

Relatório de **recomendação**

M E D I C A M E N T O

Julho de 2021

Voretigeno neparvoveque para distrofia hereditária da retina mediada por mutação bialélica no gene RPE65

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/DGITIS/SCTIE/MS



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.

Quadro 1. Principais tipos de estudos utilizados no processo de incorporação ou exclusão de tecnologias em saúde no âmbito do 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 |

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

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.

LISTA DE TABELAS

| | |
|---|----|
| Tabela 1. Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) elaborada pelo demandante. ... | 18 |
| Tabela 2. Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) elaborada pelo NATS. | 20 |
| Tabela 3. Resultados em longo prazo do teste de mobilidade multi-luminância bilateral (população ITT modificada). | 26 |
| Tabela 4. Resultados em longo prazo de sensibilidade à luz por FST (população ITT modificada). | 27 |
| Tabela 5. Resultados em longo prazo de acuidade visual (população ITT modificada). | 27 |
| Tabela 6. Resultados em longo prazo de campo visual (população ITT modificada). | 28 |
| Tabela 7. Eventos adversos oculares no grupo intervenção durante o primeiro ano de estudo (população ITT modificada). | 29 |
| Tabela 8. Eventos adversos oculares durante o acompanhamento em longo prazo de todos os pacientes (população ITT modificada). | 30 |
| Tabela 9. Custos desagregados de melhor tratamento de suporte e voretigene neparvoveque. | 41 |
| Tabela 10. Resultados da avaliação econômica. | 41 |
| Tabela 11. Parâmetros utilizados para definição da população elegível, segundo valor, fonte e comentário dos autores dessa análise crítica. | 43 |
| Tabela 12. Impacto orçamentário incremental da incorporação da tecnologia em análise. | 46 |

LISTA DE QUADROS

| | |
|---|----|
| Quadro 1. Principais tipos de estudos utilizados no processo de incorporação ou exclusão de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. | 4 |
| Quadro 2. Ficha com a descrição técnica da tecnologia. | 16 |
| Quadro 3. Preço da tecnologia proposta pelo demandante. | 17 |
| Quadro 4. Estudos incluídos na revisão sistemática em busca refeita pelo NATS. | 22 |
| Quadro 5. Avaliação do NATS sobre os estudos apresentados pelo demandante. | 22 |
| Quadro 6. Risco de viés dos estudos incluídos na análise crítica utilizando a ferramenta RoB (risk of bias) 2. | 32 |
| Quadro 7. Perfil de evidências sobre a eficácia e segurança do tratamento com voretigene neparvoveque em pacientes com distrofias hereditárias da retina ligadas à mutação bialélica do gene RPE65. | 33 |
| Quadro 8. Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante e comentários dos autores da análise crítica. | 35 |
| Quadro 9. Parâmetros do modelo de impacto orçamentário e comentários do NATS. | 43 |

LISTA DE FIGURAS

| | |
|---|----|
| Figura 1. Fluxograma de seleção dos estudos conduzida pelo demandante. | 19 |
| Figura 2. Fluxograma de seleção dos estudos conduzida pelo NATS. | 21 |
| Figura 3. Análise do risco de viés realizada pelo demandante, de acordo com a ferramenta Risk of Bias versão 1 da Cochrane. | 31 |
| Figura 4. Esquemática de transição dos estados de saúde do modelo. | 40 |
| Figura 5. Análise de cenários da avaliação econômica, considerando diferença da relação de custo-efetividade incremental (RCEI) em relação ao caso-base. | 42 |

SUMÁRIO

| | |
|---|----|
| 1. APRESENTAÇÃO | 9 |
| 2. CONFLITOS DE INTERESSE | 9 |
| 3. RESUMO EXECUTIVO | 10 |
| 4. INTRODUÇÃO | 14 |
| 4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença..... | 14 |
| 4.2 Tratamento recomendado..... | 15 |
| 5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA | 16 |
| 5.1 Preço proposto para incorporação | 17 |
| 6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS | 18 |
| 6.1 Busca e seleção de estudos realizada pelo demandante..... | 18 |
| 6.2 Busca e seleção de estudos realizada pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde..... | 19 |
| 6.3 Detalhamento sobre os estudos | 23 |
| 6.3.1 Detalhamento sobre os desfechos | 24 |
| 6.3.2 Efeitos desejáveis da tecnologia | 25 |
| 6.3.3 Efeitos indesejáveis da tecnologia | 28 |
| 6.4 Risco de viés dos estudos de acordo com análise do demandante | 31 |
| 6.5 Risco de viés dos estudos de acordo com análise do Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde | 31 |
| 6.6 Certeza geral das evidências (GRADE) de acordo com o demandante | 32 |
| 6.7 Certeza geral das evidências (GRADE) de acordo com Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde | 32 |
| 6.8 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis | 34 |
| 7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS | 35 |
| 7.1 Avaliação econômica | 35 |
| 7.1.1 Apresentação do modelo de avaliação econômica | 35 |
| 7.1.2 Resultados da avaliação econômica | 41 |
| 7.1.3 Análise de sensibilidade da avaliação econômica | 41 |
| 7.2 Impacto orçamentário | 42 |
| 7.2.1 Apresentação do modelo de impacto orçamentário | 42 |
| 7.2.2 Resultados da análise de impacto orçamentário | 46 |
| 7.2.3 Análise de sensibilidade da análise de impacto orçamentário | 46 |
| 8. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS | 47 |
| 9. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO | 48 |
| 10. CONSIDERAÇÕES FINAIS | 49 |
| 11. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC | 51 |
| 12. REFERÊNCIAS | 52 |
| ANEXOS | 57 |

1. APRESENTAÇÃO

Este relatório se refere à análise crítica das evidências científicas apresentadas em 26/03/2021 pela Novartis Biociências sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário de voretigene neparvoveque para o tratamento de pacientes com distrofia hereditária da retina mediada por mutação bialélica no gene RPE65, visando avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declararam não possuir conflitos de interesses com a matéria.

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Voretigeno neparvoveque (Luxturna®).

Indicação: Distrofia hereditária da retina mediada por mutação bialélica no gene RPE65.

Demandante: Novartis Biociências S.A.

Introdução: As distrofias hereditárias da retina (DHRs) representam um grupo de doenças heterogêneas e raras que afetam a visão, cuja prevalência estimada é de 1 em 3000 indivíduos. São doenças caracterizadas pela lenta e progressiva degeneração da retina, frequentemente associadas à cegueira, cujo tratamento no Sistema Único de Saúde (SUS) é baseado no suporte ao paciente e sua adequação à sua condição. Dentre os diferentes tipos de DHRs, destacam-se àquelas relacionadas à mutação bialélica do gene RPE65. O voretigeno neparvoveque é uma terapia gênica (injeção subretiniana) com autorização de uso para este grupo de pacientes, com potencial de recuperação e melhora da visão. Dessa forma, o objetivo deste relatório é avaliar a eficácia, segurança, relação de custo-efetividade e impacto orçamentário do voretigeno neparvoveque como potencial tratamento em pacientes com DHRs causadas por mutações no gene RPE65, no âmbito do SUS.

Pergunta: Voretigeno neparvoveque é eficaz, seguro, custo-efetivo e viável economicamente no tratamento de DHRs causadas por mutações no gene RPE65 na perspectiva do SUS?

Evidências clínicas: Para seleção da evidência clínica a ser avaliada, foi conduzida revisão sistemática da literatura, através da qual foram buscados ensaios clínicos randomizados e estudos de mundo real que avaliassem voretigeno neparvoveque no tratamento de DHRs associadas à mutação no gene RPE65. O risco de viés foi avaliado pela ferramenta *Risk of Bias* versão 2 da Cochrane e a qualidade da evidência foi avaliada pelo sistema GRADE. Quatro artigos foram incluídos pela revisão sistemática, sendo que três descreveram um ensaio clínico randomizado (ECR) e seu estudo de extensão e o quarto artigo descreveu um estudo observacional sem grupo comparador e de acompanhamento limitado (3 meses). O ECR de fase 3 (n=31) comparou voretigeno neparvoveque com ausência de tratamento em pacientes com amaurose congênita de Leber, um tipo de DHR relacionada à mutação no gene RPE65. Ao final de um ano, a função visual dos pacientes do grupo intervenção se mostrou superior à dos pacientes do grupo controle: diferença no escore do teste de mobilidade multi-luminância biocular entre grupos de 1,6, IC 95% 0,71 a 2,41, p=0,0013 (qualidade alta), sendo este o desfecho primário do estudo. Outros desfechos com superioridade estatística para o grupo intervenção incluíram sensibilidade à luz (diferença entre grupos de -2,11 $\log_{10}(\text{cd.s}/\text{m}^2)$, IC 95% -3,19 a -1,04, p=0,0004, qualidade alta), acuidade visual por escala de Lange (diferença entre grupos de 7,4 letras, IC 95% 0,1 a 14,6 p=0,0469, qualidade baixa), campo visual avaliado por Goldmann (diferença entre grupos de 378,7 graus, IC 95% 145,5 a 612, p=0,0059, qualidade moderada), e campo visual (limiar macular) avaliado por Humphrey (diferença entre grupos de 7,9 dB, IC 95% 3,5 a 12,2, p=0,0005, qualidade moderada). Não houve diferença entre os grupos para os desfechos acuidade visual por escala de Holladay (diferença entre grupos de -0,16 logMAR, IC 95% -0,41 a + 0,08, p=0,17, qualidade moderada) e campo visual (sensibilidade foveal) avaliado por Humphrey (diferença entre grupos de 0,04 dB, IC 95% -7,1 a + 7,2, p= 0,18, qualidade baixa). Qualidade de

vida não foi avaliada. Mais eventos adversos oculares foram observados no grupo intervenção (65% versus 11%), porém estes foram em geral leves a moderados e não houve diferença estatística entre os grupos (RR 5,85, IC 95% 0,90 a 38, $p=0,06$, qualidade moderada). Dois pacientes do grupo intervenção apresentaram eventos adversos graves durante o período comparativo. Contudo, estes eventos não foram considerados relacionados ao tratamento (RR 2,38, IC 95% 0,12 a 45, $p=0,56$, qualidade moderada). Os resultados de eficácia obtidos no primeiro ano se mantiveram durante o período de extensão (4 anos). Os resultados de segurança em longo prazo (3 a 5 anos) consideraram todos os pacientes (os inicialmente randomizados ao grupo controle receberam voretigeno neparvoveque após o primeiro ano). Durante todo o seguimento, 66% dos pacientes experimentaram algum evento relacionado ao procedimento de administração do medicamento. Dois eventos adversos sérios foram observados: descolamento de retina após 4 anos e perda da função foveal 27 dias após a cirurgia. Estes eventos foram considerados relacionados ao procedimento e não ao voretigeno neparvoveque propriamente dito.

Avaliação econômica: Na avaliação de custo-utilidade com horizonte *lifetime*, foi considerado preço com desconto de 4,4% em relação ao PMVG 18% (R\$ 1.814.600 por dose, R\$ 3.629.201 de custo de aquisição com duas doses totais e custo total de tratamento de R\$ 3.640.154) para voretigeno neparvoveque, custo do melhor tratamento de suporte disponível no SUS (R\$ 3.871 por paciente/ano), valores de utilidade para os estados de saúde segundo opinião de especialista e suposição de estabilização do efeito por 30 anos. Assim, foi identificado que voretigeno neparvoveque promove 4 anos de vida ajustados pela qualidade incrementais em comparação com os melhores cuidados de suporte atualmente disponíveis no SUS, mediante investimento de cerca de R\$ 936 mil para cada ano de vida incremental ajustado pela qualidade. Nas análises de cenários, a razão de custo-efetividade incremental variou de R\$ 845.822 (mais favorável à incorporação) a R\$ 1.358.691 (menos favorável à incorporação). Em análise de sensibilidade univariada, a razão de custo-efetividade incremental variou de R\$ 561.980 a R\$ 1.576.454, especialmente devido à escolha do modelo de múltiplos estados Weibull (auxiliar ou constante). Em análise de sensibilidade multivariada a RCEI probabilística foi de R\$ 890.671, corroborando a análise principal. As suposições ou parâmetros mais críticos para variação nos resultados devem-se à escolha de duração de efeito da resposta (15, 30 ou 60 anos), incerteza quanto aos valores de utilidade considerados e método estatístico para modelagem do período de estabilização (a partir do segundo ano do modelo).

Análise de impacto orçamentário (AIO): Na análise de impacto orçamentário, considerando definição de população elegível (amaurose congênita de Leber e retinite pigmentosa) por combinação de demanda epidemiológica e demanda aferida obtida a partir de dados da empresa, estudos internacionais, nacionais e suposições, foi estimada população de 41, 42, 50, 50 e 42 pacientes para 2021 a 2025 e 90 pacientes de população total a ser tratada com voretigeno neparvoveque no período (60% da população elegível tratada com voretigeno neparvoveque). Ainda, considerando custo de tratamento anual do melhor cuidado de suporte disponível no SUS de R\$ 3.871 e custo de tratamento anual com voretigeno neparvoveque de R\$ 3.640.154, o cenário atual (sem voretigeno neparvoveque) foi de R\$ 2.574.145 e o cenário proposto (com voretigeno neparvoveque) de R\$ 339.113.374, resultando em um impacto orçamentário incremental acumulado em 5 anos estimado em R\$ 336.539.228, especialmente, devido ao custo de aquisição de voretigeno

neparvoveque. Em análise de cenário alternativo em que 100% da população elegível utiliza voretigeno neparvoveque ao final de 5 anos, a população total estimada foi de 97 pacientes, resultando em um impacto orçamentário de R\$ 361.993.209.

Experiências internacionais: A agência *National Institute for Health and Care Excellence* (Inglaterra), *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (Canadá) e *Scottish Medicines Consortium* (Escócia) recomendaram voretigeno neparvoveque para tratamento de DHRs causada pelas mutações no gene RPE65, sempre destacando que os acordos comerciais devem ser cumpridos. A Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde (Portugal), I.P, o *Pharmaceutical Benefits Scheme* (Austrália) e a *Pharmaceutical Management Agency* (Nova Zelândia) não avaliaram a tecnologia.

Monitoramento do Horizonte Tecnológico (MHT): O MHT não detectou tecnologias para compor o esquema terapêutico da DHR, mediada por mutação bialélica no gene RPE65. Entretanto, foi identificada uma tecnologia, em fase 1/2 de desenvolvimento, chamada de AAV5.hrPE65. A tecnologia é um vetor de vírus adeno-associado sorotipo 2/5, carreador do gene RPE65, para o tratamento da amaurose congênita de Leber. Recebeu do *Food and Drug Administration* designação de droga órfã em 2016 e de tratamento de doença pediátrica rara em 2017 (2). Em 2015, recebeu designação de droga órfã pela *European Medicines Agency*.

Considerações finais: A evidência clínica oriunda de um único estudo de fase 3 em pacientes com amaurose congênita de Leber mostrou superioridade para voretigeno neparvoveque em comparação com ausência de tratamento. Eventos adversos oculares foram relacionados ao procedimento de aplicação, sendo estes em geral leves a moderados. Durante todo o período de acompanhamento (estudo pivotal e extensão), dois eventos graves foram observados e relacionados ao procedimento. Desta forma, a evidência indica que voretigeno neparvoveque é eficaz e seguro em pacientes com amaurose congênita de Leber, um subtipo de DHR relacionada à mutação no gene RPE65. Como limitações, o ECR apresentou período comparativo limitado (um ano) e ausência de cegamento para desfechos secundários e exploratórios. Por outro lado, durante o período comparativo foi identificada superioridade estatística e clínica para o grupo voretigeno neparvoveque em comparação com ausência de tratamento em grande parte dos desfechos de eficácia como previamente relatado, os quais se mantiveram estáveis durante o período de acompanhamento (4 anos). Além disso, é compreensível que realizar cegamento dos pacientes e dos profissionais envolvidos com a administração do tratamento seja pouco viável, devido à característica da intervenção (injeção subretiniana aplicada sob anestesia geral). Contudo, idealmente, os avaliadores dos desfechos deveriam estar cegados quanto à alocação, como realizado para o desfecho primário (função visual). Por último, é importante ressaltar que os pacientes incluídos no ECR apresentavam especificamente amaurose congênita de Leber e não outras DHRs relacionadas à mutação bialélica do gene RPE65. A amaurose congênita de Leber é uma condição que acomete os pacientes mais precocemente, apresenta progressão mais rápida e prognóstico mais agressivo. Desta forma, a generalização dos resultados deve ser ponderada. Também deve-se considerar que se trata de uma doença rara, e que para esse tipo de doença normalmente a evidência é limitada e são incluídos poucos pacientes nos estudos clínicos. Avaliação econômica indica benefício de 4 anos de vida ajustados pela

qualidade incrementais, mediante investimento de R\$ 936 mil para cada ano de vida incremental na comparação com o melhor cuidado de suporte disponível no SUS. O impacto orçamentário seria da ordem de R\$ 337 a R\$ 362 milhões para tratamento de 90 a 97 pacientes ao longo de 5 anos. Ao passo que é compreensível a dificuldade para se definir a população elegível em condições ultra-raras como é o caso da distrofia hereditária da retina, preocupa a maioria dos percentuais utilizados para definição da população elegível considerar suposições com pouca justificativa sobre a sua plausibilidade e sem análises de cenários alternativos como por exemplo para estimativas de proporção de pacientes com suspeita clínica e com acesso ao teste genético além da amplitude avaliada em análise de sensibilidade univariada. Além dos aspectos de eficácia, segurança, eficiência e impacto orçamentário explorados em profundidade pelo demandante e nessa análise crítica, é importante considerar critérios como viabilidade operacional e equidade. Nesse tocante, é importante estabelecer como será viabilizado o acesso ao teste de avaliação genética da mutação RPE65 a cerca de 100 pacientes ao ano distribuídos no território nacional, a depender do percentual de positividade esperado, uma vez que o demandante apresentou custo para teste de avaliação genética a ser pago pelo SUS, sendo que o código SIGTAP considera reembolso de R\$ 0 e sem especificação de CID. Assim, é importante considerar se a potencial falta de acesso e acessibilidade ao teste genético, poderia ser um entrave para garantia de equidade no tratamento desses pacientes. Apesar da declaração do demandante de compromisso em aumentar o acesso ao diagnóstico e treinamento de profissionais de saúde na fase de implementação, é importante estabelecer quais serviços de saúde teriam infraestrutura e quais profissionais de saúde estariam aptos e conscientizados sobre o diagnóstico e tratamento, considerando as disparidades regionais de acesso aos serviços de saúde e curva de aprendizado de especialistas que podem impactar em prejuízos de equidade e segurança.

Recomendação preliminar da Conitec: O Plenário da Conitec, em sua 99ª Reunião Ordinária, realizada no dia 30 de junho de 2021, deliberou que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação do voretigeno neparvoveque para a indicação avaliada. Para essa recomendação, a Conitec considerou que a incorporação da tecnologia com os indicadores de eficiência apresentados e estimativa de impacto orçamentário vultoso não contribuiria para a sustentabilidade do sistema de saúde e viabilidade de oferta da tecnologia.

4. INTRODUÇÃO

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

As distrofias hereditárias da retina (DHRs) representam um grupo de doenças heterogêneas e raras que afetam a visão, as quais são caracterizadas pela lenta e progressiva degeneração da retina e estão frequentemente associadas à cegueira (1,2). Estima-se que cerca de 200.000 e 4,5 milhões pessoas sejam afetadas pelas DHRs nos Estados Unidos e no mundo, respectivamente (2). Não há dados epidemiológicos brasileiros.

Dentre os diferentes tipos de DHRs, destacam-se àquelas relacionadas à mutação bialélica do gene RPE65 (*retinal pigment epithelium*), proteína responsável pela regeneração do cromóforo ativo necessário para a absorção da luz nas células fotorreceptoras da retina. Tal mutação pode levar ao desenvolvimento de duas principais DHRs: amaurose congênita de Leber (ACL) e retinite pigmentosa ou retinose pigmentar (RP). Tratam-se de patologias que acometem principalmente os olhos de crianças e adultos jovens, cuja nictalopia (dificuldade de enxergar à noite) representa a primeira manifestação clínica, a qual progride para a perda da visão periférica (visão tubular) e com grande potencial de evoluir para cegueira (2–4). Adicionalmente, destaca-se que tais condições clínicas, assim como outras ligadas ao comprometimento visual, como retinopatia diabética, glaucoma e catarata, estão relacionadas à diminuição da qualidade de vida (5–7).

A ACL é uma doença autossômica recessiva caracterizada pela perda visual ao nascimento ou nos primeiros anos de vida, redução do campo visual, nistagmo (movimentos involuntários dos olhos), cegueira noturna e grave redução das respostas à eletrorretinografia (8). Estima-se que a prevalência mundial desta patologia esteja entre 1 em 33.000 e 1 em 81.000 pessoas (2,9). Apesar da ocorrência rara, a ACL representa uma das causas mais comuns de cegueira hereditária em crianças no mundo (2). Adicionalmente, as mutações no gene RPE65 estão presentes em 8 a 16% dos indivíduos com o diagnóstico desta doença (10–12). No Brasil, um estudo observacional publicado em 2018 revelou que 2,8% de 1.246 pacientes com retinopatias hereditárias possuíam a mutação gene RPE65, dos quais todos apresentavam diagnóstico de ACL (13).

Paralelamente, RP é uma doença autossômica dominante caracterizada pela dificuldade ou até mesmo pela ausência de adaptação visual ao escuro, perda progressiva da visão periférica, fotofobia, perda da acuidade visual até cegueira completa (8). Tal enfermidade afeta aproximadamente 1 em 3.500 a 1 em 4.000 indivíduos (14). Ademais, estima-se que apenas 2% destes pacientes apresentem mutações ligadas ao gene RPE65 (10,12,15).

O diagnóstico das DHRs é realizado por meio de exames clínicos, incluindo a avaliação médica dos sinais e sintomas associados a testes oftalmológicos, eletrorretinograma, imagens de tomografia de coerência óptica. Especificamente para as DHRs associadas à mutação bialélica do gene RPE65, deve-se fazer teste genético para confirmação da mutação. Além disso, para tratamento com voretigene neparvoveque, é necessário que o paciente tenha

suficientes células retinianas viáveis, parâmetro que pode ser determinado de acordo com os exames listados acima (16,17).

4.2 Tratamento recomendado

Retardar a progressão da doença, evitar complicações, propor estratégias terapêuticas para melhorar o uso da visão residual e até mesmo restaurar alguma visão, quando possível, representam os principais objetivos do tratamento das DHRs. Porém, até o presente momento não há cura para estas doenças, sendo o tratamento de suporte o atualmente empregado, tanto no setor público quanto privado (2,18).

Estudos recentes vêm sendo realizados utilizando terapias gênicas como opções terapêuticas para as DHR, as quais consistem na inserção de material genético exógeno em células de um indivíduo com finalidade terapêutica. De maneira geral, doenças monogênicas representam alvos atraentes para este tipo de tratamento, cujo objetivo é promover correções da mutação genética, ou ainda modificações genéticas que removem a atividade deletéria do produto do gene mutante (2,8,19). Adicionalmente, o olho representa um alvo interessante para a terapia gênica, pois é anatomicamente dividido em compartimentos, situação que facilita a inserção da terapia, associado à baixa ocorrência de eventos adversos sistêmicos (14,18).

Medidas não farmacológicas são realizadas atualmente em outros países para o controle dos sinais e sintomas destas doenças, como por exemplo a colocação da prótese retiniana Argus II® para pacientes acima de 25 anos com RP em estágio terminal (20), ou a utilização do sistema BrainPort® Vision Pro, o qual converte informações digitais de uma pequena câmera de vídeo em padrões suaves de estimulação elétrica na superfície da língua (21). Porém, ressalta-se que estes sistemas, além de onerosos, não são capazes de alterar o curso natural da doença, a qual está relacionada à perda progressiva da visão até a cegueira total.

No âmbito da saúde pública no Brasil, a atenção às pessoas com deficiência é regulamentada pela portaria de consolidação nº 3 de 28 de setembro de 2017, a qual consolida as normas sobre as redes do SUS. Os planos elaborados são descentralizados, e envolvem estratégias de educação e inclusão dos pacientes na sociedade. Como terapia de suporte, e a reabilitação de pessoas com deficiência visual pode incluir consulta oftalmológica, orientação de mobilidade e orientação para uso funcional de recursos para baixa visão, entre outras estratégias realizadas por equipe multiprofissional (22).

Em se tratando das DHRs ligadas à mutação bialélica do gene RPE65, destaca-se o voretigene neparvoveque, única terapia modificadora da doença aprovada pelo FDA (dezembro de 2017) (23), EMA (novembro de 2018) (24) e recentemente pela Anvisa (agosto de 2020) (25). Trata-se de uma terapia gênica composta por uma cópia funcional do gene RPE65 acoplado a um vetor viral - sorotipo 2 do vírus adeno-associado (do inglês, *adeno-associated virus* – AAV) (8,26). Um recente estudo de fase 3, publicado em 2017, o qual incluiu 31 pacientes com DHR mediada por mutação bialélica no gene RPE65 (21 no grupo intervenção e 10 no grupo controle), revelou que a administração de voretigene

neparvoveque no espaço subretiniano, por meio de um procedimento cirúrgico, levou a um aumento da visão funcional em comparação com pacientes não tratados. Destaca-se também que esta intervenção apresentou boa tolerabilidade e não ocasionou reações adversas ou respostas imunes graves. Trata-se do primeiro ensaio clínico de fase 3 que mostrou a eficácia significativa de uma terapia gênica para DHR (14,27).

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

O voretigeno neparvoveque (Luxturna®) é indicado para o tratamento de pacientes adultos e pediátricos com perda de visão devido à distrofia hereditária da retina causada por mutações bialélicas do gene RPE65 (amaurose congênita de Leber e retinose pigmentar) e que tenham células retinianas viáveis suficientes. Trata-se de um vetor de transferência gênica que utiliza um capsídeo de vetor viral adenoassociado sorotipo 2 (AAV2) como veículo de transporte do cDNA da proteína do epitélio pigmentado retiniano humano de 65 kDa (hRPE65) para a retina (17).

Quadro 2. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.

| | |
|---|--|
| Tipo | Medicamento |
| Princípio ativo | Voretigeno neparvoveque |
| Nome comercial | Luxturna® |
| Apresentação | Solução concentrada para injeção subretiniana (5×10^{12} genomas virais por mL) Requer diluição de 1:10 antes da administração. Após a diluição, cada dose contém $1,5 \times 10^{11}$ gv em um volume de 0,3 mL. O diluente é fornecido em volumes extraíveis de 1,7 mL em dois frascos de uso único de 2 mL. |
| Detentor do registro | Novartis Biociências S.A. |
| Fabricante | Nova Laboratories Ltd., Wigston, Reino Unido. |
| Indicação aprovada na Anvisa | Tratamento de pacientes adultos e pediátricos com perda de visão devido à distrofia hereditária da retina causada por mutações bialélicas do RPE65 confirmadas e que tenham suficientes células retinianas viáveis |
| Indicação proposta | Tratamento de pacientes adultos e pediátricos com perda de visão devido à distrofia hereditária da retina causada por mutações bialélicas do RPE65 confirmadas e que tenham suficientes células retinianas viáveis |
| Posologia e Forma de Administração | O tratamento deve ser realizado um cirurgião da retina experiente na realização de cirurgia macular. Recomenda-se uma dose única de 0,3mL em cada olho, o que corresponde a $1,5 \times 10^{11}$ genomas virais de Luxturna®, administrado pela via subretiniana. O procedimento de administração individual para cada olho é realizado em dias separados dentro de um curto intervalo, mas não menos que 6 dias de intervalo. |
| Patente | Voretigeno neparvoveque não está sob proteção patentária no Brasil ² |

Fonte: Bula Luxturna - Novartis Biociências S.A.

²Página Inicial do INPI – Instituto Nacional da Propriedade Intelectual [Internet]. Acessado em junho de 2021. Disponível em: <https://www.gov.br/inpi/pt-br>.

Contraindicações:

Infeção ocular ou periocular ou inflamação intraocular ativa (17).

Cuidados e Precauções:

Destacam-se as seguintes advertências e precauções quanto ao uso da Luxturna®: endoftalmite, declínio permanente na acuidade visual, anormalidades retinianas, aumento da pressão intraocular, expansão de bolhas de ar intraoculares, eliminação de vetores, catarata. Este medicamento pertence à categoria C de risco à gravidez e não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica (17).

Eventos adversos:

As reações adversas muito comuns, cuja ocorrência é ≥ 1 pessoa a cada 10, são: hiperemia conjuntival, catarata e aumento da pressão intraocular. Por sua vez, as reações adversas comuns (ocorrência $\geq 1/100$ a $< 1/10$) descritas em literatura são: ruptura da retina, buraco macular, depósitos retinianos, dellen (adelgaçamento da córnea), inflamação no olho, maculopatia, irritação no olho, dor ocular, descolamento retiniano, hemorragia retiniana, hemorragia coroide, endoftalmite, degeneração macular, cisto conjuntival, distúrbio ocular, inchaço dos olhos, sensação de corpo estranho nos olhos, distúrbio retiniano (17).

5.1 Preço proposto para incorporação

Foram realizadas consultas nas plataformas de preços praticados em compras públicas pelo Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais (SIASG), via Banco de Preços em Saúde (BPS), e na Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Foram considerados os menores preços de compras públicas, preferencialmente os praticados em pregões, bem como o preço sugerido para incorporação pelo demandante.

Quadro 3. Preço da tecnologia proposta pelo demandante.

| Apresentação | Preço unitário proposto pelo demandante ¹ | Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) 18% ² | Preço praticado em compras públicas (SIASG) ³ |
|---|--|--|--|
| Voretigeno neparvoveque, solução concentrada para injeção subretiniana única (5 x 10 ¹² genomas virais por mL) | R\$ 1.814.600,72 | R\$ 2.027.468,22 | R\$ 1.872.219,71 |

¹Preço apresentado pelo demandante em seu dossiê, declarado como desconto de 25% sob o Preço de Fábrica (PF) 18%, representando 4,4% em relação ao Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) 18%.

² Lista de preços de medicamentos - PMVG 18%, da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) publicada em 07/06/2021.

³ Compra realizada em 17/03/2021, via dispensa de licitação pelo Departamento de Logística do SUS (Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais – SIASG).

6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas apresentadas pela Novartis Biociências sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do voretigeno neparvoveque para tratamento de distrofia hereditária da retina mediada por mutação bialélica no gene RPE65, visando a avaliar sua incorporação no SUS.

6.1 Busca e seleção de estudos realizada pelo demandante

O demandante construiu a seguinte pergunta de pesquisa PICO (paciente, intervenção, comparação e *outcomes* [desfecho]) para a seleção das evidências sobre voretigeno neparvoveque (**Tabela 1**): voretigeno neparvoveque é eficaz e seguro no tratamento de DHRs causada pelas mutações no gene RPE65?

Tabela 1. Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) elaborada pelo demandante.

| | |
|------------------------------------|---|
| População | Pacientes com distrofias hereditárias da retina causadas por mutações no gene RPE65 |
| Intervenção (tecnologia) | Voretigeno neparvoveque (AAV2-hRPE65v2) |
| Comparador | Qualquer comparador |
| Desfechos (<i>Outcomes</i>) | -Desfechos de eficácia: teste de mobilidade multi-luminância, limiar de sensibilidade à luz em campo completo, acuidade visual, campo visual; -Desfechos de segurança e tolerabilidade: eventos adversos comuns e graves, e descontinuações. |
| Tipo de estudo | Ensaio clínico randomizado e não randomizado, estudos observacionais, revisões sistemáticas com ou sem meta-análises |

Os estudos foram buscados pelo demandante nas bases de dados Medline (via Pubmed), Scopus, Cochrane Library e Lilacs em 12 de março de 2021. As estratégias de busca são mostradas no Anexo 1.

A **Figura 1** mostra o fluxograma de inclusão de artigos apresentado pelo demandante. Há um erro em relação ao número de estudos excluídos durante a leitura de títulos e resumos (o valor apresentado é 167, refazendo os cálculos o valor correto seria 169).

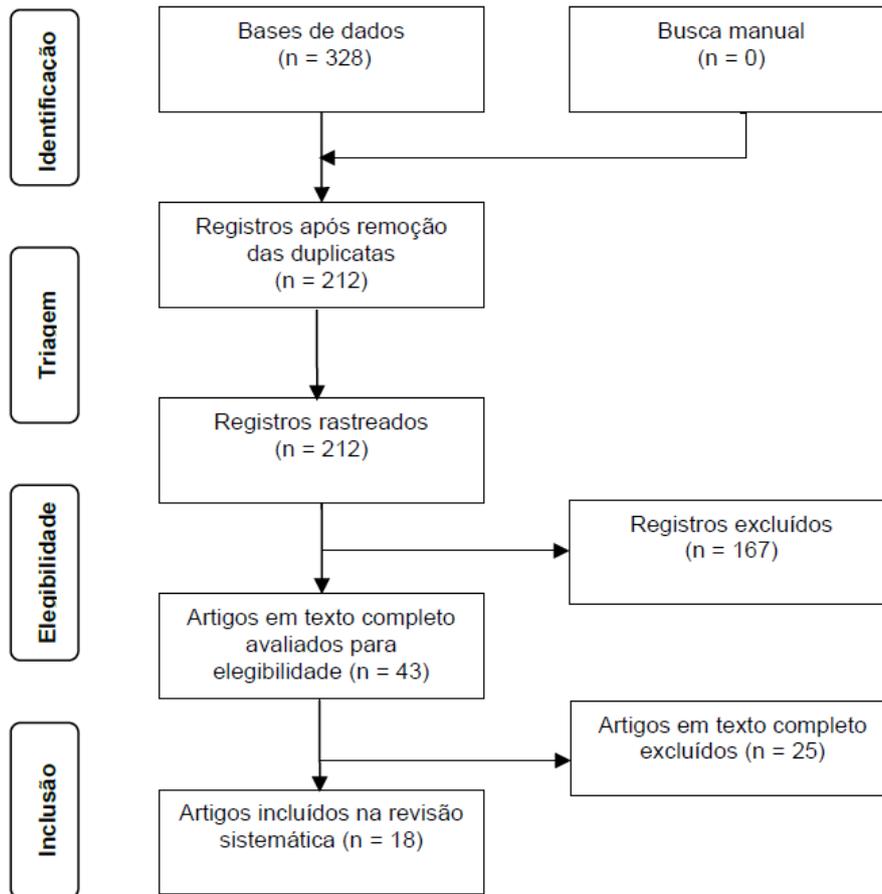


Figura 1. Fluxograma de seleção dos estudos conduzida pelo demandante.
 Fonte: material do demandante (dossiê página 28).

6.2 Busca e seleção de estudos realizada pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde

Com o objetivo de verificar se algum artigo relevante não foi identificado pelo proponente, uma nova busca por artigos científicos foi conduzida pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS) em 11 de maio de 2021 nas mesmas bases utilizadas pelo proponente (Medline, Scopus, Cochrane Library e Lilacs) e, adicionalmente, na base Embase (Anexo 2). Foi construída a seguinte **pergunta de pesquisa**: “voretigene neparvoveque é eficaz, efetivo e seguro no tratamento de pacientes com distrofia hereditária de retina com mutação no gene RPE65 confirmada?” A **Tabela 2** a seguir mostra o acrônimo PICOS utilizado pelo NATS para definição da pergunta científica.

Tabela 2. Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) elaborada pelo NATS.

| | |
|---|---|
| População | Pacientes com distrofias hereditárias da retina causadas por mutações no gene RPE65 |
| Intervenção (tecnologia) | Voretigeno neparvoveque (AAV2-hRPE65v2) |
| Comparador | Placebo ou ausência de tratamento (melhor cuidado de suporte) |
| Desfechos (<i>Outcomes</i>) | <p>Eficácia</p> <p><i>Primário:</i></p> <p>Visão funcional: teste de mobilidade multi-luminância (MLMT).</p> <p>Qualidade de vida.</p> <p><i>Secundário:</i></p> <p>Função visual: sensibilidade à luz, acuidade visual, campo visual.</p> <p>Segurança</p> <p>Eventos adversos (gerais e sérios).</p> <p>Eventos oculares são os de principal interesse.</p> |
| Tipo de estudo (<i>study design</i>) | Ensaio clínico randomizado e estudos de mundo real (coortes prospectivas e retrospectivas) |

A estratégia de busca utilizada pelo NATS é apresentada no Anexo 2 e foi constituída utilizando-se o nome do medicamento (voretigeno neparvoveque) e termos similares. Não houve restrição por data e foram considerados artigos nos idiomas inglês, português, espanhol, francês e italiano.

Na sequência, são mostrados os critérios de elegibilidade para seleção de estudos considerados pelo NATS (critérios de inclusão e de exclusão).

Critérios de inclusão:

- Pacientes com DHRs causadas por mutações no gene RPE65;
- Tratamento com voretigeno neparvoveque;
- Desenho de estudo: ensaios clínicos randomizados comparado com placebo ou ausência de tratamento (melhor cuidado de suporte) ou estudo de mundo real (coortes prospectivas e retrospectivas). Neste último caso, sem a necessidade de grupo controle.
- Abordar pelo menos um dos seguintes desfechos: visão funcional (teste de mobilidade multi-luminância), qualidade de vida, função visual (sensibilidade à luz, acuidade visual, campo visual) e eventos adversos (gerais e sérios).

Critérios de exclusão:

- Pacientes sem diagnóstico definitivo DHRs causadas por mutações no gene RPE65 (e.g. suspeita clínica) ou outras doenças;
- Outros desenhos de estudos não mencionados no PICOS;
- Estudos em idiomas que não inglês, português, espanhol, francês e italiano;
- Resumos de congresso/conferências;

- Publicações sem revisão por pares.

Os processos de leitura de títulos e resumos das publicações recuperadas das bases, leitura na íntegra e extração dos dados foram realizados dois revisores de forma independente. A seguir, é mostrado o fluxograma resumindo este processo (**Figura 2**).

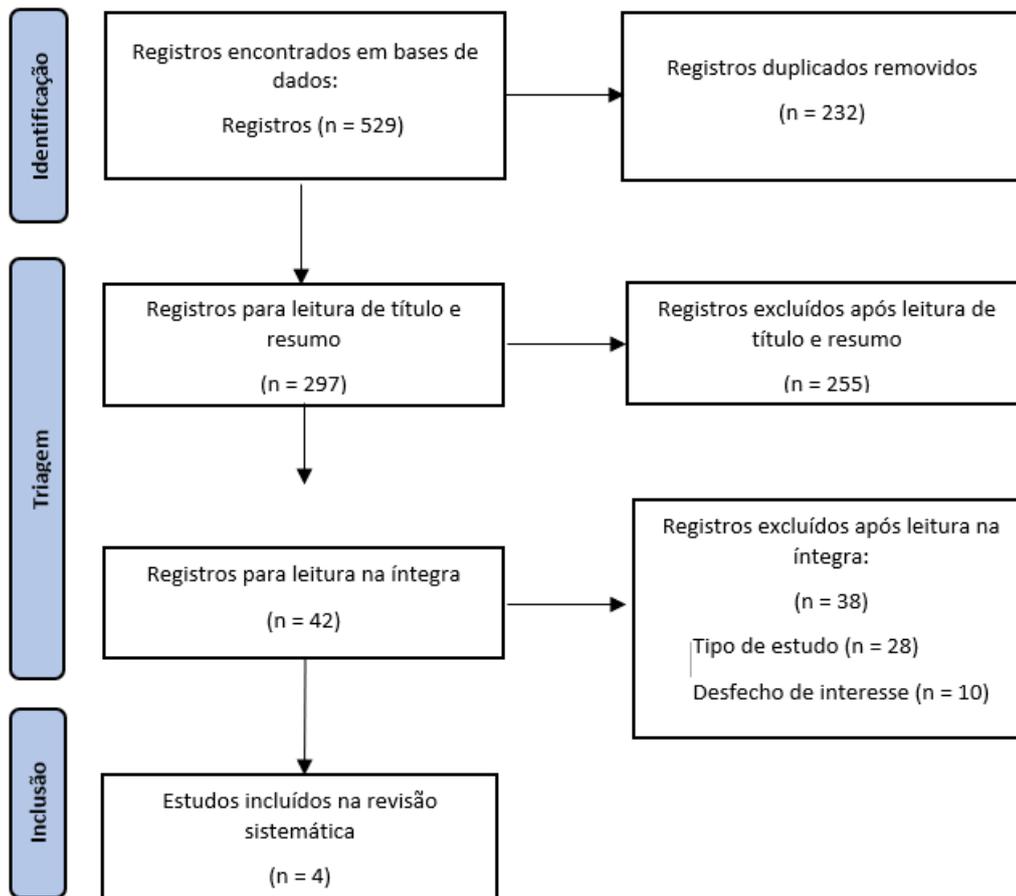


Figura 2. Fluxograma de seleção dos estudos conduzida pelo NATS.

Quatro artigos, que atenderam aos critérios de elegibilidade, foram incluídos pelo NATS (27–30), sendo que um destes não havia sido incluído pelo demandante, possivelmente devido à sua publicação recente. Três artigos são referentes a um mesmo ensaio clínico randomizado e o quarto se refere a um estudo observacional. As principais características dos estudos incluídos são mostradas no **Quadro 4**.

Quadro 4. Estudos incluídos na revisão sistemática em busca refeita pelo NATS.

| Autor, ano | Desenho | Intervenção | Controle |
|--------------------|---|--|--|
| Russell, 2017 (27) | ECR de fase 3 controlado e aberto* (estudo pivotal). Acompanhamento: 1 ano após a injeção do segundo olho. | voretigeno neparroveque em ambos os olhos | Não tratados |
| Maguire, 2019 (28) | Extensão do ECR. Acompanhamento: até 2 anos | voretigeno neparroveque em ambos os olhos | Receberam voretigeno neparroveque após um ano das injeções no grupo intervenção |
| Maguire, 2021 (29) | Extensão do ECR. Acompanhamento: até 4 anos | voretigeno neparroveque em ambos os olhos | Receberam voretigeno neparroveque após um ano das injeções no grupo intervenção |
| Stingl, 2021 (30) | Estudo de mundo real (observacional) Acompanhamento: 3 meses | voretigeno neparroveque em ambos os olhos | Sem grupo controle |

*Avaliadores do desfecho primário não tinham conhecimento sobre a alocação.

ECR: ensaio clínico randomizado.

No **Quadro 5** são mostrados os artigos incluídos pelo demandante e o posicionamento do NATS em relação à sua inclusão ou exclusão para a avaliação da evidência clínica. Esta análise foi baseada nos critérios de elegibilidade elaborados pelo NATS. Os motivos de exclusão foram: tipo do estudo (fase 1 não comparativo e revisão não sistemática) e publicação do tipo resumo de congresso.

Quadro 5. Avaliação do NATS sobre os estudos apresentados pelo demandante.

| Estudos incluídos pelo demandante | Avaliação NATS | |
|-----------------------------------|----------------|---------------------------------------|
| | Incluídos | Excluídos - Motivos |
| Ashtari et al. (2011) (31) | | Estudo de fase 1 não comparativo |
| Ashtari et al. (2017) (32) | | Estudo de fase 1 não comparativo |
| Bennett et al. (2012) (33) | | Estudo de fase 1 não comparativo |
| Bennett et al. (2016) (34) | | Estudo de fase 1 não comparativo |
| Chung et al. (2017) (35) | | Resumo de congresso |
| Drack et al. (2019) (36) | | Resumo de congresso |
| Kang et al. (2020) (37) | | Revisão da literatura não sistemática |
| Leroy et al. (2016) (38) | | Resumo de congresso |
| Maguire et al. (2008) (39) | | Estudo de fase 1 não comparativo |
| Maguire et al. (2009) (40) | | Estudo de fase 1 não comparativo |
| Maguire et al. (2019) (28) | X | |
| Russel et al. (2017) (27) | X | |
| Russel et al. (2017) (41) | | Resumo de congresso |
| Russel et al. (2018) (42) | | Resumo de congresso |
| Russel et al. (2019) (43) | | Resumo de congresso |
| Simonelli et al. (2010) (44) | | Estudo de fase 1 não comparativo |
| Stingl et al. (2021) (30) | X | |
| Testa et al. (2013) (45) | | Estudo de fase 1 não comparativo |

6.3 Detalhamento sobre os estudos

As evidências clínicas apresentadas têm por base os quatro artigos incluídos na revisão sistemática conduzida pelo NATS (27–30). É importante ressaltar que toda a evidência apresentada pelo demandante foi lida e ponderada; contudo, para fim de validação dos resultados, o NATS extraiu todos os desfechos a partir dos estudos primários. A extração de dados foi realizada por dois revisores de forma independente, sendo um terceiro consultado em casos de discrepâncias. Caso pertinente e necessário, dados adicionais foram coletados a partir do banco clinicaltrials.gov, onde também pode ser encontrado o protocolo do ECR.

Ensaio clínico randomizado - NCT00999609

O ECR é descrito em três artigos. O artigo de Russell (2017) descreve o estudo pivotal, com resultados em um ano de seguimento (27). As outras duas publicações descrevem o período de extensão do estudo, quando todos os pacientes já haviam recebido voretigeno neparvoveque (os pacientes inicialmente randomizados ao grupo controle receberam o tratamento ao final do primeiro ano). O artigo de Maguire (2019) reporta resultados em até 2 anos e o de Maguire (2021) relata os desfechos de até 4 anos (28,29).

O ECR foi conduzido em dois centros nos Estados Unidos. O estudo teve alocação aberta, com exceção do desfecho primário (os avaliadores para este desfecho eram independentes e cegados). O objetivo do estudo foi avaliar a eficácia e segurança de injeção subretiniana de voretigeno neparvoveque em pacientes com distrofia hereditária de retina mediada por mutação bialélica no gene RPE65. Mais especificamente, pacientes com amaurose congênita de Leber (ACL).

O desfecho primário do estudo foi a variação no desempenho dos pacientes no teste de mobilidade multi-luminância (MLMT) bilateral em um ano comparado com o valor basal. Os desfechos secundários incluíram avaliação de função visual por limiar de sensibilidade à luz de campo completo (luz branca), teste de MLMT monocular (primeiro olho designado) e avaliação da acuidade visual corrigida. Outros desfechos de eficácia foram considerados exploratórios. A segurança foi monitorada através de exames físicos, oftálmicos e laboratoriais, testes imunológicos e relato de eventos adversos oculares e não oculares.

Foram considerados para o estudo indivíduos com as seguintes características:

- Idade ≥ 3 anos;
- Diagnóstico genético confirmado de mutação bialélica no gene RPE65 (especificamente amaurose congênita de Leber);
- Acuidade visual de 20/60 ou pior em ambos olhos ou campo visual menor que 20 graus em qualquer meridiano, ou ambos;
- Células retinianas viáveis suficientes, estimadas pela espessura da retina na tomografia de coerência óptica de domínio espectral (>100 microns no polo posterior), fotografia do fundo e exame clínico.

- Capaz de realizar o teste de MLMT dentro da faixa de luminância avaliada, mas incapaz de passar no teste MLMT em 1 lux, o menor nível de luminância testado.

Foram randomizados 21 participantes para o grupo de intervenção e 10 para o grupo controle, compondo a população ITT (intenção de tratar). Um paciente de cada grupo se retirou após consentimento, porém antes de receber o tratamento, restando 20 participantes no grupo intervenção e 9 no grupo controle, compondo a população ITTm (intenção de tratar modificada).

A injeção subretiniana de voretigene neparvoveque $1,5 \times 10^{11}$ gv em 0,3 mL foi administrada sob anestesia geral no primeiro olho designado, estabelecido pela determinação da pior função pela acuidade visual ou preferência do voluntário, ou ambos. O segundo olho foi injetado 6 a 18 dias após o primeiro procedimento. O grupo controle não recebeu injeção no estudo pivotal. Contudo, ressalta-se que todos os pacientes receberam voretigene neparvoveque ao término do primeiro ano de acompanhamento. Dessa forma, nos estudos de extensão ambos os grupos haviam recebido intervenção.

Estudo observacional

O estudo observacional conduzido Stingl e col. (2021)(30) avaliou sete olhos de cinco pacientes em um centro na Alemanha. O único critério de elegibilidade foi ter recebido voretigene neparvoveque para degeneração retiniana de início precoce associada à mutação bialélica do gene REP65. O objetivo do estudo foi explorar a mudança retinotópica longitudinal na função fotorreceptora de cones e bastonetes com novos métodos. Além disso, testar se há fatores que predizem o efeito do tratamento. O acompanhamento máximo foi de três meses.

6.3.1 Detalhamento sobre os desfechos

Visão funcional: teste de mobilidade multi-luminância (MLMT)

O MLMT foi desenvolvido devido à necessidade de uma medida relevante, confiável e clinicamente significativa para avaliar a visão funcional de indivíduos com baixa visão e nictalopia. O MLMT foi criado pelo patrocinador do ECR e pela equipe de estudo, com contribuição da agência regulatória norte-americana FDA (27).

O teste MLMT mede a visão funcional através da capacidade de um indivíduo percorrer um circuito com precisão e em um ritmo razoável em níveis diferentes de iluminação. Como desfecho primário, o MLMT foi avaliado com o paciente mantendo os dois olhos abertos. O circuito poderia ser percorrido em até 7 níveis de iluminação, que variaram de 400 lux (equivalente a uma sala bem iluminada) até 1 lux (equivalente a uma noite de verão sem lua). Cada nível recebeu um escore de 0 a 6. Um escore mais alto indica que o indivíduo foi capaz de passar no teste com um nível de iluminação mais baixo (melhor desempenho). O escore atribuído se refere ao nível com menos luminosidade em que o paciente conseguiu

completar o circuito. Um escore de -1 é atribuído àqueles que não são capazes de passar o teste de MLMT a 400 lux. Sucesso no teste de MLMT (em qualquer nível de luz) é definido como a conclusão do circuito com menos de quatro erros e dentro de 3 minutos.

De acordo com critérios apresentados no artigo, uma variação no escore de pelo menos 1 em comparação com o valor basal seria clinicamente relevante (27).

Sensibilidade à luz: limiar de sensibilidade à luz de campo completo (FST)

O FST (*full-field stimulus testing*) mede a sensibilidade de todo o campo visual, estimando a luminância mais baixa de um flash que provoca uma sensação visual no paciente. De acordo com critérios apresentados no artigo, uma variação de 10 dB ou 1 log seriam clinicamente relevantes (27).

Acuidade visual: acuidade visual com melhor correção (BCVA)

O BCVA avalia a nitidez da visão, determinada pela capacidade de ler letras em um gráfico padronizado de uma distância especificada. A escala pré-especificada pelos autores para avaliação do BCVA foi a de Holladay (46), porém resultados também foram reportados utilizando-se a escala de Lange (47). De acordo com critérios apresentados no artigo, uma variação de maior do que três linhas (15 letras, 0,3 logMAR) no quadro ETDRS (*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*) seria clinicamente relevante (27).

Campo visual

O teste de campo visual avalia o efeito do tratamento em diferentes regiões da retina. As análises foram realizadas com o teste de perimetria cinética de Goldmann, que avalia até que ponto um paciente pode ver a partir de um ponto central de fixação, e análise estática de Humphrey, que avalia a função de domínios específicos dentro do campo visual. Estes desfechos foram exploratórios (27).

6.3.2 Efeitos desejáveis da tecnologia

Visão funcional: teste de mobilidade multi-luminância (MLMT)

Ao final de um ano de estudo, foi identificada diferença estatisticamente significativa entre os grupos na variação do escore do teste MLMT bilateral na população intenção de tratar (ITT): diferença absoluta de 1,6 (IC 95% 0,72 a 2,41, $p=0,0013$). As variações para os grupos intervenção e controle em relação aos valores basais foram de, respectivamente, $1,8\pm 1,1$ e $0,2\pm 1,0$ (27).

Os valores obtidos no teste MLMT monocular em um ano para os grupos intervenção e controle foram de $1,9\pm 1,2$ versus (vs.) $0,2\pm 0,6$, com diferença entre grupos de 1,7 (IC 95% 0,89 a 2,52, $p=0,0005$) para o primeiro olho e de $2,1\pm 1,2$ vs $0,1\pm 0,7$, com diferença absoluta entre grupos de 2,0 (IC 95% 1,14 a 2,85, $p=0,0001$) para o segundo olho (27).

Após um ano do tratamento, 13/20 (65%, ITTm) participantes do grupo intervenção passaram no teste MLMT com o nível de luminância mais baixo (1 lux), enquanto nenhum participante do grupo controle conseguiu passar o teste em 1 lux (27).

Os resultados do estudo de extensão, em até 4 anos de acompanhamento para MLMT bilateral, são apresentados na **Tabela 3**, de acordo com resultados reportados no artigo de Maguire (2021) (29). Os valores indicam terem se mantido estáveis ao longo dos anos (porém análise estatística não é apresentada).

Tabela 3. Resultados em longo prazo do teste de mobilidade multi-luminância bilateral (população ITT modificada).

| Grupo | 1 ano após VN | 2 anos após VN | 3 anos após VN | 4 anos após VN |
|---------------------------------|---------------|----------------|----------------|----------------|
| VN recebido ao início do estudo | 1,9 (1,0) | 1,9 (1,1) | 1,8 (1,0) | 1,7 (1,1) |
| VN recebido após 1 ano* | 2,1 (1,6) | 2,1 (1,6) | 2,4 (1,5) | - |

*Pacientes randomizados para o grupo controle no início do estudo.

VN: voretigene neparvoveque.

Resultados apresentados como média e desvio padrão.

Unidade dos resultados: escore de MLMT.

Qualidade de vida

Os estudos não avaliaram qualidade de vida.

Sensibilidade à luz: limiar de sensibilidade à luz de campo completo (FST)

Ao final de um ano de estudo, foi identificada diferença estatisticamente significativa entre os grupos na variação de FST em luz branca (média de ambos os olhos, unidade $\log_{10}[\text{d.s}/\text{m}^2]$) na população ITT: diferença absoluta de -2,11 (IC 95% -3,19 a -1,04, $p=0,0004$). As variações para os grupos intervenção e controle em relação aos valores basais foram de, respectivamente, $-2,08\pm 0,29$ e $0,04\pm 0,44$ (média e erro padrão) (27).

Os resultados do estudo de extensão, em até 4 anos de acompanhamento para FST em luz branca (média de ambos os olhos, unidade $\log_{10}[\text{d.s/m}_2]$), são apresentados na tabela abaixo, de acordo com dados reportados no artigo de Maguire (2021) (29). Os valores indicam terem se mantido estáveis ao longo dos anos (porém análise estatística não é apresentada).

Tabela 4. Resultados em longo prazo de sensibilidade à luz por FST (população ITT modificada).

| Grupo | 1 ano após VN | 2 anos após VN | 3 anos após VN | 4 anos após VN |
|---------------------------------|---------------|----------------|----------------|----------------|
| VN recebido ao início do estudo | -2,10 (1,58) | -2,27 (1,65) | -2,04 (1,43) | -1,90 (1,33) |
| VN recebido após 1 ano* | -2,86 (1,49) | -2,69 (1,41) | -2,91 (1,05) | - |

*Pacientes randomizados para o grupo controle no início do estudo.

VN: voretigene neparvoveque.

Resultados apresentados como média e desvio padrão.

Unidade dos resultados: $\log_{10}(\text{d.s/m}^2)$

Acuidade visual: acuidade visual com melhor correção (BCVA)

Ao final de um ano de estudo, não foi identificada diferença estatisticamente significativa entre os grupos quando utilizada a escala de Holladay para a população ITT (média dos dois olhos): diferença de -0,16 logMAR (IC 95% -0,41 a 0,08, $p=0,17$). As variações para os grupos intervenção e controle em relação aos valores basais foram de, respectivamente, 8,1 letras vs 1,6 letras ou $-0,160 \pm 0,07$ logMAR ou $+0,01 \pm 0,10$ logMAR (média e erro padrão) (27).

Quando utilizada a escala de Lange em análise *post hoc* com população ITTm (média dos dois olhos), ao final de um ano de estudo foi observada uma diferença de 7,14 letras (IC 95% 0,1 a 14,6, $p=0,0469$) entre os grupos, sendo esta diferença estatisticamente limítrofe. De acordo com os autores do artigo, esta análise *post hoc* da acuidade visual foi solicitada pelos reguladores e pelo conselho de monitoramento de segurança dos dados do estudo (27).

Os resultados do estudo de extensão, em até 4 anos de acompanhamento para acuidade visual (média de ambos os olhos) considerando as escalas de Holladay e de Lange, são apresentados na **Tabela 5**, de acordo com dados reportados no artigo de Maguire (2021) (29). Os valores se mantiveram estáveis ao longo dos anos (porém análise estatística não é apresentada).

Tabela 5. Resultados em longo prazo de acuidade visual (população ITT modificada).

| Grupo | 1 ano após VN | 2 anos após VN | 3 anos após VN | 4 anos após VN |
|---------------------------------|---------------|----------------|----------------|----------------|
| Escala de Holladay | | | | |
| VN recebido ao início do estudo | -0,16 (0,34) | -0,16 (0,36) | -0,16 (0,35) | -0,003 (0,75) |
| VN recebido após 1 ano* | -0,09 (0,22) | -0,06 (0,23) | -0,06 (0,24) | - |
| Escala de Lange | | | | |
| VN recebido ao início do estudo | -0,18 (0,20) | -0,17 (0,23) | -0,19 (0,23) | -0,13 (0,41) |
| VN recebido após 1 ano* | -0,09 (0,22) | -0,06 (0,23) | -0,06 (0,24) | - |

*Pacientes randomizados para o grupo controle no início do estudo.

VN: voretigene neparvoveque.

Resultados apresentados como média e desvio padrão.

Unidade dos resultados: logMAR.

No estudo observacional, apenas é informado que BCVA foi realizado com quadro ETDRS. Os valores nos sete olhos avaliados variaram de “contagem de dedos” a 0,2 no início do estudo a 0,02 a 0,25 em três meses (30).

Campo visual

Ao final de um ano de estudo, foi identificada diferença estatisticamente significativa (*post hoc*) entre os grupos quando utilizado o teste de Goldmann III4e (soma dos graus do campo visual) em população ITTm: diferença de 378,7 (IC 95% 145,5 a 612,0, $p=0,0059$). As variações para os grupos intervenção e controle em relação aos valores basais foram de, respectivamente, $302,1 \pm 289,6$ vs $-76,7 \pm 258,7$ (27).

Para o teste de Humphrey (medido em dB), foi observada diferença estatística entre os grupos para limiar macular, mas não para sensibilidade foveal (população ITTm). Os resultados de diferença entre os grupos para cada um destes desfechos foram de, respectivamente, 7,9 (IC 95% 3,5 a 12,2, $p=0,0005$) e 0,04 (IC 95% -7,1 a 7,2, $p=0,18$), tendo as comparações estatísticas caráter *post hoc* (27).

Os resultados do estudo de extensão, em até 4 anos de acompanhamento para campo visual (média de ambos os olhos) com os testes de Goldmann III4e e de Humphrey, são apresentados na **Tabela 6**, de acordo com dados reportados no artigo de Maguire (2021) (29). Estes desfechos foram definidos como exploratórios (porém análise estatística não é apresentada).

Tabela 6. Resultados em longo prazo de campo visual (população ITT modificada).

| Grupo | 1 ano após VN | 2 anos após VN | 3 anos após VN | 4 anos após VN |
|--|---------------|----------------|----------------|----------------|
| Goldmann III4e | | | | |
| VN recebido ao início do estudo | 302,1 (289,6) | 311,6 (295,3) | 282,2 (256,5) | 197,7 (282,7) |
| VN recebido após 1 ano* | 194,3 (244,7) | 182,6 (309,9) | 157,9 (325,3) | - |
| Humphrey (limiar macular) | | | | |
| VN recebido ao início do estudo | 7,66 (6,23) | 6,45 (7,35) | 6,50 (5,77) | 4,77 (6,82) |
| VN recebido após 1 ano* | 5,23 (9,92) | 7,06 (7,23) | 6,78 (6,35) | - |
| Humphrey (sensibilidade foveal) | | | | |
| VN recebido ao início do estudo | 2,37 (9,68) | 3,08 (8,48) | 3,03 (8,71) | 1,87 (9,62) |
| VN recebido após 1 ano* | 3,22 (11,49) | 5,00 (8,30) | 4,69 (7,02) | - |

*Pacientes randomizados para o grupo controle no início do estudo.

VN: voretigene neparvoveque.

Resultados apresentados como média e desvio padrão.

Unidade dos resultados Goldmann III4e: soma total de graus.

Unidade dos resultados Humphrey: dB.

6.3.3 Efeitos indesejáveis da tecnologia

Eventos adversos

| Evento adverso | Participantes (n=20) | Número de eventos | Severidade |
|--------------------------------------|----------------------|-------------------|-----------------|
| Elevação da pressão intraocular | 4 (20%) | 5 | Leve |
| Catarata | 3 (15%) | 4 | Leve |
| Descolamento de retina | 2 (10%) | 2 | Leve a moderado |
| Inflamação ocular | 2 (10%) | 6 | Leve |
| Cisto conjuntival | 1 (5%) | 1 | Leve |
| Conjuntivite viral | 1 (5%) | 1 | Leve |
| Irritação | 1 (5%) | 1 | Moderado |
| Dor | 1 (5%) | 1 | Leve |
| Prurido | 1 (5%) | 1 | Moderado |
| Inchaço | 1 (5%) | 1 | Leve |
| Sensação de corpo estranho | 1 (5%) | 1 | Leve |
| Irite | 1 (5%) | 1 | Leve |
| Degeneração/buraco macular | 1 (5%) | 2 | Leve a moderado |
| Maculopatia / membrana epirretiniana | 1 (5%) | 2 | Leve |
| Pseudopapiledema | 1 (5%) | 1 | Leve |
| Hemorragia da retina | 1 (5%) | 1 | Leve |

Os eventos adversos que ocorreram com maior frequência, considerando a população ITT modificada, foram leucocitose (45% vs. 0%), náusea (30% vs. 11%), vômitos (40% vs. 22%), febre (35% vs. 11%), nasofaringite (35% vs. 22%), aumento da pressão intraocular (20% vs. 0%), cefaleia (35% vs. 22%), tosse (30% vs. 11%), dor orofaríngea (30% vs. 44%) e infecção do trato respiratório superior (10% vs. 33%) para os grupos intervenção e controle, respectivamente (27).

De acordo com resultados oriundos da base clinicaltrials.gov, 13/20 (65%) dos pacientes do grupo intervenção e 1/9 (11%) do grupo controle apresentaram pelo menos uma desordem ocular, excluindo-se eventos graves. Nenhum destes eventos foi classificado como severo. O único evento observado no grupo controle foi um caso de fotopsia, classificado como leve. A **Tabela 7**, retirada e traduzida do estudo de Russell (201), sumariza os eventos oculares observados no grupo intervenção durante o primeiro ano (27).

Tabela 7. Eventos adversos oculares no grupo intervenção durante o primeiro ano de estudo (população ITT modificada).

Fonte: Russell e col. (2017).

Dezenove pacientes (66%) experimentaram qualquer evento adverso emergente do tratamento relacionado ao procedimento de administração. Na **Tabela 8** são relatados os eventos oculares relacionados ao procedimento observados para todos os pacientes após o recebimento da intervenção. O tempo de acompanhamento corresponde ao momento da última análise de dados antes da publicação do artigo. Quatro pacientes haviam completado cinco anos de acompanhamento, 22 haviam atingido quatro anos e nove pacientes completaram 3 anos de seguimento (29).

Tabela 8. Eventos adversos oculares durante o acompanhamento em longo prazo de todos os pacientes (população ITT modificada).

| Evento adverso | Participantes (n=29) | Número de eventos |
|---------------------------------|----------------------|-------------------|
| Elevação da pressão intraocular | 4 (14%) | 6 |
| Catarata | 5 (17%) | 10 |
| Descolamento de retina | 3 (10%) | 3 |
| Inflamação ocular | 2 (7%) | 6 |
| Cisto conjuntival | 1 (3%) | 1 |
| Hiperemia conjuntival | 1 (3%) | 1 |
| Irritação | 1 (3%) | 1 |
| Dor | 1 (3%) | 1 |
| Inchaço | 1 (3%) | 1 |
| Sensação de corpo estranho | 1 (3%) | 1 |
| Degeneração macular | 1 (3%) | 1 |
| Buraco macular | 2 (7%) | 3 |
| Hemorragia da retina | 1 (3%) | 1 |
| Hemorragia coroidal | 1 (3%) | 1 |
| Ptose palpebral | 1 (3%) | 1 |
| Maculopatia | 1 (3%) | 2 |
| Desordem da retina | 1 (3%) | 2 |

Fonte: Maguire (2021).

Eventos adversos graves

De acordo com resultados oriundos da base clinicaltrials.gov, 2/20 (10%) pacientes do grupo intervenção e 0/9 (0%) do grupo controle apresentaram pelo menos um evento adverso classificado como grave. Em nenhum dos casos os eventos foram relacionados com o tratamento. Um paciente apresentou convulsão e reação a medicamento, associados a transtorno convulsivo pré-existente, e outro paciente apresentou reação a medicamento associada à complicação de uma cirurgia oral (27).

Ao longo do período de acompanhamento reportado no estudo de extensão (3 a 5 anos), quatro pacientes do grupo originalmente randomizado para intervenção experienciaram nove eventos adversos graves: um paciente apresentou reação a medicamento relacionada à complicação de uma cirurgia oral, um paciente apresentou reação a medicamento e três episódios convulsivos relacionados a uma desordem prévia, uma paciente apresentou um caso de pneumonia e dois de menorragia e um paciente apresentou descolamento de retina após quatro anos de estudo. O descolamento de retina foi considerado relacionado ao procedimento de aplicação do voretigeno neparvoveque, mas não ao medicamento propriamente dito. Um paciente do grupo que recebeu a intervenção tardiamente apresentou perda da função foveal 27 dias após a cirurgia, sendo este evento julgado relacionado ao procedimento. Nenhum evento adverso grave foi considerado relacionado ao voretigeno neparvoveque (29).

6.4 Risco de viés dos estudos de acordo com análise do demandante

A avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos randomizados (ECR) foi conduzida com a ferramenta *Risk of Bias* (RoB) da Cochrane, versão 1(48). Contudo, atualmente a Cochrane recomenda o uso da versão 2 da ferramenta RoB, pela qual o risco de viés é avaliado separadamente para cada desfecho (49). A avaliação do demandante é mostrada na **Figura 3**.

| Estudo (AUTOR, ANO) | A sequência da alocação aleatória foi gerada adequadamente? | Houve sigilo adequado (ocultação) da alocação? | Cegamento dos participantes e profissionais? | Cegamento dos avaliadores do desfecho? | Os dados incompletos foram adequadamente tratados? | O resultado está livre de viés de publicação seletiva? | O estudo está aparentemente livre de problemas que possam levar a alto risco de viés? |
|--|---|--|--|--|--|--|---|
| I) NCT0099 9609 Russel et al. (2017)(6) | 😊 | 😞 | 😞 | 😞 | 😊 | 😊 | 😞 |

😊 = baixo risco; 😞 = alto risco; 😟 = algumas preocupações

Figura 3. Análise do risco de viés realizada pelo demandante, de acordo com a ferramenta Risk of Bias versão 1 da Cochrane.

Fonte: material do demandante (dossiê página 42).

Foi detectado pelo demandante um alto risco de viés para os domínios “geração de sequência aleatória” e “ocultação de alocação” pela ausência de randomização em dois estudos; como também para o domínio “cegamento de avaliadores”, o que foi justificado pela complexidade de realizar cegamento com esse tipo de procedimento. Para os domínios “relato de desfecho seletivo” e “desfechos incompletos” o viés foi classificado como baixo. Por outro lado, não foram citados problemas em relação à seleção de resultados.

6.5 Risco de viés dos estudos de acordo com análise do Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde

Foi conduzida uma nova avaliação do risco de viés do ECR utilizando-se a ferramenta RoB 2, que avalia o risco de viés por desfecho. Os desfechos foram avaliados para o período comparativo (**Quadro 6**).

Quadro 6. Risco de viés dos estudos incluídos na análise crítica utilizando a ferramenta RoB (risk of bias) 2.

| <u>Desfecho</u> | <u>D1</u> | <u>D2</u> | <u>D3</u> | <u>D4</u> | <u>D5</u> | <u>Global</u> |
|--|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|---------------|
| Função visual (MLMT) | + | + | + | + | + | + |
| Sensibilidade à luz (FST) | + | + | + | ! | + | ! |
| Acuidade visual (Holladay) | + | + | + | ! | + | ! |
| Acuidade visual (Lange) | + | + | + | ! | ! | ! |
| Campo visual (Goldmann III4e e Humphrey) | + | + | + | ! | ! | ! |
| Eventos adversos gerais | + | + | + | ! | + | ! |
| Eventos adversos graves | + | + | + | ! | + | ! |

Estudo: Russell e col. (2017) (27).

D1: Randomização

D2: Desvio da intervenção pretendida

D3: Dados de resultados faltantes

D4: Mensuração do desfecho

D5: Seleção do resultado

Todos os desfechos, com exceção da função visual, apresentaram algumas preocupações em relação ao domínio “mensuração do desfecho”, uma vez que os avaliadores tinham conhecimento sobre a alocação e porque foi considerado que estes desfechos possuem algum grau de subjetividade. Só houve cegamento dos avaliadores para o desfecho primário (visão funcional por MLMT). Adicionalmente, os desfechos acuidade visual por escala de Lange e campo visual foram considerados com algumas preocupações no domínio “seleção de resultados” pois apresentaram caráter *post hoc*. Este último ponto não havia sido apontado como uma preocupação de acordo com a avaliação do demandante.

6.6 Certeza geral das evidências (GRADE) de acordo com o demandante

O demandante apenas descreve que os resultados obtidos para desfechos de eficácia e segurança são confiáveis, com qualidade classificada como moderada, sendo rebaixada em um nível por limitações metodológicas, através da utilização do sistema GRADE. Mais detalhes não são fornecidos.

6.7 Certeza geral das evidências (GRADE) de acordo com Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde

A qualidade das evidências foi avaliada utilizando a ferramenta *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) para o período comparativo do ECR (50).

Quadro 7. Perfil de evidências sobre a eficácia e segurança do tratamento com voretigene neparvoveque em pacientes com distrofias hereditárias da retina ligadas à mutação bialélica do gene RPE65.

| N de estudos | Delineamento do estudo | Avaliação da qualidade da evidência | | | | Outras considerações | Nº de pacientes | | Efeito observado | Qualidade da evidência | Importância |
|---|------------------------|-------------------------------------|----------------|--------------------|--------------------|---|-----------------|------------------------|--|------------------------|-------------|
| | | Risco de viés | Inconsistência | Evidência indireta | Imprecisão | | VN | Ausência de tratamento | | | |
| Qualidade de vida: não avaliado | | | | | | | | | | | |
| - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | CRÍTICO |
| Visão funcional (avaliado por: teste de mobilidade multi-luminância biocular, seguimento: 1 ano, unidade: escore de MLMT baseado em lux) | | | | | | | | | | | |
| 1 | ECR | Não grave | Não grave | Não grave | Não grave | - | 21 | 10 | DM 1,6 IC 95% 0,71 a 2,41 p=0,0013 | ⊕⊕⊕⊕ ALTA | CRÍTICO |
| Sensibilidade à luz (avaliado por: FST, seguimento: 1 ano, unidade: log₁₀(cd.s/m²)) | | | | | | | | | | | |
| 1 | ECR | Não grave | Não grave | Não grave | Não grave | - | 21 | 10 | DM -2,11 IC 95% -3,19 a -1,04 p=0,0004 | ⊕⊕⊕⊕ ALTA | IMPORTANTE |
| Acuidade visual (avaliado por: Holladay, seguimento: 1 ano, unidade: LogMAR) | | | | | | | | | | | |
| 1 | ECR | Não grave | Não grave | Não grave | Grave ^a | - | 21 | 10 | DM -0,16 IC 95% -0,41 a +0,08 p=0,17 | ⊕⊕⊕○ MODERADA | IMPORTANTE |
| Acuidade visual (avaliado por: Lange, seguimento: 1 ano, unidade: letras) | | | | | | | | | | | |
| 1 | ECR | Grave ^b | Não grave | Não grave | Grave ^c | - | 20 | 9 | DM 7,4 IC 95% 0,1 a 14,6 p=0,0469 | ⊕⊕○○ BAIXA | IMPORTANTE |
| Campo visual (avaliado por: Goldmann, seguimento: 1 ano, unidade: soma do total de graus) | | | | | | | | | | | |
| 1 | ECR | Grave ^b | Não grave | Não grave | Não grave | - | 20 | 9 | DM 378,7 IC 95% 145,5 a 612 p=0,0059 | ⊕⊕⊕○ MODERADA | IMPORTANTE |
| Campo visual (avaliado por Humphrey, sensibilidade foveal, seguimento: 1 ano, unidade: dB) | | | | | | | | | | | |
| 1 | ECR | Grave ^b | Não grave | Não grave | Grave ^a | - | 20 | 9 | DM 0,04 IC 95% -7,1 a +7,2 p=0,18 | ⊕⊕○○ BAIXA | IMPORTANTE |
| Campo visual (avaliado por Humphrey, limiar macular, seguimento: 1 ano, unidade: dB) | | | | | | | | | | | |
| 1 | ECR | Grave ^b | Não grave | Não grave | Não grave | - | 20 | 9 | DM 7,9 IC 95% 3,5 a 12,2 p=0,0005 | ⊕⊕⊕○ MODERADA | IMPORTANTE |
| Eventos adversos oculares não graves (seguimento: 1 ano) | | | | | | | | | | | |
| 1 | ECR | Não grave | Não grave | Não grave | Grave ^c | - | 13/20 (65%) | 1/9 (11%) | RR 5,85 ^d IC 95% 0,90 a 38 p=0,06 | ⊕⊕⊕○ MODERADA | IMPORTANTE |
| Eventos adversos graves (seguimento: 1 ano) | | | | | | | | | | | |
| 1 | ECR | Não grave | Não grave | Não grave | Grave ^c | Nenhum evento relacionado ao tratamento | 2/20 (10%) | 0,9 (0%) | RR 2,38 ^d IC 95% 0,12 a 45 p=0,56 | ⊕⊕⊕○ MODERADA | CRÍTICO |

^aintervalo de confiança ultrapassa a linha da nulidade.

^banálise *post hoc*.

^camplo intervalo de confiança.

^dmedida de efeito estimada pelos pareceristas (51).

DM: diferença nas médias.

O desfecho qualidade de vida não pode ser avaliado pois não foi analisado pelo ECR. Os desfechos visão funcional e sensibilidade à luz não apresentaram critérios que pudessem reduzir sua qualidade, sendo a confiabilidade na evidência classificada como alta. O desfecho acuidade visual por escala de Holladay teve a qualidade da evidência reduzida em um nível devido à imprecisão na estimativa de efeito, uma vez que há ausência de diferença estatística entre os grupos (intervalo de confiança ultrapassa a linha da nulidade), sendo a confiança na evidência classificada como moderada. O desfecho acuidade visual por escala de Lange teve a qualidade da evidência reduzida em dois níveis devido à imprecisão na estimativa de efeito (amplo intervalo de confiança) e ao caráter *post hoc* deste desfecho no ECR (risco de viés), sendo a confiança na evidência classificada como baixa. O desfecho campo visual avaliado por teste de Goldmann III4e teve a qualidade da evidência reduzida em um nível devido ao caráter *post hoc* deste desfecho no ECR (risco de viés), sendo a confiança na evidência classificada como moderada. O desfecho campo visual (sensibilidade foveal) avaliado por teste de Humphrey teve a qualidade da evidência reduzida em dois níveis devido à imprecisão na estimativa de efeito, uma vez que há ausência de diferença estatística entre os grupos (intervalo de confiança ultrapassa a linha da nulidade) e ao caráter *post hoc* deste desfecho no ECR (risco de viés), sendo a confiança na evidência classificada como baixa. O desfecho campo visual (limiar macular) avaliado por teste de Humphrey teve a qualidade da evidência reduzida em um nível devido ao caráter *post hoc* deste desfecho no ECR (risco de viés), sendo a confiança na evidência classificada como moderada. O desfecho eventos adversos oculares teve a qualidade da evidência reduzida em um nível devido à imprecisão (amplo intervalo de confiança), sendo a confiança na evidência considerada moderada. O desfecho eventos adversos graves teve a qualidade da evidência reduzida em um nível devido à imprecisão (amplo intervalo de confiança), sendo a confiança na evidência considerada moderada.

6.8 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

A evidência oriunda do ECR de fase 3 publicado por Russell e col. (2017) mostrou resultados de eficácia superiores para o grupo que recebeu voretigeno neparvoveque em comparação com o grupo controle (ausência de intervenção) ao final de um ano. Os desfechos de eficácia classificados como críticos foram visão funcional e qualidade de vida. A visão funcional se mostrou superior no grupo intervenção, sendo a confiança na evidência considerada alta. A qualidade de vida dos pacientes não foi avaliada.

Em relação aos outros desfechos, classificados como importantes, houve superioridade estatística para o grupo intervenção para sensibilidade à luz (qualidade alta), acuidade visual por escala de Lange (qualidade baixa), campo visual avaliado por Goldmann (qualidade moderada), e campo visual (limiar macular) avaliado por Humphrey (qualidade moderada). Para os desfechos acuidade visual por escala de Holladay (qualidade moderada) e campo visual (sensibilidade foveal) avaliado por Humphrey (qualidade baixa) não houve diferença estatística entre os grupos.

Os resultados de eficácia obtidos no primeiro ano se mantiveram ao longo dos anos subsequentes avaliados (quatro anos), como reportado nos estudos de extensão (28,29).

Mais eventos adversos oculares foram observados no grupo intervenção, porém estes foram em geral leves a moderados e não houve diferença estatística entre os grupos. Dois pacientes do grupo intervenção apresentaram eventos adversos graves durante o período comparativo, porém estes não foram considerados relativos ao tratamento.

Os resultados de segurança em longo prazo consideram todos os pacientes (ao final do primeiro ano, os pacientes inicialmente randomizados ao grupo controle receberam voretigeno neparvoveque), que tiveram acompanhamentos na última análise dos dados variando de 3 a 5 anos. Durante todo o seguimento, 19/29 (66%) pacientes experimentaram algum evento relacionado ao procedimento de administração do medicamento. Dois eventos adversos sérios foram observados: descolamento de retina após 4 anos e perda da função foveal 27 dias após a cirurgia. Estes eventos foram considerados relacionados ao procedimento e não ao voretigeno neparvoveque propriamente dito. De maneira geral, os resultados obtidos apontam que a tecnologia é eficaz e segura.

Por último, é importante ressaltar que os pacientes incluídos no ECR apresentavam especificamente ACL e não outras DHRs relacionadas à mutação bialélica do gene RPE65. ACL é uma condição que acomete os pacientes mais precocemente, apresenta progressão mais rápida e prognóstico mais agressivo. Desta forma, a generalização dos resultados deve ser ponderada (27).

7 EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

7.1 Avaliação econômica

7.1.1 Apresentação do modelo de avaliação econômica

O **Quadro 8** apresenta as principais características da avaliação econômica conduzida pelo demandante e a avaliação da Secretaria-Executiva da Conitec, com base nas Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica, do Ministério da Saúde (52).

Quadro 8. Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante e comentários dos autores da análise crítica.

| Parâmetro | Especificação | Comentários |
|--|--|---|
| Tipo de estudo | Avaliação de custo-utilidade | Adequado. A abordagem é plausível considerando a diferença de eficácia e segurança, identificada em ensaio clínico randomizados. |
| Alternativas comparadas (Tecnologia/intervenção X Comparador) | VN (voretigeno neparvoveque), administrada como duas injeções subretinianas (uma em cada olho). O comparador na análise econômica é, portanto, o melhor tratamento suporte (BSC, do inglês <i>Best Supportive Care</i>). BSC inclui bengala articulada, lupa de apoio com ou sem iluminação, reabilitação visual, | Adequado. Não há terapia modificadora da doença no SUS, portanto, o BSC é o único comparador possível. A abordagem dos autores é plausível, considerando os procedimentos SIGTAP disponíveis para a presente indicação. |



| Parâmetro | Especificação | Comentários |
|--|---|--|
| | terapia ocupacional, atendimentos ambulatoriais (principalmente exames diagnósticos) e consultas oftalmológicas. | |
| População em estudo e Subgrupos | Indivíduos com distrofias hereditárias da retina mediado por RPE65 que têm células retiniais viáveis suficientes. Não foram fornecidas análises de subgrupo. | Adequado com ressalvas. No reporte é mencionado que a identificação da população deve considerar além da análise genética, a análise de células retiniais viáveis suficientes, segundo critério médico . Recomenda-se que para adoção da tecnologia sejam considerados os mesmos critérios utilizados pelos estudos clínicos ^a . Análises de subgrupos por faixa etária, gravidade da condição ou ainda a própria condição (retinite pigmentosa e amaurose congênita de Leber) poderiam agregar resultados importantes para auxiliar na tomada de decisão, uma vez que em indivíduos com condição mais ou menos severa os benefícios podem ser diferentes e resultar em análises diferentes de eficiência. Ao passo que nos dois primeiros casos é desconhecida a razão para não realização das análises, no caso da condição subjacente, sabe-se que os ECR contemplaram apenas população com amaurose congênita de Leber (informação disponível no registro NCT). A retinite pigmentosa é cerca de 10 vezes mais frequente que amaurose congênita de Leber e menos severa. Apesar da população restrita no registro dos ECR (amaurose congênita de Leber) o demandante optou por utilizar a denominação abrangente nas publicações (distrofias hereditárias da retina), o que subsidia a indicação aprovada em bula. A razão para essa “extrapolação” de população deve-se ao fato de argumento biologicamente plausível de que o mecanismo de ação de VN independe da doença de base, desde que os requisitos genéticos e de viabilidade celular sejam atendidos. Assim, é plausível o racional de que VN seja eficaz e efetivo para as duas condições. Entretanto, reiteramos que dada à diferente severidade das condições, não há razão para esperar similar eficiência para elas. |
| Desfecho(s) de saúde utilizados | Acuidade visual e campo visual | Adequado com ressalvas. O desfecho primário do ECR foi alteração na pontuação de desempenho bilateral de teste de mobilidade multi-luminância, o qual não foi utilizado como desfecho intermediário da avaliação econômica. Os autores da avaliação econômica não justificaram, mas segundo avaliações econômicas publicadas para perspectivas internacionais [Reino Unido, Holanda e EUA (53)], a escolha por acuidade visual e campo visual é a mais plausível, tendo em vista a relação conhecida desses desfechos com parâmetros de custos e utilidade. Importante destacar que para os desfechos acuidade visual e campo visual, a avaliação da qualidade geral da evidência sugere evidência de baixa a moderada confiança. Além disso, os autores consideraram no caso base as estimativas mais favoráveis ao tratamento (acuidade visual por escala de Lange (qualidade baixa), campo visual avaliado por Goldmann (qualidade moderada)), não considerando parâmetros que não identificaram benefícios para VN (acuidade visual por escala de Holladay (qualidade moderada) e campo visual (sensibilidade foveal) avaliado por Humphrey (qualidade baixa)). Avaliação de qualidade apresentada refere-se à realizada pelos autores dessa análise crítica. |
| Horizonte temporal, duração do tratamento e duração do efeito | O modelo avalia o horizonte de tempo da vida do paciente entre seus 15 e 80 anos; Duração do tratamento: Pontual; | Adequado com ressalvas. Apesar da indicação em bula permitir o uso em crianças maiores de 4 anos de idade, o modelo considerou resultados para indivíduos com idade |

| Parâmetro | Especificação | Comentários |
|---|---|---|
| | <p>Duração do efeito: Estabilização por 30 anos (suposição).</p> <p>Espera-se que a duração do efeito do tratamento fique entre o acompanhamento máximo disponível (7,5 anos) e o tempo de vida restante dos pacientes (~80 anos). Dessa maneira, um efeito de tratamento de 30 anos foi assumido como representando um ponto médio razoável entre esses limites superior e inferior. Além disso, considerando-se a adoção da premissa de um efeito de tratamento de 40 anos para a avaliação do NICE (84), é possível estabelecer o efeito de 30 anos como uma premissa mais conservadora para o modelo em questão.</p> | <p>inicial média de 15 anos, uma vez que foi a idade média da população incluído no ECR, o que é plausível. Tratando-se de uma condição crônica, o horizonte <i>lifetime</i> é o mais apropriado, apesar da incerteza para desfechos de longo prazo. Na presente análise, os autores consideraram os resultados dos estudos clínicos para primeiro ano do modelo e estabilização da doença para os 30 anos seguintes. Segundo especialistas consultados pelo NICE, a premissa de estabilização da doença por décadas é racional, uma vez que as células fotorreceptoras são neurônios diferenciados terminalmente que não se replicam ou se regeneram. Dessa forma, se voretigeno neparvoveque introduzir uma cópia saudável do gene RPE65 defeituoso nas células retiniais com sucesso e RPE65 for expresso por células fotorreceptoras, é esperado que a função visual será restaurada (54).</p> |
| Taxa de desconto | 5% para custos e desfechos | <p>Adequado com ressalvas. Os autores utilizaram a recomendação das diretrizes metodológicas de avaliação econômica no Brasil. Entretanto, quando o tratamento restaura a saúde quase plena das pessoas, quando de outra forma elas teriam uma vida gravemente prejudicada, e quando isso é sustentado por um período muito longo (normalmente pelo menos 30 anos), as análises de custo-efetividade são muito sensíveis à taxa de desconto usada. É o que se percebe nesse modelo, em que discussões, especialmente, internacionais, recomendam a utilização de taxas de descontos menores (55). Ao utilizar taxas de descontos menores para custo e utilidade, ao passo que o custo não é substancialmente alterado, a utilidade fica consideravelmente maior, resultando em análise de eficiência mais favorável para a incorporação (i.e., custos incrementais menores comparado ao cenário com taxa de desconto maior).</p> |
| Perspectiva da análise | <p>Essa análise econômica é realizada da perspectiva do sistema público de saúde (SUS), que inclui custos médicos diretos, como medicamentos, procedimentos e exames laboratoriais. Além disso, uma análise adicional levando em conta custos societais (custos indiretos) é realizada, levando em conta os impactos gerados pela cegueira (Tabela 9).</p> | <p>Adequado com ressalvas. A definição da perspectiva SUS para a análise principal foi correta e escolhas dos custos estão coerentes com a perspectiva.</p> <p>Análise para a perspectiva da sociedade é complementar e não interfere na recomendação.</p> |
| Medidas e quantificação dos desfechos baseados em preferência (utilidades) | <p>Dada a natureza ultra-rara da condição, não foi considerado viável recrutar uma amostra representativa de pacientes afim de coletar dados prospectivamente. Assim adotou-se uma abordagem alternativa, na qual os médicos avaliaram uma série de relatos do impacto da doença em termos de qualidade de vida relacionados à saúde.</p> <p>Seis especialistas em retina, todos com experiência em DHR, foram entrevistados para fornecer uma avaliação de cada estado desenvolvido.</p> <p>A <u>utilidade</u> correspondente aos estados de saúde usados no caso base do modelo são os valores do Índice de Utilidade de Saúde Mark 3 (HUI-3, do inglês Health Utilities Index Mark 3), obtidos de um estudo de utilidade</p> | <p>Inadequado. A análise de efetividade considera apenas utilidade (preferência da população). Além de a preferência captada não se referir a da população brasileira, o dado original não capta preferência de indivíduos com a condição incluídos nos ECRs (por exemplo, EQ-5D, Time Trade-Off, entre outros), mas sim opinião de especialistas. Nessa consulta, os especialistas estimam valores com comportamento de decaimento linear de acordo com o agravamento da condição. É digno de nota, que segundo especialistas, o último estado de saúde (ES 5) foi avaliado com valor negativo, ou seja, como se o pior estado de gravidade da distrofia hereditária da retina fosse pior do que a morte (zero), o que não é plausível segundo especialistas (54).</p> <p>Nessa análise principal, os autores optam por não utilizar EQ-5D, uma vez que a ferramenta não incorpora a cegueira. Entretanto, é importante ressaltar que é uma ferramenta amplamente utilizada para outras condições e permite,</p> |



| Parâmetro | Especificação | Comentários |
|---|--|---|
| | <p>realizado por Acaster Lloyd (descrito na seção 5.4.3.1.1).</p> <p>As <u>desutilidades de EA</u> avaliados (catarata, inflamação ocular e aumento da pressão intraocular) foram aplicadas como uma perda pontual de QALY (anos de vida ajustados pela qualidade - do inglês, quality adjusted life-years). A perda de QALY, associada a cada EA incluído, foi calculada como o produto do decréscimo da utilidade da duração (em meses) da condição e da proporção de pacientes que experimentaram cada evento no estudo Russell et al., 2017 (6).</p> <p>Os decréscimos de utilidade e duração do evento para catarata e inflamação ocular foram obtidos no Apêndice J da diretriz NICE 82 (NG82) (102) sobre degeneração macular relacionada à idade.</p> <p>Na ausência de outros dados, utilizou-se, de maneira conservadora, o decréscimo de utilidade para aumento da pressão intraocular o mesmo que relatado para glaucoma não controlado/grave por Pershing et al., 2014 (106). A duração do aumento da pressão intraocular foi assumida como sendo de 1 mês, já que todos os eventos de aumento da pressão intraocular observados no estudo Russell et al., 2017 (6) foram totalmente resolvidos em 1 mês.</p> | <p>portanto, uma comparação de QALY potencialmente mais padronizada.</p> <p>Dada à incerteza, os autores complementam a análise com cenário que considera valores de utilidade retirados de estudo que avaliou a preferência de indivíduos com retinopatia diabética que são mais idosos e apresentam comorbidades do diabetes (Brown et al 1999). Essa análise penalizou a análise de eficiência mostrando resultados mais desfavoráveis para incorporação.</p> <p>Adicionalmente, os autores incluíram na análise principal a incapacidade de cuidador, o que segundo especialistas é plausível para análise que considera crianças. Entretanto, a prática clínica sugere que adultos e idosos requeiram menos de seus cuidadores, o que não foi considerado no modelo.</p> |
| Medidas da efetividade | <p>O resultado primário avaliado é a relação de custo-efetividade incremental (ICER) expresso como o custo por ano de vida ajustado pela qualidade (QALY) ganho. Além desse, outros resultados apresentados pelo modelo são:</p> <ul style="list-style-type: none">• Custos totais;• Custos diretos médicos;• QALYs totais;• QALYs por estado de saúde;• Perda de QALY devido a EAs;• Perda de QALY dos cuidadores (explorado nas análises de sensibilidade). | <p>Inadequado. A análise de efetividade considera apenas anos de vida ajustados pela qualidade. Como comentado no tópico anterior, os valores de utilidade são incertos. Dessa forma, contribuiria para a recomendação se uma análise adicional fosse considerada, por exemplo, razão de custo-efetividade incremental para anos sem cegueira, pacientes que melhoram deficiência visual ou pacientes que alcançam estado de saúde 1, que são desfechos mais pragmáticos.</p> |
| Estimativa de recursos despendidos e de custos | <ul style="list-style-type: none">• Teste de elegibilidade;• Luxturna® (voretigeno neparvoveque) (incluindo aquisição, administração e monitoramento);• Manejo dos eventos adversos;• Uso de recursos médicos (bengala articulada, lupa de apoio com ou sem iluminação, reabilitação visual, terapia ocupacional, atendimentos ambulatoriais (principalmente exames diagnósticos) e consultas oftalmológicas);• Uso de recursos não-médicos (perda de produtividade do cuidador, perda de produtividade do paciente e seguro social). | <p>Adequado com ressalvas. O demandante apresentou custo para teste genético a ser reembolsado pelo SUS e não apresentou procedimento SIGTAP equivalente. É necessário esclarecer se seria necessária a incorporação do teste genético no SUS ou ampliação de procedimento existente para contemplar o CID de DHR. Foi identificado procedimento IDENTIFICAÇÃO DE MUTAÇÃO POR SEQUENCIAMENTO POR AMPLICON ATÉ 500 PARES DE BASES com custo R\$ 0 na SIGTAP e sem especificação de qualquer CID. Além disso, o custo considerado foi obtido com Laboratório de Testes Genéticos (CEGH-CEL da USP). Assim, é importante considerar se a potencial falta de acesso e acessibilidade ao teste genético, poderia ser um entrave para garantia de equidade no tratamento desses pacientes. O demandante apresenta em seu relatório compromisso em aumentar o acesso ao diagnóstico.</p> |



| Parâmetro | Especificação | Comentários |
|---|---|--|
| | | O custo de aquisição de voretigeno neparvoveque foi proposto com desconto de 4,4% em relação ao PMVG 18% (De R\$ 1.898.556,25 para R\$1.814.600,72). |
| Unidade monetária utilizada, data e taxa da conversão cambial (se aplicável) | Real. Custos obtidos em real (sem utilização de câmbio). | Adequado, uma vez que a conversão de custos em saúde segundo o câmbio é criticável. |
| Método de modelagem | <p>A avaliação econômica está estruturada como um modelo de transição de estados de Markov (Figura 4). (...) A estrutura desenvolvida neste modelo econômico baseou-se nas diretrizes da American Medical Association (AMA) (87), que fazem uma correlação entre classes de deficiência visual e os desfechos VA e VF. (...) Os estados de saúde utilizados no modelo e as classes de deficiência visual definidas pelo AMA estão alinhados, exceto nos dois piores estados de saúde - 'quase cegueira' e 'cegueira total'. Os mesmos foram recategorizados como 'Contagem de dedos' e 'Movimento da mão, percepção de luz até não percepção de luz'. (...)</p> <p>No modelo, a associação do paciente ao estado de saúde é atribuída com base no pior valor de VA ou VF. (...)</p> <p>Para a fase de estabilização, (...) um modelo de estado múltiplo de progressão da doença foi desenvolvido usando métodos detalhados por Crowther & Lambert (94). Modelos de múltiplos estados foram recentemente objeto de orientação da NICE Decision Support Unit (95) no contexto da modelagem oncológica (especificamente, em contraste com o uso de modelos de sobrevivência particionados). Ao parametrizar os riscos de movimentação entre estados de saúde, essa abordagem permite a previsão de movimentos ao longo do tempo, facilitando uma análise de sensibilidade mais significativa do que, por exemplo, a estimativa não paramétrica de múltiplas probabilidades de transição entre diferentes períodos.</p> | <p>Adequado. Foram identificadas outras avaliações econômicas de VN para DHRs, considerando perspectivas internacionais, a saber Reino Unido, Holanda e EUA (53). Em termos de modelagem, o modelo conceitual difere, especialmente, devido à disponibilidade de dados. Outro modelo conceitual, possivelmente por não ter acesso a dados em nível do paciente, utiliza abordagem diferente (um estado vivo com deficiência visual variável com base na função exponencial e um estado de morte). Apesar dessa diferença substancial, ela não parece ter refletido em diferenças grandes para a análise de eficiência.</p> <p>É digno de nota que uma vez que os dados que povoam o modelo não partiram dos dados agregados e publicados, não foi possível replicar o cálculo das probabilidades de transição. Dados em nível do paciente foram solicitados ao demandante e em seu lugar foi enviado o estudo publicado que não permite a obtenção dos parâmetros.</p> |
| Pressupostos do modelo | Não reportado. | Adequado. Os pressupostos do modelo não foram compilados. Entretanto, são apresentados ao longo do texto, geralmente estabelecidos com os respectivos cenários alternativos. No próximo tópico, os principais cenários alternativos e, portanto, pressupostos do modelo que podem mais influenciar a recomendação, são destacados. |
| Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio | <p>Análise de sensibilidade probabilística, análise multivariada e análises de cenários:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Um cenário alternativo é analisado definindo-se estados de saúde somente pelo desfecho de campo visual (VF) (seção 5.5.4). - Ademais, no caso base, os valores utilizados de mensuração dos desfechos VA e VF são definidos pela média dos valores obtidos de | Adequado. As análises de sensibilidade parecem completas, sugerindo valores de eficiência mais e menos favoráveis que o caso-base, como pode ser observado na Figura 5 elaborada pelos autores desta análise crítica. Merece registro que não foi possível otimizar o modelo matemático e avaliar o impacto nas análises de sensibilidade, uma vez que o arquivo fornecido (xls) não continha as macros utilizadas, o que seria possível se |

| Parâmetro | Especificação | Comentários |
|-----------|--|---|
| | <p>cada olho. Adicionalmente, outro cenário alternativo é descrito utilizando os valores de VA e VF do melhor olho (seção 5.5.3).</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cenários alternativos, com diferentes valores de duração do efeito de tratamento, são descritos na seção 5.5.9. - Fase de longo prazo - o cenário alternativo propõe que tal probabilidade de transição para um estado pior seja reduzida em 25% no braço da VN (isto é, uma redução de risco relativo [RRR] de 25%). Essa suposição foi feita, na ausência de outras evidências, com base no fato de que aproximadamente 25% da retina é tratada com VN. Portanto, pode-se esperar que a taxa de declínio seja similarmente reduzida. - Além disso, em cenários alternativos, são avaliados os valores de utilidade obtidos de EQ-5D-5L do estudo Acaster Lloyd (seção 5.4.3.1.1) e os valores de utilidade do estudo de Brown et al., 1999 (88) (seção 5.4.3.1.2). | <p>fosse enviado, por exemplo, arquivo xlsx (planilha habilitada para macros do microsoft excel).</p> |

a - Espessura da retina na tomografia de coerência óptica do domínio espectral (>100 microns no polo posterior); fotografia do fundo ou exame clínico (≥ 3 áreas de disco da retina sem atrofia ou degeneração pigmentar no polo posterior); e capazes de realizar teste de mobilidade multi-luminância dentro da faixa de luminância avaliada, mas incapazes de passar no teste de mobilidade multi-luminância em 1 lux, o menor nível de luminância testado.

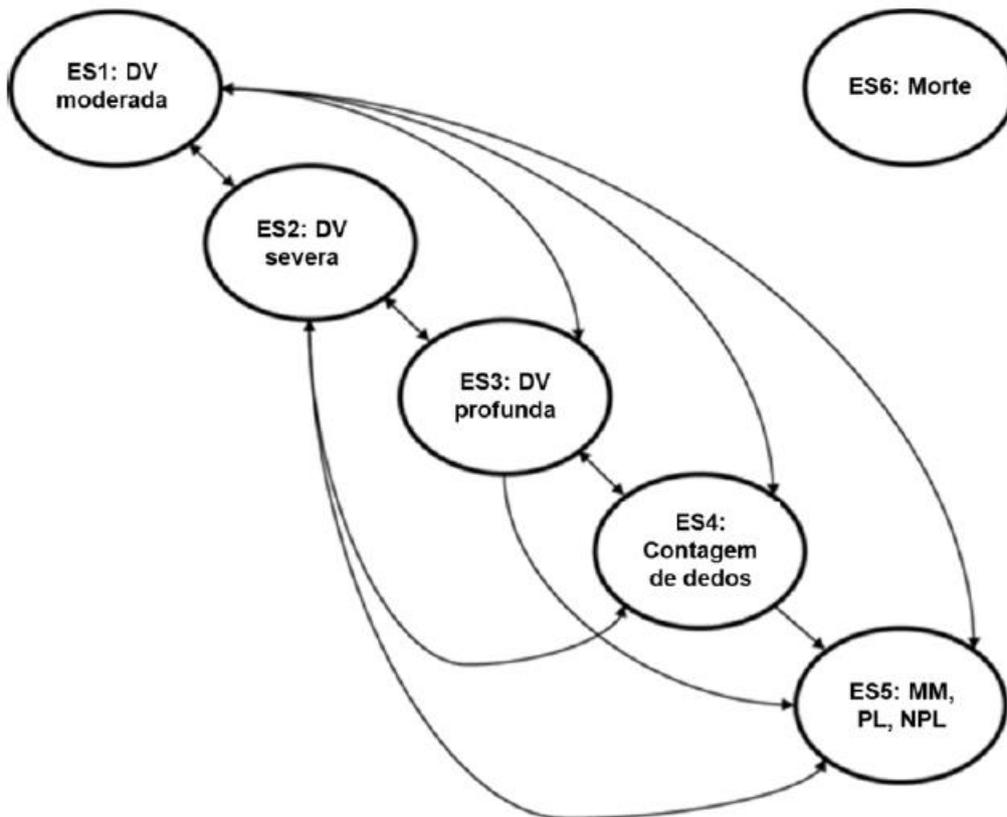


Figura 4. Esquemática de transição dos estados de saúde do modelo.

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

Fonte: Relatório do demandante.

Tabela 9. Custos desagregados de melhor tratamento de suporte e voretigeno neparvoveque.

| Tecnologia | BSC | VN |
|-------------------------|-----------|---------------|
| Custos de aquisição | - | R\$ 3.636.082 |
| Teste de elegibilidade | - | R\$ 97.742 |
| Manejo de EA | - | R\$ 196 |
| Uso de recursos médicos | R\$ 1.406 | R\$ 1.406 |
| Custos totais | R\$ 1.406 | R\$ 3.735.426 |

BSC: *best supportive care* (melhor tratamento de suporte), EA: evento adverso, VN: voretigeno neparvoveque.

7.1.2 Resultados da avaliação econômica

Considerando os parâmetros sumarizados acima, o demandante identificou em sua análise principal que VN promove 4 anos de vida ajustados pela qualidade incrementais, mediante investimento. Assim, para cada ano de vida incremental obtido com VN é necessário investir cerca de R\$ 936 mil (**Tabela 10**).

Tabela 10. Resultados da avaliação econômica.

| Tecnologia | Custo do tratamento | QALY | Custo incremental | Efetividade incremental | RCEI |
|---------------------------|---------------------|------|-------------------|-------------------------|-------------|
| Melhor cuidado de suporte | R\$ 1.406 | 3,9 | - | | |
| Voretigeno neparvoveque | R\$ 3.735.426 | 7,9 | R\$ 3.734.020 | 4,0 | R\$ 935.887 |

QALY: *quality adjusted life years* (anos de vida ajustados pela qualidade).

RCEI: razão de custo-efetividade incremental.

7.1.3 Análise de sensibilidade da avaliação econômica

Em análises de cenários do demandante foi identificado que a RCEI pode variar de R\$ 845.822 (mais favorável à incorporação) a R\$ 1.358.691 (menos favorável à incorporação) (Figura 5). Análises com resultados mais favoráveis à incorporação foram obtidas, principalmente, quando considerado valores de desutilidade do cuidador e quando o efeito do tratamento (estabilização) foi ampliado (60 anos); análises com resultados menos favoráveis à incorporação foram obtidas, principalmente, quando considerado valores de utilidade obtidos de pacientes com retinopatia diabética e quando o efeito do tratamento (estabilização) foi reduzido (15 anos). Em análise de cenário dos autores dessa análise crítica, foi considerado uma taxa de desconto de 4% para custos e desfechos, sendo identificada uma RCEI de R\$ 765.766.

Em análise de sensibilidade univariada, a razão de custo-efetividade incremental variou de R\$ 561.980 a R\$ 1.576.454, especialmente devido à escolha do modelo de múltiplos estados Weibull (auxiliar ou constante). Em análise de sensibilidade multivariada a RCEI probabilística foi de R\$ 890.671, corroborando a análise principal.

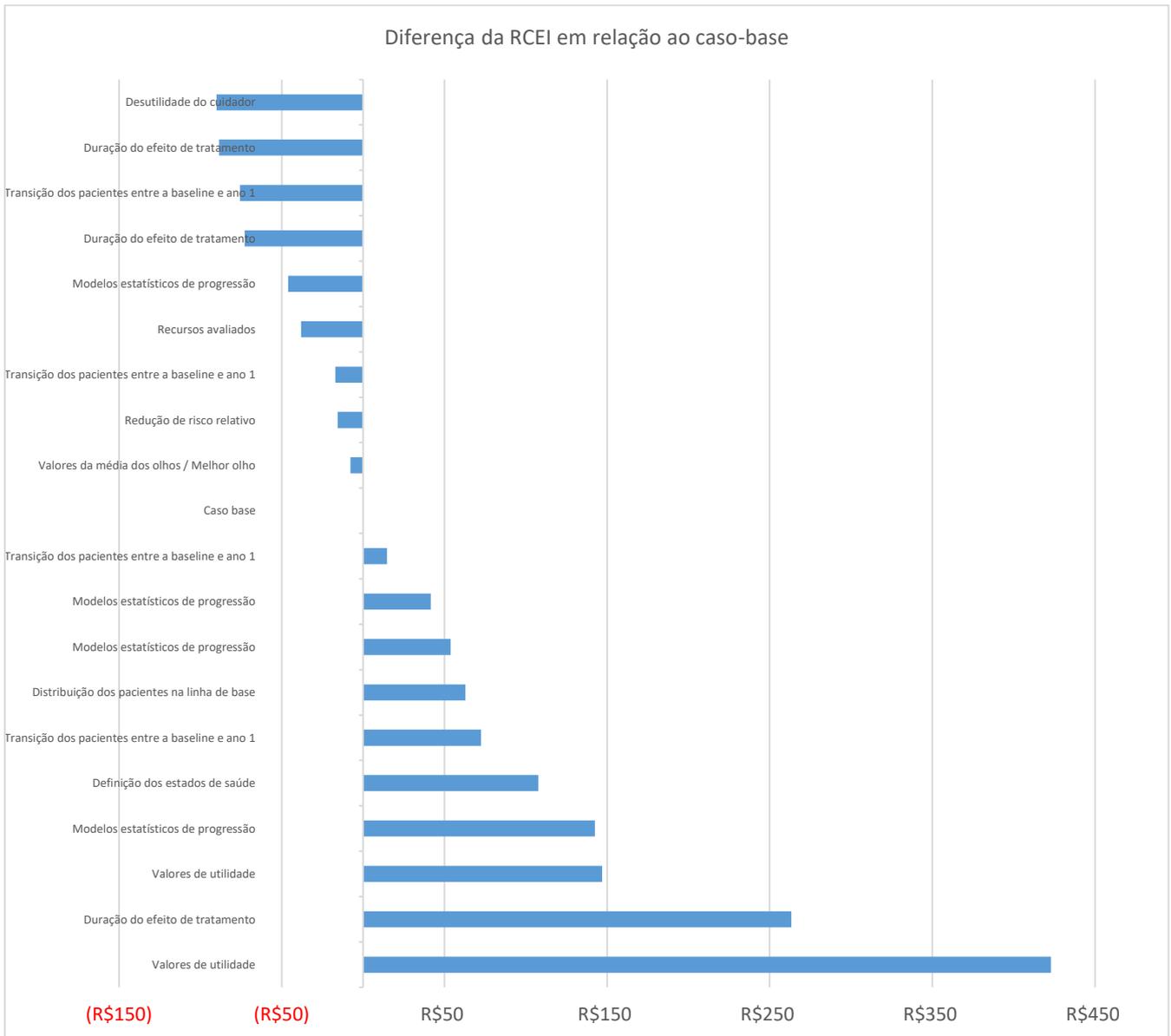


Figura 5. Análise de cenários da avaliação econômica, considerando diferença da relação de custo-efetividade incremental (RCEI) em relação ao caso-base.

Fonte: Autores da análise crítica com base em dados obtido no dossiê elaborado pelo demandante.

7.2 Impacto orçamentário

7.2.1 Apresentação do modelo de impacto orçamentário

O demandante elaborou uma análise de impacto orçamentário (AIO) da incorporação do voretigeno neparvoveque no SUS, considerando modelo estático. Características resumidas e comentadas são apresentadas no **Quadro 9**.

Quadro 9. Parâmetros do modelo de impacto orçamentário e comentários do NATS.

| Parâmetro | Abordagem | Comentário |
|---------------------------|--|--|
| População | Indivíduos com DHR mediados por RPE65 que possuem células retinianas viáveis disponíveis | Adequado com ressalvas. A DHR abrange a retinite pigmentosa e a amaurose congênita de Leber. Ao passo que DHR é a indicação aprovada em bula, a condição incluída no ensaio clínico foi a amaurose congênita de Leber apenas. A retinite pigmentosa é cerca de 10 vezes mais frequente que amaurose congênita de Leber e menos severa. |
| Intervenção | VN administrado como duas injeções subretinianas (uma em cada olho) | Adequado. |
| Comparador | Melhor tratamento de suporte (BSC) | Adequado, levando em conta a especificação para BSC de bengala articulada, lupa de apoio com ou sem iluminação, reabilitação visual, terapia ocupacional, atendimentos ambulatoriais (principalmente exames diagnósticos) e consultas oftalmológicas. |
| Resultados | Impacto total do orçamento associado à introdução do VN, custos totais por ano | Adequado. |
| Perspectiva | Sistema Único de Saúde (SUS) | Adequado. |
| Horizonte temporal | 5 anos | Adequado. |

Os custos foram muito parecidos aos adotados na AE e apresentados na Tabela 9 (custos de aquisição de VN, custos de administração de VN, custos de prednisona, custos de monitoramento de VN, custos de eventos adversos, custos de uso de recursos de saúde no período escolar e custos de teste de elegibilidade), exceto que uma vez que na AIO o horizonte temporal é de cinco anos e não *lifetime*, os custos médios de melhor cuidado de suporte foram maiores por considerar a utilização de recursos da idade escolar apenas, em detrimento de um custo médio que considera também idade de trabalho e de aposentadoria (menores). Além disso, na AIO foi considerada suposição de positividade diferente da adotada na AE, o que impactou em diferenças de custos do teste de elegibilidade por indivíduo tratado com VN. Assim, o custo de tratamento anual com o melhor cuidado de suporte foi de R\$ 3.871 e o custo do tratamento anula com VN foi de R\$ 3.640.154.

Com relação à definição da população elegível, a análise crítica é apresentada na **Tabela 11**.

Tabela 11. Parâmetros utilizados para definição da população elegível, segundo valor, fonte e comentário dos autores dessa análise crítica.

| Parâmetro | Valor | Fonte | Comentário |
|-----------|-------|-------|------------|
|-----------|-------|-------|------------|

| | | | |
|---|--------------------------------|--------------------|---|
| População brasileira | Ano 1 a 5: ≈ 214 a 219 milhões | IBGE 2020 | Adequado |
| Prevalência de distrofia hereditária da retina | 0,3% | Motta et al. 2018 | Adequado com ressalvas. A prevalência e incidência da distrofia é incerta tanto nacionalmente, quanto internacionalmente. Entretanto, não está claro o racional adotado, uma vez que o estudo de Motta et al. cita uma prevalência de 1 em 3000 (0,03%) em sua introdução e ao resgatar uma sequência de estudos que faz citação de citação chega-se a um estudo internacional de 2006 (56) que cita a prevalência de 1 em 4000 para retinite pigmentosa, sem fonte ou informação sobre método da estimativa. Uma vez que o demandante está envolvido em esforços para ampliar o diagnóstico da condição, uma análise considerando demanda aferida poderia fornecer um cenário alternativo para análise. Como comentado na análise crítica da avaliação econômica, apesar de o ensaio clínico avaliar apenas pacientes com amaurose congênita de Leber, a indicação aprovada em bula é distrofia hereditária da retina que contempla adicionalmente retinite pigmentosa, condição 10 vezes mais frequente que amaurose congênita de Leber. |
| Prevalência de amaurose congênita de Leber | 5% | Motta et al. 2018 | Adequado |
| Incidência de amaurose congênita de Leber | 0,0001% | Suposição | Adequado |
| Prevalência de retinite pigmentosa | 40% | Motta et al. 2018 | Adequado |
| Incidência de retinite pigmentosa | 0,0006% | Bunker et al. 1984 | Adequado |
| Suspeita clínica | Ano 1 a 5: 5,0%-6,0% | Suposição | Adequado com ressalvas. O demandante esclarece que esse percentual pode aumentar a depender da educação sobre conscientização da doença entre especialistas em retina e outras especialidades. Entretanto, não fica claro com base em que se estimou que hoje apenas 4,5%-5,0% dos casos apresentam suspeita clínica. Da mesma forma, a depender de quem irá pagar pelo teste, não ficou claro a base para se estimar que apenas 30,0% terão acesso ao teste genético. |
| Acesso ao teste genético | Ano 1 a 5: 30,0%-35,0% | Suposição | Adequado com ressalvas. Não ficou claro porque na avaliação econômica foi considerada que a positividade para mutação no gene RPE65 é de 2,9% e aqui de 8,0%. A divergência, além de impactar em diferença do custo individual, também impacto no dimensionamento da população elegível e resultado análise de impacto orçamentário. |
| Presença de mutação no gene RPE65 | Ano 1 a 5: 8,0%-10,0% | Sallum et al. 2020 | |
| Células retinianas viáveis | 55% | NICE, 2019 | Adequado |
| Mercado privado | 20% | ANS 2020 | Adequado |
| Mercado público | 80% | Cálculo | Adequado |
| Adoção no mercado privado | Ano 1 a 5: 15%-0% | Suposição | Inadequado. Não ficou claro o porquê de uma estimativa consideravelmente baixa (15%) para definir a população do mercado privado que irá adquirir VN via SUS, uma vez que a |

| | | | |
|----------------------------------|---|-----------|--|
| | | | tecnologia não está disponível na saúde suplementar no cenário atual. |
| Adoção no mercado público | Ano 1 a 5: 25%-60% (análise principal) Ano 1 a 5: 25%-100% (cenário alternativo) | Suposição | Adequado com ressalvas. Da mesma forma, não ficou claro porque apenas 25%-60% da população elegível iria ter acesso ao VN incorporado. Uma vez que o prescritor e paciente passaram por todas as etapas de diagnóstico da condição, parece pouco provável que haja desconhecimento da incorporação da tecnologia ou falta de aceitação de ambos para utilização de VN. O demandante em reunião com o Secretaria-Executiva da Conitec prévia à submissão do relatório recebeu consideração similar e diante disso acrescentou à análise, cenário alternativo que considera 100% de adoção pelo mercado público no quinto ano, o que parece mais plausível. |

Considerando os valores supracitados, o demandante apresenta uma estimativa de população elegível variando de 41 a 50 pacientes ao ano obtida pela combinação da demanda epidemiológica (literatura internacional) com demanda aferida parcial (Programa_Mendelics_Lab_Spark), em que foi considerada intersecção das duas estimativas de 10% a 15%. Frente às discussões realizadas com o Secretaria-Executiva da Conitec anterior à apresentação da demanda, o demandante acrescentou uma análise de cenário de impacto orçamentário considerando adoção do mercado público chegando a 100% no quinto ano da análise, ou seja, o acréscimo de 2 pacientes em média por ano a partir do ano 2 do modelo.

Uma vez que a demanda obtida pelo demandante apresenta relativa incerteza, o que é inerente das demandas epidemiológicas para condições raras, foi solicitada à equipe da Secretaria-Executiva da Conitec uma estimativa da demanda aferida, considerando informações da Sala Aberta de Situação em Saúde (SABEIS)³ para o CID H35.5. A estimativa foi ainda menor, mas também com substancial incerteza, já que possivelmente devido à falta de conscientização de profissionais e pacientes sobre a condição (diagnóstico e tratamento), bem como ausência de terapia modificadora da doença no SUS para a condição, espera-se subutilização dos recursos em saúde disponíveis nesta população. A análise mostrou que há dois padrões nos últimos anos: de 2012 a 2018 com uma média de 16 pacientes ao ano e de 2019 a 2021 com uma média de 196 pacientes ao ano com o CID H35.5. As médias além de discrepantes, parecem bastantes baixas à luz da literatura, já que a essa população com o diagnóstico deve-se ainda considerar os percentuais de acesso ao teste genético, presença de mutação no gene RPE65, células retinianas viáveis e adoção (i.e., taxa de difusão ou *market share*), que levaria a uma estimativa de 1 a 5 pacientes elegíveis ao ano, a depender dos valores para afunilar até a população elegível.

³Ferre, F.; de Oliveira, G. L. A.; de Queiroz, M. J. & Gonçalves, F. (2020), Sala de Situação aberta com dados administrativos para gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas de tecnologias providas pelo SUS, in SBCAS 2020.

7.2.2 Resultados da análise de impacto orçamentário

Considerando a população elegível estimada pelo demandante para a análise principal (adoção pelo mercado público de até 60% no quinto ano), o impacto orçamentário incremental em 5 anos foi de R\$ 336.539.228, especialmente, devido ao custo de aquisição de VN (

Tabela 12).

Tabela 12. Impacto orçamentário incremental da incorporação da tecnologia em análise.

| Ano | População elegível | Impacto orçamentário com comparador (Cenário base) ¹ | Taxa de difusão para a intervenção (Mercado privado/mercado público) | Impacto orçamentário com o comparador ¹ e a intervenção ² | Impacto Orçamentário Incremental com a intervenção |
|------------------------|--------------------|---|--|---|--|
| 2021 | 41 | R\$ 158.707 | 15,00%/25,00% | R\$ 41.569.975 | R\$ 41.411.268 |
| 2022 | 42 | R\$ 321.284 | 20,00%/35,00% | R\$ 53.052.251 | R\$ 52.730.966 |
| 2023 | 50 | R\$ 514.829 | 0,00%/50,00% | R\$ 75.243.077 | R\$ 74.728.248 |
| 2024 | 50 | R\$ 708.374 | 0,00%/60,00% | R\$ 89.992.913 | R\$ 89.284.539 |
| 2025 | 42 | R\$ 870.951 | 0,00%/60,00% | R\$ 79.255.158 | R\$ 78.384.207 |
| Total em 5 anos | 225 | R\$ 2.574.145 | - | R\$ 339.113.374 | R\$ 336.539.228 |

¹ Custo de tratamento anual com o comparador = R\$ 3.871 (utilização de recursos em saúde no período escolar);

² Custo de tratamento anual com a intervenção = R\$ 3.640.154 (Soma dos custos de aquisição de VN (4,4% de desconto em relação ao PMVG 18%), custos de administração de VN, custos de prednisona, custos de monitoramento de VN, custos de eventos adversos, custos de uso de recursos de saúde no período escolar e custos de teste de elegibilidade).

7.2.3 Análise de sensibilidade da análise de impacto orçamentário

Para análise de cenário em que foi considerada adoção pelo mercado público de até 100% no quinto ano, o impacto orçamentário acumulado foi de R\$ 361.993.209.

A análise de sensibilidade univariada considerou a variação de +15% ou -15% para os valores dos parâmetros. Os parâmetros que mais influenciaram o impacto orçamentário cumulativo de 5 anos foram custo de aquisição de VN (R\$ 281.361.203 a R\$ 377.172.121). Outras variáveis de influência foram percentuais de suspeitas clínicas, de testes genéticos, de RPE65, de células retinianas viáveis, adoção pelo mercado público e tamanho da população total (IBGE), resultando em impacto orçamentário acumulado em 5 anos que variou de R\$ 318.357.814 a R\$ 340.475.650.

8 RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

National Institute for Health and Care Excellence (NICE)

Voretigeno neparoveque é recomendado pela agência inglesa para tratamento de DHRs mediadas por RPE65 em pessoas com perda de visão causada por estas condições e que tenham células retiniais viáveis suficientes. A recomendação vale apenas se a empresa fornecer voretigeno neparoveque de acordo com o acordo comercial (57).

Scottish Medicines Consortium (SMC)

A agência escocesa concluiu a sua avaliação inicial das evidências para voretigeno neparoveque utilizando seu *ultra-orphan framework*. Desde julho de 2020, o voretigeno neparoveque pode ser prescrito dentro da via específica para doenças ultra-órfãs, enquanto mais evidências sobre sua eficácia são geradas. Após 3 anos, a empresa fornecerá uma submissão atualizada para reavaliação para permitir uma decisão sobre seu uso rotineiro no sistema de saúde escocês (58).

Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED)

Nenhum documento localizado a respeito de voretigeno neparoveque.

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)

A agência canadense recomenda que voretigeno neparoveque seja reembolsado para o tratamento de pacientes com perda de visão devido à DHR associada à mutação bialélica RPE65 apenas se as seguintes condições forem atendidas (59):

1. Condições iniciais:
 - a. Mutações bialélicas RPE65, conforme confirmado por laboratório credenciado usando métodos de ensaio validados.
 - b. Possui células retinianas viáveis suficientes, conforme determinado por especialista em DHRs.
 - c. Possuir pelo menos quatro anos de idade.
 - d. Acuidade visual pior que 20/60 (ambos os olhos) e/ou campo visual menor que 20 graus em qualquer meridiano medido pelo isóptero III4e ou equivalente (ambos os olhos).
2. Condições de prescrição:

- a. O tratamento deve ser limitado a um por olho durante toda vida do paciente.
 - b. A seleção do paciente e as avaliações pré e pós-cirúrgicas devem ser realizadas por um médico especialista em DHRs.
 - c. O tratamento com voretigene neparvoveque deve ser administrado por um cirurgião de retina com experiência na realização de injeção submacular e tratamento de complicações associadas.
3. Condições econômicas:
- a. Redução de preço.

The Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS) e Pharmaceutical Management Agency (PHARMAC)

Nenhum documento localizado a respeito de voretigene neparvoveque.

9 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 se localizar medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes adultos e pediátricos com distrofia hereditária da retina (DHR), mediada por mutação bialélica no gene RPE65. A busca foi realizada no dia 14 de junho de 2021, utilizando-se as seguintes estratégias de busca:

- CliniCalTrials: Recruiting, Not yet recruiting, Active, not recruiting, Completed, Enrolling by invitation Studies | Interventional Studies | Retinal dystrophy OR Biallelic RPE65 Mutation-associated Retinal Dystrophy OR Inherited Retinal Dystrophy OR Inherited Retinal Dystrophy Due to RPE65 Mutations OR Leber Congenital Amaurosis OR Retinitis Pigmentosa OR Retinal Dystrophies | Phase 2, 3, 4;
- Cortellis: Current Development Status (Indication (Retinal dystrophy or Lebers congenital amaurosis or Retinitis pigmentosa) Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical or Phase 2 Clinical)).

Foram considerados estudos clínicos de fase 2, 3 ou 4 inscritos no ClinicalTrials, que testaram ou estão testando medicamentos resultantes da busca supracitada. Não foram considerados ensaios clínicos realizados com voretigene neparvoveque (tecnologia analisada neste relatório de recomendação).

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

Assim, no horizonte considerado nesta análise, não foram detectadas tecnologias para compor o esquema terapêutico da DHR, mediada por mutação bialélica no gene RPE65.

Entretanto, foi identificada a seguinte tecnologia em fase 1/2 de desenvolvimento:

- AAV5.hrPE65: vetor de vírus adeno-associado sorotipo 2/5, carreador do gene RPE65, para o tratamento da amaurose congênita de Leber. Recebeu do FDA designação de droga órfã em 2016 e de tratamento de doença pediátrica rara em 2017 (60). Em 2015, recebeu designação de droga órfã pela EMA (61).

Além disso, foram identificadas diferentes terapias baseadas no uso de células tronco, que estão em fase 1/2 ou superior de desenvolvimento (incluindo fase 3), para o tratamento da retinite pigmentosa mediada por mutações gênicas variadas (62).

10 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A evidência clínica oriunda de um único estudo de fase 3 em pacientes com amaurose congênita de Leber (27) mostrou superioridade clínica para voretigene neparvoveque em comparação com ausência de tratamento, com resultados sustentados por quatro anos em estudo de extensão. Os desfechos de eficácia avaliados pelo ECR englobaram visão funcional, sensibilidade à luz, acuidade visual, campo visual e eventos adversos. A visão funcional, avaliada pelo teste MLMT, foi o desfecho primário do estudo e se mostrou superior no grupo intervenção, sendo este resultado significativo tanto estatística quanto clinicamente (confiança na evidência considerada alta). Também houve superioridade estatística e clínica para o grupo intervenção para sensibilidade à luz (qualidade alta), desfecho secundário do estudo. Para acuidade visual, quando utilizada a escala de Holladay, não foi observada diferença entre os grupos (qualidade moderada). Ainda para acuidade visual, foi utilizada a escala de Lange (desfecho *post hoc*). Nesta análise houve diferença estatística limítrofe entre os grupos, porém não clinicamente importante (qualidade baixa). Os desfechos de campo visual foram todos exploratórios (análises não planejadas no protocolo do ECR), sendo que superioridade estatística foi observada para campo visual avaliado por Goldmann (qualidade moderada) e campo visual (limiar macular) avaliado por Humphrey (qualidade moderada). Para campo visual (sensibilidade macular) avaliado por Humphrey não houve diferença entre os grupos (qualidade baixa). A qualidade de vida, um desfecho de suma importância para os pacientes, não foi avaliada pelo estudo.

Os resultados de eficácia obtidos no primeiro ano se mantiveram ao longo dos anos subsequentes avaliados (quatro anos), como reportado nos estudos de extensão (28,29). Considerando que as células do epitélio pigmentado retiniano humano geralmente não sofrem mitose, apresentando proliferação mínima ao longo da vida, é esperado que o efeito persista pela vida do paciente (57). O ECR acompanhará os pacientes por 15 anos (27–29).

Mais eventos adversos oculares foram observados no grupo intervenção, porém estes foram em geral leves a moderados e não houve diferença estatística entre os grupos. Dois pacientes do grupo intervenção apresentaram eventos adversos graves durante o período comparativo, porém estes não foram considerados relativos ao tratamento. Ao final do primeiro ano, os pacientes inicialmente randomizados ao grupo controle receberam voretigeno neparvoveque. Durante todo o seguimento (entre 3 a 5 anos), 19/29 (66%) pacientes experimentaram algum evento relacionado ao procedimento de administração do medicamento. Dois eventos adversos sérios foram observados: descolamento de retina após 4 anos e perda da função foveal 27 dias após a cirurgia. Estes eventos foram considerados relacionados ao procedimento e não ao voretigeno neparvoveque propriamente dito. Dessa forma, o tratamento apresenta um perfil de segurança adequado.

Como limitações, o ECR apresentou período comparativo limitado (um ano) e ausência de cegamento para desfechos secundários e exploratórios. Por outro lado, durante o período comparativo foi identificada superioridade estatística e clínica para o grupo voretigeno neparvoveque em comparação com ausência de tratamento em grande parte dos desfechos de eficácia como previamente relatado, os quais se mantiveram estáveis durante o período de acompanhamento. Além disso, é compreensível que realizar cegamento dos pacientes e dos profissionais envolvidos com a administração do tratamento seja pouco viável, devido à característica da intervenção (injeção subretiniana aplicada sob anestesia geral). Contudo, idealmente, os avaliadores dos desfechos deveriam estar cegados quanto à alocação, como realizado para o desfecho primário (função visual).

É importante ressaltar que os pacientes incluídos no ECR apresentavam especificamente ACL e não outras DHRs relacionadas à mutação bialélica do gene RPE65 (24). ACL é uma condição que acomete os pacientes mais precocemente, apresenta progressão mais rápida e prognóstico mais agressivo. Desta forma, a generalização dos resultados deve ser ponderada. Também deve-se considerar que se trata de uma doença rara, e que para esse tipo de doença normalmente a evidência é limitada e são incluídos poucos pacientes nos estudos clínicos.

Avaliação econômica indica benefício de 4 anos de vida ajustados pela qualidade incrementais, mediante investimento de R\$ 936 mil para cada ano de vida incremental na comparação com o melhor cuidado de suporte disponível no SUS. O impacto orçamentário seria da ordem de R\$ 337 a R\$ 362 milhões para tratamento de 90 a 97 pacientes ao longo de 5 anos. Ao passo que é compreensível a dificuldade para se definir a população elegível em condições ultra-raras como é o caso da distrofia hereditária da retina, preocupa a maioria dos percentuais utilizados para definição da população elegível considerar suposições com pouca justificativa sobre a sua plausibilidade e sem análises de cenários alternativos como por exemplo para estimativas de proporção de pacientes com suspeita clínica e com acesso ao teste genético além da amplitude avaliada em análise de sensibilidade univariada. Assim, é possível que uma vez que a tecnologia seja incorporada, o impacto orçamentário real seja substancialmente maior ao estimado (R\$ 336.539.228 a R\$361.993.209 em cinco anos), tendo em vista demanda reprimida não considerada.

Além dos aspectos de eficácia, segurança, eficiência e impacto orçamentário explorados em profundidade pelo demandante e nessa análise crítica, é importante considerar critérios como viabilidade operacional e equidade. Nesse tocante, é importante estabelecer como será viabilizado o acesso ao teste de avaliação genética da mutação RPE65 a

cerca de 100 pacientes ao ano distribuídos no território nacional, a depender do percentual de positividade esperado, uma vez que o demandante apresentou custo para teste de avaliação genética a ser pago pelo SUS, sendo que o código SIGTAP considera reembolso de R\$ 0 e sem especificação de CID (IDENTIFICAÇÃO DE MUTAÇÃO POR SEQUENCIAMENTO POR AMPLICON ATÉ 500 PARES DE BASES). Assim, é importante considerar se a potencial falta de acesso e acessibilidade ao teste genético, poderia ser um entrave para garantia de equidade no tratamento desses pacientes. Apesar da declaração do demandante de compromisso em aumentar o acesso ao diagnóstico e treinamento de profissionais de saúde na fase de implementação, é importante estabelecer quais serviços de saúde teriam infraestrutura e quais profissionais de saúde estariam aptos e conscientizados sobre o diagnóstico e tratamento, considerando as disparidades regionais de acesso aos serviços de saúde e curva de aprendizado de especialistas que podem impactar em prejuízos de equidade e segurança.

11 RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

O Plenário da Conitec, em sua 99ª Reunião Ordinária, realizada no dia 30 de junho de 2021, deliberou que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação do voretigene neparvoveque para a indicação avaliada. Para essa recomendação, a Conitec considerou que a incorporação da tecnologia com os indicadores de eficiência apresentados e estimativa de impacto orçamentário vultuoso não contribuiria para a sustentabilidade do sistema de saúde e viabilidade de oferta da tecnologia.

12 REFERÊNCIAS

1. Broadgate S, Yu J, Downes SM, Halford S. Unravelling the genetics of inherited retinal dystrophies: Past, present and future. *Prog Retin Eye Res* [Internet]. 2017;59:53–96. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.preteyeres.2017.03.003>
2. Hohman T. Hereditary Retinal Dystrophy. *Handb Exp Pharmacol*. 2017;242:337–67.
3. Chung DC, Bertelsen M, Lorenz B, Pennesi ME, Leroy BP, Hamel CP, et al. The Natural History of Inherited Retinal Dystrophy Due to Biallelic Mutations in the RPE65 Gene. *Am J Ophthalmol* [Internet]. 2019;199:58–70. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2018.09.024>
4. Moiseyev G, Chen Y, Takahashi Y, Wu BX, Ma J-X. RPE65 is the isomerohydrolase ub the retinoid visual cycle. *Proc Natl Acad Sci*. 2005;102(35):12413–8.
5. Haegele JA, Zhu X. Physical Activity, Self-efficacy and Health-related Quality of Life among Adults with Visual Impairments. *Disabil Rehabil* [Internet]. 2021;43(4):530–6. Available from: <https://doi.org/10.1080/09638288.2019.1631397>
6. Khorrami-Nejad M, Sarabandi A, Akbari M-R, Askarizadeh F. The Impact of Visual Impairment on Quality of Life. *Med hypothesis, Discov Innov Ophthalmol J* [Internet]. 2016;5(3):96–103. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28293655><http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC5347211>
7. Suzukamo Y, Oshika T, Yuzawa M, Tokuda Y, Tomidokoro A, Oki K, et al. Psychometric properties of the 25-item National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI VFQ-25), Japanese version. *Health Qual Life Outcomes*. 2005;3:1–11.
8. Côco M, Han SW, Sallum JMF. Terapia gênica em distrofias hereditárias de retina TT - Gene therapy for inherited retinal dystrophies. *Arq Bras Oftalmol* [Internet]. 2009;72(4):560–6. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27492009000400026&lang=pt<http://www.scielo.br/pdf/abo/v72n4/a26v72n4.pdf>
9. Kumaran N, Moore AT, Weleber RG, Michaelides M. Leber congenital amaurosis/early-onset severe retinal dystrophy: Clinical features, molecular genetics and therapeutic interventions. *Br J Ophthalmol*. 2017;101(9):1147–54.
10. Morimura H, Fishman GA, Grover SA, Fulton AB, Berson EL, Dryja TP. Mutations in the RPE65 gene in patients with autosomal recessive retinitis pigmentosa or Leber congenital amaurosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998;95(6):3088–93.
11. Simovich MJ, Miller B, Ezzeldin H, Kirkland BT, McLeod G, Fulmer C, et al. Four novel mutations in the RPE65 gene

- in patients with Leber congenital amaurosis. *Hum Mutat.* 2001;18(2):164.
12. Thompson D a, Fleischer LL, Bingham EL, Mchenry CL, Sylla EA, Zrenner E, et al. Inherited Retinal Degeneration. 2015;4293–9.
 13. Motta FL, Martin RP, Filippelli-Silva R, Salles MV, Sallum JMF. Relative frequency of inherited retinal dystrophies in Brazil. *Sci Rep [Internet]*. 2018;8(1):1–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-018-34380-0>
 14. Dias MF, Joo K, Kemp JA, Fialho SL, da Silva Cunha A, Woo SJ, et al. Molecular genetics and emerging therapies for retinitis pigmentosa: Basic research and clinical perspectives. *Prog Retin Eye Res [Internet]*. 2018;63(June 2017):107–31. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2017.10.004>
 15. Wang F, Wang H, Tuan H, Nguyen DH, Sun V, Keser V, et al. Next generation sequencing-based molecular diagnosis of retinitis pigmentosa: identification of a novel genotype- phenotype correlation and clinical refinements. *Hum Genet.* 2014;133(3):331–45.
 16. Ganesh A, Keep R. Genetic testing in retinal dystrophy. *Oman J Ophthalmol.* 2011;4(3):105–7.
 17. Novartis. Bula Luxturna (voretigeno neparvoveque) [Internet]. 2021. Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351520073201982/?nomeProduto=luxturna>
 18. Vázquez-Domínguez I, Garanto A, Collin RWJ. Molecular Therapies for Inherited Retinal Diseases—Current Standing, Opportunities and Challenges. *Genes (Basel)*. 2019;10(9):654.
 19. McClements ME, MaClaren RE. Gene therapy for retinal disease. *Transl Res.* 2013;161(4):241–54.
 20. Finn AP, Grewal DS, Vajzovic L. Argus II retinal prosthesis system: A review of patient selection criteria, surgical considerations, and post-operative outcomes. *Clin Ophthalmol.* 2018;12:1089–97.
 21. Grant P, Spencer L, Arnoldussen A, Hogle R, Nau A, Szlyk J, et al. The functional performance of the brainport v100 device in persons who are profoundly blind. *J Vis Impair Blind.* 2016;110(2):77–88.
 22. Ministério da Saúde. PORTARIA DE CONSOLIDAÇÃO Nº 3, DE 28 DE SETEMBRO DE 2017.
 23. FDA. Luxturna [Internet]. 2018. Available from: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/cellular-gene-therapy-products/luxturna>
 24. EMA. Luxturna [Internet]. 2018. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/luxturna>
 25. Anvisa. Luxturna [Internet]. 2020. Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351520073201982/?nomeProduto=luxturna>
 26. Patel U, Boucher M, de Léséleuc L, Visintini S. Voretigene Neparvovec: An Emerging Gene Therapy for the Treatment of Inherited Blindness. *CADTH Issues Emerg Heal Technol [Internet]*. 2016;1–11. Available from:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30855774>

27. Russell S, Bennett J, Wellman JA, Chung DC, Yu ZF, Tillman A, et al. Efficacy and safety of voretigene neparvovec (AAV2-hRPE65v2) in patients with RPE65-mediated inherited retinal dystrophy: a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2017;390(10097):849–60.
28. Maguire AM, Russell S, Wellman JA, Chung DC, Yu ZF, Tillman A, et al. Efficacy, Safety, and Durability of Voretigene Neparvovec-rzyl in RPE65 Mutation–Associated Inherited Retinal Dystrophy: Results of Phase 1 and 3 Trials. *Ophthalmology* [Internet]. 2019;126(9):1273–85. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2019.06.017>
29. Maguire AM, Russell S, Chung DC, Yu ZF, Tillman A, Drack A V., et al. Durability of Voretigene Neparvovec for Biallelic RPE65-Mediated Inherited Retinal Disease: Phase 3 Results at 3 and 4 Years. *Ophthalmology* [Internet]. 2021;1–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2021.03.031>
30. Stingl K, Kempf M, Bartz-Schmidt KU, Dimopoulos S, Reichel F, Jung R, et al. Spatial and temporal resolution of the photoreceptors rescue dynamics after treatment with voretigene neparvovec. *Br J Ophthalmol*. 2021;1–8.
31. Ashtari M, Cyckowski LL, Monroe JF, Marshall KA, Chung DC, Auricchio A, et al. The human visual cortex responds to gene therapy-mediated recovery of retinal function. *J Clin Invest*. 2011/05/25. 2011;121(6):2160–8.
32. Ashtari M, Nikonova ES, Marshall KA, Young GJ, Aravand P, Pan W, et al. The Role of the Human Visual Cortex in Assessment of the Long-Term Durability of Retinal Gene Therapy in Follow-on RPE65 Clinical Trial Patients. *Ophthalmology*. 2017/02/27. 2017;124(6):873–83.
33. Bennett J, Ashtari M, Wellman J, Marshall KA, Cyckowski LL, Chung DC, et al. AAV2 gene therapy readministration in three adults with congenital blindness. *Sci Transl Med*. 2012/02/11. 2012;4(120):120ra15.
34. Bennett J, Wellman J, Marshall KA, McCague S, Ashtari M, DiStefano-Pappas J, et al. Safety and durability of effect of contralateral-eye administration of AAV2 gene therapy in patients with childhood-onset blindness caused by RPE65 mutations: a follow-on phase 1 trial. *Lancet*. 2016/07/05. 2016;388(10045):661–72.
35. Chung DC, Russell SR, Bennett J, Maguire AM, Wellman JA, Yu Z-F, et al. Correlation of multi-luminance mobility testing with visual function tests in a phase 3 trial of voretigene neparvovec for biallelic RPE65-mediated inherited retinal disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017;58(8):3292.
36. Drack A V, Bennett J, Russell S, High KA, Yu Z, Tillman A, et al. How long does gene therapy last? 4-year follow-up of phase 3 voretigene neparvovec trial in RPE65-associated LCA/inherited retinal disease. *J Am Assoc Pediatr Ophthalmol Strabismus {JAAPOS}*. 2019;23(4):e7.
37. Kang C, Scott LJ. Voretigene Neparvovec: A Review in RPE65 Mutation-Associated Inherited Retinal Dystrophy. *Mol Diagn Ther*. 2020/06/15. 2020;24(4):487–95.
38. Leroy BP. European Vitreoretinal Update 2016, 16th Euretina Congress, Copenhagen, 2016: Abstracts.

39. Maguire AM, Simonelli F, Pierce EA, Pugh Jr. EN, Mingozzi F, Bencicelli J, et al. Safety and efficacy of gene transfer for Leber's congenital amaurosis. *N Engl J Med*. 2008;358(21):2240–8.
40. Maguire AM, High KA, Auricchio A, Wright JF, Pierce EA, Testa F, et al. Age-dependent effects of RPE65 gene therapy for Leber's congenital amaurosis: a phase 1 dose-escalation trial. *Lancet*. 2009;374(9701):1597–605.
41. Russell SR, Bennett J, Wellman JA, Chung DC, High KA, Yu Z-F, et al. Year 2 results for a phase 3 trial of voretigene neparvovec in biallelic RPE65-mediated inherited retinal disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017;58(8):4122.
42. Russell SR, Bennett J, Wellman J, Chung DC, High K, Yu Z-F, et al. Three-year update for the phase 3 voretigene neparvovec study in biallelic RPE65 mutation-associated inherited retinal disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2018;59(9):3900.
43. Russell SR, Maguire AM, Bennett J, Falabella P, Sohn EH, Mahajan VB, et al. Visual Function Questionnaire Responses in the Voretigene Neparvovec Phase 3 Trial. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2019;60(9):4968.
44. Simonelli F, Maguire AM, Testa F, Pierce EA, Mingozzi F, Bencicelli JL, et al. Gene therapy for Leber's congenital amaurosis is safe and effective through 1.5 years after vector administration. *Mol Ther*. 2009/12/03. 2010;18(3):643–50.
45. Testa F, Maguire AM, Rossi S, Pierce EA, Melillo P, Marshall K, et al. Three-year follow-up after unilateral subretinal delivery of adeno-associated virus in patients with Leber congenital Amaurosis type 2. *Ophthalmology*. 2013/03/12. 2013;120(6):1283–91.
46. Holladay JT. Visual acuity measurements. *J Cataract Refract Surg*. 2004;30(2):289–90.
47. Lange C, Feltgen N, Junker B, Schulze-Bonsel K, Bach M. Resolving the clinical acuity categories “hand motion” and “counting fingers” using the Freiburg Visual Acuity Test (FrACT). *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2009;247(1):137–42.
48. Higgins JPT, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 5.1.0 (updated March 2011) [Internet]. The Cochrane Collaboration; 2011. Available from: <https://handbook-5-1.cochrane.org/>
49. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, et al. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.1 (updated September 2020) [Internet]. Cochrane; 2020. Available from: www.training.cochrane.org/handbook
50. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas: sistema GRADE - manual de graduação da qualidade da evidência e força da recomendação para tomada de decisão em saúde. Brasília; 2014.
51. Altman DG. *Practical statistics for medical research*. London: Chapman and Hall; 1991.

52. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas : estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde. 2nd ed. Brasília, DF; 2014. 132 p.
53. Huygens SA, Versteegh MM, Vegter S, Schouten LJ, Kanters TA. Methodological Challenges in the Economic Evaluation of a Gene Therapy for RPE65-Mediated Inherited Retinal Disease: The Value of Vision. *Pharmacoeconomics*. 2021 Apr;39(4):383–97.
54. NICE - National Institute for Health and Care Excellence. Final evaluation document: Voretigene neparvovec for treating inherited retinal dystrophies caused by RPE65 gene mutations. 2019.
55. NICE - National Institute for Health and Care Excellence. Interim Process and Methods of the Highly Specialised Technologies Programme Updated to reflect 2017 changes. 2017.
56. Hartong DT, Berson EL, Dryja TP. Retinitis pigmentosa. *Lancet*. 2006 Nov;368(9549):1795–809.
57. NICE. Voretigene neparvovec for treating inherited retinal dystrophies caused by RPE65 gene mutations [Internet]. 2019. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/hst11/chapter/1-Recommendations>
58. SMC. Voretigene neparvovec (Luxturna) [Internet]. 2020. Available from: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/voretigene-neparvovec-luxturna-uoia-smc2228/>
59. CADTH. Voretigene neparvovec [Internet]. 2020. Available from: <https://www.cadth.ca/voretigene-neparvovec>
60. Página Inicial do FDA – Food & Drug Administration [Internet]. Acessado em junho de 2021. Disponível em: www.fda.gov.
61. Página Inicial da EMA – European Medicines Agency [Internet]. Acessado em junho de 2021. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>.
62. Página Inicial do ClinicalTrials.gov [Internet]. Acessado em junho de 2021. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/>.

ANEXOS

Anexo 1: Estratégias de busca para cada base de dados utilizada pelo demandante.

| Base de dados | Estratégia de busca | Número de estudos |
|------------------|---|-------------------|
| Pubmed | "voretigene neparovec" [TIAB] OR voretigene neparovec [TIAB] OR AAV2-hRPE65v2 [TIAB] OR Luxturna [TIAB] | 76 |
| Scopus | TITLE-ABS ("voretigene neparovec" OR "AAV2-hRPE65v2" OR "Luxturna") | 173 |
| Cochrane library | "voretigene neparovec":ti,ab,kw OR "Luxturna":ti,ab,kw | 13 |
| LILACS | (tw:(voretigene neparovec)) OR (tw:(AAV2-hRPE65v2)) OR (tw:(Luxturna)) | 66 |

LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

Anexo 2: Estratégias de busca para cada base de dados utilizada na análise crítica.

| Base de dados | Estratégia de busca | Número de estudos |
|------------------|---|-------------------|
| Pubmed | "voretigene neparovec" [TIAB] OR voretigene neparovec [TIAB] OR AAV2-hRPE65v2 [TIAB] OR Luxturna [TIAB] | 84 |
| Scopus | TITLE-ABS-KEY ("voretigene neparovec" OR "AAV2-hRPE65v2" OR "Luxturna") | 226 |
| Cochrane library | "voretigene neparovec":ti,ab,kw OR "Luxturna":ti,ab,kw | 14 |
| LILACS | (voretigene neparovec) OR (AAV2-hRPE65v2) OR (Luxturna) | 72 |
| EMBASE | 'voretigene neparovec':ti,ab,kw OR 'aav2 hrpe65v2':ti,ab,kw OR luxturna:ti,ab,kw | 133 |

LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

