibizumab in patients with subfoveal neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology.* 2013;120(5):1046–56. 140.
40. Ho AC, Busbee BG, Regillo CD, Wieland MR, Van Everen SA, Li Z, et al. Twenty-four-month efficacy and safety of 0.5 mg or 2.0 mg ranibizumab in patients with subfoveal neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology.* 2014;121(11):2181–92.
41. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Aflibercept solution for injection for treating wet age-related macular degeneration. Technology appraisal guidance [TA294]. NICE; 2013. 48 p.

42. Maguire MG, Martin DF, Ying G shuang, Jaffe GJ, Daniel E, Grunwald JE, et al. Five-Year Outcomes with Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration: The Comparison of Age-Related Macular Degeneration Treatments Trials. *Ophthalmology*. 2016;123(8):1751–61.
43. Serra D, Angelucci R, Sugano D, Sampaio PR, Rehder JR. Análise epidemiológica dos pacientes acometidos por Degeneração Macular Relacionada à Idade, atendidos no Setor de Retina da Faculdade de Medicina do ABC. *Arq Bras Ciências da Saúde*. 2008;33(1):20–3.
44. Owsley C, McGwin G. Driving and age-related macular degeneration. *J Vis Impair Blind*. 2008;102(10):621–35.
45. Brasil. Ministério da Saúde Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. (2015). Ranibizumabe para degeneração macular relacionada à idade. Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC – 119. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2015/Relatorio_Ranibizumabe_DMRI_final.pdf. Acessado em: 03/08/2020.
46. Novartis. Verteporfin Photodynamic Therapy Administered in Conjunction With Ranibizumab in Patients with Subfoveal Choroidal Neovascularization Secondary to Age-related Macular Degeneration (AMD) [Internet]. Clinical Trials NCT00433017. 2011. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00433017>
47. Traine PG, Pfister IB, Zandi S, Spindler J, Garweg JG. Long-term Outcome of Intravitreal Aflibercept Treatment for Neovascular Age-Related Macular Degeneration Using a “Treat-and-Extend” Regimen. *Ophthalmol Retin*. 2019;3(5):393–9.
48. Mekjavić P, Gregorčič B, Oberč C, Podgoršek S. Treat-and-extend therapy using intravitreal aflibercept for neovascular age-related macular degeneration: 2-year real-world practice data from Slovenia. *BMC Ophthalmol*. 2018;18(1):333. 103.
49. Chatziralli I, Regan SO, Mohamed R, Talks J, Sivaprasad S, Lotery AJ, et al. Intravitreal aflibercept for neovascular age-related macular degeneration in patients aged 90 years or older: 2-year visual acuity outcomes. *Eye*. 2018;32(9):1523–9.
50. Lövestam Adrian M, Vassilev ZP, Westborg I. Baseline visual acuity as a prognostic factor for visual outcomes in patients treated with aflibercept for wet age-related macular degeneration: data from the INSIGHT study using the Swedish Macula Register. *Acta Ophthalmol*. 2019;97(1):91–8. 105.
51. Yamamoto A, Okada AA, Nakayama M, Yoshida Y, Kobayashi H. One-year outcomes of a treat-andextend regimen of aflibercept for exudative age-related macular degeneration. *Ophthalmologica*. 2017;237(3):139–44.
52. Ito A, Matsumoto H, Morimoto M, Mimura K, Akiyama H. Two-Year Outcomes of a Treat-and-Extend Regimen Using Intravitreal Aflibercept Injections for Typical Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmologica*. 2017;238(4):236–42.
53. Pawlicka I, Hyjek-Ryś A, Kozak M. Outcome of the first year of treatment for exudative age-related macular degeneration under a treatment programme using aflibercept - own experience. *Folia Med Cracov*. 2017;57(3):113–9.
54. Almuhtaseb H, Kanavati S, Rufai SR, Lotery AJ. One-year real-world outcomes in patients receiving fixed-dosing aflibercept for neovascular age-related macular degeneration. *Eye*. 2017;31:878–83.
55. Barthelmes D, Nguyen V, Daien V, Campain A, Walton R, Guymer R, et al. Two Year Outcomes of “Treat and Extend” Intravitreal Therapy Using Aflibercept Preferentially for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Retina*. 2018;38(1):20–8. 110.
56. Talks JS, Lotery AJ, Ghanchi F, Sivaprasad S, Johnston RL, Patel N, et al. First-year visual acuity outcomes of providing aflibercept according to the VIEW study protocol for age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2016;123(2):337–43.
57. Zhang Y, Chioresco C, Schweizer ML, Abràmoff MD. Effects of Aflibercept for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Comparative Studies. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017 Nov 1;58(13):5616-5627.
58. Shelagh M. Szabo, Morten Hedegaard, Keith Chan, Kristian Thorlund, Robin Christensen, Henrik Vorum & Jeroen P. Jansen (2015) Ranibizumab vs. aflibercept for wet age-related macular degeneration: network meta-analysis to understand the value of reduced frequency dosing, *Current Medical Research and Opinion*, 31:11, 2031-2042.
59. Pham B., Thomas S.M., Lillie E., Lee T., Hamid J., Richter T., et al. Anti-vascular endothelial growth factor treatment for retinal conditions: A systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* [Internet]. 2019;9(5). Disponível em: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L627899710>
60. Gillies MC, Hunyor AP, Arnold JJ, Guymer RH, Wolf S, Pecher FL, et al. Macular Atrophy in Neovascular Age-Related Macular Degeneration: A Randomized Clinical Trial Comparing Ranibizumab and Aflibercept (RIVAL Study). *Ophthalmology* [Internet]. 1º de fevereiro de 2020 [citado 29 de junho de 2020];127(2):198–210. Disponível em: [https://www.aaojournal.org/article/S0161-6420\(19\)31954-2/abstract](https://www.aaojournal.org/article/S0161-6420(19)31954-2/abstract).

61. AMSTAR - Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews [Internet]. [citado 26 de junho de 2020]. Disponível em: https://amstar.ca/Amstar_Checklist.php.
62. GRADE: An emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008.
63. 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.
64. NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence). (2018a). NICE Clinical Guideline [NG82]. Age-related macular degeneration. Appendix J. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng82/evidence/appendix-jhealth-economics-pdf-170036251093>. Acessado em: 09/07/2020.
65. Li et al. Prevalence and incidence of age-related macular degeneration in Europe. *Brj J Ophtalmol*. 2020;0:1-8. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2019-314422.
66. Elias, F. T. S., da Silva, E. N., Belfort Jr, R., Silva, M. T., & Atallah, Á. N. (2015). Treatment options for age-related macular degeneration: a budget impact analysis from the perspective of the Brazilian Public Health System. *PloS one*, 10(10), e0139556.
67. Pereira, F. B. (2014). Características da degeneração macular relacionada à idade, forma exsudativa, em pacientes brasileiros.
68. Farah, M. E., Oshima, A., Costa, R. A., & Sallum, J. F. (2001). Degeneração macular relacionada à idade: modalidades terapêuticas. *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia*, 64(6), 583-588.
69. Serra et al. 2015. Análise epidemiológica dos pacientes acometidos por DMRI, atendidos no setor de Retina da FMABC. *Arquivo Brasileiro de Ciências da Saúde*. 2015;33(1):20-23. DOI: <https://doi.org/10.7322/abcs.v33i1.171>.
70. Agência Nacional de Saúde Suplementar. Banco de dados. Disponível em: <http://www.ans.gov.br/perfil-do-setor/dados-e-indicadores-do-setor/baixar-base-de-dados>. Acesso: 06 de janeiro de 2021.
71. CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health). (2008). CADTH Canadian Drug Expert Committee Final Recommendation. Ranibizumab (Novartis Pharmaceuticals Canada Inc). Indication: Neovascular age-related macular degeneration (AMD). CADTH, 2008. Disponível em: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_Lucentis_March-27-2008.pdf. Acessado em: 08/07/2020.
72. CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health). (2014). CADTH Canadian Drug Expert Committee Final Recommendation. Aflibercept (Bayer Inc). Indication: Neovascular age-related macular degeneration (AMD). CADTH, 2014. Disponível em: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_SR0361-000_eylea_october_22_2014.pdf. Acessado em: 15/07/2020.
73. Stumpp MT, Dawson KM, Binz HK. Beyond Antibodies: The DARPin® Drug Platform. *BioDrugs*. 1º de agosto de 2020;34(4):423–33.
74. Allergan, an AbbVie Company, and Molecular Partners Receive Complete Response Letter from FDA on Biologics License Application for Abicipar pegol – Molecular Partners [Internet]. [citado 30 de dezembro de 2020]. Disponível em: <https://www.molecularpartners.com/allergan-an-abbvie-company-and-molecular-partners-receive-complete-response-letter-from-fda-on-biologics-license-application-for-abicipar-pegol/>
75. BEOVU - brolucizumab 120 mg/mL. Novartis Pharmaceuticals Corporation East Hanover, New Jersey 07936.
76. Recommendations | Brolucizumab for treating wet age-related macular degeneration | Guidance | NICE [Internet]. NICE; [citado 5 de fevereiro de 2021]. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta672/chapter/1-Recommendations>
77. Cortellis, Clarivate Analytics [Internet]. Disponível em: <https://clarivate.com/products/cortellis/>
78. Chengdu Kanghong Biotech Co., Ltd. A Multicenter, Double-Masked, Randomized, Dose-Ranging Trial to Evaluate the

Efficacy and Safety of Conbercept Intravitreal Injection in Subjects With Neovascular Age-Related Macular Degeneration (AMD) (PANDA-1) [Internet]. clinicaltrials.gov; 2020 out [citado 29 de dezembro de 2020]. Report No.: NCT03577899. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03577899>

79. Chengdu Kanghong Biotech Co., Ltd. A Multicenter, Double-Masked, Randomized, Dose-Ranging Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Conbercept Intravitreal Injection in Subjects With Neovascular Age-Related Macular Degeneration (AMD) (PANDA-2) [Internet]. clinicaltrials.gov; 2020 out [citado 29 de dezembro de 2020]. Report No.: NCT03630952. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03630952>

80. Khanani AM, Patel SS, Ferrone PJ, Osborne A, Sahni J, Grzeschik S, et al. Efficacy of Every Four Monthly and Quarterly Dosing of Faricimab vs Ranibizumab in Neovascular Age-Related Macular Degeneration: The STAIRWAY Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmology*. 1º de setembro de 2020;138(9):964–72.

81. Hoffmann-La Roche. A Phase III, Multicenter, Randomized, Double-Masked, Active Comparator-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Faricimab in Patients With Neovascular Age-Related Macular Degeneration (TENAYA) [Internet]. clinicaltrials.gov; 2020 dez [citado 29 de dezembro de 2020]. Report No.: NCT03823287. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03823287>

82. Hoffmann-La Roche. A Phase III, Multicenter, Randomized, Double-Masked, Active Comparator-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Faricimab in Patients With Neovascular Age-Related Macular Degeneration (LUCERNE) [Internet]. clinicaltrials.gov; 2020 dez [citado 29 de dezembro de 2020]. Report No.: NCT03823300. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03823300>

83. Kodiak Sciences Inc. A Phase 2b/3, Prospective, Randomized, Double-masked, Active Comparator-controlled, Multi-center Study to Investigate the Efficacy and Safety of Repeated Intravitreal Administration of KSI-301 in Subjects With Neovascular (Wet) Age-related Macular Degeneration. [Internet]. clinicaltrials.gov; 2020 nov [citado 29 de dezembro de 2020]. Report No.: NCT04049266. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04049266>

84. Página Inicial do INPI - Instituto Nacional de Propriedade Intelectual [Internet]. <https://www.gov.br> Instituto Nacional da Propriedade Industrial. [citado 24 de setembro de 2020]. Disponível em: <https://www.gov.br/inpi/pt-br/pagina-inicial>

