



**SOCIEDADE BRASILEIRA DE UVEÍTES
E INFLAMAÇÕES INTRA-OCULARES**

**Adalimumabe – Imunobiologicos subcutâneos para o
Tratamento da Uveíte não Infecciosa Intermediaria,
Posterior e Panuveítes**

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento dos autores.

Resumo Executivo

A uveíte é o termo guarda-chuva para um grupo diversificado de doenças inflamatórias intraoculares. Pode ser classificada considerando a localização anatômica primária da inflamação, em uveíte anterior, uveíte intermediária, uveíte posterior, ou panuveíte (afeta todas as três áreas) e de acordo com a etiologia do processo inflamatório, em infecciosa, nos casos em que a presença de um agente infeccioso (vírus, bactérias, fungo, protozoário ou helminto) é constatada, ou não infecciosa.

O local da inflamação é determinante para o prognóstico e indicação da terapia mais recomendada. O risco de perda da visão e de cegueira é maior em indivíduos com uveíte posterior e pan-uveíte, comparado com a uveíte anterior, devido o processo inflamatório estar mais próximo da retina. O presente dossiê foi focado em uveíte não-infecciosas, intermediária, posterior ou pan-uveíte (NI-IPP), para as quais o adalimumabe é indicado.

O Orphanet classifica a uveíte como uma doença inflamatória ocular rara com prevalência global de 1-5 a cada 10.000 pessoas. A uveíte infecciosa é responsável por 30% a 50% de todos os casos de uveíte, sendo que até 26% do total de casos são de uveíte intermediária, uveíte posterior, ou pan-uveíte. Além disso, uma vez que a frequência de uveíte é maior entre a população com idade para trabalhar (20-65 anos), o funcionamento ocupacional é reduzido e existem custos indiretos para a sociedade devido a inúmeros dias de falta ou produtividade reduzida no local de trabalho.

A uveíte pode causar perda visual severa. Um estudo conduzido na UNIFESP mostrou que a uveíte era a causa de 15,7% dos pacientes com visão subnormal além de também ser responsável por 4% dos atendimentos em serviço de urgência. A incapacidade associada ao comprometimento causado pela uveíte afeta negativamente a saúde mental e física dos pacientes, a capacidade de trabalhar e a qualidade de vida em geral. Pacientes com uveíte não infecciosa, intermediária, posterior ou pan-uveíte apresentaram custos clínicos diretos totais 2,2 vezes mais altos dos que os controles além de custos indiretos 2 vezes mais altos em um período de tempo de 1 ano.

O principal tratamento aprovado no Brasil e recomendado para a uveíte NI-IPP são os corticosteroides, apesar de agentes imunossupressores também serem utilizados nos

casos de doença grave ou resposta inadequada. Entretanto, o risco de reações adversas oculares e/ou sistêmicas da terapia com corticosteroides em longo prazo, incluindo desenvolvimento de catarata, glaucoma, osteoporose, intolerância à glicose, hipertensão, mudanças de humor, retenção de líquidos e ganho de peso, limitam a sua utilização no tratamento da uveíte não infecciosa. A cada 10mg/dia de aumento na dose de prednisona foram associados a um aumento de 1,5 vezes na taxa de eventos adversos relacionados à corticosteroides. Devido a esses eventos adversos, o uso de corticosteroides deve ser minimizado e há uma necessidade de uso de agentes poupadores de corticosteroides. Agentes imunossupressores ajudam a minimizar o uso de corticosteroides, mas a ação não-específica em todo o sistema imunológico e início lento de atividade limitam o seu uso. Assim, existe uma clara demanda por terapias adicionais eficazes e poupadoras de corticosteroides em pacientes com uveíte não infecciosa intermediária, posterior, e pan-uveíte.

O adalimumabe é um anticorpo monoclonal recombinante de imunoglobulina (IgG1) humana específico contra o fator de necrose tumoral (TNF)-alfa humano com um programa clínico desenvolvido para demonstrar sua eficácia nas uveítes não infecciosas ativas e inativas em pacientes com diversas etiologias e subtipos anatômicos (intermediária, uveíte posterior, ou pan-uveíte) no qual cada estudo de Fase III foi desenhado para medir o tempo até o insucesso do tratamento após uma eliminação completa dos esteroides. No estudo Visual I o tempo mediano para a falha do tratamento foi de 24 semanas no grupo de tratamento e 13 semanas no grupo de placebo, com um risco 50% menor de falha do tratamento. Já no estudo Visual II o tempo mediano para insucesso do tratamento foi de 8,3 meses no grupo de placebo e não pode ser calculado no grupo de adalimumabe, uma vez que metade dos pacientes nessa coorte não apresentou insucesso de tratamento no período do estudo. Em ambos os estudos, e no estudo aberto Visual III, observaram-se resultados consistentes com o perfil de segurança bem estabelecido do adalimumabe, já relatado por estudos anteriores.

Uma revisão sistemática foi realizada a partir da pergunta: **“O uso de adalimumabe é eficaz e seguro para o tratamento de uveítes não infecciosa intermediária, posterior ou panuveítes em adultos com doença ativa devido a resposta inadequada aos corticosteroides ou com doença inativa que necessitem de redução/retirada de**

corticosteroides quando comparado ao uso de corticosteroides apenas?” para posterior desenvolvimento de uma avaliação econômica contendo um modelo de custo-efetividade e uma análise de impacto orçamentário. Como resultado da revisão sistemática, tivemos os dois estudos pivotais Visual I e II que representam um nível de evidência 1B, além de dois estudos observacionais de mundo real que confirmaram a efetividade de adalimumabe em uveíte NI-IPP.

O modelo de custo-efetividade comparou adalimumabe + prednisona vs. somente prednisona em pacientes portadores de uveíte NI-IPP, na perspectiva do sistema suplementar de saúde e resultou em um RCEI de aproximadamente R\$ 1,86 milhões quando considerado pacientes tanto com uveíte ativa quanto inativa que necessitam de redução da dose de corticoide e os resultados da ASP também estão alinhados com os resultados do caso base. Contudo, as avaliações econômicas para medicamentos destinados a doenças raras enfrentam muitas dificuldades e limitações e por isso concentrar-se apenas na RCEI pode eventualmente marginalizar outros pontos de decisão, tais como se as características da doença rara ou da população de pacientes que receberão o tratamento levariam a uma valorização maior do ganho em saúde do que foi estimado.

No impacto orçamentário, a população elegível foi definida por meio de uma abordagem epidemiológica considerando pacientes adultos com uveíte não-infecciosa, não anterior e que foram tratados com corticoides e imunossuppressores. Assim, considerando a bio-penetração, os pacientes elegíveis para o tratamento de adalimumabe variaram de 61 no primeiro ano até 190 no quinto ano. O impacto orçamentário em 5 anos foi estimado em cerca de R\$ 71 milhões, variando de R\$ 5,8 milhões no primeiro ano até R\$ 18,1 milhões no quinto. A análise foi realizada em uma perspectiva conservadora, pois não considerou o desconto praticado no mercado. Outro fator determinante para redução do custo de aquisição é o fato do produto estar no final de seu ciclo de vida, o que permitirá reduções ainda maiores.

Assim, se torna evidente a necessidade de novas terapias poupadoras de corticosteroides para minimizar a alta carga da uveíte não infecciosa. A análise realizada nesse dossiê demonstra que adalimumabe é uma opção com eficácia comprovada em um programa clínico robusto e limitado impacto orçamentário para inclusão no Sistema Suplementar de Saúde do Brasil.



Sumário

| | |
|--|----|
| Lista de Siglas e Abreviações | 8 |
| Lista de Figuras | 10 |
| Lista de Tabelas | 11 |
| 1. Identificação do Proponente..... | 13 |
| 2. Proposta de Atualização..... | 13 |
| 3. Problema de Saúde | 13 |
| 3.1 Fisiopatologia | 13 |
| 3.2 Resposta Inflamatória na Uveíte | 16 |
| 3.3 Sintomas e Complicações..... | 17 |
| 3.4 Epidemiologia..... | 18 |
| 3.5 Impacto da doença..... | 20 |
| 3.6 Padrão de tratamento atual e Tecnologias Alternativas..... | 24 |
| 4. Descrição da Tecnologia..... | 31 |
| 4.1 Visão Geral do Adalimumabe..... | 31 |
| 4.2 Segurança e Eficácia em Uveítes..... | 32 |
| 4.2.1 Perfil de Segurança..... | 32 |
| 4.2.2 Eficácia..... | 32 |
| 4.2.3 VISUAL I: Adalimumabe em uveíte não infecciosa e ativa (intermediária, posterior ou panuveíte) (75). | 34 |
| 4.2.4 VISUAL II: Adalimumabe em uveíte não infecciosa inativa (intermediária, posterior e panuveíte)..... | 48 |
| 4.2.5 VISUAL III: Estudo de Extensão aberta | 63 |
| 4.3 Recomendações das agências de avaliação de tecnologia | 69 |
| 4.4 Proposta de Diretriz de Utilização – DUT..... | 70 |
| 5. Revisão Sistemática | 70 |
| 5.1 Questão do estudo | 70 |
| 5.2 Estratégia de busca | 71 |
| 5.2.1 Fontes de dados | 71 |
| 5.2.2 Vocabulário controlado..... | 71 |
| 5.2.3 Critérios de seleção e exclusão dos artigos..... | 72 |

| | | |
|-------|---|-----|
| 5.2.4 | Resultados da busca realizada (eficácia e segurança)..... | 72 |
| 6. | Avaliação Economica | 78 |
| 6.1 | Visão geral do modelo..... | 78 |
| 6.1.1 | Intervenção/comparadores | 78 |
| 6.1.2 | População alvo | 78 |
| 6.1.3 | Perspectiva | 79 |
| 6.1.4 | Horizonte analítico | 79 |
| 6.1.5 | Estrutura do modelo e etapas do evento | 79 |
| 6.2 | Dados de entrada do Modelo | 81 |
| 6.2.1 | Premissas do modelo | 81 |
| 6.2.2 | Dados clínicos | 82 |
| 6.2.3 | Entradas de custo | 89 |
| 6.3 | Análises do modelo | 93 |
| 6.3.1 | Análise de sensibilidade probabilística (ASP) | 94 |
| 6.4 | Resultados | 97 |
| 6.4.1 | Análise do caso base | 97 |
| 6.4.2 | Resultados da ASP | 103 |
| 6.4.3 | Conclusão | 105 |
| 7. | Impacto Orçamentário | 107 |
| 7.1 | População elegível..... | 107 |
| 7.2 | Resultado do impacto orçamentário | 110 |
| 8. | Considerações Finais | 111 |
| 9. | Referências Bibliográficas | 113 |

Lista de Siglas e Abreviações

| | |
|--------------------|---|
| AIJ | Artrite Idiopática Juvenil |
| AIO | Análise de impacto orçamentário |
| anti-TNF- α | Anti Fator de Necrose Tumoral alpha, na sigla em inglês |
| anti-VEGF | Anti Fator de crescimento endotelial vascular |
| APs | Artrite Psoriásica |
| AR | Artrite Reumatoide |
| ASP | Análise de sensibilidade probabilística |
| AZA | Azatioprina |
| BCVA | Melhor acuidade visual corrigida, na sigla em inglês |
| BPS | Banco de Preço em Saúde |
| CA | Câmara anterior |
| CADTH | Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health |
| CRT | Espessura Central da Retina |
| DC | Doença de Crohn |
| DMARDs | Medicamentos modificadores do curso da doença, na sigla em inglês |
| DNA | Ácido desoxirribonucleico , na sigla em inglês |
| DP | Desvio padrão |
| EA | Evento Adverso |
| EMC | Edma Macular Cistóide |
| EQ -5D | Avaliação do estado de saúde |
| EQ-5D VAS | Escala análogica visual da avaliação do estado de saúde |
| EsA | Espondilite Anquilosante |
| ETDRS | Estudo de Tratamento Inicial de Retinopatia Diabética |
| EUA | Estados Unidos |
| EuroQol | escala de qualidade de vida Europeia, na sigla em inglês |
| HADS | Hospitalar de Classificação de Ansiedade e Depressão, na sigla em inglês |
| HCFMUSP | Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo |
| HRQoL | Qualidade de Vida Relacionada a Saúde, na sigla em inglês |
| HRU | Utilização de Recursos de Saúde, na sigla em inglês |
| HV | Hemorragia vítrea |
| IBGE | Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística |
| IC | Intervalo de Confiança |
| IL | Interleucinas |
| IMM | Medicação Imunossupressora |
| IOP | Pressão intra-ocular, na sigla em inglês |
| IV | Intravenoso |
| IgG1 | Imunoglobulina |
| LILACS | Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde |
| LOCF | Última observação realizada, na sigla em inglês |

| | |
|---------------|---|
| logMAR | Logaritmo do Ângulo de Resolução Mínimo, na sigla em inglês |
| MCID | Diferença mínima clinicamente importante, na sigla em inglês |
| MG | Miligramas |
| MP | Mercaptopurina |
| N | Número de pacientes |
| NEI | National Eye Institute |
| NICE | National Institute for Health and Care Excellence |
| NI-IPP | Não-infecciosas, intermediária, posterior ou panuveíte |
| NRI | Imputação não-respondente, na sigla em inglês |
| OCS | Corticosteroides orais, na sigla em inglês |
| PA | Pacientes-anos |
| PBAC | Pharmaceutical Benefits Advisory Committee |
| PCDT | Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas |
| PCR | Proteína C Reativa |
| QALYs | anos de vida ajustados pela qualidade , na sigla em inglês |
| RCEI | Razão de custo-efetividade incremental |
| SC | Subcutânea |
| SEM | Erro padrão de medição, na sigla em inglês |
| SIGTAP | Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM |
| SUN | Padronização da Nomenclatura da Uveíte |
| SUS | Sistema Único de Saúde |
| TCO | Tomografia de Coerência Óptica |
| TNF- α | Fator de Necrose Tumoral alpha, na sigla em inglês |
| UAE | Uveorretinite Autoimune Experimental |
| VFQ | Questionário de Função Visual, na sigla em inglês |
| VKH | Vogt-Koyanagi-Harada |
| VRQoL | Qualidade de vida relacionada à visão |
| WPAI | Produtividade no trabalho e deficiências de atividade, na sigla em inglês |

Lista de Figuras

| | |
|--|-----|
| Figura 1. Divisão anatômica do olho: tûnicas fibrosa, vascular e nervosa..... | 14 |
| Figura 2. Classificação anatômica da úvea..... | 14 |
| Figura 3. Classificação anatômica das uveítes. | 15 |
| Figura 4. Distribuição de subtipos anatômicos de uveíte de acordo com a idade (19). | 19 |
| Figura 5. Fluxograma de tratamento para uveítes posteriores não infecciosas segundo o PCDT. | 26 |
| Figura 6. Fluxograma de tratamento para uveítes posteriores não infecciosas segundo diretrizes internacionais. | 28 |
| Figura 7. Visão geral do programa clínico de Fase III. | 33 |
| Figura 8. Desenho do estudo VISUAL I..... | 35 |
| Figura 9. Tempo para a falha do tratamento no estudo clínico VISUAL I. | 44 |
| Figura 10. Número de critérios atendidos para a falha de tratamento nos grupos de adalimumabe e placebo..... | 45 |
| Figura 11. Desenho do estudo VISUAL II..... | 49 |
| Figura 12. Tempo até o insucesso do tratamento no estudo clínico VISUAL II..... | 59 |
| Figura 13. Número de motivos para insucesso do tratamento nos grupos de adalimumabe e placebo. | 60 |
| Figura 14. Porcentagem de pacientes que alcançam a quiescência de acordo com a atividade da doença na linha de base (A) e de acordo com a dose concomitante de esteróides (B)..... | 66 |
| Figura 15. Fluxograma de seleção de estudos de eficácia e segurança. | 73 |
| Figura 16. Resultados de eficácia do estudo de Dobner <i>et al</i> | 76 |
| Figura 17. Estrutura do modelo e etapas do evento | 81 |
| Figura 18. Modelo de regressões para os dados clínicos..... | 83 |
| Figura 19. Média de acuidade visual ao longo do tempo 99 | 99 |
| Figura 20. Média de utilidade relacionada à visão ao longo do tempo 99 | 99 |
| Figura 21. Média de acuidade visual ao longo do tempo 101 | 101 |
| Figura 22. Média de utilidade relacionada à visão ao longo do tempo 101 | 101 |
| Figura 23. Gráfico de custo-eficácia para adalimumabe + prednisona vs. somente prednisona (estudo VISUAL I)..... | 103 |
| Figura 24. Gráfico de custo-eficácia para adalimumabe + prednisona vs. somente prednisona (estudo VISUAL II) | 104 |
| Figura 25. Gráfico de custo-eficácia para adalimumabe + prednisona vs. somente prednisona (caso base com população combinada) | 105 |

Lista de Tabelas

| | |
|---|----|
| Tabela 1. Uveítes oculares primárias não-infecciosas. | 16 |
| Tabela 2. Sintomas relatados no diagnóstico inicial dentre os pacientes com subtipos anatômicos variáveis de uveíte não-infecciosa (15). | 18 |
| Tabela 3. Risco de complicações em cinco anos associadas à uveíte não infecciosa, intermediária, posterior e panuveíte em relação a um grupo controle saudável. (tabela adaptada de Skup et al.)..... | 21 |
| Tabela 4. Critérios de inclusão e exclusão para o estudo VISUAL I..... | 36 |
| Tabela 5. Dose de prednisona e esquema de redução gradativa utilizado no estudo VISUAL I. 38 | |
| Tabela 6. Terapias imunossupressoras concomitantes permitidas para o estudo clínico VISUAL I. | 38 |
| Tabela 7. Critérios para a suspensão do tratamento devido a falha de tratamento para o estudo VISUAL I (tabela adaptada de materiais internos da AbbVie). | 39 |
| Tabela 8. Alteração na BCVA no estudo clínico VISUAL I. | 46 |
| Tabela 9. Critérios de inclusão e exclusão para o estudo VISUAL II..... | 50 |
| Tabela 10. Dosagem de prednisona e cronograma de redução gradativa no estudo clínico VISUAL II. | 52 |
| Tabela 11. Terapias imunossupressoras concomitantes permitidas para o estudo clínico VISUAL II. | 53 |
| Tabela 12. Critérios para interrupção do tratamento em decorrência de insucesso do tratamento para o estudo VISUAL II | 53 |
| Tabela 13. Alteração no BCVA no estudo clínico VISUAL II. | 61 |
| Tabela 14. Critérios de inclusão e exclusão do estudo Visual III. | 64 |
| Tabela 15. Eventos Adversos (EA) do estudo Visual III. | 68 |
| Tabela 16. Questão estruturada no formato PICO. | 70 |
| Tabela 17. Estratégias de busca nas bases de dados..... | 72 |
| Tabela 18. Publicações incluídas na revisão da literatura após avaliação do texto completo | 74 |
| Tabela 19. Publicações excluídas da revisão da literatura após avaliação do texto completo | 74 |
| Tabela 20. Resultados de eficácia do estudo de Díaz-Llopis <i>et al.</i> | 77 |
| Tabela 21. Incidência de episódios de inflamação aguda..... | 84 |
| Tabela 22. Análise dos coeficientes para o modelo de regressão Cox de risco proporcional de tempo para o surto..... | 85 |
| Tabela 23. Coeficientes detalhados para as regressões de logMAR 87 | |
| Tabela 24. Coeficientes para a regressão de utilidade do melhor olho 88 | |
| Tabela 25. Probabilidades semanais dos EAs relacionados à corticosteroide orais 89 | |
| Tabela 26. Custos de tratamento detalhados 90 | |
| Tabela 27. Custos detalhados de AEs relacionados à OCS..... 90 | |
| Tabela 28. Análise de microcusteio do monitoramento de pacientes com Uveíte na perspectiva da Saúde Suplementar 92 | |
| Tabela 29. Análise de microcusteio do custo adicional para o tratamento de um episódio de inflamação aguda na perspectiva da Saúde Suplementar..... 92 | |
| Tabela 30. Custo direto da cegueira 93 | |
| | 11 |

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso dos autores.

| | |
|---|-----|
| Tabela 31. Variáveis incluídas na ASP e as distribuições estatísticas utilizadas | 96 |
| Tabela 32. Resultados detalhados para a análise do estudo VISUAL I | 98 |
| Tabela 33. Resultados detalhados da análise do VISUAL II | 100 |
| Tabela 34. Resultado do caso base | 102 |
| Tabela 35. Variação do RCEI com base na proporção adotadas de populações dos estudos VISUAL I e II | 102 |
| Tabela 36. Parâmetros para a estimativa de população elegível | 108 |
| Tabela 37. Cálculo da estimativa da população elegível para o caso base..... | 109 |
| Tabela 38. Impacto Orçamentário em 5 anos..... | 110 |

1. Identificação do Proponente

SOCIEDADE BRASILEIRA DE UVEÍTES

CNPJ: 47.461.165/0001-24

E-mail: uveitesbrasil@gmail.com

Telefone: 81 981094343

Responsáveis:

Dr. João Lins de Andrade Neto

Médico Uveologo

CPF: 02079924443

E-mail: joaolins@yahoo.com

Telefone: 81 981094343

2. Proposta de Atualização

Incorporação de nova tecnológica em saúde no Rol:

- Imunobiológicos subcutâneos para o tratamento de uveíte não infecciosa intermediária, posterior e panuveítes - Adalimumabe

3. Problema de Saúde

3.1 Fisiopatologia

A uveíte é o termo guarda-chuva para um grupo diversificado de doenças inflamatórias intraoculares, de diferentes etiologias, que podem afetar locais anatômicos específicos no olho (1). O mesmo é composto por três camadas distintas: a túnica fibrosa, a túnica vascular e a túnica nervosa. A túnica vascular é também conhecida como úvea e apresenta um íntimo contato tanto com a esclera (túnica fibrosa) como com a retina

(túnica nervosa) (Figura 1). A úvea também é dividida anatomicamente em três partes que são: a íris, o corpo ciliar, e o coróide (Figura 2) (2).

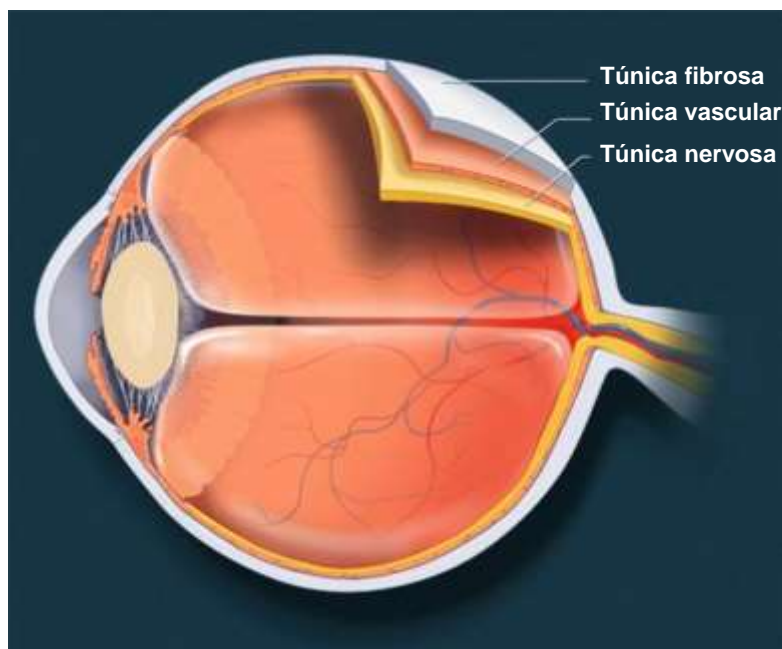


Figura 1. Divisão anatômica do olho: túnica fibrosa, vascular e nervosa.

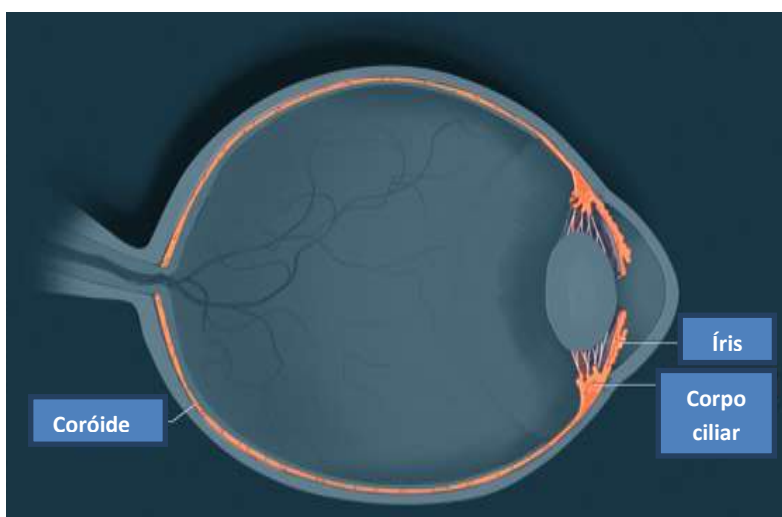


Figura 2. Classificação anatômica da úvea.

A inflamação da úvea é denominada uveíte e devido ao seu íntimo contato com a retina, o acometimento da camada nervosa é muito frequente nas uveítes posteriores. Por isso muitas vezes os termos usados para as uveítes posteriores são coriorretinite ou retinocoroidite, pois há o acometimento da coróide e da retina no processo inflamatório (2).

De acordo com o grupo de trabalho da Padronização da Nomenclatura da Uveíte (*Standardization of Uveitis Nomenclature – SUN*), a uveíte pode ser classificada, considerando a localização anatômica primária da inflamação, em uveíte anterior, uveíte intermediária, uveíte posterior, ou pan-uveíte (afeta todas as três áreas) (Figura 3) (3).



Figura 3. Classificação anatômica das uveítes.

O local da inflamação é determinante para o prognóstico e indicação da terapia mais recomendada. O risco de perda da visão e de cegueira é maior em indivíduos com uveíte posterior e pan-uveíte, comparado com a uveíte anterior, devido o processo inflamatório estar mais próximo da retina (4,5).

A uveíte também pode ser classificada de acordo com a etiologia do processo inflamatório em infecciosa, nos casos em que a presença de um agente infeccioso (vírus, bactérias, fungo, protozoário ou helminto) é constatada, ou não infecciosa (2). Adicionalmente, a uveíte não infecciosa pode ser classificada em primária, quando se trata de uma síndrome ocular isolada ou associada à doença sistêmica, quando é acompanhada por inflamação extraocular (Tabela 1). Os indivíduos com uveíte não infecciosa podem não apresentar um padrão característico da doença e não possuir envolvimento sistêmico que indique um diagnóstico específico. Nesses casos, o diagnóstico geralmente é apresentado como uveíte “idiopática” (6).

Tabela 1. Uveítes oculares primárias não-infecciosas.

| |
|---|
| Uveítes oculares primárias |
| Coriorretinopatia de birdshot |
| Coroidite serpiginosa |
| Coroidite multifocal com pan-uveíte |
| Esclerite posterior |
| Oftalmia simpática |
| Síndrome dos pontos brancos |
| Uveíte intermediária idiopática (pars planitis) |
| Vasculite retiniana idiopática |
| Uveítes associadas à doença sistêmica |
| Artrite psoriásica |
| Doença de Behçet |
| Doença inflamatória intestinal |
| Esclerose múltipla |
| Granulomatose com poliangéite |
| Lúpus eritematoso sistêmico |
| Poliarterite nodosa |
| Policondrite recidivante |
| Sarcoidose |
| Síndrome de Sjögren |

Para efeito dessa submissão, o dossiê foi desenvolvido daqui para frente com foco nas uveítes não-infecciosas, intermediária, posterior ou panuveíte (NI-IPP), para as quais existe o medicamento imunobiológico Adalimumabe com indicação aprovada em bula, considerando que para os demais classificações não existem atualmente no Brasil medicamentos imunobiológicos aprovados.

3.2 Resposta Inflamatória na Uveíte

Acredita-se que a patogênese da uveíte autoimune envolva tanto o sistema imunológico inato quanto o adaptativo. O dano na retina é mediado por uma interação complexa entre antígenos retinianos, células T e citocinas pro-inflamatórias (7,8).

O mecanismo de doença proposto é suportado pelos níveis elevados das citocinas pró-inflamatórias como as interleucinas (IL)-1, IL-2, IL-6, IL-12, IL-23 e fator de necrose

tumoral alpha (*TNF- α*) relatados no fluido ocular de pacientes com uveíte. Essas citocinas são consideradas as principais mediadoras inflamatórias, contribuem para a quebra da barreira sangue-retina levando a inflamação no local da doença (8).

Uma grande parte dos avanços na compreensão sobre a patofisiologia da uveíte não infecciosa tem por base estudos em modelos animais de uveorretinite autoimune experimental (UAE). Diversos relatos sugerem que a uveíte não infecciosa é mediada por células T CD4+ tipo I e T helper (9,10,11). Também foi demonstrado que o *TNF- α* , desempenha um papel importante na perpetuação da inflamação ao facilitar a infiltração leucocitária adicional por meio da regulação ascendente de moléculas de adesão, ativação de macrófagos e maturação de células dendríticas (12). Estudos laboratoriais e clínicos que demonstraram níveis elevados de *TNF- α* em células T CD4+ periféricas de pacientes com uveíte intermediária idiopática, e a identificação de sarcoidose por via intraocular em ratos com UAE corroboram com essa teoria (10 e 13). Adicionalmente, foram encontrados níveis de *TNF- α* mais elevados no humor aquoso de pacientes com uveíte em comparação a indivíduos saudáveis (14). Assim, acredita-se que o *TNF- α* é um mediador-chave da inflamação, sintetizado por células T, macrófagos e células *natural killer*. O *TNF- α* está envolvido com o aumento da permeabilidade da barreira sangue-retina através da regulação das moléculas de aderências e é capaz de ajudar a infiltração de leucócitos no olho.

3.3 Sintomas e Complicações

Os sintomas da uveíte podem surgir como resultado direto de inflamação ou por meio de complicações associadas e podem variar dependendo do subtipo anatômico (Tabela 2) e causa subjacente da uveíte.

Um estudo transversal, multicêntrico de 580 pacientes com uveíte não-infecciosa nos Estados Unidos (EUA) relatou sintomas oculares no diagnóstico inicial de acordo com subtipo anatômico (15).

- A visão diminuída foi relatada em todos os subtipos anatômicos, embora mais elevada para uveíte posterior.

- Pontos flutuantes no campo visual e visão turva foram mais frequentes na uveíte intermediária, posterior e pan-uveíte. Sensibilidade à luz e dor ocular foram mais frequentes na uveíte anterior (15).

Tabela 2. Sintomas relatados no diagnóstico inicial dentre os pacientes com subtipos anatômicos variáveis de uveíte não-infecciosa (15).

| Sintomas oculares | Uveíte anterior* (n=168) | Intermediária, Posterior, Panuveíte Uveíte intermediária (n=140) | Uveíte posterior (n=150) | Panuveíte (n=122) |
|----------------------------------|-----------------------------|--|-----------------------------|----------------------|
| Visão Reduzida | 42% | 48% | 70% | 55% |
| Pontos flutuantes/Pontos escuros | 9% | 60% | 57% | 48% |
| Sensibilidade à luz | 70% | 35% | 35% | 48% |
| Dor ocular | 74% | 28% | 30% | 57% |
| Vermelhidão | 49% | 18% | 16% | 48% |
| Visão embaçada | 37% | 49% | 69% | 53% |

* Pacientes com uveíte anterior precisavam ter recebido prescrição terapia imunomoduladora sistêmica.

Além dos sintomas experimentados pelo paciente, outras manifestações clínicas, tais como pressão intra-ocular (IOP) aumentada ou a presença de manchas no segmento posterior do olho são identificados durante o exame clínico.

3.4 Epidemiologia

O Orphanet (um portal de referência que fornece informações sobre doenças raras, liderado pelas autoridades francesas de saúde e patrocinado pela União Européia) classifica a uveíte como uma doença inflamatória ocular rara com prevalência global de 1-5 a cada 10.000 pessoas (16).

Existem vários estudos publicados que estimam a prevalência de uveíte e suas variedades de subtipos anatômicos. No entanto, a generalização da estimativa de prevalência pode ser limitada devido à heterogeneidade dos estudos. As diferenças podem ser decorrentes da interpretação variável dos sintomas e da classificação de uveíte, ou de populações de pacientes heterogêneas nos estudos devido a diversos critérios de inclusão e exclusão. O número de casos relatados também varia caso o estudo tenha sido conduzido na atenção básica ou em um centro terciário - uma vez que uma proporção maior de casos mais graves de uveíte é mais provável de ser observada em um centro terciário quando comparado à atenção básica.

Em uma revisão da literatura epidemiológica por Wakefield e Chang, que abrangeu diversas partes do mundo, foi observada que a incidência anual de uveíte (infecciosa ou não-infecciosa) está entre 17 e 52 por 100.000 pessoas, com uma prevalência de 38 a 714 casos por 100.000 (4). Diversos artigos publicados e incluídos nessa revisão indicaram que, na Europa, até 26% do total de casos de uveíte são de uveíte intermediária, uveíte posterior, ou pan-uveíte (4). A uveíte infecciosa é mais comum no mundo em desenvolvimento, sendo responsável por 30% a 50% de todos os casos de uveíte (5).

A frequência de uveíte é maior entre a população com idade produtiva (20-65 anos), portanto, o impacto econômico da uveíte deve ser considerado. Um estudo transversal na Áustria de Barisani-Asenbauer et al. relatou que 79,8% dos 2.083 pacientes com uveíte tinham entre 17 e 60 anos. Apenas 9,2% foram <17 anos e 11,0% > 60 anos. A idade média de início da doença foi de 38 anos (17). Igualmente, um estudo prospectivo de três anos sobre 544 pacientes com uveíte no Irã encontrou que os indivíduos eram mais propensos a desenvolver uveíte em sua vida profissional (20-65 anos) (Figura 4) (18). Outros estudos apoiam esses achados - na Itália, a idade média de início foi de 41 anos (faixa de 1-94 anos) (19), enquanto na Alemanha a mediana foi de 35 anos (faixa de 0-90 anos) (20). Adicionalmente, a uveíte intermediária e posterior pode se desenvolver em pacientes mais jovens em relação a outros subtipos anatômicos (21).

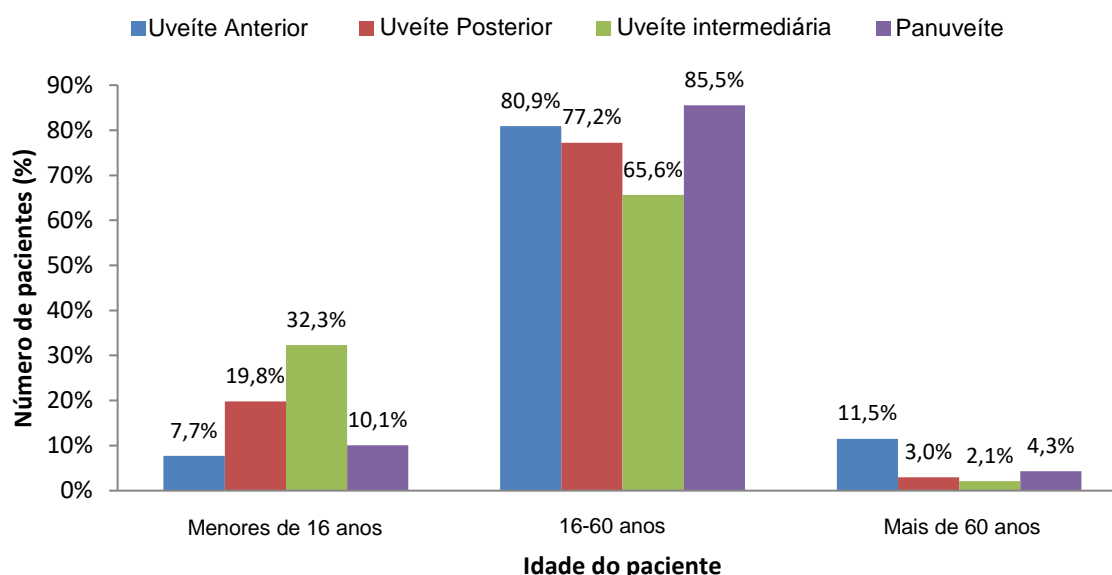


Figura 4. Distribuição de subtipos anatômicos de uveíte de acordo com a idade (19).

Uma revisão sistemática da literatura de 2002 sobre estudos que investigam doenças comumente associadas à uveíte NI-IPP relatou variações na prevalência em diferentes regiões geográficas. Os principais achados desta revisão, apresentados abaixo, também são suportados por resultados de estudos transversais mais recentes (17, 20, 22, 23-28).

- A sarcoidose foi à doença mais prevalente na uveíte NI-IPP38 em todas as regiões geográficas (29). A prevalência foi maior para uveíte intermediária e pan-uveíte (17).
- A coroidite multifocal foi mais prevalente em pacientes com uveíte posterior ou panuveíte, sugerindo que a coroidite multifocal só está presente em locais anatômicos específicos do olho, incluindo a coróide e a retina (segmento posterior) (17, 22).
- Embora a doença de Behçet possa ser associada tanto à uveíte anterior como intermediária, posterior e panuveíte, foi descoberto que é mais comumente associada à panuveíte e apresentou-se com maior frequência na Ásia do que na América do Norte e Europa (29).
- A síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) foi relatada mais frequentemente em populações da América do Norte e da Ásia quando comparadas as populações europeias (29) e foi mais comumente encontrada em pacientes com pan-uveíte (20, 25, 26).

3.5 Impacto da doença

A uveíte pode causar perda visual severa (30). Aproximadamente 10% a 20% das cegueiras preveníveis nos EUA e nos países ocidentais são causados por uveíte não infecciosa e complicações correlatas (5, 15, 31). A perda visual em pacientes com uveíte geralmente é resultado de uma inflamação persistente em longo prazo que pode levar a complicações secundárias, como cataratas, edma macular cistóide (EMC) e glaucoma (Tabela 3) (32).

O diagnóstico oportuno e o tratamento adequado são essenciais para a preservação da função visual. Estudos têm demonstrado uma forte correlação entre a chegada tardia em um especialista em uveítes e a probabilidade de desfechos visuais ruins (33,34). A uveíte posterior e panuveíte são mais desafiadoras para tratar devido à localização da

inflamação. Como consequência, os pacientes com uveíte posterior e panuveíte possuem maior risco de desfechos adversos e possuem maior probabilidade de apresentarem perda visual (30, 31, 35). Até 50% dos pacientes com uveíte perderão 25% de sua visão e 10-15% ficarão totalmente cegos (30, 36, 37).

Um estudo conduzido pelo Serviço de Visão Subnormal do Departamento de Oftalmologia da UNIFESP, o qual teve como objetivo identificar as causas que resultaram em deficiência visual mostrou que a uveíte era a causa de 15,7% dos pacientes com visão subnormal além de também ser responsável por 4% dos atendimentos em serviço de urgência (38). Em um estudo holandês retrospectivo, foi demonstrado que todas as localizações anatômicas da inflamação na uveíte apresentam o potencial de levar ao comprometimento visual e à cegueira. Entretanto, os riscos foram mais altos para aqueles pacientes com panuveíte e uveíte posterior (31).

A incapacidade associada ao comprometimento visual relacionado à uveíte pode ser prolongada e afeta negativamente a saúde mental e física dos pacientes, a capacidade de trabalhar e a qualidade de vida em geral. Um estudo conduzido por Ying Qian e colaboradores, estudou 104 pacientes com doença inflamatória ocular, dos quais 28 (27%) tiveram o teste de triagem para depressão positivo. Essa proporção equivale quase ao triplo da média de 10% encontrada na população geral (39).

Tabela 3. Risco de complicações em cinco anos associadas à uveíte não infecciosa, intermediária, posterior e panuveíte em relação a um grupo controle saudável. (tabela adaptada de Skup et al.).

| Complicações | Uveítes NI-IPP (n=1,769) | Grupo controle (n=1,769) |
|---------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Catarata | 35.1% | 13.1% |
| Alteração visual | 29.1% | 8.7% |
| Disfunção retiniana | 28.1% | 1.7% |
| Glaucoma | 20.2% | 9.2% |
| Descolamento de retina | 10.7% | 0.8% |
| Cegueira/ visão subnormal | 4.5% | 0.5% |

Outro estudo brasileiro, realizado no Serviço de Uveítes da Clínica Oftalmológica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP), acompanhou 262 pacientes durante seis meses. Dos pacientes acompanhados no ambulatório de uveíte, 42% apresentavam catarata, 13% glaucoma, 11,4% sinéquias posteriores e/ou seclusão pupilar, 6% descolamento de retina regmatogênico, 2% atrofia bulbar, 2% ceratopatia em faixa e 3% outras complicações como sinéquias anteriores, hemorragia vítrea, EMC, membrana neovascular sub-retiniana, fibrose de retina e

hipotonia ocular. Apenas noventa e dois pacientes (35%) não apresentaram nenhuma complicação (41).

As cataratas, o glaucoma e o EMC são as causas mais frequentes de perda visual em pacientes com uveíte (22). Um estudo transversal retrospectivo realizado na Holanda teve como objetivo avaliar a frequência de cegueira e a presença de complicações em pacientes com uveíte (dos quais 54% possuíam uveíte intermediária, posterior ou panuveítes). As complicações foram encontradas em mais da metade dos pacientes, sendo EMC a complicação mais frequente. Outro estudo transversal retrospectivo, desenvolvido em Cingapura, investigou a causa da perda visual em 381 pacientes com uveíte (dos quais 36,2% possuíam uveíte intermediário, posterior ou panuveíte) (22). As cataratas, glaucoma e EMC foram às causas mais prevalentes de perda visual e perda visual severa na população estudada.

A Catarata se dá com a opacificação do cristalino, lente presente no olho. Dependendo da intensidade da opacificação o paciente pode ficar impedido de realizar suas atividades diárias. O tratamento disponibilizado é a cirurgia para remoção da lente opacificada e a implantação de uma lente artificial. Nos pacientes com uveítes a catarata é uma complicação comum.

Já o glaucoma é uma neuropatia degenerativa em que o principal fator de risco é a pressão intraocular elevada. Por ser uma doença que leva a perda neuronal é irreversível e seu tratamento tem por objetivo reduzir a velocidade de progressão da doença. Há tratamentos clínicos e cirúrgicos disponíveis e em casos de tratamento inadequado pode levar a cegueira.

EMC é o acúmulo de fluido extracelular em formações cistóides dentro da porção central da retina (a mácula); resulta mais comumente de inflamação, tração localizada ou cirurgia subsequente. EMC é uma complicação grave e principal causa de perda visual em pacientes com uveíte (35, 42, 43).

As complicações da uveíte abordadas acima requerem tratamento ou cirurgia adicional, elevando a utilização de recursos no sistema de saúde, além de aumentarem consideravelmente o risco de perda de visão e cegueira, o que contribui ainda mais para a carga da uveíte (44).

A perda visual como consequência da uveíte está associada à redução da qualidade de vida relacionada a saúde (*HRQoL*) para os pacientes e tem mostrado impacto sobre a

habilidade de dirigir, atividades sociais e *hobbies* (36, 45). Além disso, uma vez que a uveíte afeta principalmente pessoas em idade produtiva, o funcionamento ocupacional é reduzido e existem custos indiretos para a sociedade devido a inúmeros dias de falta ou produtividade reduzida no local de trabalho (46). A maior incidência de uveíte entre as pessoas na faixa etária atuante de 20 a 50 anos (47), eleva o ônus socioeconômico da doença.

Um estudo prospectivo de três anos com 544 pacientes com uveíte no Irã investigou o impacto da condição na vida dos pacientes. Todos os pacientes completaram questionários (*Community Disability Scale e The General Health Questionnaire*) com o objetivo de determinar o *status* socioeconômico, de vida e funcional. Dentro da população estudada, 61,6% apresentaram uveíte intermediária, posterior ou panuveíte (intermediária 17,6%, posterior 18,6% e panuveíte 25,4%); os 38,4% restantes apresentaram uveíte anterior. A uveíte não-infecciosa (83,5%) representou uma maior proporção de pacientes em relação à uveíte infecciosa (16,5%). A uveíte teve um impacto evidente na vida de 63,1% dos pacientes. Um total de 51,7% relataram interrupção das atividades diárias, 6,8% sofreram problemas familiares e 4,4% tiveram que abandonar o trabalho. Não houve diferença estatística entre os vários subtipos anatômicos para o impacto da uveíte (18).

Quando consideramos os custos diretos, encontramos gastos maiores por paciente nas uveítes intermediárias, posteriores e panuveítes em comparação com uveítes anteriores. A uveíte anterior é mais prevalente, entretanto, o risco de desfecho adverso e perda severa da visão é menor do que para pacientes com uveíte intermediária, posterior ou panuveíte. Além disso, a uveíte NI-IPP é mais difícil de tratar com terapias aplicadas localmente, devido à dificuldade em acessar as áreas de inflamação, restringindo a escolha do tratamento (48). O tratamento individualizado e os custos provenientes da utilização de recursos associados a complicações podem, portanto, resultar em maiores custos diretos para pacientes com uveíte intermediária, posterior e panuveíte.

Além do impacto social e dos custos que oneram o sistema de saúde, a perda visual associada à uveíte NI-IPP leva a uma menor produtividade no local de trabalho (49, 50). Uma análise de banco de dados retrospectiva investigou qual o risco de deixar a força de trabalho, entre os funcionários de um seguradora privada dos EUA com uveíte NI-IPP (50). No estudo, 776 pacientes foram comparados com 776 controles; Todos os

entrevistados tinham entre 18 e 64 anos com pelo menos duas consultas para a uveíte NI-IPP de 1998-2012. O risco de abandono da força de trabalho foi comparado entre pacientes e controles usando análises Kaplan-Meier de tempo para evento e regressão de risco proporcional (Cox), ajustados de acordo com as características basais. O risco de deixar a força de trabalho foi significativamente maior para pacientes com uveíte NI-IPP em comparação com o grupo controles ($p = 0,0069$). Com um horizonte de 5 e 10 anos, o risco de abandono da força de trabalho foi de 31,3% e 43,9% nos pacientes comparado a 23,4% e 33,1% nos controles, respectivamente.

Em uma outra análise retrospectiva de banco de dados realizada nos EUA, pacientes com uveíte não infecciosa, intermediária, posterior ou panuveíte apresentaram custos clínicos diretos totais 2,2 vezes mais altos dos que os controles além de custos indiretos associados à perda trabalhista 2 vezes mais altos em um período de tempo de 1 ano (51). Além disso, pacientes com uveíte NI-IPP apresentaram maior probabilidade de deixar antecipadamente a força de trabalho, solicitar licenças, ou apresentar incapacidade em curto ou longo prazo, e de se aposentar antecipadamente, quando comparados ao grupo controle (50).

A uveíte não infecciosa, intermediária, posterior, e panuveíte é , portanto, uma doença séria, com impacto substancial sobre a função diária dos pacientes e alta probabilidade de progressão se não tratada. Tratamentos eficazes podem reduzir os custos associados a complicações e comorbidades e reduzir a necessidade de internações frequentes, consultas de emergência e ambulatoriais o que pode contribuir para reduzir a carga econômica, social e clínica da uveíte.

3.6 Padrão de tratamento atual e Tecnologias Alternativas

Colírios corticosteroides tópicos com frequência são suficientes para controlar com sucesso casos leves de uveíte anterior, sendo que para a inflamação que envolve o segmento posterior do olho (uveíte intermediária, uveíte posterior, ou panuveíte), são empregados corticosteroides sistêmicos ou intraoculares (52). O tipo e a gravidade da doença determinam a via de administração dos corticosteroides e a probabilidade de necessidade à outra terapia imunossupressora para o controle da uveíte (52, 53).

Os corticosteroides intraoculares requerem uma injeção intraocular ou um procedimento cirúrgico e estão adicionalmente associados à catarata subcapsular posterior e as infecções oculares (52).

Agentes imunossupressores também são utilizados para o tratamento da uveíte não infecciosa, mas não estão amplamente aprovados para esta indicação. Estudos auxiliares indicam que eles podem ser eficazes, porém a eficácia e a segurança nesta indicação não foram estabelecidas em estudos bem controlados. Os agentes imunossupressores mais comumente utilizados são ciclosporina, micofenolato de mofetila, azatioprina, metotrexato e tacrolimo (52, 54, 55). Cada um destes agentes imunossupressores pode carrear possíveis limitações relacionadas à segurança, tais como: nefrotoxicidade e hipertensão com ciclosporina; toxicidade gastrointestinal (incluindo náusea, vômito, e diarreia) com micofenolato de mofetila e azatioprina; hepatotoxicidade com metotrexato; e nefrotoxicidade e hepatotoxicidade com tacrolimo (52).

O atual Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica (PCDT) do Ministério da Saúde para Uveítes Posteriores não Infecciosas recomenda o uso de corticosteroides como principal terapêutica para o tratamento. Um fluxograma do tratamento recomendado pelo PCDT está representado na Figura 5 (6). Os imunossupressores (azatioprina e ciclosporina) estão indicados principalmente para pacientes:

- Sem resposta adequada a glicocorticoide sistêmico em monoterapia;
- Com necessidade de dose de glicocorticoide sistêmico com toxicidade intolerável para o controle da doença;
- Com indicação de uso crônico em longo prazo de glicocorticoide sistêmico; ou
- Com uveíte de caráter agressivo e com rápido comprometimento funcional.



Figura 5. Fluxograma de tratamento para uveítes posteriores não infecciosas segundo o PCDT.

Apesar de um perfil de segurança desfavorável, os corticosteróides foram o pilar para o tratamento da inflamação ocular desde as diretrizes de tratamento primário para distúrbios inflamatórios oculares formulados em 2000. Podem ser administrados sistematicamente (principalmente por via oral, mas também intravenosa (IV) ou intramuscular), topicamente ou localmente, como injeção periocular, injeção intraocular (intravítrea) ou implante intraocular (52). A administração local de corticosteróides é útil no manejo da uveíte intermediária associada à deficiência visual e no manejo do EMC associado à panuveíte ou uveíte posterior (52). Os pacientes que não conseguem controlar a inflamação com corticosteróides isoladamente podem exigir terapias adjuvantes. As diretrizes do painel de especialistas recomendam o uso de agentes imunossuppressores se:

- A supressão crônica da doença requer mais de 10mg por dia de prednisona ou prednisolona
- A doença piora em altas doses de prednisona
- A doença não é completamente silenciada após quatro semanas de prednisona em alta dose
- Nenhuma resposta for observada após 2-4 semanas de tratamento com corticosteroides (52).

Além disso, a alta prevalência de efeitos colaterais com o uso de corticosteróides pode significar que os pacientes exigem o uso de tratamentos poupadores de corticosteróides. As diretrizes do painel especialista recomendam agentes imunossuppressores além dos corticosteróides para esses pacientes (52).

Devido à experiência limitada com produtos biológicos em inflamação ocular antes do ano 2000, as diretrizes iniciais de tratamento apenas recomendam agentes imunossupressores como terapia poupadora de corticosteróides. No entanto, como a experiência clínica cresceu os órgãos médicos nacionais na Alemanha e na Holanda incluíram produtos biológicos, especialmente os anti-*TNF- α* adalimumabe e infliximabe, nas diretrizes de tratamento para a uveíte anterior e uveíte associada à artrite idiopática juvenil (AIJ) e a espondilites anquilosantes (56, 57, 58). Além disso, a Sociedade Americana de Uveíte revisou suas diretrizes de tratamento em 2014, com base nos resultados de uma revisão sistemática da literatura avaliando o uso de agentes biológicos anti-*TNF- α* em distúrbios inflamatórios oculares (59). As diretrizes agora recomendam o uso de anti-*TNF- α* , especialmente infliximabe e adalimumabe, como agentes poupadores de corticosteróides em pacientes com uveíte causada por inflamação ocular devido a distúrbios como a doença de Behçet, AIJ e sarcoidose (59). Por fim, a CONITEC recomendou recentemente a incorporação de adalimumabe para Uveíte NIIPP ativa e o PCDT está sendo revisado para incluir o tratamento com imunobiológico.

A maioria das diretrizes recomendam agentes imunossupressores como primeira linha e os biológicos como segunda linha de tratamento poupador de corticosteróides no tratamento de uveíte não-infecciosa. No entanto, manifestações oculares como a doença Behçet, que possuem um grande risco de deterioração da visão, devem ser tratadas com agentes imunossupressores desde o início e medicamentos biológicos devem ser considerados mais cedo no tratamento (52, 59, 60).

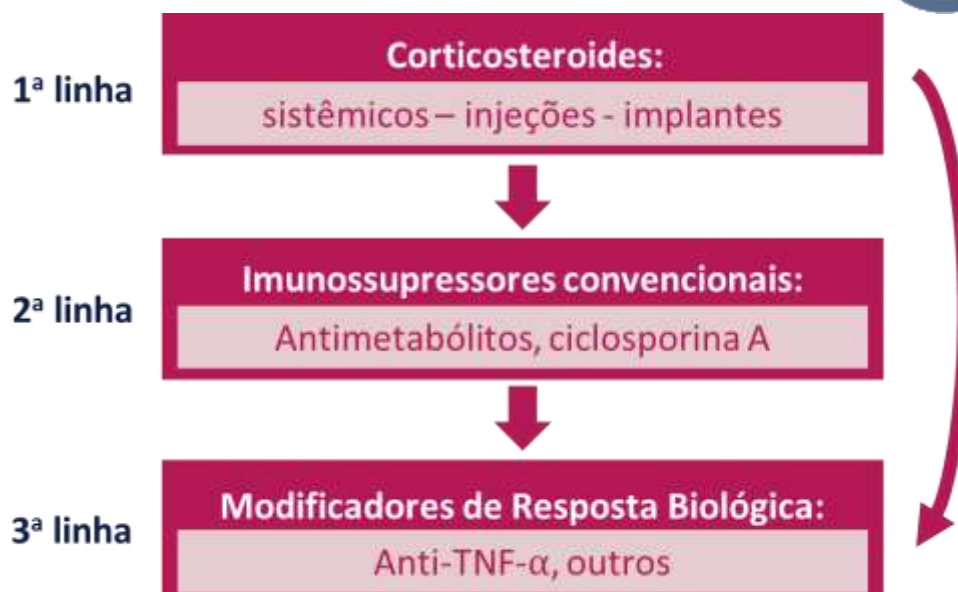


Figura 6. Fluxograma de tratamento para uveítes posteriores não infecciosas segundo diretrizes internacionais.

Globalmente, existe uma clara demanda por terapias adicionais eficazes e possivelmente poupadoras de corticosteroides em pacientes com uveíte não infecciosa intermediária, posterior, e panuveíte, para evitar a exposição dos pacientes ao risco de efeitos adversos dos corticosteroides em longo prazo (9, 52, 54).

3.7 Necessidade médica não atendida

O único tratamento para a uveíte não infecciosa amplamente disponível e aprovado para os pacientes do sistema de saúde suplementar são os corticosteroides. Apesar da sua eficácia, o risco de reações adversas oculares e/ou sistêmicas da terapia com corticosteroides em longo prazo, incluindo desenvolvimento de catarata, osteoporose, intolerância à glicose, e ganho de peso, limitam a sua utilização no tratamento da uveíte não infecciosa (6). Alguns pacientes podem até mesmo apresentar uma doença de base (por exemplo, diabetes mellitus ou hipertensão arterial grave) que impeça a utilização de corticosteroides sistêmicos. A eficácia e a segurança dos corticosteroides sistêmicos são dependentes da dose e com frequência uma resposta de eficácia adequada é obtida a uma dose que é muito alta para ser segura (6).

A aceitabilidade das reações adversas associadas aos corticosteroides varia entre países. Para a supressão crônica da doença, em geral, é aceito que um agente poupador de corticosteroide deva ser considerado se uma dosagem maior que 10 miligramas (mg) ao dia de prednisona ou seu equivalente forem necessários para alcançar o controle da doença (52). Entretanto, as doses aceitáveis de corticosteroides também levam a efeitos adversos como mostrado por Saag e colaboradores no estudo que analisou pacientes com artrite reumatoide usando uma média de 6mg/dia de prednisona e comparou com um grupo controle. No grupo em uso de prednisona 15% dos pacientes apresentavam catarata subcapsular comparado com 4,5% no grupo controle (61). Outro estudo observou ainda a presença de hipertensão arterial em quase 20% dos pacientes em uso de prednisona exógena (62).

Corticosteróides sistêmicos podem causar a formação de catarata e glaucoma, bem como a hipertensão, diabetes, mudanças de humor e retenção de líquidos e, por isso, o seu uso deve ser limitado (63). Além disso, o uso de corticosteróides sistêmicos leva à osteoporose e risco aumentado de fratura óssea (64). Uma análise longitudinal do uso oral de corticosteróides concluiu que a incidência de eventos adversos aumenta proporcionalmente a dosagem (62). Embora o uso de corticosteroides locais contorne os efeitos colaterais sistêmicos, o aumento da pressão intraocular e o desenvolvimento de catarata ainda são comuns (63, 65, 66). Adicionalmente, a migração de implantes dentro do olho pode causar edema corneal crônico (67).

Uma meta-análise recente quantificou a carga dos eventos adversos relacionados à corticosteróides de uso tópico, injetável e oral em pacientes com uveíte incluídos em 50 estudos (68). Os eventos adversos mais comumente relatados foram elevação da pressão intraocular, referente ao valor basal ($n = 30$), catarata ($n = 27$), Endoftalmite ($n = 19$), descolamento de retina ($n = 19$), glaucoma não especificado ($n = 14$), hemorragia vítrea ($n = 14$), e hipotonia (pressão intraocular < 6 mm; $n = 12$).

O desenho do estudo pivotal de adalimumabe VISUAL I permitiu uma análise separada dos eventos adversos relacionados à corticosteróides e sua associação à dosagem de corticosteroide oral (prednisona). Os pacientes receberam inicialmente uma carga de esteróides padronizada de 60mg/dia, que foi reduzida durante um período de 15 semanas. A frequência de eventos adversos relacionados à esteróides foi avaliada em uma análise pós-hoc do braço recebendo placebo. Um evento adverso era considerado

como corticosteróide-relacionado se o médico do estudo o marcasse como "provavelmente relacionado" ou "possivelmente relacionado" (69). Durante o período de redução de esteroides do estudo, a taxa de evento adverso relacionado à esteróides foi de 454,2 eventos por 100 paciente/anos. No período livre de esteróides essa taxa caiu para 36,1 eventos adversos por 100 paciente/anos. Isso reflete um aumento de 12.6 x na probabilidade de experimentar eventos adversos relacionados com corticosteróides quando em tratamento com esteróides em comparação a ausência desse elemento ($p < 0,01$). A taxa de eventos adversos não relacionados à esteróides não variou significativamente desde o período de redução de esteroides até o período livre de esteroides, com uma taxa de evento adverso de 766,2 versus 655,0 eventos adversos por 100 paciente/anos, respectivamente (um aumento de risco de 1,17, $p = 0.36$) (69).

Além disso, a taxa de eventos adversos com corticosteróides foi associada à dose de esteróides: cada 10mg/dia de aumento da prednisona foram associados a um aumento de 1,5 vezes ($p < 0,01$) na taxa de eventos adversos relacionados à corticosteróides. Isso implica em um adicional de 6,3 eventos adversos relacionados à corticosteróides por ano ($p < 0,01$) para um paciente que recebe 50mg/dia em comparação com um que recebe 10mg/dia de prednisona (69).

Devido a esses eventos adversos, o uso de corticosteróides deve ser minimizado e há uma necessidade de uso de corticosteróides-poupando agentes como terapia adjuvante. Agentes imunossupressores com diferentes modos de ação são usados para inibir ou prevenir a atividade do sistema imunológico. Eles são iniciados para minimizar o uso crônico de corticosteróides e o risco de eventos adversos (70). Os efeitos colaterais mais comuns são a deficiência renal, hipertensão sistêmica e anormalidades metabólicas (71). Agentes imunossupressores ajudam a minimizar o uso de corticosteróides, mas a ação não-específica em todo o sistema imunológico e início lento de atividade limitam o seu uso.

Além disso, alguns pacientes não conseguem atingir resposta clínica desejada mesmo com o uso dos imunossupressores sintéticos, necessitando do uso de uma imunossupressão biológica, conforme recomendação encontrada no artigo de Dick A e colaboradores (72).

4. Descrição da Tecnologia

Adalimumabe é o único medicamento imunobiológico subcutâneo aprovado para o tratamento da Uveíte não infecciosa:

Tipo: medicamento imunobiológico

Princípio Ativo: Adalimumabe

Via de administração: subcutânea.

Nome comercial: Humira

Fabricante: AbbVie Farmacêutica Ltda.

Registro na ANVISA: aprovado desde 2003.

Indicação aprovada na ANVISA:

Adalimumabe é indicado para o tratamento da psoríase em placas, artrite reumatoide, artrite psoriásica, espondilite axial, colite ou retocolite ulcerativa, doença de Crohn e uveíte em adultos. Em pacientes pediátricos, é recomendado para o tratamento de artrite idiopática juvenil poliarticular, artrite relacionada à enterite e doença de Crohn.

4.1 Visão Geral do Adalimumabe

O adalimumabe é um anticorpo monoclonal recombinante de imunoglobulina (IgG1) humana específico contra o fator de necrose tumoral *TNF-α* humano. Adalimumabe foi criado com o uso de tecnologia de apresentação de macrófagos que resulta em um anticorpo com regiões variáveis de cadeias pesada e leve derivado de humanos e regiões constantes de IgG1:K humana. Adalimumabe é produzido por tecnologia de ácido desoxirribonucleico (DNA) recombinante em um sistema de expressão em células mamíferas e é purificado por um processo que inclui etapas específicas de inativação e retirada virais. É composto por 1330 aminoácidos e possui peso molecular de aproximadamente 148 quilodaltons.

O adalimumabe se liga especificamente ao *TNF-α* e neutraliza a função biológica do *TNF-α* ao bloquear sua interação com os receptores de *TNF-α* (p55 e p75) presentes na superfície celular. O adalimumabe, portanto, também modula as respostas biológicas que são induzidas ou reguladas pelo *TNF-α*, incluindo alterações nos níveis de

moléculas de adesão responsáveis pela migração de leucócitos (73). Através desses mecanismos de ação, o adalimumabe contribui para a regulação da inflamação.

4.2 Segurança e Eficácia em Uveítes

4.2.1 Perfil de Segurança

O adalimumabe tem um perfil de segurança bem estabelecido baseado em uma extensa experiência pós-comercialização e em estudos clínicos em 11 indicações aprovadas no Brasil de doenças autoimunes. O adalimumabe foi estudado em mais de 23.000 pacientes em estudos clínicos pivotais controlados e em ensaios clínicos abertos de extensão (74). Esses estudos incluíram pacientes com AR (doença de curta e longa duração), AIJ poliarticular, bem como espondilite anquilosante, espondiloartrite axial não radiográfica, artrite psoriásica, doença de Crohn, doença de Crohn pediátrica, colite ulcerativa, psoríase, psoríase pediátrica e hidradenite supurativa. Atualmente, mais de 940.000 pacientes no mundo estão sendo tratados com adalimumabe em todas estas indicações.

A taxa geral de descontinuação do tratamento, devido a eventos adversos, nos estudos pivotais, controlados duplo-cegos, foi semelhante para os pacientes no grupo de tratamento (6,1%) e no grupo controle (5,8%) (73). As reações adversas mais comumente relatadas foram infecções, reações no local da injeção, dor de cabeça e dor musculoesquelética. Em geral, os eventos adversos em pacientes pediátricos foram semelhantes em frequência e tipo aos observados em pacientes adultos (73).

4.2.2 Eficácia

O programa clínico de fase III para adalimumabe na uveíte NI-IPP tem como objetivo avaliar a tolerabilidade, a eficácia e a segurança em longo prazo do adalimumabe. O programa consiste em três estudos clínicos:

- VISUAL I (M10-877): estudo clínico duplo-cego, randomizado e placebo controlado com 217 pacientes com uveíte NI-IPP ativa (Figura 8) (75).

- VISUAL II (M10-880): estudo clínico duplo-cego, randomizado e placebo controlado de aproximadamente 226 pacientes com uveíte NI-IPP inativa (Figura 11) (76).
- VISUAL III (M11-327): estudo clínico de extensão aberta dos estudos VISUAL I e II para avaliar a segurança, a tolerabilidade e a eficácia em longo prazo do adalimumabe na uveíte NI-IPP (77).

Uma visão geral do programa clínico de Fase III está ilustrada na Figura 7.

A inclusão para o programa VISUAL começou em agosto de 2010; com mais de 100 locais de estudo registrados globalmente. Os pacientes foram submetidos a uma avaliação clínica completa antes da inclusão, garantindo que os critérios de inclusão fossem atendidos. O adalimumabe foi administrado como tratamento adjuvante aos corticosteroides e no máximo uma terapia imunossupressora concomitante era permitida.

O VISUAL I incluiu pacientes com uveíte ativa, com sintomas de reagudização de doença (75) e o estudo VISUAL II incluiu pacientes com uveíte quiescente, mas na vigência de altas doses de corticoesteroides (76). O VISUAL III incluiu os pacientes que participaram do VISUAL I ou II e que descontinuaram o estudo por terem atingindo o endpoint de insucesso do tratamento ou que permaneceram no estudo até a conclusão (77).

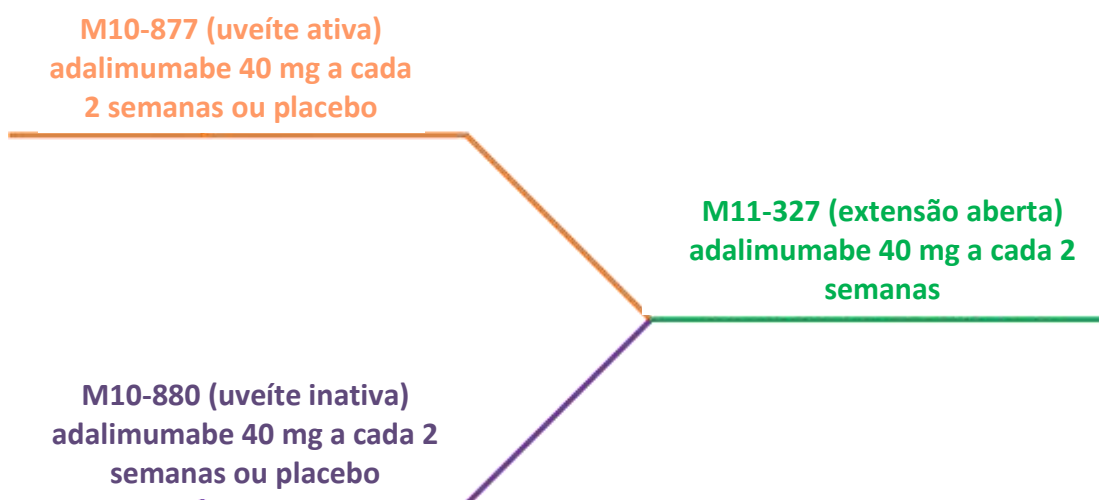


Figura 7. Visão geral do programa clínico de Fase III.

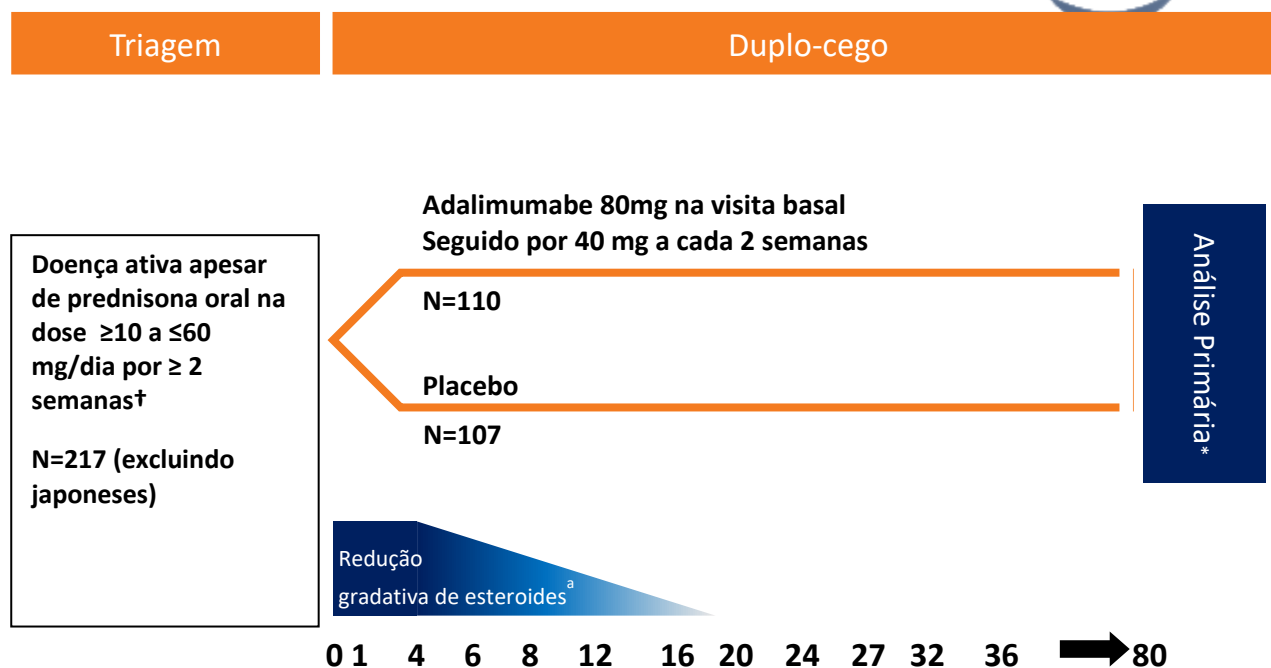
O programa de desenvolvimento clínico foi desenhado para demonstrar a eficácia de adalimumabe nas uveítes não infecciosas ativas e inativas em pacientes com diversas etiologias (incluindo coroidopatia birdshot, sarcoidose, VKH, doença de Behçet, EA, AIJ, APs) e subtipos anatômicos de uveíte intermediária, uveíte posterior, ou panuveíte. Não foram estudados os pacientes com uveíte anterior isolada, tendo em vista que com frequência colírios corticosteroides tópicos são suficientes para controlar com sucesso os casos leves de uveíte anterior.

Ao optar por estas populações, a intenção do programa foi demonstrar a eficácia em uma ampla diversidade de uveítes e possibilitar uma terapia alternativa aos corticosteroides. Cada estudo de Fase III (75,76) foi desenhado para medir o tempo até o insucesso do tratamento após uma eliminação completa dos esteroides por meio de uma redução gradativa exigida pelo protocolo. Foi selecionado um endpoint primário que avaliou a incapacidade de alcançar ou manter o controle da doença por meio do tempo até o insucesso do tratamento, com uma variedade abrangente de acionadores do insucesso do tratamento (lesões inflamatórias ativas, grau celular da câmara anterior (CA), Hemorragia vítrea (HV) e melhor acuidade visual corrigida (BCVA) do logaritmo do ângulo de resolução mínimo [logMAR]), que possibilitam a demonstração da eficácia de adalimumabe sobre os principais sinais, sintomas, e impactos da uveíte não infecciosa crônica para o paciente, independentemente da sua etiologia ou da localização anatômica.

4.2.3 VISUAL I: Adalimumabe em uveíte não infecciosa e ativa (intermediária, posterior ou panuveíte) (75).

Visão geral do projeto do estudo VISUAL I

VISUAL I foi um estudo Fase III, duplo cego, randomizado, placebo controlado, desenhado para investigar a eficácia e a segurança de adalimumabe em pacientes adultos com uveíte não infecciosa e ativa (intermediária, posterior ou panuveíte) apesar do uso de corticoesteroides. O estudo clínico VISUAL I ocorreu entre 2010 e 2014.



* O estudo terminou quando ocorreu a 138ª falha no tratamento (somente em sujeitos não japoneses).

^a Prednisona 60mg/dia foi administrada na visita basal, seguida de uma redução gradativa entre as semanas 2 e 15

† Poderia estar em uma terapia imunossupressora e/ou esteroides tópicos em doses estáveis pré-definidas de acordo com o protocolo

Figura 8. Desenho do estudo VISUAL I

População de pacientes

Os principais critérios para inclusão no estudo foram pacientes adultos com uveíte NI-IPP ativa. Os critérios de inclusão e exclusão completos para o estudo estão detalhados na Tabela 4.

Tabela 4. Critérios de inclusão e exclusão para o estudo VISUAL I

| Critérios | Descrição do sujeito |
|------------------------------|---|
| Características da população | Sujeitos do sexo masculino e do sexo feminino com 18 anos de idade ou mais com uveíte NI-IPP ativa. |
| Inclusão | <ul style="list-style-type: none"> Os sujeitos devem ter doença ativa na visita basal, definida pela presença de no mínimo um dos seguintes parâmetros em pelo menos um olho apesar de ≥ 2 semanas de terapia de manutenção com prednisona oral a uma dose de ≥ 10 mg/dia a ≤ 60 mg/dia (ou corticosteroide oral equivalente): <ul style="list-style-type: none"> Lesão coriorretiniana inflamatória ativa e/ou lesão vascular retiniana inflamatória $\geq 2+$ graus de células da câmara anterior (critérios de SUN) $\geq 2+$ graus de hemorragia vítrea (critérios de NEI/SUN) O sujeito deveria estar recebendo prednisona oral a uma dose de ≥ 10 mg/dia a ≤ 60 mg/dia (ou corticosteroide oral equivalente) por no mínimo 2 semanas antes da triagem e permanecer na mesma dose desde a triagem até a visita basal Sujeito com resposta prévia adequada documentada para corticosteroides via oral (equivalente a prednisona oral até 1 mg/kg/dia) Sujeitos que não tenham TB latente, ativa ou anterior. |
| Exclusão | <ul style="list-style-type: none"> Sujeito com uveíte anterior isolada. Sujeito com uveíte infecciosa confirmada ou suspeita Sujeito com exposição anterior à terapia anti-TNF ou a qualquer terapia biológica (exceto por terapia intravítrea anti-VEGF) com um potencial impacto terapêutico sobre a uveíte não infecciosa Sujeito com resposta prévia inadequada a altas doses de corticosteroides via oral [†] Sujeito em mais de uma terapia imunossupressora (não incluindo corticosteroides) na visita basal[†] Sujeito em terapia imunossupressora concomitante exceto metotrexato, ciclosporina, micofenolato de mofetila ou uma droga equivalente ao micofenolato de mofetila (ex. ácido micofenólico), azatioprina ou tacrolimo na visita basal[†] Sujeito tenha recebido corticosteroides via intraocular ou periocular até 30 dias antes da visita basal[†] Sujeito com grau de HV grave que impeça a visualização do fundo do olho na visita basal[†] |

CA: Câmara anterior, BCVA: Melhor acuidade visual corrigida, ETDRS: Estudo de Tratamento Inicial de Retinopatia Diabética, NEI: National Eye Institute [Instituto Nacional do Olho], SUN: Padronização da nomenclatura da uveíte, TB: Tuberculose, TNF: Fator de necrose tumoral, VEGF: crescimento do endotélio vascular, HV: hemorragia vítrea. *Critérios adicionais de inclusão e exclusão podem ser encontrados no Apêndice **Error!** **Reference source not found.** [†]Específico para VISUAL I.

Intervenção e comparador

Os pacientes foram randomizados para o braço de tratamento ou o braço de placebo, em uma proporção de 1:1 utilizando a medicação imunossupressora (IMM) basal como fator de estratificação.

Braço de tratamento

Os pacientes receberam 80 mg de adalimumabe via subcutânea (SC) como dose de ataque, seguida de dose de 40 mg administrada a cada duas semanas a partir da semana um.

Braço de placebo

Os pacientes receberam placebo para correspondência com adalimumabe SC como uma dose de ataque seguida de uma dose de manutenção administrada a cada duas semanas a partir da semana um.

Uso de corticosteroides

Todos os sujeitos receberam uma dose de prednisona de 60 mg/dia na entrada do estudo, seguido de um esquema de redução gradativa obrigatório definido pelo protocolo (Tabela 5). Todos os sujeitos que continuaram no estudo descontinuaram a dose de prednisona até a semana 15.

Os sujeitos incluídos apresentaram uveíte ativa, apesar do tratamento com corticosteroides antes do início do estudo. A redução gradativa dos esteroides realizada no início do estudo proporcionou uma medida basal comum do uso de corticosteroides em todos os pacientes, garantindo, dessa forma, que os resultados subsequentes não tenham sido afetados desproporcionalmente pelos efeitos do tratamento com corticosteroides. Isso permitiu uma comparação direta dos dois conjuntos de dados.

Tabela 5. Dose de prednisona e esquema de redução gradativa utilizado no estudo VISUAL I.

| Semana do estudo | Dose de prednisona (mg/dia) |
|------------------|-----------------------------|
| 0 | 60 |
| 1 | 60 |
| 2 | 50 |
| 3 | 40 |
| 4 | 30 |
| 5 | 20 |
| 6 | 15 |
| 7 | 12,5 |
| 8 | 10 |
| 9 | 7,5 |
| 10 | 5 |
| 11 | 4 |
| 12 | 3 |
| 13 | 2 |
| 14 | 1 |
| 15 | Descontinuação |

Medicamentos concomitantes permitidos

Foi permitido que os sujeitos continuassem em outra terapia imunossupressora (Tabela 6).

Tabela 6. Terapias imunossupressoras concomitantes permitidas para o estudo clínico VISUAL I.

| Imunossupressores permitidos e doses | Condições a serem satisfeitas |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> Metotrexato ($\leq 25\text{mg}$ / semana) Ciclosporina ($\leq 4\text{mg/kg}$ / dia) Micofenolato de mofetila $\leq 2\text{mg}$ / dia ou um medicamento equivalente ao micofenolato de mofetila (ex. ácido micofenólico) a uma dose equivalente aprovada pelo Monitor Médico Azatioprina ($\leq 175\text{mg}$ / dia) Tacrolimo (formulação oral) ($\leq 8\text{mg}$ / dia) | <ul style="list-style-type: none"> Estabilidade e faixas de dose permitidas conforme declarado nos critérios de inclusão/exclusão. As doses deveriam permanecer estáveis ao longo de todo o estudo (exceto conforme clinicamente exigido devido a um evento adverso). Para sujeitos que estejam recebendo mais de uma terapia imunossupressora sistêmica na triagem, todas, exceto uma, deve ser descontinuada antes da visita basal. Não existia um período de suspensão terapêutica exigido para o imunossupressor concomitante descontinuado. |

Resultados avaliados

Desfecho primário – Tempo para falha de tratamento

O desfecho primário do estudo clínico VISUAL I foi o tempo para a falha de tratamento. Este foi descrito por uma piora em pelo menos um dos critérios a seguir (Tabela 7):

- Lesões retinianas inflamatórias
- Grau celular da CA
- Grau de HV
- Acuidade visual.

Tabela 7. Critérios para a suspensão do tratamento devido a falha de tratamento para o estudo VISUAL I (tabela adaptada de materiais internos da AbbVie).

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

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

Um desfecho primário avaliando a falha do tratamento foi escolhido em alinhamento com o desenho geral do estudo clínico. Na prática clínica, espera-se que os esteroides ainda sejam utilizados como padrão de tratamento para suprimir a inflamação em pacientes com uveíte, devido ao início rápido de ação do tratamento. No entanto, os frequentes eventos adversos associados ao uso prolongado de corticosteroides tornam-o um tratamento inadequado em longo prazo, especialmente em doses mais elevadas. Espera-se que o adalimumabe seja utilizado como terapia poupadora de esteroides; por

isso, o desfecho primário de falha do tratamento foi avaliado após uma dose extremamente alta de esteroides.

Em comparação com os desfechos de estudos clínicos semelhantes para tratamentos oculares (geralmente de classificação de HV sozinha), este desfecho composto permite uma medida mais rigorosa do funcionamento visual em resposta (ou falta de resposta) ao tratamento. Os quatro critérios utilizados para avaliar a falha do tratamento incluem medidas bem estabelecidas e definidas de inflamação ocular (células na CA e grau de HV), ausência de novas lesões e uma medida adicional de acuidade visual. Esses critérios refletem a complexidade do mundo real da doença e avaliam a probabilidade de os pacientes serem submetidos ao tratamento com drogas ineficazes por um longo período de tempo, utilizando medidas bem estabelecidas e definidas.

Após a alta dose inicial do tratamento com prednisona, todos os sujeitos foram avaliados para falha do Tratamento a partir da semana seis. Na semana seis, estabilidade de doença foi determinada pela ausência do desenvolvimento de novas lesões e graus de $\leq 0,5+$ em HV e grau de células na CA. Após a Semana Seis, HV e as células na CA não deveriam aumentar em mais de 2 graus, definido como uma episódio de inflamação aguda moderado. Um episódio de inflamação aguda baseado em alterações de acuidade visual foi definido como piora de ≥ 15 letras (3 linhas de 5 letras no quadro de ETDRS) de acordo com as expectativas dos órgãos reguladores. A avaliação foi relativa ao melhor estado anteriormente alcançado. Os sujeitos descontinuaram o estudo se apresentaram falha de tratamento de qualquer tipo.

A análise primária foi uma comparação do Tempo para Falha de Tratamento para os braços de adalimumabe e placebo. O estudo terminou quando ocorreu a 138ª falha no tratamento.

Acuidade visual

A acuidade visual foi avaliada pela alteração na BCVA (medida por um quadro de ETDRS) em cada olho, a partir do melhor estado alcançado antes da Semana seis em comparação com a visita de final do estudo (ou término precoce). O quadro de ETDRS é uma medida de acuidade visual comumente utilizada em estudos clínicos, e é baseado no logMAR que mede a perda de acuidade visual. Os valores positivos indicam a perda da visão, enquanto que os valores negativos indicam a acuidade visual normal ou

melhorada. A redução da acuidade visual é avaliada como uma importante complicação da uveíte.

A alteração na acuidade visual (medida por BCVA de logMAR) foi avaliada em cada olho como alteração do melhor estado alcançado antes da Semana 6 até a visita final/término precoce na última observação levada a termo (LOCF).

Inflamação ocular

O controle da inflamação ocular foi avaliado por:

- Alteração no grau de células da CA em cada olho desde o melhor estado alcançado antes da Semana seis até a visita final (ou término precoce) do estudo. O grau de células na CA fornece uma medida da inflamação na câmara anterior, onde um aumento no número de células na CA pode reduzir a função visual.
- Alteração no grau de HV em cada olho desde o melhor estado alcançado antes da Semana seis até a visita final (ou término precoce) do estudo. O grau de HV fornece uma medida de inflamação no vítreo, onde um grau de HV mais elevado pode levar a uma visão cada vez mais turva.
- Número de pacientes que alcançaram a quiescência. A quiescência foi definida como nenhuma lesão inflamatória ativa, grau de células na CA $\leq 0,5+$ e grau de HV $\leq 0,5+$ em cada visita do estudo a partir da Semana seis.

A alteração no Grau de HV e Grau de Células na CA foram avaliados em cada olho como alteração do melhor estado alcançado antes da Semana seis até a visita final/término precoce (LOCF).

Edema macular

A avaliação de edema macular incluiu duas análises pré-especificadas, bem como duas análises *post hoc*:

- Tempo para evidência em tomografia de coerência óptica (TCO) de edema macular em pelo menos um olho ou após a Semana seis em pacientes sem edema macular na avaliação inicial.
- Alteração percentual na espessura central da retina (CRT) em cada olho a partir do melhor estado alcançado antes da Semana seis até a visita final (ou término precoce,

LOCF) do estudo. Esta avaliação só foi realizada em pacientes sem edema macular na visita inicial.

- *Análises post hoc:*

O Tempo para evidência em TCO de edema macular em pelo menos um olho ou após a Semana seis em pacientes sem perfuração macular e/ou descolamento da retina.

A alteração percentual na CRT em cada olho, a partir do melhor estado alcançado antes da Semana seis até a visita final/término precoce (LOCF) em pacientes sem perfuração macular e/ou descolamento da retina.

A análise *post hoc* das medidas do edema macular é clinicamente relevante, uma vez que uma proporção de pacientes com uveíte não infecciosa não terá nenhuma patologia da retina (como perfuração macular ou descolamento da retina). Esses sintomas podem confundir qualquer alteração percentual na CRT relacionada ao processo uveítico/inflamatório e, portanto, a avaliação da variação percentual na CRT em pacientes sem patologia retiniana pré-existente fornece informações sobre o efeito do adalimumabe na inflamação retiniana/macular.

Qualidade de vida relacionada à visão

Questionário de função visual (VFQ)-25 proporcionou uma medida do impacto do tratamento na qualidade de vida relacionada à visão (VRQoL) utilizando questões de 11 subescalas relacionadas à visão (incluindo o funcionamento da visão de longe e de perto). Cada subescala é pontuada de 0 a 100, onde 0 representa o menor funcionamento visual, e 100 indica o melhor funcionamento visual possível. Uma diferença minimamente importante para VFQ é definida como uma alteração de 3,86 para a classificação total e 5-10 pontos para as classificações de domínio.

Classificações de VFQ-25 foram registradas como alteração com relação ao melhor estado alcançado antes da Semana seis, até a visita final / término precoce (LOCF).

Qualidade de vida relacionada à saúde

O Questionário de escala de qualidade de vida Europeia (EuroQol)-5D (EQ-5D) consiste em cinco questões, incluindo o efeito sobre ansiedade / depressão, mobilidade, autocuidado, dor/desconforto e atividades diárias, e foi utilizado para fornecer uma

medida do impacto do tratamento na qualidade de vida relacionada à saúde (HRQoL) dos pacientes. Para cada domínio, os pacientes selecionam um dos cinco descritores relacionados à extensão de sua experiência, que é convertida em valor numérico para cada paciente (a classificação EQ-5D). As classificações de EQ-5D podem variar de -0,594 a 1,0, com 1,0 sendo o melhor resultado possível. Um aumento na classificação de EQ-5D indica melhora. Além disso, o EQ-5D fornece uma medida de autoavaliação do estado de saúde através da escala analógica visual (EQ-5D VAS) em uma escala de 0 a 100, onde 0 é o pior e 100 o melhor estado de saúde imaginável. Um aumento na classificação de EQ-5D indica melhora.

A classificação de EQ-5D foi registrada como uma alteração com relação ao melhor estado alcançado antes da Semana 6 até a visita final / término precoce (LOCF).

Ansiedade e depressão

O questionário Hospitalar de Classificação de Ansiedade e Depressão (HADS) forneceu uma medida de depressão e ansiedade através de 14 perguntas (7 perguntas para cada). Cada pergunta foi respondida com uma classificação entre 0 e 3, para resultar em classificações totais de até 21 para cada seção (ansiedade e depressão). Uma classificação de 0 indicou que o sintoma não estava presente, e 21 indicou o nível mais alto possível deste sintoma. Uma redução na classificação de HADS indica melhora. A classificação de HADS foi registrada como a alteração com relação ao melhor estado alcançado antes da Semana seis, até a visita final / término precoce (LOCF).

Uso de recursos de saúde

O questionário de Utilização de Recursos de Saúde (HRU) calcula o número acumulado de consultas médicas e de emergência, internações hospitalares e dias no hospital por cada sujeito-ano. Uma redução na HRU representou uma melhora na HRQoL dos pacientes, além de uma redução nos custos médicos diretos.

Produtividade no trabalho

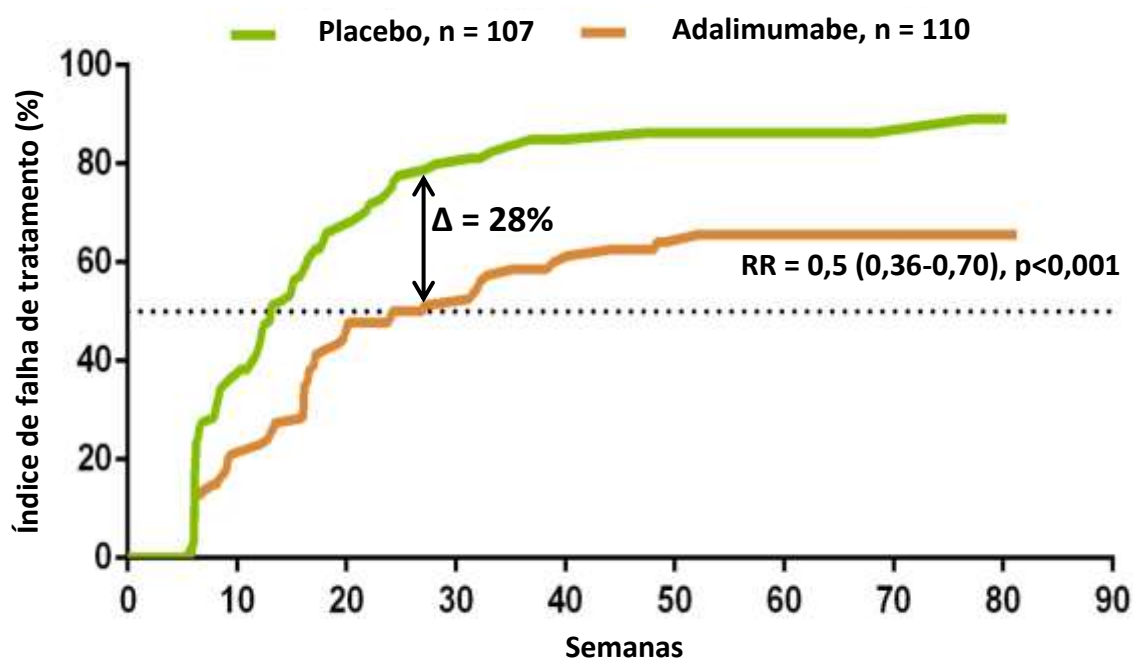
O impacto do tratamento com adalimumabe na produtividade dos pacientes no trabalho foi registrado na forma de absenteísmo e deficiências na função do trabalho utilizando o questionário de produtividade no trabalho e deficiências de atividade (WPAI).

Resultados

Desfecho primário - Tempo para falha no tratamento

O desfecho primário do estudo clínico VISUAL I foi o tempo para a falha do tratamento. A falha do tratamento foi avaliada pela piora de pelo menos um dos seguintes critérios: lesões retinianas inflamatórias, grau de células na CA, grau de HV e acuidade visual.

O tempo mediano para a falha do tratamento foi de 24 semanas no grupo de tratamento e 13 semanas no grupo de placebo, representando um aumento de 87%. Com uma Razão de Risco de 0,5 (IC 95%: 0,36-0,70), os pacientes que receberam adalimumabe tiveram significativamente ($p < 0,001$) menor probabilidade de falha do tratamento do que o grupo de placebo (Figura 9).



RR: razão de risco.

Figura 9. Tempo para a falha do tratamento no estudo clínico VISUAL I.

Uma clara separação foi observada entre os dois grupos a partir da Semana seis. Nesse momento do estudo todos os pacientes receberam 15mg/dia de prednisona, uma dose muito alta para sustentação no tratamento em longo prazo.

Uma análise mais aprofundada dos dados do desfecho primário do estudo clínico VISUAL I indicou que, mesmo quando os pacientes no grupo do adalimumabe apresentavam uma falha no tratamento, eles atendiam a menos critérios de falha do que os pacientes no grupo placebo (Figura 10). Portanto, os pacientes com adalimumabe tiveram menor probabilidade de apresentar um episódio de inflamação aguda de uveíte e quando apresentavam tinham menos critérios de falha.

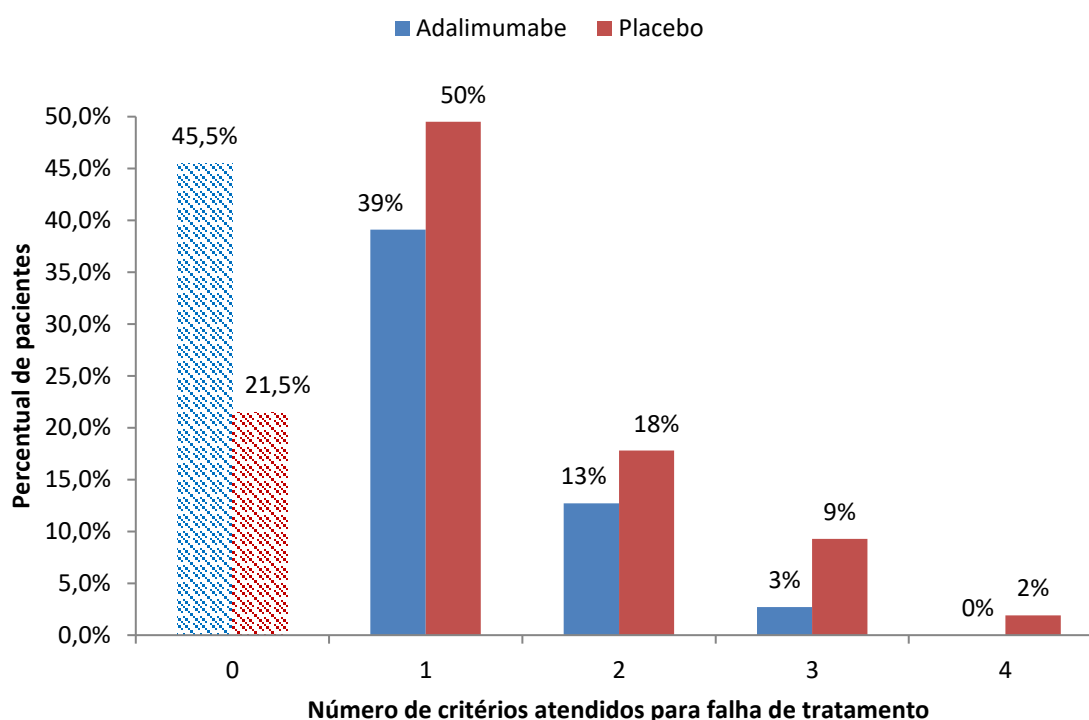


Figura 10. Número de critérios atendidos para a falha de tratamento nos grupos de adalimumabe e placebo.

Acuidade visual

O estudo clínico VISUAL I demonstrou que o adalimumabe era mais capaz de manter a acuidade visual do que o placebo. Os pacientes do grupo de tratamento apresentaram redução significativa na piora da BCVA (Tabela 8).

A BCVA fornece uma medida da capacidade visual do paciente e foi avaliada de acordo com o tamanho das letras vistas em um quadro de ETDRS. A diferença média de tratamento na BCVA entre pacientes tratados com adalimumabe e placebo foi de -0,07 (IC 95%: -0,11, -0,02), em favor do adalimumabe.

Tabela 8. Alteração na BCVA no estudo clínico VISUAL I.

| Variável Secundária Classificada | Placebo (n=107) | | Adalimumabe (n=110) | |
|--|--------------------|-----------------------|------------------------|--------------|
| | n* | Média (DP) | n* | Média (DP) |
| Avaliação basal | | | | |
| Olho esquerdo | 103 | 0,12 (0,262) | 101 | 0,13 (0,290) |
| Olho direito | 103 | 0,14 (0,271) | 101 | 0,14 (0,243) |
| Alteração com relação ao melhor estado alcançado antes da Semana seis até a visita final (ou de término precoce) | | | | |
| Olho esquerdo | 103 | 0,12 (0,169) | 101 | 0,07 (0,160) |
| Olho direito | 103 | 0,13 (0,320) | 101 | 0,04 (0,143) |
| Diferença, média (IC 95%) | | -0,07 (-0,11 a -0,02) | | |

* n = número de sujeitos com valor não faltando
IC: Intervalo de confiança, DP: Desvio padrão.

Qualidade de vida

O estudo clínico VISUAL I observou que o tratamento com adalimumabe foi eficaz para melhorar a Qualidade de vida relacionada à visão (VRQoL, na sigla em inglês) a partir de uma medida basal. A VRQoL foi medida utilizando o VFQ-25 como um desfecho secundário. O questionário VFQ-25 inclui 11 subescalas relacionadas à visão (visão geral, visão de perto, visão de longe, condução (veículos), visão periférica, visão colorida, dor ocular, dificuldades de função específicas da visão, dependência específica da visão, funcionamento social específico da visão e saúde mental específica da visão) e um item de saúde geral.

As pontuações médias totais de VFQ-25 para adalimumabe e placebo foram semelhantes ao longo do período de redução gradativa de seis semanas, mas

posteriormente divergiram, mantendo a separação até a Semana 80. A alteração média na classificação total de VFQ-25 desde o melhor estado alcançado antes da Semana seis até a visita final / término precoce foi de -5,50 para o placebo e -1,30 para o adalimumabe . Esses números correspondem a um aumento estatisticamente significativo de 4,20 (IC 95%: 1,02-7,38) associado ao adalimumabe em relação ao placebo. O efeito geral sobre a VRQoL pode ser considerado clinicamente significativo, uma vez que a diferença na classificação total do VFQ-25 é maior do que a diferença mínima clinicamente importante estabelecida (MCID) de 3,86.

Os pacientes tratados com adalimumabe também apresentaram melhora estatisticamente significativas em quatro das subclassificações de VFQ-25 (visão geral, dor ocular, visão de perto e saúde mental), em comparação com os pacientes no grupo de placebo. As diferenças para todas as outras subclassificações, exceto a visão colorida, foram numericamente favoráveis ao adalimumabe . Essas alterações podem ser consideradas clinicamente significativas para os subdomínios da dor ocular (10,02, IC 95%: 4,86-15,19) e dificuldades nas funções (5,48, IC 95%: -0,40-11,36), uma vez que são maiores que os MCIDs de 6,11 e 5,38, respectivamente.

Segurança

O estudo clínico VISUAL I observou resultados consistentes com o perfil de segurança bem estabelecido do adalimumabe relatado por estudos anteriores, conforme discutido na seção 8.2.2. Os eventos adversos foram registrados como resultados adicionais do estudo clínico VISUAL I, conforme mostrado na Tabela 8. Os índices de eventos adversos foram semelhantes nos grupos de adalimumabe e placebo, e os eventos adversos foram à causa mais comum de descontinuação do tratamento em ambos os grupos. No grupo de pacientes em adalimumabe , 1052,4 eventos adversos foram registrados por cada 100 pacientes-anos (PA) em comparação a 971,7 no grupo de placebo. Não houve diferença significativa nesses valores. No grupo de adalimumabe , 28,8 eventos adversos graves foram registrados por 100 PA em comparação com 13,6 eventos adversos graves por 100 PA no grupo de placebo. Não houve diferença significativa nesses valores. Uma análise dos pacientes-anos fornece uma medida mais apropriada do relato de eventos adversos do que as contagens absolutas neste desenho de estudo clínico, uma vez que um número maior de pacientes falhou no grupo placebo.

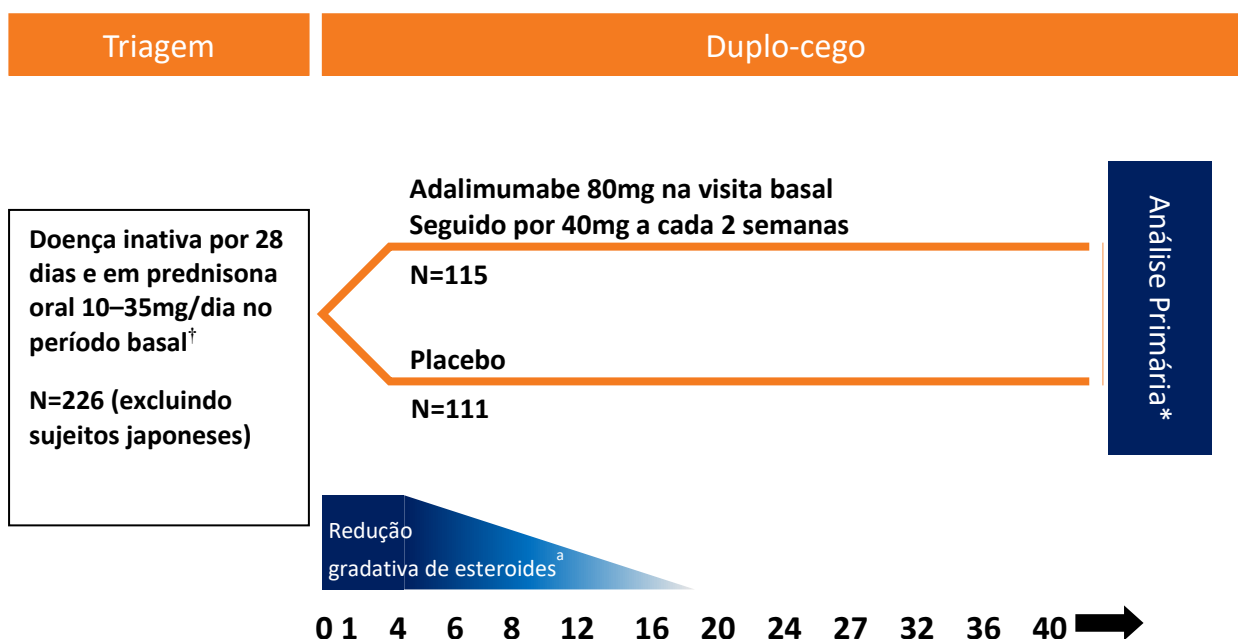
Os eventos adversos mais frequentemente relatados no estudo clínico VISUAL I foram reações no local da injeção e reações alérgicas, que foram facilmente controláveis. Eventos adversos graves (que levaram à descontinuação do paciente do estudo) incluíram neovascularização coroidal, visão turva, fadiga e mal-estar. Nenhum novo sinal de segurança foi detectado, demonstrando que o perfil de segurança do adalimumabe na uveíte NI-IPP foi consistente com o perfil em suas muitas outras indicações.

4.2.4 VISUAL II: Adalimumabe em uveíte não infecciosa inativa (intermediária, posterior e panuveíte)

O objetivo do estudo multicêntrico randomizado, duplo-cego, placebo controlado VISUAL II (M10-880) foi avaliar a eficácia e a segurança do adalimumabe em comparação com o placebo em sujeitos (≥ 18 anos) com uveíte NI-IPP inativa.

Visão geral do projeto de estudo VISUAL II

VISUAL II foi um estudo fase III, duplo-cego randomizado e placebo controlado desenhado para investigar a eficácia e a segurança do adalimumabe em pacientes adultos com uveíte posterior, intermediária, ou pan-uveíte inativa e não infecciosa, apesar da terapia com corticosteroides. O estudo clínico VISUAL II ocorreu entre 2010 e 2015.



*O estudo terminou quando ocorreu a 106ª falha de tratamento.

^a A redução gradativa da administração de corticosteroides ocorreu desde a Semana 2 até a Semana 19. Todos os pacientes descontinuaram a prednisona até a Semana 19.

[†]Poderia estar em 1 terapia imunossupressora e/ou esteroides tópicos em doses estáveis predefinidas de acordo com o protocolo

Figura 11. Desenho do estudo VISUAL II.

População de pacientes

Os principais critérios para inclusão no estudo foram pacientes adultos com uveíte NI-IPP inativa. Os critérios de inclusão e exclusão completos para o estudo estão detalhados na Tabela 9.

Tabela 9. Critérios de inclusão e exclusão para o estudo VISUAL II

| Critérios | Descrição de sujeito |
|------------------------------|---|
| Características da população | Sujeitos do sexo masculino e do sexo feminino com 18 anos de idade ou mais com uveíte NI-IPP inativa. |
| Inclusão | <ol style="list-style-type: none"> 1. Sujeito que por >28 dias antes da visita basal apresentava doença inativa e estivesse tomando ≥ 10 mg de prednisona oral para manter-se inativo e a preenchimento de todos os três critérios a seguir, com base no julgamento clínico dos Investigadores nas visitas de triagem e basal para ambos os olhos: <ul style="list-style-type: none"> ○ Sujeito sem lesão coriorretiniana inflamatória ativa e/ou lesão vascular retiniana inflamatória ○ Sujeito com grau de células na CA $\leq 0,5+$ de acordo com os critérios de SUN ○ Sujeito com grau de hemorragia vítrea $\leq 0,5+$ de acordo com os critérios de NEI/SUN • O sujeito estivesse recebendo prednisona oral em uma dose de 10 a 35 mg/dia (ou corticosteroide oral equivalente) na visita basal e a dose não foi elevada nos últimos 28 dias ou reduzida nos últimos 14 dias • Sujeito deveria ter um histórico de apresentar pelo menos 1 episódio de inflamação aguda da doença nos últimos 18 meses da após a consulta de triagem. Esse episódio de inflamação aguda deveria ocorrer durante ou até um máximo de 28 dias após a redução gradativa da terapia de corticosteroides via oral |
| Exclusão | <ul style="list-style-type: none"> • Sujeito com uveíte anterior isolada. • Sujeito com uveíte infecciosa confirmada ou suspeita • Sujeito com exposição prévia a terapia anti-TNF ou a qualquer terapia biológica (exceto por terapia intravítrea anti-Injeção Intravítrea (VEGF) com um potencial impacto terapêutico sobre a uveíte não infecciosa • Sujeito em mais de uma terapia imunossupressora (não incluindo corticosteroides) dentro dos últimos 28 dias antes da visita basal[†] • Sujeito em terapia imunossupressora concomitante exceto metotrexato, ciclosporina, micofenolato de mofetila (ex. ácido micofenólico), azatioprina ou tacrolimo dentro de 28 dias da visita basal ou tenha descontinuado uma terapia imunossupressora, incluindo metotrexato, ciclosporina, micofenolato de mofetila (ex. ácido micofenólico), azatioprina ou tacrolimo dentro de 28 dias da visita basal[†] • Sujeito tenha recebido corticosteroides via intraocular ou periocular até 90 dias antes da visita basal[†] • Sujeito com edema macular cistoide, a menos que as alterações na retina sejam persistentes, residuais e estáveis, conforme definido pelos critérios de SUN (persistente é >3 meses de duração)[†] |

CA: Câmara anterior, BCVA: Melhor acuidade visual corrigida, ETDRS: Estudo de Tratamento Inicial de Retinopatia Diabética, NEI: National Eye Institute [Instituto Nacional do Olho], SUN: Padronização da nomenclatura da uveíte. *Detalhes completos, incluindo critérios de inclusão e exclusão, bem como desfechos primários e secundários, serão incluídos no Apêndice 10.9. [†]Específico para VISUAL II. [‡]Específico para VISUAL I.

Intervenção e comparador

Os pacientes foram randomizados para o braço de tratamento ou o braço de placebo, em uma proporção de 1:1 utilizando IMM basal como fator de estratificação.

Braço de tratamento

Os pacientes receberam 80 mg de adalimumabe SC como dose de ataque seguida de uma dose de 40 mg administrada a cada duas semanas a partir da Semana 1.

Braço de placebo

Os pacientes receberam placebo para combinação com o adalimumabe SC como uma dose de ataque seguida de uma dose de manutenção administrada a cada duas semanas a partir da Semana 1.

Uso de corticosteroides

Todos os sujeitos realizaram um esquema de redução gradual de prednisona definido pelo protocolo com base na dose utilizada no período basal (delineado na Tabela 10), a partir da Semana 2. Para os sujeitos que entraram no estudo com um nível de prednisona basal entre dois níveis específicos no esquema de redução de dose, a dose na visita basal deveria ser arredondada para corresponder à dose inicial mais próxima. Todos os sujeitos que continuaram no estudo descontinuaram a prednisona até a Semana 19.

Os pacientes incluídos no estudo clínico VISUAL II estavam sendo tratados com sucesso com corticosteroides no momento da inclusão e, portanto, representaram uma coorte de pacientes com doença em quiescência. No entanto, os efeitos adversos oculares e sistêmicos associados ao uso prolongado de corticosteroides diminuem a eficácia geral do tratamento. A redução gradativa de esteroides realizada no início do

estudo proporcionou uma medida basal comum do uso de corticosteroides em todos os pacientes, garantindo assim, que os resultados subsequentes não tenham sido afetados desproporcionalmente pelos efeitos do tratamento com corticosteroides. Isso permitiu uma comparação direta dos dois conjuntos de dados.

Tabela 10. Dosagem de prednisona e cronograma de redução gradativa no estudo clínico VISUAL II.

| Dose de prednisona na entrada no estudo (mg) | | | | | | | |
|--|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| Dose (mg/dia) | 35 | 30 | 25 | 20 | 15 | 12,5 | 10 |
| 35 | Semana 0-1 | | | | | | |
| 30 | 2 | Semana 0-1 | | | | | |
| 25 | 3 | 2 | Semana 0-1 | | | | |
| 20 | 4 | 3 | 2 | Semana 0-1 | | | |
| 15 | 5 | 4 | 3 | 2 | Semana 0-1 | | |
| 12,5 | 6 | 5 | 4 | 3 | 2 | Semana 0-1 | |
| 10 | 7 | 6 | 5 | 4 | 3 | 2 | Semana 0-1 |
| 7,5 | 8 | 7 | 6 | 5 | 4 | 3 | 2 |
| 5 | 9 | 8 | 7 | 6 | 5 | 4 | 3 |
| 4 | 11 | 10 | 9 | 8 | 7 | 6 | 5 |
| 3 | 13 | 12 | 11 | 10 | 9 | 8 | 7 |
| 2 | 15 | 14 | 13 | 12 | 11 | 10 | 9 |
| 1 | 17 | 16 | 15 | 14 | 13 | 12 | 11 |
| Descontinuação | 19 | 18 | 17 | 16 | 15 | 14 | 13 |

Medicamentos concomitantes permitidos

Foi permitido que os sujeitos continuassem em outra terapia imunossupressora (Tabela 11).

Tabela 11. Terapias imunossupressoras concomitantes permitidas para o estudo clínico VISUAL II.

| Terapias imunossupressoras e doses permitidas | Condições a serem satisfeitas |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Metotrexato (≤ 25 mg por semana) • Ciclosporina (≤ 4 mg/kg por dia) • Micofenolato de mofetila ≤ 2 gm por dia ou uma droga equivalente ao micofenolato de mofetila (ex. ácido micofenólico) em uma dose equivalente aprovada pelo Monitor Médico • Azatioprina (≤ 175 mg por dia) • Tacrolimo (formulação oral) (≤ 8 mg por dia) | <ul style="list-style-type: none"> • Exigências de estabilidade e faixas de dose permitidas conforme declarado nos critérios de inclusão/exclusão. • As doses deveriam permanecer estáveis ao longo de todo o estudo (exceto conforme clinicamente exigido devido a um evento adverso). • Para sujeitos que estavam recebendo mais de uma terapia imunossupressora sistêmica na triagem, todas exceto uma deveria ser descontinuada antes da visita basal. Não existia um período de suspensão terapêutica exigido para o imunossupressor concomitante ser descontinuado. |

Resultados avaliados

Endpoint primário – Tempo para falha de tratamento

O endpoint primário do estudo clínico VISUAL II foi o tempo até o insucesso do tratamento. Este foi definido como piora de, no mínimo, um dos seguintes critérios (Tabela 12):

- Lesões inflamatórias da retina
- Grau celular na câmara anterior (CA)
- Grau de hemorragia vítrea (HV)
- Acuidade visual

Tabela 12. Critérios para interrupção do tratamento em decorrência de insucesso do tratamento para o estudo VISUAL II.

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

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

Um endpoint primário avaliando o Insucesso do Tratamento foi escolhido em alinhamento com o desenho geral do estudo clínico. Na prática clínica, espera-se que esteroides ainda sejam utilizados como padrão de tratamento a fim de suprimir a inflamação em pacientes com uveíte, em razão do seu início rápido de ação. Contudo, os eventos adversos frequentes associados com o uso em longo prazo de corticosteroides tornam os referidos inadequados para o tratamento em longo prazo, principalmente em doses elevadas. Espera-se que o Adalimumabe seja utilizado como uma terapia poupadora de esteroide; por isso, o endpoint primário de insucesso do tratamento foi avaliado após uma dose excessivamente alta de esteroide.

Em comparação aos endpoints de estudos clínicos similares de tratamento ocular (geralmente apenas a graduação de HV), este endpoint composto permite uma avaliação mais rigorosa do funcionamento visual na resposta (ou falta de resposta) ao tratamento. Os quatro critérios utilizados para avaliar o Insucesso do Tratamento incluíram medições bem estabelecidas e definidas de inflamação ocular (grau celular na CA e grau de HV), ausência de novas lesões e uma medição adicional de acuidade visual. Esses critérios refletem a complexidade real da doença e avaliam o impacto dos pacientes serem submetidos a um tratamento com medicamentos ineficazes por períodos prolongados, utilizando avaliações bem estabelecidas e definidas.

Todos os pacientes foram avaliados para Insucesso do Tratamento da Semana 2 em diante. Na Semana 2, o estado de inatividade foi determinado pela ausência de desenvolvimento de novas lesões e graus de $\leq 0,5+$ no grau de HV e grau celular na CA. Após a Semana 2, os graus de HV e grau celular na CA não deveriam apresentar um aumento maior que 2 graus, definido como exacerbação moderada. Uma exacerbação com base nas alterações da acuidade visual foi definida como agravamento de ≥ 15 letras (3 linhas de 5 letras no gráfico de ETDRS) em linha com as expectativas dos órgãos reguladores. A avaliação foi em relação ao basal. Os pacientes foram descontinuados do estudo caso apresentassem insucesso do Tratamento de qualquer tipo.

As análises de eficácia no Visual II mediram os critérios de exacerbação a partir do basal. No Visual I (em razão do desenho com dose excessivamente alta de esteroide), as

exacerbações foram avaliadas em comparação à melhor condição obtida antes da Semana 6.

A análise primária foi uma comparação do tempo até o insucesso do tratamento para os braços de adalimumabe e placebo. O estudo terminou quando ocorreu a 106ª falha de tratamento.

Acuidade visual

A acuidade visual foi avaliada pela alteração na BCVA (medida por um quadro de ETDRS) em cada olho, a partir do melhor estado alcançado antes da Semana 6 em comparação com a visita de final do estudo (ou término precoce). O quadro de ETDRS é uma medida de acuidade visual comumente utilizada em estudos clínicos, e é baseado no logaritmo da escala de ângulo mínimo de resolução (logMAR) que mede a perda de acuidade visual. Os valores positivos indicam a perda da visão, enquanto que os valores negativos indicam a acuidade visual normal ou melhorada. A redução da acuidade visual é avaliada como uma importante complicação da uveíte.

A alteração na acuidade visual (medida por BCVA de logMAR) foi avaliada em cada olho como alteração do melhor estado alcançado antes da Semana 6 até a visita final/término precoce (LOCF).

Inflamação ocular

O controle da inflamação ocular foi avaliado por:

- Alteração no grau de células da CA em cada olho desde o melhor estado alcançado antes da Semana 6 até a visita final (ou término precoce) do estudo. O grau de células na CA fornece uma medida da inflamação na câmara anterior, onde um aumento no número de células na CA pode reduzir a função visual.
- Alteração no grau de HV em cada olho desde o melhor estado alcançado antes da Semana 6 até a visita final (ou término precoce) do estudo. O grau de HV fornece uma medida de inflamação no vítreo, onde um grau de HV mais elevado pode levar a uma visão cada vez mais turva.
- Número de pacientes que alcançaram a quiescência. A quiescência foi definida como nenhuma lesão inflamatória ativa, grau de células na CA $\leq 0,5+$ e grau de HV $\leq 0,5+$ em cada visita do estudo a partir da Semana 6.

A alteração no Grau de HV e Grau de Células na CA foi avaliada em cada olho como alteração do melhor estado alcançado antes da Semana 6 até a visita final/término precoce (LOCF).

Edema macular

A avaliação de edema macular incluiu duas análises pré-especificadas, bem como duas análises *post hoc*:

- Tempo para evidência em tomografia de coerência óptica (TCO) de edema macular em pelo menos um olho ou após a Semana 6 em pacientes sem edema macular na avaliação inicial.
- Alteração percentual na espessura central da retina (CRT) em cada olho a partir do melhor estado alcançado antes da Semana 6 até a visita final (ou término precoce, LOCF) do estudo. Esta avaliação só foi realizada em pacientes sem edema macular na visita inicial.
- Análises *post hoc*:

O Tempo para evidência em TCO de edema macular em pelo menos um olho ou após a Semana 6 em pacientes sem perfuração macular e/ou descolamento da retina.

A alteração percentual na CRT em cada olho, a partir do melhor estado alcançado antes da Semana 6 até a visita final/término precoce (LOCF) em pacientes sem perfuração macular e/ou descolamento da retina.

A análise *post hoc* das medidas do edema macular é clinicamente relevante, uma vez que uma proporção de pacientes com uveíte não infecciosa não terá nenhuma patologia da retina (como perfuração macular ou descolamento da retina). Esses sintomas podem confundir qualquer alteração percentual na CRT relacionada ao processo uveítico/inflamatório e, portanto, a avaliação da variação percentual na CRT em pacientes sem patologia retiniana pré-existente fornece informações sobre o efeito do adalimumabe na inflamação retiniana/macular.

Qualidade de vida relacionada à visão

VFQ-25 proporcionou uma medida do impacto do tratamento na qualidade de vida relacionada à visão (VRQoL) utilizando questões de 11 subescalas relacionadas à visão

(incluindo o funcionamento da visão de longe e de perto). Cada subescala é pontuada de 0 a 100, onde 0 representa o menor funcionamento visual, e 100 indica o melhor funcionamento visual possível. Uma diferença minimamente importante para VFQ é definida como uma alteração de 3,86 para a classificação total e 5-10 pontos para as classificações de domínio.

Classificações de VFQ-25 foram registradas como alteração com relação ao melhor estado alcançado antes da Semana 6, até a visita final / término precoce (LOCF).

Qualidade de vida relacionada à saúde

O Questionário EuroQol-5D (EQ-5D) consiste em cinco questões, incluindo o efeito sobre ansiedade / depressão, mobilidade, autocuidado, dor/desconforto e atividades diárias, e foi utilizado para fornecer uma medida do impacto do tratamento na qualidade de vida relacionada à saúde (HRQoL) dos pacientes. Para cada domínio, os pacientes selecionam um dos cinco descritores relacionados à extensão de sua experiência, que é convertida em valor numérico para cada paciente (a classificação EQ-5D). As classificações de EQ-5D podem variar de -0,594 a 1,0, com 1,0 sendo o melhor resultado possível. Um aumento na classificação de EQ-5D indica melhora. Além disso, o EQ-5D fornece uma medida de autoavaliação do estado de saúde através da escala analógica visual (EQ-5D VAS) em uma escala de 0 a 100, onde 0 é o pior e 100 o melhor estado de saúde imaginável. Um aumento na classificação de EQ-5D indica melhora.

A classificação de EQ-5D foi registrada como uma alteração com relação ao melhor estado alcançado antes da Semana 6 até a visita final / término precoce (LOCF).

Ansiedade e depressão

O questionário HADS forneceu uma medida de depressão e ansiedade através de 14 perguntas (7 perguntas para cada). Cada pergunta foi respondida com uma classificação entre 0 e 3, para resultar em classificações totais de até 21 para cada seção (ansiedade e depressão). Uma classificação de 0 indicou que o sintoma não estava presente, e 21 indicou o nível mais alto possível deste sintoma. Uma redução na classificação de HADS indica melhora. A classificação de HADS foi registrada como a alteração com

relação ao melhor estado alcançado antes da Semana 6, até a visita final / término precoce (LOCF).

Uso de recursos de saúde

O questionário de HRU calcula o número acumulado de consultas médicas e de emergência, internações hospitalares e dias no hospital por cada sujeito-ano. Uma redução na HRU representou uma melhora na HRQoL dos pacientes, além de uma redução nos custos médicos diretos.

Produtividade no trabalho

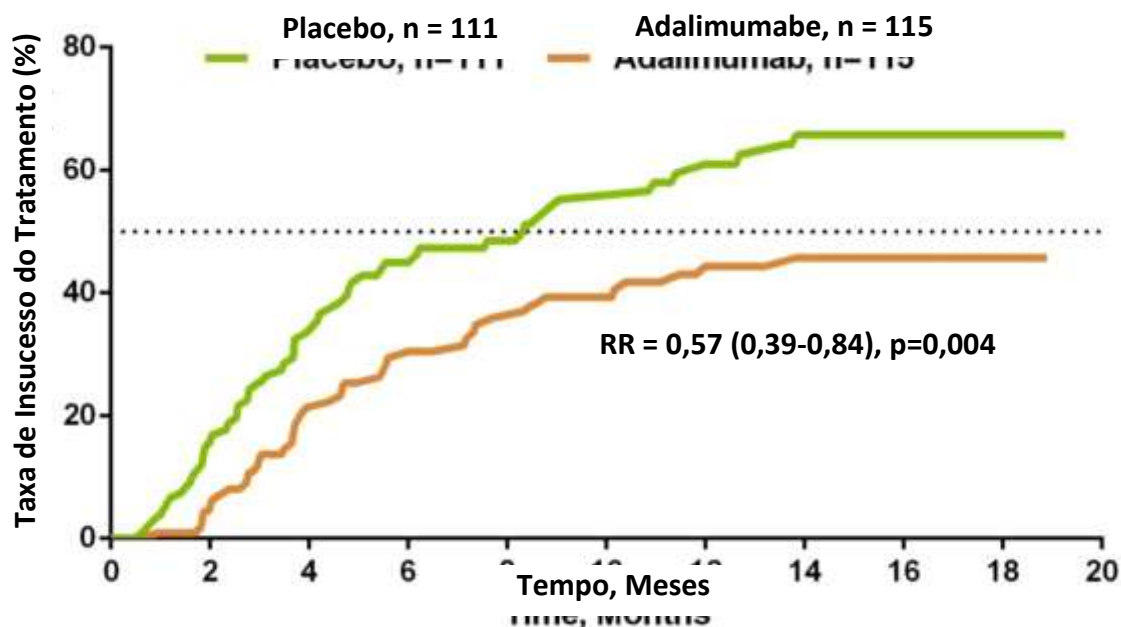
O impacto do tratamento com adalimumabe na produtividade dos pacientes no trabalho foi registrado na forma de absenteísmo e deficiências na função do trabalho utilizando o questionário WPAI.

Resultados

Endpoint primário – Tempo para falha de tratamento

O endpoint primário do estudo clínico VISUAL II foi o tempo até o insucesso do tratamento. O insucesso de tratamento foi avaliado pela piora de, no mínimo, um dos seguintes critérios: lesões inflamatórias da retina, grau celular na CA, grau de HV e acuidade visual.

O tempo mediano para insucesso do tratamento foi de 8,3 meses no grupo de placebo e não pode ser calculado no grupo de adalimumabe, uma vez que metade dos pacientes nessa coorte não apresentou insucesso de tratamento. Esses dados representam uma redução significativa de 43% no risco de ter um insucesso de tratamento no grupo de adalimumabe versus o grupo de placebo (Figura 12).



RR = razão de risco.

Figura 12. Tempo até o insucesso do tratamento no estudo clínico VISUAL II.

Outras análises do endpoint primário do estudo clínico VISUAL II indicaram que se os pacientes sob adalimumabe apresentassem insucesso do tratamento, eles ainda apresentariam um número menor de critérios de insucesso do que os pacientes no grupo de placebo (Figura 13). Isso significa que um maior nível de inflamação ocular foi observado nos pacientes do grupo de placebo, ilustrando, assim, o efeito positivo do tratamento com adalimumabe no controle dos sintomas oculares de uveíte.

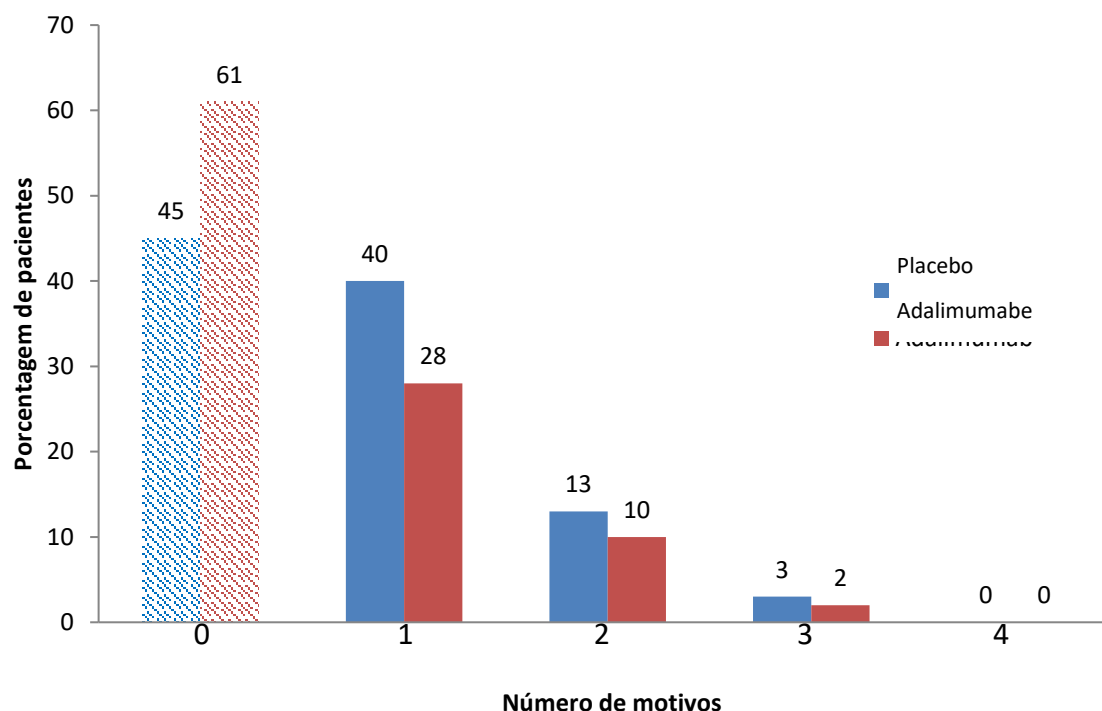


Figura 13. Número de motivos para insucesso do tratamento nos grupos de adalimumabe e placebo.

Acuidade visual

O estudo clínico VISUAL II não demonstrou se o adalimumabe foi significativamente melhor à sua capacidade de manter a acuidade visual do que o placebo com base na medição contínua pelo BCVA do logaritmo do ângulo de resolução mínimo (logMAR). O BCVA fornece uma medição da capacidade visual do paciente e foi avaliado de acordo com o tamanho das letras visualizadas no gráfico ETDRS. A diferença média da alteração no BCVA entre os grupos de adalimumabe e placebo foi de -0,04, portanto, os resultados foram numericamente a favor de adalimumabe .

Tabela 13. Alteração no BCVA no estudo clínico VISUAL II.

| Variáveis Secundárias Classificadas | Placebo (n=111) | | Adalimumabe (n=115) | |
|--|--------------------|----------------------|------------------------|---------------|
| | n* | Média (DP) | n | Média (DP) |
| Avaliação Basal | | | | |
| Olho esquerdo | 110 | 0,16 (0,282) | 115 | 0,14 (0,255) |
| Olho direito | 110 | 0,14 (0,241) | 115 | 0,12 (0,222) |
| Alteração a partir da melhor condição obtida antes da Semana 2 até a visita final (ou término precoce) | | | | |
| Olho esquerdo | 110 | 0,06 (0,239) | 115 | 0,01 (0,251) |
| Olho direito | 110 | 0,02 (0,198) | 115 | -0,01 (0,165) |
| Diferença, média(IC de 95%) | | -0,04 (-0,08 a 0,01) | | |

* n = número de pacientes com valores conhecidos

IC: Intervalo de confiança, DP: Desvio padrão

O impacto do tratamento na acuidade visual também foi avaliado como parte dos quatro critérios medidos no endpoint primário. Usando um corte rigoroso de 15 letras como uma medição da diferença clínica importante, o adalimumabe teve resultado significativamente superior em relação ao placebo.

Qualidade de Vida

Com relação à qualidade de vida relacionada à visão o questionário VFQ-25 incluiu 11 subescalas relacionadas à visão (visão geral, visão perto, visão longe, condução, visão periférica, visão colorida, dor ocular, dificuldades de atividade específicas à visão, dependência específica à visão, função social específica à visão e saúde mental específica à visão) e um item sobre condição geral de saúde.

O tratamento com adalimumabe não correspondeu a uma melhoria estatisticamente significativa ao placebo para a pontuação total do VFQ-25. Contudo, uma melhoria estatisticamente significativa foi observada para dois subdomínios, visão geral (6,46, IC de 95%: 2,28, 10,65) e saúde mental (5,55, IC de 95%: 0,79, 10,30). As diferenças na pontuação total do VFQ-25 e nove dos subdomínios de VFQ-25 foram numericamente a favor do adalimumabe, embora não maior que as diferenças mínimas clinicamente importantes previamente definidas. Portanto, o tratamento com adalimumabe não foi

mais eficaz do que o placebo na melhoria de qualidade de vida do paciente com uveíte a partir do basal.

Nenhuma diferença significativa foi observada entre a alteração média na pontuação total do VFQ-25 a partir do basal entre os grupos de adalimumabe e placebo (3,36 e 1,24, respectivamente). Apenas as alterações nas subpontuações médias de visão geral e saúde mental foram significativamente diferentes a favor do adalimumabe. Essa diferença está sujeita à diferença mínima clinicamente importante de um erro padrão de medição (SEM) conforme previamente definido na literatura.¹⁶⁸ Portanto, o tratamento com adalimumabe não foi eficaz na melhoria de qualidade de vida do paciente com uveíte a partir do basal.

Segurança

O estudo clínico VISUAL II apresentou resultados consistentes com o perfil de segurança bem estabelecido de adalimumabe relatado em estudos prévios. Os eventos adversos foram registrados como resultados adicionais a partir do estudo clínico VISUAL II. As taxas de eventos adversos foram similares nos grupos de adalimumabe e placebo. No grupo de pacientes sob adalimumabe, 879 eventos adversos foram registrados para 100 pacientes ao ano (PA) versus 905 eventos adversos para 100 PA no grupo de placebo. Nenhuma diferença estatisticamente significativa foi observada nesses valores. No grupo do adalimumabe, 13,8 eventos adversos graves foram registrados para 100 PA, enquanto 14,1 eventos adversos graves foram registrados para 100 PA no grupo placebo. Nenhuma diferença estatisticamente significativa foi observada nesses valores. Uma análise de pacientes ao ano forneceu uma avaliação mais adequada para o relato de eventos adversos do que as contagens absolutas no desenho deste estudo, uma vez que um número maior de pacientes apresentou insucesso no braço de placebo. A maioria dos eventos adversos foi de intensidade leve ou moderada.

4.2.5 VISUAL III: Estudo de Extensão aberta

O objetivo primário deste estudo aberto multicêntrico foi avaliar a segurança e eficácia em longo prazo da administração de 40mg de adalimumabe a cada duas semanas em pacientes com uveíte NI-IPP ativa ou inativa. Os pacientes que participaram do VISUAL I ou II e que descontinuaram o estudo por terem atingindo o endpoint de insucesso do tratamento ou que permaneceram no estudo até a conclusão foram incluídos.

Não foi utilizada uma dose de ataque e os 40mg de adalimumabe foram administradas a cada duas semanas. Os dados de acompanhamento foram descritos da semana 0 a 78. Adalimumabe foi administrado como tratamento adjuvante a terapia padrão que pode incluir até duas injeções perioculares de corticosteroide por olho por um ano durante o período do estudo a critério do investigador, contudo, as injeções intraoculares/intravítreas não são autorizadas. Os agentes imunossuppressores concomitantes autorizados podem ser adicionados e/ou reduzidos a critério do investigador. Os pacientes podem receber apenas um imunossupressor além dos corticosteroides a qualquer momento. A dose de colírios tópicos (incluindo colírio tópico de corticosteroide) pode ser iniciada ou ajustada conforme clinicamente necessários durante o estudo.

População de pacientes

Os principais critérios para inclusão no estudo foram pacientes adultos com uveíte NI-IPP que participaram dos estudos VISUAL I ou II e que descontinuaram o estudo por terem atingindo o endpoint de insucesso do tratamento ou que permaneceram no estudo até a conclusão. Os critérios de inclusão e exclusão completos para o estudo estão detalhados na Tabela 14.

Tabela 14. Critérios de inclusão e exclusão do estudo Visual III.

| Critério | Descrição |
|------------------------|---|
| Descrição da população | Homens e mulheres acima de 18 anos de idade |
| Inclusão | <ul style="list-style-type: none"> • O sujeito deve ter sido inscrito com sucesso no estudo VISUAL I ou II e atingido o <i>endpoint</i> de falha do tratamento ou completado o estudo |
| Exclusão | <ul style="list-style-type: none"> • O Sujeito será excluído deste estudo se o paciente descontinuar prematuramente o estudo VISUAL I ou II por qualquer motivo além de ter um evento de falha de tratamento • O Sujeito com opacidade da córnea ou da lente que impeça a visualização do fundo do olho ou que provavelmente requeira cirurgia de catarata durante a duração do estudo • Sujeitos com pressão intraocular ≥ 25 mmHg e ≥ 2 medicamentos para glaucoma ou evidência de lesão do nervo óptico glaucomatoso • Sujeitos com retinopatia diabética proliferativa ou não proliferativa ou edema macular clinicamente significativo devido à retinopatia diabética • Sujeito com degeneração macular neovascular / úmida relacionada à idade • Sujeito com anormalidade da interface vitreo-retiniana (por exemplo, tração vitreomacular, membranas epirretinas, etc.) com potencial para danos estruturais maculares independentes do processo inflamatório • Sujeito com uma doença inflamatória sistêmica que requer terapia com um agente imunossupressor proibido no momento da entrada no estudo |

Resultados

Os principais desfechos avaliados foram quiescência da doença, quiescência isenta de esteróides, lesões coriorretinianas inflamatórias ativas /lesões vasculares retinianas, grau de célula na câmara anterior, grau de hemorragia vítrea, melhor acuidade visual corrigida (BCVA) e dose de corticosteróide. Os dados binários foram relatados usando a imputação não-respondente (NRI), dados contínuos usando a última observação realizada e a análise observada, e a dose de corticosteróides utilizando a análise de caso observado. Os eventos adversos (EAs) foram relatados a partir da primeira dose de adalimumabe .

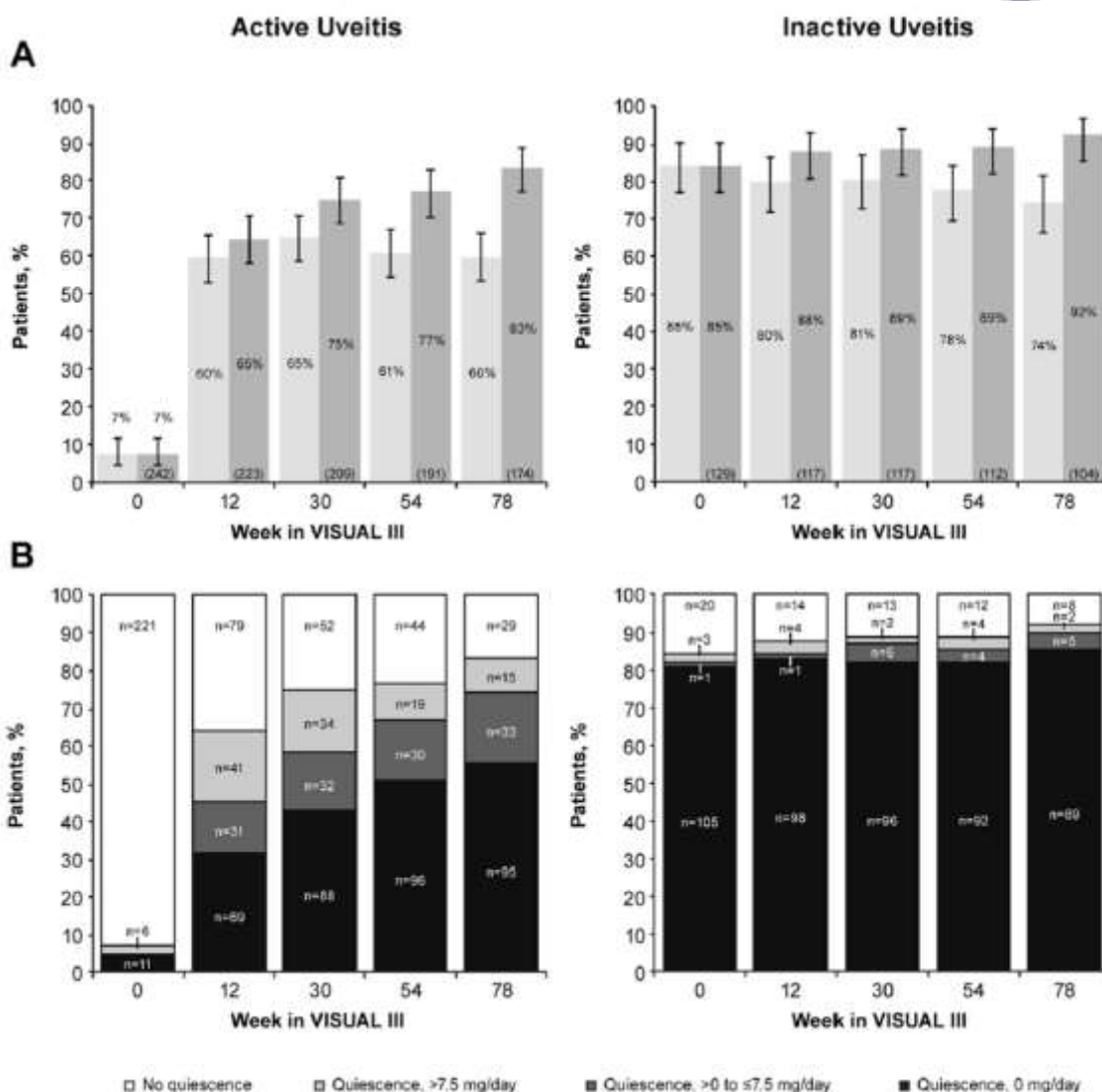
Endpoint primário – Quiescência

A principal medida de resultado foi a quiescência, definida como: ausência de lesões inflamatórias coriorretinianas ativas ou lesões inflamatórias vasculares retinianas ativas,

grau da célula na câmara anterior $\leq 0,5+$ e grau de HV $\leq 0,5+$ em ambos os olhos, semelhante aos critérios de quiescência utilizados nos ensaios VISUAL I e II.

Na semana 0 do VISUAL III, 93% dos pacientes definidos como tendo uveíte ativa (pacientes que experimentaram falha de tratamento nos trials anteriores) não estavam em quiescência (224/242). Na semana 12, 60% (144/242, NRI) dos pacientes alcançaram a quiescência, que permaneceu estável na semana 78 (60%; 145/242, Fig. 2A). Dos pacientes que alcançaram a quiescência, 66% estavam sem corticosteróides (95/143, como observado) na semana 78, e 23% estavam recebendo corticosteróide (doses $< 7,5$ mg / dia (33/143, como observado; Fig. 2B).

Dos pacientes que entraram no VISUAL III definidos como tendo uveíte inativa (isto é, pacientes que completaram os estudos parentais sem experimentar falha do tratamento), 85% preencheram os critérios de quiescência na semana 0 (109/129, NRI, Fig. 2A). Na semana 78, a porcentagem de pacientes em quiescência permaneceu estável em 74% (96/129, NRI). Dos pacientes em quiescência, 96% (105/109) não estavam recebendo corticosteróides relacionados à uveíte na semana 0 e 93% (89/96) não estavam recebendo corticosteróides na semana 78.



Os dados são apresentados como porcentagem \pm exatos 95% de intervalo de confiança de Clopper-Pearson (A). As barras de claras indicam a análise da imputação não-respondente (ativa, n = 242; inativo, n=129); as barras escuras indicam dados dos casos observados com o número de pacientes observados representados na base da barra. Quiescência foi definida como nenhuma lesão inflamatória ativa, grau de célula da câmara anterior $\leq 0,5+$ e grau de HV $\leq 0,5+$ em ambos os olhos. Doses de corticosteróides sistêmico relacionado com uveíte foram convertidos em equivalentes de prednisona.

Figura 14. Porcentagem de pacientes que alcançam a quiescência de acordo com a atividade da doença na linha de base (A) e de acordo com a dose concomitante de esteróides (B).

Lesões coriorretinianas

Em pacientes com uveíte ativa na entrada no estudo, houve uma melhora na porcentagem de pacientes sem lesões coriorretinianas ativas, de 64% na semana 0 (154/242, NRI) para 83% na semana 12 (200/242, NRI), seguido de queda para 69% na semana 78 (166/242, NRI)

CONFIDENTIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso dos autores.

Atividade da câmara anterior.

A porcentagem de pacientes com grau de célula na câmara anterior $\leq 0,5+$ em ambos os olhos aumentou de 50% na semana 0 (120/242, NRI) para 81% na semana 12 (197/242, NRI), seguido por um declínio para 66% na semana 78 (159/242, NRI)

Atividade vítrea.

A porcentagem de pacientes com hemorragia vítrea $\leq 0,5+$ aumentou de 41% na semana 0 (98/242, NRI) para 65% na semana 78 (157/242, NRI)

Em pacientes com uveíte inativa na entrada do estudo no VISUAL III, a porcentagem de pacientes sem lesões inflamatórias ativas, grau de célula da câmara anterior $\leq 0,5+$ e grau de hemorragia vítrea $\leq 0,5+$ permaneceu estável da semana 0 à semana 78.

Segurança

Para todos os pacientes do estudo VISUAL III (N = 424), a média da exposição ao adalimumabe foi 117 (+/-) 70 semanas. A taxa global de EA ajustada à exposição foi 424 eventos/100 PA. Houve 82 Eas que levaram a descontinuação do estudo (8,6 eventos/100 PA), 157 EAs graves (16,5 eventos /100 PA), dos quais 36 (3.8 eventos / 100 PA) foram julgados pelos investigadores, pelo menos possivelmente, relacionados ao adalimumabe e 30 reações alérgicas não-graves (3.2 / 100 PA). Houve uma baixa incidência de ativação de tuberculose (0,1 evento / 100 PA), infecções oportunistas (0,5 eventos / 100 PA), infecções graves (4,0 eventos / 100 PA) e malignidades (1,3 eventos / 100 PA). Quinze pacientes (1,6 eventos / 100 PA) descreveram tuberculose latente assintomática com base nos resultados positivos de testes anuais de tuberculose. O medicamento do estudo foi descontinuado nos pacientes com tuberculose e terapia antituberculose foi iniciada.

Tabela 15. Eventos Adversos (EA) do estudo Visual III.

| Eventos (Eventos / 100PA) N = 424; PA = 953,7 | |
|---|--------------|
| Qualque EA | 4043 (423,9) |
| EAs que levaram a morte | 4 (0,4) |
| Morte acidental | 1 (0,1) |
| Linfoma de células B | 1 (0,1) |
| Adcesso cerebral | 1 (0,1) |
| Carcinoma pancreático metastático | 1 (0,1) |
| EAs que levaram a descontinuação | 82 (8,6) |
| EAs sérios | 157 (16,5) |
| Infeccções | 787 (82,5) |
| Infeccções sérias | 38 (4,0) |
| Infeccções oportunistas (excluindo candidíase oral e tuberculose) | 5 (0,5) |
| Tuberculose | 16 (1,7) |
| Ativa | 1 (0,1) |
| Latente | 15 (1,6) |
| Reações alérgicas | 30 (3,2) |
| Malignidades | 12 (1,3) |
| Câncer de pele não melanoma | 6 (0,6) |
| Linfoma | 1 (0,1) |
| Outros* | 5 (0,5) |
| Sarcoidose ^a | 4 (0,4) |
| Vasculite ^b | 8 (0,8) |
| Eventos hepáticos incluindo falha hepática | 10 (1,1) |
| Distúrbios desmielinizantes | 5 (0,5) |

EA = evento adverso; PA = paciente-anos.

* Adenocarcinoma de cólon, câncer colorretal, carcinoma lobular de mama em situ, carcinoma pancreático e adenocarcinoma retal.

a Os quatro eventos de sarcoidose foram relatados por 4 pacientes, todos com uveíte relacionada a sarcoidose no basal.

b Os eventos de vasculite foram notificados por 5 pacientes; 2 pacientes relataram 5 eventos da síndrome de Behçet (1 paciente teve 1 EA grave levando a prematura descontinuação e 1 paciente relatou 4 episódios de síndrome de Behçet); 3 pacientes descreveram vasculite retiniana.

Os pacientes com uveíte ativa na entrada no estudo que receberam terapia com adalimumabe atingiram a quiescência, melhora da acuidade visual e reduziram o uso diário de corticosteróides relacionados à uveíte.

A maioria dos pacientes com uveíte inativa na entrada no estudo manteve a quiescência sem necessidade de aumento da dose de corticosteróide sistêmico. Não foram identificados novos eventos adversos.

4.3 Recomendações das agências de avaliação de tecnologia

O *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE, Reino Unido) recomenda o uso de adalimumabe como opção para o tratamento da uveíte não-infecciosa no segmento posterior do olho para adultos com resposta inadequada a corticosteróides no caso de (78):

- Doença ativa, ou seja, inflamação no olho e
- Resposta inadequada ou intolerância a imunossupressores e
- Doença sistêmica ou com os dois olhos afetados (ou com apenas 1 olho afetado caso o outro olho possua baixa acuidade visual) e
- Piora da visão com risco de cegueira (por exemplo, risco de cegueira equivalente ao de um paciente com edema macular)

A CONITEC, em seu parecer de número 394, recomendou a incorporação de Adalimumabe ao Sistema Único de Saúde Brasileiro (SUS) para o tratamento da uveíte não infecciosa intermediária, posterior e panuveítes ativa. De acordo com o relatório da agência, os resultados dos ensaios clínicos de fase III demonstraram resultado favorável ao adalimumabe, com incremento na acuidade visual, qualidade de vida e diminuição da atividade da doença em pacientes com uveíte ativa. Os resultados do principal desfecho clínico considerado nos estudos (tempo até falha de tratamento) foram significativamente favoráveis ao adalimumabe tanto em pacientes com uveíte ativa, quanto inativa (50% e 43% menos risco de falha em VISUAL I e II, respectivamente) e em relação ao desfecho de segurança e eventos adversos, adalimumabe foi bem tolerado (79).

O tratamento da uveíte NI-IPP com adalimumabe não foi avaliado até a presente data pela Canadian Agency for *Drugs and Technologies in Health* (CADTH, Canadá) e pelo *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC), membro do departamento de saúde do governo Australiano.

4.4 Proposta de Diretriz de Utilização – DUT

Cobertura obrigatória de medicamento imunobiológico quando preenchido o seguinte critério:

- Pacientes adultos com uveítes não infecciosa intermediária posterior ou pan-uveítes com doença ativa devido à resposta inadequada aos corticosteroides ou em adultos com doença inativa que necessitem de redução/retirada de corticosteroides.

5. Revisão Sistemática

5.1 Questão do estudo

Para a revisão da literatura, a questão de pesquisa foi estruturada no formato PICO (Tabela 16).

| | |
|--------------------------|--|
| P - População | Pacientes adultos com uveítes não infecciosa intermediária posterior ou pan-uveítes com doença ativa devido à resposta inadequada aos corticosteroides ou em adultos com doença inativa que necessitem de redução/retirada de corticosteroides |
| I - Intervenção | Adalimumabe |
| C - Comparação | Corticosteroides |
| O - Desfechos | Avaliação clínica: eficácia, segurança ou qualidade de vida relacionada à saúde. Avaliação econômica: utilização de recursos, custo da doença, razão de custo-efetividade incremental e razão de custo-utilidade incremental. |
| Desenho de Estudo | Metanálises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados, estudos observacionais. |

Tabela 16. Questão estruturada no formato PICO.

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

5.2 Estratégia de busca

5.2.1 Fontes de dados

Buscaram-se estudos que avaliaram a eficácia, segurança do adalimumabe em pacientes uveíte NI-IPP. As buscas eletrônicas foram realizadas até fevereiro de 2018 nas bases de dados: Registro Cochrane Central de Ensaios Controlado, The Cochrane Library, MEDLINE via Pubmed e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS).

Buscas complementares foram conduzidas em websites de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde e instituições correlatas e suas bases de dados. Buscas eletrônicas foram complementadas por buscas manuais de referências bibliográficas e abstracts de publicações selecionadas.

5.2.2 Vocabulário controlado

Na construção das estratégias de buscas, descritores, palavras-chave e termos MeSH foram utilizados para cada base de dado especificamente. Não foram inseridos desfechos na estratégia original, para que esta fosse mais sensível e menos específica. Foi planejado que a seleção dos estudos com os desfechos selecionados seria feita após leitura das publicações. Não foram utilizados limites de idioma ou temporais.

As estratégias de buscas encontram-se descritas na Tabela 17.

Tabela 17. Estratégias de busca nas bases de dados

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

5.2.3 Critérios de seleção e exclusão dos artigos

Foram incluídos estudos na íntegra que atenderam às seguintes características:

- Metanálises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados, estudos observacionais;
- Envolvendo pacientes adultos com uvíte não-infecciosa intermediária, posterior ou panuveíte.
- Utilizando como tratamento adalimumabe ou corticoide

Não foram utilizados limites para desfechos na busca por evidências clínicas.

5.2.4 Resultados da busca realizada (eficácia e segurança)

5.2.4.1 Seleção dos artigos

Após a realização da estratégia de busca sem desfecho e utilizando as buscas nas bases de dados, 58 citações (incluindo duplicatas) foram localizadas. Aplicados os critérios de

elegibilidade, 14 citações foram selecionadas para leitura na íntegra. Destas, quatro citações foram selecionadas e incluídas nesta revisão (Figura 15; Tabela 18).

Os estudos selecionados encontram-se descritos ao longo do texto. As classificações dos estudos são apresentados na Tabela 18, de acordo com o nível de evidência e grau de recomendação segundo a Oxford Centre for Evidence Based Medicine.

Os estudos avaliados na íntegra e excluídos, assim como os motivos para exclusão são apresentados na Tabela 19.

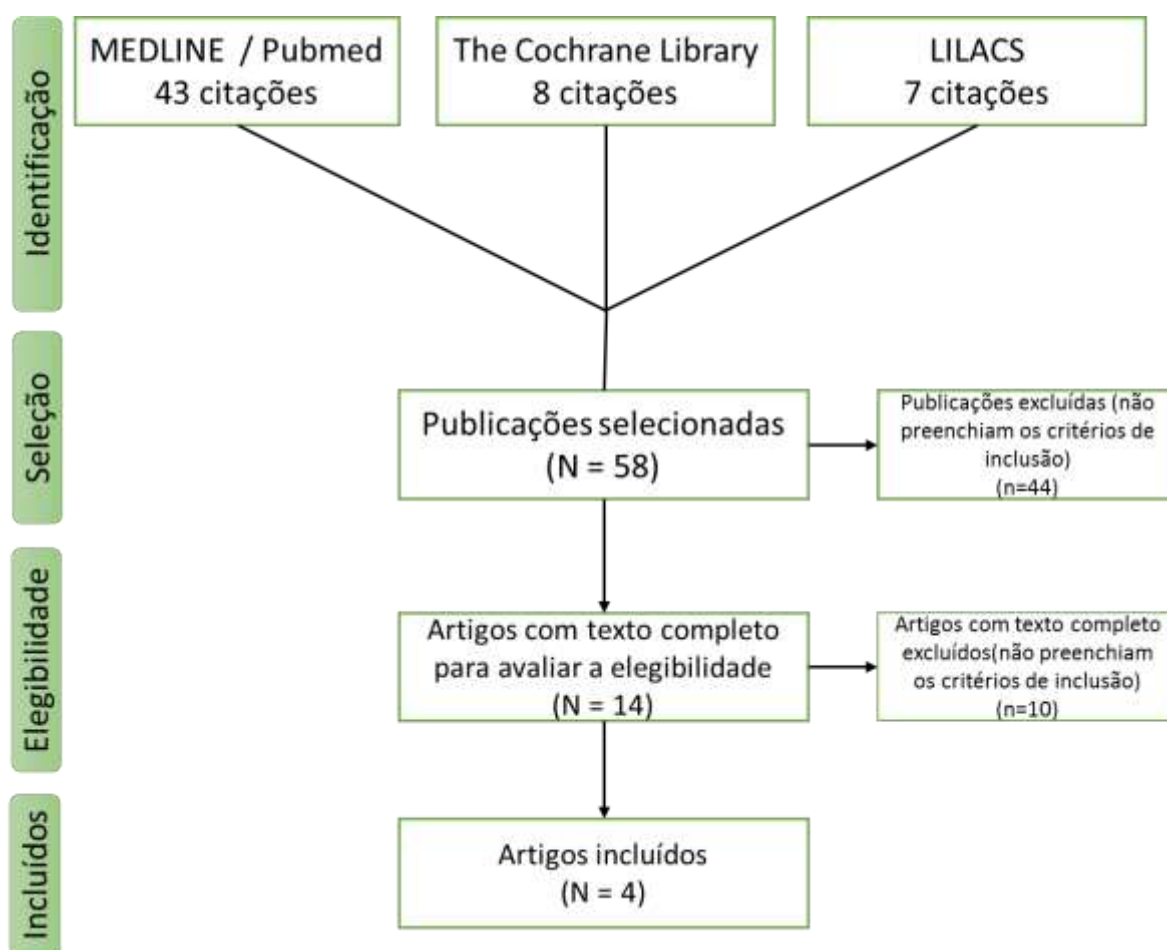


Figura 15. Fluxograma de seleção de estudos de eficácia e segurança.

Tabela 18. Publicações incluídas na revisão da literatura após avaliação do texto completo

| Autor | Publicação | Ano | Referência | Nível de evidência |
|---------------------------|---------------------------------------|------|------------|--------------------|
| Jaffe <i>et al.</i> | The new england journal o f medicine | 2016 | 75 | 1B |
| Nguyen <i>et al.</i> | The Lancet | 2016 | 76 | 1B |
| Dobner <i>et al.</i> | British Journal of Ophthalmology | 2013 | 80 | 2C |
| Díaz-Llopis <i>et al.</i> | The American Academy of Ophthalmology | 2012 | 81 | 2C |

Tabela 19. Publicações excluídas da revisão da literatura após avaliação do texto completo

| Autor | Publicação | Ano | Motivo da exclusão |
|----------------------------|--|------|--|
| Jabs <i>et al.</i> | Ophthalmology. | 2018 | Tipo de estudo não está de acordo com os critérios de inclusão |
| Hoy <i>et al.</i> | BioDrugs | 2017 | Tipo de estudo não está de acordo com os critérios de inclusão |
| Balevic <i>et al.</i> | Drug Design, Development and Therapy | 2016 | Tipo de estudo não está de acordo com os critérios de inclusão |
| Jamilloux <i>et al.</i> | Autoimmunity Reviews | 2014 | Tipo de estudo não está de acordo com os critérios de inclusão |
| Pasadhika <i>et al.</i> | Biologics | 2014 | Desenho do estudo não está de acordo com a pergunta PICO. |
| Suhler <i>et al.</i> | British Journal of Ophthalmology | 2013 | Desenho do estudo não está de acordo com a pergunta PICO. |
| Martel <i>et al.</i> | Ocular Immunology and Inflammation | 2012 | Tipo de estudo não está de acordo com os critérios de inclusão |
| Levy <i>et al.</i> | Clinical Reviews in Allergy & Immunology | 2011 | Tipo de estudo não está de acordo com os critérios de inclusão |
| Heiligenhaus <i>et al.</i> | Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology | 2010 | Tipo de estudo não está de acordo com os critérios de inclusão |
| Christopher <i>et al.</i> | Cochrane Database of Systematic Reviews | 2016 | Desenho do estudo não está de acordo com a pergunta PICO. |

5.2.4.2 Descrição dos estudos selecionados

Os estudos de Jaffe *et al.* e Nguyen *et al.* correspondem aos estudos pivotais de fase III realizados para Adalimumabe Visual I e Visual II, os quais foram extensivamente abordados acima, nas seções 2.2.3 e 2.2.4, respectivamente. Assim, apenas os dois estudos observacionais incluídos nessa revisão serão descritos abaixo.

Dobner *et al.*(80)

Dobner *et al.* realizaram um estudo retrospectivo de análise de prontuário com o objetivo de analisar a eficácia de Adalimumabe em pacientes com diferentes tipos de uveíte provenientes de três centros de tratamento na Europa.

Foram avaliados cinco critérios de eficácia para o tratamento de uveítis com Adalimumabe :

- acuidade visual,
- células da câmara anterior
- número de episódios de inflamação aguda,
- Evolução do edema macular
- dose de corticosteróide sistêmico durante o tratamento

Foi considerada uma melhora da uveíte se a acuidade visual aumentou em duas ou mais linhas, as células da câmara anterior reduziram duas ou mais níveis, a dose de prednisona pode ser reduzida significativamente (<10 mg), o edema macular diminuiu, ou se o número médio de episódio de inflamação aguda por ano diminuiu. A avaliação foi realizada por paciente e não por olho. Quando os dois olhos eram afetados a avaliação foi realizada considerando o pior olho.

Foram identificados 60 pacientes tratados com adalimumabe com uma média de acompanhamento de 87,9 semanas. Todos os pacientes identificados tiveram terapia prévia com imunossuppressores, com resposta insuficiente. Além disso, 42% dos pacientes também já haviam sido tratados com outros biológicos (etanercepte e infliximabe), sem resposta adequada.

Foi observada uma melhora em pelo menos um dos critérios em 49 dos 60 pacientes (81,7%) e nenhum paciente apresentou piora (Figura 16). Dos pacientes que apresentaram melhora 40,8% apresentaram uma melhora em todos os critérios. Dos 11 pacientes incluídos com uveíte isolada (sem doença sistêmica) 10 apresentaram resposta ao adalimumabe .

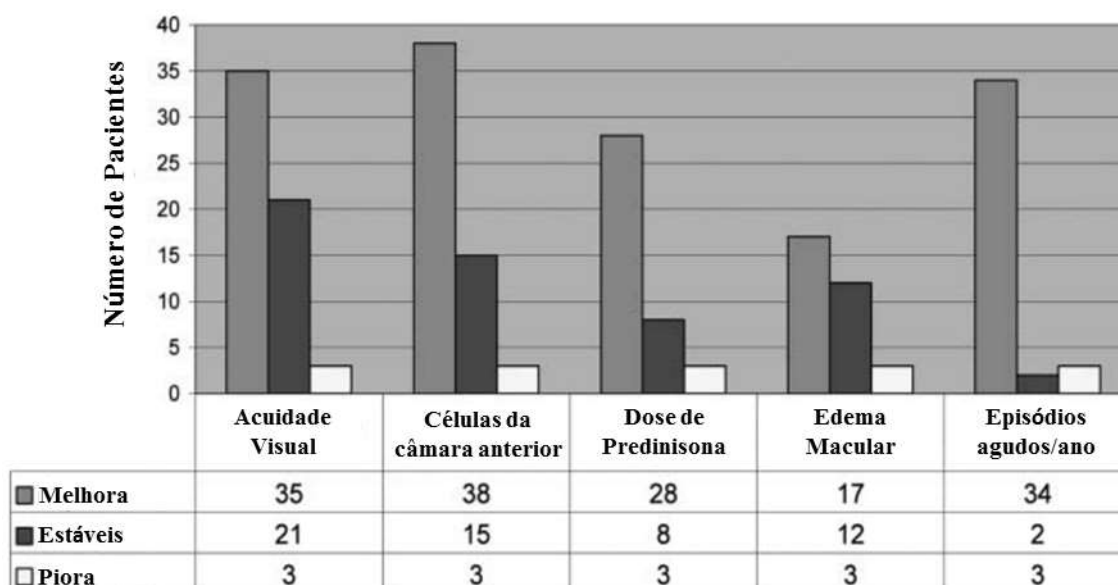


Figura 16. Resultados de eficácia do estudo de Dobner *et al.*

O estudo conclui que adalimumab é uma opção terapêutica eficaz e segura no tratamento da uveíte grave independente da localização anatômica ou da presença de doença sistêmica, mesmo para os pacientes que não responderam a uma terapia anti-TNF prévia. Não foram observados efeitos colaterais graves durante o estudo.

Díaz-Llopis *et al.*(81)

Um estudo multicêntrico prospectivo foi conduzido por Díaz-Llopis *et al.* para avaliar o tratamento com adalimumabe da uveíte não-infecciosa crônica refratária. O estudo foi conduzido em 14 centros de tratamento (12 na Espanha , 1 no México e 1 na Venezuela) considerando a pratica clínica de mundo real.

A uveíte foi definida com refratária quando o paciente tomava a maior dose de corticoide ou imunossupressor tolerada e ainda assim não era suficiente para manter a doença sob controle, ou seja, o mesmo em tratamento o paciente teve pelo menos uma reincidência no ano anterior a entrada no estudo.

Um total de 131 pacientes foram incluídos no estudo, com idade média de 27,4 anos. 33,6% dos pacientes tinham o diagnostico de uveíte anterior, enquanto 43,5% possuíam panuvíte. Dos pacientes incluídos, 27 (20,6%) foram classificados como tendo uuveíte idiopática.

O principal desfecho avaliado foi inflamação introcular. Os desfechos secundários estudados foram:

- Acuidade visual
- Carga de imunossupressão
- Espessura macular

Para todos os desfechos, as variáveis foram medidas no momento basal e na visita de acompanhamento 6 meses depois. Os resultados comparativos dessa análise estão representados na tabela 20. Houve uma diferença estatisticamente significativa da inflamação média da câmara anterior e da cavidade vítrea entre a visita inicial e após 6 meses de tratamento ($p < 0,001$).

Tabela 20. Resultados de eficácia do estudo de Díaz-Llopis *et al.*

| Variável | Semana 0 | Mês 6 | Valor P |
|--------------------------------|-----------------|---------------|---------|
| Inflamação da câmara anterior | 1,51 (1,18) | 0,25 (0,46) | <0,001 |
| Inflamação da câmara posterios | 1,03 (1,21) | 0,14 (0,41) | <0,001 |
| Espessura macular | 296,95 (102,47) | 240,11 (36,1) | <0,001 |
| Carga de Imunossupressão | 8,81 (5,05) | 5,40 (4,43) | <0,001 |

A acuidade visual melhorou -0,3 logMAR em 32 de 150 olhos (21,3%), permaneceu estável em 113 olhos (75,4%) e piorou +0,3 logMAR em 5 olhos (3,3%) no visita do mês 6.

O estudo concluiu que o tratamento com adalimumab foi associado com uma melhora dos sintomas e uma diminuição atividade inflamatória em 131 pacientes com uveíte refratária de diferentes causas. O tratamento com adalimumab também permitiu uma redução significativa da terapia concomitante com imunossupressores.

6. Avaliação Econômica

A avaliação de custo-efetividade aqui descrita foi desenvolvida para comparar os benefícios clínicos e econômicos do uso de adalimumabe para o tratamento da uveíte NI-IPP e visa suportar a presente submissão. O modelo utiliza dados de eficácia dos estudos pivotais de adalimumabe VISUAL I (75) e II (76) e utiliza dados de custo presentes na literatura e em listas oficiais para estimar a custo-efetividade de adalimumabe + prednisona em relação à prednisona apenas. Adicionalmente, foi elaborado uma análise de impacto orçamentário para estimar, na perspectiva do Sistema de Saúde Suplementar Brasileiro, qual o impacto em uma perspectiva de cinco anos da incorporação de adalimumabe para o tratamento de uveíte NI-IPP em pacientes adultos com doença ativa ou inativa que necessitem de diminuição ou retirada de corticosteroides.

6.1 Visão geral do modelo

6.1.1 Intervenção/comparadores

O modelo compara o custo e a eficácia do uso de uma dose subcutânea (SC) de 40 mg de adalimumabe mais prednisona com prednisona isolada, terapia indicada pelo atual PCDT (6). Foi considerada uma dose de 7,5 mg de prednisona por dia e permite-se aumentá-la em caso de inflamação aguda.

6.1.2 População alvo

A população alvo considerada foi pacientes adultos com uveíte não infecciosa intermediária, posterior ou pan-uveítes. Duas sub-populações foram consideradas no modelo, de acordo com as características dos pacientes avaliados nos estudos Visual I e II:

- Pacientes com doença ativa devido a resposta inadequada aos corticosteroides

- Pacientes com doença inativa, mas que necessitam de redução/retirada de corticosteroides.

6.1.3 Perspectiva

O modelo foi desenvolvido na perspectiva do Sistema de Saúde Suplementar do Brasil e, portanto, apenas custos diretos como custos de medicamentos e custos médicos estão incluídos. Todos os custos são expressos em reais (2019).

6.1.4 Horizonte analítico

O horizonte temporal do modelo é de vida inteira. O modelo acompanha os pacientes desde que entraram para o modelo até a morte.

6.1.5 Estrutura do modelo e etapas do evento

O modelo consiste em uma microssimulação que rastreia pacientes individuais desde que entram para o modelo até sua morte. A progressão da doença é semanalmente monitorada em cada paciente e há um registro dos resultados clínicos e de uso de recursos. No fim da simulação, os custos e os resultados apresentados por cada paciente individual são calculados.

Os pacientes entram no modelo com as características basais dos respectivos estudos (VISUAL I ou II). Cada paciente é atribuído a dois braços de tratamento: prednisona ou adalimumabe mais prednisona. Os principais resultados clínicos considerados pelo modelo são acuidade visual em função de logMAR e a ocorrência de episódios de inflamação aguda. Os custos e as utilidades são atualizados semanalmente e aplica-se uma taxa de desconto de 5% para custos e utilidades futuros. As utilidades atribuídas no decorrer da vida de cada paciente são somadas no final para calcular aos anos de vida

ajustados pela qualidade (QALYs, na sigla em inglês) daquele paciente. Calcula-se a razão de custo-efetividade incremental (RCEI) ao dividir a diferença em custos pela diferença em QALYs entre os dois braços de tratamento.

A Figura 17 representa a estrutura do modelo. Todos os pacientes entram no modelo uma vez. As características basais do paciente (logMAR em cada olho, dose de prednisona, olho(s) afetado pela uveíte) e as variáveis tempo dependentes (idade, dose de prednisona, número de dias em episódio de inflamação aguda) são utilizadas para estimar o logMAR de cada olho e, por sua vez, a utilidade através da relação entre LogMAR e utilidade observada nos estudos clínicos. Estima-se o tempo para episódio de inflamação aguda relacionado à uveíte em cada olho nos dois braços de tratamento com base na dose de prednisona do paciente e se o paciente recebeu ou não o adalimumabe. Com base nos dados do estudo, aplica-se uma penalidade de logMAR (+0,23) durante a duração de um episódio de inflamação aguda a fim de refletir o impacto da inflamação aguda na visão. As características basais tempo dependentes são atualizadas semanalmente. A dose de prednisona no modelo varia. É aumentada ou reduzida nos dois braços de tratamento com base nos resultados da visão. No fim de cada mês, o logMAR de cada olho é comparado com os logMAR basal. No caso de piora em comparação com o basal em qualquer um dos olhos, a dose de prednisona é aumentada para 7,5 mg fora de uma crise e para até 60 mg durante um episódio de inflamação aguda. Caso contrário, se a acuidade visual melhorou em comparação com a basal nos dois olhos, a dose de prednisona é ajustada. A ocorrência de eventos adversos (EAs) relacionados a corticosteroides orais (OCS) como diabetes, osteoporose, catarata e glaucoma também é incluída nos cálculos do modelos. No caso de diabetes, osteoporose e glaucoma, que são crônicos por natureza, as desutilidades e os custos associados a eles são aplicados para o restante da vida do paciente, a partir do momento de ocorrência. No caso da catarata, que pode ser cirurgicamente tratada, os custos e a desutilidade associados são aplicados por um curto período.

A utilidade é calculada com base na idade do paciente e no logMAR no melhor olho. Isso é repetido até o fim de um ano, quando o modelo verifica se o paciente está vivo. Se o paciente estiver vivo, repete-se o ciclo ano a ano até sua morte. Se o paciente morrer, os custos e as QALYs incrementais são registrados e o próximo paciente entra no modelo. Depois de todos os pacientes do estudo terem entrado e saído do modelo, o

processo é repetido para pacientes adicionais até que se obtenha uma estimativa estável de um ICER.

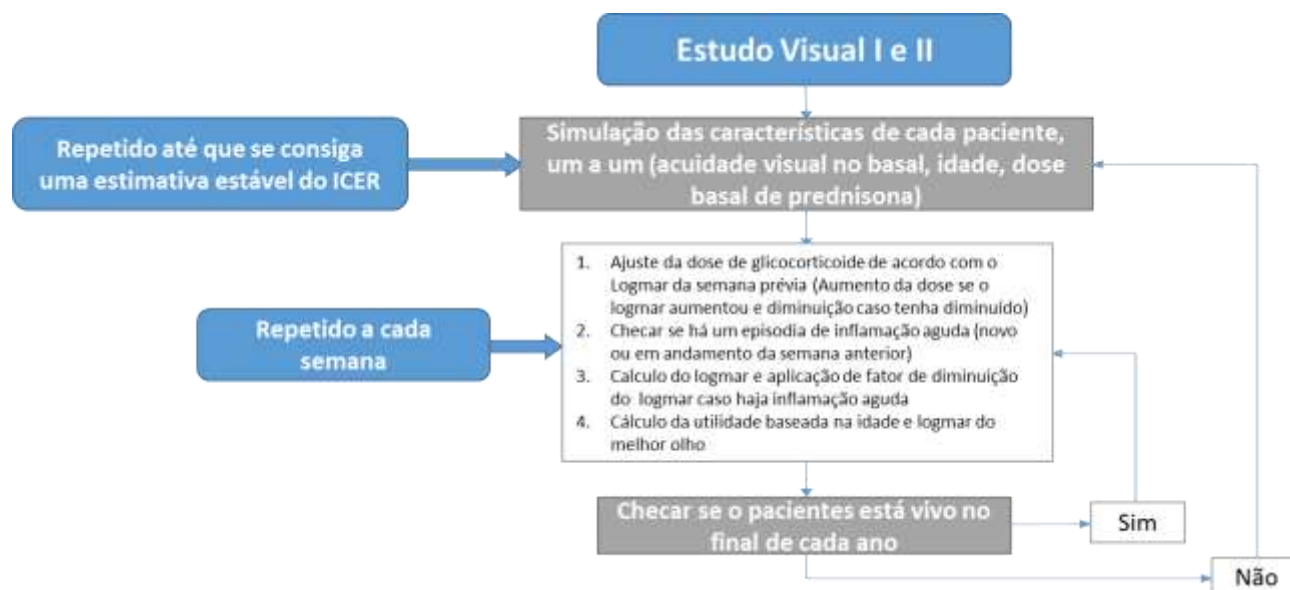


Figura 17. Estrutura do modelo e etapas do evento

6.2 Dados de entrada do Modelo

6.2.1 Premissas do modelo

O modelo supõe que a dose de prednisona para os dois braços seja variável. Ela aumenta para 60 mg durante um episódio de inflamação aguda enquanto que, como padrão, fica restrita a um máximo de 7,5 mg por dia. Permite-se que a dose seja aumentada ou reduzida em incrementos de 5 mg, quando fora de um episódio agudo. Se um paciente com uma dose de 5 mg sofrer um episódio agudo, a dose será imediatamente aumentada na semana seguinte para a dose máxima permitida de 60 mg. Após o fim da crise, a dose é novamente reduzida para 7,5 mg. Ela deve ficar entre 0 e 7,5 mg até que ocorra um próximo episódio de inflamação aguda.

Obteve-se a duração média de um surto agudo (73 dias) a partir da duração de um surto na avaliação basal em pacientes do VISUAL I, que eram portadores de uveíte ativa no momento de entrada no estudo. Os pacientes no estudo VISUAL II apresentavam uma

uveíte inativa quando entraram no estudo. Portanto, a duração de uma crise na avaliação basal não estava disponível no estudo VISUAL II. Os dados do VISUAL I sobre a duração de um surto foram, portanto, extrapolados para as duas populações.

6.2.2 Dados clínicos

Foram desenvolvidas regressões com base nas premissas adotadas na estrutura do modelo. Resumindo, foi explorado como os tratamentos dos diferentes braços dos estudos impactaram a frequência de um episódio agudo de inflamação para calcular a incidência dos episódios de inflamação aguda, bem como modelar o tempo para um episódio de inflamação aguda, considerando os diferentes braços de tratamento. Subsequentemente, o impacto de um episódio de inflamação aguda na acuidade visual foi avaliado (o uso de corticoides e o braço de tratamento também foram incluídos como covariáveis). Por fim, o impacto da acuidade visual (do melhor olho) sobre a utilidade foi calculado.

De acordo com o desenho dos dois estudos, os pacientes deveriam sair do estudo devido a uma falha de tratamento (de acordo com a definição descrita na Seção 2.2.3 e 2.2.4). A dose de prednisona para os pacientes que permaneceram no estudo foi progressivamente retirada conforme o protocolo do estudo clínico. Isso resultou em apenas alguns pacientes, provavelmente mais saudáveis, que permaneceram nos estudos por um longo período e sem receber qualquer dose de prednisona. Esses pacientes podem possivelmente distorcer a relação entre a dose de prednisona e a acuidade, bem como a ocorrência de episódios de inflamação aguda, especialmente porque pacientes mais graves tiveram que sair do estudo. Para minimizar o efeito desse *bias*, todas as análises de regressão descritas abaixo foram realizadas com dados apenas de até duas semanas após um paciente ter a dose de prednisona completamente retirada.

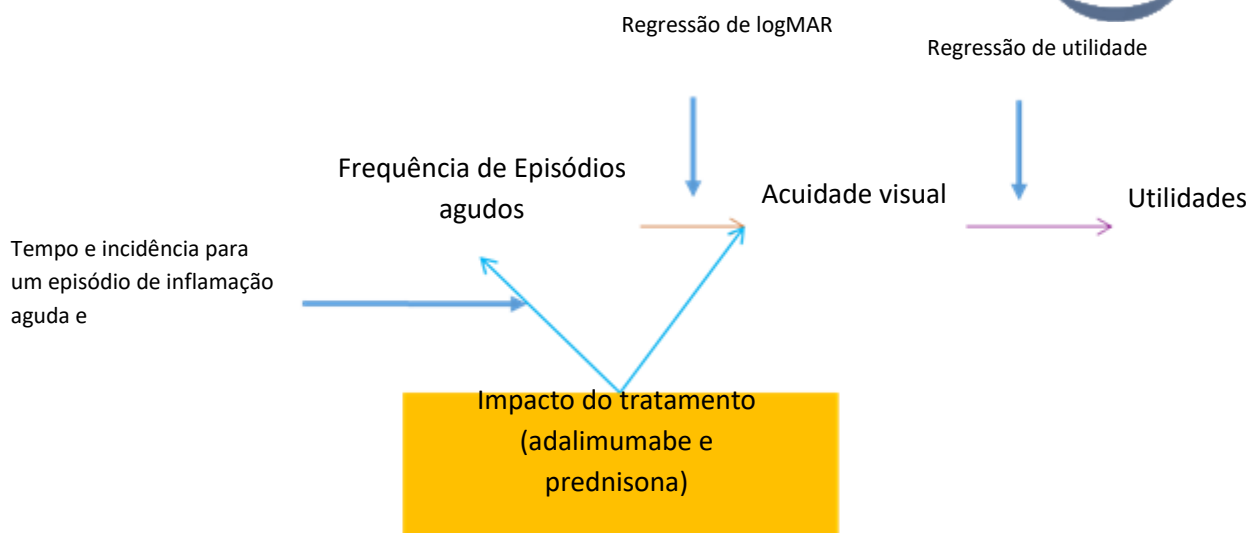


Figura 18. Modelo de regressões para os dados clínicos

Todos os modelos de regressão descritos abaixo foram tratados separadamente para os estudos VISUAL I e II. Todas as regressões foram realizadas combinando os dados dos dois olhos e uma foi covariável para a localização do olho foi adicionada nas regressões.

6.2.2.1 Incidência de episódio agudo de inflamação

Assumiu-se que múltiplas visitas com menção de um episódio agudo de inflamação dentro de uma janela de tempo de 90 dias eram para o mesmo episódio de inflamação agudo. Por exemplo, se um paciente estava em crise em uma visita (dia 1) e ele teve outra crise na visita seguinte (por exemplo, dia 89), esse episódio de inflamação aguda foi contabilizado como um único episódio com início no dia 1.

A incidência de um episódio de inflamação aguda para o grupo de referência no modelo foi calculada como o número de episódios únicos no grupo de pacientes em questão dividido pelo total de pacientes-anos (Tabela 21):

Taxa de incidência = Densidade de incidência = n° de episódios/soma de pessoa-tempo em risco

Assumiu-se como população de referência os pacientes que receberam adalimumabe apenas, sem prednisona.

Tabela 21. Incidência de episódios de inflamação aguda

| Incidência de episódios de inflamação aguda por ano para a população de referência [#] | | | |
|---|---------------|--------------|--------------|
| | Olho esquerdo | Olho direito | Média ocular |
| Visual I | 8,55 | 6,42 | 7,49 |
| Visual II | 3,25 | 2,44 | 2,85 |

[#] A população de referência considerada foram os pacientes que receberam adalimumabe apenas, sem prednisona

6.2.2.2 Tempo para o primeiro episódio de inflamação aguda

Aplicamos um modelo Cox de risco proporcional para avaliar o tempo até o primeiro episódio de inflamação aguda, novamente, usando uma média ocular (ou seja, a combinação de dados dos dois olhos). As covariáveis incluídas foram a dose atual de prednisona oral (ou seja, covariável tempo dependente) e o braço de tratamento (adalimumabe vs. placebo) (Tabela 22). Outras variáveis basais levadas em consideração no modelo foram o tratamento basal e se o olho afetado é o esquerdo ou o direito.

A dose de prednisona foi reduzida no decorrer dos estudos VISUAL I e II; dessa forma, a dose muda com o tempo durante o período de acompanhamento. Conforme mostrado na Tabela 22, os pacientes tratados com adalimumabe (vs. placebo) demoraram muito mais para apresentar um episódio agudo de inflamação; os pacientes com uma dose mais alta de prednisona demoraram menos para apresentar um episódio de inflamação aguda; em média, o olho direito (vs. olho esquerdo) apresentou um tempo menor para o episódio agudo.

Tabela 22. Análise dos coeficientes para o modelo de regressão Cox de risco proporcional de tempo para o surto

| | VISUAL I | VISUAL II |
|---|----------|-----------|
| Tratamento com adalimumabe | 0,52603 | 0,68151 |
| Dose de prednisona | -0,05385 | -0,07561 |
| Olho direito (vs. olho esquerdo) | -0,01352 | -0,02304 |

6.2.2.3 Regressão multivariada do logMAR

O objetivo de realizar a regressão multivariada do logMAR (medição da acuidade visual) foi quantificar a relação, ou seja, os coeficientes, entre os diferentes tratamentos e a acuidade visual, ajustando para as características basais do paciente. O modelo que avalia como os níveis de acuidade visual dos pacientes mudam com o tempo dentro do período do estudo incorporou as seguintes covariáveis:

- Tempo-independente
 - Idade basal
 - Braço de tratamento do estudo
 - Dose basal
 - LogMAR basal
 - Última dose observada no estudo
 - Olho afetado na avaliação basal
- Tempo-dependente
 - Número cumulativo de dias com episódio agudo
 - Dose cumulativa de prednisona oral nos últimos 180 dias
 - Período de interação da dose cumulativas de prednisona oral e o braço de tratamento.

As variáveis tempo-independentes foram incluídas na regressão para ajuste da gravidade da doença. Já as variáveis tempo-dependentes foram utilizadas no modelo de simulação para prever a acuidade visual dos pacientes ao longo do tempo (e além do tempo do estudo).

A regressão multivariada de logMAR (acuidade visual) foi construída considerando uma média ocular, pois combinou os dados dos dois olhos. Isso foi feito para reforçar o tamanho da amostra e obter coeficientes de regressão estáveis.

Consideramos que o episódio de inflamação aguda é o principal elemento que impacta a visão do paciente à longo prazo. De acordo com o PCDT (6), os corticosteroides são o tratamento padrão para controlar a uveíte e prevenir/tratar os episódios de inflamação aguda. Na prática clínica, os médicos normalmente monitoram o uso de corticoides e ajustam a dose. Por isso, duas covariáveis tempo-dependentes foram incluídas no modelo (dias cumulativos em episódio agudo e doses cumulativas de prednisona). O período de interação das doses cumulativas de prednisona e do tratamento também foi incluído, pois o efeito do tratamento (adalimumabe vs. placebo) poderia mudar com o tempo.

Se os coeficientes possuem valor positivo, significa que, à medida que o valor da variável aumenta, o logMAR aumenta (a acuidade visual diminui). De modo oposto, a estimativa de um coeficiente negativo significa que, à medida que o valor da variável aumenta, a acuidade visual aumenta. Conforme mostra a Tabela 23, pacientes mais idosos, que tiveram mais dias acumulados em episódios de inflamação aguda, tinham uma dose basal mais alta de prednisona, um logMAR basal mais alto ou uma última dose de prednisona observada no estudo mais alta pioraram a acuidade visual. Já os pacientes com uma dose acumulada de prednisona mais alta apresentaram uma melhor acuidade visual. Como a estimativa do coeficiente do período de interação (dose cumulativa de prednisona*placebo) é positiva e o valor absoluto é maior que a variável de tratamento (placebo), os pacientes tratados com placebo (vs. adalimumabe) apresentaram uma pior acuidade visual e a diferença na acuidade visual entre os tratamentos ficou maior com o tempo.

Tabela 23. Coeficientes detalhados para as regressões de logMAR

| | VISUAL I | VISUAL II | Descrição das variáveis |
|--|----------|-----------|---|
| Constante | -1,6563 | -1,4517 | |
| Idade | 0,002876 | 0,001556 | Idade basal |
| Dias cumulativos em episódio agudo de inflamação | 0,000481 | 0,000863 | Quanto dias os pacientes ficaram em episódio agudo no passado, desde a avaliação basal |
| Dose cumulativa de corticoide [#] | -0,08248 | -0,1288 | Quanto doses de prednisona (mg) os pacientes estavam tomando de forma cumulativa nos últimos 180 dias |
| Dose cumulativa*placebo | 0,04265 | 0,1733 | Tempo de interação da dose cumulativa de prednisona e do tratamento |
| Placebo | -0,03127 | -0,02307 | Variável de tratamento (placebo = 1, adalimumabe = 0) |
| Dose basal | 0,003589 | 0,001698 | Dose basal de prednisona (mg) |
| LogMAR basal | 1,5808 | 1,7003 | Acuidade visual basal |
| Última dose no estudo | 0,003344 | 0,006622 | Última dose de prednisona (mg) observada no estudo |
| Olho afetado | -0,1075 | -0,1063 | Se o olho estava afetado na avaliação basal (afetado = 1, não afetado = 0) |
| Localização - olho direito | -0,00162 | -0,01134 | Se é o olho direito ou o esquerdo (olho direito = 1, olho esquerdo = 0) |

[#]Nos últimos 180 dias

6.2.2.4 Regressão mista da utilidade com medidas repetidas (distribuição beta)

Foi utilizada uma regressão beta da utilidade com medidas repetidas (modelo misto) para avaliar a relação entre a acuidade visual e a utilidade. A escolha da distribuição

beta foi realizada devido às utilidades estarem limitadas entre 0 e 1. Foi assumido que o olho com melhor visão tem um impacto dominante na utilidade de pacientes, conforme previamente recomendado pelo *National Institute of Care and Excellence* (NICE) (82). Assim, o olho com uma melhor acuidade visual foi utilizado como covariável, juntamente com a idade, para prever as utilidades. As utilidades dos pacientes foram medidas em diversos pontos diferentes no decorrer do estudo. Portanto, foi utilizada uma regressão mista com medidas repetidas. A Tabela 24 mostra os resultados da regressão.

Os coeficientes foram utilizados para prever a utilidade do paciente no decorrer da vida com base em sua idade e melhor logMAR (quanto menor, melhor acuidade visual) em cada ciclo.

Tabela 24. Coeficientes para a regressão de utilidade do melhor olho

| | VISUAL I | VISUAL II |
|---------------------------------|----------|-----------|
| Constante | 2,3105 | 2,3926 |
| Idade na avaliação basal | -0,00019 | -0,00021 |
| LogMAR no melhor olho | -0,9706 | -0,7598 |

6.2.2.5 Relação entre a dose de prednisona e os EAs relacionados a corticosteroides orais

Uma pesquisa na literatura forneceu informações limitadas sobre a relação entre a dose de corticosteroide oral e a incidência de EAs. A relação entre a dose de corticosteroide oral e a incidência de diabetes, osteoporose, catarata e glaucoma foi, portanto, obtida de uma análise de banco de dados usando a base de dados MarketScan® com 47.515 pacientes portadores de uveíte nos EUA, e se assumiu que a experiência em outros países é similar. A incidência anual de EAs relacionados à corticosteroides orais foi estimada para cinco categorias de dose média diária, considerando os últimos 90 dias, sendo elas: 0 mg, < 10 mg, 10 a 20 mg, 20 a 30 mg e > 30 mg. A incidência anual foi convertida em uma incidência semanal para adequar ao tempo do ciclo do modelo, e em

seguida, foi convertida em probabilidades semanais. Ao contrário do esperado, as probabilidades de ocorrência de EAs não aumentaram de forma contínua com a dose de corticosteroide oral. Por isso, utilizou-se no modelo uma função de regressão linear para estimar as probabilidades com cada mg adicional de prednisona. As probabilidades semanais resultantes para cada EA estão na Tabela 25.

Tabela 25. Probabilidades semanais dos EAs relacionados à corticosteroide orais

| Dose média diária nos últimos 90 dias | Diabetes | Osteoporose | Catarata | Glaucoma |
|---------------------------------------|----------|-------------|----------|----------|
| 0 mg | 0,00029 | 0,00030 | 0,00050 | 0,00110 |
| 5 mg | 0,00030 | 0,00035 | 0,00055 | 0,00125 |
| 15 mg | 0,00034 | 0,00045 | 0,00065 | 0,00155 |
| 25 mg | 0,00037 | 0,00055 | 0,00075 | 0,00185 |
| 35 mg | 0,00040 | 0,00065 | 0,00085 | 0,00215 |

As desutilidades associadas ao diabetes (-0,0621), osteoporose (-0,0418), catarata (-0,0271) e glaucoma (-0,0278) foram retiradas da literatura (83).

6.2.3 Entradas de custo

6.2.3.1 Custo de tratamento

O custo unitário de adalimumabe foi obtido de acordo com o preço fábrica constante na lista CMED atualizada em 15 de abril de 2019, com ICMS 18%. O custo da prednisona utilizado no modelo foi uma média dos preços por mg de todas as apresentações obtidas na mesma lista oficial da CMED, considerando ICMS 18%. Não foram considerados custos de administração e monitoramento para adalimumabe, tendo em vista que se trata de um medicamento subcutâneo. Importante ressaltar que foi optado por realizar uma análise conservadora, desconsiderando a política comercial e descontos incidentes sobre o preço do adalimumabe.

Tabela 26. Custos de tratamento detalhados

| Item de custo | Custo da unidade | Custo total por ano | Fonte |
|-----------------------------|------------------------|---|------------|
| Custo do adalimumabe | R\$ 4008,30 para 40 mg | R\$ 4008,30*24 (Número total de doses por ano) = R\$ 96.199,32 | CMED, 2019 |
| Custo da prednisona | R\$ 0,07 para 1mg | Variável, de acordo com a dose | CEMD, 2019 |

6.2.3.2 Custos dos EAs relacionados à corticosteroides orais

O custo de tratamento da diabetes, osteoporose no Brasil foram retirados da literatura. O custo de tratamento do glaucoma e da catarata foram considerados de acordo com os custos reportados nas listas oficiais de reembolso para o sistema de saúde suplementar, principalmente CBHPM. Quando não foi possível encontrar o valor de procedimentos nas listas do Sistema de Saúde Suplementar, de forma conservadora, os custos do sistema público foram utilizados, tendo em vista que os preços são menores nesse setor. Assumiu-se que, uma vez que um paciente desenvolva diabetes, osteoporose ou glaucoma, isso implicará em custos e desutilidades associados pelo restante de sua vida devido à natureza crônica desses EAs. Por outro lado, o custo da catarata foi um custo único de tratamento cirúrgico da catarata.

Tabela 27. Custos detalhados de AEs relacionados à OCS

| | Custo total por ano | Fonte |
|--------------------|---------------------|---|
| Osteoporose | R\$ 2.712,00 | Marinho BC <i>et al</i> , 2014 (83) |
| Diabetes | R\$ 2.547,94 | Cobas RA <i>et al</i> , 2013 (84) |
| Glaucoma | R\$ 2.117,57 | Microcusteio baseado em Guedes <i>et al</i> , 2016 (91) |
| Catarata | R\$ 2.019,44 | CBHPM(Nº do procedimento: 3.03.06.02-7) |

6.2.3.3 Custo médico da uveíte

Foi realizada uma análise de microcusteio para determinar o custo de monitoramento da uveíte. Os procedimentos foram extraídos do atual PCDT (6) para o tratamento de Uveíte não-infecciosa posterior, bem como a frequência anual de realização de cada um deles. Cada procedimento foi, então, precificado de acordo com as informações obtidas na CBHPM. Do mesmo modo, uma análise foi realizada para estimar o uso de recursos adicionais durante um episódio de inflamação aguda. Foi assumido que o custo de monitoramento e o uso de recursos adicionais em um episódio de inflamação aguda independem da acuidade visual do paciente, tendo em vista que o PCDT não difere os procedimentos necessários em função da acuidade visual. As análises de microcusteio detalhadas são apresentadas nas Tabela 28 e Tabela 29. O custo total de monitoramento da uveíte, incluindo visitas ambulatoriais e exames laboratoriais, foi de R\$ 2502,52 por ano. O custo adicional total do tratamento de um episódio de inflamação aguda foi de R\$ 786,30.

Tabela 28. Análise de microcusteio do monitoramento de pacientes com Uveíte na perspectiva da Saúde Suplementar

| Procedimento (PCDT) | Valor Unitário | Quantidade / ano | Total / Ano | CBHPM |
|--------------------------------------|----------------|------------------|--------------|-------------------------------|
| Pressão Arterial | 0 | 12 | 0 | |
| Glicemia | 0 | 12 | 0 | |
| Sódio | R\$ 7,92 | 6 | R\$ 47,53 | 4.03.02.42-3 |
| Potássio | R\$ 7,92 | 6 | R\$ 47,53 | 4.03.02.31-8 |
| Reação intradérmica de Mantoux | R\$ 14,70 | 6 | R\$ 88,43 | 4.03.07.50-6 |
| Clarence de Creatinina | R\$ 21,55 | 15 | R\$ 323,32 | 4.03.01.50-8 |
| Clarence de Ureia | R\$ 21,55 | 15 | R\$ 323,32 | 4.03.01.52-4 |
| Transferases/Transaminases hepáticas | R\$ 29,48 | 4 | R\$ 117,90 | 4.03.01.99-0 + 02.02.01.065-1 |
| Ácido úrico | R\$ 7,92 | 4 | R\$ 31,68 | 4.03.01.15-0 |
| Triglicerídeos | R\$ 66,88 | 4 | R\$ 267,50 | 4.03.02.75-0 |
| Colesterol total, | 0 | 4 | 0 | 4.03.02.75-0 |
| Colesterol HDL | 0 | 4 | 0 | 4.03.02.75-0 |
| Consulta oftalmologista | R\$ 104,64 | 12 | R\$ 1.255,68 | 1.01.01.01-2 |
| TOTAL | | | R\$ 2502,92 | |

Tabela 29. Análise de microcusteio do custo adicional para o tratamento de um episódio de inflamação aguda na perspectiva da Saúde Suplementar

| Procedimento (PCDT) | Valor Unitário | Quantidade / evento | Total / evento | CBHPM |
|--|----------------|---------------------|----------------|--------------|
| Hospitalização para administração de glicocorticoide sistêmico | R\$ 262,10 | 3 | R\$ 786,30 | 1.01.02.02-7 |

6.2.3.4 Custo da cegueira

O custo estimado da cegueira incluiu apenas custos diretos. Os custos diretos incluem custos médicos, da depressão e de quedas com lesão devido à cegueira. O custo direto

da cegueira foi obtido principalmente de um estudo de Meads e Hyde (86). O custo direto total de cegueira foi estimado em R\$ 466,61 por ano. Os custo individual de cada item foi multiplicado pela porcentagem de pacientes que se aplicariam a esse custo. Os percentuais foram obtidos do estudo de Meads e Hyde (86). O cálculo de custo detalhado para atingir o custo direto total é mostrado na Tabela 30.

Tabela 30. Custo direto da cegueira

| Uso de recursos para a cegueira | Custo anual | Fonte | % de pacientes |
|--|--------------|---|----------------|
| Depressão | R\$ 502,00 | Razzouk D, 2016 (87) | 39% (85) |
| Substituição do quadril | R\$ 3.392,05 | | 5% (85) |
| ARTROPLASTIA TOTAL PRIMÁRIA DO QUADRIL | R\$ 2.286,02 | 3.07.24.05-8 (CBHPM) | |
| COMPONENTE CEFALICO P/ ARTROPLASTIA TOTAL DO QUADRIL | R\$ 463,48 | 07.02.03.013-9 (SIGTAP) | |
| PROTESE PARCIAL DE QUADRIL CIMENTADA MONOBLOCO (TIPO THOMPSON) | R\$ 642,55 | 07.02.03.122-4 (SIGTAP) | |
| | | | |
| Acessórios para baixa acuidade visual | R\$ 258,75 | SIGTAP (Nº do procedimento: 07.01.04.003-3 + 07.01.04.004-1) | 33 % (85) |
| Reabilitação visual | R\$ 144,00 | SIGTAP (Nº do procedimento: 03.01.07.016-4, considerado 12 sessões por ano) | 11 % (85) |
| Custo total | | R\$ 466,61 | |

6.3 Análises do modelo

Uma análise do caso base e uma análise de sensibilidade probabilística (ASP) foram realizadas. Todas as análises foram obtidas usando a população de pacientes com intenção de tratar. As análises foram realizadas separadamente para os estudos VISUAL I e VISUAL II, e o RCEI é reportado para cada análise. No mundo real, entretanto, um

percentual de pacientes com uveíte estará ativo em todos os momentos (e, portanto, representados pelo VISUAL I), enquanto o restante estará inativo (representado pelos pacientes do VISUAL II). Com isso, os RCEIs dos estudos individuais podem não representar o verdadeiro RCEI de uma população real. Assim, os RCEIs também foram estimados para uma população de pacientes hipotética com proporções variáveis de populações dos estudos VISUAL I e II. No caso base, os resultados são relatados supondo-se uma proporção de 1:1 de populações dos estudos VISUAL I e II. No caso da ASP, os resultados dos dois estudos são apresentados separadamente, além de uma análise combinada.

Os dados de custo e clínicos, bem como as premissas assumidas, foram igualmente aplicados na análise de caso base dos dois estudos.

6.3.1 Análise de sensibilidade probabilística (ASP)

Além da análise de caso base, foi realizada uma ASP para entender o impacto da incerteza de primeira ordem, bem como de segunda ordem, dos dados de entrada do modelo sobre os resultados. Foram escolhidas distribuições apropriadas para cada dado de entrada e os valores dos parâmetros foram delineados de forma repetida e aleatória para todas elas. Cada grupo de valores aleatórios dos parâmetros foi utilizado para rodar o modelo de microssimulação que, por sua vez, retornou resultados de custo e as QALYs para os dois braços de tratamento. As premissas do modelo como a dose de prednisona durante e fora de um episódio de inflamação aguda não variaram. Somente os dados de entrada do modelo variaram. Além disso, o custo de tratamento se manteve constante. Foi coletado um total de 200 amostras diferentes para cada parâmetro do modelo a fim de representar suficientemente todas as áreas de uma distribuição.

Quando aplicáveis, as correlações entre diferentes parâmetros foram consideradas durante a atribuição de valores aleatórios dos parâmetros. Por exemplo, os coeficientes de logMAR, o tempo para um episódio de inflamação aguda e as regressões de utilidade estão correlacionados uns aos outros e, portanto, os valores aleatórios desses coeficientes não podem ser gerados de maneira independente. Para considerar isso, foi obtida uma matriz de variância-covariância para os coeficientes de regressão que foi, então, utilizada para gerar os valores aleatórios dos parâmetros.

Os valores dos parâmetros para os quais a variância relacionada à estimativa média não estava disponível, variaram aleatoriamente em $\pm 20\%$.

As variáveis e as distribuições estatísticas utilizadas para todos os dados de entrada do modelo são mostradas na Tabela 31 abaixo.

Tabela 31. Variáveis incluídas na ASP e as distribuições estatísticas utilizadas

| Entrada | Média | Tipo de distribuição |
|---|---|----------------------|
| Desutilidade de osteoporose | -0,0418 | Beta |
| Desutilidade de diabetes | -0,0621 | Beta |
| Desutilidade de catarata | -0,0271 | Beta |
| Desutilidade de glaucoma | -0,0278 | Beta |
| Decréscimo no logMAR devido a um surto (VISUAL I) | -0,24 | Normal |
| Decréscimo no logMAR devido a um surto (VISUAL II) | -0,17 | Normal |
| Custo de osteoporose | R\$ 2.712,00 | ± 20 % |
| Custo de diabetes | R\$ 2.547,94 | ± 20 % |
| Custo de catarata | R\$ 2.117,57 | ± 20 % |
| Custo de glaucoma | R\$ 2.019,44 | ± 20 % |
| Custo de cegueira | R\$ 466,61 | ± 20 % |
| Entradas de utilização de recursos para o custo médico da uveíte (fora do surto) | As médias são apresentadas nas Tabelas 28 | Poisson |
| Entradas de utilização de recursos para o custo médico da uveíte (durante um surto) | As médias são apresentadas nas Tabelas 29 | Poisson |
| Coeficientes para a regressão de LogMAR | Tabela 23 | Normal |
| Coeficientes de regressão do tempo para o episódio agudo de inflamação | Tabela 22 | Normal |
| Coeficientes de regressão de utilidade | Tabela 24 | Normal |

6.4 Resultados

6.4.1 Análise do caso base

Na análise de caso padrão, os RCEIs foram calculados separadamente para os estudos VISUAL I e II, e os resultados foram combinados supondo uma proporção de 1:1 das duas populações dos estudos. Os resultados detalhados são apresentados separadamente para análise de cada estudo e, em seguida, a RCEI do caso base, considerando a população combinada, é apresentada.

6.4.1.1 Análise do estudo VISUAL I

A RCEI para a análise do estudo VISUAL I foi R\$ 2.568.373. O custo de tratamento com adalimumabe e o custo com surtos agudos foram os principais direcionadores de custo, enquanto os QALYs relacionados à acuidade visual foram o principal direcionador de ganho de QALY.

Tabela 32. Resultados detalhados para a análise do estudo VISUAL I

| | Adalimumabe + prednisona | Prednisona | Diferença |
|----------------------------------|-----------------------------|----------------|-------------------------|
| Custos | | | |
| Custo do adalimumabe | R\$ 1.880.761,27 | NA | R\$ 1.880.761,27 |
| Custo de prednisona | R\$ 18.616,58 | R\$ 20.868,63 | -R\$ 2.252,05 |
| Custo dos surtos agudos | R\$ 59.726,21 | R\$ 72.244,97 | -R\$ 12.518,76 |
| Custo de cegueira | R\$ 770,63 | R\$ 1.802,55 | -R\$ 1.031,92 |
| Custo médico devido à uveíte | R\$ 50.181,66 | R\$ 50.181,66 | R\$ 0,00 |
| Custo de catarata | R\$ 1.200,40 | R\$ 1.242,53 | -R\$ 42,13 |
| Custo de glaucoma | R\$ 27.560,22 | R\$ 28.203,49 | -R\$ 643,27 |
| Custo de diabetes | R\$ 11.808,08 | R\$ 13.251,20 | -R\$ 1.443,12 |
| Custo de osteoporose | R\$ 18.838,85 | R\$ 21.792,57 | -R\$ 2.953,72 |
| Total | R\$ 2.069.463,91 | R\$ 209.587,62 | R\$ 1.859.876,30 |
| QALYs | | | |
| QALYs baseada em acuidade visual | 13,294 | 12,640 | 0,654 |
| QALYs relacionada à catarata | -0,003 | -0,003 | 0,000 |
| QALYs relacionada ao glaucoma | -0,292 | -0,299 | 0,008 |
| QALYs relacionada ao diabetes | -0,210 | -0,236 | 0,026 |
| QALYs relacionada à osteoporose | -0,214 | -0,250 | 0,036 |
| Total | 13,294 | 12,640 | 0,654 |
| RCEI | | | R\$ 2.568.373,13 |

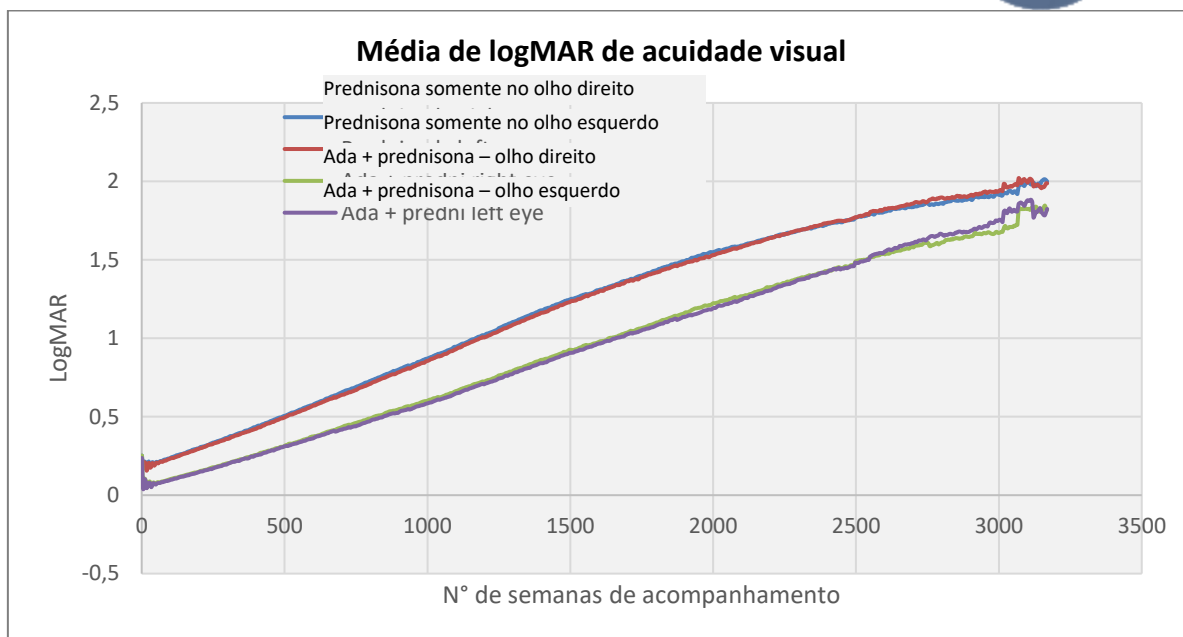


Figura 19. Média de acuidade visual ao longo do tempo

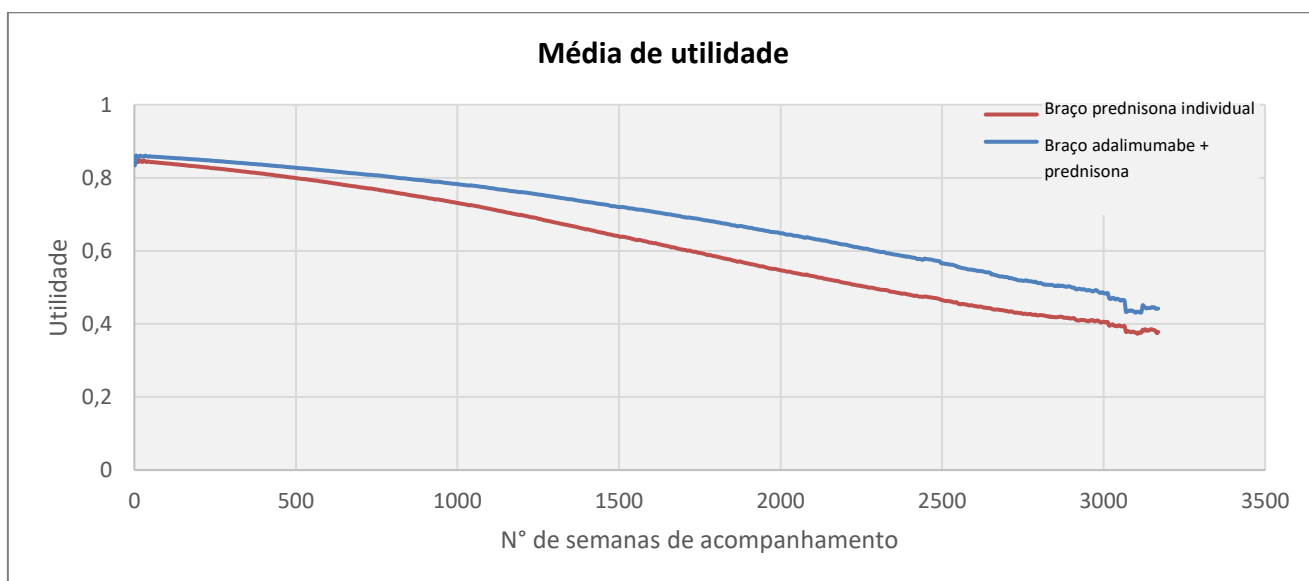


Figura 20. Média de utilidade relacionada à visão ao longo do tempo

6.4.1.2 Análise do estudo VISUAL II

A RCEI para a análise do estudo VISUAL II foi R\$ 1.459.047. O custo de tratamento com adalimumabe e o custo com surtos agudos foram os principais direcionadores de

custo, enquanto os QALYs relacionados à acuidade visual foram o principal direcionador de ganho de QALY. De modo geral, o adalimumabe foi econômico, devido principalmente às economias de custo associadas ao custo de cegueira.

Tabela 33. Resultados detalhados da análise do VISUAL II

| | Adalimumabe + prednisona | Prednisona | Diferença |
|----------------------------------|-----------------------------|----------------|-------------------------|
| Custos | | | |
| Custo do adalimumabe | R\$ 1.892.273,39 | NA | R\$ 1.892.273,39 |
| Custo de prednisona | R\$ 12.806,99 | R\$ 16.369,03 | -R\$ 3.562,04 |
| Custo dos surtos agudos | R\$ 34.787,47 | R\$ 46.732,15 | -R\$ 11.944,68 |
| Custo de cegueira | R\$ 520,00 | R\$ 3.240,18 | -R\$ 2.720,18 |
| Custo médico devido à uveíte | R\$ 50.562,16 | R\$ 50.562,16 | R\$ 0,00 |
| Custo de catarata | R\$ 1.109,16 | R\$ 1.156,60 | -R\$ 47,44 |
| Custo de glaucoma | R\$ 25.977,01 | R\$ 27.224,82 | -R\$ 1.247,82 |
| Custo de diabetes | R\$ 12.151,37 | R\$ 13.950,56 | -R\$ 1.799,19 |
| Custo de osteoporose | R\$ 17.370,50 | R\$ 19.196,89 | -R\$ 1.826,38 |
| Total | R\$ 2.047.558,05 | R\$ 178.432,39 | R\$ 1.869.125,66 |
| QALYs | | | |
| QALYs baseada em acuidade visual | 13,97 | 12,76 | 1,211 |
| QALYs relacionada à catarata | 0,00 | 0,00 | 0,000 |
| QALYs relacionada ao glaucoma | -0,27 | -0,29 | 0,015 |
| QALYs relacionada ao diabetes | -0,22 | -0,25 | 0,035 |
| QALYs relacionada à osteoporose | -0,20 | -0,22 | 0,021 |
| Total | 13,28 | 12,00 | 1,281 |
| RCEI | | | R\$ 1.459.047,07 |

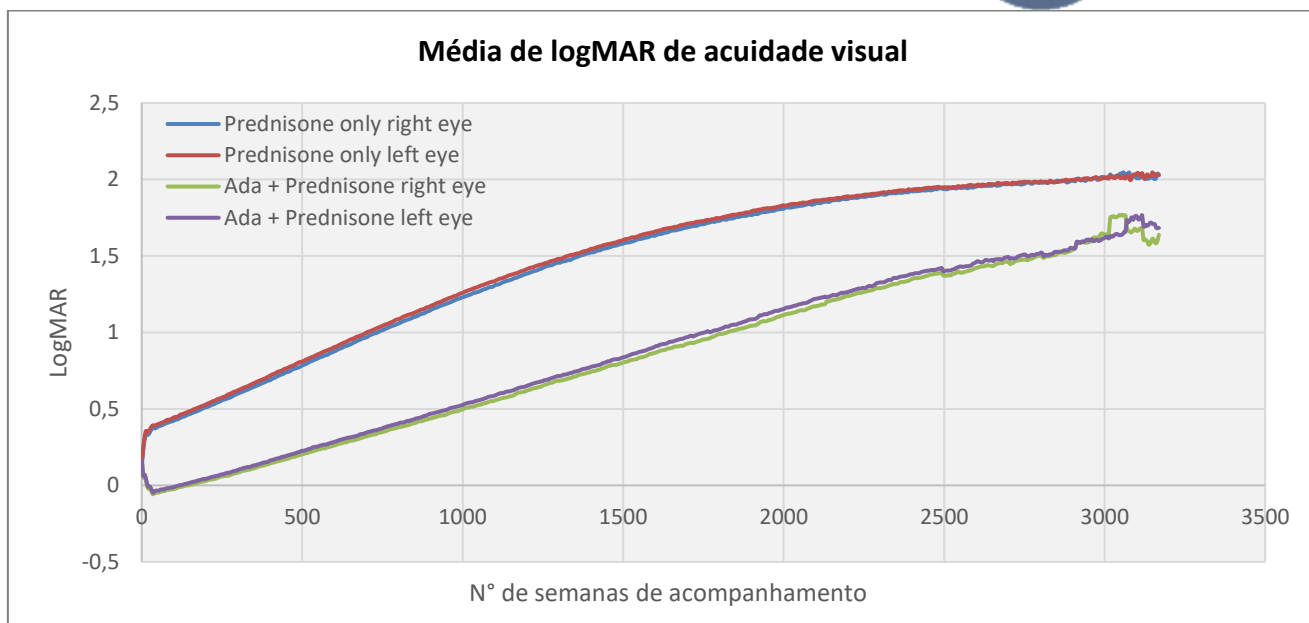


Figura 21. Média de acuidade visual ao longo do tempo

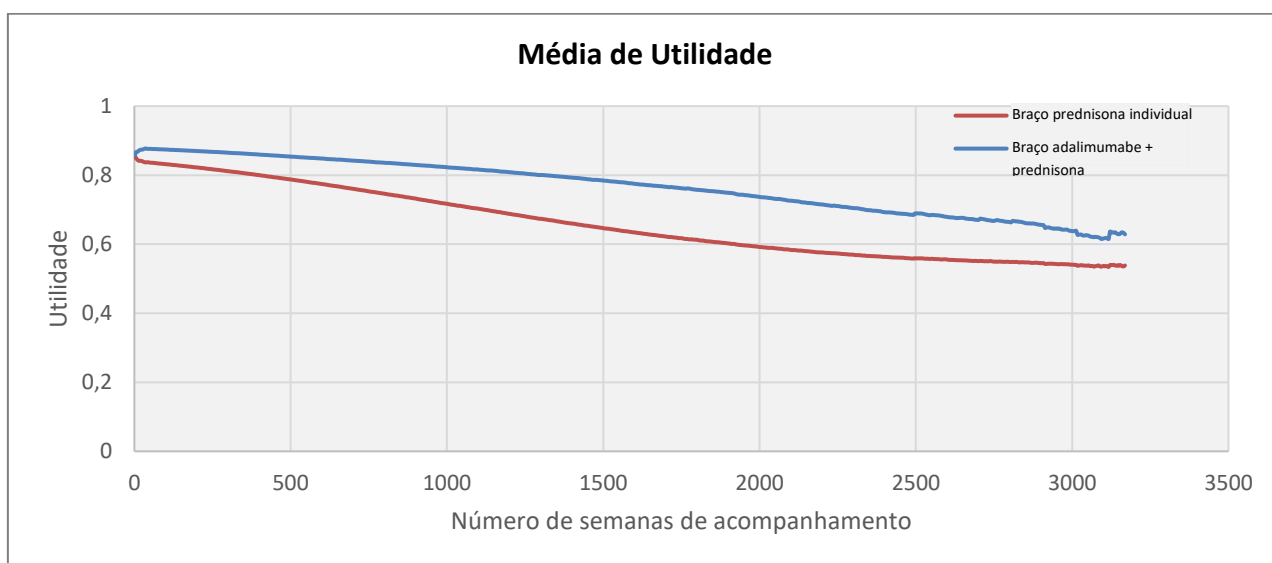


Figura 22. Média de utilidade relacionada à visão ao longo do tempo

6.4.1.3 Análise do caso base (população combinada)

No caso base, o RCEI foi de R\$ 1.859.661, quando as populações dos estudos VISUAL I e II são combinadas na proporção 1:1.

Tabela 34. Resultado do caso base

| | Adalimumabe + Prednisona | Prednisona | Diferença |
|---|-----------------------------|----------------|-------------------------|
| Custos Totais | R\$ 2.058.510,98 | R\$ 194.010,00 | R\$ 1.864.500,98 |
| Total de ajuste de qualidade de vida | 12,93 | 11,93 | 1,00 |
| Razão de custo efetividade incremental | | | R\$ 1.859.661,33 |

Uma variação de RCEIs também é apresentada abaixo com base nas proporções de cada população de estudo incluída na população total.

Tabela 35. Variação do RCEI com base na proporção adotadas de populações dos estudos VISUAL I e II

| Proporção de pacientes como VISUAL I na população total | Diferença na QALYs | Diferença nos custos | RCEI |
|---|-----------------------|----------------------|------------------|
| 0 % (consulte a Tabela 33) | 1,28 | R\$ 1.869.125,66 | R\$ 1.459.047,07 |
| 10 % | 1,23 | R\$ 1.868.200,72 | R\$ 1.524.604,01 |
| 20 % | 1,17 | R\$ 1.867.275,79 | R\$ 1.596.403,62 |
| 30 % | 1,11 | R\$ 1.866.350,85 | R\$ 1.675.382,18 |
| 40 % | 1,06 | R\$ 1.865.425,91 | R\$ 1.762.673,03 |
| 50 % | 1,00 | R\$ 1.864.500,98 | R\$ 1.859.661,33 |
| 60 % | 0,95 | R\$ 1.863.576,04 | R\$ 1.968.058,11 |
| 70 % | 0,89 | R\$ 1.862.651,11 | R\$ 2.090.002,09 |
| 80 % | 0,84 | R\$ 1.861.726,17 | R\$ 2.228.202,19 |
| 90 % | 0,78 | R\$ 1.860.801,23 | R\$ 2.386.141,16 |
| 100 % (consulte a Tabela 32) | 0,72 | R\$ 1.859.876,30 | R\$ 2.568.373,13 |

6.4.2 Resultados da ASP

Foi realizada uma ASP com 200 simulações para os estudos VISUAL I e II. Os resultados da ASP são mostrados abaixo na forma de um gráfico de dispersão representando pares de diferença nos custos e diferença nos QALYs para cada um dos estudo, e para as populações combinadas na proporção 1:1.

6.4.2.1 Resultados da ASP para o estudo VISUAL I

O gráfico de custo-efetividade para o estudo VISUAL I mostra que uma grande parte dos resultados concentrados entre 1,8 e 1,9 milhões, enquanto que os QALYs tiveram variações maiores, chegando a valores superiores a 2 QALYs. (Figura 23) Em média, as simulações resultaram em custos incrementais de 1,87 milhões de reais e um QALYs incremental de 0,67 para o braço adalimumabe + prednisona vs. somente prednisona.

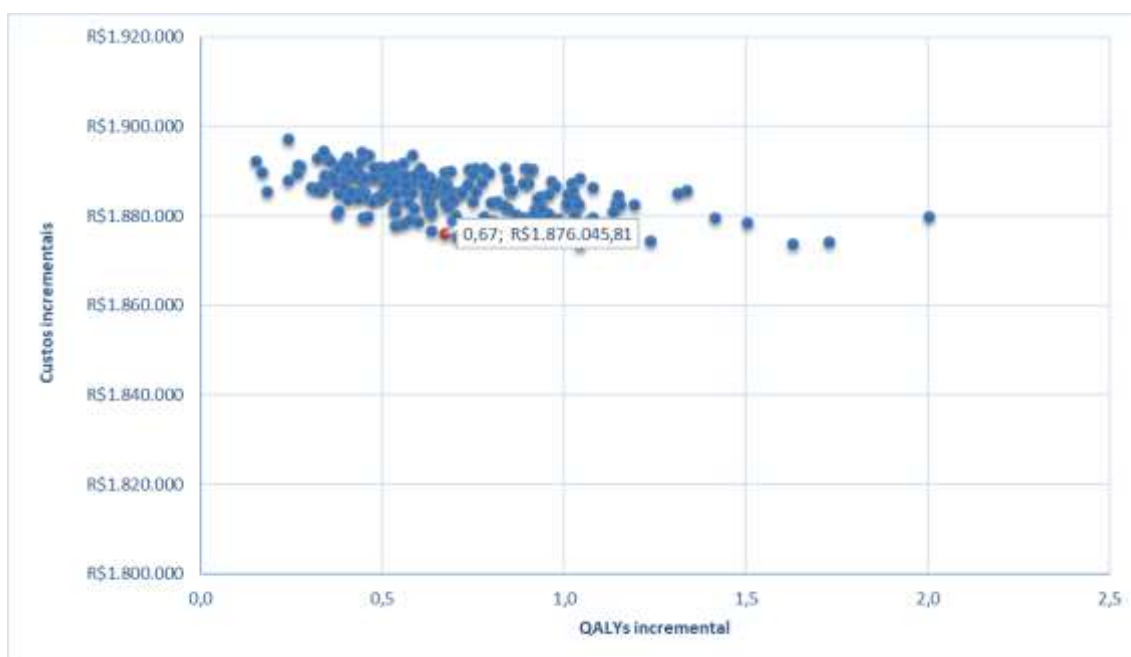


Figura 23. Gráfico de custo-eficácia para adalimumabe + prednisona vs. somente prednisona (estudo VISUAL I)

6.4.2.2 Resultados da ASP para o estudo VISUAL II

O gráfico de custo-efetividade para o estudo VISUAL II mostra que uma concentração maior das simulações entre 1,86 e 1,92 milhões de reais de custo incremental. Para as QALYs incrementais, a maioria das simulações ficou entre 0,5 e 2 QALYs, com resultados chegando a mais de 2,5 QALY (Figura 24) Em média, as simulações resultaram em uma custo incremental de 1,9 milhões de reais e um QALYs incremental de 1,27 para o braço adalimumabe + prednisona vs. somente prednisona.

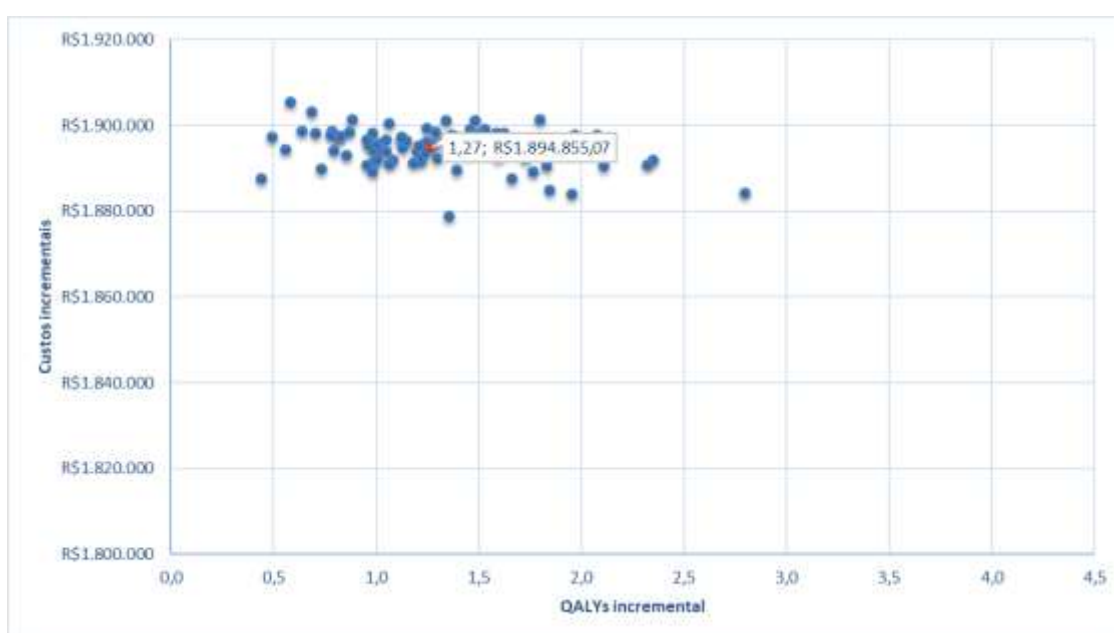


Figura 24. Gráfico de custo-eficácia para adalimumabe + prednisona vs. somente prednisona (estudo VISUAL II)

6.4.2.3 Resultados da ASP para o caso base (população combinada)

O gráfico de custo-eficácia para a população combinada mostra uma grande concentração das simulações entorno de um custo incremental de 1,89 milhões de reais e um QALY incremental entre 0,5 e 1,5 (Figura 25). Em média, as simulações resultaram em um custo incremental de 1,89 milhões de reais e um QALY incremental de 0,98 para o braço adalimumabe + prednisona vs. somente prednisona.

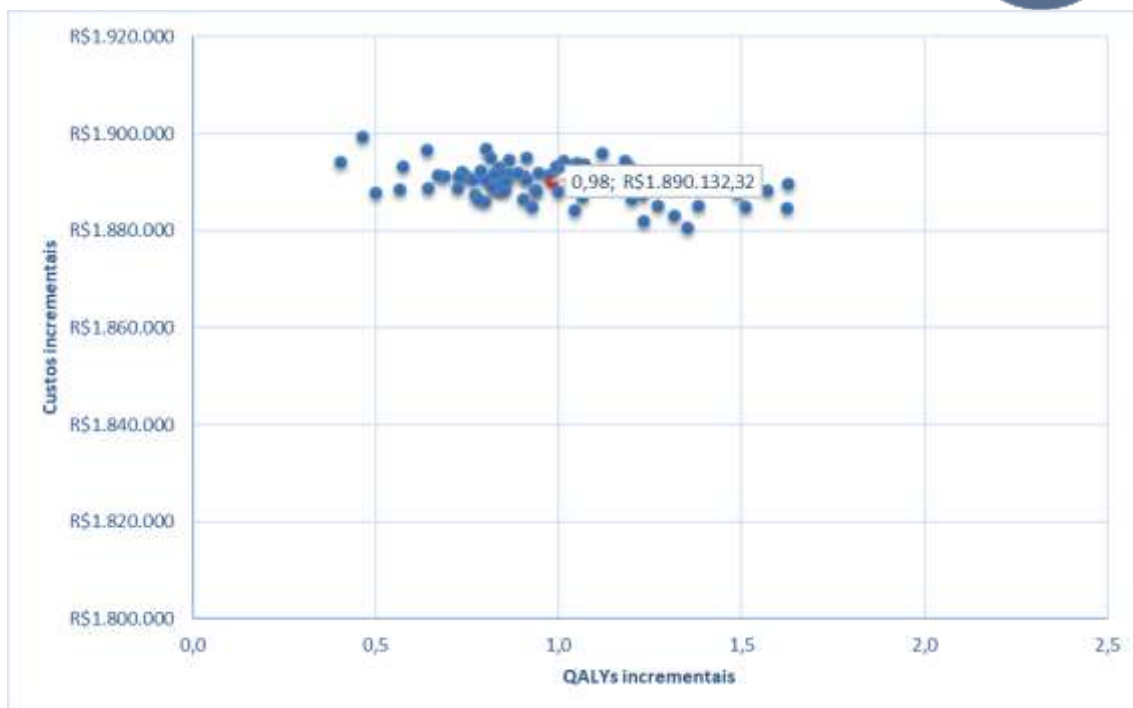


Figura 25. Gráfico de custo-eficácia para adalimumabe + prednisona vs. somente prednisona (caso base com população combinada)

6.4.3 Conclusão

O modelo foi elaborado para avaliar o custo-efetividade de adalimumabe + prednisona vs. somente prednisona em pacientes portadores de uveíte NI-IPP, na perspectiva do Sistema Suplementar de Saúde.

A principal premissa do modelo é que o uso de prednisona (com ou sem adalimumabe) ajuda a prevenir a ocorrência de um episódio de inflamação aguda, pois a ocorrência desses episódios leva à perda de acuidade visual e esta, por sua vez, leva ao aumento nos custos relacionados à cegueira e à perda de qualidade de vida.

As análises mostraram que a RCEI é mais favorável ao adalimumabe quando a população do estudo VISUAL II é considerada. No caso base, supondo uma proporção de 1:1 das populações dos estudos VISUAL I e II, o RCEI foi de cerca de R\$ 1,86 milhões. O RCEI aumenta quando a proporção da população do estudo VISUAL I aumenta dentre os pacientes. Os principais direcionadores de custos são os custos dos surtos agudos e o custo de tratamento com adalimumabe. As QALYs relacionadas à acuidade visual são os principais direcionadores de QALYs. Os resultados da ASP

também estão alinhados com os resultados do caso base. Em média, o RCEI é mais favorável para o braço adalimumabe + prednisona no estudo VISUAL II.

Um dos grandes desafios da análise é que a literatura sobre o prognóstico de longo prazo da uveíte NI-IPP é limitado. Por isso, a análise utiliza os dados dos estudos (ainda que de duração relativamente curta) para prever os desfechos visuais dos pacientes no decorrer de um longo período. Além disso, a relação entre os tratamentos, a dose de prednisona, os episódios de inflamação aguda e acuidade visual teve que ser estabelecida, bem como a relação entre acuidade visual e utilidades.

As avaliações econômicas para medicamentos destinados a doenças raras enfrentam muitas dificuldades e limitações. O baixo número de pacientes e o caráter crônico e lentamente progressivo das doenças raras, como na uveíte NI-IPP, dificultam a realização de um estudo clínico randomizado para estimar a relação de custo-efetividade de forma precisa. Os modelos de simulação no nível do paciente, apesar de mais complexos, tem maior flexibilidade e permitem uma melhor representação de coortes de pacientes heterogêneos, pois permitem intervalos de tempo irregulares entre eventos. Além disso, a possibilidade de tornar o tempo para eventos futuros dependente de atributos do paciente, incluindo o histórico de eventos anteriores, pode resultar em uma melhor simulação do curso real da doença.(87).

Por isso, o foco unicamente na RCEI na decisão de reembolso para doenças raras pode ser prejudicial. Concentrar-se apenas na RCEI pode eventualmente marginalizar outros pontos de decisão, tais como se as características da doença rara ou a população de pacientes que receberão o tratamento levariam a uma valorização maior do ganho em saúde do que foi estimado apenas com o método analítico, ou se outros benefícios para a sociedade existem de forma que seja socialmente desejável que o tratamento da doença rara seja disponibilizado.

Existe um consenso crescente sobre a importância de equilibrar todos os fatores, que determinam o impacto combinado de uma tecnologia da saúde no sistema de saúde, nos pacientes e na sociedade, principalmente no caso de doenças raras. As terapias inovadoras de doenças raras destinam-se a tratar condições graves, que ameaçam a vida ou cronicamente debilitantes com a uveíte NI-IPP, onde outras terapias geralmente não estão disponíveis. Estas tecnologias da saúde podem apresentar um custo elevado

individualmente, mas tem impacto limitado no orçamento da saúde como um todo, uma vez que o número de pacientes com uma doença rara específica é pequeno (88).

7. Impacto Orçamentário

A análise de impacto orçamentário (AIO) é uma parte essencial da avaliação econômica de uma tecnologia. A finalidade da AIO é estimar as consequências financeiras da adoção e difusão de uma nova intervenção dentro de um contexto de saúde específico. A AIO permite prever como uma mudança no cenário de medicamentos e outras intervenções usadas para tratar uma determinada condição de saúde terá impacto sobre o orçamento reservado para esta finalidade.

O presente modelo de impacto orçamentário foi desenvolvido com o intuito de simular o impacto financeiro da incorporação de adalimumabe como opção de tratamento para a uveíte NI-IPP.

7.1 População elegível

A população elegível foi definida por meio de uma abordagem epidemiológica. A partir da população de brasileiros adultos (indivíduos com idade maior ou igual a 18 anos) projetada pelo IBGE, aplicou-se os fatores descritos na Tabela 36 para estimar a população de pacientes com uveíte NI-IPP elegíveis ao tratamento com adalimumabe no sistema de saúde suplementar.

Tabela 36. Parâmetros para a estimativa de população elegível

| Parâmetro | Valor | Fonte |
|---|-------|---|
| População Saúde Suplementar | 23,4% | ANS. Taxa de cobertura por planos privados de saúde (92) |
| Prevalência da uveíte | 0,71% | Maior Prevalência reportada no PCDT (0,04% - 0,71%) |
| Percentual de uveítes não-infecciosas | 22,6% | Gouveia et al, 2004 (41) |
| Prevalência de uveítes não anteriores | 29,9% | Camilo et al, 2014 (89) |
| Taxa de diagnóstico | 70% | Premissa baseada em mercado |
| Percentual de pacientes tratados com corticoides | 62% | Nguyen et al, 2011 (15) |
| Percentual de pacientes tratados com imunossupressores sintéticos | 15% | DATASUS |
| Estimativa de penetração de um medicamento biológico para uveíte | 15% | Considerado o dado de mercado dos EUA, por ser um mercado já estável para uveíte. |

O cálculo para definição da população elegível para o cenário está apresentado na Tabela 37. Foi considerado que a penetração de mercado de adalimumabe acontece de forma gradativa, variando de 5% no primeiro ano, 10% no segundo, até o máximo de 15% no terceiro ano, seguindo o racional de penetração de tratamentos biológicos para uveíte.

Tabela 37. Cálculo da estimativa da população elegível para o caso base.

| | 2021 | 2022 | 2023 | 2024 | 2025 |
|--|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| População Brasileira Adulta | 160.044.909,00 | 161.775.439,00 | 163.465.276,00 | 165.088.471,00 | 166.606.553,00 |
| População Saúde Suplementar | 38.890.912,89 | 39.311.431,68 | 39.722.062,07 | 40.116.498,45 | 40.485.392,38 |
| Pacientes com Uveíte | 276.125 | 279.111 | 282.027 | 284.827 | 287.446 |
| Pacientes com Uveíte não - infecciosa | 62.404 | 63.079 | 63.738 | 64.371 | 64.963 |
| Pacientes com Uveíte NI-IPP | 18.659 | 18.861 | 19.058 | 19.247 | 19.424 |
| Diagnosticados | 13.061 | 13.202 | 13.340 | 13.473 | 13.597 |
| Tratados com corticoides | 8.098 | 8.186 | 8.271 | 8.353 | 8.430 |
| Tratados com DMCD – População elegível | 1.215 | 1.228 | 1.241 | 1.253 | 1.264 |
| Bio-penetração – pacientes efetivamente tratados com Adalimumabe | 61 | 123 | 186 | 188 | 190 |

7.2 Resultado do impacto orçamentário

Para o cálculo do impacto orçamentário, foram utilizadas as mesmas premissas descritas acima para o modelo de custo-efetividade. Foi realizada uma análise de custo médio anual por paciente, para ambos os braços de tratamento (adalimumabe + prednisona e prednisona somente) considerando um horizonte temporal de 5 anos e sem considerar fatores como a deterioração histórica do preço das drogas, para que obtivéssemos o pior cenário.

O braço de tratamento somente com prednisona representa o cenário atual de gastos na saúde suplementar, enquanto o braço de tratamento adalimumabe + prednisona representa o cenário projetado com inclusão de adalimumabe no Sistema Suplementar de Saúde. Assim, para a obtenção do impacto orçamentário ano a ano, a população elegível foi multiplicada pelo custo anual médio incremental entre os dois braços de tratamento (Tabela 38).

Tabela 38. Impacto Orçamentário em 5 anos

| Valores em reais (R\$) | Custo médio anual / paciente | 2021 | 2022 | 2023 | 2024 | 2025 |
|---|---------------------------------|--------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| Cenário Projetado | R\$134.237 | R\$8.152.879 | R\$16.482.069 | R\$24.981.351 | R\$25.229.413 | R\$25.461.412 |
| Cenário Atual | R\$38.802 | R\$2.356.629 | R\$4.764.221 | R\$7.220.979 | R\$7.292.683 | R\$7.359.743 |
| Impacto Orçamentário | R\$95.435 | R\$5.796.250 | R\$11.717.848 | R\$17.760.371 | R\$17.936.730 | R\$18.101.669 |
| Impacto Total em 5 anos: R\$71.312.870 | | | | | | |

Os resultados da análise de impacto orçamentário no cenário base sugerem que a incorporação de adalimumabe ao sistema suplementar de saúde proporcionará um impacto de aproximadamente R\$ 5,8 milhões no primeiro ano após a incorporação e um total acumulado em 5 anos de aproximadamente R\$ 71,3 milhões.

As análises foram realizadas em uma perspectiva conservadora, pois consideramos um preço de venda linear para o adalimumabe ao longo dos 5 anos, além de não considerar os descontos praticados nas negociações com operadoras de saúde. Outro fator

determinante para redução do custo de aquisição é o fato do produto estar no final de seu ciclo de vida, o que permitirá reduções ainda maiores.

8. Considerações Finais

A uveíte não infecciosa, intermediária, posterior, e pan-uveíte é uma doença rara, porém com impacto substancial sobre a qualidade de vida dos pacientes e alta probabilidade de progressão se não tratada. Tratamentos eficazes podem reduzir os custos associados a complicações e comorbidades e reduzir a necessidade de internações frequentes, consultas de emergência e ambulatoriais, o que pode contribuir para reduzir a carga econômica, social e clínica da uveíte.

O uso de corticosteroides é recomendado como principal terapêutica para o tratamento da doença em questão. Os imunossuppressores (azatioprina e ciclosporina) também são indicados em casos de uveíte grave ou reposta inadequada a corticosteroides.

O risco de reações adversas oculares e/ou sistêmicas da terapia com corticosteroides em longo prazo, incluindo desenvolvimento de catarata, osteoporose, intolerância à glicose, e ganho de peso, limitam a utilização dos corticosteroides no tratamento da uveíte não infecciosa. Agentes imunossuppressores ajudam a minimizar o uso de corticosteróides, mas a ação não-específica em todo o sistema imunológico e início lento de atividade limitam o seu uso. Além disso, alguns pacientes não conseguem atingir resposta clínica desejada mesmo com o uso dos imunossuppressores sintéticos.

Assim, existe uma clara necessidade de aumentar o arsenal terapêutico disponível no sistema de saúde suplementar para os pacientes com uveíte não infecciosa intermediária, posterior, e pan-uveíte, com terapias eficazes e poupadoras de corticosteroides.

O adalimumabe é o único biológico aprovado no Brasil (ANVISA) para o tratamento de uveíte intermediária, posterior e panuveíte. Possui um programa clínico desenvolvido especificamente para o estudo nessa indicação que inclui dois estudos pivotais de fase III e um estudo aberto de longa duração. O programa revelou que adalimumabe é eficaz no tratamento da uveíte não infecciosa ativa e inativa, mesmo com a retirada completa dos corticosteroides, pois diminuiu os episódios de inflamação aguda, aumentou a acuidade visual dos pacientes e obteve um tempo até a falha de tratamento muito maior

quando comparado ao placebo. Ademais, adalimumabe já foi avaliado pelo NICE e incorporado para o tratamento da uveíte NI-IPP.

A avaliação econômica demonstrou, ainda, que o adalimumabe pode ser disponibilizado aos pacientes brasileiros elegíveis com um impacto orçamentário limitado, não ultrapassando R\$ 18,1 milhões para tratar todos os pacientes no ano 5.

Portanto, o adalimumabe representa uma alternativa com eficácia comprovada, impacto orçamentário mínimo e grande potencial para minimizar a carga clínica, econômica e social da uveíte não-infecciosa no Brasil. Deste modo, solicita-se a incorporação de adalimumabe para pacientes com uveíte não-infecciosa, intermediária, posterior e panuveíte que apresentam resposta inadequada a corticosteroides ou necessitam de diminuição/retirada da terapia com corticosteroides.

9. Referências Bibliográficas

- 1 Sardegna J, Shelly S, Rutzen AR, Steidl SM. The encyclopedia of blindness and vision impairment 2nd ed 2002.
- 2 Gery I, Chan CC. Mechanisms of uveitis. In: Yanoff M and Duker JS, editors. Ophthalmology, 3rd ed. Elsevier Health Sciences; 2009. p. 777-82.
- 3 Jabs DA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT, et al. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop. Am J Ophthalmol. 2005;140(3):509-16.
- 4 Wakefield D, Chang JH. Epidemiology of uveitis. Int Ophthalmol Clin. 2005;45(2):1-13.
- 5 Miserocchi E, Fogliato G, Modorati G, et al. Review on the worldwide epidemiology of uveitis. Eur J Ophthalmol. 2013;23(5):705-17.
- 6 Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas das Uveítes Posteriores não Infecciosas. 2015. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Protocolos/pcdt_uveites-posteriores_2015.pdf. Acessado em 17 de fevereiro de 2018
- 7 Caspi RR. A look at autoimmunity and inflammation in the eye. The Journal of clinical investigation. 2010;120(9):3073-3083.
- 8 Horai R, Caspi RR. Cytokines in autoimmune uveitis. Journal of interferon & cytokine research : the official journal of the International Society for Interferon and Cytokine Research. 2011;31(10):733-744.
- 9 Caspi RR, Sun B, Agarwal RK. T cell mechanisms in experimental autoimmune uveoretinitis: susceptibility is a function of the cytokine response profile. Eye (Lond). 1997;11 (Pt 2):209-12.
- 10 Murphy CC, Duncan L, Forrester JV, et al. Systemic CD4(+) T cell phenotype and activation status in intermediate uveitis. Br J Ophthalmol. 2004;88(3):412 -6.
- 11 Deschênes J, Char DH, Kaleta S. Activated T lymphocytes in uveitis. Br J Ophthalmol. 1988;72(2):83-7.
- 12 Lindstedt EW, Baarsma GS, Kuijpers RWAM, et al. Anti-TNF-alpha therapy for sight threatening uveitis. Br J Ophthalmol. 2005;89(5):533-6.
- 13 Okada AA, Sakai J, Usui M, et al. Intraocular cytokine quantification of experimental autoimmune uveoretinitis in rats. Ocul Imm unol Inflamm. 1998;6(2):111-20.
- 14 Servat JJ, Mears KA, Black EH, Huang JJ. Biological agents for the treatment of uveitis. Expert opinion on biological therapy. 2012;12(3):311-328.
- 15 Nguyen QD, Hatef E, Kayen B, et al. A Cross-sectional study of the current treatment

patterns in noninfectious uveitis among specialists in the United States. *Ophthalmology*. 2011;118(1):184-190.

- 16 Orpha.net. Rare disease classification. Uveitis. ORPHA98715. Acessado em: 08 de março de 2018.
- 17 Barisani-Asenbauer T, Mac ASM, Mejdoubi L, Emminger W, MacHold K, Auer H. Uveitis- a rare disease often associated with systemic diseases and infections- a systematic review of 2619 patients. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2012;7(1).
- 18 Soheilian M, Heidari K, Yazdani S, Shahsavari M, Ahmadi H, Dehghan MH. Patterns of uveitis in a tertiary eye care center in Iran. *Ocular immunology and inflammation*. 2004;12(4):297-310.
- 19 Cimino L, Aldigeri R, Salvarani C, et al. The causes of uveitis in a referral centre of Northern Italy. *International ophthalmology*. 2010;30(5):521-529.
- 20 Jakob E, Reuland MS, Mackensen F, et al. Uveitis subtypes in a German interdisciplinary uveitis center - Analysis of 1916 patients. *Journal of Rheumatology*. 2009;36(1):127-136.
- 21 Das S, Pathak S, Chatterjee PK, Majumder NK. Demographic, morphologic and aetiological profile of uveitis patients presenting in a tertiary eye hospital in Eastern India. *Journal of the Indian Medical Association*. 2011;109(11):794-796.
- 22 Yeo TK, Ho SL, Lim WK, Teoh SC. Causes of visual loss associated with uveitis in a Singapore Tertiary Eye Center. *Ocular immunology and inflammation*. 2013;21(4):264-269.
- 23 Keino H, Nakashima C, Watanabe T, et al. Frequency and clinical features of intraocular inflammation in Tokyo. *Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2009;37(6):595-601.
- 24 Davatchi F. Behcet's disease: Global perspective. *Indian Journal of Rheumatology*. 2007;2(2):65-71.
- 25 Moorthy RS, Inomata H, Rao NA. Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. Survey of ophthalmology. 1995;39(4):265-292.
- 26 Wakabayashi T, Morimura Y, Miyamoto Y, Okada AA. Changing patterns of intraocular inflammatory disease in Japan. *Ocular immunology and inflammation*. 2003;11(4):277-286.
- 27 Gritz DC, Francis I. Protector Foundation for Research in Ophthalmology. Presented at Birdshot retinochoroidopathy: An international workshop. 2002.
- 28 Rosenbaum JT, Holland GN. Uveitis and the Tower of Babel. *Archives of ophthalmology*. 1996;114(5):604-605.
- 29 Chang JH, Wakefield D. Uveitis: a global perspective. *Ocular immunology and inflammation*. 2002;10(4):263-279.
- 30 Durrani OM, Tehrani NN, Marr JE, Moradi P, Stavrou P, Murray PI. Degree, duration, and

causes of visual loss in uveitis. *British Journal of Ophthalmology*. 2004;88(9):1159-1162.

- 31 Rothova A, Suttorp-van Schulten MS, Frits Treffers W, et al. Causes and frequency of blindness in patients with intraocular inflammatory disease. *Br J Ophthalmol*. 1996;80(4):332-6.
- 32 Miserocchi E, Modorati G, Di Matteo F, Galli L, Rama P, Bandello F. Visual outcome in ocular sarcoidosis: Retrospective evaluation of risk factors. *European journal of ophthalmology*. 2011;21(6):802-810.
- 33 Krzystolik M, Power WJ, Foster CS. Diagnostic and therapeutic challenges of sarcoidosis. *International ophthalmology clinics*. 1998;38(1):61-76.
- 34 Dana MR, Merayo-Llodes J, Schaumberg DA, Foster CS. Prognosticators for visual outcome in sarcoid uveitis. *Ophthalmology*. 1996;103(11):1846-1853.
- 35 Lardenoye CW, van Kooij B, Rothova A. Impact of macular edema on visual acuity in uveitis. *Ophthalmology*. 2006;113(8):1446-1449.
- 36 Miserocchi E, Modorati G, Mosconi P, Colucci A, Bandello F. Quality of life in patients with uveitis on chronic systemic immunosuppressive treatment. *Ocular immunology and inflammation*. 2010;18(4):297-304.
- 37 Vavvas D, Foster CS. Immunomodulatory medications in uveitis. *International ophthalmology clinics*. 2004;44(3):187-203.
- 38 Silva LM, Muccioli C, Oliveira F, et al. Visual impairment from uveitis in a reference hospital of Southeast Brazil: a retrospective review over a twenty years period. *Arq Bras Oftalmol*. 2013;76:366–369.
- 39 Qian Y, Glaser T, Esterberg E, et al. Depression and visual functioning in patients with ocular inflammatory disease. *Am J Ophthalmol*. 2012;153(2):370-8.e2
- 40 Skup M, Tundia N, Sorg R, Zhao C, Chao J, Mulani P, Dick AD. Risk of ocular complications in non-infectious uveitis. Presented at The Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO) Annual Meeting. 2014
- 41 Gouveia EB, et al. Causas das uveítes em serviço terciário em São Paulo, Brasil. *Arq Bras Oftalmol* 2004;67:139-45
- 42 Taylor SRJ, Lightman SL, Sugar EA, et al. The impact of macular edema on visual function in intermediate, posterior, and panuveitis. *Ocular immunology and inflammation*. 2012;20(3):171-181.
- 43 Lightman S, Belfort Jr R, Naik RK, et al. Vision-related functioning outcomes of dexamethasone intravitreal implant in noninfectious intermediate or posterior uveitis. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2013;54(7):4864-4870
- 44 Kirbach SE, Hayes OA, Cifaldi MA. The economic burden of uveitis. Presented at The American College of Rheumatology Annual Scientific Meeting. 2010.

- 45 Schiffman RM, Jacobsen G, Whitcup SM. Visual functioning and general health status in patients with uveitis. *Archives of ophthalmology*. 2001;119(6):841-849.
- 46 Taylor HR, Keeffe JE. World blindness: a 21st century perspective. *British Journal of Ophthalmology*. 2001;85(3):261-266.
- 47 Durrani OM, Meads CA, Murray PI. Uveitis: a potentially blinding disease. *Ophthalmologica*. 2004;218(4):223-36.
- 48 Naik RK, Rentz AM, Foster CS, et al. Normative comparison of patient-reported outcomes in patients with noninfectious uveitis. *JAMA ophthalmology*. 2013;131(2):219-225.
- 49 Thorne J, Tundia N, Skup M, Macaulary D, Revol C, Chao J, Mulani P, Dick A. Direct and indirect resource use and costs associated with non-infectious non-anterior uveitis. Presented at The Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO) Annual Meeting. 2014.
- 50 Tundia N, Skup M, Sorg R, Macaulary D, Chao J, Mulani P, Thorne J. Risk of leaving the workforce in non-infectious uveitis. Presented at The Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO) Annual Meeting. 2014
- 51 Thorne JE, Tundia N, Skup M. Direct and indirect resource use and costs associated with non-infectious non-anterior uveitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014;55. E-Abstract 5320.
- 52 Jabs DA, Rosenbaum JT, Foster CS, et al. Guidelines for the use of immunosuppressive drugs in patients with ocular inflammatory disorders: recommendations of an expert panel. *Am J Ophthalmol*. 2000;130(4):492-513.
- 53 Smith JR, Rosenbaum JT. Management of uveitis: a rheumatologic perspective. *Arthritis Rheum*. 2002;46(2):309-18.
- 54 Cervantes-Castaneda RA, Jawed N, Foster CS. Immunosuppressive therapy for noninfectious uveitis. *Retinal Physician*. 2007:30-7
- 55 Becker MD, Smith JR, Max R, et al. Management of sight-threatening uveitis: new therapeutic options. *Drugs*. 2005;65(4):497-519.
- 56 Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e. V. (BVA), Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG). Leitlinie Nr. 14 Uveitis anterior. 2010. <http://augeninfo.de/leit/leit14.pdf>. Acessado em 19 de fevereiro de 2018
- 57 Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e. V. (BVA), Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG). Leitlinien von BVA und DOG Leitlinie Nr. 24 Uveitis intermedia und posterior / Endophthalmitis. 2001. <http://augeninfo.de/leit/leitlinie.php?nr=leit24>. Acessado em 19 de fevereiro de 2018
- 58 Nederlands Oogartsen Genootschap (NGO). Addendum TNF- α remmers 10 behorende bij de richtlijn uveïtis. 2012. <http://www.kwaliteitskoepel.nl/assets/structured->

files/2012/Add_TNFalpha+remmers_RL_Uveitis_geautoriseerd_2012.pdf. Acessado em 19 de fevereiro de 2018

- 59 Levy-Clarke G, Jabs DA, Read RW, Rosenbaum JT, Vitale A, Van Gelder RN. Expert Panel Recommendations for the Use of Anti-Tumor Necrosis Factor Biologic Agents in Patients with Ocular Inflammatory Disorders. *Ophthalmology*. 2013.
- 60 Hatemi G, Silman A, Bang D, et al. Management of Behcet disease: a systematic literature review for the European League Against Rheumatism evidence-based recommendations for the management of Behcet disease. *Annals of the rheumatic diseases*. 2009;68(10):1528-1534.
- 61 Saag KG, Koehnke R, Caldwell JR, Brasington R, Burmeister LF, Zimmerman B, et al. Low dose long-term corticosteroid therapy in rheumatoid arthritis: an analysis of serious adverse events. *Am J Med* 1994;96:115–23.
- 62 Huscher D et al. Dose-related patterns of glucocorticoid-induced side effects *Ann Rheum Dis* 2009;68:1119–1124. doi:10.1136/ard.2008.092163
- 63 Larson T, Nussenblatt RB, Sen HN. Emerging drugs for uveitis. Expert opinion on emerging drugs. 2011;16(2):309-322.
- 64 Solem C, Wan Y, Kirbach S, Botteman M, Cifaldi M. Incidence of events common with corticosteroid use among individuals with noninfectious uveitis. Presented at American Academy of Ophthalmology (AAO) annual meeting. 2011.
- 65 Gallego-Pinazo R, Dolz-Marco R, Martinez-Castillo S, Arevalo JF, Diaz-Llopis M. Update on the principles and novel local and systemic therapies for the treatment of non-infectious uveitis. *Inflammation & allergy drug targets*. 2013;12(1):38-45.
- 66 Sen HN, Vitale S, Gangaputra SS, et al. Periocular corticosteroid injections in uveitis: effects and complications. *Ophthalmology*. 2014;121(11):2275-2286.
- 67 Khurana R, Appa SN, McCannel CA, Elman MJ, Wittenberg S, Parks DJ, Ahmad S, Yeh S. Anterior Chamber Migration of the Dexamethasone Implant (Ozurdex) May Result in Corneal Decompensation. Presented at American Academy of Ophthalmology (AAO) annual meeting. 2013.
- 68 Sheppard J, Mehta S, Patel D, Mittal M, Bao Y, Joshi A. Burden of topical, injectable and oral corticosteroid-related adverse events in uveitis: A systematic review and meta-analysis. Presented at The International Ocular Inflammation Society (IOIS) congress. 2015.
- 69 Suhler E, Joshi A, Mittal M, Goyal R, Tari S, Camez A, Bao Y, Thorne J. Higher incidence of corticosteroid-related adverse events is positively associated with the dose of corticosteroid in non-infectious intermediate, posterior, or panuveitis: Post-hoc analyses from the VISUAL I trial. Presented at The International Ocular Inflammation Society (IOIS) congress. 2015.
- 70 Pato E, Munoz-Fernandez S, Francisco F, et al. Systematic Review on the Effectiveness of

Immunosuppressants and Biological Therapies in the Treatment of Autoimmune Posterior Uveitis. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2011;40(4):314-323.

- 71 Murphy CC, Greiner K, Plskova J, et al. Cyclosporine vs tacrolimus therapy for posterior and intermediate uveitis. *Archives of ophthalmology*. 2005;123(5):634-641.
- 72 Dick et al. Noncorticosteroid Therapy for Noninfectious Uveitis. *Ophthalmology*.E-pub.
- 73 Humira. Bula aprovada pela Anvisa em 18/09/2017
- 74 Burmester GR, Panaccione R, Gordon KB, McIlraith MJ, Lacerda AP. Adalimumab: long-term safety in 23 458 patients from global clinical trials in rheumatoid arthritis, juvenile idiopathic arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, psoriasis and Crohn's disease. *Annals of the rheumatic diseases*. 2013;72(4):517-524.
- 75 Jaffe GJ, Dick AD, Brézín AP et al. Adalimumab in Patients with Active Noninfectious Uveitis. *N Engl J Med*. 2016 Sep 8;375(10):932-43. doi: 10.1056/NEJMoa1509852.
- 76 Nguyen QD, Merrill PT, Jaffe GJ et al. Adalimumab for prevention of uveitic flare in patients with inactive non-infectious uveitis controlled by corticosteroids (VISUAL II): a multicentre, double-masked, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2016 Sep 17;388(10050):1183-92. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31339-3.
- 77 Suhler EB, Adán A, Brézín AP et al. Safety and Efficacy of Adalimumab in Patients with Noninfectious Uveitis in an Ongoing Open-Label Study: VISUAL III. *Ophthalmology*. 2018 Feb 8. pii: S0161-6420(17)32587-3.
- 78 NICE Technology appraisal guidance [TA460]. Adalimumab and dexamethasone for treating non-infectious uveitis. 2017.
<https://www.nice.org.uk/guidance/ta460/chapter/1-Recommendations>. Acessado em 19 de fevereiro de 2018
- 79 Ministério da Saúde, CONITEC. Relatório de recomendação nº 394: Adalimumabe para o tratamento da uveíte não infecciosa intermediária, posterior e panuveítes. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Relatorio_Adalimumabe_Uveite.pdf
- 80 Dobner BC, Max R, Becker MD et al. A three-centre experience with adalimumab for the treatment of non-infectious uveitis. *Br J Ophthalmol*. 2013 Feb;97(2)
- 81 Díaz-Llopis M, Salom D, Garcia-de-Vicuña C. Treatment of refractory uveitis with adalimumab: a prospective multicenter study of 131 patients. *Ophthalmology*. 2012 Aug;119(8):1575-81.
- 82 NICE Technology Appraisal Guidance, Aflibercept solution for injection for treating wet age related macular degeneration, <https://www.nice.org.uk/guidance/ta294/chapter/3-the-manufacturers-submission>. Acessado em 19 de fevereiro de 2018
- 83 Sullivan, Patrick W., et al. "Catalogue of EQ-5D scores for the United Kingdom." *Medical Decision Making* 31.6 (2011): 800-804.

- 84 Marinho BC, Guerra LP, Drummond JB, Silva BC, Soares MM. The burden of osteoporosis in Brazil. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2014 Jul;58(5):434-43.
- 85 Cobas RA, Ferraz MB, Matheus AS, Tannus LR, Negrato CA, Antonio de Araujo L, Dib SA, Gomes MB; Brazilian Type 1 Diabetes Study Group. The cost of type 1 diabetes: a nationwide multicentre study in Brazil. *Bull World Health Organ*. 2013 Jun 1;91(6):434-40. doi: 10.2471/BLT.12.110387. Epub 2013.
- 86 Meads C, Hyde C. What is the cost of blindness? *Br J Ophthalmol* 2003; 87: 1201–4.
- 87 Razzouk D. Por que o Brasil deveria priorizar o tratamento da depressão na alocação dos recursos da Saúde? *Epidemiol. Serv. Saúde*. 25 (4)2016: 845:848
- 88 Schuller Y, Hollak CE, Biegstraaten M. The quality of economic evaluations of ultra-orphan drugs in Europe - a systematic review. *Orphanet J Rare Dis*. 2015 Jul 30;10:92.
- 89 Iskrov G, Miteva-Katrandzhieva T, Stefanov R. Health Technology Assessment and Appraisal of Therapies for Rare Diseases. *Adv Exp Med Biol*. 2017;1031:221-231
- 90 Camilo EN, et al. Clinical and epidemiological characteristics of patients with uveitis in an emergency eye care center in Brazil. *Arq Bras Oftalmol*. 2014;77:30–33.
- 91 Guedes RAP, Guedes VMP, Gomes CEM, Chaoubah A. Maximizing cost-effectiveness by adjusting treatment strategy according to glaucoma severity. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Dec; 95(52): e5745.
- 92 ANS. Taxa de cobertura (%) por planos privados de saúde. Disponível em: <http://www.ans.gov.br/perfil-do-setor/dados-gerais>.