

Ranibizumabe para tratamento de  
Edema Macular Diabético (EMD)

Março/2020



**medicamento**

# RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO

**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 DE MONITORAMENTO E AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

Ranibizumabe para tratamento de  
Edema Macular Diabético (EMD)

Brasília – DF  
2020



2020 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 de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde

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

CEP: 70058-900 – Brasília/DF

Tel: (61) 3315-3466

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

E-mail: [conitec@saude.gov.br](mailto:conitec@saude.gov.br)



## **LISTA DE FIGURAS**

Figura 1. FLUXOGRAMA DA SELEÇÃO DAS EVIDÊNCIAS .....	20
--	----

## **LISTA DE QUADROS**

Quadro 1 - APRESENTAÇÃO DE PREÇOS DISPONÍVEIS PARA A TECNOLOGIA .....	34
Quadro 2 - AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE EVIDÊNCIA CONFORME AS DIRETRIZES METODOLÓGICAS PARA ELABORAÇÃO DE PARECERES TÉCNICO- CIENTÍFICOS DO MINISTÉRIO DA SAÚDE .....	34
Quadro 3- CARACTERÍSTICAS DO MÉTODO DO ESTUDO DE ESTUDO DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA ELABORADO PELO DEMANDANTE.....	34
Quadro 4- DIFERENÇA DE CUSTOS ENTRE RANIBIZUMABE E AFLIBERCEPTE ELABORADO PELO DEMANDANTE.....	35
Quadro 5 - EVOLUÇÃO DO IMPACTO ORÇAMENTÁRIO ESPERADO EM 5 ANOS NO CENÁRIO ATUAL E NO CENÁRIO PROPOSTO.....	39
Quadro 6: MEDICAMENTOS POTENCIAIS PARA O TRATAMENTO DE PORTADORES DE EDEMA MACULAR DIABÉTICO.....	42
Quadro 7: CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS.....	50

## **LISTA DE TABELAS**

Tabela 1. PERGUNTA ESTRUTURADA PARA BUSCA POR EVIDÊNCIAS CLÍNICAS (PICO) .....	16
Tabela 2.Resultados da análise de sensibilidade.....	36



## SUMÁRIO

1.	CONTEXTO .....	4
2.	APRESENTAÇÃO.....	6
3.	RESUMO EXECUTIVO .....	6
4.	CONDIÇÃO CLÍNICA.....	9
4.1	Aspectos clínicos e epidemiológicos .....	9
4.2	Tratamento recomendado .....	11
5.	A TECNOLOGIA .....	13
5.1	Descrição.....	13
5.2	Ficha técnica.....	13
5.3	Preço proposto para incorporação .....	15
6.	ANÁLISE DA EVIDÊNCIA .....	16
6.1	Evidências apresentadas pelo demandante.....	16
6.2	Avaliação crítica da demanda .....	18
6.3	Evidência Clínica .....	22
6.4	Avaliação Econômica.....	32
6.5	Análise de Impacto Orçamentário (AIO) .....	37
6.6	Avaliação por outras agências de ATS .....	40
6.7	Monitoramento do horizonte tecnológico.....	41
6.8	Implementação .....	42
6.9	Considerações gerais .....	42
7.	REFERÊNCIAS.....	45
8.	ANEXOS.....	49



## 1. CONTEXTO

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

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

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

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

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



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

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas ao relatório final da Conitec, que, posteriormente, é encaminhado para o Secretário de Ciência, Tecnologia, 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.

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



## 2. APRESENTAÇÃO

Esse relatório se refere à análise crítica das evidências científicas apresentadas em 21 de novembro de 2019, pela Novartis Biociências S.A. sobre eficácia, segurança, custo-minimização e impacto orçamentário do Ranibizumabe, para Edema Macular Diabético (EMD), visando a avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS)<sup>1</sup>.

## 3. RESUMO EXECUTIVO

**Tecnologia:** Ranibizumabe (Lucentis®)

**Indicação:** Edema Macular Diabético (EMD)

**Demandante:** Novartis Biociências S.A.

**Introdução:** O edema macular diabético (EMD) é a principal causa de perda visual observada na retinopatia diabética (RD), a qual é uma das principais complicações relacionadas à diabetes mellitus (DM). Caracteriza-se pelo espessamento do tecido da mácula, como resultado do extravasamento de líquido dos capilares sanguíneos ou a presença de exsudatos duros no centro da mácula. As principais terapias para o tratamento do EMD disponíveis no SUS são a terapia a laser (fotocoagulação e pan-fotocoagulação) e, conforme a recente incorporação, o antiangiogênico aflibercepte.

**Pergunta:** O uso de ranibizumabe é eficaz e seguro como opção de anti-VEGF para o tratamento do edema macular diabético quando comparado aos tratamentos atualmente disponíveis no SUS (fotocoagulação a laser e aflibercepte)?

**Evidências científicas:** Foram incluídos 12 estudos pelo demandante, sendo 3 revisões sistemáticas e 9 Ensaios Clínicos que avaliaram ranibizumabe além de 2 metanálises incluídas que o demandante havia excluído de sua análise original. Todos os estudos primários compararam o ranibizumabe com o tratamento com o laser e apresentaram resultados significativos de superioridade de eficácia do ranibizumabe na melhora da acuidade visual em pacientes com EMD. As revisões sistemáticas que avaliaram o ranibizumabe com outros anti-VEGF mostraram que estes tem eficácia semelhantes, com alguns estudos sugerindo superioridade do aflibercepte como tratamento. Segundo resultados atualizados da Metanálise





de Virgili e colaboradores, aflibercepte e ranibizumabe foram mais efetivos do que laser, melhorando a visão em 2 ou mais linhas depois de um ano de tratamento (alta qualidade). O risco relativo (RR) versus laser foi de 3,66 (IC95% 2,79 a 4,79) para aflibercepte e RR 2,76 (IC95% CI 2,12 a 3,59) para ranibizumabe. Pessoas com EMD em tratamento com ranibizumabe foram menos propensas a ganhar 3 ou mais linhas de acuidade visual em um ano comparado com aflibercepte: RR 0,75 (IC95% 0,60 a 0,94). Aflibercepte e ranibizumabe não diferiram com relação a eventos adversos graves sistêmicos. Outra metanálise em rede de Zhang e colaboradores mostrou que ranibizumabe teve melhores resultados que o aflibercepte na melhora do BCVA em 6 meses OR: 7,01 IC95% (2.56 to 11.39) e o aflibercepte teve melhor eficácia em 12 meses OR: 8,19 IC95% (5.07 to 11.96). Esses resultados demonstram que tanto o ranibizumabe quando o aflibercepte tem eficácia semelhante para o EMD .

**Avaliação econômica:** A avaliação apresentada pelo demandante foi uma análise de custo-minimização utilizando como comparador o aflibercepte. Ranibizumabe é uma alternativa poupadora de recursos quando comparada ao aflibercepte para o tratamento de pacientes adultos com edema macular diabético (EMD). O custo total estimado com ranibizumabe para três anos de tratamento foi de R\$ 18.171,48 e de R\$ 21.629,11 para o aflibercepte proporcionando uma economia de aproximadamente 16% com o tratamento com ranibizumabe. A análise apresentada avaliou os custos de tratamento por paciente relacionados a aquisição, administração e acompanhamento e monitorização do tratamento. Porém não considerou gastos relacionados à segurança .Custos com complicações e eventos adversos podem impactar no resultado econômico do tratamento. Como não foram considerados esses custos faltou avaliar esse parâmetro na análise de sensibilidade disponibilizada .

**Avaliação de impacto orçamentário:** A análise de impacto orçamentária apresentada incluiu a população estimada com retinopatia diabética com presença de edema macular diabético aplicando taxas de prevalência de 11,7% de acordo com estudo realizado no Brasil. O cenário proposto com ranibizumabe projetado para tratamento anual chega a R\$ 79.266.917,64 no ano 1 e estima-se R\$ 181.283.719,49 no ano 5 em relação ao aflibercepte que no ano 1 atinge R\$ 69.312.302,72 indo a R\$ 154.658.419,96 no ano 5. A AIO demonstrou que a incorporação de ranibizumabe como outra alternativa de tratamento para EMD além do aflibercepte pode promover economia de até R\$ 104,1 milhões ao longo de cinco anos considerando um Market share de 50%. Em todos os cenários avaliados através de análise de sensibilidade observou-se a geração de economia devido a incorporação de ranibizumabe para EMD no SUS.



O modelo possui algumas limitações na análise, como: Incerteza no tamanho da cota de mercado do ranibizumabe, (50%), incerteza de que ocorrerá indicação terapêutica apenas para pacientes com espessamento de retina maior que 400 micrometros , incerteza da origem dos valores da taxa de difusão apresentadas o que pode comprometer os resultados.

**Experiência internacional:** As agências de avaliação de tecnologia do Canadá CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health), da Escócia SMC (Scottish Medicines Consortium), da Inglaterra NICE (National Institute for Health and Care Excellence) e da Austrália PBAC (The Pharmaceutical Benefits Advisory Committee), recomendam o uso do ranibizumabe para o tratamento de edema macular diabético, porém algumas agências fazem restrições ao uso quanto ao controle de hemoglobina glicada.

**Monitoramento do horizonte tecnológico:** As buscas encontraram dois medicamentos novos no horizonte para tratamento do EMD, Brolucizumabe (inibidor de VEGF-A) e Faricizumabe (inibidor VEGF-A e inibidor de ligante de angiopoietina-2) em estudo clínico de fase 3 em andamento. Ainda foram encontrados, biossimilares do Aflibercepte e Ranibizumabe.

**Recomendação preliminar da Conitec:** Pelo exposto, a Conitec, em sua 86ª reunião ordinária, nos dias 04 e 05 de março de 2020, recomendou que o tema seja levado em consulta pública com recomendação preliminar favorável a incorporação no SUS do Ranibizumabe para o tratamento de pacientes adultos com edema macular diabético (EMD).



## 4. CONDIÇÃO CLÍNICA

### 4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos

A Retinopatia Diabética (RD) é definida por um grupo característico de lesões encontradas na retina de indivíduos com diagnóstico de Diabetes Mellitus (DM), que podem apresentar dor nos olhos, enucleação e até cegueira. O aparecimento da RD está diretamente relacionado a falta de controle dos níveis de glicose sanguínea. O desenvolvimento e progressão da RD são frequentemente assintomáticos, ou seja, os sintomas ocorrem apenas com o sangramento dos novos vasos caso o sangue migre para a câmara anterior do olho, fazendo com que a visão fique obscurecida (2). Quanto maior o tempo de evolução do DM, maior o risco de RD, sendo encontrada em mais de 90% dos pacientes com DM tipo 1 e 60% daqueles com DM tipo 2, após 20 anos de doença (3).

A RD não proliferativa é causada por um aumento da permeabilidade capilar e/ou não perfusão dos capilares, levando à formação de microaneurismas. Resulta na permeabilidade capilar anormal e o extravasamento de fluidos e solutos para o tecido circundante da retina, levando a um edema ao redor da mácula (área central da retina onde ocorre a discriminação visual fina) que prejudica a acuidade visual (AV) (4).

Já a RD proliferativa se desenvolve após a oclusão dos capilares da retina levando à isquemia retiniana, que promove a neovascularização (proliferação de vasos sanguíneos na retina). Esses novos vasos, entretanto, são frágeis e estão sujeitos a gerar hemorragia facilmente, promovendo um acúmulo de sangue devido a hemorragia na cavidade vítrea, que pode levar à uma perda grave da visão. Essa perda pode ser permanente devido a complicações posteriores como descolamento da retina por tração. Estima-se que 50% dos pacientes com RD proliferativa sem tratamento estarão cegos em até 5 anos após seu diagnóstico (4,5)

Na RD, altos níveis glicêmicos causam diversas alterações estruturais nos capilares da retina, sendo o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF)-A um importante mediador do aumento da permeabilidade endotelial vascular, do extravasamento de fluido nas camadas da mácula, do espessamento e dano na retina (6,7)

O EMD é a principal alteração nos indivíduos com RD responsável por perda irreversível de acuidade visual, com prevalência de 7%. O EMD se apresenta como um espessamento da retina ou acumulação de lipoproteínas e lipídios na camada plexiforme interna e externa da retina (exudatos duros). O aspecto central é a acumulação de fluido intra ou sub-retiniano na



área macular, provocada pela ruptura da barreira hemato-retiniana (BHR). Este mecanismo promove a diminuição da AV, ao alterar o funcionamento das células da retina e ao promover uma resposta inflamatória. Vários fatores de risco foram estabelecidos: mau controle da doença de base, duração do diabetes, a idade de diagnóstico, a necessidade ou não de insulino-terapia, hipertensão arterial e o valor da hemoglobina glicosilada.

Em relação a duração da doença, a proporção de pacientes com EMD e diabetes tipo I é de 7 a 10% quando diagnosticados há mais de 10 anos. Sobe para 25 a 30% quando diagnosticados há mais de 20 anos. A incidência de EMD em pacientes com diabetes tipo II depende bastante da utilização de insulina. Semelhante ao diabetes tipo I é de 10% quando diagnosticada há mais de 10 anos em uso de insulino-terapia e sobe para 35% quando o diagnóstico foi há mais de 20 anos. Pacientes que não utilizam insulina tem menor incidência de desenvolvimento de EMD (metade dos valores que acometem os em uso de insulina) (3,8).

Outras doenças sistêmicas, especialmente aquelas associadas com o diabetes, também podem influenciar o desenvolvimento do EMD. A hipertensão grave ou qualquer retenção de líquidos aumenta a pressão hidrostática capilar, favorecendo a passagem dos fluidos vasculares da retina. A hipoalbuminemia, condição frequentemente observada em pacientes diabéticos, resultante da insuficiência renal e perda de proteína na urina (proteinúria), diminui a concentração de proteína no plasma e, portanto, a pressão osmótica intravascular. Considerando que essas doenças sistêmicas aumentam a passagem de líquido para os tecidos da retina, elas podem piorar o EMD, assim como o tratamento delas pode ajudar na resolução do EMD (3,8).

A presença e a gravidade do EMD não estão relacionadas diretamente com o grau da RD, podendo estar presente em qualquer estágio da doença e evoluir de forma independente. Pacientes com RD leve podem ter EMD com importante diminuição de visão, enquanto pacientes com RD proliferativa e hemorragia vítrea podem apresentar boa AV sem EMD, o que torna mandatória a avaliação oftalmológica regular(3).



## 4.2 Tratamento recomendado

O tratamento do EMD é multifatorial e multidisciplinar e requer duas abordagens fundamentais: tratamento sistêmico e o tratamento ocular. O Tratamento sistêmico baseia-se no controle dos níveis de glicemia, hemoglobina glicada (HbA1c), níveis pressóricos, lípidos séricos, a função renal e índice de massa corporal, associado a exercício físico e alimentação adequada(9).

O objetivo dos tratamentos oculares disponíveis para o tratamento do EMD é reduzir ou impedir a progressão do EMD. De acordo com o estágio da doença, o tratamento pode ser realizado com um ou mais dos seguintes métodos: terapia a laser, terapia antiangiogênica, terapia com corticosteroide e tratamento cirúrgico. A utilização dessas terapias acarreta redução significativa do risco de perda visual grave e cegueira, além de proporcionar ganhos de acuidade visual em parcela significativa dos pacientes (2,10) . Até o momento não há nenhum procedimento ou medicamento que cure o EMD sendo importante a utilização dos tratamentos mais eficazes para controle da doença .

A terapia com fotocoagulação a laser usa calor de um laser para selar os vasos sanguíneos na retina. A eficácia do tratamento com laser está relacionada com a oclusão de vazamentos, especialmente microaneurismas, porém o mecanismo exato pelo qual a fotocoagulação focal reduz o EMD é desconhecido. O mecanismo de ação do laser baseia-se principalmente na destruição da retina isquêmica, levando à melhora da oxigenação das áreas próximas da retina, produção reduzida de fatores proangiogênicos, e liberação de citocinas do epitélio pigmentar da retina e células de Muller (10,11). Tratamento precoce com laser em estudo de tratamento precoce de retinopatia diabética (ETDRS) mostrou que a fotocoagulação a laser em regime focal/ou difuso pode manter o BCVA (*best-corrected visual acuity*) em pacientes com EMD clinicamente significativo e reduzir a espessura da retina em uma proporção deles. Porém, não há uma melhora clinicamente substancial da acuidade visual e está associada a risco significativo de perda de visão em longo prazo (12).

A utilização de injeções intravítreas de antiangiogênicos anti-VEGF é um procedimento indolor, em que gotas anestésicas são aplicadas no olho, e uma agulha fina e curta é usada para injetar medicação no gel vítreo (o fluido no centro do olho). O tratamento com anti-VEGF bloqueia a atividade do VEGF e retarda o progresso do edema macular. Existem hoje dois antiangiogênicos disponíveis no mercado aprovados para o tratamento do EMD: o aflibercepte (Eylia®) e o ranibizumabe (Lucentis®).



Em 2015 foi realizado um relatório pela CONITEC comparando os antiangiogênicos bevacizumabe e ranibizumabe para o tratamento do edema macular diabético. Os antiangiogênicos bevacizumabe e ranibizumabe apresentaram-se como agentes de eficácia semelhantes no tratamento do edema macular diabético. A incorporação dessas tecnologias resultaria em um impacto orçamentário estimado em 3 anos de R\$ 143.002.198,00 a R\$ 12.359.563.100,00 com o uso de bevacizumabe fracionado ou ranibizumabe em uso único, respectivamente. Com relação ao impacto orçamentário, não foram considerados no modelo de avaliação os custos referentes ao fracionamento dos antiangiogênicos.

O bevacizumabe foi considerado a alternativa de tratamento mais custo-efetiva, com recomendação favorável à sua incorporação em relação ao ranibizumabe. Entretanto, o bevacizumabe (Avastin®) não possui esta indicação aprovada em bula pela ANVISA no Brasil. No registro de deliberação do relatório consta como condicionantes do uso do medicamento mediante a autorização da ANVISA (medicamento de uso *off label*) e Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (2,10). No entanto, a ANVISA informou que ainda existem dúvidas referentes aos dados de segurança deste medicamento para esta indicação em função de sua distribuição sistêmica e da necessidade de fracionamento. Sendo assim, por ser um medicamento de uso *off-label*, não aprovado pela ANVISA para esta indicação, com questionamentos a respeito de dados de segurança, consideramos que o bevacizumabe não possa ser considerado nesta avaliação.

O uso de corticosteróides, tem como objetivo a redução da inflamação sendo o tratamento de escolha quando o EMD é causado por doenças oculares inflamatórias. Esses medicamentos anti-inflamatórios são geralmente administrados por meio de colírios, pílulas, implantes ou injeções de corticosteróides de liberação sustentada dentro ou ao redor do olho.

O procedimento cirúrgico utilizado para EMD é a Vitrectomia, quando o edema macular é causado por vítreo (o gel que preenche a área entre a lente e a retina) tracionando a mácula. A cirurgia remove o gel vítreo, aliviando a tração da mácula. O procedimento pode ser realizado para remover o sangue que foi coletado no vítreo ou para corrigir a visão quando outros tratamentos para o edema macular são mal sucedidos (10).

No SUS as terapias disponíveis para tratamento de EMD são as baseadas na terapia a laser, como a fotocoagulação e pan-fotocoagulação e o medicamento aflibercepte incorporado em 2019 (10). Atualmente, essas terapias são utilizadas principalmente no tratamento de pacientes com RD sem envolvimento de centro da mácula e com boa acuidade visual.



## 5. A TECNOLOGIA

### 5.1 Descrição

O ranibizumabe é um fragmento (Fab) de anticorpo monoclonal recombinante humanizado anti-VEGF, desenvolvido especificamente para administração intravítrea, que tem como alvo o fator de crescimento endotelial vascular humano A (VEGF-A). Liga-se com alta afinidade às várias isoformas de VEGF-A (VEGF110, VEGF121 e VEGF165), prevenindo a ligação do VEGF-A aos seus receptores VEGFR1 e VEGFR2. A ligação do VEGF-A aos seus receptores leva à proliferação das células endoteliais e neovascularização, assim como ao vazamento vascular, os quais acredita-se que contribuem para a progressão da forma neovascular de degeneração macular relacionada à idade, para o desenvolvimento da neovascularização coroidal (NVC) secundária à miopia patológica ou para o edema macular causando dano visual na diabetes e oclusão de veia da retina (13,14). Em relação ao aflibercepte, anti-VEGF, incorporado no SUS no final de 2019, ambos são agentes antiangiogênicos, administrados pela via intravítrea, com mecanismos de ação semelhantes.

### 5.2 Ficha técnica

**Tipo:** Medicamento

**Princípio Ativo:** Ranibizumabe

**Nome comercial:** Lucentis®

**Apresentação:** Lucentis® 10 mg/mL de solução para injeção - embalagem com 1 frasco-ampola contendo 2,3 mg de ranibizumabe em 0,23 mL de solução e uma agulha com filtro para retirada do conteúdo do frasco.

**Detentor do registro:** Novartis Biociências S.A.

**Fabricante:** Novartis Biociências S.A.

**Indicação aprovada na Anvisa:** Lucentis® é indicado para o tratamento da degeneração macular neovascular (exsudativa ou úmida) relacionada à idade (DMRI); tratamento do comprometimento visual devido à NVC; o tratamento de deficiência visual devido ao edema macular diabético (EMD); o tratamento da deficiência visual devido ao edema macular secundário à oclusão de veia da retina (OVR);

**Indicação proposta pelo demandante:** Para o tratamento de deficiência visual devido ao edema macular diabético (EMD).



**Posologia e Forma de Administração:** A forma de administração é intravítrea. A dose recomendada em bula é de 0,5 mg como injeção intravítrea única. Isto corresponde a um volume injetado de 0,05 mL. O intervalo entre as duas doses injetadas no mesmo olho não deve ser menor que um mês. Nos estudos clínicos, o medicamento foi utilizado concomitantemente com fotocoagulação a laser. Quando administrado no mesmo dia do procedimento, a injeção deve ocorrer pelo menos 30 minutos após a fotocoagulação a laser. Não há contraindicações para pacientes que já receberam fotocoagulação a laser anteriormente. O tratamento é iniciado com uma injeção por mês até que a acuidade visual máxima seja atingida e/ou não haja sinais de atividade da doença. Depois disso, os intervalos de monitoração e tratamento devem ser determinados pelo médico e deverão ser baseados na atividade da doença, bem como avaliado por meio da acuidade visual e/ou parâmetros anatômicos. Se os pacientes começaram o tratamento em regime de tratamento e extensão por exemplo, os intervalos de tratamento podem ser estendidos gradualmente até que os sinais de atividade da doença ou deficiência visual se repitam. O intervalo de tratamento deve ser estendido por um mês de cada vez para o EMD.

**Patente:** O ranibizumabe foi desenvolvido pela empresa americana Genentech Inc. a partir da fragmentação do bevacizumabe, inclusive com o mesmo número de patente de molécula que o bevacizumabe, depositado no Instituto Nacional de Propriedade Intelectual (INPI) (PI98093879 de 03/04/1988), sendo registrado na ANVISA em setembro de 2007. O bevacizumabe é um antiangiogênico aprovado para uso em câncer de intestino e reto(15).

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

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

**Eventos adversos:** As reações adversas mais comuns, ou seja, com frequência  $\geq 1/10$  são as seguintes: nasofaringite, dor de cabeça, inflamação intraocular, vitreite, deslocamento





do vítreo, hemorragia retiniana, distúrbio visual, dor no olho, moscas volantes, hemorragia conjuntival, irritação do olho, sensação de corpo estranho no olho, lacrimejamento aumentado, blefarite, olho seco, hiperemia ocular e prurido nos olhos, artralgia e aumento da pressão intraocular.

### 5.3 Preço proposto para incorporação

Quadro 1: Apresentação de preços disponíveis para a tecnologia

APRESENTAÇÃO	Preço proposto para a incorporação*	[Preço Máximo de Venda ao Governo/Preço Fábrica] <sup>i</sup> [(PMVG/PF)] **	Preço praticado em compras públicas***
Ranibizumabe (Lucentis®) 10 mg/mL de solução para injeção - embalagem com 1 frasco-ampola contendo 2,3 mg de ranibizumabe em 0,23 mL de solução e uma agulha com filtro para retirada do conteúdo do frasco.	R\$ 1.095,00 por frasco-ampola*	R\$3.189,42/R\$ 3.994,76	R\$3.087,34

\*Preço apresentado pelo demandante.

\*\*LISTA DE PREÇOS DE MEDICAMENTOS - PREÇOS FÁBRICA E MÁXIMOS DE VENDA AO GOVERNO, Secretaria Executiva CMED, [09/01/2020 -data da planilha consultada]. [acessar em: <http://portal.anvisa.gov.br/listas-de-precos>].

\*\*\*Média ponderada conforme SIASG via banco de preços em saúde (BPS) e/ou BPS, acesso em [09/01/2020] [acessar em: <http://bps.saude.gov.br/login.jsf>]

<sup>i</sup> O preço utilizado para medicamentos sobre os quais incide o CAP é o PMVG, caso contrário, utiliza-se o preço fábrica (PF). Para verificar qual o preço CMED deve ser utilizado, consultar na tabela CMED, o CONFAZ 87, para avaliar se há isenção ou não de ICMS. Se houver isenção de ICMS escolher ICMS 0%, caso contrário, utilizar ICMS 18%.



## 6. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas apresentadas pela NOVARTIS BIOCÊNCIAS S.A. sobre eficácia, segurança, custo-minimização e impacto orçamentário do ranibizumabe, para tratamento de EMD, visando avaliar a sua incorporação no SUS. O demandante alega que o ranibizumabe faz parte da terapia padrão com uso de antiangiogênicos considerada hoje para pacientes com EMD.

Em relação ao aflibercepte, antiangiogênico incorporado no SUS, o demandante relata que o ranibizumabe teria ação mais cardioprotetora. A inibição sistêmica do VEGF está associada com anormalidades cardiovasculares e a segurança sistêmica é fundamental em pacientes com EMD, portanto quanto menor a exposição sistêmica aos agentes anti-VEGF, melhor para o paciente (16).

### 6.1 Evidências apresentadas pelo demandante

O demandante construiu a seguinte pergunta de pesquisa para busca e seleção de evidências, cuja estruturação encontra-se na Tabela [1].

TABELA 1. PERGUNTA ESTRUTURADA PARA BUSCA POR EVIDÊNCIAS CLÍNICAS (PICO)

<b>População</b>	Pacientes Adultos com Edema Macular Diabético
<b>Intervenção (tecnologia)</b>	Ranibizumabe
<b>Comparação</b>	Aflibercepte e fotocoagulação a laser
<b>Desfechos (Outcomes)</b>	Eficácia e Segurança
<b>Tipo de estudo</b>	Metanálise, Revisão Sistemática e Ensaio Clínico Randomizado

**Pergunta:** O uso de ranibizumabe é eficaz e seguro como opção de anti-VEGF para o tratamento do edema macular diabético quando comparado aos tratamentos atualmente disponíveis no SUS (fotocoagulação a laser e aflibercepte)?

Com base na pergunta PICO estruturada acima e por meio de estratégia de busca nas bases MEDLINE via PUBMED, EMBASE (Elsevier), Biblioteca Cochrane, LILACS (Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde/BVS - Biblioteca Virtual em Saúde) realizadas até



22 de abril de 2019, o demandante selecionou 12 referências, de acordo com os seguintes critérios de elegibilidade:

Critérios de Inclusão:

- Avaliação de eficácia e/ou segurança do ranibizumabe no tratamento do edema macular diabético por meio de metanálise, revisão sistemática e ensaio clínico randomizado;
- Pacientes adultos com diagnóstico de edema macular diabético;
- Publicações que avaliem a eficácia e segurança do ranibizumabe;
- Publicações que contenham informação suficiente para avaliação dos critérios de qualidade propostos na metodologia.

Critérios de exclusão:

- Revisões narrativas, estudos de caso e séries de casos;
- Estudos publicados como resumos nos anais de eventos científicos.

As estratégias de buscas apresentadas pelo demandante foram construídas utilizando descritores, palavras-chave e termos MeSH relacionados a linha de doença e linha de intervenção para cada base de dados. Não foram inseridos comparadores na estratégia original, para que esta fosse mais sensível e menos específica. A seleção dos estudos com os comparadores selecionados foi realizada após leitura das publicações. Não foram utilizados limites de idioma ou temporais. Dos estudos selecionados para leitura completa foram encontradas seis revisões sistemáticas e metanálises (Régnier et al., 2014; Yanagida & Ueda, 2014; Korobelnik et al., 2015; Avery et al., 2016; Zhang et al., 2016 e Virgili et al., 2018) (17,18,19,20,21,22), mas apenas três foram incluídas pelo demandante na sua revisão. A revisão sistemática de Korobelnik e colaboradores (2015) foi excluída, pois conforme avaliação do NICE, esta metanálise não incluiu todos os estudos clínicos relevantes para aflibercepte (Da Vinci) e ranibizumabe (READ-2 ou RESOLVE); Virgili e colaboradores (2018) e Zhang e colaboradores (2016) conduziram revisões sistemáticas e metanálises, que foram excluídas da revisão pois, dentre os estudos de ranibizumabe, foi incluído o estudo Protocolo T [Wells et al., 2016], que utiliza a dose de 0,3 mg de ranibizumabe, dose esta não aprovada para utilização no Brasil. Porém o estudo Protocolo T é o único estudo que faz comparações diretas entre os anti-



VEGF. A estratégia de busca utilizada pelo demandante está no anexo 1. Por fim, a revisão apresentada pelo demandante incluiu 12 estudos. No anexo 1 é apresentado um resumo das características dos estudos incluídos.

## **6.2 Avaliação crítica da demanda**

O demandante relata uma busca por evidências nas bases de dados Cochrane Library, MEDLINE via Pubmed, EMBASE e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS). De um modo geral, a formulação da PICO para busca por evidências foi adequada para um parecer técnico científico, tendo captado todos os estudos relevantes para a tomada de decisão.

Entre os critérios de inclusão e exclusão, destaca-se que o objetivo era a inclusão de estudos comparativos de ranibizumabe com as outras opções disponíveis no SUS (fotocoagulação a laser e o medicamento aflibercepte, recentemente incorporado). Além desses comparadores foram considerados estudos que utilizaram o placebo como comparador para avaliar a segurança do ranibizumabe.

Foram avaliados os desfechos de eficácia relacionados à atividade da doença [BCVA (Best-Corrected Visual Acuity ou MAVC (Melhor Acuidade Visual Corrigida) (Anexo 2); CRT (Central Retinal Thickness)], qualidade de vida, desfechos de segurança e ocorrência de eventos adversos.

O demandante buscou também por estudos observacionais, porém, uma vez que existem ensaios clínicos randomizados primários e revisões sistemáticas com metanálises, considerados estudos padrão-ouro para informações de eficácia e de segurança, julgou-se não haver a necessidade da inclusão desses desenhos de estudos.

Em relação ao fluxograma de seleção das evidências, cabe ressaltar que o número de artigos apresentados no mesmo não é correspondente ao citado ao longo do texto pelo demandante. Com base na pergunta PICO estruturada acima, o demandante selecionou 12 referências, que foram todas avaliadas.

A avaliação da qualidade metodológica dos ECRs e revisões sistemáticas/metanálises seguiu o padrão recomendado pelas Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde, com instrumentos apropriados (checklists



elaborados pelo grupo SIGN -Scottish Intercollegiate Guidelines Network) a cada um dos delineamentos de pesquisa identificados.

Além dos estudos apresentados pelo demandante, considerou-se relevante a realização de nova busca na literatura por artigos científicos, com o objetivo de localizar evidências complementares sobre o tema. A estratégia de busca realizada foi baseada nos critérios estabelecidos no PICO do demandante, porém nenhum estudo relevante que preenchesse os critérios de inclusão foi encontrado.

Logo, com base nos critérios de inclusão descritos, na estratégia de busca e nas referências dos artigos selecionados, nenhum estudo adicional foi incluído neste relatório.

Entendemos que apesar do demandante ter excluído as revisões sistemáticas em rede de Virgilli e colaboradores (2018) e Zhang e colaboradores (2016) (21,22) justificando a inclusão do estudo Protocolo T em que a dose /administração tanto do ranibizumabe quanto aflibercepte diferem da aprovação em bula no Brasil, esses estudos são bem delineados e são referência na avaliação de eficácia e segurança dos tratamentos para EMD. São estudos atualizados em que os resultados não demonstram serem afetados pela inclusão do protocolo T. Assim, a análise desses estudos elegíveis nos resultados de evidência clínica são fundamentais para a avaliação da tecnologia proposta.

É importante salientar que os estudos incluídos pelo demandante também analisaram o uso do ranibizumabe na posologia de 0,3 mg (não aprovada em bula para o Brasil). Em relação ao comparador aflibercepte, estes mesmos estudos analisaram o uso do medicamento em posologia diferente da aprovada pela ANVISA. Desta forma, não parece justificável a exclusão de estudos por não ter uma determinada posologia aprovada pela ANVISA. A restrição na inclusão de artigos baseada em intervenções somente com as posologias aprovadas pela ANVISA também não foi informada previamente nos critérios de elegibilidade da busca, não constando nos critérios de exclusão.

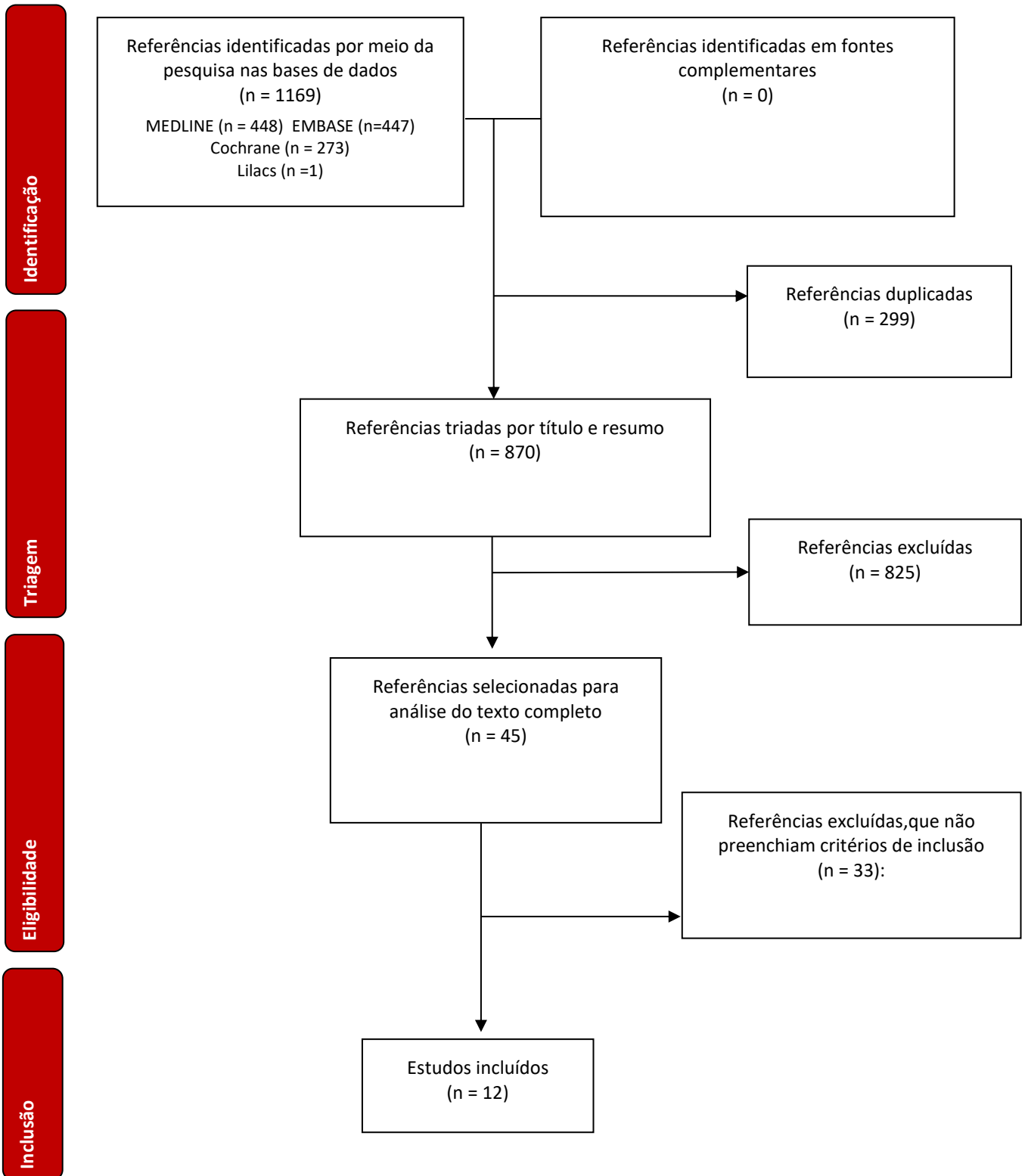


FIGURA 1. FLUXOGRAMA DA SELEÇÃO DAS EVIDÊNCIAS





### 6.3 Evidência Clínica

Foram incluídos 12 estudos, sendo 3 revisões sistemáticas (Régner et al., 2014; Yanagida & Ueda, 2014; Avery et al., 2016) (17,18,20), e nove estudos clínicos : 2 estudos de extensão do RESTORE (Mitchell et al., 2015; SchmidtErfurth et al., 2014) (23,24), 1 ensaio clínico randomizado (ECR) (Mitchell et al., 2011, estudo RESTORE ) (25) ,1 ECR Nguyen et al., 2012 (26),estudo RISE e RIDE e 2 análises suplementares derivados do estudo RISE e RIDE Brown et al., 2013 ; Bressler et al., 2014)(27,28), além de 3 ECR (Prunte et al., 2016,estudo RETAIN, Ishibashi et al., 2015, estudo REVEAL, Elman et al., 2015 estudo PROTOCOLO I DRCR.net)(29,30,31).

Os estudos primários selecionados estão descritos a seguir com suas características e evidências encontradas. Todos os estudos incluídos compararam o ranibizumabe com laser. Apenas as revisões sistemáticas agregaram análises entre os antiangiogênicos ranibizumabe e aflibercepte.

#### **RESTORE- Mitchell et al., 2011**

Estudo multicêntrico, randomizado, duplo cego, controlado com laser, 12 meses de duração. Desenhado para demonstrar a superioridade do ranibizumabe 0,5 mg em monoterapia ou combinado com fotocoagulação a laser frente ao laser em monoterapia. Um total de 345 pacientes com deficiência visual devido ao EMD foram randomizados para receber tanto 1) injeção intravítrea inicial de ranibizumabe 0,5 mg como monoterapia e placebo de fotocoagulação a laser (n=116); 2) ranibizumabe 0,5 mg e fotocoagulação a laser combinados (n=118); 3) injeção simulada e fotocoagulação a laser (n=111). O tratamento com ranibizumabe foi iniciado com injeções intravítreas mensais (3 meses)e a partir do 3º mês, o protocolo requeria que uma injeção por mês fosse aplicada até que a acuidade visual estivesse estável (regime pro re nata - PRN). Em média, os pacientes receberam 7 injeções de ranibizumabe ou injeções simuladas durante 12 meses do estudo nos 3 grupos, isto é, os pacientes receberam em média 4 injeções (de um total possível de 9) durante a fase flexível do estudo (meses 3- 11). Ranibizumabe em monoterapia ou combinado com laser foi superior ao laser em monoterapia, no que se refere a variação média de letras na MAVC do mês 1 ao mês 12,em relação ao valor do baseline,sendo de 6,1 e 5,9 letras vs. 0,8 letras, respectivamente,  $p < 0,0001$  em ambos os casos).





A variação média de letras na MAVC, do baseline até o mês 12 levou a melhoras rápidas e superiores de 6,8 no grupo do ranibizumabe em monoterapia e 6,4 no grupo do ranibizumabe combinado com laser em comparação com 0,9 letras atingidas com o laser em monoterapia, ou seja, laser isolado apenas estabilizou a acuidade visual. Uma proporção significativamente maior de pacientes ganhou 5 ou mais letras na MAVC com ranibizumabe (65,2% para ranibizumabe e 63,6% para ranibizumabe e laser) versus 33,6% para laser em monoterapia. Dos pacientes tratados com o ranibizumabe, 37,4% (monoterapia) e 43,2% (ranibizumabe em associação ao laser) obtiveram um ganho de pelo menos 10 letras em comparação com 15,5% dos pacientes tratados com o laser em monoterapia. Similarmente, 22,6% e 22,9% dos pacientes tratados com o ranibizumabe em monoterapia ou em associação ao laser, respectivamente, obtiveram um ganho de pelo menos 15 letras em comparação com 8,2% dos pacientes tratados com o laser em monoterapia.

A redução geral da espessura central da retina (CRT) durante o estudo de 12 meses foi significativamente maior com ranibizumabe (ambos os grupos) do que apenas com o tratamento a laser. A redução média na CRT no mês 12 foi de 118,7  $\mu\text{m}$  no grupo da monoterapia de ranibizumabe e 128,3  $\mu\text{m}$  no grupo da terapia combinada de ranibizumabe e laser, em comparação com 61,3  $\mu\text{m}$  no grupo da fotocoagulação a laser isolada ( $p=0,0002$  e  $p<0,0001$ , respectivamente). No mês 12, a proporção de pacientes CRT  $<275$   $\mu\text{m}$  foi significativamente maior no grupo do ranibizumabe em monoterapia (49,1%;  $p=0,0408$ ) e no grupo do ranibizumabe com laser (55,1%;  $p=0,0075$ ) em comparação com o grupo do laser isolado (39,1%).

A qualidade de vida e a função visual foi avaliada através do questionário NEI VFQ-25 (Questionário de 25 itens da Função Visual do National Eye Institute) nos meses 0, 3 e 12 do estudo. No grupo dos pacientes que utilizaram ranibizumabe observou-se uma melhora significativa e sustentada na qualidade de vida relacionada à saúde durante 12 meses de acompanhamento em comparação com o laser em monoterapia.

#### **Schmidt-Erfurth et al., 2014 – RESTORE**

Estudo de extensão do RESTORE, que teve por objetivo reportar a eficácia e segurança do ranibizumabe, em pacientes com EMD, ao longo de 3 anos de tratamento. Dos 303 pacientes



que completaram o estudo RESTORE de um ano, 208 pacientes (86,7%) completaram o estudo de extensão.

Pacientes tratados com ranibizumabe durante o estudo RESTORE e continuaram o tratamento com ranibizumabe no estudo de extensão (monoterapia e combinado com laser) receberam uma mediana de 12 injeções (14,2 no grupo do ranibizumabe monoterapia e 13,5 no grupo do ranibizumabe combinado com laser ao longo de 3 anos (dia 1 ao mês 35). O número médio de injeções de ranibizumabe administradas ao longo de 2 anos do estudo de extensão (meses 12 ao 35) foi semelhante nos três grupos, com uma redução progressiva da necessidade de retratamento do primeiro para o segundo ano e terceiro ano: grupo do ranibizumabe (mediana de 6 e média de 6,8 injeções), grupo do ranibizumabe combinado com laser (mediana de 4 e média 6 injeções) e grupo do laser (mediana de 4 e média de 6,5 injeções). O ganho médio de letras na MAVC, no mês 12, foi de 7,9 para o grupo tratado com ranibizumabe no estudo principal e 7,1 para o grupo tratado com ranibizumabe e laser combinado no estudo principal, sendo sustentado do mês 12 ao 36 (8,0 para o grupo do ranibizumabe e 6,7 para o grupo do ranibizumabe combinado com laser). Os pacientes previamente tratados com laser, que foram elegíveis para receberem tratamento com ranibizumabe no estudo de extensão, apresentaram uma melhora da MAVC de 2,3 letras no mês 12 para 6,0 letras no mês 36. No mês 36, 42,2% dos pacientes no grupo tratado anteriormente com ranibizumabe, 28,9% dos pacientes no grupo tratado anteriormente com ranibizumabe combinado com laser e 17,6% dos pacientes no grupo tratado anteriormente com laser, apresentaram um escore > 78 letras na MAVC. No período de estudo de 3 anos, uma proporção similar de pacientes ganhou  $\geq 10$  e  $\geq 15$  letras na MAVC nos três grupos.

Em pacientes tratados com ranibizumabe no estudo principal e no estudo de extensão, a média de redução da espessura central da retina observada no final do estudo principal (grupo do ranibizumabe: 127,8  $\mu\text{m}$ ; grupo ranibizumabe combinado com laser: 139,7  $\mu\text{m}$ , no mês 12) foi mantida no mês 36 (grupo do ranibizumabe: 142,1 $\mu\text{m}$ ; grupo ranibizumabe combinado com laser: 145,9  $\mu\text{m}$ ).

#### **Mitchell et al., 2015 – RESTORE**

Esta publicação teve por objetivo avaliar a função visual reportada pelo paciente no estudo de extensão do RESTORE. No total, 208 dos participantes (87%) completaram o estudo de extensão. Em relação ao escore NEI VFQ-25 de pontuação composta para os três grupos de



tratamentos nos meses 3, 12, 24 e 36 os resultados demonstraram uma resposta diferencial após 12 meses, com melhor média de ganho do escore do baseline no grupo do ranibizumabe em monoterapia (5,9 pontos), seguido pelo grupo do ranibizumabe combinado com laser (5,0 pontos), e a menor resposta no grupo da monoterapia com laser (2,5 pontos).

#### **Nguyen et al., 2012 – RISE e RIDE**

Os estudos paralelos de fase III RISE e RIDE foram estudos multicêntricos, randomizados, com duplo mascaramento, controlados com injeção simulada, com 24 meses de duração, desenhados para avaliar a eficácia e segurança de ranibizumabe intravítreo em pacientes com EMD. Um total de 759 pacientes (377 RISE e 382 RIDE) com deficiência visual devido ao EMD foram randomizados para receber injeção intravítrea de ranibizumabe 0,3 mg; injeção intravítrea de ranibizumabe 0,5 mg, ou injeção simulada. As injeções foram aplicadas mensalmente e a aplicação de laser poderia ser feita caso necessário (CRT  $\geq$  250  $\mu$ m com diferença  $<$  50  $\mu$ m no mês anterior, sem aplicação de laser nos últimos 3 meses).

Em relação aos resultados de acuidade visual, ambos os estudos foram significativamente maiores no número de pacientes do grupo do ranibizumabe que ganharam  $\geq$  15 letras desde o baseline em 2 anos. No RISE, 39,2% dos pacientes que receberam ranibizumabe 0,5 mg ganharam  $\geq$  15 letras comparado com 18,1% dos pacientes tratados com injeção simulada ( $p < 0,0001$  vs. injeção simulada). No RIDE essa proporção correspondente foi de 45,7% e 12,3%, respectivamente ( $p < 0,0001$  vs. injeção simulada).

O tratamento com ranibizumabe proporcionou melhora rápida na visão, com mudança estatística significativa versus injeção simulada observada a partir do 7º dia após a primeira injeção. Os pacientes do grupo do ranibizumabe continuaram com aumento estável da melhora visual com ganho médio de 8,5 a 9,9 letras ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) em 24 meses. Mais pacientes nos grupos do ranibizumabe alcançaram melhor acuidade visual corrigida de 20/40 em 24 meses em comparação com o grupo simulado ( $P < 0,0001$  para cada grupo do ranibizumabe vs. simulado).

Nos resultados anatômicos, a redução geral da espessura foveal central durante os 24 meses do estudo foi significativamente maior com ranibizumabe (ambos os grupos) do que com a injeção simulada. A redução média da CRT no estudo RISE foi 253,1  $\mu$ m no grupo do ranibizumabe 0,5 mg, em comparação com 133,4  $\mu$ m no grupo de injeção simulada. No estudo RIDE a redução média da CRT foi correspondente a 270,7  $\mu$ m e 125,8  $\mu$ m, respectivamente ( $p < 0,0001$ ).



Pacientes que receberam ranibizumabe foram menos propensos a desenvolver RD proliferativa. Notavelmente foram observadas menores taxas de progressão da doença e altas taxas de melhora de retinopatia no grupo tratado com ranibizumabe, de acordo com a escala de gravidade da retinopatia do ETDRS.

### **Brown et al., 2013 – RISE e RIDE**

Esta publicação reporta a eficácia e segurança do ranibizumabe, em pacientes com EMD, observadas nos estudos RISE e RIDE ao longo de 36 meses de tratamento. Os estudos RISE e RIDE foram controlados de forma simulada apenas nos primeiros 24 meses. Após esse período, os estudos RIDE e RISE continuaram em andamento e o novo desenho dos estudos permitiu que os pacientes que estavam no grupo simulado pudessem receber mensalmente ranibizumabe 0,5 mg no 3º ano. Os pacientes originalmente randomizados para ranibizumabe foram mantidos mascarados em seus regimes originalmente atribuídos de ranibizumabe 0,3 mg ou 0,5 mg mensais. O número mediano de injeções de ranibizumabe recebidas pelos pacientes que mudaram de terapia (entre os meses 25 e 36) foi de 11, enquanto os pacientes originalmente randomizados para o ranibizumabe receberam uma mediana de 34 a 35 injeções ao longo de 3 anos de tratamento. No período de 3 anos, no estudo RIDE, 40,2% dos pacientes que receberam ranibizumabe 0,5 mg ganharam 15 letras ou mais em relação ao MAVC do baseline, em comparação com 19,2% dos pacientes tratados com injeção simulada/ranibizumabe 0,5 mg ( $p=0,0001$ ). No estudo RISE, os resultados foram 41,6% e 22,0%, respectivamente ( $p=0,0005$ ). A variação média na MAVC do baseline alcançada no mês 24 foi sustentada até o mês 36 em pacientes originalmente randomizados para ranibizumabe. No RIDE, o número médio de letras do ETDRS do baseline até o mês 24 versus a variação do baseline até o mês 36 foi de 2,3 versus 4,7 para os pacientes randomizados para injeções simuladas e 12,0 versus 11,4 para o grupo do ranibizumabe 0,5 mg. No RISE, esses números correspondem a 2,6 versus 4,3, para os pacientes randomizados para injeções simuladas e 11,9 versus 11,0 para o grupo do ranibizumabe 0,5 mg. Outras medidas do desfecho MAVC também foram consistentes com os resultados observados anteriormente no mês 24. No mês 36, menos pacientes originalmente randomizados para ranibizumabe perderam mais de 15 letras do baseline (0,8% - 3,9%), em comparação com os pacientes originalmente randomizados para o tratamento simulado (7,7 - 8,7%). Em pacientes originalmente randomizados para ranibizumabe, as reduções significativas da espessura foveal da retina a partir do baseline observadas no mês 24 também foram mantidos até o mês 36. Após 12 meses de tratamento mensal com ranibizumabe, o grupo simulado/ranibizumabe 0,5 mg



experimentou uma redução de 98,4 µm comparado com reduções de 249,3 µm no grupo do ranibizumabe 0,5 mg.

#### **Bressler et al., 2014 – RISE e RIDE**

Esta publicação analisou o efeito do ranibizumabe na função relacionada à visão por meio dos resultados reportados pelo paciente, nos estudos RISE e RIDE ao longo de 2 anos de tratamento. Aproximadamente 80% dos pacientes que originalmente participaram dos estudos RISE e RIDE, completaram o questionário NEI VFQ-25 (Questionário de 25 itens da Função Visual do National Eye Institute) nos 2 anos: 81,2% no RIDE e 78,2% no RISE.

Em 2 anos, no RIDE, a média da acuidade visual no grupo de olhos com “melhor visão” aumentou em 9,9 letras no grupo do ranibizumabe 0,5 mg e reduziu em -0,3 letras no grupo controle; no grupo de olhos com “visão pior”, a média da acuidade visual aumentou em 13,1 letras para o ranibizumabe 0,5 mg, e aumentou em 2,5 letras no grupo controle.

#### **Ishibashi et al., 2015 – REVEAL**

O estudo REVEAL foi um estudo multicêntrico, randomizado, duplo mascarado, controlado com laser, com 12 meses de duração, desenhado para demonstrar a eficácia e segurança do ranibizumabe 0,5 mg em monoterapia ou combinado com laser frente ao laser em monoterapia, em pacientes asiáticos. Um total de 396 pacientes com deficiência visual devido ao EMD foram randomizados para receber tanto 1) injeção intravítrea inicial de ranibizumabe 0,5 mg como monoterapia e placebo de laser (n=133), 2) ranibizumabe 0,5 mg combinado com laser (n=132), 3) injeção simulada e laser (n=131). O tratamento com ranibizumabe foi iniciado com injeções intravítreas mensais até que acuidade visual estivesse estável. A partir de 3 meses, uma injeção por mês continuou a ser administrada se a estabilidade da acuidade visual não tivesse sido alcançada (regime PRN). Ranibizumabe em monoterapia ou combinado com laser foi superior ao laser em monoterapia, no que se refere a variação média de letras na MAVC do mês 1 ao mês 12 em relação ao valor basal sendo 5,9 e 5,7 letras vs. 1,4 letras, respectivamente,  $p < 0,0001$  em ambos os casos. No mês 12, a variação média de letras na MAVC, do baseline até o mês 12 levou a melhoras rápidas e superiores de 6,6 letras no grupo do ranibizumabe em monoterapia e 6,4 letras no grupo do ranibizumabe combinado com laser em comparação com 1,8 letras com o laser em monoterapia. Uma proporção significativamente maior de pacientes ganhou 5 ou mais letras na MAVC com ranibizumabe (64,7% para ranibizumabe e 67,4% para ranibizumabe e



laser) versus 34,4% para laser isolado, do baseline ao mês 12. Dos pacientes tratados com o ranibizumabe em monoterapia 33,8% ( $p=0,0003$ ) e 37,2% ( $p<0,0001$ ) dos pacientes tratados com ranibizumabe em associação ao laser obtiveram um ganho de pelo menos 10 letras em comparação com 13,3% dos pacientes tratados com o laser isolado. Similarmente, 18,8% ( $p=0,0157$ ) e 17,8% ( $p=0,0074$ ) dos pacientes tratados com ranibizumabe em monoterapia ou em associação ao laser, respectivamente, obtiveram um ganho de pelo menos 15 letras em comparação com 7,8% dos pacientes tratados com o laser em monoterapia. A redução geral da espessura central da retina (CRT) durante o estudo de 12 meses foi significativamente maior com ranibizumabe (ambos os grupos) do que apenas com tratamento a laser, com uma rápida redução já observada nos 3 primeiros meses. A redução média da CRT no mês 12 foi de 134,6  $\mu\text{m}$  no grupo do ranibizumabe em monoterapia e 171,8  $\mu\text{m}$  no grupo do ranibizumabe com laser, em comparação com 57,2  $\mu\text{m}$  com o laser em monoterapia ( $p=0,0002$  e  $p<0,0001$ , respectivamente).

#### **Prunte et al., 2016 – RETAIN**

Estudo multicêntrico, randomizado, mascarado, controlado, com 24 meses de duração, desenhado para demonstrar a não inferioridade do regime de tratamento tratar e estender (T&E), com e sem laser, em relação ao regime pro re nata (PRN) no desfecho melhor acuidade visual corrigida (MAVC). Um total de 372 pacientes envolvidos no estudo foram randomizados para receber: 1) injeção intravítrea de ranibizumabe 0,5 mg regime T&E com laser ( $n=121$ ), 2) injeção intravítrea de ranibizumabe 0,5 mg regime T&E ( $n=128$ ) e 3) injeção intravítrea de ranibizumabe 0,5 mg regime PRN ( $n=123$ ). Os pacientes receberam injeções de 0,5 mg de ranibizumabe durante pelo menos três meses até que a estabilidade da máxima acuidade visual corrigida fosse alcançada. Durante a visita clínica, quando a estabilidade da MAVC fosse atingida, nenhum tratamento era administrado. Os pacientes randomizados para qualquer um dos grupos do regime T&E foram então agendados para tratamento na próxima visita, ou seja, o intervalo de tratamento foi estendido para 2 meses. Se a visão do paciente permanecesse estável após esses dois meses, o intervalo de tratamento era estendido para 3 meses, e a extensão desse intervalo foi mantida enquanto a visão do paciente permanecesse estável. Para os pacientes do grupo do regime PRN foram agendadas visitas mensais de acompanhamento, após a confirmação da estabilidade da MAVC e o tratamento reiniciado pela perda da acuidade visual devido a atividade da doença. Nos primeiros 12 meses de tratamento, todos os grupos receberam uma mediana de sete injeções; ao longo dos 24 meses, o número mediano de



injeções foi de 12 em ambos os grupos T&E e 10 no grupo PRN. A maioria dos pacientes do grupo T&E combinado com laser (77,8%) recebeu apenas um tratamento a laser ao longo dos 24 meses. Desde a visita inicial até o mês 24, mais de 70% dos pacientes nos grupos T&E mantiveram a estabilidade inicial da MAVC com intervalos entre os tratamentos  $\geq 2$  meses e o número médio de consultas de tratamento programadas foi de 9,0 e 8,9 para os grupos T&E (com e sem laser, respectivamente) e 16,6 para o grupo PRN.

O desfecho primário foi atingido, com ambos os regimes de T&E (ranibizumabe com laser e ranibizumabe sem laser) sendo não inferior ao regime PRN em relação à média na MAVC do baseline para o mês 1 até o mês 12 (5,91 letras e 6,14 letras vs. 6,20 letras, respectivamente). Não houve diferença estatística entre os dois grupos T&E em termos da variação na MAVC desde o baseline do mês 1 até o mês 12 e 24. Em todos os grupos de tratamento, a média da MAVC aumentou em relação ao baseline durante o primeiro trimestre de tratamento em aproximadamente cinco letras, com subsequente aumento constante de 1 a 3 letras nos 20 meses seguintes. No mês 24, a variação média da MAVC do baseline melhorou em todos os grupos de tratamento.

#### **Elman et al., 2015 – PROTOCOLO I DRCR.net**

O estudo PROTOCOLO I foi um estudo multicêntrico, randomizado, conduzido pelo Diabetic Retinopathy Clinical Research Network (DRCR.net), controlado por laser, com o objetivo de avaliar se o ranibizumabe 0,5 mg combinado com laser ou a triancinolona 4mg combinada com laser, resultariam em melhora da acuidade visual corrigida (MAVC), em comparação com laser em monoterapia. Esta publicação reporta os resultados do estudo PROTOCOLO I sobre a comparação de dois grupos de tratamento: ranibizumabe 0,5 mg combinado com laser imediato e ranibizumabe 0,5 mg combinado com laser tardio ( $\geq 24$  semanas) ao longo de 5 anos. No final de 3 anos de seguimento do estudo, os 132 participantes do grupo do ranibizumabe com laser imediato e 136 participantes do grupo do ranibizumabe com laser tardio, aceitaram em participar de uma extensão de 2 anos do estudo. A mediana de injeções, durante os 5 anos, foi de 13 (9-24) vs. 17 (11-27) nos grupos do ranibizumabe com laser imediato versus ranibizumabe com laser tardio. A mediana do número total de visitas de acompanhamento ao longo dos 5 anos foi 38 e 40, incluindo 4 e 5 visitas durante o ano 5 nos grupos de ranibizumabe com laser imediato e tardio. A porcentagem de olhos com pelo menos melhora de 10 ou 15 letras na acuidade visual do baseline foi melhor no grupo do ranibizumabe com laser tardio em



comparação com o grupo do ranibizumabe com laser imediato [58% vs. 46% ( $p=0,04$ ) para melhora de pelo menos 10 letras e 38% vs. 27% ( $p=0,03$ ) para melhora de pelo menos 15 letras].

As diferenças a favor do grupo do ranibizumabe com laser tardio foram melhores entre o subgrupo dos olhos com pior acuidade visual no baseline. Além disso, na visita de 5 anos, o percentual de olhos com uma espessura do subcampo central (CSF)  $\geq 250 \mu\text{m}$  foi de 35% em ambos grupos ( $p=0,91$ ).

#### **Análise das Revisões Sistemáticas e Metanálises:**

Dentre as três revisões sistemáticas com metanálises selecionadas, a de Avery et al. (2016) (20) avaliou a segurança sistêmica das injeções intravítreas de anti-VEGF (ranibizumabe e aflibercepte) em pacientes de alto risco com EMD; a de Régnier et al. (2014) avaliou a eficácia do ranibizumabe, aflibercepte e laser como primeira linha de tratamento para pacientes com EMD (17) e a de Yanagida & Ueta (2014) avaliou a segurança sistêmica do ranibizumabe em pacientes com EMD (18).

A metanálise conduzida por Avery e colaboradores (2016) demonstrou que o tratamento combinado com ranibizumabe 0,5 mg e aflibercepte aumentou o risco de morte (OR: 2,98; IC95%, 1,44-6,14;  $P= 0,003$ ), bem como o risco de acidentes vasculares cerebrais (OR:2,33; IC95%, 1,04-5,22;  $p=0,04$ ) e morte vascular (OR:2,51; IC95%, 1,08-5,82;  $p=0,03$ ), quando comparado com controle e tratamento a laser (20). Nenhum risco aumentado de infarto do miocárdio e eventos arteriotrombóticos foram observados com as combinações de doses. A metanálise conduzida por Yanagida & Ueta (2014), concluiu que ranibizumabe apresenta segurança sistêmica favorável no tratamento do EMD, quando os pacientes são tratados com o regime PRN (18). Na metanálise conduzida por Régnier e colaboradores (2014), os autores concluíram que o ranibizumabe e aflibercepte apresentaram eficácia estatisticamente superior ao laser e que o ranibizumabe não foi superior ao aflibercepte (17). Entre as metanálises incluídas, quatro ECRs de ranibizumabe foram inseridos na revisão: RISE e RIDE [Nguyen et al., 2012 e Brown et al., 2013]; RESTORE [Mitchell et al., 2011] e PROTOCOLO I [Elman et al., 2010] (25,26,27,31).

Por fim as metanálises em rede conduzidas por Virgili e colaboradores, realizada pela Cochrane, comparou terapias anti-VEGF (ranibizumabe, bevacizumabe, aflibercepte) com a fotocoagulação a laser buscando identificar e atualizar informações de segurança e efetividade





dos medicamentos utilizados para tratamento da perda visual ocasionada por edema macular diabético. Foram avaliados os desfechos de acuidade visual e a qualidade de vida após o tratamento. De 24 estudos incluídos, 3 avaliaram aflibercepte, sendo dois estudos com resultados do DA VINCI e dois estudos realizados nos EUA e na Europa usando o mesmo protocolo, ao qual foi referido como um único estudo (Korobelnik, 2014) que apresentou os resultados visuais e anatômicos de 52 semanas de seguimento dos estudos VISTA E VIVID. Os resultados mostraram que Aflibercepte e ranibizumabe foram mais efetivos que laser, melhorando a visão em 2 ou mais linhas depois de um ano de tratamento (alta qualidade). O risco relativo (RR) versus laser foi de 3,66 (IC95% 2,79 a 4,79) para aflibercepte e RR 2,76 (IC95% CI 2,12 a 3,59) para ranibizumabe. Pessoas com EMD em tratamento com ranibizumabe foram menos propensas a ganhar 3 ou mais linhas de acuidade visual em um ano comparado com aflibercepte: RR 0,75 (IC95% 0,60 a 0,94). Foi identificado que aflibercepte e ranibizumabe não diferem com relação a eventos adversos graves sistêmicos (22).

Outra metanálises em rede de Zhang e colaboradores incluiu 21 estudos. O ranibizumabe teve melhores resultados que o aflibercepte na melhora do BCVA em 6 meses OR: 7,01 IC95% (2.56 to 11.39) e o aflibercepte teve melhor eficácia em 12 meses OR: 8,19 IC95% (5.07 to 11.96). Esses resultados demonstram que tanto o ranibizumabe quanto o aflibercepte tem eficácia semelhante para o EMD. As diferenças de eficácia, ora favorecendo um, ora outro, podem estar relacionadas a qualidade dos estudos primários e protocolos utilizados e as comparações indiretas das metanálises em rede (21).

Os resultados dos estudos foram descritos de acordo com os seguintes desfechos avaliados pela metodologia GRADE no quadro 2.

**Quadro 2: Avaliação da qualidade da evidência conforme as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde**

Desfecho	Classificação
Best-Corrected Visual Acuity ou MAVC (Melhor Acuidade Visual Corrigida);	( x )Alta ( )Moderada ( )Baixa ( )Muito baixa



CRT (espessura da retina central)	( )Alta ( x )Moderada ( )Baixa ( )Muito baixa
Qualidade de vida	( x )Alta ( )Moderada ( )Baixa ( )Muito baixa
Segurança: eventos adversos	( x )Alta ( )Moderada ( )Baixa ( )Muito baixa

#### 6.4 Avaliação Econômica

O demandante apresentou uma análise de custo minimização, que foi avaliada com base nas Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde. (Quadro 3)(17)

A análise propôs determinar o valor econômico de ranibizumabe no tratamento de pacientes com edema macular diabético (EMD) em comparação aos antiangiogênicos (padrão de tratamento para EMD) disponíveis no SUS ( aflibercepte).

De acordo com os resultados de metanálise em rede apresentada pelo demandante, o ranibizumabe demonstrou eficácia não significativamente superior ao aflibercepte (17). Não havendo diferença estatística significativa entre os dois medicamentos, considera-se que o ranibizumabe apresenta eficácia similar ao tratamento com aflibercepte em pacientes com EMD, conforme endossado pela agência de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) do Reino Unido (NICE) que concluiu, com base nos resultados das metanálises em rede e na opinião de especialistas clínicos, que o aflibercepte provavelmente tem a mesma eficácia clínica que o ranibizumabe (NICE, 2015) (32) e pela agência de ATS alemã (IQWiG) que concluiu que o aflibercepte não apresenta diferenças relevantes quando comparado ao ranibizumabe, não representando portanto, benefícios adicionais para os pacientes com EMD (33).

A partir da equivalência de eficácia demonstrada o demandante optou pela realização de uma análise de custo-minimização buscando determinar os custos/economias gerados com o uso de ranibizumabe em comparação ao uso de aflibercepte no tratamento de pacientes com EMD na perspectiva do SUS (34). A análise de custo-minimização também foi realizada pelas agências australiana (PBAC) e canadense (CADTH) de ATS, que avaliaram o aflibercepte com base



em análises de custo minimização em comparação ao tratamento com ranibizumabe para EMD (35,36).

Foram incluídos os pacientes adultos com EMD e foi adotado um horizonte temporal de três anos que é o tempo de uso de injeções para o tratamento mostrado nas evidências. A análise apresentou os custos decorrentes das diferenças entre as posologias, quantidades de injeções e visitas de monitoração para o tratamento com ranibizumabe e seu comparador, aflibercepte, para os primeiros três anos. Foi aplicada taxa de desconto de 5% conforme orientação das Diretrizes Metodológicas de Avaliações Econômicas do Ministério da Saúde (34).

Os custos incluídos no modelo foram os custos de aquisição dos medicamentos, da administração dos agentes anti-VEGF e de visitas de monitoração médica.

Para o custo de aquisição do ranibizumabe foi considerado um custo unitário de R\$ 1.095,00 por ampola de 0,23 ml, correspondente ao preço ofertado pelo demandante no dossiê para a incorporação de ranibizumabe para EMD. O custo do aflibercepte foi considerado de R\$ 1.100,00 por ampola de 0,278 ml, conforme oferta de preço reportada no relatório de recomendação da CONITEC sobre a avaliação de incorporação do aflibercepte para o tratamento de pacientes com EMD (10).

Para o cálculo do custo de administração dos agentes anti-VEGF, foi utilizado o código por injeção aplicada referente ao custo do procedimento injeção intra-vítreo (Código 04.05.03.005-3), R\$ 82,28, extraído do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses e Próteses do SUS (SIGTAP). Custo de visita de monitoração ( composta pela consulta com um oftalmologista e pela realização de um exame de Tomografia de Coerência Óptica (OTC) para a avaliação da atividade da doença). Dessa forma, utilizou-se para estes parâmetros os custos extraídos do SIGTAP.

Utilizou-se para o caso base o número médio de injeções observado para o grupo de tratamento com ranibizumabe 0,5 mg em monoterapia para os três anos de seguimento do estudo clínico RESTORE (Ano 1:7,4 ; Ano 2: 3,9; Ano 3: 2,9)(37). Para o número de visitas foi escolhida uma abordagem conservadora estimando visitas mensais durante os três anos conforme estabelecido no estudo clínico RESTORE (25).

Para o comparador aflibercepte, utilizou-se para o caso base o número médio de injeções observado para o grupo de tratamento com aflibercepte 2Q8 para os três anos de seguimento dos estudos clínicos VISTA e VIVID ( Ano 1: 8,6; Ano 2: 5,0; Ano 3: 4,6) (38).De acordo



com a bula de aflibercepte não é necessário realizar monitoração entre o intervalo das injeções. Portanto, foi considerado uma mesma frequência para a quantidade de injeções e visitas de monitoração.

O demandante não considerou em sua análise custos associados a eventos adversos e complicações com os medicamentos avaliados. Sugere-se que esses custos sejam considerados nas análises para dimensionar o impacto econômico no tratamento do paciente com as tecnologias avaliadas.

Foram realizadas análises de sensibilidade considerando a variação com relação a frequência de injeções e visitas utilizadas no caso base, objetivando explorar o impacto destes parâmetros no resultado do modelo. Como não foram considerados custos relacionados a eventos adversos na construção da análise faltou avaliar esse parâmetro na análise de sensibilidade.

**QUADRO 3 - CARACTERÍSTICAS DO DO MÉTODO DO ESTUDO DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA ELABORADO PELO DEMANDANTE**

<b>PARÂMETRO</b>	<b>ESPECIFICAÇÃO</b>	<b>COMENTÁRIOS</b>
<b>1. Tipo de estudo</b>	<b>Custo-minimização</b>	<b>Considerados pelo demandante as diferenças de custos de tratamento individual</b>
<b>2. Alternativas Comparadas (Tecnologia/intervenção X Comparador)</b>	<b>Injeções intravítreas de Ranibizumabe x Aflibercepte</b>	<b>Adequada</b>
<b>3. População em estudo e subgrupos</b>	<b>Adultos com edema macular diabético</b>	<b>Adequada</b>
<b>4. Desfecho(s) de saúde utilizados</b>	<b>Não se aplica</b>	<b>A análise de custo minimização considerou que ranibizumabe e Aflibercepte tem eficácia clínica semelhante para o tratamento de EMD</b>
<b>5. Horizonte temporal</b>	<b>3 anos</b>	<b>Adequada</b>
<b>6. Taxa de desconto</b>	<b>5%</b>	<b>Adequada</b>
<b>7. Perspectiva da análise</b>	<b>Sistema Único de Saúde</b>	<b>Adequada</b>



<b>8. Medidas da efetividade</b>	Não se aplica nessa análise	A intervenção e o comparador foram considerados pelo demandante como tendo a mesma eficácia/efetividade de acordo com dados científicos.
<b>9. Medidas e quantificação dos desfechos baseados em preferência (utilidades)</b>	Não se aplica	Não se aplica
<b>10. Estimativa de recursos despendidos e de custos</b>	Valores de procedimentos, administração dos medicamentos e consultas retirados da tabela SIGTAP e valores medicamentos fornecidos pelo demandante	Parcialmente Adequada Deveriam ter sido incluídos custos com eventos adversos e complicações associados a administração da intervenção e do comparador.
<b>11. Unidade monetária utilizada, data e taxa da conversão cambial (se aplicável)</b>	Reais de 2019	Adequada
<b>12. Método de modelagem</b>	Não se aplica	Não se aplica
<b>13. Pressupostos do modelo</b>	Não se aplica	Não se aplica
<b>14. Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio</b>	Análise de sensibilidade Univariada Parâmetros avaliados: - Taxa de desconto - Frequências de injeções e visitas médicas - Custo de aquisição do comparador	Adequada

Como resultado da avaliação econômica, o demandante encontrou um custo de tratamento utilizando o ranibizumabe durante três anos de R\$ 18.171,48 e de R\$ 21.629,11, para o aflibercepte. (Quadro 4)



**QUADRO 4 – DIFERENÇA DE CUSTOS ENTRE RANIBIZUMABE E AFLIBERCEPTE ELABORADO PELO DEMANDANTE**

Tipo de Custo	Ano	Medicamento	
		Ranibizumabe	Aflibercepte
Custo Anual de tratamento	Ano 1	R\$ 9.407,87	R\$ 10.604,39
	Ano 2	R\$ 5.035,61	R\$ 5.906,10
	Ano 3	R\$ 3.727,99	R\$ 5.118,62
Custo Total		R\$ 18.171,48	R\$ 21.629,11
Diferença de Custos		-R\$ 3.457,63	

**TABELA 2.RESULTADOS DA ANÁLISE DE SENSIBILIDADE**

Cenário Avaliado	Custos		
	Ranibizumabe	Aflibercepte	Diferença
DRCR.net - Protocol I	R\$ 16.602,17	R\$ 21.629,11	-R\$ 5.026,93
Mesma quantidade de injeções e visitas	R\$ 18.171,48	R\$ 18.240,20	-R\$ 68,72
10% desconto no comparador	R\$ 18.171,48	R\$ 19.710,83	-R\$ 1.539,35
Sem aplicação da taxa de desconto	R\$ 18.805,38	R\$ 22.449,07	-R\$ 3.643,6

A análise de sensibilidade realizada foi univariada e segundo o demandante os resultados mostram que ranibizumabe é uma alternativa poupadora de recursos quando comparada ao aflibercepte para o tratamento de pacientes adultos com edema macular



diabético (EMD), proporcionando uma economia de aproximadamente 16% com relação ao tratamento de 3 anos com aflibercepte. A análise de sensibilidade determinística reforça que ranibizumabe é a alternativa mais econômica quando comparado ao aflibercepte em todos os cenários avaliados. O demandante não relatou detalhadamente o impacto da análise de sensibilidade e não considerou no modelo os custos com eventos adversos que poderiam impactar economicamente o tratamento dos pacientes.

### **6.5 Análise de Impacto Orçamentário (AIO)**

O estudo de impacto orçamentário foi realizado pelo demandante com o objetivo de estimar a quantidade de recursos necessários para viabilizar a incorporação do ranibizumabe no tratamento de pacientes com edema macular diabético (EMD), sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS) no âmbito federal. O impacto orçamentário foi calculado através da comparação do cenário atual (sem ranibizumabe) versus cenário proposto (com ranibizumabe).

O número de pacientes elegíveis foi calculado a partir do total da população  $\geq 18$  anos do Brasil. A projeção para os próximos 5 anos, segundo o IBGE, da população brasileira com idade  $\geq 18$  anos, considerando ambos os sexos. O ano-base utilizado foi 2018, tendo realizado projeções para os anos de 2020 a 2024. O modelo estimou a população com retinopatia diabética (RD) por meio da aplicação de uma taxa de 25,7% retirada de um estudo retrospectivo brasileiro que avaliou os dados de prevalência e estadiamento da retinopatia diabética em 2.201 pacientes diabéticos em Pernambuco. Dos pacientes com RD, estimou-se a população com edema macular diabético (EMD) por meio da aplicação de uma taxa de 11,7%, também obtida do mesmo estudo (39). O modelo utilizou o espessamento da retina superior ou igual a 400 micrometros como critério para elegibilidade ao tratamento com antiangiogênicos no SUS, uma vez que este grupo de pacientes apresentou um maior ganho em acuidade visual e diminuição no espessamento da retina com anti-VEGF em estudo clínico (25). Considerou-se que aproximadamente 51,6% dos pacientes com EMD atendem a este critério. A taxa de difusão foi admitida variando de 20% a 60% ao longo de 5 anos após a incorporação dos medicamentos antiVEGF.

O Market Share utilizado foi de 50% para aflibercepte e 50% para ranibizumabe. Para o custo de aquisição do ranibizumabe, foi considerado um custo unitário de R\$ 1.095,00 por ampola de



0,23 ml, correspondente ao preço ofertado pelo demandante ao Ministério da Saúde para a incorporação de ranibizumabe na indicação proposta.

A estimativa de impacto orçamentário mostrou que a incorporação de ranibizumabe para o tratamento de pacientes adultos com edema macular diabético tem o potencial de gerar economia para o SUS a partir do primeiro ano, atingindo cerca de R\$ 104,1 milhões ao longo de cinco anos, o que seria equivalente a uma economia para o governo de aproximadamente 8% com relação aos gastos previstos com aflibercepte em um cenário sem ranibizumabe. Os resultados da análise de sensibilidade confirmam o posicionamento do ranibizumabe como uma tecnologia poupadora de recursos quando comparada ao aflibercepte, gerando um potencial de economia para o governo variando entre 0,2% a 19,0% ao longo de cinco anos.

O cenário proposto com ranibizumabe projetado para tratamento anual chega a R\$ 79.266.917,64 no ano 1 e estima-se R\$ 181.283.719,49 no ano 5 em relação ao aflibercepte que no ano 1 atinge R\$ 69.312.302,72 indo a R\$ 154.658.419,96 no ano 5. Quando o ranibizumabe é projetado reduz os valores praticados apenas com a utilização do aflibercepte gerando uma economia de aproximadamente R\$ 104,1 milhões ao longo de cinco anos. Desse modo, o impacto orçamentário bruto projetado para uma cota de mercado assumida em 50% para ranibizumabe, com substituição de opções no mercado, foi estimado em valores negativos ao longo de 5 anos. Em todos os cenários avaliados através de análise de sensibilidade observou-se a geração de economia devido a incorporação de ranibizumabe para EMD no SUS.

A incorporação de ranibizumabe para tratamento de EMD nos valores propostos seria provavelmente poupadora de recursos caso se confirme o espessamento da retina superior ou igual a 400 micrometros como critério para elegibilidade ao tratamento com antiangiogênicos no SUS.

O demandante apresentou uma segunda análise de impacto orçamentário alternativa realizada com o objetivo de estimar a quantidade de recursos necessários para viabilizar a incorporação do ranibizumabe no tratamento quando considerada a estimativa de pacientes elegíveis projetada a partir da demanda de antiangiogênicos na Secretaria de Estado da Saúde da Bahia, conforme elaboração da Secretaria Executiva da CONITEC. A população de pacientes adultos com edema macular diabético elegível ao tratamento com antiangiogênicos no SUS utilizada nesta análise foi estimada por meio da demanda de antiangiogênicos no estado da Bahia, extrapolando-se a quantidade de pacientes estimada para a população brasileira e projetando-





a para um horizonte de 5 anos. Foi utilizada a mesma distribuição da AIO anterior (Market share 50%). Os custos considerados foram semelhantes ao da primeira análise.

A estimativa de impacto orçamentário nesta análise alternativa mostrou que a incorporação de ranibizumabe para o tratamento de pacientes adultos com edema macular diabético tem o potencial de gerar economia para o SUS a partir do primeiro ano, atingindo cerca de R\$ 47,6 milhões ao longo de cinco anos, o que seria equivalente a uma economia para o governo de aproximadamente 8% com relação aos gastos previstos com aflibercepte em um cenário sem ranibizumabe. Os resultados da análise de sensibilidade confirmam o posicionamento do ranibizumabe como uma tecnologia poupadora de recursos quando comparada ao aflibercepte, gerando um potencial de economia para o governo variando entre 0,2% a 28,5% ao longo de cinco anos.

Para ambas análises de impacto orçamentário são limitações importantes dessa análise: Incerteza no tamanho da cota de mercado do ranibizumabe, (50%), incerteza de que ocorrerá indicação terapêutica apenas para pacientes com espessamento de retina maior que 400 micrometros, incerteza da origem dos valores da taxa de difusão apresentadas.

Quadro 5: Evolução do impacto orçamentário esperado em 5 anos (em milhões de reais) no cenário atual (sem ranibizumabe) e no cenário proposto (com ranibizumabe) na AIO 1 e na AIO 2

Cenário Atual					
Tratamento	Ano 1 (2020)	Ano 2 (2021)	Ano 3 (2022)	Ano 4 (2023)	Ano 5 (2024)
Total AIO 1	R\$ 158.533.835,28	R\$ 215.161.629,59	R\$ 271.908.950,83	R\$ 316.789.433,81	R\$ 362.567.438,97
Total AIO 2	R\$ 167.957.105,24	R\$ 119.945.122,27	R\$ 114.612.228,34	R\$ 101.098.137,46	R\$ 88.170.823,05
Cenário Proposto					
Tratamento	Ano 1 (2020)	Ano 2 (2021)	Ano 3 (2022)	Ano 4 (2023)	Ano 5 (2024)
Total AIO 1	R\$ 148.579.220,36	R\$ 197.784.206,97	R\$ 247.327.188,00	R\$ 291.251.207,53	R\$ 335.942.139,44
Total AIO 2	R\$ 157.410.786,83	R\$ 107.628.071,15	R\$ 99.446.503,35	R\$ 92.952.164,11	R\$ 86.742.998,05
Impacto AIO 1 (%)	-6,3%	-8,1%	-9,0%	-8,1%	-7,3%



Impacto AIO 2 (%)	- 6%	-10%	-13%	-8%	-2%
-------------------	------	------	------	-----	-----

Fonte: Adaptado do dossiê do ranibizumabe

## 6.6 Avaliação por outras agências de ATS

A agência britânica NICE (The National Institute for Health and Care Excellence), no relatório de avaliação de evidência chama atenção para o fato que apenas pacientes com hemoglobina glicosilada inferior a 10% foram incluídos no estudo RESTORE. Assim, não é possível afirmar que pacientes acima desses níveis se beneficiem. A avaliação e recomendação para o uso do ranibizumabe para o tratamento da deficiência visual causada pelo EMD é somente nos casos em que o olho apresente uma espessura central da retina de 400 micrômetros ou mais no início do tratamento (40).

A agência PBAC (The Pharmaceutical Benefits Advisory Committee) também recomenda o uso do Ranibizumabe para o tratamento de deficiência visual decorrente do EMD. Recomendado em julho de 2014 para o tratamento de edema macular diabético (EMD), diagnosticado por angiografia fluoresceínica, em pacientes com melhor acuidade visual corrigida (MAVC) entre 78 e 39 letras da tabela Early Treatment Diabetic Retinopathy Study(ETDRS) - acuidade visual avaliada a uma distância de 4 metros (equivalente acuidade Snellen aproximada de 20/32 - 20/160) (35).

A agência de avaliação de tecnologia da Escócia SMC (Scottish Medicines Consortium) recomendou ranibizumabe como uma alternativa em novembro de 2012 para o tratamento de deficiência visual devido ao edema macular diabético (EMD) para pacientes adultos com melhor acuidade visual corrigida (MAVC) de 75 letras da tabela Early Treatment Diabetic Retinopathy Study(ETDRS), ou menos, no baseline (41).

Em 2012 a agência canadense *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) recomendou o tratamento envolvendo ranibizumabe para pacientes com os seguintes critérios: edema macular diabético clinicamente significativo para pacientes em que a fotocoagulação também é indicada, e valor de hemoglobina glicosilada (HbA1c) inferior a 11% (42).



## 6.7 Monitoramento do horizonte tecnológico

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de localizar medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes portadores de edema macular diabético. Utilizou-se o termo “diabetic macular edema”.

Foram considerados estudos clínicos de fase 3 ou 4 inscritos no ClinicalTrials, que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supramencionada. Não foram considerados os glicocorticoides, por se tratarem de terapia adjuvante e o medicamento aflibercepte (tecnologia já incorporada pelo SUS) e o ranibizumabe (tecnologia objeto de análise deste relatório).

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

Assim, no horizonte considerado nessa análise detectaram-se dois medicamentos potenciais para tratamento de pacientes com EMD.

QUADRO 6. Medicamentos Potencias para o tratamento de portadores de Edema Macular Diabético.

Nome do princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos clínicos	Aprovação para o tratamento de edema macular diabético
Brolucizumabe	Inibidor de VEGF-A	Intravítrea	Fase 3 (recrutando)	<b>ANVISA, EMA e FDA</b> Sem registro
Faricimabe	Inibidor de ligante de VEGF-A; Inibidor de ligante de angiopoietina-2.	Intravítrea	Fase 3 (recrutando)	<b>ANVISA, EMA e FDA</b> Sem registro



Fontes: VEGF – Fator de crescimento endotelial vascular; [www.anvisa.gov.br](http://www.anvisa.gov.br); [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov); Cortellis™; [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu); [www.fda.gov](http://www.fda.gov). Atualizado em: 07/02/2020 Legenda: Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; EMA – European Medicines Agency; FDA – U.S. Food and Drug Administration;

Foram detectados no horizonte biossimilares dos medicamentos aflibercepte (Momenta Pharmaceuticals e a licenciada Mylan) e ranibizumabe (Chong Kun Dang Pharmaceutical Corp) que estão em fase 3 de pesquisa clínica para a indicação.

## **6.8 Implementação**

Esse medicamento tem as características semelhantes de utilização do aflibercepte ( antiangiogênico) incorporado no SUS em 2019 para o edema macular diabético em adultos. A seringa já vem pronta para utilização intravítrea necessitando dos cuidados gerais de aplicação em local especializado por profissional treinado. Porém toda logística envolvida é idêntica a aplicada para o aflibercepte.

## **6.9 Considerações gerais**

O edema macular diabético é uma doença que conforme vai evoluindo pode levar a perda de visão. Durante muitos anos o padrão-ouro de tratamento foi a terapia de fotocoagulação focal a laser, que está disponível no SUS. Mais recentemente injeções intravítreas com agentes antiangiogênicos mostraram eficácia e segurança comprovada no tratamento através do bloqueio da atividade de fator de crescimento endotelial vascular (VEGF). No final de 2019 a CONITEC incorporou o aflibercepte como representante dessa classe terapêutica para tratamento do EMD na reversão de perda de acuidade visual.

O ranibizumabe é outro representante dessa classe de medicamentos com sua eficácia e segurança comprovadas em diversos ensaios clínicos e revisões sistemáticas com nível de evidência alto a moderado. Em relação a eficácia do ranibizumabe a metanálise em rede de Virgili e colaboradores, com alta qualidade metodológica, demonstrou superioridade do ranibizumabe à fotocoagulação a laser. Porém em análise entre o ranibizumabe e aflibercepte esse último mostrou superior eficácia, embora ambos sejam eficazes para a melhora da acuidade visual.



Os desfechos primários avaliados nos ensaios clínicos selecionados foi a mudança média da BCVA, para Ranibizumabe em comparação com a fotocoagulação a laser os resultados mostraram melhoria estatisticamente significativa.

Outros desfechos secundários dos estudos incluíram: a proporção de pacientes a ganhar 10 ou mais letras ETDRS e 15 ou mais letras ETDRS da linha; a alteração média na espessura retina central, qualidade de vida (avaliado pelo National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire-25 [NEI VFQ-25]). Todos mostraram superioridade do ranibizumabe em relação ao tratamento com laser.

Com relação aos desfechos de segurança, o ranibizumabe apresentou menor número de eventos adversos quando comparados à fotocoagulação e injeções simuladas. Não houve diferença significativa entre os agentes apesar do demandante sugerir uma possível vantagem do ranibizumabe sobre o aflibercept. Conforme apresentado pelo demandante a partir de estudos clínicos, pacientes com EMD apresentam maior risco de complicações cardiovasculares e que a inibição sistêmica do VEGF está associada com anormalidades cardiovasculares, a segurança sistêmica é fundamental em pacientes com EMD, portanto quanto menor a exposição sistêmica aos agentes anti-VEGF, melhor para o paciente. Uma vez que a segurança sistêmica é fundamental para o paciente com EMD, um outro aspecto que merece atenção é o fato de que ao contrário do ranibizumabe, o aflibercepte, além de inibir o VEGF-A, inibe também o VEGF-B, que tem sido associado com propriedades cardioprotetoras porém não foram comprovadas nos estudos incluídos nesse relatório.

A avaliação de custo–minimização apresentada comparou o ranibizumabe com o aflibercepte demonstrando benefício na incorporação do ranibizumabe se o preço proposto pelo demandante for negociável para que se tenha uma economia em relação ao comparador. Os custos equacionados por paciente incluíram custos com aquisição dos medicamentos, administração, acompanhamento e monitorização do tratamento durante os três primeiros anos. Entretanto não foram considerados na análise custos associados a eventos adversos e complicações com os medicamentos avaliados. Esses custos são importantes para dimensionar o impacto econômico no tratamento do paciente com ranibizumabe.

A análise de impacto orçamentário (AIO) demonstrou que a incorporação de Ranibizumabe como mais uma alternativa pode promover economia de até R\$ 104 milhões em 5 anos acumulados. O modelo possui limitações em relação as premissas adotadas e deve ser interpretado com cautela. Não foram efetuadas valorações relacionadas aos eventos adversos na análise econômica e na AIO.



## **7. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC**

Pelo exposto, a Conitec, em sua 86ª reunião ordinária, nos dias 04 e 05 de março de 2020, recomendou que o tema seja levado em consulta pública com recomendação preliminar favorável a incorporação no SUS do Ranibizumabe para o tratamento de pacientes adultos com edema macular diabético (EMD). Considerou-se que o ranibizumabe apresenta eficácia e segurança comprovada e semelhante ao Aflibercepte ( antiangiogênico ) incorporado pelo SUS no final de 2019. A custo-minimização e AIO demonstram uma provável economia de recursos se os preços do medicamento forem semelhante as análises apresentadas. A Conitec recomenda preliminarmente ainda que a incorporação seja condicionada a elaboração e publicação do PCDT de retinopatia diabética e negociação de preço com o fabricante.



## 7. REFERÊNCIAS

1. BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE CIÊNCIA TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS. DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA. (2014b). Diretrizes Metodológicas: Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos. Brasília: DF.
2. Brasil.Ministério da Saúde. Relatório de recomendação: Antiangiogênicos (bevacizumabe e ranibizumabe) no tratamento do edema macular diabético. Outubro, 2015. Disponível em:  
  
[http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2015/Relatorio\\_Antiangiogenicos.pdf](http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2015/Relatorio_Antiangiogenicos.pdf).
3. SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES (SBD). Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes – 2017-2018. Editora Clannad, 2017.
4. WILLIAMS R., AIREY M., BAXTER H, et al. (2004). Epidemiology of diabetic retinopathy and macular oedema: a systematic review. *Eye (London, England)*. 18(10):963-83.
5. WONG T.Y., SUN J., KAWASAKI R, et al. (2018). Guidelines on Diabetic Eye Care. The International Council of Ophthalmology Recommendations for Screening, Follow-up, Referral, and Treatment Based on Resource Settings. *American Academy of ophthalmology*. 125:1608-22.
6. NGUYEN Q.D., TATLIPINAR S., SHAH S.M. et al. (2006). Vascular endothelial growth factor is a critical stimulus for diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol*. 142:961-969.
7. CIULLA T.A., AMADOR A.G., ZINMAN B. (2003). Diabetic retinopathy and diabetic macular edema: pathophysiology, screening, and novel therapies. *Diabetes Care*. 26(9):2653-64.
8. SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES (SBD). Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes – 2015-2016. Editora Clannad, 2015.
9. Zarbin MA, Dunger-Baldauf C, Haskova Z, Koovejee P, Mousseau MC, Margaron P, Snow H, Beaumont PE, Staurengi G, Francom S. Vascular Safety of Ranibizumab in Patients With Diabetic Macular Edema: A Pooled Analysis of Patient-Level Data From Randomized Clinical Trials. *JAMA Ophthalmol*. May 1;135(5):424-431. 2017.



10. COMISSÃO NACIONAL DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS NO SUS – CONITEC (2019a). Aflibercepte para Edema Macular Diabético. Relatório de recomendação n° 478. Disponível em: [http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2019/Relatorio\\_Aflibercepte\\_EdemaMacularDiabetico.pdf](http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2019/Relatorio_Aflibercepte_EdemaMacularDiabetico.pdf). Acessado em: 06/01/2020.
11. SCHMIDT-ERFURTH U., ARUMI J.G., BANDELLO F. (2017). Guidelines for the Management of Diabetic Macular Edema by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). *Ophthalmologica*. 237:185-222.
12. 19. Royle P , Mistry H , Auguste P , *et al* . Pan-retinal photocoagulation and other forms of laser treatment and drug therapies for non-proliferative diabetic retinopathy: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*2015;**19**:1–248.doi:10.3310/hta19510
13. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária –ANVISA. Bulário Eletrônico. Disponível em:<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351472680200612/?nomeProduto=lucentis>. Acesso em: 01/02/2020.
14. Novartis. Lucentis (ranibizumabe) Novartis Biociências SA Solução para injeção 10 mg/mL [Internet]. Bula do medicamento. 2013 [cited 2015 Sep 23]. p. 1–6. Available from:[http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=10292072013&pIdAnexo=1894371](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=10292072013&pIdAnexo=1894371)
15. BRATS - Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologias em Saúde. Inibidores da angiogênese para o tratamento da degeneração macular relacionada à idade. Ano III, n° 6, dezembro de 2008. Disponível em: [http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/ct/pdf/brats2009\\_n6.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/ct/pdf/brats2009_n6.pdf). Acesso em: 10/01/2020.
16. ZENTILIN L, PULIGADDA U. LIONETTI V. et al. (2010). Cardiomyocyte VEGFR-1 activation by VEGF-B induces compensatory hypertrophy and preserves cardiac function after myocardial infarction. *FASEB J*. 24(5):1467-78.
17. RÉGNIER S., MALCOM W., ALLEN F. (2014). Efficacy of Anti-VEGF and Laser Photocoagulation in the Treatment of Visual Impairment due to Diabetic Macular Edema: A Systematic Review and Network MetaAnalysis. *PLoS ONE* 9(7): e102309.
18. YANAGIDA Y. & UETA T. (2014). Systemic safety of ranibizumab for diabetic macular edema. A Meta-analysis of Randomized Trials. *The Journal of Retinal and Vitreous Diseases*. 34(4): 630-635.





19. KOROBELENIK J-F, KLEIJNEN J., LANG S.H. et al. (2015). Systematic review and mixed treatment comparison of intravitreal aflibercept with other therapies for diabetic macular edema (DME). *BMC Ophthalmology*.15:52.
20. AVERY R.L. & GORDON G.M. (2016). Systemic Safety of Prolonged Monthly Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy for Diabetic Macular Edema A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Ophthalmology*. 134(1):21-29.
21. ZHANG L., WANG W, GAO Y, et al. (2016). The Efficacy and Safety of Current Treatments in Diabetic Macular Edema: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *PLoS ONE*. 11(7).
22. VIRGILI G., PARRAVANO M., EVANS JR, et al. (2018). Anti-vascular endothelial growth factor for diabetic macular oedema: a network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 22;6.
23. MITCHELL P., MASSIN P., BRESSLER S. et al. (2015). Three-year patient-reported visual function outcomes in diabetic macular edema managed with ranibizumab: the RESTORE extension study. *Current Medical Research & Opinion*. 31(11), 1967–1975.
24. SCHMIDT-ERFURTH U., ARUMI J.G., BANDELLO F. (2017). Guidelines for the Management of Diabetic Macular Edema by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). *Ophthalmologica*. 237:185-222.
25. MITCHELL P, BANDELLO F., SCHMIDT-ERFURTH U, et al. (2011). The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 118(4):615-25.
26. NGUYEN Q.D., BROWN D.M., MARCUS D.M. et al. (2012). Ranibizumab for Diabetic Macular Edema Results from 2 Phase III Randomized Trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology*. 119(4):789–801.
27. BROWN D.M., NGUYEN Q.D., MARCUS D.M. et al. (2013). Long-term Outcomes of Ranibizumab Therapy for Diabetic Macular Edema: The 36-Month Results from Two Phase III Trials RISE and RIDE *Ophthalmology*. 120:2013-2022.
28. BRESSLER N.M., VARMA R., SUNER I.J. et al. (2014). Vision-Related Function after Ranibizumab Treatment for Diabetic Macular Edema Results from RIDE and RISE. Neil M. Bressler, Rohit Varma, Ivan J. Suñer. (2014). *Ophthalmology*. 121:2461-2472.
29. PRUNTE C, FAJNKUCHEN F., MAHMOOD S. et al. (2016). Ranibizumab 0.5 mg treat-and-extend regimen for diabetic macular oedema: the RETAIN study. *Br J Ophthalmol*. 100(6):787-795.
30. ISHIBASHI, T., LI X. KOH A. et al. (2015). The REVEAL Study Ranibizumab Monotherapy or Combined with Laser versus Laser Monotherapy in Asian Patients with Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology*. 122:1402-1415.
31. ELMAN M.J, AYALA A., BRESSLER N.M. et al. (2015). Intravitreal ranibizumab for diabetic macular edema with prompt versus deferred laser treatment: 5-year randomized trial results. *Ophthalmology*. 122(2): 375-381.
32. NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE – NICE (2015). Aflibercept for treating diabetic macular oedema, NICE, 2015. Disponible em:



- <https://www.nice.org.uk/guidance/ta346/resources/aflibercept-for-treating-diabetic-macular-oedema-pdf-82602611201221>. Acessado em: 24/12/2019.
33. INSTITUTE FOR QUALITY AND EFFICIENCY IN HEALTH CARE – IQWiG. (2014). Aflibercept in diabetic macular oedema: added benefit not proven. Disponível em: <https://www.iqwig.de/en/press/press-releases/press-releases/aflibercept-in-diabetic-macular-oedema-added-benefit-not-proven.6501.html>. Acessado em: 23/12/2019.
  34. BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS. DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA. (2014a). Diretrizes metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica, 2. Ed., Brasília: DF.
  35. PHARMACEUTICAL BENEFITS ADVISORY COMMITTEE – PBAC (2014). Public Summary Document, July 2014 PBAC Meeting, ranibizumab, 2.3 mg/0.23 mL injection, 0.23 mL vial, Lucentis®, Novartis Pharmaceuticals Australia Pty Ltd. Disponível em: <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2014-07/ranibizumab-dme-psd-07-2014.pdf>. Acessado em: 26/01/2020.
  36. CANADIAN AGENCY FOR DRUGS AND TECHNOLOGIES IN HEALTH – CADTH (2012). CADTH Canadian Drug Expert Committee Final Recommendation. Ranibizumab (Novartis Pharmaceuticals Canada Inc). New Indication: Visual Impairment due to Diabetic Macular Edema. CADTH, 2012. Disponível em: [https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr-complete\\_Lucentis\\_DME\\_March-21-12.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr-complete_Lucentis_DME_March-21-12.pdf). Acessado em: 25/01/2020.
  37. SCHMIDT-ERFURTH U., LANG G.E., HOLZ F.G. et al. (2014). Three-Year Outcomes of Individualized Ranibizumab Treatment in Patients with Diabetic Macular Edema. The RESTORE Extension Study Ophthalmology. 121 :1045-1053
  38. HEIER J.S., KOROBNIK J.F., BROWN D.M., et al. (2016). Intravitreal Aflibercept for Diabetic Macular Edema: 148-Week Results from the VISTA and VIVID Studies. Ophthalmology. 123(11):2376-2385.
  39. BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. DEPARTAMENTO DE VIGILÂNCIA DE DOENÇAS E AGRAVOS NÃO TRANSMISSÍVEIS E PROMOÇÃO DA SAÚDE. (2018). Vigitel Brasil 2018: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico : estimativas sobre frequência e distribuição sociodemográfica de fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26 estados brasileiros e no Distrito Federal em 2018 Disponível em: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2019/julho/25/vigitel-brasil-2018.pdf>. Acessado em: 02/05/2019.
  40. NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE – NICE (2013). Ranibizumab for treating diabetic macular oedema. Technology Appraisal Guidance, NICE, 2013. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta274/resources/ranibizumab-for-treating-diabetic-macular-oedema-pdf-82600612458181>. Acessado em: 24/01/2020.
  41. SCOTTISH MEDICINES CONSORTIUM – SMC (2012). Ranibizumab, 10mg/mL solution for injection (Lucentis®) SMC No. (711/11). SMC, 2012. Disponível em: [https://www.scottishmedicines.org.uk/media/2214/ranibizumab\\_lucentis\\_resubmission\\_final\\_november\\_2012\\_for\\_website.pdf](https://www.scottishmedicines.org.uk/media/2214/ranibizumab_lucentis_resubmission_final_november_2012_for_website.pdf). Acessado em: 25/01/2020.
  42. CANADIAN AGENCY FOR DRUGS AND TECHNOLOGIES IN HEALTH – CADTH (2016). Common Drug Review - Pharmacoeconomic Review Report. Aflibercept (Eylea — Bayer Inc.) Indication: Diabetic Macular Edema. CADTH, 2016. Disponível em:



[https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/pharmacoeconomic/SR0396\\_EyleaDME\\_PE\\_Report.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/pharmacoeconomic/SR0396_EyleaDME_PE_Report.pdf). Acessado em: 24/01/2020.

## **8. ANEXOS**

### **8.1 Anexo 1. Características dos Estudos incluídos**



Nº	Estudo	Autor,ano publicação	Desenho	Duração	População	Nº participantes randomizados / Nº publicações selecionadas	Comparadores	Desfechos
1	Revisão sistemática e metanálise	Avery et al., 2016	Revisão sistemática e metanálise	NA	Pacientes com EMD	4 estudos com 1.328 pacientes	Ranibizumabe Aflibercepte	Segurança (EA)
2	RETAIN	Prunte et al., 2016	ECR, cego, multicêntrico	2 anos	Pacientes ≥18 anos com diabetes tipo I ou II com dano visual devido ao EMD	Ranibizumabe+laser (T&E) (n=121) Ranibizumabe (T&E) (n=128) Ranibizumabe (PRN) (n=123)	Regime de tratamento do ranibizumabe	MAVC, CRT, EA
3	RESTORE (estudo extensão)	Mitchell et al., 2015	Estudo de fase aberta do ECR, duplo-cego, multicêntrico, controlado por laser	3 anos	Pacientes ≥18 anos com diabetes tipo I ou II com dano visual devido ao EMD	Ranibizumabe (n=83) Ranibizumabe+laser (n=83) Laser (n=74)	Laser	NEI VFQ-25
4	REVEAL	Ishibashi et al., 2015	ECR, duplo-cego, multicêntrico, controlado por laser	1 ano	Pacientes ≥18 anos com diabetes tipo I ou II com dano visual devido ao EMD	EMD Ranibizumabe (n=133) Ranibizumabe+laser (n=132) Laser (n=131)	Laser	MAVC, CRT, EA
5	PROTOCOLO I DRCR.net	Elman et al., 2015	ECR, multicêntrico,	5 anos	Pacientes com EMD	Ranibizumabe+laser imediato (n=132)	Laser	EMD MAVC



			controlado por laser			Ranibizumabe+laser tardio (n=136)		
6	Revisão sistemática e metanálise	Régnier et al., 2014	Revisão sistemática e metanálise	6- 12 meses	Pacientes com EMD	8 estudos com 1.978 pacientes	Aflibercepte Laser Placebo	MAVC
7	RESTORE (estudo extensão)	SchmidtErfurth et al., 2014	Estudo de fase aberta do ECR, duplo-cego, multicêntrico, controlado por laser	3 anos	Pacientes ≥18 anos com diabetes tipo I ou II com dano visual devido ao EMD	Ranibizumabe (n=83) Ranibizumabe+laser (n=83) Laser (n=74)	Laser	MAVC e EA
8	Revisão sistemática e metanálise	Yanagida et al., 2014	Metanálise de ECRs	NA	Pacientes com EMD	6 estudos com 2.459 pacientes	Ranibizumabe	Segurança (EA)
9	RISE e RIDE	Bressler et al., 2014	2 ECR paralelo, duplo-cego, multicêntrico, controlado por placebo	2 anos	Pacientes ≥18 anos com diabetes tipo I ou II com dano visual devido ao EMD	RISE Ranibizumabe 0,3 mg (n=105) Ranibizumabe 0,5 mg (n=106) Placebo (n=102) RIDE Ranibizumabe 0,3 mg (n=105) Ranibizumabe 0,5 mg (n=110) Placebo (n=108)	Placebo	NEI VFQ-25
10	RIDE e RISE	Brown et al., 2013	2 ECR paralelo, duplo-cego, multicêntrico, controlado por placebo	3 anos	Pacientes ≥18 anos com diabetes tipo I ou II com dano visual devido ao EMD	RISE Ranibizumabe 0,3 mg (n=98) Ranibizumabe 0,5 mg (n=100) Placebo (n=86) RIDE	Placebo	MAVC



						Ranibizumabe 0,3 mg (n=98) Ranibizumabe 0,5 mg (n=98) Placebo (n=102)		
11	RISE e RIDE	Nguyen et al., 2012	2 ECR paralelo, duplo-cego, multicêntrico, controlado por placebo	2 anos	Pacientes ≥18 anos com diabetes tipo I ou II com dano visual devido ao EMD	RISE Ranibizumabe 0,3 mg (n=125) Ranibizumabe 0,5 mg (n=125) Placebo (n=127) RIDE Ranibizumabe 0,3 mg (n=125) Ranibizumabe 0,5 mg (n=127) Placebo (n=130)	Placebo	MAVC
12	RESTORE	Mitchell et al., 2011	ECR, duplo-cego, multicêntrico, controlado por laser	1 ano	Pacientes ≥18 anos com diabetes tipo I ou II com dano visual devido ao EMD	Ranibizumabe (n=116) Ranibizumabe+laser (n=118) Laser (n=111)	Laser	MAVC e EA



## 8.2. Anexo 2

**Tabela 1 - Estado de saúde com escore das letras da MAVC correspondente e equivalente de Snellen**

	Visão satisfatória	Visão moderada	Visão insatisfatória ou muito insatisfatória
Escore das letras da MAVC	70–100	50–65	< 50
Equivalente de Snellen	20/20–20/40 e > 20/20	20/50–20/100	20/100–20/400 e < 20/400

MAVC: melhor acuidade visual corrigida