

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

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

NÚCLEO DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE – UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ (NATS/UFPR)

Astrid Wiens Souza

Rosa Camila Lucchetta

Letícia Paula Leonart Garmatter

Aline de Fátima Bonetti

Eric Luiz Domingos

Monitoramento do Horizonte Tecnológico

COORDENAÇÃO-GERAL DE INOVAÇÃO TECNOLÓGICA NA SAÚDE (CGITS)

Laís Lessa Neiva Pantuzza

Revisão

COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO E AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE (CMATS)

Paulo Henrique Ribeiro Fernandes Almeida

Coordenação

Priscila Gebrim Louly – CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Supervisão

Clementina Corah Lucas Prado – DGITIS/SCTIE/MS

Vania Cristina Canuto Santos – 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
Monitoramento do Horizonte Tecnológico	a) Alertas: Estudos que avaliam uma tecnologia nova ou emergente para uma condição clínica. b) Informes: Estudos detalhados que apresentam o cenário de potenciais medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para uma condição clínica. c) Seções de MHT nos relatórios de recomendação: Estudos que apontam os medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para a condição clínica abordada nos relatórios de recomendação de medicamentos em análise pela Conitec.

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

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

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) elaborada pelo demandante. ...	34
Tabela 2. Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) elaborada pelo NATS.	36
Tabela 3. Resultados em longo prazo do teste de mobilidade multi-luminância bilateral (população ITT modificada).	42
Tabela 4. Resultados em longo prazo de sensibilidade à luz por FST (população ITT modificada).....	43
Tabela 5. Resultados em longo prazo de acuidade visual (população ITT modificada).	44
Tabela 6. Resultados em longo prazo de campo visual (população ITT modificada).	45
Tabela 7. Eventos adversos oculares no grupo intervenção durante o primeiro ano de estudo (população ITT modificada).	46
Tabela 8. Eventos adversos oculares durante o acompanhamento em longo prazo de todos os pacientes (população ITT modificada).	47
Tabela 9. Custos desagregados de melhor tratamento de suporte e voretigene neparvoveque.....	31
Tabela 10. Resultados da avaliação econômica.....	32
Tabela 11. Parâmetros utilizados para definição da população elegível, segundo valor, fonte e comentário dos autores dessa análise crítica.	34
Tabela 12. Impacto orçamentário incremental da incorporação da tecnologia em análise.	37
Tabela 13. Perfil dos participantes com contribuições técnico-científicas na consulta pública nº 67/2021.	44
Tabela 14. Características dos participantes via formulário de contribuições técnico-científicas da CP nº 67/2021.	46
Tabela 15. Contribuições de experiência ou opinião da consulta pública nº 67, de acordo com a origem.....	58
Tabela 16. Características demográficas dos participantes da consulta pública nº 67, no formulário de experiência ou opinião.	58

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Principais tipos de estudos utilizados no processo de incorporação ou exclusão de tecnologias em saúde no âmbito do SUS.	2
Quadro 2. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.....	32
Quadro 3. Preço da tecnologia proposta pelo demandante.	33
Quadro 4. Estudos incluídos na revisão sistemática em busca refeita pelo NATS.	37
Quadro 5. Avaliação do NATS sobre os estudos apresentados pelo demandante.	38
Quadro 6. Risco de viés dos estudos incluídos na análise crítica utilizando a ferramenta RoB (risk of bias) 2.	49
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.	24
Quadro 8. Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante e comentários dos autores da análise crítica.	25
Quadro 9. Parâmetros do modelo de impacto orçamentário e comentários do NATS.	34
Quadro 10. Contribuições técnico-científicas sobre a recomendação preliminar da Conitec.	47
Quadro 11. Contribuições técnico-científicas sobre a evidência clínica.	48
Quadro 12. Contribuições técnico-científicas sobre a avaliação econômica.	51
Quadro 13. Contribuições técnico-científicas sobre a análise de impacto orçamentário.....	52
Quadro 14. Contribuições técnico-científicas sobre outros aspectos.	53

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fluxograma de seleção dos estudos conduzida pelo demandante.	35
Figura 2. Fluxograma de seleção dos estudos conduzida pelo NATS.	37
Figura 3. Análise do risco de viés realizada pelo demandante, de acordo com a ferramenta Risk of Bias da Cochrane.....	48
Figura 4. Esquemática de transição dos estados de saúde do modelo.	31
Figura 5. Análise de cenários da avaliação econômica, considerando diferença da relação de custo-efetividade incremental (RCEI) em relação ao caso-base.	33

SUMÁRIO

1. APRESENTAÇÃO	24
2. CONFLITOS DE INTERESSE	24
3. RESUMO EXECUTIVO	25
4. INTRODUÇÃO	30
4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença.....	30
4.2 Tratamento recomendado.....	31
5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA	32
5.1 Preço proposto para incorporação	33
6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	34
6.1 Busca e seleção de estudos realizada pelo demandante.....	34
6.2 Busca e seleção de estudos realizada pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde.....	35
6.3 Detalhamento sobre os estudos	38
6.3.1 Detalhamento sobre os desfechos.....	40
6.3.2 Efeitos desejáveis da tecnologia.....	42
6.3.3 Efeitos indesejáveis da tecnologia.....	45
6.4 Risco de viés dos estudos de acordo com análise do demandante.....	48
6.5 Risco de viés dos estudos de acordo com análise do Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde.....	48
6.6 Certeza geral das evidências (GRADE) de acordo com o demandante.....	49
6.7 Certeza geral das evidências (GRADE) de acordo com Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde.....	49
6.8 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis.....	24
7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS	25
7.1 Avaliação econômica	25
7.1.1 Apresentação do modelo de avaliação econômica.....	25
7.1.2 Resultados da avaliação econômica.....	31
7.1.3 Análise de sensibilidade da avaliação econômica.....	32
7.2 Impacto orçamentário	33
7.2.1 Apresentação do modelo de impacto orçamentário.....	33
7.2.2 Resultados da análise de impacto orçamentário.....	37
7.2.3 Análise de sensibilidade da análise de impacto orçamentário.....	37
8. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS	39
9. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	40
10. CONSIDERAÇÕES FINAIS	41
11. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC	43
12. CONSULTA PÚBLICA	43
12.1 Contribuições técnico-científicas	44
12.1.1 Perfil dos participantes.....	44
12.1.2 Síntese e análise das contribuições técnico-científicas.....	47
12.1.3 Considerações técnico-científico adicionais pós-consulta pública.....	54
12.2 Contribuições de experiências	57
12.2.1 Experiência com a tecnologia.....	57
12.2.2 Perfil dos participantes.....	58
12.2.3 Experiência como paciente.....	59
12.2.4 Experiência como familiar, amigo ou cuidador de paciente.....	61
12.2.5 Experiência como profissional de saúde.....	62
12.2.6 Experiência como interessado no tema.....	64
13. CONSIDERAÇÕES PÓS-CONSULTA PÚBLICA	65
14. RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC	66



15	DECISÃO.....	66
16	REFERÊNCIAS.....	43
	ANEXOS.....	46



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 voretigeno 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. O 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 aquelas 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, custo-efetividade e impacto orçamentário do voretigeno neparvoveque como potencial tratamento em pacientes com DHRs causadas por mutação bialélica no gene RPE65, no âmbito do SUS.

Pergunta: Voretigeno neparvoveque é eficaz, seguro, custo-efetivo e viável economicamente no tratamento de DHRs causadas por mutação bialélica 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 (ECR) e estudos de mundo real que avaliassem voretigeno neparvoveque no tratamento de DHRs associadas à mutação bialélica 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 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 e mutação bialélica 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 $\log_{10}(\text{cd.s/m}^2)$, 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 (RCEI) variou de R\$ 845.822 (mais favorável à incorporação) a R\$ 1.358.691 (menos favorável à incorporação). Em análise de sensibilidade univariada, a RCEI 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: 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 voretigene 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: As agências *National Institute for Health and Care Excellence* (Inglaterra), *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (Canadá) e *Scottish Medicines Consortium* (Escócia) recomendaram voretigene neparvoveque para tratamento de DHRs causada por mutação bialélica 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: não foram detectadas outras 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 adenoassociado 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. 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 e mutação bialélica no gene RPE65 mostrou superioridade para voretigene 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 voretigene neparvoveque é eficaz e seguro em pacientes com amaurose congênita de Leber e mutação bialélica 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 voretigene neparvoveque em comparação com ausência de tratamento em grande parte dos desfechos de eficácia, 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. A 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 ultrarraras, como é o caso da DHR mediada por mutação bialélica no gene RPE65, é preocupante que a maioria dos percentuais utilizados para definição da população elegível considera suposições com pouca justificativa sobre 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. No âmbito da Política Nacional de Doenças Raras, o exame diagnóstico é descrito como “identificação de mutação por sequenciamento por amplicon até 500 pares de bases” (nome SIGTAP), o qual se trata de um procedimento secundário ligado às APACs principais desta Política, cujos valores variam de R\$600 a R\$800, a depender do eixo. O CID-10 H35.5 não é listado especificamente em nenhum dos eixos. 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.

Consulta pública: A consulta pública nº 67 ficou vigente no período entre 20/07/2021 e 09/08/2021. Foram recebidas 3599 contribuições, sendo 453 pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 3146 pelo formulário para contribuições experiência de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. A maioria das contribuições da consulta pública foi contrária à recomendação preliminar da Conitec de não incorporação de voretigeno neparvoveque no SUS. Com relação às contribuições através do formulário de experiência e opinião, a maioria expressou opinião e não experiência de uso com a tecnologia. Dentre os comentários, destacam-se as opiniões sobre a incapacidade de aquisição da terapia por meios particulares devido ao seu alto custo e aumento esperado da qualidade de vida pessoal e profissional dos pacientes após recebimento da intervenção, que seria decorrente da melhora da visão. Com relação às contribuições pelo formulário técnico-científico, a maioria expressou opinião e não contribuição

técnico-científica. Entre as contribuições técnico-científicas sobre evidência clínica, não houve nenhuma crítica direta aos estudos apresentados no relatório preliminar, nem apresentação de novo estudo que atendesse aos critérios de elegibilidade da revisão sistemática. Quanto às contribuições técnico-científicas relacionadas à avaliação econômica e análise de impacto orçamentário, destacam-se a recomendação de acordo com compartilhamento de riscos sugerida por um profissional da saúde, bem como a redução de preço da tecnologia e oferta de 300 testes pela Novartis durante um período máximo de um ano, a partir do momento da efetiva oferta de voretigeno neparvoveque no SUS. Com essa redução de preço, a razão de custo-efetividade incremental antes de R\$ 935.887 foi reduzida para R\$ 832.737 (11% de redução); e a estimativa de impacto orçamentário para cinco anos reduziu de R\$ 336.539.228 (*market share* de 60% no quinto ano) ou R\$ 361.993.209 (*market share* de 100% no quinto ano) para R\$ 299.521.378 (*market share* de 60% no quinto ano) ou R\$ 322.096.192 (*market share* de 100% no quinto ano) (11% de redução).

Recomendação final da Conitec: O plenário da Conitec, em sua 101ª Reunião Ordinária, realizada no dia 01 de setembro de 2021, deliberou por unanimidade recomendar a não incorporação de voretigeno neparvoveque no SUS para tratamento de indivíduos com distrofia hereditária da retina mediada por mutação bialélica no gene RPE65. Para essa recomendação, a Conitec considerou que a consulta pública não trouxe elementos suficientes para mudança da recomendação preliminar. Mesmo à luz do novo preço proposto pelo fabricante (R\$ 1.608.946 por injeção), o plenário entendeu que a incorporação da tecnologia com os indicadores de eficiência apresentados e estimativa de impacto orçamentário vultoso não contribuiria para a sustentabilidade do SUS e viabilidade de oferta da tecnologia. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 660/2021.

Decisão: Não incorporar o voretigeno neparvoveque para distrofia hereditária da retina mediada por mutação bialélica no gene RPE65, no âmbito do Sistema Único Saúde – SUS, conforme a Portaria nº 66, publicada no Diário Oficial da União nº 183, seção 1, página 113, em 27 de setembro de 2021.

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 mil 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 aquelas relacionadas à mutação bialélica do gene RPE65 (*retinal pigment epithelium 65*), 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 de 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, dos pacientes que apresentaram testes genéticos positivos (n=400/1246), 4% estavam relacionados à mutação do gene RPE65, dos quais todos apresentavam o diagnóstico de ACL (13). Paralelamente, a RP é uma doença caracterizada pela dificuldade ou até mesmo 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 DHRs, 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 removam 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 adenoassociado (do inglês, *adeno-associated virus* – AAV) (8,26). Um estudo recente 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 (amaurose congênita de Leber e retinose pigmentar) causada por mutação bialélica do gene RPE65 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:

Infecção 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

¹ Preço 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 causadas por mutação bialélica 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 mutação bialélica 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).

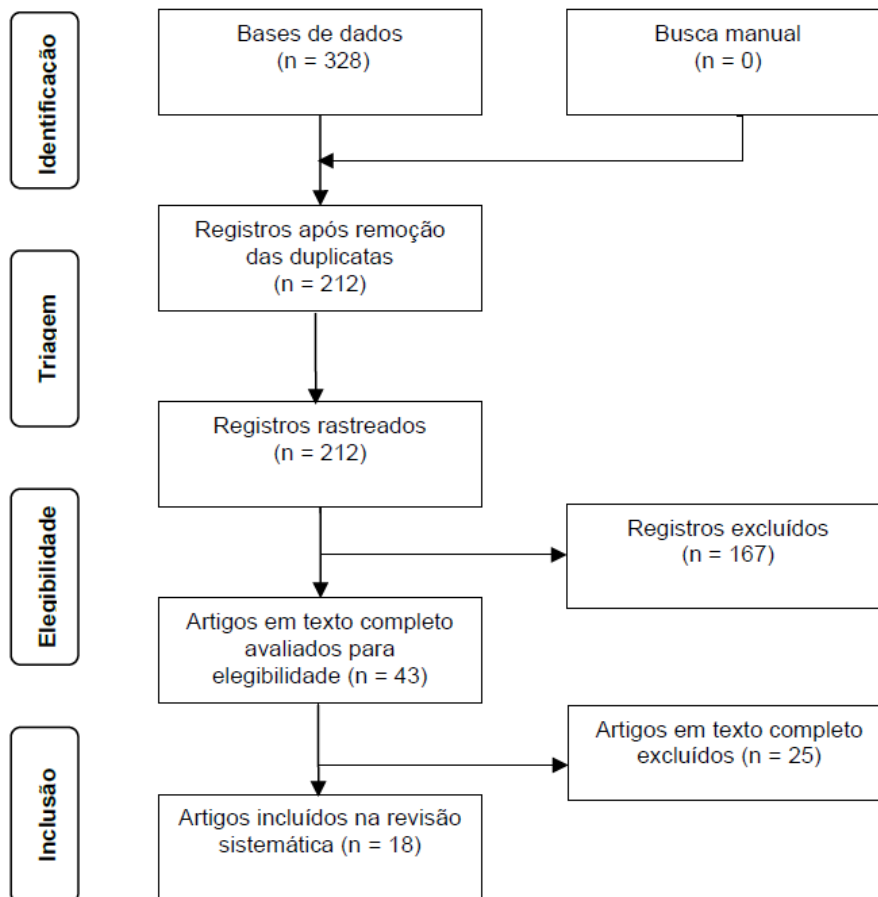


Figura 1. Fluxograma de seleção dos estudos conduzida pelo demandante.
 Fonte: material do demandante (dossiê página 28).

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 bialélica confirmada no gene RPE65?” 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 mutação bialélica no gene RPE65
Intervenção (tecnologia)	Voretigeno neparvoveque (AAV2-hRPE65v2)
Comparador	Placebo ou ausência de tratamento (melhor cuidado de suporte)
Desfechos (Outcomes)	<p>Eficácia</p> <p><i>Primário:</i> Visão funcional: teste de mobilidade multi-luminância (MLMT). Qualidade de vida.</p> <p><i>Secundário:</i> Função visual: sensibilidade à luz, acuidade visual, campo visual.</p> <p>Segurança</p> <p>Eventos adversos (gerais e sérios). Eventos oculares são os de principal interesse.</p>
Tipo de estudo (study design)	Ensaios clínicos randomizados 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 mutação bialélica 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**).

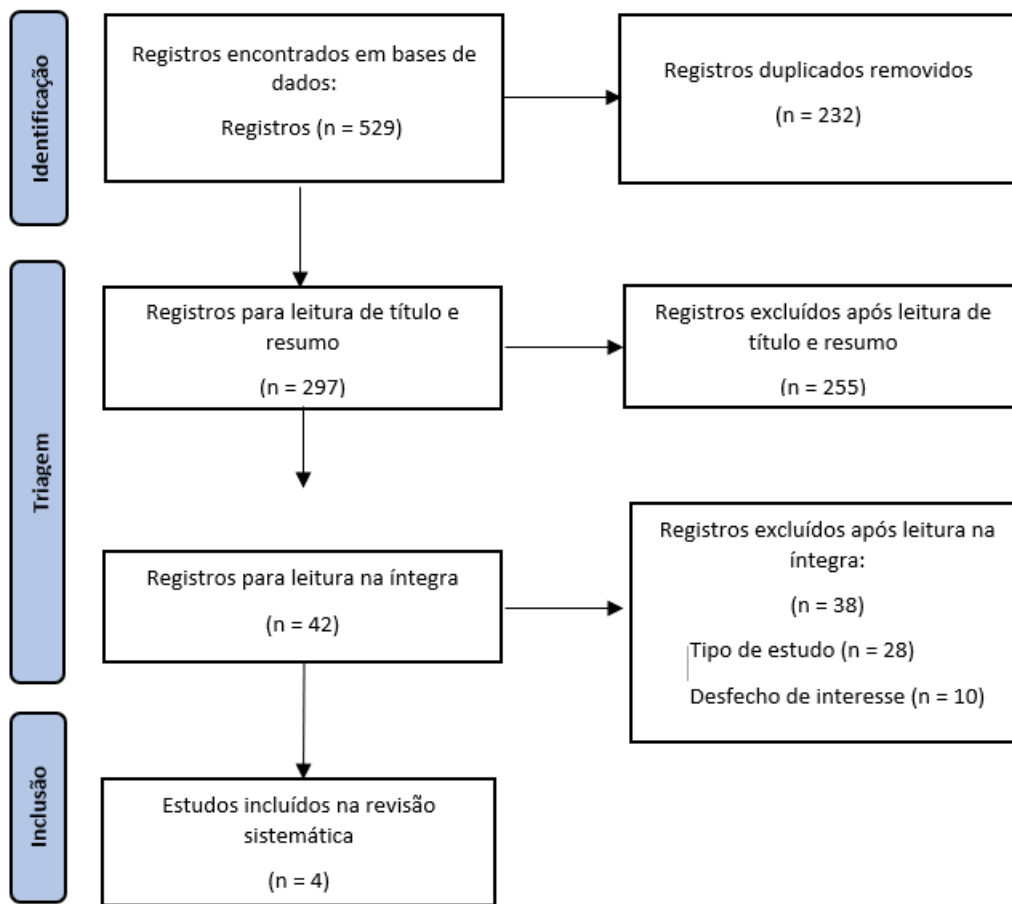


Figura 2. Fluxograma de seleção dos estudos conduzida pelo NATS.

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 neparvoveque em ambos os olhos	Não tratados
Maguire, 2019 (28)	Extensão do ECR. Acompanhamento: até 2 anos	voretigeno neparvoveque em ambos os olhos	Receberam voretigeno neparvoveque após um ano das injeções no grupo intervenção
Maguire, 2021 (29)	Extensão do ECR. Acompanhamento: até 4 anos	voretigeno neparvoveque em ambos os olhos	Receberam voretigeno neparvoveque após um ano das injeções no grupo intervenção

Autor, ano	Desenho	Intervenção	Controle
Stingl, 2021 (30)	Estudo de mundo real (observacional) Acompanhamento: 3 meses	voretigeno neparvoveque 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 e col. (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 e col. (2019) reporta resultados em até 2 anos e o de Maguire e col. (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 neparvovec $1,5 \times 10^{11}$ 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 neparvovec 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 neparvovec 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 $\log_{10}[d.s/m^2]$) 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 $\log_{10}[\text{d.s}/\text{m}_2]$), são apresentados na tabela abaixo, de acordo com dados reportados no artigo de Maguire e col. (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: $\log_{10}(\text{d.s}/\text{m}^2)$

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 e col. (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 e col. (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

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).

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

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
Dedordem da retina	1 (3%)	2

Fonte: Maguire e col. (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 (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 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 voretigene 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	VN (voretigeno neparvoveque), administrada como duas injeções subretinianas (uma em cada olho).	Adequado. Não há terapia modificadora da doença no SUS, portanto, o BSC é o único comparador possível. A abordagem

Parâmetro	Especificação	Comentários
(Tecnologia/intervenção X Comparador)	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, terapia ocupacional, atendimentos ambulatoriais (principalmente exames diagnósticos) e consultas oftalmológicas.	dos autores é plausível, considerando os procedimentos SIGTAP disponíveis para a presente indicação.
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

Parâmetro	Especificação	Comentários
		baixa)). Avaliação de qualidade apresentada refere-se à realizada pelos autores dessa análise crítica.
Horizonte temporal, duração do tratamento e duração do efeito	<p>O modelo avalia o horizonte de tempo da vida do paciente entre seus 15 e 80 anos; Duração do tratamento: Pontual; 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>	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 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 fotorreceptoras, é esperado que a função visual será restaurada (54).
Taxa de desconto	5% para custos e desfechos	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).
Perspectiva da análise	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 sociais (custos indiretos) é realizada, levando em conta os impactos gerados pela cegueira (Tabela 9).	Adequado com ressalvas. A definição da perspectiva SUS para a análise principal foi correta e escolhas dos custos estão coerentes com a perspectiva. Análise para a perspectiva da sociedade é complementar e não interfere na recomendação.
Medidas e quantificação dos desfechos baseados em preferência (utilidades)	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. Seis especialistas em retina, todos com experiência em DHR, foram entrevistados para fornecer uma avaliação de cada estado desenvolvido.	Inadequado. A análise de efetividade considera apenas utilidade (preferência da população). Além de a preferência captada não se referir à 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).



Parâmetro	Especificação	Comentários
	<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 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>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, 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 requisitem 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® (voretigene 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); 	<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. No âmbito da Política Nacional de Doenças Raras, o exame diagnóstico é descrito como "identificação de mutação por sequenciamento por amplicon até 500 pares de bases" (nome SIGTAP), o qual se trata de um procedimento secundário ligado às APACs principais desta Política, cujos valores variam de R\$600 a R\$800, a depender</p>

Parâmetro	Especificação	Comentários
	<ul style="list-style-type: none"> • Uso de recursos não-médicos (perda de produtividade do cuidador, perda de produtividade do paciente e seguro social). 	<p>do eixo. O CID-10 H35.5 não é listado especificamente em nenhum dos eixos. 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> <p>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).</p>
Unidade monetária utilizada, data e taxa de 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.

Parâmetro	Especificação	Comentários
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 cada olho. Adicionalmente, outro cenário alternativo é descrito utilizando os valores de VA e VF do melhor olho (seção 5.5.3). - 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>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 fosse enviado, por exemplo, arquivo .xlsm (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.

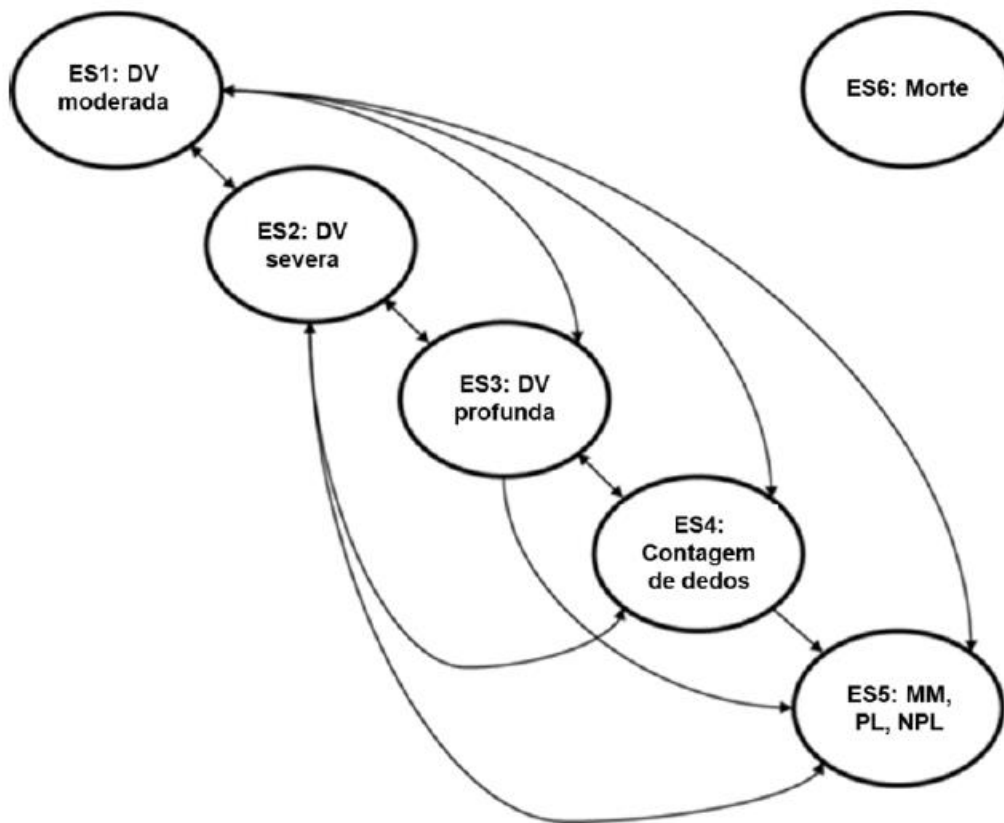


Figura 4. Esquemática de transição dos estados de saúde do modelo.

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.

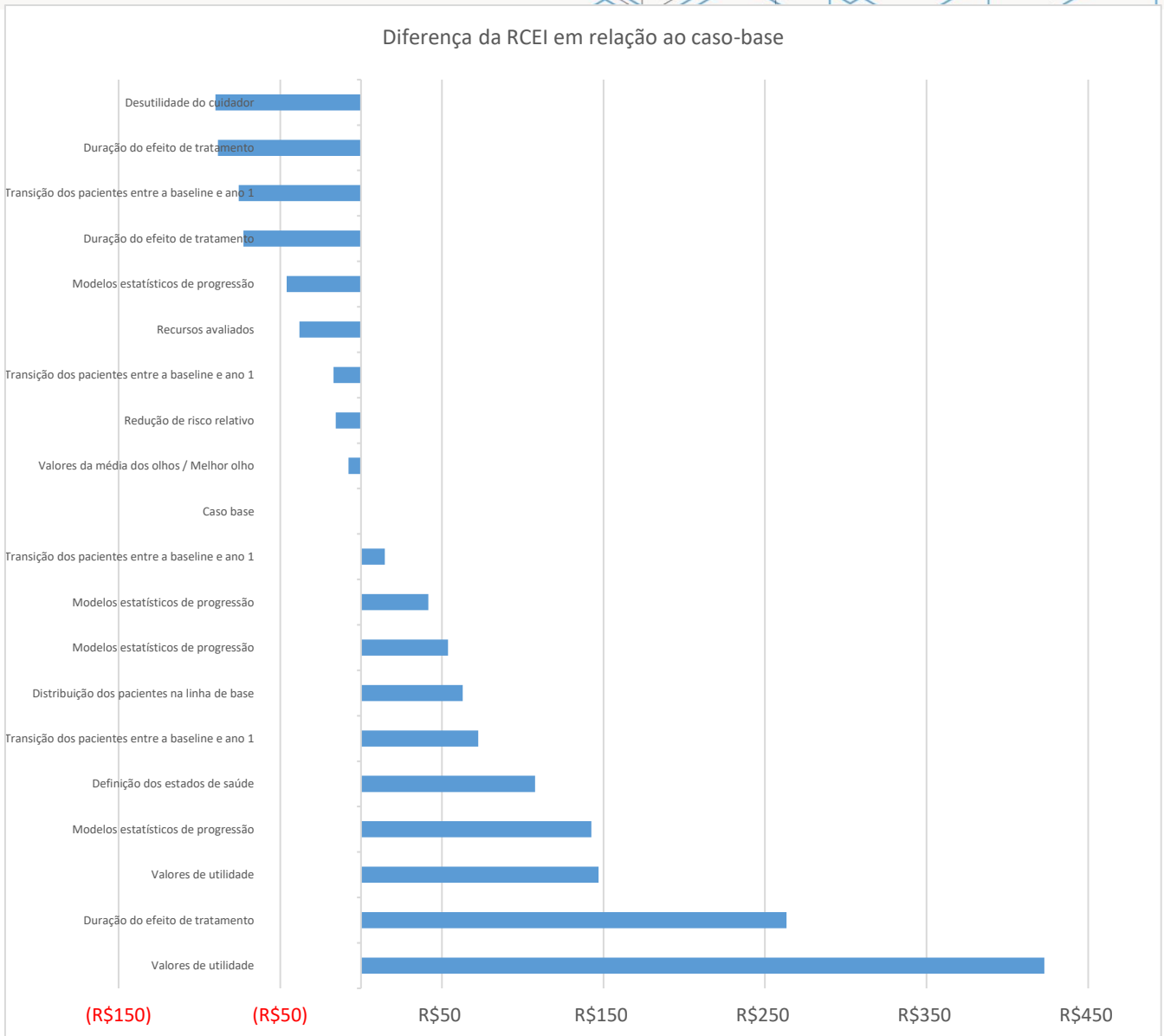


Figura 5. Análise de cenários da avaliação econômica, considerando diferença da relação de custo-efetividade incremental (RCEI) em relação ao caso-base.

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 voretigene 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%)

Parâmetro	Valor	Fonte	Comentário
			<p>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.</p> <p>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.</p>
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	<p>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.</p> <p>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.</p>
Acesso ao teste genético	Ano 1 a 5: 30,0%-35,0%	Suposição	<p>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.</p>
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)	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

Parâmetro	Valor	Fonte	Comentário
	Ano 1 a 5: 25%-100% (cenário alternativo)		<p>que haja desconhecimento da incorporação da tecnologia ou falta de aceitação de ambos para utilização de VN.</p> <p>O demandante em reunião com o Secretária-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.</p>

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 Secretária-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 Secretária-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 bialélica 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 neparvoveque 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 neparvoveque de acordo com o acordo comercial (57).

Scottish Medicines Consortium (SMC)

A agência escocesa concluiu a sua avaliação inicial das evidências para voretigeno neparvoveque utilizando seu *ultra-orphan framework*. Desde julho de 2020, o voretigeno neparvoveque 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 neparvoveque.

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)

A agência canadense recomenda que voretigeno neparvoveque 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 voretigeno 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 voretigeno 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 voretigeno 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 e mutação bialélica no gene RPE65 (27) mostrou superioridade clínica para voretigeno 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 ultrarraras, 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. No âmbito da Política Nacional de Doenças Raras, o exame diagnóstico é descrito como “identificação de mutação por sequenciamento por amplicon até 500 pares de bases” (nome SIGTAP), o qual se trata de um procedimento secundário ligado às APACs principais desta Política, cujos valores variam de R\$600 a R\$800, a depender do eixo. O CID-10 H35.5 não é listado especificamente em nenhum dos eixos. 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 vultoso não contribuiria para a sustentabilidade do sistema de saúde e viabilidade de oferta da tecnologia.

12 CONSULTA PÚBLICA

A consulta pública nº 67 ficou vigente no período entre 20/07/2021 e 09/08/2021. Foram recebidas 3.599 contribuições, sendo 453 pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 3.146 pelo formulário para contribuições experiência de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. Foram consideradas apenas as contribuições encaminhadas no período estipulado e por meio do site da Conitec, em formulário próprio.

O formulário de contribuições técnico-científicas é composto por duas partes, a primeira sobre as características do participante, e a segunda, sobre a contribuição propriamente dita, acerca do relatório em consulta, estruturada com uma pergunta sobre a opinião e contribuição em relação à recomendação preliminar da Conitec e quatro blocos de espaços para contribuições quanto: (1) às evidências clínicas, (2) à avaliação econômica, (3) à análise de impacto orçamentário, e (4) outros aspectos.

O formulário de experiência é composto por duas partes, a primeira sobre as características do participante, e a segunda, sobre a contribuição propriamente dita, acerca do relatório em consulta, que está estruturada em três blocos de perguntas com o objetivo de conhecer a opinião do participante sobre: (1) a recomendação inicial da Conitec, (2) a experiência prévia com a tecnologia em análise e (3) a experiência prévia com outras tecnologias para tratar a doença em questão.

As características dos participantes foram quantificadas, agrupadas e estratificadas de acordo com os respectivos formulários. As contribuições foram quantitativamente e qualitativamente avaliadas, considerando as seguintes etapas: a) leitura de todas as contribuições, b) identificação e categorização das ideias centrais, e c) discussão acerca das contribuições. A seguir, é apresentado um resumo da análise das contribuições recebidas. O conteúdo integral das contribuições se encontra disponível na página da Conitec (<http://conitec.gov.br/index.php/consultas-publicas-2021-encerradas>).

12.1 Contribuições técnico-científicas

Das 453 contribuições recebidas sobre aspectos técnico-científicos, 449 (99%) expressaram “Eu acho que deve ser incorporado SUS” e destas, aproximadamente 274 (55%) apresentaram contribuições não vazias para esse aspecto, 42 (9%) contribuições não vazias para evidências clínicas, 44 (10%) contribuições não vazias para avaliação econômica, 28 (6%) contribuições não vazias para análise de impacto orçamentário e 35 contribuições não vazias para outros aspectos além dos citados. Para fins de análise, entende-se por contribuição não vazia as contribuições que apresentavam algum argumento, sendo consideradas vazias, entre outros exemplos, as realmente vazias ou ainda com respostas do tipo “Sim”, “Não” etc. Das 4 (1%) contribuições técnico-científicas que expressaram “Não acho que deve ser incorporado no SUS”, 2 apresentaram contribuições não vazias para este aspecto, 1 apresentou contribuição não vazia para análise de impacto orçamentário e outros aspectos além dos citados; e nenhum participante fez contribuição para evidência clínica ou avaliação econômica.

Apesar dos números, a leitura das contribuições textuais mostra que a maioria das contribuições foram expressões das opiniões dos participantes e por isso não serão sintetizadas e analisadas nesta seção de contribuições técnico-científicas e, quando relevante, serão apresentadas na seção de experiência. Dentre todas as contribuições técnico-científicas, 62 participantes afirmaram ter enviado documentos como anexo, entretanto, foram identificados 21 documentos anexados para esta seção, podendo um participante ter enviado múltiplos documentos.

12.1.1 Perfil dos participantes

A maioria das contribuições técnico-científicas foi de pessoas físicas (n=448, 99%), predominando familiar, amigo ou cuidador de paciente (n=173, 39%) e interessado no tema (n=128, 29%). Mais informações sobre o perfil dos participantes podem ser observadas na **Tabela 13**.

Tabela 13. Perfil dos participantes com contribuições técnico-científicas na consulta pública nº 67/2021.

Tipo de Contribuição	N	%
Pessoa Física	448	

Tipo de Contribuição	N	%
Paciente	54	12
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	173	38
Profissional de saúde	93	21
Interessado no tema	128	28
Pessoa Jurídica	5	
Empresa	2	0
Empresa fabricante da tecnologia avaliada	1	0
Fundação privada de direito público	0	0
Instituição de ensino	0	0
Instituição de saúde	0	0
Secretaria Municipal de Saúde	0	0
Sociedade médica	2	0
Grupos/associação/organização de pacientes	0	0
Outra	0	0
Total	453	100

Com relação às características sociodemográficas dos participantes, pessoa física, a maioria era do sexo feminino (n=306, 68%), de cor branca (n=280, 63%), da faixa etária dos 25 a 59 anos (n=310, 74%) e da região Sudeste do Brasil (n=313, 69%). A maioria dos participantes ficou sabendo da CP por amigos, colegas ou profissionais de trabalho (n=202, 45%) e redes sociais (n=190, 42%). Detalhes podem ser consultados nas tabelas abaixo.

Tabela 14. Características dos participantes via formulário de contribuições técnico-científicas da CP nº 67/2021.

	N	%
Tipo de Contribuição Pessoa Física		
Paciente	54	12
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	173	39
Profissional de saúde	93	21
Interessado no tema	128	29
Total	448	100
Sexo		
Feminino	306	68
Masculino	142	32
Total	448	100
Cor ou Etnia		
Amarelo	5	1
Branco	280	63
Indígena	0	0
Pardo	136	30
Preto	27	6
Total	448	100
Faixa etária		
menor 18	1	0
18 a 24	72	16
25 a 39	184	41
40 a 59	126	28
60 ou mais	36	8
Não responderam	29	6
Total	448	100
Classificação da Pessoa Jurídica		
Empresa	2	40
Empresa fabricante da tecnologia avaliada	1	20
Instituição de ensino	0	0
Instituição de saúde	0	0
Secretaria Estadual de Saúde	0	0
Secretaria Municipal de Saúde	0	0
Sociedade médica	2	40
Grupos/associação/organização de pacientes	0	0
Outra	0	0
Total	5	100
Regiões brasileiras/Outro país (PF ou PJ)		
Norte	7	2
Nordeste	63	14
Sul	40	9
Sudeste	313	69
Centro-oeste	28	6
Outro país	2	0
Total	453	100

12.1.2 Síntese e análise das contribuições técnico-científicas

No espaço para contribuição geral quanto à opinião “Eu acho que deve ser incorporado no SUS”, como previamente mencionado, a maioria das contribuições não foi técnica, apontando como argumentos o fato de ser a única opção disponível, da importância da medicina por terapia gênica, de ser direito do paciente e dever do Estado, sobre não existir preço para a saúde, ou ainda, sobre repensar a prioridade entre saúde e fundo partidário. Apesar de frequentes, não são contribuições técnico-científicas e, portanto, não são destacadas ou analisadas nesta seção do relatório.

Entre as contribuições com algum teor técnico-científico, em resumo, foram apontadas a segurança e eficiência da terapia, aprovação em sistema de saúde de outros países, análises de custo da doença e de eficiência para outros países, bem como novas análises submetidas pelo demandante considerando novo preço e diferentes premissas. As contribuições que mereceram destaque são apresentadas abaixo e são comentadas, se pertinente.

Contribuições quanto à recomendação preliminar da Conitec

Quadro 10. Contribuições técnico-científicas sobre a recomendação preliminar da Conitec.

Contribuição	Comentário do Nats
Pessoa jurídica / Fabricante <i>“(…) A Novartis manifesta sua discordância com a recomendação preliminar da CONITEC desfavorável à incorporação de voretigeno neparvoveque no SUS, pois acredita que a incorporação da tecnologia representa importante conquista para o manejo de pacientes com distrofias hereditárias da retina (DHR) mediada por mutação bialélica no gene RPE65 no SUS. (...) A Novartis acredita que a incorporação dessa terapia inovadora no SUS representa um grande avanço para o tratamento das DHRs, uma vez que é a primeira terapia disponível capaz de modificar a história natural da doença⁹. Os dados de acompanhamento por 5 anos de todos os pacientes tratados com voretigeno neparvoveque no estudo clínico de Fase III evidenciam a estabilização da acuidade visual e benefício ao campo visual ao longo do tempo³⁸. (...) A análise post hoc incluindo os pacientes do Estudo 101 e 102 avaliou a durabilidade de longo prazo dos pacientes com mutações no RPE65 tratados com voretigeno neparvoveque, onde foi possível descrever a progressão média das medidas de FST (Full-field Stimulus Threshold) ao longo do tempo mostrando que as melhoras da função visuais foram sustentadas por até 7,5 anos³⁹. (...)”</i>	<p>Agradecemos a contribuição. Para otimizar a clareza e evitar redundâncias, os comentários do NATS para todas as contribuições do demandante são apresentados em conjunto no tópico “Complementação da análise crítica”.</p>
Profissional de saúde <i>“O impacto da cegueira na sociedade tem custo muito elevado. Sabemos que os pacientes portadores das distrofias causadas pelo RPE nascem com fotorreceptores viáveis e perdem gradativamente esses fotorreceptores ao longo da vida. Eles apresentam portanto um período ideal para serem tratados. Depois quando fotorreceptores já não mais são identificados na retina, o tratamento não estaria indicado porque não poderia mais recuperar a visão desses pacientes. , A incorporação ao SUS e o estabelecimento do uso da medicação por protocolos bem definidos (PCDT, CONITEC) é a fundamental para que as pessoas certas recebam a medicação no momento certo. , Se não for assim, a medicação ficará sendo disponibilizada via judicial para aqueles que tem acesso à informação e a judicialização, independente da indicação médica.”</i>	<p>Agradecemos a contribuição. Sem comentários adicionais.</p>
Profissional de saúde <i>“(…) Precisaremos criar um Programa Nacional de Prevenção a cegueira causada por doenças da Retina, com triagem clínica, identificação dos fatores causais e possível tratamento, criando Serviços de Atenção à Pessoa com Retinopatia Hereditárias (1 por cada território), para a confirmação diagnóstica, tratamento para o à mutação bialélica do gene RPE65, na fase inicial</i>	<p>Agradecemos a contribuição. Sem comentários adicionais.</p>

e precoce da retinopatia, promovendo o Aconselhamento Genético para evitar a recidiva da doença, na mesma família. (...) Sugerimos, que se discuta com a farmacêutica NOVARTIS, onde ela poderá contribuir para a criação de uma programa da natureza, desse que estamos sugerindo, além da criação de um programa de farmacologia genômica e vigilância (REGISTRO), durante todo o tratamento dos doentes elegíveis, assim como, a compra usando a ferramenta do compartilhamento de risco, considerando os resultados obtidos anualmente, num prazo de 5 anos.”

O texto das contribuições é apresentado como enviado à consulta pública, sem alterações ou correções.

Nats: núcleo de avaliação de tecnologias em saúde.

Contribuições quanto à evidência clínica

Quadro 11. Contribuições técnico-científicas sobre a evidência clínica.

Contribuição	Comentário do Nats
<p>Profissional de saúde</p> <p><i>“Todos os estudo clínicos (realmente ainda não são substanciais, mas considera-se normal para doenças raras) foram muito bem relatados e descritos no parecer técnico apresentado à CONITEC. , Um estudo Brasileiro demonstra a prevalência de pacientes com mutações bialelicas no gene RPE65. , 1.246 pacientes com retinopatas na UNIFESP - todos os pacientes com mutação confirmada no RPE65 foram diagnosticados com o fenótipo de Amaurosis Congênita de Leber (LCA). Distribuição Fenotípica: dos 78 LCA positivos, 16 pacientes (20,5%) apresentaram mutação confirmada no RPE65. Disponível em: https://www.nature.com/articles/s41598-018-34380-0.pdf”.</i></p>	<p>Agradecemos a contribuição.</p> <p>O referido artigo já havia sido incluído na introdução. Constatamos que houve uma falha na transcrição dos dados. Dessa forma, a frase correspondente na introdução foi corrigida para: “No Brasil, um estudo observacional publicado em 2018 revelou que, dos pacientes que apresentaram testes genéticos positivos (n=400/1246), 4% estavam relacionados à mutação do gene RPE65, dos quais todos apresentavam o diagnóstico de ACL.”</p>
<p>Profissional de saúde</p> <p><i>“As evidências científicas mostraram resultados positivos desse tratamento. Apesar de considerar necessário mais estudos (ainda são poucos diante da importância desse avanço e se faz necessário avaliar os efeitos da terapia na nossa realidade também) até o momento o voretigeno neparvoveque se mostrou seguro e eficaz. É uma realidade atual que o tratamento de algumas doenças oculares retinianas estão na terapia gênica, essa é uma delas”.</i></p>	<p>Agradecemos a contribuição. Sem comentários adicionais.</p>
<p>Profissional de saúde</p> <p><i>“Existem inúmeras evidências clínicas de que a medicação funciona e tem um efeito duradouro, muito provavelmente vitalícia, já que a célula retiniana não se multiplica e o Luxturna não será perdido. Eu particularmente, enquanto médico oftalmologista e especialista em genética ocular, acompanhei de perto pacientes submetidos aos ensaios clínicos com Luxturna nos Estados Unidos da América e fiz avaliações dos seus efeitos. São notórios a melhora dos sintomas dos pacientes e a independência reconquistada após se submeter à terapia genética. Anexo um estudo realizado por meio de autofluorescência quantitativa da retina, do qual eu sou co-autor, mostrando o ganho retiniano duradouro após 6 meses da medicação”.</i></p>	<p>Agradecemos a contribuição.</p> <p>O artigo enviado foi conferido (JAMA Ophthalmol. 2020 Aug 1; 138 (8): 919-921). Não foi incluído na revisão sistemática realizada sobre evidência clínica por ser um relato de caso. Este tipo de estudo não foi considerado como critério de inclusão.</p>
<p>Profissional de saúde</p> <p>Trechos do anexo enviado que abordam evidência clínica:</p> <p>Trechos dos relatórios citados na contribuição:</p> <p><i>“Os estudos realizados pelo demandante buscaram analisar os benefícios e a segurança do voretigeno neparvoveque em comparação à ausência de tratamento. A evidência indicou que o medicamento é eficaz e seguro em pacientes com amaurose congênita de Leber, um subtipo de DHR relacionada à mutação no gene RPE65. Ressalta-se que os resultados, por se tratar de doença rara, devem ser interpretados com cuidado devido à limitação da evidência, bem como pelo fato de o estudo ter incluído indivíduos com amaurose congênita de Leber, condição de saúde que apresenta aspectos importantes que se distinguem da DHR, como a faixa etária dos pacientes e a velocidade de avanço. Eventos adversos oculares foram relacionados ao procedimento de aplicação, sendo em geral leves a moderados”.</i></p>	<p>Agradecemos a contribuição.</p> <p>Verificamos as informações e acreditamos não ter havido erro com relação à classificação. Estamos cientes de que há diferença nas classificações fenotípicas e genotípicas, e que não são todos os pacientes com amaurose congênita de Leber e retinite pigmentosa que apresentam mutação bialelica no gene RPE65. No protocolo do estudo de fase 3 sobre voretigeno neparvoveque, registrado no ClinicalTrials.gov sob código NCT00999609, fica claro que foram incluídos pacientes com amaurose congênita de Leber e mutação no gene RPE65. A saber, o nome oficial do estudo é: <i>A Safety and Efficacy Study in Subjects With Leber Congenital</i></p>



Contribuição	Comentário do Nats
<p>Comentário do contribuinte sobre os trechos acima: <i>“Não há viés de amostra nos estudos de desenvolvimento do Voretigeno Neparvoveque. Houve uma percepção errônea pela CONITEC da classificação da doença”.</i></p>	<p>Amaurosis (LCA) Using Adeno-Associated Viral Vector to Deliver the Gene for Human RPE65 to the Retinal Pigment Epithelium (RPE) [AAV2-hRPE65v2-301]. Para evitar confusões, será deixado claro no primeiro trecho citado pelo contribuinte que não são todos os casos de amaurose congênita de Leber que apresentam a mutação no gene RPE65. O segundo trecho apresentado consta no relatório para a sociedade, e em vez de DHR deveria estar escrito RP. Este detalhe será corrigido na versão final.</p>
Pessoa jurídica	
<p>Empresa fabricante da tecnologia avaliada (Novartis Biociências SA)</p> <p><i>A empresa fabricante enviou como anexo um documento contendo resultados de estudos que avaliaram a tecnologia em análise. Dada sua longa extensão, alguns trechos principais sobre evidência clínica são mostrados abaixo:</i></p> <p><i>“Adicionalmente, no ensaio de Fase III, foi feita uma análise de qualidade de vida pré e pós-intervenção, por meio das respostas ao questionário de função visual (VFQ, do inglês visual function questionnaire), o qual evidenciou ganhos significativos e duráveis de qualidade de vida, tanto para pacientes quanto para cuidadores. Em cada visita de estudo, pacientes e, separadamente, os pais daqueles com menos de 18 anos de idade, completaram um questionário de 25 perguntas a fim de avaliar as atividades de vida diária dependentes da visão. A dificuldade percebida foi relatada utilizando uma escala numérica de 0 (pior desempenho/ visão) a 10 (melhor desempenho/ visão), e uma pontuação média foi calculada para cada marco temporal e para cada paciente, com ou sem seu cuidador. Os resultados mostraram que as pontuações médias da linha de base médias (DP) foram 4,6 (1,5) para os pacientes (n = 29) e 3,5 (1,4) para os pais (n = 20). Para o grupo IO, a mudança média no questionário em relação à da linha de base no ano 1 foi de +2,6 (1,8) para pacientes (n = 20) e +3,9 (1,9) para seus pais (n = 15), enquanto a mudança média do grupo controle em relação à linha de base foi +0,1 (1,4) para pacientes (n = 9; P nominal = 0,001 na comparação dos grupos de intervenção versus controle no ano 1) e -0,2 (1,3) para os pais (n = 5; nominal P = 0,002).</i></p> <p><i>As análises prospectivas post-hoc do estudo clínico de Fase III apresentaram evidências adicionais das melhoras significativas na função visual e na visão funcional dos pacientes tratados com voretigeno neparvoveque. Um ano após receber o tratamento com voretigeno neparvoveque, 73% (8/11) dos participantes do estudo clínico classificados pelo status de cegueira legal deixaram de atender aos critérios para tal classificação. Para o mesmo período, a proporção de pacientes não legalmente cegos aumentou de 62% no baseline para 90% no primeiro ano e a mesma proporção foi mantida por até 3 anos”.</i></p>	<p>Agradecemos a contribuição.</p> <p>Não foram constatados ao longo do texto enviado pelo contribuinte questionamentos em relação à evidência apresentada no relatório da Conitec.</p> <p>A publicação sobre o questionário <i>visual function questionnaire</i> foi avaliada e constatou-se se tratar de um resumo de congresso. Por este motivo, não foi incluída na síntese de evidências clínicas da revisão sistemática. De qualquer forma, os resultados apresentados na contribuição foram conferidos com os do resumo de congresso e estão corretos. Contudo, não se pode afirmar se se trata de uma ferramenta para avaliar a qualidade de vida ou apenas a função visual, pois esta não é apresentada na íntegra (Russel S et al. Visual Function Questionnaire Responses in the Voretigene Neparvovec Phase 3 Trial. Poster presented at ARVO 2019 Annual Meeting, April 28-May 2, 2019, Vancouver, BC).</p> <p>A publicação sobre definição legal alemã de cegueira foi avaliada e constatou-se se tratar de um resumo de congresso. Por este motivo, não foi incluída na síntese de evidências clínicas da revisão sistemática. De qualquer forma, os resultados apresentados na contribuição foram conferidos com os do resumo de congresso e estão corretos. Além disso, pela figura apresentada no resumo, é possível visualizar que no início do estudo 11/29 (38%) pacientes apresentavam cegueira pela definição legal, sendo que ao final de 2 anos o número diminuiu para 3/29 (10%) e em 3 anos (alguns pacientes ainda não haviam completado este período), foi de 2/22 (9%). (Lacey S, Aouadj C, Chung DC, et al. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2019, Vol.60, 3388. Poster (A0159) presented at ARVO 2019).</p> <p>Todos os artigos relativos à evidência clínica citados no documento do contribuinte foram avaliados. Foi constatado que estes já haviam sido incluídos pela revisão sistemática ou não atendem aos critérios de inclusão (por serem fase 1 ou resumo de congresso).</p>
<p>Sociedade Brasileira de Retina e Vítreo</p> <p><i>Trechos do anexo enviado que abordam evidência clínica:</i></p> <p><i>“1 – Observa-se na nossa prática clínica (e na referida reunião) certa dificuldade em relação a nomenclatura das distrofias retinianas que já existia quando os conceitos</i></p>	<p>Agradecemos a contribuição.</p> <p>Estamos cientes de que há diferença nas classificações fenotípicas e genotípicas, e que não são todos os</p>

Contribuição

eram baseados numa classificação principalmente fenotípica, mas que se acentua com as novas descrições baseadas em classificação genotípica. Fenotipicamente Amaurose Congênita de Leber era considerada uma forma grave de Retinite Pigmentosa que era uma forma de Distrofia Hereditária da Retina. Com os diagnósticos genotípicos verificamos que casos de mutações bialélicas do gene RPE65 podem ser descritos como Amaurose Congênita de Leber tipo 2, Retinite Pigmentosa tipo 20, Distrofia Retiniana de Início Precoce, entre outras denominações para distrofias hereditárias retinianas graves mediadas por bastonetes. Estudo retrospectivo de história natural com 70 pacientes afetados por distrofia hereditária da retina mediada por mutações bialélicas no gene RPE65 encontrou 47% dos pacientes diagnosticados como Amaurose Congênita de Leber, 8% como Retinite Pigmentosa, 6% como Distrofia Tapeto Retiniana, 5% como Distrofia Retiniana Grave de Início na Infância, 4% como Distrofia Tapeto Retiniana tipo Leber, 3% como Amaurose Congênita de Leber relacionada a RPE65, 3% como Distrofia Retiniana Grave de Início Precoce, entre outras denominações. Como reitera o artigo, todas essas denominações se referem ao mesmo diagnóstico molecular de Distrofia Hereditária Retiniana com o diagnóstico genético confirmado de mutações bialélicas no gene RPE65

Independente da nomenclatura utilizada, o Voretigeno neparvoveque tem ação específica em pacientes que apresentam a mutações bialélica no gene RPE65 e sua indicação é estritamente associada a essas mutações. A condição que chamamos de Amaurose Congênita de Leber pode ser mediada por outras mutações em diferentes genes como CRB1 ou CEP290, mas a única condição que tem indicação de tratamento com Voretigeno neparvoveque é a mediada por mutação bialélica no gene RPE65. Reflexo da tendência a se favorecer a nomenclatura baseada em classificação genotípica em terapia gênica, a publicação do estudo pivotal fase 3 que levou à aprovação do Voretigeno neparvoveque mostra como critério de inclusão indivíduos que apresentassem Distrofia Hereditária Retiniana com o diagnóstico genético confirmado de mutações bialélicas no gene RPE65. Dessa forma, agências regulatórias que já aprovaram o uso do Voretigeno neparvoveque o fizeram para a indicação distrofia hereditária da retina mediada por mutação bialélica no gene RPE65, assim como também o fizeram painéis de consenso. No relatório de aprovação do Voretigeno neparvoveque pelo National Institute for Health and Care Excellence (NICE) encontra-se discussão a respeito da indicação da terapia para Amaurose Congênita de Leber, Retinite Pigmentosa ou DHR e a argumentação que levou à decisão da agência pela indicação baseada no diagnóstico genético. Espelhando a tendência, desenho do estudo pivotal e decisões de agências regulatórias semelhantes acreditamos que essa deva ser a indicação dessa terapia avançada: Voretigeno neparvoveque para distrofia hereditária da retina mediada por mutação bialélica no gene RPE65.

2 – Questionou-se durante a reunião o significado clínico obtido com o resultado do desfecho primário no estudo pivotal fase 3 de Voretigeno neparvoveque para distrofia hereditária da retina mediada por mutação bialélica no gene RPE65. Os estudos com Voretigeno neparvoveque utilizaram como desfecho primário um teste de função visual desenvolvido pelo próprio grupo de estudo, o Teste de Mobilidade com Multi-Iluminância (MLMT). O MLMT mede a performance do paciente num labirinto padronizado observando-se a velocidade e o desempenho em relação aos obstáculos do percurso em diferentes graus de iluminância. Essa performance foi avaliada através de vídeo gravado por dois avaliadores treinados mascarados mais um terceiro quando necessário.

Um indivíduo com visão normal é capaz de percorrer o labirinto com iluminância de 1 lux sem erros ou com mínimos erros. Todos os indivíduos incluídos no estudo eram capazes de realizar o MLMT, mas não com iluminância de 1 lux que é o menor nível do teste. Cada paciente era avaliado sendo obtido um score com os dois olhos abertos e com cada olho aberto separadamente. Apesar de nenhum paciente conseguir no início do estudo passar no MLMT com iluminância de 1 lux, 13/20 (65%) dos pacientes tratados passaram no MLMT com esse nível de iluminância comparado a 0/9 dos pacientes no grupo controle. O fato de 2/3 dos pacientes tratados terem obtido uma visão compatível com a normalidade para deambulação proporciona uma boa

Comentário do Nats

pacientes com amaurose congênita de Leber e retinite pigmentosa que apresentam mutação bialélica no gene RPE65.

No protocolo do estudo de fase 3 sobre voretigeno neparvoveque, registrado no ClinicalTrials.gov sob código NCT00999609, fica claro que foram incluídos pacientes com amaurose congênita de Leber e mutação no gene RPE65. A saber, o nome oficial do estudo é: *A Safety and Efficacy Study in Subjects With Leber Congenital Amaurosis (LCA) Using Adeno-Associated Viral Vector to Deliver the Gene for Human RPE65 to the Retinal Pigment Epithelium (RPE) [AAV2-hRPE65v2-301]*.

Entendemos que o mecanismo de ação do medicamento indique sua ação em outros fenótipos associados à mutação RPE65, como apresentado em trecho retirado do relatório inicial da Conitec: “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”. Desta forma, considerando que pacientes com amaurose congênita de Leber apresentam quadro mais severo, foi considerado pertinente apontar este fato como discussão em relação à generalização dos resultados.

O funcionamento do teste MLMT está descrito no relatório, bem como os resultados observados no ensaio clínico. Agradecemos o detalhamento.

Contribuição
Comentário do Nats

tradução para o cotidiano do benefício obtido com o uso de Voretigeno neparvoveque para distrofia hereditária da retina mediada por mutação bialélica no gene RPE65”.

O texto das contribuições é apresentado como enviado à consulta pública, sem alterações ou correções.

Nats: núcleo de avaliação de tecnologias em saúde.

Contribuições para o tópico “Avaliação econômica”
Quadro 12. Contribuições técnico-científicas sobre a avaliação econômica.

Contribuição	Comentário do Nats
<p>Familiar, amigo ou cuidador de paciente</p> <p><i>“Sim, não foram considerados os efeitos na qualidade de vida. Estudos realizados na Irlanda, Reino Unido e Canadá mostram que o custo de ser conviver com uma doença da retina é maior impactado na qualidade de vida, produtividade e custos não governamentais. Ao considerar apenas os impactos econômicos que a doença gera no sistema único de saúde esta se cometendo um erro grave.”</i></p>	<p>A avaliação econômica proposta pelo demandante considera custo incremental por ano de vida ajustado pela qualidade incremental (ou QALY ganho). Portanto, a eficiência foi avaliada considerando qualidade de vida. Ainda assim, reconhece-se que para sustentabilidade dos sistemas de saúde não é possível assumir que valores infinitos de custo incremental sejam possíveis, desde que haja aumento da qualidade de vida. De forma que o plenário da Conitec entendeu que não havia subsídio para incorporação, considerando a razão de custo-efetividade incremental que variou de R\$ 845.822 (mais favorável à incorporação) a R\$ 1.358.691 (menos favorável à incorporação) para cada QALY ganho.</p>
<p>Pessoa jurídica / Fabricante</p> <p><i>“A Novartis reconhece a validade dos argumentos técnicos apresentados e, diante disso, traz novas análises econômicas, tendo em vista colaborar com a discussão e apresentar resultados relevantes para o caso de adoção de diferentes valores para as premissas do modelo. (...) (...) por entender que a sustentabilidade do SUS é de grande importância para a sociedade brasileira, a Novartis oferta um novo preço para a incorporação de voretigeno neparvoveque. A Novartis apresentou dois novos cenários na presente contribuição: o primeiro, considerando o novo desconto comercial e o segundo (cenário adicional), restringindo a elegibilidade aos pacientes de ACL, tendo em vista atender à necessidade de cálculo sugerida pela análise da CONITEC. Adicionalmente, devido à importância do acesso e acessibilidade ao teste genético vinculado à identificação dos pacientes elegíveis ao tratamento com voretigeno neparvoveque, a Novartis, por mera liberalidade e como parte do seu compromisso com os pacientes e com o SUS, disponibilizaria gratuitamente o total de 300 testes, durante um período máximo de um ano, a partir do momento da efetiva oferta de voretigeno neparvoveque no SUSa. Neste quesito, a Novartis reforça seu compromisso com a sustentabilidade do sistema, também vinculada à disponibilização de testes de sequenciamento de nova geração para um painel de genes relacionados com DHRs (Diagnóstico Genético). (...) ao considerar o novo preço proposto, o modelo econômico resulta em um ICER (Incremental Cost-Effectiveness Ratio) de R\$832.737 para voretigeno neparvoveque, refletindo uma diminuição de R\$103.089 quando comparado à análise realizada no dossiê de submissão inicial (...) (...) É importante reforçar que Novartis solicita à CONITEC a incorporação de voretigeno neparvoveque de acordo com a indicação prevista em bula aprovada pela Anvisa, ou seja, distrofia hereditária da retina mediada por mutação bialélica no gene RPE65, a qual contempla as populações de ACL e RP, deixando explícito que a análise de cenário adicional visa atender a um questionamento feito pela própria CONITEC.” (grifo nosso)</i></p>	<p>Agradecemos a contribuição.</p> <p>Para otimizar a clareza e evitar redundâncias, os comentários do Nats para todas as contribuições do demandante são apresentados em conjunto no tópico “Complementação da análise crítica”.</p>
<p>Profissional de saúde</p> <p><i>“Economicamente, estudos realizados nos EUA também mostram que a terapia genética é viável (anexo). O custo anual de um indivíduo cego para a família e a sociedade como um todo é muito alto (próximo a 50 mil dólares para o nível de cegueira da doença associada ao gene RPE65). Considerando-se que os indivíduos</i></p>	<p>Agradecemos a contribuição.</p> <p>Entretanto, tendo em vista diferenças de preços e custos brasileiros, não é possível assumir que análises de eficiência</p>

<p><i>afetados por essa doença são jovens com alta expectativa de vida, e a terapia com Luxturna é realizada em dose única, ao final da vida o custo da terapia seria mais econômico. Além disso, existe um ganho potencial imensurável com o tratamento com Luxturna já que os indivíduos que antes estariam cegos podem expandir suas áreas de atuação e cuja produzirem feitos revolucionários nos seus campos de atuação profissional.”</i></p>	<p>e viabilidade financeira de outros países sejam generalizáveis para o Brasil, o que justifica a exigência definida em lei de que para avaliação de incorporação de tecnologias no SUS sejam consideradas avaliações econômicas e análises de impacto orçamentário para a perspectiva do SUS/Brasil. Considerando essa premissa, o demandante apresentou análise para o SUS, para a qual o plenário entendeu não haver subsídios para comprovar a eficiência e viabilidade econômica para o SUS. É digno de nota que o demandante também apresentou análises considerando a perspectiva da sociedade, ou seja, em que são considerados custos indiretos evitados com absenteísmo citado na contribuição.</p>
<p>Estudos de custo da doença no Canadá, Estados Unidos, Irlanda e Reino Unido foram submetidos por participantes da CP, demonstrando o impacto socioeconômico das distrofias retiniais hereditárias para estes países.</p>	<p>Apesar da plausibilidade do raciocínio de que a doença tem um impacto socioeconômico inerente, e independente do contexto, país e tipo de sistema de saúde, as evidências não podem ser consideradas para subsidiar a recomendação no contexto do SUS. De forma que essa lacuna de estudos publicados para a perspectiva brasileira foi suprida pelos estudos desenvolvidos e submetidos pela Novartis, analisados criticamente e apresentados ao plenário da Conitec.</p>

O texto das contribuições é apresentado como enviado à consulta pública, sem alterações ou correções.

Nats: núcleo de avaliação de tecnologias em saúde.

Contribuições para o tópico “Análise de impacto orçamentário”

Quadro 13. Contribuições técnico-científicas sobre a análise de impacto orçamentário.

Contribuição	Comentário do NATS
<p>Profissional de saúde</p> <p><i>“Seu custo se equipara ao de outros tratamentos já fornecidos pelo sus e que são administrados de forma contínua a cada indivíduo. A diferença é que este é dose única por olho. Isso é, 2 aplicações por indivíduo e se conclui o tratamento.”</i></p>	<p>Agradecemos a contribuição. Sem comentários adicionais.</p>
<p>Pessoa jurídica / Fabricante</p> <p><i>“(…) Por entender que a sustentabilidade do SUS é de grande importância para a sociedade brasileira e que a incorporação de voretigene neparvoveque será de grande valia para o tratamento dos pacientes com DHR associada às mutações no gene RPE65, a Novartis oferta um novo preço, conforme carta protocolada em 06 de agosto de 2021 (Protocolo 25000.118376/2021-33), considerando um valor maior de desconto comercial e, com isso, apresenta uma nova análise de impacto orçamentário para a discussão., Nesta nova análise de impacto orçamentário, a estimativa de gastos no cenário base é de R\$299.521.378,55 a R\$322.096.192,20 para o tratamento de 90 a 97 pacientes ao longo de 5 anos, respectivamente, ou seja, uma redução de 11,0% ou até R\$39.897.015,78 em relação ao impacto previsto previamente na proposta de submissão inicial.”</i></p>	<p>Agradecemos a contribuição.</p> <p>Para otimizar a clareza e evitar redundâncias, os comentários do Nats para todas as contribuições do demandante são apresentados em conjunto no tópico “Complementação da análise crítica”.</p>
<p>Profissional de saúde (Contribuição enviada via anexo sobre acesso e acessibilidade ao teste genético)</p> <p><i>“Sim, o teste genético precisa ser disponibilizado aos pacientes nas diversas esferas de assistência, e isso é uma questão à parte que envolve análise de custo e impacto orçamentário à parte. Como oftalmologista com área de atuação em doenças hereditárias da retina, posso relatar que grande parte da população de pacientes que tiveram seu teste genético realizado foi por financiamento de pesquisa no exterior, pela indústria ou por laboratórios de genotipagem – e assim continua. Especificamente para o diagnóstico dos pacientes candidatos ao tratamento pelo Luxturna, é possível sim viabilizar o teste genético por Sanger e sequenciamento do RPE65, uma vez que o quadro clínico é muito específico. Dessa forma seria importante uma classificação clínica bem feita por especialistas em centros de referências em doenças raras, que tem na PORTARIA Nº 3.166, DE 3 DE DEZEMBRO DE 2019 o teste genético coberto pelo programa. Posso antecipar que todos os pacientes com diagnóstico molecular de RPE65 que temos tiveram seu genótipo suspeitado ainda na clínica antes da realização do teste genético confirmatório. Nós estamos à disposição para auxiliar a organizar a melhor assistência ao paciente com doenças hereditárias da retina.”</i></p>	<p>Agradecemos a contribuição. Sem comentários adicionais.</p>

Contribuições para o tópico “Outros aspectos”

Quadro 14. Contribuições técnico-científicas sobre outros aspectos.

Contribuição	Comentário do Nats
<p>Pessoa física</p> <p>Profissional de saúde</p> <p>Trechos do anexo enviado:</p> <p><i>“Conclusão: Realçamos os pontos principais do Relatório de Recomendação da CONITEC - LUXTURNA®:</i></p> <p><i>1º) Trata-se de um insumo terapêutico para Terapia Gênica-específico;</i></p> <p><i>2º) Nos asteriscos sinalizamos todas as características que demandam a necessidade de existência de Centros Especializados de Referências, para confirmação do diagnóstico, realização de teste genético, exames complementares específicos e especializados a serem padronizados, profissionais da Saúde especializados e capacitados para a realização do diagnóstico confirmatório e procedimento infusional do medicamento e suas complicações.</i></p> <p><i>3º) Em negrito, realçamos as dificuldades nacionais da gestão dos cuidados das pessoas com doenças raras no SUS, como as da natureza das distrofias hereditárias da retina.</i></p> <p><i>4º) Somando, as característica operacionais necessárias, para assistência dos poucos doentes com esse grupo de doenças, distribuídos num território continental como nosso. Considerando, que as principais agências reguladoras aprovaram esse medicamento, mesmo condicionadamente, por classificá-lo seguro e eficaz. Precisaremos criar um Programa Nacional de Prevenção a cegueira causada por doenças da Retina, com triagem clínica, identificação dos fatores causais e possível tratamento, criando Serviços de Atenção à Pessoa com Retinopatia Hereditárias (1 por cada território), para a confirmação diagnóstica, tratamento para o à mutação bialélica do gene RPE65, na fase inicial e precoce da retinopatia, promovendo o Aconselhamento Genético para evitar a recidiva da doença, na mesma família.</i></p> <p><i>5º) Não há mais como justificar ações não realizadas e a inviabilidade de oferta da tecnologia, apenas com as afirmações, as quais colocamos em realce. Se não organizamos uma Rede Nacional para o diagnóstico, tratamento, seguimento e acompanhamento para esse grupo de doentes, as consequências são as escolhas feitas pelos usuários, pelo acesso a via Judicial, como meio de conseguir o medicamento em pauta, com impacto orçamentário vultoso que minará a sustentabilidade do sistema de Saúde Pública no Brasil. Sugerimos, que se discuta com a farmacêutica NOVARTIS, onde ela poderá contribuir para a criação de uma programa da natureza, desse que estamos sugerindo, além da criação de um programa de farmacologia genômica e vigilância (REGISTRO), durante todo o tratamento dos doentes elegíveis, assim como, a compra usando a ferramenta do compartilhamento de risco, considerando os resultados obtidos anualmente, num prazo de 5 anos”.</i></p>	<p>Agradecemos a contribuição.</p> <p>Em resumo, após citar trechos do relatório da Conitec, o contribuinte aponta ser necessário fortalecimento do processo diagnóstico e tratamento da doença, conduzidos por profissionais qualificados. Sugere a criação de um programa nacional de prevenção a cegueira causada por doenças da retina. O contribuinte sugere que o fabricante do medicamento contribua com este programa. Além disso, sugere que seja feito um registro com os dados dos pacientes tratados e um acordo de compartilhamento de risco.</p>
<p>Profissional de saúde</p> <p><i>“Acredito na importância do acesso ao tratamento por todos os cidadão brasileiros no âmbito do SUS. Ao mesmo tempo, entendo que os custos são elevados. Por se tratar de doença rara, poucos serão os indivíduos efetivamente candidatos a esse tratamento. Penso que uma solução viável é se fazer uma negociação junto à Novartis para o menor valor possível de se praticar a medicação a nível do SUS e talvez sensibilizar a empresa a reinjetar parte dos lucros na sociedade brasileira através de patrocínio e estímulo à pesquisa nas Universidades Públicas Federais e incentivo ao Esporte”.</i></p>	<p>Agradecemos a contribuição. Sem comentários adicionais.</p>
<p>Profissional de saúde</p> <p>Trechos do anexo enviado:</p> <p><i>“Na RP, o paciente herda a mutação genética de um dos pais afetado.”</i></p>	<p>Agradecemos a contribuição. O trecho referente a este tópico na introdução foi adaptado.</p>

Contribuição	Comentário do Nats
<p>Isso aconteceria no caso de doença autossômica dominante. Na verdade a doença retiniana associada ao RPE65 é recessiva, bialélica. Existem duas famílias no mundo com doença autossômica dominante e com aspectos clínicos diferentes da doença autossômica recessiva classicamente relacionada ao RPE65.</p>	
<p>Profissional de saúde</p> <p>Trechos do anexo enviado:</p> <p><i>“Já examinei uma família que tinha distrofia de retina relacionada ao gene RPE65, mas com nítido padrão de herança autossômico dominante e o aspecto fundoscópico diferente da forma bialélica. Esta família não tem indicação de tratamento com a terapia em questão.</i></p> <p><i>Em estudos clínicos de terapia gênica os exames genéticos são revistos por geneticistas que concluem se o indivíduo é elegível para o tratamento em questão. Como geneticista eu participo como revisora do “Genetic Advisory Board” da “Foundation Fighting Blindness” americana. É importante que essa revisão seja feita antes de se indicar o tratamento. O tratamento é tão especializado que acredito que apenas alguns médicos estejam treinados para fazê-lo. Acredito que a indicação pelos especialistas será criteriosa.</i></p> <p><i>Conheço ao todo 36 pacientes brasileiros com distrofia de retina relacionada ao gene RPE65 mesmo após extenso trabalho de genotipagem da população brasileira com cerca 1000 pacientes com diagnósticos genéticos conclusivos. Acredito que eu tenha visto todos os pacientes brasileiros já identificados com esse gene. Isto não quer dizer que a frequência seja de 3,6% dos pacientes com distrofia de retina, pois existem bias nestes números. Por exemplo, quando temos experiência em ver estes pacientes conseguimos suspeitar de que se trate de um paciente relacionado ao gene RPE65 e nesta situação é mais provável que o paciente consiga realizar o teste. Dentre estes 36 pacientes 3 infelizmente já estão fora da janela terapêutica. Dos 33 remanescentes 2 só tem indicação de cirurgia em um olho. Ressalto que essa busca foi ativa e tivemos 3 programas de genotipagem gratuitos que permitiram a inclusão de muitos pacientes que não teriam acesso ao teste genético. Dentre os pacientes brasileiros com distrofias, os do grupo pediátrico tiveram acesso priorizado e foram bem cobertos pelos programas. Atendem que dos 36 casos identificados 14 são casos familiares (6 duplas de irmãos e 2 primos). Por serem realmente variantes raras na população é mais provável que a reincidência ocorra na mesma família. O acesso rápido ao teste genético permite que a família planeje sua prole. Este gene RPE65 deve estar em painéis genéticos desenhados para screening de casais consanguíneos em planejamento familiar”.</i></p>	<p>Agradecemos a contribuição.</p> <p>Deve-se ficar claro que a indicação é para indivíduos apenas com mutação bialélica, como consta no comentário.</p> <p>Agradecemos os dados sobre os pacientes brasileiros.</p>

O texto das contribuições é apresentado como enviado à consulta pública, sem alterações ou correções.

Nats: núcleo de avaliação de tecnologias em saúde.

12.1.3 Considerações técnico-científico adicionais pós-consulta pública

Frente à análise crítica apresentada ao plenário da Conitec em sua 99ª Reunião Ordinária, a Novartis apresentou novas considerações às análises econômicas e de impacto orçamentário, as quais são apresentadas a seguir e foram sumarizadas e comentadas, se pertinente, na síntese da consulta pública. A seguir são apresentadas as considerações adicionais do demandante e a complementação da análise crítica.

“Contribuições Relacionadas à Análise Econômica

A respeito da análise econômica, o relatório técnico apresentado na recomendação preliminar considera o modelo de custo-utilidade como adequado. A análise utilizou o BSC (*Best Supportive Care*) como comparador e os procedimentos SIGTAP disponíveis para a presente indicação e as análises de sensibilidade foram suficientes para endereçar possíveis incertezas do modelo.

É importante mencionar que, ao considerar o novo preço proposto, o modelo econômico resulta em um ICER (*Incremental Cost-Effectiveness Ratio*) de R\$832.737 para voretigeno neparvoveque, refletindo uma diminuição de R\$103.089 quando comparado à análise realizada no dossiê de submissão inicial. Ademais, como previsto inicialmente pelo modelo de custo-utilidade, o ganho de 4,0 QALYs (*Quality Adjusted Life Years*) incrementais versus BSC são mantidos.

Ressalta-se, no entanto, a crítica apresentada para a análise econômica, a qual é semelhante à sugerida para a análise do impacto orçamentário: o ensaio clínico avaliou apenas pacientes com ACL, enquanto a indicação aprovada em bula é distrofia hereditária da retina, contemplando, portanto, pacientes de ACL e RP. Apesar do questionamento, a própria CONITEC recorda que a análise em pauta diz respeito a uma doença ultra-rara, cenário em que normalmente a evidência é limitada e o número de pacientes incluídos nos estudos clínicos é menor que o habitual para enfermidades mais prevalentes.

Contribuições relacionadas ao Impacto orçamentário

A Novartis manteve o racional proposto inicialmente em seu documento de submissão à CONITEC para a contribuição relacionada à análise de impacto orçamentário. Desta forma, para as curvas de adoção no mercado público, no caso base, considera-se uma progressão conservadora (25% ano 1, 35% ano 2, 50% ano 3, 60% ano 4, 60% ano 5), enquanto no caso alternativo, aplica-se uma curva progressiva, com o atingimento de 100% a partir do ano 4 (25% ano 1, 50% ano 2, 80% ano 3, 100% ano 4 e 100% ano 5) – como já apresentado no dossiê de submissão inicial e em linha com crítica dos técnicos da CONITEC em reunião pré-submissão.

Em relação às estimativas de custos, o relatório da CONITEC considera que o impacto orçamentário, com gastos de R\$336.539.228,15 até R\$361.993.208,58 para o tratamento de 90 a 97 pacientes ao longo de 5 anos, respectivamente, evidencia que a incorporação do voretigeno neparvoveque poderia comprometer a sustentabilidade do SUS. Por entender que a sustentabilidade do SUS é de grande importância para a sociedade brasileira e que a incorporação de voretigeno neparvoveque será de grande valia para o tratamento dos pacientes com DHR associada às mutações no gene RPE65, a Novartis oferta um novo preço, conforme carta protocolada em 06 de agosto de 2021 (Protocolo 25000.118376/2021-33), considerando um valor maior de desconto comercial e, com isso, apresenta uma nova análise de impacto orçamentário para a discussão.

Nesta nova análise de impacto orçamentário, a estimativa de gastos no cenário base é de R\$299.521.378,55 a R\$322.096.192,20 para o tratamento de 90 a 97 pacientes ao longo de 5 anos, respectivamente, ou seja, uma redução de 11,0% ou até R\$39.897.015,78 em relação ao impacto previsto previamente na proposta de submissão inicial.

Estimativa de impacto orçamentário considerando apenas a população de ACL prevista para o grupo de DHR-RPE65

Mediante o exposto no relatório de recomendação preliminar da CONITEC, bem como o posicionamento apresentado na já mencionada reunião plenária, a Novartis analisou um cenário adicional de impacto orçamentário onde considera-se o novo preço e, adicionalmente, altera-se o critério de elegibilidade dos pacientes considerando

apenas a população de ACL prevista para o grupo de DHR-RPE65. Tal condição acomete os pacientes mais precocemente, apresentando progressão mais rápida e prognóstico mais agressivo. Este cenário adicional contempla uma premissa mais conservadora para a população analisada e endereça o questionamento da CONITEC, uma vez que os efeitos benéficos do tratamento com a tecnologia apresentam dados de eficácia e segurança suportados por meio do estudo clínico.

Ao analisar o cenário de pacientes de ACL, entende-se que é razoável assumir como premissa de suspeita clínica uma taxa crescente de 15% a 30% ao longo do período. Tendo em vista que a suspeita clínica é prevista em 5% a 10% pela literatura ⁴⁶, o valor proposto pela Novartis se justifica devido às características da condição de ACL, bem como se traduz como resultado dos esforços comerciais e de educação médica sobre conscientização da doença entre especialistas em retina e outras especialidades. Além disso, conforme detalhes apresentados adiante, a Novartis reforça seu compromisso com a ampliação do acesso aos testes genéticos, contribuindo, assim, para a crescente taxa de diagnóstico dos pacientes de DHR.

Na análise adicional, considerou-se também o ajuste no percentual de presença de mutação no gene RPE65, antes crescente até 10%, para a taxa de 19% em todos os anos. Essa projeção é baseada nos resultados do estudo de Sallum J. et al ²², em que 19% (29 de um total de 152) dos pacientes analisados no Brasil apresentaram mutação positiva para o gene RPE65, onde apenas pacientes com ACL foram identificados.

Sendo assim, o resultado do impacto orçamentário referente ao cenário adicional é previsto entre R\$275.457.180,32 até R\$301.256.968,15 para o tratamento de 84 a 92 pacientes ao longo de 5 anos. Isso corresponde à redução aproximada de 18% ou R\$61.082.047,83 em relação ao valor previsto inicialmente no caso base da submissão.

Em relação ao número de pacientes tratados por ano, é possível concluir que ambos os novos cenários apresentados contemplam uma média anual próxima à prevista na proposta de submissão (18 pacientes).

É importante reforçar que Novartis solicita à CONITEC a incorporação de voretigeno neparvoveque de acordo com a indicação prevista em bula aprovada pela Anvisa, ou seja, distrofia hereditária da retina mediada por mutação bialélica no gene RPE65, a qual contempla as populações de ACL e RP, deixando explícito que a análise de cenário adicional visa atender a um questionamento feito pela própria CONITEC.

Diagnóstico: Acesso ao Teste Genético

No relatório técnico apresentado pela CONITEC, tem-se também o questionamento quanto à importância do acesso e acessibilidade ao teste genético vinculado à identificação dos pacientes elegíveis ao tratamento com voretigeno neparvoveque. Neste quesito, a Novartis reforça seu compromisso com a sustentabilidade do sistema, também vinculada à disponibilização de testes de sequenciamento de nova geração para um painel de genes relacionados com as distrofias hereditárias da retina (Diagnóstico Genético).

Sendo assim, como parte do seu compromisso com os pacientes e com o SUS, a Novartis, por mera liberalidade, disponibilizaria gratuitamente o total de 300 testes, durante um período máximo de um ano, a partir do momento da efetiva oferta de voretigeno neparvoveque no SUS.

A possibilidade de nova oferta de testes adicionais de Diagnóstico Genético, por parte da Novartis, somente ocorrerá caso a Novartis, unilateralmente e, por mera liberalidade, assim decida estender o programa e seu benefício por um período adicional. Desta forma, não há neste momento qualquer compromisso firme por parte da Novartis nesse sentido.

Adicionalmente, a Novartis ressalta que a disponibilização dos testes de Diagnósticos Genético acima considerada está condicionada dentre outras regras à (i) prescrição por profissionais de saúde especializados em

Complementação da análise crítica

As considerações apresentadas pelo demandante endereçam parcialmente as ressalvas apresentadas na análise crítica prévia da avaliação econômica e análise de impacto orçamentário, uma vez que foi apresentada nova proposta de preço, otimizando o indicador de eficiência considerado (razão de custo-efetividade incremental) e houve formalização de que forma a Novartis otimizaria o acesso ao teste genético no primeiro ano. Entretanto, não foram apresentadas considerações ou análises adicionais para algumas preocupações importantes destacadas previamente, como por exemplo, o fato de as medidas de preferência (utilidades) terem sido baseadas em opinião de especialistas e, na presença dessa limitação, não ter sido apresentada uma análise de custo-efetividade (desfecho natural), como sugerido previamente, ou ainda não ter sido apresentada uma argumentação quanto à inviabilidade dessa análise adicional.

Especificamente quanto à incerteza relacionada à efetividade e eficiência na população com RP, não incluída no ensaio clínico, a análise adicional de impacto orçamentário, considerando população elegível diferente da população elegível de mundo real (apenas amaurose congênita de Leber mediada por mutação bialélica no gene RPE65 versus qualquer distrofia hereditária da retina mediada por mutação bialélica no gene RPE65) não atenua a incerteza de efetividade e eficiência mencionadas.

12.2 Contribuições de experiências

12.2.1 Experiência com a tecnologia

Das 3.146 contribuições recebidas sobre experiência com a tecnologia ou opinião sobre o tema, 18 foram de pessoas jurídicas. É possível observar que 2.995 participantes relataram que não tiveram experiência com a tecnologia avaliada neste relatório. A maioria das contribuições 3.137 (99,7%) foram contra a recomendação preliminar da Conitec. No total, 2.216 contribuições foram analisadas, já que as demais não apresentaram informação alguma (em branco). No total, 6 concordaram com a recomendação inicial da Conitec de não incorporação e 2.210 discordaram.

Através das informações, 203 participantes confirmaram o envio de algum documento como anexo, porém apenas 9 realmente enviaram algum arquivo, os quais foram avaliados de acordo com os critérios de elegibilidade estabelecidos no relatório e não geraram nenhuma contribuição.

12.2.2 Perfil dos participantes

A maioria das contribuições de experiência ou opinião foi de pessoas físicas (99,4%), predominando interessados no tema (43,8%) e familiar, amigo ou cuidador de paciente (41,1%). Mais informações sobre o tipo de contribuição podem ser observadas na **Tabela 15**.

Tabela 15. Contribuições de experiência ou opinião da consulta pública nº 67, de acordo com a origem.

Característica	Número absoluto (%)
Pessoa física	3128 (99,4)
Paciente	234 (7,4)
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	1293 (41,1)
Profissional de saúde	222 (7,0)
Interessado no tema	1379 (43,8)
Pessoa jurídica	18 (0,6)
Empresa	8 (0,3)
Administração Pública Indireta	1 (0)
Grupos/associação/organização de pacientes	7 (0,2)
Empreendedor individual	2 (0,1)

Com relação às características demográficas dos participantes da consulta públicas, houve predominância de indivíduos do sexo feminino (69,1%), de cor branca (64,8%), faixa etária de 25 a 39 anos (42,1%) e da região Sudeste (71,7%). Mais detalhes estão descritos na **Tabela 16**.

Tabela 16. Características demográficas dos participantes da consulta pública nº 67, no formulário de experiência ou opinião.

Característica	Número absoluto (%)
Sexo	
Feminino	2163 (69,1)
Masculino	965 (30,9)
Cor ou Etnia	
Amarelo	68 (2,2)
Branco	2028 (64,8)
Indígena	15 (0,5)
Pardo	843 (27,0)
Preto	174 (5,5)
Faixa etária	
Menor de 18 anos	46 (1,6)
18 a 24 anos	357 (12,1)
25 a 39 anos	1244 (42,1)
40 a 59 anos	995 (33,6)
60 anos ou mais	313 (10,6)
Regiões brasileiras	
Norte	65 (2,1)
Nordeste	315 (10,0)
Sul	336 (10,7)
Sudeste	2255 (71,7)

Característica	Número absoluto (%)
Centro-oeste	150 (4,8)
Outro país	25 (0,8)

12.2.3 Experiência como paciente

Das 234 pessoas que participaram da consulta pública como pacientes, todos (100%) responderam “eu acho que deve ser incorporado no SUS”, portanto não concordaram com a recomendação preliminar da Conitec. Desses, 197 expressaram sua opinião ou experiência através de comentários e, dentre este agrupamento, 176 indivíduos disseram não ter nenhuma experiência com a tecnologia em avaliação.

Avaliando essas contribuições, foi possível identificar apenas uma por experiência com a terapia em questão (um paciente dinamarquês), que relatou efeitos positivos e nenhum comentário foi feito de maneira negativa:

“I was born with the eye disease LCA, and have lived a life as a very visually impaired girl. When I was about 14 years old, my vision got even worse. I have never been able to see in the dark. Not even in dim lighting. To be honest, I couldn’t cope without the light from the sun and STRONG light in my house and school. I have also never been able to read books. In general, I have never been able to see details and I was constantly dependent on the help of my parents, friends and the community. Otherwise, I couldn’t work or go to school. The worst thing was that I, without surgery, would become completely blind within 10 years. In November 2020, I had surgery with Luxturna here in Denmark. The treatment was fast and painless, and already a few days after the treatment my vision improved. I can suddenly even walk around in the evening without a parent to hold my arm. I don’t need more light than a normal-vision-person, to be able to cope. In addition, my eyes pick up a lot of details in everyday life now. I can also read books without text size 60. It’s amazing. Luxturna has helped me a lot and I just suddenly have hope for the future. My dream is to work in my country and be independent of help. It’s far from unrealistic now. And the most important thing is that now I won’t lose my vision and end up blind. I keep the vision I have. Thanks to Luxturna. In Denmark, Luxturna is approved by the danish health system as a standard treatment all patients with RPE65 are offered, without having to pay for it themselves. I certainly think that Brazil should do the same. It’s more expensive if you say no, because then you have to spend money on helping patients because they can’t see. If you pay for the treatment, the patients can suddenly manage on their own and contribute to society.”

“Eu nasci com a doença ocular LCA e vivi uma vida como uma menina com deficiência visual. Quando eu tinha cerca de 14 anos, minha visão piorou ainda mais. (...) Em geral, nunca consegui ver detalhes e sempre dependi da ajuda de meus pais, amigos e da comunidade. Caso contrário, eu não poderia trabalhar ou ir para a escola. O pior é que, sem cirurgia, ficaria completamente cega em 10 anos. Em novembro de 2020, fiz uma cirurgia com Luxturna aqui na Dinamarca. O tratamento foi rápido e indolor, e alguns dias após o tratamento minha visão melhorou. Posso até mesmo andar de repente à noite sem um dos pais para segurar meu braço. (...) Além disso, meus olhos captam muitos detalhes da vida cotidiana agora. Também consigo ler livros sem tamanho de texto 60. É incrível. Luxturna me ajudou muito e de repente tenho esperança para o futuro. Meu sonho é trabalhar no meu país e ser independente de ajuda. Está longe de ser irreal agora. E o mais importante é que agora não vou perder minha visão e acabar cega. Eu mantenho a visão que tenho. Graças a Luxturna. Na Dinamarca, o Luxturna é aprovado pelo sistema de saúde dinamarquês como um tratamento padrão”



oferecido a todos os pacientes com RPE65, sem que eles próprios tenham que pagar por ele. Certamente acho que o Brasil deveria fazer o mesmo. É mais caro se você disser não, porque então você tem que gastar dinheiro ajudando os pacientes porque eles não podem ver. Se vocês pagarem pelo tratamento, os pacientes podem repentinamente se cuidar sozinhos e contribuir com a sociedade”.

(tradução e grifo Nats).

As demais contribuições feitas por esse grupo de participantes foram avaliadas como opinião e se basearam nos seguintes fundamentos:

“Tenho amaurose congênita de Leber com o gene rpe65 afetado. Enxergo em torno de 5% e para mim é muito importante que esse pouco de visão seja mantido ou venha a melhorar. Pois esse pouco é meu tudo por isso peço encarecidamente que incorporem esse medicamento no SUS”

“Tenho retinose pigmentar, no meu caso não resolve mais o medicamento porque tenho 60 anos. Estou pensando nas crianças e jovens que tenham essa doença. Perder a visão é muito ruim. Dificulta a vida e gera muitos transtornos. O maior deles, é o subemprego. Raras são as pessoas que conseguem avançar na vida profissional sendo bem-sucedido. Então, quanto menos cegos para sofrer é melhor.”

“Como portadora de uma doença hereditária da retina diferente da Amaurose Congênita de Leber, mas também severa e causadora de perda visual lateral e cegueira noturna, dificuldade de mobilidade, sei dos problemas e despesas que essa doença acarreta. Além da perda visual tenho também perda auditiva, de modo que tenho gastos médicos com oftalmologista, otorrinos, aparelhos auditivos. O custo emocional também é grande, prejudicando minha vida pessoal, profissional (dificuldade de encontrar emprego para pessoas com deficiência), e emocional. Já quebrei o pé por causa de dificuldades de locomoção. Dependendo dos meus familiares e amigos para sair e viajar. Sinto restrições na minha autonomia na medida que minha perda visual avança e meu campo de visão se estreita para um tipo de visão tubular... Ter acesso a uma terapia que detenha a progressão da doença já é um enorme ganho porque ficaria livre dessa ameaça da cegueira (...)”

“Eu e minha irmã (respectivamente, com 18 e 6 anos) somos igualmente acometidas pela doença Amaurose Congênita de Leber, com mutação bialélica do gene RPE65. (...) Mantemos contato com uma jovem de 18 anos que recebeu o tratamento na Dinamarca. Ela nos relatou que a medicação lhe possibilitou enxergar coisas que antes não via e fazer o que antes não fazia, como caminhar sozinha, sair à noite e ler livros sem ampliação e iluminação forte. Tivemos conhecimento também da melhora visual da paciente que recebeu a primeira aplicação do Luxturna no Brasil. Uma semana após o procedimento, ela disse já conseguir usar o celular sem ampliação e enxergar com mais detalhes., Por se tratar de um medicamento de alto custo, a fim de recebê-lo, recorremos à Justiça há mais de dois anos. Obtivemos uma decisão favorável, mas que foi suspensa pelo ministro Dias Toffoli no Supremo Tribunal Federal. Sendo assim, a incorporação deste medicamento no SUS é de fundamental importância para que o recebamos o mais rápido possível. Diante da resposta desfavorável dada pela Justiça Federal, as nossas esperanças estão depositadas nesta incorporação. Eis o motivo da nossa urgência: pesquisas revelam que o tratamento é mais eficiente quando feito em pacientes mais jovens, por possuírem mais células viáveis. (...) Isso representaria uma melhora em nossa qualidade de vida e, conseqüentemente, na de nossos familiares, que tanto lutam para nos verem tratadas. (...) Já não consigo, por exemplo, estudar através de anotações no caderno. Em casa, tanto eu como minha

irmã precisamos de ajuda para realizar atividades que exijam mais da visão. (...) Conviver, ainda, com o medo da perda total da visão é agonizante. Esse estresse, aumentado com a piora visual, contribuiu para que eu desenvolvesse fobia social e um nível grave de ansiedade., Em vista desses e de outros motivos, receber o Luxturna representaria uma revolução em nossas vidas, pois melhoraria nossa percepção do mundo, nossos relacionamentos e nossa autoestima, nos tornando mais independentes. Enfim, peço que, através da incorporação do Luxturna no Sistrma Único de Saúde, nos ajudem a torná-lo mais acessível a nós e a outros pacientes com o mesmo diagnóstico. Obs.: Na reunião do dia 30/06, o número de pacientes com a mutação no gene RPE65 foi superestimado. No dia 02/08/21, em uma live com o INAFF, a médica especialista, Juliana Sallum, disse que, atualmente, 35 pacientes foram identificados no Brasil, incluindo aqueles não possuem células viáveis. Por isso, o custo será inferior ao que foi calculado.”

“Eu preciso desse medicamento no SUS, pois como portador da doença ACL, sei como é terrível viver com isso, quero curar meu problema obviamente, mas também quero que todos que possam essa doença também se curem, ninguém merece viver assim.”

“Há muitas pessoas que dependem desse medicamento para o tratamento e não tem condições para pagá-lo. É de suma importância que o SUS consiga ajudá-los ainda na infância ou quando jovem antes que estes venha a ficar cegos pela falta do tratamento. Desde já agradecemos pela compreensão e atenção conosco, deficientes visualis.”

Vários comentários foram tecidos usando as justificativas relacionadas abaixo:

- A terapia deve ser incorporada no SUS pelo alto custo, facilitando o acesso de pessoas ao tratamento;
- O custo do tratamento é menor do que o gasto com previdência social para pacientes afetados por distrofias hereditárias retinianas;
- Para melhorar o convívio social, funcional, profissional e intelectual de portadores de distrofias hereditárias retinianas;
- A saúde é um direito de todos e dever do Estado.

12.2.4 Experiência como familiar, amigo ou cuidador de paciente

1.293 contribuições sobre experiências foram recebidas de familiares, amigos ou cuidadores de pacientes. Destas, 1.291 responderam “eu acho que deve ser incorporado no SUS”, sendo que apenas 2 responderam “Não acho que deve ser incorporado no SUS”. Assim, foram avaliadas 919 contribuições por apresentarem argumentação.

Todas as argumentações avaliadas apresentaram opiniões sobre a tecnologia em questão.

“Sem dúvida alguma esse medicamento deve ser incorporado no SUS. É o único e inovador tratamento para a doença de retina associada a mutações bialélicas no gene RPE65. As pessoas podem recuperar a visão com esse tratamento. É um tratamento único, não há motivo para não estar no SUS. Ao

contrário negar esse acesso é inconstitucional e absurdo. Economicamente também não faz sentido, pois a pessoa com a visão recuperada será possivelmente mais produtiva, além disso, as crianças que podem se beneficiar nunca sofrerão com a deficiência visual. Reitero não há motivo para a negativa! As pessoas têm direito ao acesso, o SUS é um sistema incrível e o estado brasileiro é uma nação rica que pode oferecer aos seus cidadãos o acesso a essa terapia gênica.”

“Esse medicamento se revela de extrema importância para muitas pessoas que padecem de problemas na retina, a exemplo retinose pigmentar, podendo salvar (preservar) a visão de muitas pessoas, sobretudo pais de família que precisam todo dia trabalhar para sustentar a si e sua família, não conseguindo emprego diante da deficiência (cegueira) ou sobreviver apenas com a eventual aposentadoria por invalidez que conseguir. Trata-se de acesso ao direito à saúde, decorrente do princípio da dignidade da pessoa humana.”

“A cegueira tem um efeito devastador na vida e auto-estima do paciente, principalmente em fase pediátrica. O Luxturna é o resultado de vários anos de investigação pelo que, é um enorme passo para a evolução de novos tratamentos para doenças, até hoje, consideradas incuráveis. Se existe um tratamento de melhora a qualidade de vida dos pacientes e promova a sua independência, é uma questão de direitos humanos, garantir que o estado garanta o acesso a este medicamento.”

Das duas opiniões relacionadas a não incorporação da tecnologia, uma apresentou comentário contraditório a opção selecionada e a outra não argumentou a escolha.

12.2.5 Experiência como profissional de saúde

Foram recebidas 222 contribuições sobre experiências como profissional de saúde. Destas, 220 não concordaram com a recomendação preliminar da Conitec, respondendo “eu acho que deve ser incorporado no SUS”, enquanto apenas duas responderam “Não acho que deve ser incorporado no SUS”. Desconsiderando as ausências de comentários, 150 contribuições foram analisadas.

Avaliando se o profissional de saúde teve alguma experiência com a tecnologia, quatro responderam que sim e contribuíram com as seguintes argumentações:

“Mas o meu primeiro caso tratado com Luxturna no mês de maio deste ano me mostrou algo que eu nunca havia visto durante meus 30 anos de trabalho nesta área. Eu vi um paciente com distrofia de retina melhorar sua visão em pelo menos dois parâmetros importantes campo visual e visão em ambientes com pouca luz. A melhora de ambos os parâmetros foi mensurável aos exames de campo visual e Full Field Stimulus Threshold test (FST). As observações da paciente sobre o impacto da melhora da visão em seu dia a dia correspondem exatamente ao que foi mensurado nestes exames”

“Acompanho os pacientes tratados desde 2007 na fase de pesquisa e o efeito terapêutico tem se mantido..... Até o momento cada paciente necessitou apenas de um tratamento em cada olho, pois o efeito terapêutico se manteve ao longo dos anos. “

“(...) deve ser incorporado no SUS porque a não incorporação poderá levar à indicações desnecessárias da droga, com conseqüente maior ônus ao próprio SUS e prejuízo ao tratamento de outros pacientes com outras distrofias retinianas por outras modalidade de tratamento. Estou ciente de que o parecer foi desfavorável em grande parte devido ao RCEI, o que, em primeira análise, é justificável. No entanto, o cálculo do custo efetividade desta droga apresenta várias limitações. Resumidamente, dados foram extrapolados de pacientes com degeneração macular relacionada à idade forma exsudativa e glaucoma; as medidas de eficácia utilizadas no estudo clínico não são ainda padronizadas e amplamente estudadas para fins de cálculo de custo efetividade; os patient-reported outcomes (PROs) utilizados não eram específicos para este grupo de doenças. Além disso, o conceito de “visão” é diferente do de “saúde” para fins de utilidade de saúde. O meu grupo e eu (da Universidade de Michigan) escrevemos um editorial sobre o custo efetividade dessas terapias emergentes para distrofias da retina, que será publicado em breve no American Journal of Ophthalmology. Além disso, como discriminado a seguir, tenho alguma experiência com essa terapia na vida real. Me coloco à disposição para discussão sobre o assunto.”

“Como especialista em distrofias hereditárias da retina, médica assistente do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e professora assistente da Universidade de Michigan, tive a oportunidade de acompanhar o tratamento com Luxturna, desde sua indicação clínica até o pós operatório (atualmente em cerca de 3 anos), em pacientes tratados no Kellogg Eye Center, Universidade de Michigan. O Luxturna melhorou a visão noturna e mobilidade da maioria dos pacientes, de acordo com a avaliação subjetiva dos mesmos. Acredito também, embora não tenha embasamento científico até a presente data, de que essa terapia tem impacto em ganhos indiretos.”

“O Luxturna é uma medicação que muda claramente a evolução das distrofias relacionadas a mutação bialélica do gene RPE65. Incorporar tal medicação ao SUS é forma de mudar a vida de dezenas de pacientes, mudando a relação desses com o futuro.”

“Os pacientes cegos de causa ultra-rara não representam peso significativo para os gastos de saúde em geral. Se formos considerar os custos de educação diferenciada e dificuldade na obtenção de empregos, o que onera igualmente o sistema público, assim como perda das condições de educação ou de trabalho numa população jovem, cuja sobrevivência não é afetada, é muito grande. No caso destas doenças predominantemente congênitas, temos toda a organização familiar afetada cuja mãe, com grande probabilidade, também não poderá trabalhar, o que onerará duplamente o sistema público. Ou seja, para cada cego por causa ultra-rara, teremos pelo menos 2 indivíduos em idade laboral e longa perspectiva de vida que não poderão fazê-lo, onerando os cofres públicos.”

Os efeitos positivos do tratamento apontados pelos profissionais da saúde foram:

- Melhora da visão noturna e na mobilidade de pacientes tratados;
- Diminuição de gasto público com previdência social e tratamentos paliativos;
- Diminuição do impacto econômico familiar;
- Autonomia do paciente e resultados duradouros.

Com relação aos efeitos negativos, os profissionais da saúde apontaram as seguintes afirmações:

“Em primeiro lugar, a expectativa do paciente. Embora bem discutida, os resultados podem ou não atender à expectativa ou podem também ter um efeito inicialmente superestimado. Além disso, a terapia não é capaz de recuperar a visão central.”

- Dificuldade relacionada à técnica na aplicação e treinamento da equipe;

Dificuldades percebidas

“As principais dificuldades são o alto custo e a necessidade de equipe especializada tanto para indicação do tratamento, bem como para sua execução. Além desses, outras dificuldades são: estrutura necessária para realização da cirurgia; necessidade de diagnóstico e teste genético; exames pré-operatórios oftalmológicos que irão indicar a necessidade do tratamento; exames pós operatórios para avaliar a eficácia do tratamento em vida real.”

“A dificuldade técnica na aplicação, devendo ser aplicado por profissionais especialistas e com equipe multidisciplinar, das quais dispomos no SUS”

12.2.6 Experiência como interessado no tema

Foram recebidas 1.379 contribuições sobre experiências como interessados no tema, destas 1.374 não concordaram com a recomendação preliminar da Conitec, respondendo “eu acho que deve ser incorporado no SUS”, sendo que desses 929 contribuíram com algum comentário, conforme alguns exemplos abaixo:

“Todos os pacientes portadores dessas doenças devem ter o direito de acesso à saúde e tratamentos de suas doenças, independente de sua classe social ou condição financeira. No caso das DHRs mediadas pela mutação bialélica no gene RPE65, caso não tratado, esses pacientes chegarão a cegueira impactando drasticamente sua qualidade de vida e de seus cuidadores e tutores.”

“Os estudos apontam que o medicamento é eficaz para as doenças que se propõe a tratar.”

“Se trata de um medicamento de altíssima importância para o portador dessa doença. Poder ter acesso ao medicamento irá evitar que o mesmo perca sua visão. Nossa visão é tudo.”

“Discordo do parecer de que a evidência limitada ou o custo estimado justifiquem o prejuízo da não incorporação para os pacientes.”

“A importância do acesso ao tratamento pelo SUS é um grande avanço para a saúde pública no país, pois é de fundamental termos os direitos constitucionais garantidos e que a integralidade no acesso aos serviços de saúde para o bem comum de todos.”

“O medicamento possui uma inovação que é de difícil tradução para os pacientes e para os sistemas de saúde. Estamos falando do custo de manter um paciente com a visão estável ou com uma melhora de visão e reduzindo assim os impactos na qualidade de vida desse paciente. O impacto orçamentário para a implementação desse medicamento no SUS é muito inferior a terapias que foram incorporadas que possuem um perfil de eficácia inferior.”

No entanto, cinco indivíduos responderam que “Não acho que deve ser incorporado no SUS”, desses, apenas três fizeram comentários, analisando-os é possível perceber que dois indivíduos assinalaram a opção incorreta, uma vez que desejavam a incorporação da tecnologia, e o terceiro indivíduo apresentou que estava convencido de que a tecnologia não contribuiria pela sustentabilidade do sistema de saúde.

13 CONSIDERAÇÕES PÓS-CONSULTA PÚBLICA

A maioria das contribuições da consulta pública foi contrária à recomendação preliminar da Conitec de não incorporação de voretigene neparvoveque no SUS. Entre as contribuições no formulário de experiência, a maioria expressou opinião e não experiência de uso com a tecnologia. Entre as contribuições que discorreram sobre experiência, destaca-se que apenas uma foi tecida com relação à experiência com a terapia em questão (paciente da Dinamarca), o qual relatou que o tratamento foi rápido e indolor, provisionando recuperação da visão e independência para a realização de atividades. Ressalta-se que grande parte das contribuições, em todos os grupos, trouxeram opiniões baseadas em partes do artigo 196 da Constituição Federal de 1988, questões financeiras, qualidade de vida e sobre a obrigação do sistema público em prover a tecnologia para os pacientes com DHR.

Com relação às contribuições através do formulário técnico-científico, a maioria expressou opinião e não contribuição técnico-científica. Entre as contribuições técnico-científicas à evidência clínica, não houve nenhuma crítica direta aos estudos apresentados no relatório preliminar, nem apresentação de novo estudo que atendesse aos critérios de elegibilidade da revisão sistemática. Em relação a outros aspectos, destaca-se a sugestão de criação de um programa nacional com profissionais capacitados para realização de diagnóstico e tratamento da condição de saúde. Quanto às contribuições técnico-científicas relacionadas à avaliação econômica e análise de impacto orçamentário, destacam-se a recomendação de acordo com compartilhamento de riscos sugerida por um profissional da saúde, bem como a redução de preço e oferta de 300 testes pela Novartis durante um período máximo de um ano, a partir do momento da efetiva oferta de voretigene neparvoveque no SUS. Com essa redução de preço a razão de custo-efetividade incremental antes de R\$ 935.887 foi reduzida para R\$ 832.737 (11% de redução) em nova análise do demandante; e a estimativa de impacto orçamentário para cinco anos reduziu de R\$ 336.539.228 (*market share* de 60% no quinto ano) ou R\$ 361.993.209 (*market share* de 100% no quinto ano) para R\$ 299.521.378 (*market share* de 60% no quinto ano) ou R\$ 322.096.192 (*market share* de 100% no quinto ano) (11% de redução) em nova análise do demandante.

14 RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC

O plenário da Conitec, em sua 101ª Reunião Ordinária, realizada no dia 01 de setembro de 2021, deliberou por unanimidade recomendar a não incorporação de voretigeno neparvoveque no SUS para tratamento de indivíduos com distrofia hereditária da retina mediada por mutação bialélica no gene RPE65. Para essa recomendação, a Conitec considerou que a consulta pública não trouxe elementos suficientes para mudança da recomendação preliminar. Mesmo à luz do novo preço proposto pelo fabricante (R\$ 1.608.946 por injeção), o plenário entendeu que a incorporação da tecnologia com os indicadores de eficiência apresentados e estimativa de impacto orçamentário vultoso não contribuiria para a sustentabilidade do SUS e viabilidade de oferta da tecnologia. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 660/2021.

15 DECISÃO

PORTARIA SCTIE/MS Nº 66, DE 23 DE SETEMBRO DE 2021

Torna pública a decisão de não incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o voretigeno neparvoveque para distrofia hereditária da retina mediada por mutação bialélica no gene RPE65.

Ref.: 25000.050097/2021-65, 0022842001.

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais, e nos termos dos arts. 20 e 23 do Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Não incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o voretigeno neparvoveque para distrofia hereditária da retina mediada por mutação bialélica no gene RPE65.

Art. 2º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - Conitec, sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: <http://conitec.gov.br/>.

Art. 3º A matéria poderá ser submetida a novo processo de avaliação pela Conitec caso sejam apresentados fatos novos que possam alterar o resultado da análise efetuada.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

HÉLIO ANGOTTI NETO



16 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). *Graefes 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 neparvovec" [TIAB] OR voretigene neparvovec [TIAB] OR AAV2-hRPE65v2 [TIAB] OR Luxturna [TIAB]	76
Scopus	TITLE-ABS ("voretigene neparvovec" OR "AAV2-hRPE65v2" OR "Luxturna")	173
Cochrane library	"voretigene neparvovec":ti,ab,kw OR "Luxturna":ti,ab,kw	13
LILACS	(tw:(voretigene neparvovec)) 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 neparvovec" [TIAB] OR voretigene neparvovec [TIAB] OR AAV2-hRPE65v2 [TIAB] OR Luxturna [TIAB]	84
Scopus	TITLE-ABS-KEY ("voretigene neparvovec" OR "AAV2-hRPE65v2" OR "Luxturna")	226
Cochrane library	"voretigene neparvovec":ti,ab,kw OR "Luxturna":ti,ab,kw	14
LILACS	(voretigene neparvovec) OR (AAV2-hRPE65v2) OR (Luxturna)	72
EMBASE	'voretigene neparvovec':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.

