



**Parecer Técnico-Científico: Aflibercepte no tratamento de edema macular diabético (EMD) no SUS: Revisão Sistemática, Modelo de Custo Efetividade e Impacto orçamentário**

Hellen Soo Jin Kim  
Wania Regattieri De Biase Freire

**Brasília  
2019**



Hellen Soo Jin Kim<sup>1</sup>  
Wania Regattieri De Biase Freire<sup>2</sup>

**Aflibercepte no tratamento de edema macular diabético  
(EMD) no SUS: Revisão Sistemática, Modelo de Custo  
Efetividade e Impacto orçamentário**

Dossiê de Valor preparado pela Bayer S.A de aflibercepte  
para o tratamento de edema macular diabético (EMD).

Brasília  
2019

---

<sup>1</sup> Farmacêutica, Analista de Farmacoeconomia e Preços na Bayer S.A (hellen.kim@bayer.com);  
<sup>2</sup> Médica Oftalmologista, Gerente Médica na Bayer S.A (wania.freire@bayer.com);



Bayer S.A.

Aflibercepte no tratamento de edema macular diabético (EMD) no SUS: Revisão Sistemática, Modelo de Custo Efetividade e Impacto orçamentário/ Bayer S.A. - 1ª edição - São Paulo: 2019.

201 f.

Palavras chave

1. aflibercepte. 2. Edema macular diabético. 3. Parecer técnico-científico.

**CONFIDENCIAL**

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

8



## Declaração de potenciais conflitos de interesse

Descrição ou título do projeto/estudo/parecer/atividade a ser considerado (a):

Aflibercepte no tratamento de edema macular diabético (EMD) no SUS: Revisão Sistemática, Modelo de Custo Efetividade e Impacto orçamentário

Posição:

- Autor (a) principal  
 Coautor (a)  
 Orientador (a)/Supervisor (a)  
 Parecerista *Ad hoc*

Outros: \_\_\_\_\_

Considerando o assunto em epígrafe, sua posição e os seus últimos cinco anos, responda as questões:

	Sim	Não
1. Você já aceitou de uma instituição, que pode se beneficiar ou se prejudicar financeiramente, algum dos benefícios abaixo?		
a) Reembolso por comparecimento a eventos na área de sua pesquisa		X
b) Honorários por apresentação, consultoria, palestra ou atividade de ensino		X
c) Financiamento para redução de artigos ou editoriais		X
d) Suporte para realização ou desenvolvimento de pesquisa na área		X
e) Recursos ou apoio financeiro para membro da equipe		X
f) Algum outro benefício financeiro		X
2. Você possui apólices ou ações de alguma empresa que possa de alguma forma ser beneficiada ou prejudicada?		X

**CONFIDENCIAL**

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

3. Você possui algum direito de propriedade intelectual (patentes, registros de marca, <i>royalties</i> )?	X
4. Você já atuou como perito judicial?	X
5. Você participa, direta ou indiretamente, de algum grupo citado abaixo cujos interesses possam ser afetados pela sua atividade?	
a) Instituição privada com ou sem fins lucrativos	X
b) Organização governamental ou não-governamental	X
c) Produtor, distribuidor ou detentor de registro	X
d) Partido político	X
e) Comitê, sociedade ou grupo de trabalho	X
f) Outro grupo de interesse	X
6. Você poderia ter algum tipo de benefício clínico?	X
7. Você possui uma ligação ou rivalidade acadêmica com alguém cujos interesses possam ser afetados?	X
8. Você possui profunda convicção pessoal ou religiosa que pode comprometer o que você irá escrever e que deveria ser do conhecimento público?	X
9. Existe algum aspecto do seu histórico profissional, que não esteja relacionado acima, que possa afetar sua objetividade ou parcialidade?	X
10. Sua família ou pessoas que mantenha relações próximas possui alguns dos conflitos listados acima?	X

**CONFIDENCIAL**

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

## INTRODUÇÃO

Em 21 de setembro de 2018, houve uma reunião prévia à submissão entre o demandante BAYER S.A., juntamente com técnicos da CONITEC, com o intuito de alinhar tópicos pertinentes ao dossiê desenvolvido, dentre eles, a escolha do comparador.

Os antiangiogênicos são considerados o padrão ouro de tratamento de edema macular diabético. Os procedimentos já incorporados, como a fotocoagulação, não compartilham o mesmo *momentum* na linha terapêutica, e, portanto, os agentes anti-VEGF não são substitutos do procedimento de fotocoagulação, uma vez que, enquanto as terapias anti-VEGF têm por objetivo a manutenção da acuidade visual no médio longo prazo, a fotocoagulação é utilizada para interromper evolução rápida e aguda da perda da acuidade visual, sendo, portanto, seu uso pontual na linha do cuidado.

Os antiangiogênicos disponíveis no mercado aprovados para o tratamento do EMD são o aflibercepte (Eylia®) e o ranibizumabe (Lucentis®). O bevacizumabe (Avastin®) não possui esta indicação aprovada em bula, e por essa razão não foi contemplado como ponto focal nas discussões deste dossiê.

Portanto, o ranibizumabe foi escolhido como comparador, pois a ausência de tratamento não refletiria a realidade atual de tratamento de EMD no SUS, e por meio de acompanhamento de licitações, já se observa a utilização de opções terapêuticas com antiangiogênicos nos estados.

**CONFIDENCIAL**

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

## SUMÁRIO EXECUTIVO

**Tema:** Dossiê de Valor de Eylea® (aflibercepte) no tratamento de edema macular diabético.

**Especialidade envolvida:** Oftalmologia

**Questão clínica:** O uso do aflibercepte é eficaz, seguro e custo-efetivo em pacientes com edema macular diabético?

**Condição clínica:** Edema macular diabético

**Descrição da tecnologia apresentada:** Solução injetável intravítrea, apresentada na forma de frasco-ampola.

**Mecanismo de ação:** Proteína de fusão que se liga e inibe o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF). Essa substância, por sua vez, está diretamente relacionada à etiologia do edema macular diabético. Diferente de outros agentes anti-VEGF, o aflibercepte se liga não somente a todas as isoformas do VEGF-A, mas também ao VEGF-B, e ao fator de crescimento placentário (PGF), além de se ligar em ambos os lados da molécula o que permite uma ligação mais estável e, portanto, uma maior durabilidade da atividade biológica.

**Indicação de uso:** Deficiência visual devido ao edema macular diabético.

**Descrição das evidências científicas: Estudos primários e de síntese**

### ***Ensaios pivotais***

Os ensaios pivotais que avaliaram o uso de aflibercepte em pacientes com edema macular diabético (DA VINCI, VISTA e VIVID) tinham como grupo controle pacientes tratados com fotocoagulação a laser. Estes estudos comprovam a eficácia e a segurança de diversos regimes de aplicação de

CONFIDENCIAL

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

aflibercepte com ganho visual e anatômico semelhante entre si e claramente superior ao laser em todas as posologias testadas.

#### ***Dados a longo prazo***

O estudo ENDURANCE analisou os efeitos de aflibercepte até o quinto ano de tratamento (extensão do VISTA). Destaca-se nesse estudo a manutenção dos ganhos visuais obtidos ao longo dos 3 anos do estudo inicial (VISTA) com um número de doses reduzido, não havendo recidiva da doença em ¼ dos casos no período avaliado de 2 anos (4º e 5º anos).

#### ***Aflibercepte e outros anti-VEGF***

O Protocolo T é o único ensaio clínico randomizado que compara diretamente três agentes anti-VEGF (aflibercepte, ranibizumabe e bevacizumabe), no qual o bevacizumabe apresenta uso oftalmológico sem aprovação em bula. Os resultados demonstraram que aflibercepte teve melhores resultados em ganho de letras e medidas anatômicas, em especial no subgrupo de pacientes com pior acuidade visual inicial.

#### ***Ensaio primários e metanálises***

O medicamento aflibercepte tem evidências suficientes para comprovar sua eficácia em pacientes com EMD. Ensaio clínico corroborado e complementados pelas redes de metanálise evidenciam superioridade em termos de eficácia de aflibercepte comparado à terapia a laser e outros agentes anti-VEGF. Existem evidências científicas de que aflibercepte seja eficaz e seguro para o tratamento de EMD em pacientes virgens de tratamento.

#### **Descrição dos estudos econômicos**

##### ***Análise de custo-efetividade***

A avaliação econômica de aflibercepte considera somente os agentes anti-VEGF registrados no Brasil e com indicação em bula para o manejo de EMD. Certamente, essas tecnologias são potencialmente elegíveis para o uso no SUS. Dessa forma, comparou-se aflibercepte com ranibizumabe. Nesse contexto, aflibercepte demonstrou-se dominante em relação a ranibizumabe.

**CONFIDENCIAL**

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

### ***Análise de impacto orçamentário***

Do ponto de vista de impacto orçamentário, a inclusão de aflibercepte no arsenal terapêutico de EMD irá impactar em custos incrementais nos anos iniciais de incorporação, com o potencial de economia a partir do terceiro ano de inclusão da nova tecnologia, podendo alcançar uma economia de aproximadamente R\$ 478 milhões no quinto ano. A presente análise mostra que a utilização de aflibercepte possui potencial de gerar economia se comparada à utilização de ranibizumabe.

**CONFIDENCIAL**

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

## Índice

<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>4</b>
<b>SUMÁRIO EXECUTIVO .....</b>	<b>5</b>
<b>DESCRIÇÃO DA DOENÇA E CONDIÇÃO DE SAÚDE .....</b>	<b>14</b>
<b>1. Definição e Classificação do Edema Macular Diabético (EMD) .....</b>	<b>14</b>
1.1. Relação entre diabetes, retinopatia diabética e EMD .....	14
1.2. Fisiopatologia do EMD e classificações .....	16
1.3. Epidemiologia do EMD no Brasil .....	17
1.4. Etiologia e fatores de risco .....	18
1.5. Diagnóstico .....	19
1.6. Desfechos para avaliar a doença .....	20
1.7. Tratamentos disponíveis .....	21
1.8. Terapias disponíveis no SUS para EMD .....	22
1.9. Carga clínica e econômica do EMD .....	22
1.10. Necessidades médicas não atendidas .....	23
<b>DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA .....</b>	<b>25</b>
<b>2. Aflibercepte .....</b>	<b>25</b>
2.1. Indicação e posologia .....	25
2.2. Mecanismo de ação .....	27
2.3. Síntese de estudos primários que incluíram aflibercepte .....	27
2.4. Preço do medicamento .....	39
<b>DESCRIÇÃO DAS EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS: estudos primários e de síntese .....</b>	<b>41</b>
<b>3. Revisão Sistemática das evidências acerca da utilização de aflibercepte na população-alvo desse dossiê .....</b>	<b>41</b>
3.1. População de interesse .....	41
3.2. Acrônimo PICOS .....	42
3.3. Pergunta Científica .....	43
3.4. Base de Dados .....	43
3.5. Critérios de Elegibilidade .....	44
3.6. Extração dos Dados .....	44
3.7. Estratégias de Busca .....	45
3.8. Avaliação da qualidade metodológica e confiança da evidência .....	47
<b>4. Resultados da Busca .....</b>	<b>52</b>
4.1. Descrição dos estudos identificados .....	53
4.2. Síntese e avaliação crítica das evidências científicas .....	68
<b>RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE REGULAÇÃO E ATS .....</b>	<b>70</b>
<b>DESCRIÇÃO DAS EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS: estudos econômicos .....</b>	<b>72</b>
<b>5. Avaliação econômica do tipo custo-efetividade e utilidade .....</b>	<b>72</b>
5.1. População .....	72
5.2. Horizonte temporal da análise .....	74
5.3. Perspectiva .....	74
5.4. Comparadores .....	74
5.5. Taxa de desconto .....	74
5.6. Desfechos considerados .....	74
5.7. Modelo econômico .....	75

CONFIDENCIAL

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

12

5.8.	Dados de eficácia .....	77
5.9.	Tratamento e Monitoramento.....	79
5.10.	Dados de segurança .....	80
5.11.	Dados de custos.....	81
5.12.	Dados de utilidade.....	83
5.13.	Suposições do modelo .....	85
5.14.	Parâmetros sujeitos a adaptação para a realidade SUS/Brasil .....	85
5.15.	CHEERS checklist.....	86
5.16.	Resultados determinísticos.....	88
5.17.	Análise de sensibilidade determinística univariada .....	89
5.18.	Resultados probabilísticos .....	90
5.19.	Discussão dos resultados .....	92
5.20.	Cenário alternativo 1 (revisão sistemática Korobelnik et al., 2015) .....	93
5.21.	Cenário alternativo 2 (modelo baseado nos dados do Protocolo T) .....	99
<b>6.</b>	<b>Análise de Impacto Orçamentário.....</b>	<b>113</b>
6.1.	População .....	114
6.2.	Participação de Mercado .....	118
6.3.	Custos .....	119
6.4.	Resultados .....	120
6.5.	Análise de sensibilidade .....	121
6.6.1	Cenário 1 .....	121
6.6.2	Cenário 2 .....	122
6.6.3	Conclusão – cenários de análise de sensibilidade.....	123
<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS .....</b>		<b>124</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>		<b>126</b>
<b>ANEXO I. Levantamento de dados no SIA/SIH relativos ao edema macular diabético.....</b>		<b>144</b>
<b>ANEXO II. Bula do aflibercepte (Eylia®) .....</b>		<b>154</b>
<b>ANEXO III. Estudos primários incluídos nas revisões sistemáticas.....</b>		<b>195</b>
<b>ANEXO IV. Fichas de avaliação crítica dos estudos analisados .....</b>		<b>197</b>

CONFIDENCIAL

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

## Lista de Tabelas

Tabela 1. Unidade de escala de acuidade visual de medição.....	20
Tabela 2. Dados da apresentação farmacêutica do aflibercepte (Eylia®).....	25
Tabela 3. Dados de acuidade visual após 2 anos de tratamento. ....	34
Tabela 4. Preço proposto para incorporação. ....	40
Tabela 5. Pergunta estruturada para elaboração da busca sistematizada realizada pelo demandante (PICOS). ....	42
Tabela 6. Lista de Agências de ATS consultadas para identificação de documentos a respeito do aflibercepte. ....	47
Tabela 7. Confiança na evidência sintetizada por Virgili et al. 2017.....	49
Tabela 8. Resultados da metanálise em rede para comparação aflibercepte versus ranibizumabe. ....	56
Tabela 9. Razões de chances para pares (intervalo de credibilidade 95%) do modelo de efeitos randômicos com BVCA basal incluída como covariável. ....	61
Tabela 10. Diferença média no ganho de letras na comparação de agentes anti-VEGF com laser ou injeção simulada e comparação indireta. ....	62
Tabela 11. Resultados metanálises diretas para comparações de ranibizumabe e aflibercepte com laser ou tratamento simulado.....	64
Tabela 12. Distribuição inicial dos estados de saúde.....	73
Tabela 13. Definição de cada estado de saúde. ....	73
Tabela 14. Matriz de transição do aflibercepte - Fase de eficácia.....	78
Tabela 15. Valor médio de log Odds Ratios de perda e ganho de 10/15 letras. ....	78
Tabela 16. Matriz de transição do ranibizumabe - Fase de eficácia.....	78
Tabela 17. Frequência de utilização de recursos. ....	80
Tabela 18. Taxa de eventos. ....	81
Tabela 19. Preços dos medicamentos considerados no modelo econômico. ...	81
Tabela 20. Custos do monitoramento de pacientes com EMD.....	82
Tabela 21. Custo dos eventos adversos resultantes do tratamento.....	83
Tabela 22. Valores de utilidade de cada estado de saúde.....	84
Tabela 23. Valores de desutilidade dos eventos adversos. ....	84
Tabela 24. Resultados determinísticos da comparação entre aflibercepte e ranibizumabe.....	88
Tabela 25. Discriminação dos custos por componentes de custos. ....	89
Tabela 26. Matriz de transição do aflibercepte - Fase de eficácia.....	94
Tabela 27. Valor médio de <i>log Odds Ratio</i> de perda e ganho de 10/15 letras. 94	
Tabela 28. Matriz de transição do ranibizumabe - Fase de eficácia.....	95
Tabela 29. Resultados determinísticos da comparação entre aflibercepte e ranibizumabe.....	98
Tabela 30. Acuidade visual em pacientes com escore menor que 69 letras no baseline <sup>72</sup> . ....	100
Tabela 31. Acuidade visual em pacientes com escore entre 69 e 78 letras no baseline.....	100
Tabela 32. Distribuição de pacientes no baseline <sup>72</sup> .....	103
Tabela 33. Taxa de descontinuação <sup>72</sup> .....	103
Tabela 34. Frequência de utilização de recursos. ....	104

CONFIDENCIAL

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

Tabela 35. Taxa de eventos adversos. ....	105
Tabela 36. Preços dos medicamentos considerados no modelo econômico. ....	105
Tabela 37. Custos do monitoramento de pacientes com EMD. ....	106
Tabela 38. Custos dos eventos adversos. ....	106
Tabela 39. Parâmetros para o cálculo da utilidade <sup>123</sup> . ....	107
Tabela 40. Utilidade calculada para acuidade visual. ....	107
Tabela 41. Resultados determinísticos da comparação entre aflibercepte e ranibizumabe (ganho de acuidade visual). ....	110
Tabela 42. Resultados determinísticos da comparação entre aflibercepte e ranibizumabe (QALY). ....	110
Tabela 43. Definição da população alvo da análise de impacto orçamentário. ....	116
Tabela 44. Número de pacientes com EMD. ....	116
Tabela 45. Taxa de prevalência de retinopatia diabética e EMD por 100 mil habitantes. Estimativas ajustadas com base nos critérios apresentados no racional do estudo, 2014 a 2017*. Estimação a partir de CID-10 H360. .	118
Tabela 46. Dinâmica de mercado proposta (cenário atual e cenário proposto). ....	119
Tabela 47. Número de aplicações por ano. ....	119
Tabela 48. Recursos utilizados no melhor cuidado de suporte. ....	120
Tabela 49. Resultados determinísticos da análise de impacto orçamentário. ....	120
Tabela 50. Participação de Mercado proposto – Análise de sensibilidade Cenário 1. ....	121
Tabela 51. Resultados do impacto orçamentário – Cenário 1. ....	122
Tabela 52. Participação de Mercado proposto – Análise de sensibilidade Cenário 2. ....	122
Tabela 53. Resultados do impacto orçamentário – Cenário 2. ....	123
Tabela A 1. Estudos primários incluídos diretamente e estudos primários que compõem RS. ....	195
Tabela A 2. Qualidade do estudo coorte, segundo checklist SIGN. ....	197
Tabela A 3. Qualidade metodológica das revisões sistemáticas segundo ferramenta AMSTAR. ....	198

**CONFIDENCIAL**

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

## Lista Figuras

Figura 1. Alteração no olho devido à ocorrência de retinopatia diabética. ....	15
Figura 2. Alteração na acuidade visual a partir do <i>baseline</i> . ....	29
Figura 3. Proporção de pacientes (%) com ganho de 10 ou mais letras ou 15 ou mais letras. ....	29
Figura 4. Alteração média na espessura da retina a partir do <i>baseline</i> . ....	30
Figura 5. Melhora média na acuidade visual a partir da medida de base. ....	32
Figura 6. Melhora média na acuidade visual a partir da medida inicial em pacientes com pior acuidade visual (20/50 ou pior). ....	33
Figura 7. Melhora média na acuidade visual a partir da medida inicial em pacientes com melhor acuidade visual (20/40 ou melhor). ....	34
Figura 8. Melhora média no espessamento de central da retina após dois anos de tratamento. ....	35
Figura 9. Melhora média no espessamento central da retina após dois anos de tratamento em (A) olhos com pior acuidade visual e (B) olhos com melhor acuidade visual. ....	36
Figura 10. Mudanças em acuidade visual com relação a letras ETDRS BCVA. ....	37
Figura 11. Mudanças na espessura central da retina. ....	38
Figura 12. Distribuição do número de injeções aplicadas em pacientes com EMD. ....	39
Figura 13. Metodologia GRADE. ....	51
Figura 14. Processo de seleção dos estudos (adaptado de PRISMA). ....	53
Figura 15. Diferença de resposta entre os grupos ranibizumabe vs. aflibercepte. ....	66
Figura 16. Fases contempladas no modelo econômico. ....	76
Figura 17. Estados de saúde do modelo econômico. ....	77
Figura 18. Diagrama de Tornado. NMB – <i>Net Monetary Benefit</i> . ....	90
Figura 19. Resultado da análise de sensibilidade probabilística entre aflibercepte e ranibizumabe. ....	91
Figura 20. Curva de Aceitabilidade de Custo-Efetividade. ....	92
Figura 21. Árvore de decisão do modelo econômico. ....	102
Figura 22. Resultados da análise de sensibilidade univariada (cenário alternativo – Protocolo T) - ganho de acuidade visual. ....	111
Figura 23. Resultados da análise de sensibilidade univariada (cenário alternativo – Protocolo T) – QALY. ....	111
Figura 24. Resultados da análise de sensibilidade probabilística (cenário alternativo – Protocolo T) – ganho de acuidade visual. ....	112
Figura 25. Resultados da análise de sensibilidade probabilística (cenário alternativo – Protocolo T) – QALY. ....	112
Figura 26. Racional para estabelecimento da população elegível ao tratamento com anti-VEGF (baseado no ano de 2020). ....	115

CONFIDENCIAL

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

## Lista de Siglas

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AV	Acuidade Visual
BCVA	Melhor acuidade visual corrigida, do inglês <i>best corrected visual acuity</i>
DM	Diabetes <i>mellitus</i>
EMD	Edema macular diabético
EQ-5D	EuroQoL-5 Dimensões
ERC	Espessura central da retina
ETDRS	Estudo do Tratamento Precoce da Retinopatia Diabética, do inglês <i>Early Treatment Diabetic Retinopathy Study</i>
MAR	Ângulo Mínimo de Resolução, <i>minimum angle of resolution</i>
NEI VFQ-25	Questionário de Função Visual do Instituto Nacional do Olho, do inglês <i>National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire</i>
PGF	Fator de crescimento placentário
PRN	<i>pro re nata</i>
RD	Retinopatia diabética
RR	Risco relativo
SDOCT	<i>Spectral-domain optical coherence tomography</i>
SUS	Sistema Único de Saúde
OCT	Tomografia de Coerência Óptica, do inglês <i>Optical Coherence Tomography</i>
VAR	Avaliação de Acuidade Visual, do inglês <i>Visual Acuity Rating</i>
VEGF	Fator de crescimento endotelial vascular, do inglês <i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>
VEGFR	Receptor do Fator de Crescimento Endotelial Vascular

CONFIDENCIAL

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

# DESCRIÇÃO DA DOENÇA E CONDIÇÃO DE SAÚDE

## 1. Definição e Classificação do Edema Macular Diabético (EMD)

### 1.1. Relação entre diabetes, retinopatia diabética e EMD

Diabetes *mellitus* (DM) é um grupo de doenças metabólicas complexas e com múltiplas causas, sendo caracterizada por hiperglicemia crônica e alterações do metabolismo de carboidratos, como resultado de deficiência na secreção e/ou ação da insulina<sup>1</sup>.

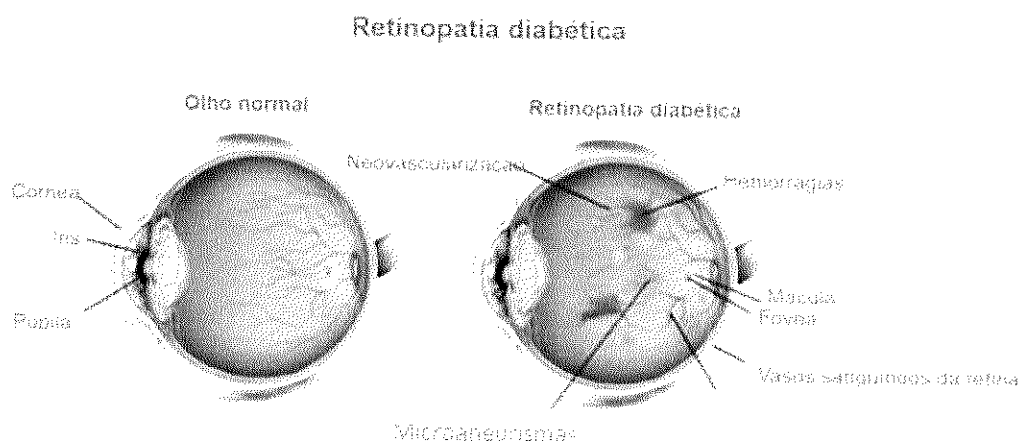
O DM pode se apresentar em duas formas principais: tipo 1 e tipo 2. DM tipo 1 é causado pela incapacidade de produção de insulina devido a uma resposta autoimune que resulta na destruição das células produtoras de insulina (células  $\beta$ -pancreáticas). DM tipo 1 corresponde a cerca de 5-10% dos casos de diabetes e ocorre predominantemente em crianças e adolescentes<sup>1,2</sup>.

DM tipo 2 apresenta uma prevalência muito superior, correspondendo a 90-95% dos casos de diabetes, sendo comumente diagnosticado em adultos. Seu desenvolvimento é complexo e resulta da combinação de deficiência de produção de insulina (deficiência relativa de insulina) e resistência à ação da insulina<sup>1,2</sup>.

O principal fator desencadeador de complicações relacionadas à DM é a hiperglicemia crônica, que acomete principalmente olhos, rins, nervos, coração e vasos sanguíneos. Pacientes com DM por longos períodos ou que possuem um mau controle da doença estão em risco de desenvolver complicações severas (macro e microvasculares), incluindo doença cardiovascular, retinopatia, neuropatia e nefropatia<sup>2,3</sup>.

A retinopatia diabética (RD) é uma das principais complicações microvasculares e pode causar cegueira se não diagnosticada e tratada a tempo, tanto em pacientes em idade produtiva como na população idosa. A doença é caracterizada pela alteração na permeabilidade dos vasos sanguíneos da retina em decorrência da hiperglicemia crônica e tem um caráter progressivo, evoluindo de um estado inicial não-proliferativo, caracterizado pela formação de microaneurismas nos vasos sanguíneos do olho, para o quadro proliferativo,

envolvendo neovascularização no disco óptico, retina, e segmento anterior do olho (Figura 1). A neovascularização pode causar sangramentos localizados ou mais extensos, incluindo hemorragias vítreas, que por sua vez geram perda celular, fibrose cicatricial, descolamentos tracionais da retina, e conseqüentemente diminuição significativa e limitante da visão<sup>4-6</sup>.



**Figura 1.** Alteração no olho devido à ocorrência de retinopatia diabética.  
Fonte: Inove Oftalmologia <sup>7</sup>.

A RD pode evoluir com ou sem o edema macular diabético (EMD), outra complicação do DM que pode causar risco à visão se não for diagnosticado e tratado precocemente. Neste caso ocorre extravasamento de fluidos, lipídeos e proteínas na região da mácula, em decorrência da permeabilidade alterada pela exposição à hiperglicemia crônica, causando assim a deterioração da acuidade visual (AV)<sup>8,9</sup>. O EMD pode ocorrer em qualquer estágio da RD em consequência das alterações vasculares<sup>6</sup>.

O EMD é a principal causa de perda de visão moderada a grave em pacientes com DM, afetando aproximadamente 7% das pessoas diabéticas com idade superior a 18 anos<sup>10,11</sup>. Se não tratados, aproximadamente 50% dos pacientes com EMD podem perder mais de duas linhas de AV em dois anos e evoluir para cegueira<sup>12</sup>.

## 1.2. Fisiopatologia do EMD e classificações

A fisiopatologia do EMD é multifatorial e complexa, envolvendo diversas vias de processos interrelacionadas que são iniciadas pela hiperglicemia sustentada, culminando na destruição da barreira hematoretiniana (BHR), barreira formada pelos vasos da retina e o epitélio pigmentar contra a entrada de macromoléculas<sup>13,14</sup>, sendo que alterações na permeabilidade de vasos têm papel de destaque nesse processo<sup>13</sup>.

A destruição da BHR ocasiona fluxo anormal de fluido, causando acúmulo de líquido e macromoléculas nas camadas intraretinais da mácula<sup>13</sup>. O EMD está normalmente associado com a presença de exsudatos duros, formados por lipoproteínas que vazaram dos capilares da retina<sup>15</sup>. Uma vez desenvolvido, o EMD pode reduzir a função visual pelo rompimento mecânico das camadas da retina responsáveis pela AV ou causando perda funcional dos fotorreceptores e outras estruturas responsáveis pela visão<sup>16</sup>.

Dentre os diversos fatores que podem acarretar o rompimento da BHR, merecem destaque os fatores da família VEGF (Fator de Crescimento do Endotélio Vascular), promovendo tanto o extravasamento vascular como a inflamação<sup>16,17</sup>. A família do VEGF é formada por diversas moléculas, como VEGF-A, VEGF-B e PGF, bem como os receptores VEGFR-1 e VEGFR-2. Tanto VEGF-A, VEGF-B e PGF são moléculas pró-angiogênicas, cuja cascata de sinalização é iniciada pela ligação dos mesmos ao receptor VEGFR-1<sup>18,19</sup>.

A ativação excessiva de receptores específicos pelos VEGFs, principalmente o VEGF-A, resulta em neovascularização patológica (formação de novos vasos de forma não fisiológica) e permeabilidade vascular excessiva (extravasamento do líquido intravascular causando dano à retina), além de aumento do processo inflamatório, por infiltração leucocitária através da ativação de fatores como o PGF<sup>20-23</sup>.

Estudos pré-clínicos mostram que a aplicação de fatores da família VEGF em animais resulta no surgimento dos sintomas de retinopatia diabética e EMD, como microaneurismas, edema macular e neovascularização da retina<sup>24</sup>. Além disso, pacientes com EMD apresentam concentrações aumentadas de VEGF<sup>25</sup>.

A atual classificação de severidade do EMD foi estabelecida pelo Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS). A presença de EMD foi definida pelo espessamento da retina e/ou presença de exsudatos duros com até um disco de diâmetro do centro da mácula. O termo edema macular clinicamente significativo (EMCS) foi introduzido pelo ETDRS para caracterizar a severidade da doença (maior proximidade do centro da mácula (fóvea) e, portanto, maior ameaça à visão central)<sup>26</sup>.

De acordo com o *International Clinical Diabetic Macular Edema Disease Severity Scale*, EMD é classificado como presente (leve, moderado ou grave) ou ausente<sup>27</sup>. Bresnick propôs a classificação de EMD como focal ou difuso, de acordo com o padrão de vazamento dos microaneurismas<sup>28</sup>.

A história natural do EMD caracteriza-se por uma progressão lenta do espessamento da retina até o centro da mácula, causando deterioração gradual da AV<sup>9</sup>. O risco de RD e EMD aumenta com a duração do diabetes<sup>29,30</sup>. A resolução espontânea do EMD é muito rara e geralmente secundária à melhora nos fatores de riscos sistêmicos, como controle glicêmico, hipertensão ou hipercolesterolemia<sup>29</sup>. O ETDRS mostrou que, sem tratamento, 25% a 30% dos pacientes com EMD tiveram perda moderada de visão (geralmente definida como uma duplicação do ângulo visual, equivalente a uma piora de 3 linhas [ou 15 letras] na tabela do ETDRS) dentro de 3 anos<sup>31</sup>. Outros estudos indicam que aproximadamente metade dos pacientes com EMD perderão duas ou mais linhas de AV em 2 anos<sup>12</sup>.

### 1.3. Epidemiologia do EMD no Brasil

A Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) afirma que o Brasil ocupa a 4ª posição entre os países com maior prevalência de DM, sendo 14,3 milhões de pessoas, e muitas ainda sem diagnóstico<sup>32</sup>. Segundo o Vigitel (Sistema de Monitoramento de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas não Transmissíveis) mais recente, a prevalência de diabetes na população brasileira apresentou aumento de cerca de 62%, passando de 5,5% em 2006 para 8,9% em 2016<sup>33</sup>.

Cerca de 50% dos portadores de DM desenvolverão algum grau de RD ao longo da vida. O paciente diabético tem quase 30 vezes mais chance de evoluir para cegueira comparado ao paciente não diabético. A porcentagem de pacientes diabéticos com algum grau de RD aumenta em função do tempo de doença. No Brasil, estima-se que a cegueira entre diabéticos possa alcançar a prevalência de 4,8%<sup>34</sup>. Não existe, no entanto, um valor de prevalência de RD e EMD referente a toda população brasileira, de maneira que os estudos apresentam certa variabilidade.

Um estudo conduzido no Recife comparou a prevalência de RD e EMD na população urbana e rural de mais de 2200 pacientes diagnosticados com diabetes. A prevalência de RD variou de 24 a 39%, enquanto a prevalência de EMD variou de 2 a 9%<sup>35</sup>.

Ramos *et al.*, 1999<sup>36</sup>, avaliaram a prevalência de RD em 46 pacientes de uma associação de diabéticos. Os resultados mostraram que 44,44% e 24,3% dos pacientes com DM tipo 1 e tipo 2, respectivamente, apresentaram RD. Outro ponto destacado no estudo foi que 65,22% dos indivíduos avaliados nunca haviam realizado exame de fundoscopia. Este fato evidencia que estes números estão distantes do ideal para atingir uma prevenção adequada, e não necessariamente reproduzem a realidade do país. O nível de informação da população diabética em relação à possibilidade de desenvolvimento da retinopatia e da própria cegueira ainda é insatisfatório mesmo em pacientes que frequentam associações destinadas a atender este tipo de paciente, havendo baixa cobertura em termos de prevenção e detecção da doença.

#### 1.4. Etiologia e fatores de risco

O principal fator de risco no desenvolvimento de RD e EMD é a duração do diabetes. A prevalência de qualquer tipo de RD variou de 8% em pacientes que apresentavam diabetes há 3 anos, até 80% em pacientes com diabetes há 15 anos<sup>29</sup>. Mais especificamente no caso de EMD, ter diabetes por mais de 10 anos está associado a uma maior prevalência de EMD<sup>37</sup>. A glicemia não controlada causa danos às células endoteliais e compromete a BHR<sup>38</sup>.

14

Klein e colaboradores<sup>39</sup> analisaram mais de 900 pacientes com diabetes e idade inferior a 30 anos e observaram que a prevalência de EMD variou de 0%, para pacientes que apresentavam diabetes há menos de 5 anos, a 32%, em pacientes que apresentavam diabetes há mais de 20 anos. Nesse estudo também se verificou que a prevalência de EMD aumentou com o aumento da gravidade da retinopatia dos pacientes. Além disso, pacientes com alta pressão diastólica, sistólica e ocular apresentaram maior risco de apresentar EMD.

Além da duração da diabetes, outros fatores relacionados ao diabetes, como hipertensão (conforme discutido anteriormente), dislipidemia, nefropatia e anemia também podem aumentar o risco de desenvolvimento de EMD<sup>38</sup>.

### 1.5. Diagnóstico

Exames periódicos e abrangentes (compreensivos) dos olhos são essenciais para todos os indivíduos com DM, visto que estes têm alto risco de desenvolverem RD e EMD. Quando precocemente detectados, essas patologias podem ser tratadas de maneira mais eficaz<sup>40,41</sup>.

Sabe-se que mesmo pacientes com RD avançada podem ser assintomáticos, além do EMD só causar alterações visuais quando há acometimento da fóvea ou da retina imediatamente adjacente. Dessa forma, é imprescindível que os pacientes com DM sejam rotineiramente monitorados com exames de fundo de olho. O intervalo de monitoramento de pacientes com DM antes do diagnóstico de retinopatias não deve ser superior a 1 ano<sup>40,41</sup>.

Inicialmente deve-se realizar a oftalmoscopia, fundoscopia ou mapeamento de retina, para avaliação do fundo do olho, ou seja, a retina, por meio do uso de conjunto de lentes. Além desse, após o diagnóstico da retinopatia são realizados também os exames de angiografia com fluoresceína e tomografia de coerência óptica (OCT). A angiografia com fluoresceína permite a análise de possíveis vazamentos dos capilares da retina, enquanto a OCT produz imagens seccionais quantitativas e qualitativas que permitem avaliar a espessura retiniana e a camada de fibras nervosas<sup>41-43</sup>.

## 1.6. Desfechos para avaliar a doença

A acuidade visual (AV) central refere-se à capacidade do sistema visual de discernir detalhes finos no ambiente, medidos com estímulos visuais impressos ou projetados. Ela descreve apenas um aspecto do desempenho visual de uma área da retina; no entanto, uma vez que é facilmente mensurada e que é uma ferramenta de triagem eficaz, essa é a função visual que é medida com maior frequência <sup>44,45</sup>.

Dois principais ferramentas são usadas para medir AV: a tabela de Snellen e o quadro do Estudo do Tratamento Precoce da Retinopatia Diabética (*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study, ETDRS*)<sup>46,47</sup>. O decimal ou o logaritmo das conversões do ângulo mínimo de resolução (logMAR) também podem ser utilizados. A Tabela 1 apresenta a relação entre as escalas supracitadas para avaliar acuidade visual. A tabela está organizada dos melhores resultados de AV para os piores <sup>48</sup>.

A AV constitui o principal parâmetro funcional para avaliação quantitativa da resposta funcional no tratamento da EMD e o principal critério que influencia a tomada de decisão clínica. Além da AV, o outro principal parâmetro que pode ser avaliado é a espessura central da retina, que pode estar diretamente relacionado com AV<sup>49,50</sup>.

**Tabela 1.** Unidade de escala de acuidade visual de medição.

LogMar	VAR (%)	Snellen (métrico)	Snellen (Imperial)	~ Decimal	Número de letras (ETDRS)
-0,3	115	6/3	20/10	2,0	100
-0,20	110	6/3.8	20/12.5	1,60	95
-0,10	105	6/4.8	20/16	1,25	90
0	100	6/6	20/20	1,00	85
0,10	95	6/7.5	20/25	0,80	80
0,20	90	6/9.5	20/32	0,63	75
0,30	85	6/12	20/40	0,50	70
0,40	80	6/15	20/50	0,40	65
0,50	75	6/19	20/63	0,32	60
0,60	70	6/24	20/80	0,25	55

20

CONFIDENCIAL

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

JS

0,70	65	6/30	20/100	0,20	50
0,80	60	6/38	20/125	0,16	45
0,90	55	6/48	20/160	0,125	40
1,00	50	6/60	20/200	0,10	35
1,30	35	6/120	20/400	0,05	20
1,60	20	6/240	20/800	0,025	5
2,00	0	6/600	20/2000	0,01	-

MAR: ângulo mínimo de resolução (*minimum angle of resolution*); VAR: avaliação da acuidade visual (*visual acuity rating*). Snellen imperial = medida em pés, Snellen métrico = medida em metros.

### 1.7. Tratamentos disponíveis

Não existe cura para o EMD, sendo que o principal objetivo dos tratamentos disponíveis é impedir, ou diminuir a velocidade da evolução da doença. Um dos primeiros tratamentos para EMD foi a fotocoagulação, em especial depois da publicação do estudo *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* no qual o tratamento foi responsável por uma diminuição de 50% na perda moderada de acuidade visual em três anos, em comparação à ausência de tratamento<sup>31,51</sup>. Procedimentos cirúrgicos, como a vitrectomia, também são utilizados em especial nos casos de EMD em que coexista a tração macular<sup>51</sup>.

Tendo em vista o papel que os fatores da família VEGF desempenham na fisiopatologia do EMD, as terapias baseadas em anti-VEGF apresentam destaque com a publicação de diversos estudos clínicos e observacionais comprovando seus benefícios clínicos<sup>52,53</sup>. Existem hoje dois antiangiogênicos disponíveis no mercado aprovados para o tratamento do EMD: o aflibercepte (Eylia®) e o ranibizumabe (Lucentis®). O bevacizumabe (Avastin®) não possui esta indicação aprovada em bula, e por essa razão não será contemplado como ponto focal nas discussões deste dossiê. Vale ressaltar que a fotocoagulação e os anti-VEGF não compartilham o mesmo *momentum* na linha terapêutica, e, portanto, não será utilizado como comparador.

Sabe-se da prática clínica, que os agentes anti-VEGF não substituirão a fotocoagulação. Enquanto as terapias anti-VEGF têm por objetivo a manutenção da acuidade visual no médio-longo prazo, a fotocoagulação é utilizada para interromper evolução rápida e aguda da perda da acuidade visual, sendo,

portanto, seu uso pontual na linha do cuidado, além de que pode ser considerado em alguns casos como tratamento adjuvante.

Os implantes com corticosteroides intravítreos também podem ser utilizados, porém promovem preocupações entre os especialistas devido aos diversos relatos de reações adversas (catarata e glaucoma) e menor tempo de duração do que o preconizado pelos estudos clínicos<sup>51</sup>.

Além das terapias atuando diretamente no EMD, é fundamental que a doença de base e fatores de risco sejam controlados. E por isso, o controle da glicemia sérica, pressão arterial e níveis séricos de lipídios são importantes para o tratamento destes pacientes. Afinal, esses fatores de risco estão fortemente ligados ao surgimento e evolução de EMD<sup>52</sup>.

### 1.8. Terapias disponíveis no SUS para EMD

No SUS, até recentemente, as únicas terapias disponíveis foram as baseadas a laser, como a fotocoagulação e pan-fotocoagulação. Atualmente, essas terapias são utilizadas principalmente no tratamento de pacientes com RD sem envolvimento de centro e com boa acuidade visual. Há diversas razões para essa conduta, sendo que uma delas consiste na segurança do procedimento quanto aos efeitos colaterais, como formação de cicatrizes, diminuição da acuidade visual (quando a cicatriz estende-se à fóvea) e fotofobia em tratamentos intensos<sup>54,55</sup>.

As alternativas anti-VEGF elegíveis para o uso no SUS seriam aflibercepte e ranibizumabe. O bevacizumabe não foi desenvolvido para uso oftalmológico, e existem divergências com relação ao seu fracionamento/manipulação e segurança para o paciente, com seus possíveis efeitos adversos, como endoftalmite infecciosa<sup>56</sup>.

As duas tecnologias avaliadas nesse documento foram consideradas da seguinte maneira: aflibercepte a *intervenção* e ranibizumabe o *comparador*.

### 1.9. Carga clínica e econômica do EMD

As complicações microvasculares do diabetes são comumente diagnosticadas como doenças oculares; no entanto, mudanças patológicas na

circulação cardíaca e cerebral também ocorrem<sup>57</sup>. Esta é a causa de danos em microvasos dos olhos e de grandes vasos do coração e do cérebro. Há limitada informação disponível sobre a mortalidade associada ao EMD, porém estes pacientes parecem estar em maior risco de mortalidade por doenças cardíacas isquêmicas e têm maior risco de internação por infarto do miocárdio (IAM) e acidentes vasculares cerebrais (AVC) do que diabéticos sem EMD<sup>57,58</sup>.

Shea e colaboradores realizaram estudo de custo da doença nos EUA mostrando que há um aumento de 31% nos gastos no primeiro ano (diagnóstico e tratamento) e aumento de 29% no terceiro ano, quando comparado com pacientes diabéticos que não apresentam EMD<sup>59</sup>. Os autores observaram uma mudança no padrão de utilização de recursos ao longo dos anos, com maior utilização de OCT e de injeções intravítreas e diminuição da utilização de terapias a laser<sup>59</sup>.

Um estudo conduzido no Canadá acompanhou pacientes com EMD e verificou que o custo mensal por paciente era superior a 2 mil dólares, sendo que o custo foi proporcional ao nível de perda de acuidade visual dos pacientes. O estudo também observou diminuição na qualidade de vida medida tanto pelo questionário NEI VFQ-25 como EQ-5D<sup>60</sup>.

Além dos custos médicos diretos e impactos na qualidade de vida, há um grande impacto com relação à perda de produtividade, visto que o EMD é uma das principais causas de cegueira em pacientes diabéticos, e afeta também pacientes em idade produtiva. Existe uma alta taxa de utilização de recursos nesses pacientes, que incluem visitas a especialistas, com reflexo em perda de dias de trabalho<sup>61,62</sup>.

#### 1.10. Necessidades médicas não atendidas

Devido à alta relação que o EMD tem com a perda de acuidade visual e cegueira, existe a necessidade de disponibilidade de tratamentos mais eficazes para seu tratamento. Enquanto os tratamentos iniciais (fotocoagulação) apenas impediam a progressão da doença, os novos anti-VEGF apresentam potencial não apenas de retardar a progressão mas também resultar em melhora de

acuidade visual de pacientes, com ganho de letras a partir da acuidade visual de base (antes do início do tratamento) <sup>63</sup>.

O uso de corticoides para o tratamento de EMD, além de resultar em menor ganho de acuidade visual quando comparado ao tratamento com anti-VEGF, também está relacionado com alta incidência de eventos adversos, como aumento do risco de desenvolvimento de catarata e aumento da pressão intraocular, podendo desencadear glaucoma em pacientes suscetíveis<sup>64</sup>. O glaucoma e a catarata são duas condições que podem acarretar em custos adicionais ao tratamento do EMD, caso o manejo seja necessário. Portanto, o aumento da incidência destes eventos adversos, além de prejudicar a qualidade de vida do paciente, aumenta o custo de tratamento global desta população.

Atualmente, os agentes anti-VEGF (aflibercepte e ranibizumabe) são considerados o padrão ouro de tratamento para EMD<sup>65,66</sup>. Recentemente, uma revisão sistemática da literatura confirmou que agentes anti-VEGF (aflibercepte e ranibizumabe) fornecem benefício clínico quando comparados à fotocoagulação a laser<sup>67</sup>. As diretrizes atuais reconhecem os agentes anti-VEGF (aflibercepte e ranibizumabe) como a melhor opção de tratamento para pacientes com EMCS<sup>66,68-71</sup>.

## DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA

O aflibercepte (Eylia<sup>®</sup>, Tabela 2) é um antiangiogênico, especialmente purificado e formulado para uso oftalmológico através de injeções intravítreas. Ele possui características moleculares específicas e únicas, é uma proteína de fusão recombinante que consiste de porções de domínios extracelulares dos receptores 1 e 2 do VEGF humano, ligados à porção Fc da imunoglobulina humana IgG1, e apresenta alta afinidade por uma ampla gama de VEGFs, incluindo todas as isoformas de VEGF-A, o VEGF-B e pelo PGF<sup>20-23</sup>.

É importante destacar que dentre os agentes anti-VEGF disponíveis no mercado brasileiro, somente o aflibercepte atua nos três fatores de crescimento acima citados. Os demais anti-VEGFs atuam somente no fator VEGF-A<sup>20</sup>.

No estudo Protocolo T foi evidenciado que aflibercepte demonstrou ganho rápido e sustentado da visão com superioridade em relação ao ranibizumabe e bevacizumabe já no 1º ano de tratamento<sup>72</sup>.

**Tabela 2.** Dados da apresentação farmacêutica do aflibercepte (Eylia<sup>®</sup>).

<b>Apresentações</b>	Frasco ampola com volume de enchimento de 0,278 mL
<b>Composição</b>	<u>Princípio ativo:</u> aflibercepte
	<u>Excipientes:</u> polissorbato 20, fosfato de sódio monobásico monoidratado, fosfato de sódio dibásico heptaidratado, cloreto de sódio, sacarose e água
<b>Administração</b>	Solução injetável intravítrea
<b>Indicação</b>	Edema Macular Diabético

## 2. Aflibercepte

### 2.1. Indicação e posologia

Aflibercepte possui diversas indicações em bula. Dessas, a que se relaciona ao EMD consiste em pacientes que apresentam:

*Deficiência visual devido ao edema macular diabético (EMD);*

A posologia descrita em bula corresponde inicialmente a dose única de 2 mg de aflibercepte em cada olho comprometido a cada 4 semanas para as primeiras cinco doses consecutivas, seguido por uma injeção a cada 8 semanas. Após os primeiros 12 meses de tratamento, esse intervalo pode ser estendido com base em critérios médicos, tal como em um regime de tratar e estender <sup>73</sup>.

Dose	Frequência
Dose única 2 mg em cada olho afetado	A cada 4 semanas durante as 5 primeiras doses;
<b><i>Se não houver intercorrências:</i></b>	
Dose única 2 mg em cada olho afetado	a cada 8 semanas;
<b><i>Após 12 meses de tratamento, sem intercorrências e com benefício clínico, caberá ao médico estender ou não os intervalos entre doses.</i></b>	

Quadro 1. Regime posológico descrito em bula.

É importante destacar que a posologia acima descrita pode ser alterada conforme opinião do médico oftalmologista. Estudos clínicos e observacionais discutem a utilização de outros regimes posológicos como o *pro re nata* (PRN), o qual consiste em administrar doses de 2 mg em cada olho afetado em intervalos de 4 semanas até completa resolução do fluido intravítreo. Após esse desfecho, o paciente segue sendo monitorado com tomografia de coerência óptica *spectral-domain* (SDOCT) e somente é submetido a novas administrações do medicamento quando há recorrência do fluido intravítreo ou aumento da espessura da retina <sup>74-76</sup>. Outra opção de tratamento é o tratar e estender em que os intervalos entre as doses são progressivamente estendidos até que seja encontrado o intervalo ideal para que não ocorra a recidiva da doença <sup>73</sup>. A extensão do intervalo de tratamento com o uso do aflibercepte tem se mostrado uma opção segura e eficiente com resultados similares aos dos estudos pivotais, porém com redução dos custos diretos e indiretos do tratamento, pela redução do número total de injeções necessárias ao longo do tempo <sup>74-76</sup>.

## 2.2. Mecanismo de ação

Embora os fatores da família VEGF (VEGF-A e PGF) desempenhem papel na fisiologia da angiogênese e permeabilidade de vasos através de sua ligação com seus receptores (VEGFR-1 e VEGFR-2), a ativação excessiva desses receptores pelo VEGF-A pode resultar em neovascularização patológica e permeabilidade vascular excessiva, sendo que o PGF pode ter sinergia com o VEGF-A<sup>19,77,78</sup>.

O aflibercepte atua como um receptor que se liga ao VEGF-A e PGF com maior afinidade do que seus receptores naturais e, assim, pode inibir a ligação e ativação dos mesmos<sup>79</sup>. Desta forma, a ligação com aflibercepte bloqueia a ação do VEGF-A e, diferentemente dos outros agentes anti-VEGFs, inibe também o PGF<sup>78</sup>. Esse fato, permite um duplo mecanismo de inibição tanto da via angiogênica como da via inflamatória (através do PGF) que tem um papel importante na fisiopatologia das doenças maculares e particularmente no EMD<sup>80</sup>.

O fato de fazer uma ligação 1:1 com o dímero de VEGF aprisionando-o entre seus dois braços, torna a ligação mais estável o que permite um maior tempo de atividade biológica do produto quando comparado a outros antiangiogênicos, conforme modelo elaborado por Stewart et al<sup>21</sup>.

Para mais detalhes, consulte a Bula de aflibercepte (Eylia<sup>®</sup>) no **Anexo II** deste documento.

## 2.3. Síntese de estudos primários que incluíram aflibercepte

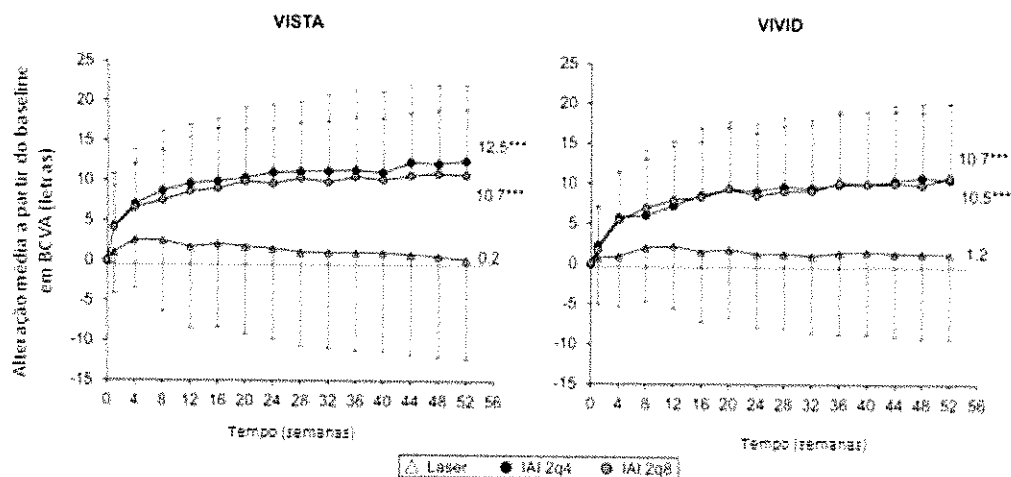
A seguir, sintetiza-se o desenho e principais achados dos estudos primários que incluíram aflibercepte em ordem cronológica. A análise e discussão de todas as evidências científicas localizadas na literatura encontra-se na **Seção Descrição das Evidências Científicas**.

Os estudos evidenciam a superioridade de eficácia de aflibercepte comparado à fotocoagulação, independente da dose (DA VINCI, VISTA e VIVID) e comparado ao ranibizumabe (Protocolo T) considerando a população geral incluída, superioridade entre pacientes com pior acuidade visual basal e

similaridade entre pacientes com melhor acuidade visual basal e significativa menor persistência de EMD na comparação com ambos os agentes anti-VEGF.

DA VINCI<sup>80</sup> foi um ensaio clínico randomizado de fase 2 com duplo mascaramento que comparou diferentes regimes de tratamento [0,5 mg a cada 4 semanas (0,5q4), 2q4, 2q8 após 3 doses iniciais e 2 mg se necessário após 3 doses mensais iniciais (2PRN)] e fotocoagulação macular. No total, foram incluídos 221 pacientes com EMD com envolvimento central. O ganho médio em BCVA do início do tratamento até a semana 24 para aflibercepte 0,5q4, 2q4, 2q8 e 2PRN versus laser foi de 8,6, 11,4, 8,5 e 10,3 versus 2,5 letras ( $p < 0,0085$ ). O ganho médio em BCVA do início do tratamento até a semana 52 foi 11,0, 13,1, 9,7 e 12,0 versus -1,3 letras ( $p \leq 0,0001$ ). A proporção correspondente de olhos ganhando  $\geq 15$  letras na semana 52 foi de 40,9%, 45,5%, 23,8% e 42,2% versus 11,4% ( $p = 0,0031$ ,  $p = 0,0007$ ,  $p = 0,1608$  e  $p = 0,0016$  versus laser). A redução média em espessura central da retina na semana 52 foi -165,4, -228,4, -187,8 e -180,3 versus -58,4  $\mu\text{m}$  ( $p < 0,0001$ ). Aflibercepte foi bem tolerado, sendo a maioria dos eventos adversos oculares reportados hemorragia conjuntival, dor ocular, hiperemia ocular e pressão intraocular aumentada, enquanto sistêmicos incluíram hipertensão, náusea e insuficiência cardíaca congestiva.

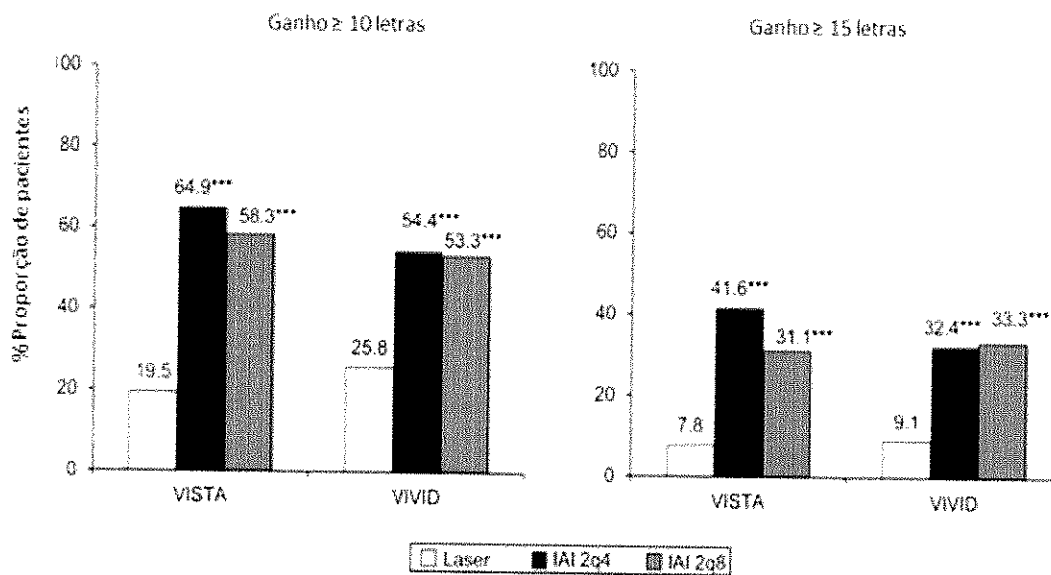
VISTA e VIVID<sup>81</sup> são dois ensaios clínicos randomizados de fase 3 com duplo mascaramento que compararam injeção intravítrea de aflibercepte (2q4 nas primeiras 5 doses e 2q8 nas doses subsequentes) com fotocoagulação macular em pacientes com EMD. Os pacientes envolvidos no grupo controle foram tratados com fotocoagulação à laser enquanto o grupo intervenção recebeu aflibercepte na dose supracitada. No total, foram incluídos 872 pacientes (olhos) com DM1 ou DM2 que apresentam EMD com envolvimento central. O ganho médio em BCVA do *baseline* até a semana 52 para aflibercepte 2q4 e 2q8 versus laser foi de 12,5 e 10,7 versus 0,2 letras ( $p < 0,0001$ ) no VISTA e 10,5 e 10,7 versus 1,2 letras ( $p < 0,0001$ ) no VIVID (Figura 2).



**Figura 2.** Alteração na acuidade visual a partir do *baseline*.

Média  $\pm$  desvio padrão. IAI 2q4 – 2 mg de aflibercepte a cada 4 semanas; IAI 2q8 – 2mg de aflibercepte mensais nos primeiros cinco meses seguido de aplicações a cada 8 semanas.

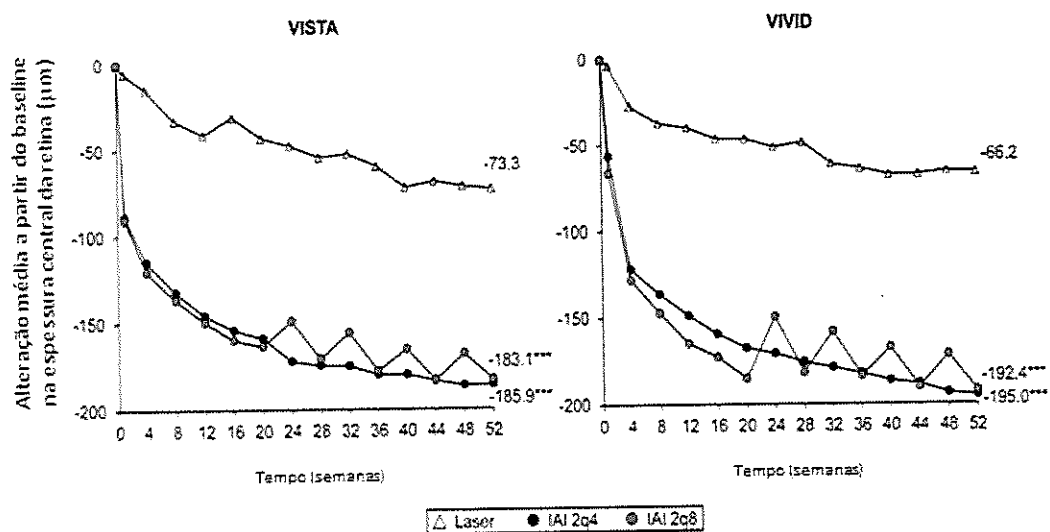
A proporção correspondente de olhos ganhando  $\geq 15$  letras foi de 41,6% e 31,1% versus 7,8% ( $p < 0,0001$ ) no VISTA e 32,4% e 33,3% versus 9,1% ( $p < 0,0001$ ) no VIVID (Figura 3).



**Figura 3.** Proporção de pacientes (%) com ganho de 10 ou mais letras ou 15 ou mais letras.

IAI 2q4 – 2 mg de aflibercepte a cada 4 semanas; IAI 2q8 – 2mg de aflibercepte mensais nos primeiros cinco meses seguido de aplicações a cada 8 semanas.

A redução média em espessura central da retina foi 185,9 e 183,1 versus 73,3  $\mu\text{m}$  ( $p < 0,0001$ ) no VISTA e 195,0 e 192,4 versus 66,2  $\mu\text{m}$  ( $p < 0,0001$ ) no VIVID (Figura 4). As incidências de eventos adversos oculares e não oculares, bem como de eventos adversos graves como eventos tromboembólicos e mortes relacionadas a causas vasculares, foram similares entre os grupos tratados. Estes estudos comprovam a eficácia e a segurança do medicamento em duas posologias distintas com ganho visual e anatômico semelhante entre si e claramente superior ao laser em ambas as posologias testadas.



**Figura 4.** Alteração média na espessura da retina a partir do *baseline*.

Média  $\pm$  desvio padrão. IAI 2q4 – 2 mg de aflibercepte a cada 4 semanas; IAI 2q8 – 2mg de aflibercepte mensais nos primeiros cinco meses seguido de aplicações a cada 8 semanas.

### 2.3.1. Protocolo T

DRCnet 2015<sup>88</sup> ou Protocolo T<sup>72</sup> é o único ensaio clínico randomizado que compara diretamente os agentes anti-VEGF (aflibercepte 2 mg; ranibizumabe 0,3 mg e bevacizumabe 1,25 mg) entre si em pacientes com EMD e acuidade visual (AV) insuficiente. Nos 89 centros participantes, foram selecionados 660 participantes com idade média de  $61 \pm 10$  anos, sendo 47% do sexo feminino e

23

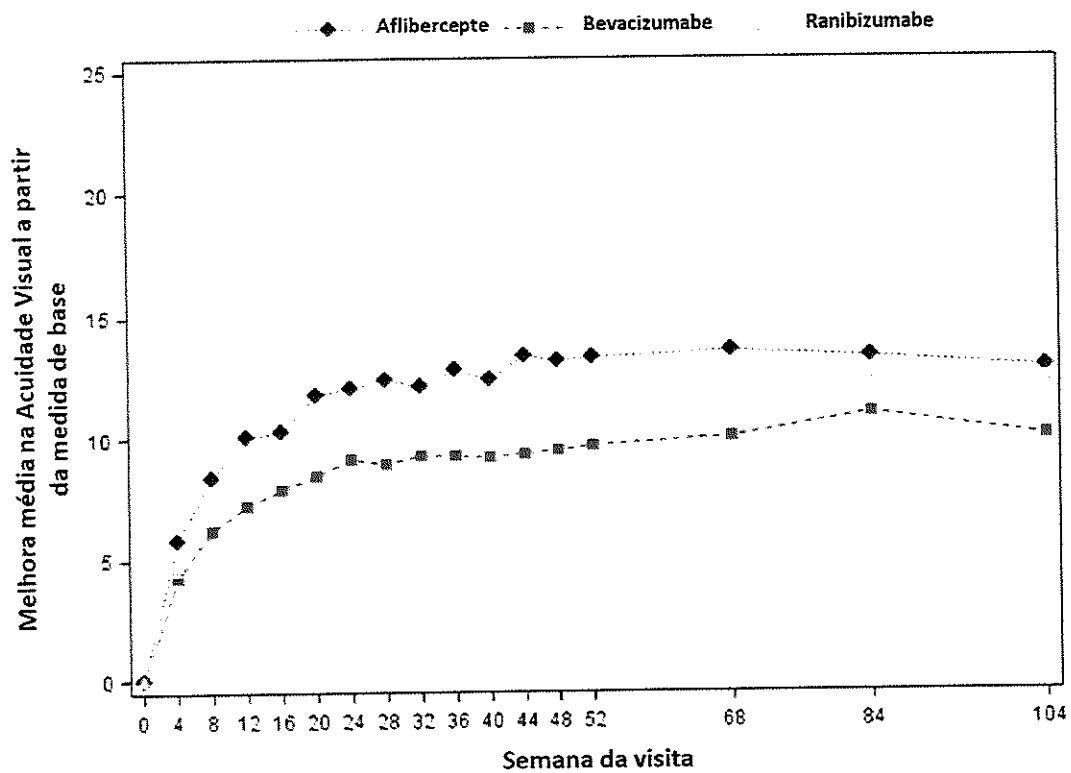
que apresentavam acuidade visual de 20/32 a 20/320 (Snellen), EMD com comprometimento central e espessura média central entre 421  $\mu\text{m}$ . Os pacientes selecionados não haviam sido tratados com agentes anti-VEGF por um período mínimo de 12 meses. O período de duração do estudo foi de dois anos.

Os participantes foram randomizados para receberem um dos agentes anti-VEGF: aflibercepte (2 mg), ranibizumabe (0,3 mg) ou bevacizumabe (1,25 mg). Os exames/consultas de acompanhamento foram realizados a cada 4 semanas no primeiro ano e a cada 4-16 semanas no segundo ano, dependendo do esquema de tratamento. A cada consulta, a necessidade de nova aplicação era avaliada de acordo com os critérios de AV e resultados do OCT.

O número médio de injeções foi de 5, 6 e 6 no 2º ano e 15, 16 e 15 ao longo dos 2 anos, respectivamente, em aflibercepte, bevacizumabe e ranibizumabe ( $p = 0,08$ ).

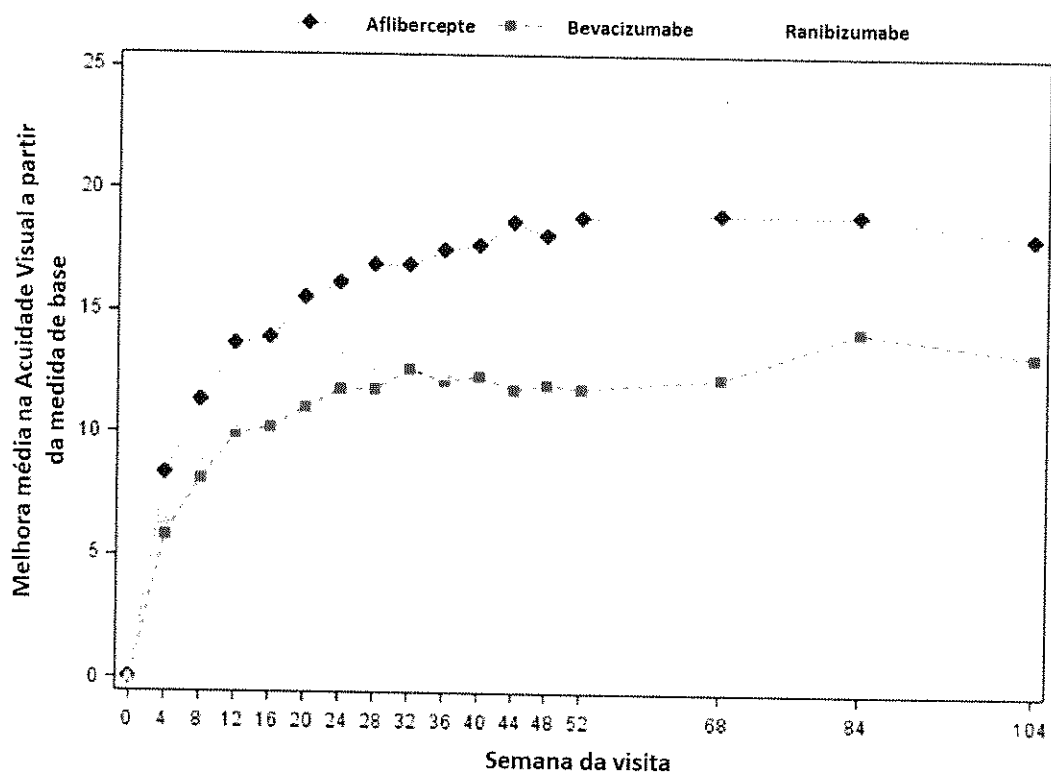
A fotocoagulação foi administrada em casos de EMD persistente em 41%, 64% e 52% em pacientes tratados com aflibercepte, bevacizumabe e ranibizumabe, respectivamente (aflibercepte vs bevacizumabe,  $p < 0,001$ ; aflibercepte vs ranibizumabe,  $p = 0,04$ ; bevacizumabe vs ranibizumabe,  $p = 0,01$ ) durante os dois anos de estudo.

Em 2 anos, a melhora média da acuidade visual foi de 12,8, 10,0 e 12,3 letras com aflibercepte, bevacizumabe e ranibizumabe, respectivamente (aflibercepte vs bevacizumabe,  $p = 0,02$ ; aflibercepte vs ranibizumabe,  $p = 0,47$ ; bevacizumabe vs ranibizumabe,  $p = 0,11$ ) (Figura 5).



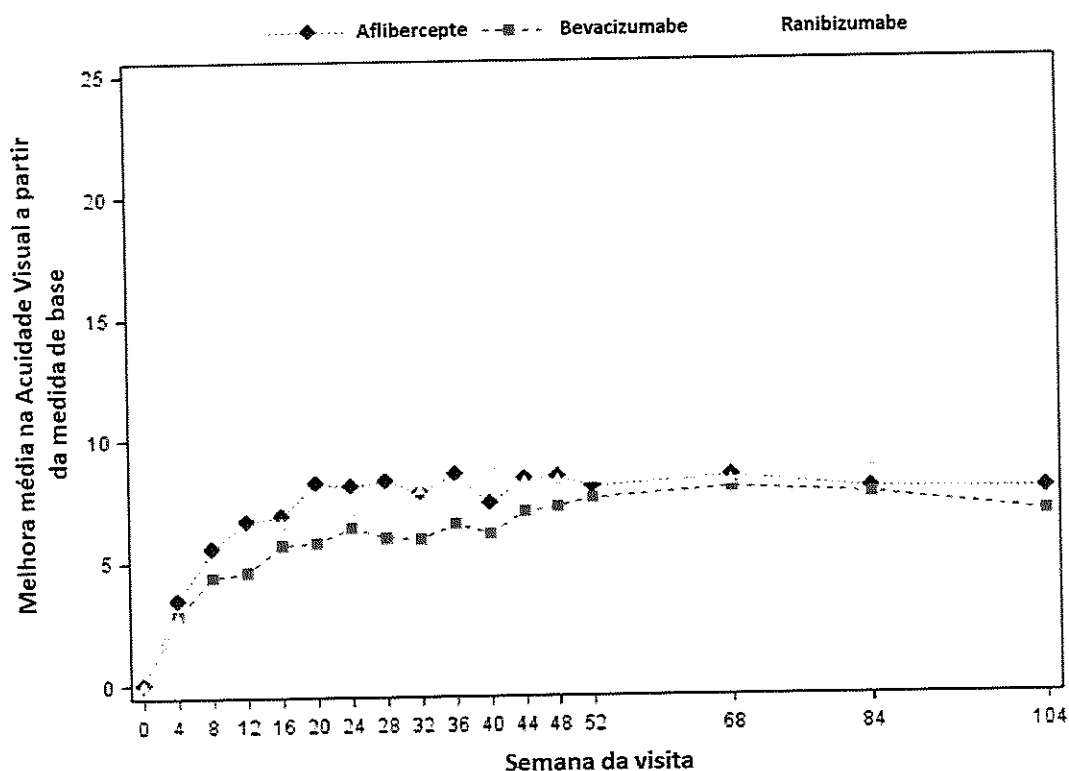
**Figura 5.** Melhora média na acuidade visual a partir da medida de base.

Com pior acuidade visual inicial (20/50 a 20/320) a melhora média foi de 18,1, 13,3 e 16,1 letras, respectivamente (aflibercepte vs bevacizumabe,  $p = 0,02$ ; aflibercepte vs ranibizumabe,  $p = 0,18$ ; ranibizumabe vs bevacizumabe,  $p = 0,18$ ) (Figura 6).



**Figura 6.** Melhora média na acuidade visual a partir da medida inicial em pacientes com pior acuidade visual (20/50 ou pior).

Com melhor acuidade visual inicial (20/32 a 20/40) melhora média foi 7,8, 6,8 e 8,6 letras, respectivamente ( $p > 0,10$  para todos pares) (Figura 7).



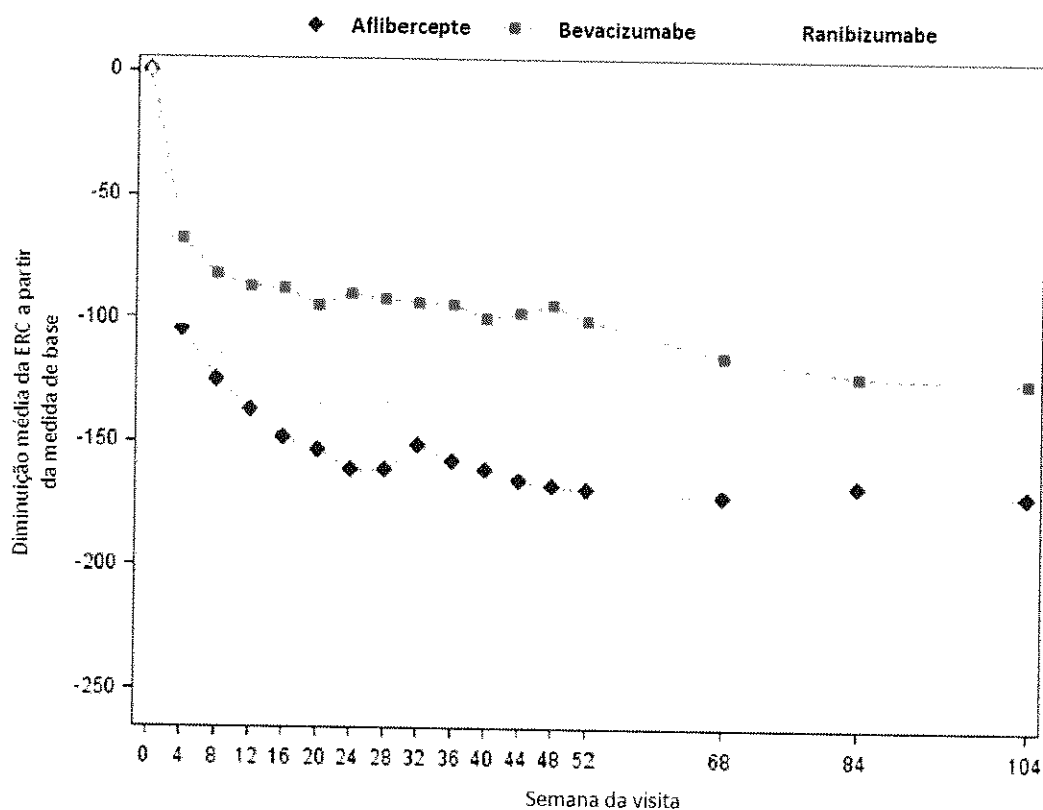
**Figura 7.** Melhora média na acuidade visual a partir da medida inicial em pacientes com melhor acuidade visual (20/40 ou melhor).

A Tabela 3 demonstra os resultados de acuidade visual em termos de ganhos e perdas de letras após dois anos de tratamento com os agentes anti-VEGF.

**Tabela 3.** Dados de acuidade visual após 2 anos de tratamento.

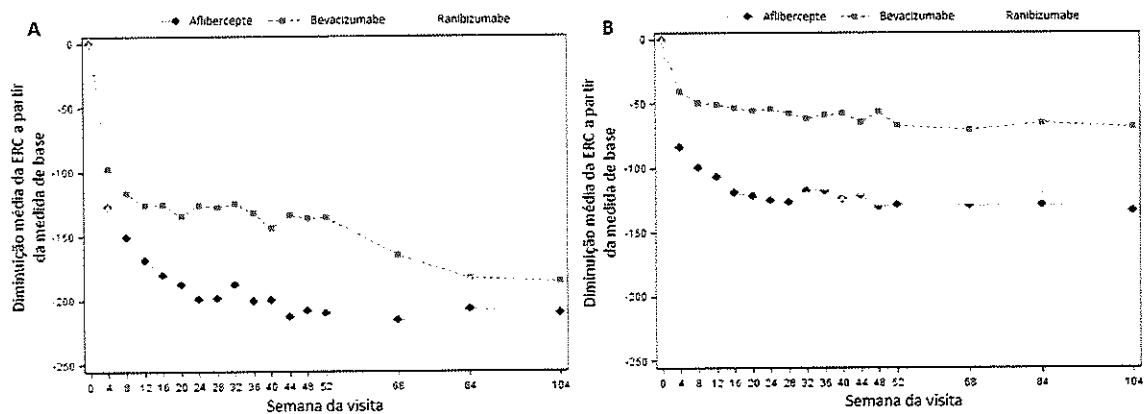
	AV 20/50 ou pior			AV 20/32 – 20/40		
	Afibercepte	Bevacizumabe	Ranibizumabe	Afibercepte	Bevacizumabe	Ranibizumabe
Ganho ≥ 10 letras	76%	66%	71%	50%	41%	46%
Perda ≥ 10 letras	5%	9%	2%	4%	4%	1%
Ganho ≥ 15 letras	58%	52%	55%	20%	17%	19%
Perda ≥ 15 letras	2%	4%	2%	3%	2%	1%

A espessura central da retina apresentou diminuição média de 171  $\mu\text{m}$ , 126  $\mu\text{m}$  e 149  $\mu\text{m}$ , com o tratamento com aflibercepte, bevacizumabe e ranibizumabe, respectivamente (aflibercepte vs bevacizumabe, - 48,5  $\mu\text{m}$ ,  $p < 0,001$ ; aflibercepte vs ranibizumabe, -15,5  $\mu\text{m}$ ,  $p = 0,08$ ; ranibizumabe vs bevacizumabe, -33  $\mu\text{m}$ ,  $p < 0,001$ ) (Figura 8). O número de olhos que atingiu espessura central inferior a 250  $\mu\text{m}$  foi de 71%, 41% e 65%, tratados com aflibercepte, bevacizumabe e ranibizumabe, respectivamente.



**Figura 8.** Melhora média no espessamento de central da retina após dois anos de tratamento.

Os olhos com pior acuidade visual apresentaram diminuição média na espessura central da retina de 211, 185 e 174  $\mu\text{m}$ , enquanto aqueles com melhor acuidade apresentaram diminuição média de 133, 68 e 125  $\mu\text{m}$  (Figura 9).



**Figura 9.** Melhora média no espessamento central da retina após dois anos de tratamento em (A) olhos com pior acuidade visual e (B) olhos com melhor acuidade visual.

Eventos ocorreram em 5%, 8% e 12% ( $p = 0,047$ ; aflibercepte vs bevacizumabe,  $p = 0,34$ ; aflibercepte vs ranibizumabe,  $p = 0,047$ ; ranibizumabe vs bevacizumabe,  $p = 0,20$ ;  $p = 0,09$  ajustado para potenciais confundidores).

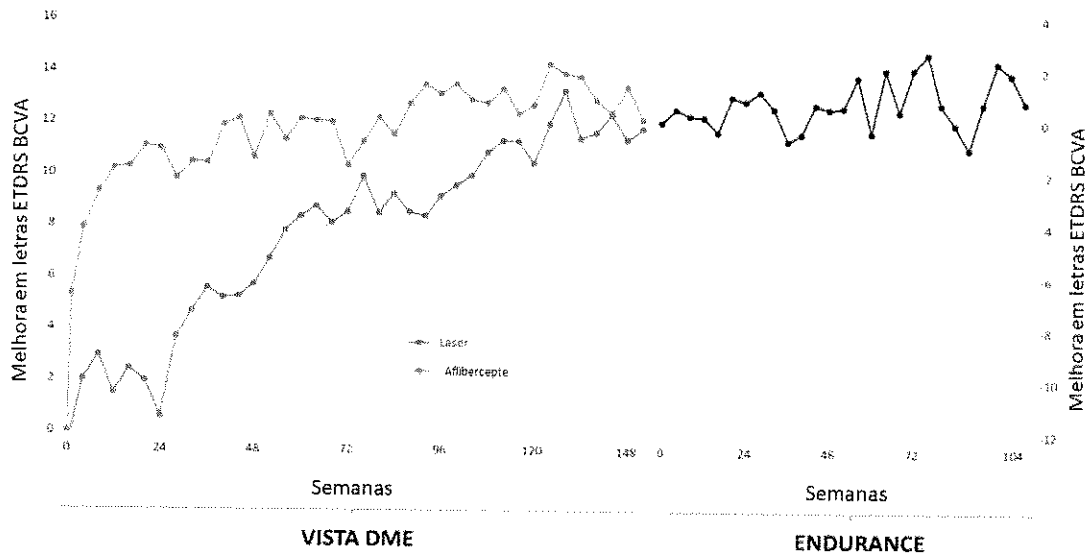
É importante destacar a eficácia superior do aflibercepte em relação às outras drogas testadas no primeiro ano do estudo, e particularmente quando considerado o subgrupo de pacientes com pior AV inicial e o ganho médio ao longo de 2 anos do estudo que manteve-se superior.

### 2.3.2. ENDURANCE

O estudo ENDURANCE<sup>82</sup> foi uma extensão do VISTA<sup>81</sup> que teve por objetivo analisar a eficácia e segurança da administração de 2,0 mg de aflibercepte no tratamento de EMD até o quinto ano de tratamento, ou seja, analisar a necessidade da continuidade no tratamento com aflibercepte após os três anos de tratamento do estudo VISTA. Sessenta pacientes completando o terceiro ano do VISTA participaram do estudo.

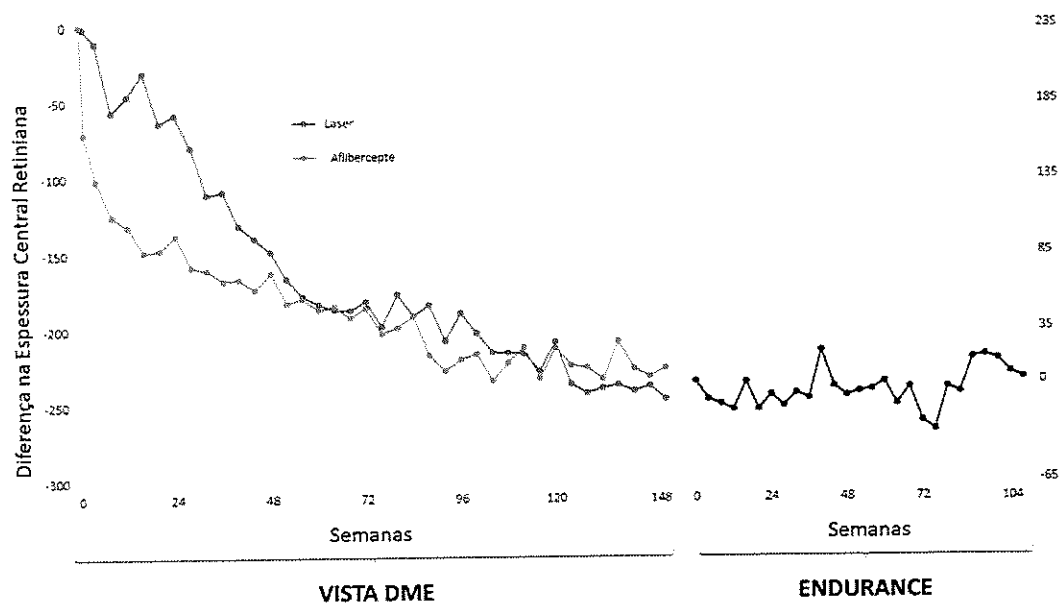
A melhora média na acuidade visual se manteve estável durante as 104 semanas do ENDURANCE, como variações de apenas três letras durante todo o período. A melhora média foi de 0,8 letras em relação à medida inicial do

ENDURANCE (Figura 10). Não houve diferença significativa em termos de melhora na acuidade visual entre pacientes que receberam aplicações de aflibercepte e aqueles que não receberam ( $p = 0,35$ ). Também não houve diferença significativa entre pacientes que receberam aplicações de aflibercepte durante o ENDURANCE em comparação à coorte original do VISTA ( $p = 0,10$ ).



**Figura 10.** Mudanças em acuidade visual com relação a letras ETDRS BCVA.

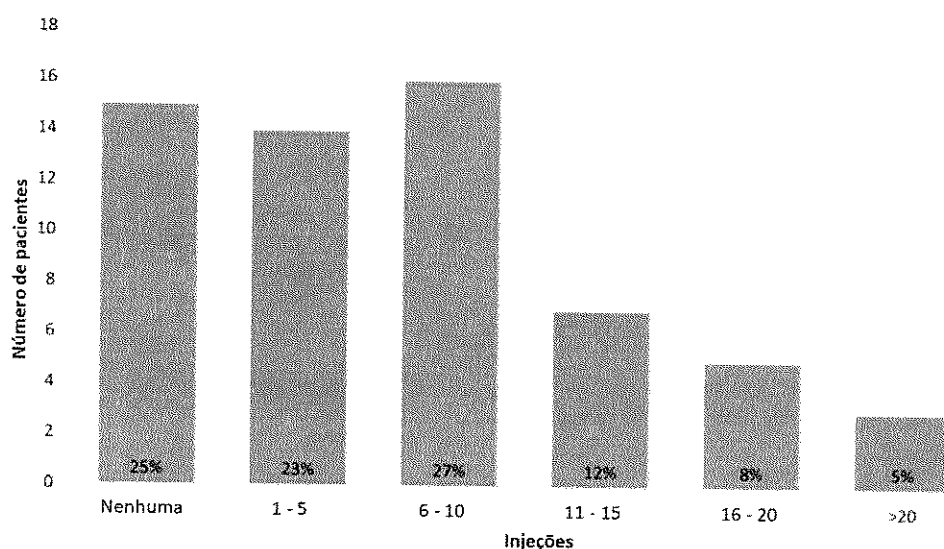
Com relação a aspectos anatômicos, a espessura central retiniana também se manteve estável durante o estudo (Figura 11).



**Figura 11.** Mudanças na espessura central da retina.

Durante as 104 semanas de ENDURANCE, 25% dos pacientes não receberam novas aplicações de aflibercepte por não apresentarem EMD clinicamente relevante. O restante dos pacientes recebeu ao menos uma injeção, como demonstrado na Figura 12. De maneira geral, observou-se que as melhoras em acuidade visual e anatômicas foram mantidas, com a frequência de doses reduzida durante o estudo ENDURANCE.

27



**Figura 12.** Distribuição do número de injeções aplicadas em pacientes com EMD.

Foi analisada a ocorrência de retinopatia diabética durante os dois anos de estudo, sendo que a gravidade da mesma aumentou durante o período. Com relação à ocorrência de eventos adversos, aqueles relacionados à progressão da retinopatia diabética mostraram-se mais frequentes, como hemorragia intravítrea e neovascularização.

Destaca-se aqui a manutenção dos ganhos visuais obtidos ao longo dos 3 anos do estudo inicial (VISTA) com um número de doses reduzido, não havendo recidiva da doença em  $\frac{1}{4}$  dos casos no período avaliado de 2 anos.

#### 2.4. Preço do medicamento

O preço ora proposto para incorporação é de R\$ 1.159,52 (considerando 68,715% de desconto do preço fábrica com 17% ICMS), conforme descrito na Tabela 4.

**Tabela 4.** Preço proposto para incorporação.

<b>Tecnologia</b>	<b>Preço proposto Bayer com 17% ICMS</b>	<b>PF 17% (CMED)</b>	<b>Desconto</b>	<b>PMVG 17% (CMED)</b>	<b>Desconto</b>
Aflibercepte (Eylia®)	R\$ 1.159,52	R\$ 3.706,31	68,715%	R\$ 2.959,12	60,815%

## DESCRIÇÃO DAS EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS: estudos primários e de síntese

*Aflibercepte possui robusta evidência científica no manejo de EMD, atestando sua segurança e eficácia - manutenção e melhora na acuidade visual e melhora nas características anatômicas dos olhos, o que sinaliza para uma menor progressão da doença. Estudos pivotais, corroborados por recentes comparações diretas entre agentes anti-VEGF e metanálises de rede abrangentes e recentes das terapias correntes, evidenciam com confiança moderada a superioridade de aflibercepte em termos de melhora morfológica comparado ao ranibizumabe. Os dados sugerem maior persistência da qualidade da acuidade visual em pacientes tratados com aflibercepte em relação à ranibizumabe, a partir de 6 meses. Ambos agentes anti-VEGF compartilham o mesmo perfil de segurança, chamando atenção para pacientes com fatores de risco a eventos cardiovasculares.*

### 3. Revisão Sistemática das evidências acerca da utilização de aflibercepte na população-alvo desse dossiê

O presente documento segue as recomendações preconizadas nos documentos expedidos pelo Ministério da Saúde<sup>83-85</sup>, os quais dispõem sobre as boas práticas de revisão sistemática, apresentação do documento principal e análise de qualidade de evidência e força de recomendação.

#### 3.1. População de interesse

Definiu-se como a população potencialmente beneficiada por esse dossiê pacientes com EMD com indicação para agentes anti-VEGF (aflibercepte ou ranibizumabe)<sup>63</sup>.

### 3.2. Acrônimo PICOS

Com o intuito de manter a transparência, esclarece-se que esta revisão foi norteada pelo seguinte acrônimo PICOS (Tabela 5):

**Tabela 5.** Pergunta estruturada para elaboração da busca sistematizada realizada pelo demandante (PICOS).

<b>População</b>	Indivíduos com edema macular diabético (EMD) sem tratamento anterior com agentes anti-VEGF.
<b>Intervenção</b>	aflibercepte
<b>Comparadores</b>	ranibizumabe; esquemas diferentes de administração de aflibercepte; laserterapia (fotocoagulação e pan-fotocoagulação); corticoides; tratamento simulado (placebo) ou ausência de terapia;
<b>Desfechos (Outcomes)</b>	Melhor acuidade visual corrigida (BCVA) expressa como a proporção de participantes com pelo menos 15 letras ETDRS (3 linhas ETDRS ou 0.3 logMAR) de melhoria no BCVA desde o baseline até 12 meses; Variação média no BCVA desde o baseline até 12 meses, medida usando gráficos ETDRS; Mudança média na espessura central da retina (ERC), desde o baseline até 12 meses, medida usando tomografia de coerência óptica (OCT); Mudança média na qualidade de vida desde o baseline até 12 meses, medida usando um instrumento validado; Mortalidade por todas as causas; Eventos arteriais tromboembólicos; Eventos adversos graves sistêmicos;
<b>Tipo de estudo</b>	Revisões sistemáticas, ensaios clínicos e estudos observacionais comparativos.

Dada a condição definida para a população-alvo do uso de aflibercepte, pacientes com EMD elegíveis para tratamento com agentes anti-VEGF, optou-se por incluir no levantamento de evidências estudos com diversos tipos de desenhos, a fim de avaliar também ensaios observacionais que trouxessem informações sobre a frequência de eventos adversos a longo prazo.

### 3.3. Pergunta Científica

A revisão da literatura foi desenvolvida a partir da seguinte questão de pesquisa estruturada no formato PICOS conforme a Tabela 5.

**PERGUNTA: O uso do aflibercepte é eficaz, seguro e custo-efetivo em pacientes com edema macular diabético com indicação para agente anti-VEGF?**

Aflibercepte (Eylia®) possui indicação aprovada em bula pela ANVISA para:

- **Deficiência visual devido ao edema macular diabético (EMD);**
- Degeneração macular relacionada à idade, neovascular (DMRI) (úmida);
- Deficiência visual devido ao edema macular secundário à oclusão da veia da retina (oclusão da veia central da retina (OVCR) ou oclusão de ramo da veia da retina (ORVR));
- Deficiência visual devido à neovascularização coroidal miópica (NVC miópica).

### 3.4. Base de Dados

Com o intuito de identificar todos os estudos relevantes sobre a utilização de aflibercepte (Eylia®) em pacientes com EMD, utilizou-se nessa revisão sistemática cinco bases de dados que compreendem a totalidade de estudos científicos na área. As buscas eletrônicas foram realizadas até 30 de maio de 2018 nas seguintes bases de dados:

- The Cochrane Library
- MEDLINE via Pubmed
- LILACS
- Scopus
- Embase

Conforme estudos bibliométricos demonstram, as bases SCOPUS e EMBASE compreendem o mesmo universo de publicações, de forma que a busca nas duas ferramentas concomitantemente serve de garantia de que nenhum estudo relevante tenha deixado de ser identificado. A busca manual incluiu referências dos estudos incluídos e principais agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS), com o objetivo de encontrar documentos publicados no contexto de tratamento com aflibercepte em EMD.

### 3.5. Critérios de Elegibilidade

#### **Critérios de inclusão:**

- Revisões sistemáticas que incluam ensaios experimentais e/ou observacionais que avaliaram o uso do aflibercepte em indivíduos com EMD;
- Ensaios experimentais e/ou observacionais que avaliaram o uso do aflibercepte em indivíduos com EMD;
- Estudos que reportaram resultados para pelo menos um dos desfechos: BVCA e espessura de retina.

#### **Critérios de exclusão:**

- Estudos com amostras inferiores a 20 olhos;
- Artigos não completos (formato de resumo de congresso).

### 3.6. Extração dos Dados

Os dados foram extraídos em planilhas no Microsoft Office Excel® por um único revisor. Dados adicionais de materiais suplementares dos estudos identificados também foram extraídos. Como parte de um processo de validação, os extratos coletados dos estudos foram destacados e registrados em cópias PDF das publicações. As mesmas foram verificadas independentemente por um segundo revisor. Os documentos PDF estão disponíveis mediante solicitação.

### 3.7. Estratégias de Busca

Na construção de estratégias de buscas, descritores, palavras-chave e termos MeSH foram utilizados para cada base de dado especificamente (Quadro 2). Não foram utilizados limites de idioma ou temporais.

ESTRATÉGIAS DE BUSCA	
<b>PUBMED</b>	
<b>#1</b>	macular edema[MeSH Terms] OR macula* oedema[Text Word] OR macula* edema[Text Word] OR maculopath*[Text Word] OR CME[Text Word] OR CSME[Text Word] OR CMO[Text Word] OR CSMO[Text Word] OR DMO[Text Word] OR DME[Text Word]
<b>#2</b>	animals not (animals and humans)
<b>#3</b>	#1 NOT #2
<b>#4</b>	diabetes mellitus OR diabetic retinopathy[MeSH Terms] OR retinopath*[Text Word] OR diabetes complications[MeSH Terms] OR diabet*[Text Word] OR retinopath*[Text Word]
<b>#5</b>	afibercept*[Text Word] OR eylia[Text Word] OR eylea[Text Word]
<b>#6</b>	#3 and #4 and #5
<b>#7</b>	((((randomized controlled trial[PT] OR (randomized[TIAB] AND controlled[TIAB] AND trial[TIAB])) OR ((("cohort studies"[mesh] OR "comparative study"[pt] OR "risk factors"[mesh] OR "cohort"[tw] OR "compared"[tw] OR "groups"[tw] OR "multivariate"[tw])) OR systematic review [ti] OR meta-analysis [pt] OR meta-analysis [ti] OR systematic literature review [ti] OR this systematic review [tw] OR pooling project [tw] OR (systematic review [tiab] AND review [pt]) OR meta synthesis [ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review [tw] OR integrative research review [tw] OR rapid review [tw] OR umbrella review [tw] OR consensus development conference [pt] OR practice guideline [pt] OR drug class reviews [ti] OR cochrane database syst rev [ta] OR acp journal club [ta] OR health technol assess [ta] OR evid rep technol assess summ [ta] OR jbi database system rev implement rep [ta] OR (clinical guideline [tw] AND management [tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine [mh] OR best practice* [ti] OR evidence synthesis [tiab]) AND (review [pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms [mh] OR therapeutics [mh] OR evaluation studies[pt] OR validation studies[pt] OR guideline [pt] OR pmcbook)) OR ((systematic [tw] OR systematically [tw] OR critical [tiab] OR (study selection [tw]) OR (predetermined [tw] OR inclusion [tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri* [tw] OR main outcome measures [tw] OR standard of care [tw] OR standards of care [tw]) AND (survey [tiab] OR surveys [tiab] OR overview* [tw] OR review [tiab] OR reviews [tiab] OR search* [tw] OR handsearch [tw] OR analysis [ti] OR critique [tiab] OR appraisal [tw] OR (reduction [tw]AND (risk [mh] OR risk [tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature [tiab] OR articles [tiab] OR publications [tiab] OR publication [tiab] OR bibliography [tiab] OR bibliographies [tiab] OR published [tiab] OR pooled data [tw] OR unpublished [tw] OR citation [tw] OR citations [tw] OR database [tiab] OR internet [tiab] OR textbooks [tiab] OR references [tw] OR scales [tw] OR papers [tw] OR datasets [tw] OR trials [tiab] OR meta-analy* [tw] OR (clinical [tiab] AND studies [tiab]) OR

treatment outcome [mh] OR treatment outcome [tw] OR pmcbook)) NOT (letter [pt] OR newspaper article [pt]))

#8 #6 AND #7

#### EMBASE

#1 'macular edema/exp OR 'macular oedema'

#2 'eylea':ab,ti OR 'afibercept':ab,ti

#3 #1 AND #2 NOT [medline]/lim

#### LILACS

#1 (macula\$ edema or macula\$ oedema or DMO or DME or CMO or CME or CSMO) and (afibercept\$ or eylea\$ or eylea\$)

#2 #1 NOT [medline]/lim

#### SCOPUS

#1 TITLE-ABS-KEY ( ( "Macular Edema" OR macula\* AND oedema OR macula\* AND edema OR maculopath\* OR cme OR csme OR cmo OR csmo OR dmo OR dme ) AND ( "diabetes mellitus" OR "diabetic retinopathy" OR "diabetes complications" OR diabet\* OR retinopath\* ) AND afibercept\* OR eylia\* ) AND ( LIMIT-TO ( DOCTYPE , "ar" ) OR LIMIT-TO ( DOCTYPE , "re" ) OR LIMIT-TO ( DOCTYPE , "sh" ) OR LIMIT-TO ( DOCTYPE , "ip" ) ) )

#### CENTRAL/ COCHRANE

#1 MeSH descriptor: [Macular Edema] explode all trees

#2 macula\* near/3 oedema

#3 macula\* near/3 edema

#4 maculopath\*

#5 CME or CSME or CMO or CSMO

#6 DMO or DME

#7 #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6

#8 MeSH descriptor: [Diabetes Mellitus] explode all trees

#9 MeSH descriptor: [Diabetic Retinopathy] this term only

#10 MeSH descriptor: [Diabetes Complications] this term only

#11 diabet\*

#12 retinopath\*

#13 #8 or #9 or #10 or #11 or #12

#14 afibercept\* or eylia\* or eylea\*

#15 #7 and #13 and #14

**Quadro 2.** Termos de pesquisa e quantidade de estudos encontrados em cada base de dados.

Adicionalmente, buscaram-se avaliações do afibercepte (Eylia®) em agências de ATS bem como diretrizes clínicas internacionais para tratamento de EMD (Tabela 6). Ainda, buscaram-se manualmente, diretrizes e protocolos clínicos das sociedades médicas envolvendo o manejo de EMD.

46

CONFIDENCIAL

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

**Tabela 6.** Lista de Agências de ATS consultadas para identificação de documentos a respeito do aflibercepte.

Agência de ATS/ País	Termo	Documentos encontrados	Documentos selecionados
NICE/ Inglaterra e País de Gales	<i>aflibercept</i>	10	1
SMC/ Escócia	<i>aflibercept</i>	13	1
SIGN/ Escócia	<i>aflibercept</i>	0	0
CADTH/ Canadá	<i>aflibercept</i>	13	1
PBAC/ Austrália	<i>aflibercept</i>	152	1
SBU/ Suécia	<i>aflibercept</i>	0	0
HAS/ França	<i>aflibercept</i>	10	1

NICE – The National Institute for Health and Care Excellence; SMC – Scottish Medicine Consortium; SIGN – Scottish Intercollegiate Guidelines Network; CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; PBAC – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee; SBU – Swedish Council on Health Technology Assessment; HAS – Haute Autorité de Santé.

### 3.8. Avaliação da qualidade metodológica e confiança da evidência

De acordo com as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde<sup>84</sup>, os estudos incluídos na revisão foram analisados de acordo com cada questionário recomendado para cada tipo de estudo, permitindo a avaliação sistemática da qualidade dos mesmos, principalmente na identificação de potenciais vieses e seus impactos nas conclusões geradas. As fichas de avaliação crítica encontram-se no **Anexo IV** deste documento.

A avaliação do risco de viés das revisões sistemáticas incluídas identificou, de maneira geral, baixo risco de viés. Nenhuma das revisões analisadas apresentava um projeto de revisão, com exceção de Virgili et al., que correspondeu a uma revisão conduzida pelo grupo Cochrane. No entanto, todas as revisões forneceram dados sobre a estratégias de busca, permitindo a reprodução do estudo, e apresentaram buscas suficientemente abrangentes. Todas as revisões avaliaram a possibilidade de vieses de publicação, utilizaram

metodologia adequada para combinação de resultados, apresentaram características dos estudos incluídos e avaliaram os estudos em relação à qualidade metodológica dos mesmos. No entanto, apenas os estudos de Régnier et al.<sup>87</sup> e Virgili et al.<sup>86</sup> fizeram uso da avaliação da qualidade metodológica para formulação de conclusões.

Em avaliação do risco de viés metodológico dos estudos incluídos nas revisões, os autores identificaram predomínio de baixo risco de viés, seguido por risco incerto. Com relação aos estudos que incluíram aflibercepte, nenhum recebeu avaliação de alto risco de viés por qualquer revisão sistemática: a avaliação conduzida pelo grupo Cochrane, utilizando a ferramenta Risk of Bias 1.0, DRCRnet 2015<sup>88</sup>, apresentou baixo risco de viés; DA VINCI<sup>89</sup> apresentou risco incerto devido ao viés de detecção; VISTA-VIVID<sup>81</sup> apresentaram risco incerto devido aos vieses de seleção, alocação, detecção e reporte.

Com relação aos estudos observacionais retrospectivos identificados pela presente revisão, a avaliação da qualidade metodológica através da ferramenta SIGN identificou alto risco de viés. Embora todos abordem questão pertinente e bem definida, os estudos de Terzic et al<sup>90</sup> e Xu et al<sup>91</sup> não trazem informações sobre as características basais dos participantes, bem como não consideram os principais fatores de confusão. Todos os artigos utilizam desfechos bem estabelecidos na literatura, assim como seus métodos de avaliação. No entanto, nenhum deles traz informações sobre intervalo de confiança dos resultados encontrados. Adicionalmente, o estudo de Terzic et al<sup>90</sup> não traz resultados bem definidos.

Tendo em vista que a presente revisão não identificou nenhum ensaio clínico adicional à revisão conduzida por Virgili et al.<sup>86</sup>, bem como devido a sua elevada qualidade metodológica avaliada pela ferramenta AMSTAR e similaridade do PICOS com o da presente revisão, entende-se como válida a avaliação da qualidade da evidência feita pelos autores para cada desfecho, representada abaixo. O processo de graduação da qualidade da evidência segue o fluxograma descrito na Tabela 7.

**Tabela 7. Confiança na evidência sintetizada por Virgili et al. 2017.**

Desfechos	Risco assumido			Risco correspondente e risco relativo (IC 95%)		Confiabilidade da evidência e razão para rebaixamento
	Fotocoagulação	Aflibercepte	Bevacizumabe	Ranibizumabe		
Ganho ≥ 3 linhas em 1 ano	100 por 1000	366 por 1000 (279 a 479) RR: 3,66 (2,79 a 4,79)	247 por 1000 (181 a 337) RR: 2,47 (1,81 a 3,37)	276 por 1000 (212 a 359) RR: 2,76 (2,12 a 3,59)		Alto
Alteração na AV	Melhora em média de -0,01 logMAR	Alteração média de -0,20 (-0,22 a -0,17) logMAR do aflibercepte em comparação à fotocoagulação	Alteração média de -0,12 (-0,15 a -0,09) logMAR com bevacizumabe em comparação à fotocoagulação	Alteração média de -0,12 (-0,14 a -0,10) logMAR com ranibizumabe em comparação à fotocoagulação		Alto para aflibercepte e ranibizumabe <b>Moderado</b> para bevacizumabe (-1 por inconsistência)
Alteração na espessura central da retina mm (ECR) em 1 ano.	Alteração média de -64 mm em 1 ano.	Alteração média de -114 -147 a -81) mm do aflibercepte em comparação à fotocoagulação	Alteração média de -46 (-78 a -14) mm com bevacizumabe em comparação à fotocoagulação	Alteração média de -75 (-100 a -50) mm com ranibizumabe em comparação à fotocoagulação		Alto
O objetivo do tratamento é reduzir a ECR.						
Qualidade de vida: questionário NEI-VQF de 6 – 12 meses.	Melhora média de +2 pontos				Alteração média de 5,14 (2,96 a 7,32) com ranibizumabe em comparação à fotocoagulação	<b>Moderada</b> (-1 para risco de viés)
Uma melhora de 5 pontos é clinicamente relevante.						
Todos os eventos adversos sistêmicos em 1 - 2 anos	200 por 1000	196 por 1000 (166 a 232) RR: 0,98 (0,83 a 1,16)	186 por 1000 (146 a 238) RR: 0,93 (0,73 a 1,19)	194 por 1000 (160 a 234) RR: 0,97 (0,80 a 1,17)		Alto
Eventos tromboembólicos arteriais em 1 – 2 anos	45 por 1000	38 por 1000 (16 a 94) RR: 0,88 (0,37 a 2,13)	41 por 1000 (15 a 117) RR: 0,94 (0,33 a 2,66)	48 por 1000 (23 a 101) rr: 1,09 (0,52 a 2,29)		Baixa (-2 por estimativa imprecisa)
Morte em 1 – 2 anos	20 por 1000	20 por 1000 (7 a 61) RR: 1,01 (0,34 a 3,03)	32 por 1000 (9 a 114) RR: 1,61 (0,45 a 5,69)	18 por 1000 (8 a 40) RR: 0,90 (0,40 a 2,01)		Baixa para bevacizumabe e aflibercepte (-2 para estimativa imprecisa) <b>Muito baixa</b> para aflibercepte (-1 adicional para inconsistência)

**CONFIDENCIAL**

Os únicos estudos adicionais identificados foram os estudos observacionais. Entretanto, devido ao alto risco de viés identificado em todos, a confiança no conjunto da evidência oriunda dos estudos observacionais é considerada muito baixa, o que evidencia a necessidade de desenvolvimento de estudos observacionais com desenho, condução e reporte de dados adequados, análise para fatores de confusão como idade, terapia prévia, acuidade visual basal e com tempo de acompanhamento e poder estatístico adequados para a identificação de magnitude de efeito e gradiente dose-resposta (

Figura 13).

Apesar do valor agregado de estudos de vida real para o conjunto da evidência e menor incerteza para a tomada de decisão para diferentes perfis de pacientes, salienta-se que o conjunto da evidência oriunda de estudos experimentais apresentou confiança que variou de moderada a alta, de forma que é improvável que estudos futuros modifiquem a direção de efeito identificada, ainda que a haja modificação da magnitude de efeito.

Destaca-se, no entanto, que a iniciativa GRADE propõe que uma recomendação para a tomada de decisão não deve se limitar à qualidade da evidência, mas considerar também a relevância do problema, o balanço entre benefícios e riscos, valores e preferências de *stakeholders*, utilização de recursos, equidade, aceitabilidade e viabilidade<sup>85</sup>. Dessa forma, o presente dossiê contempla além da revisão de eficácia, efetividade e segurança de aflibercepte, uma avaliação econômica para avaliação complementar do que não é possível apenas com a evidência clínica.

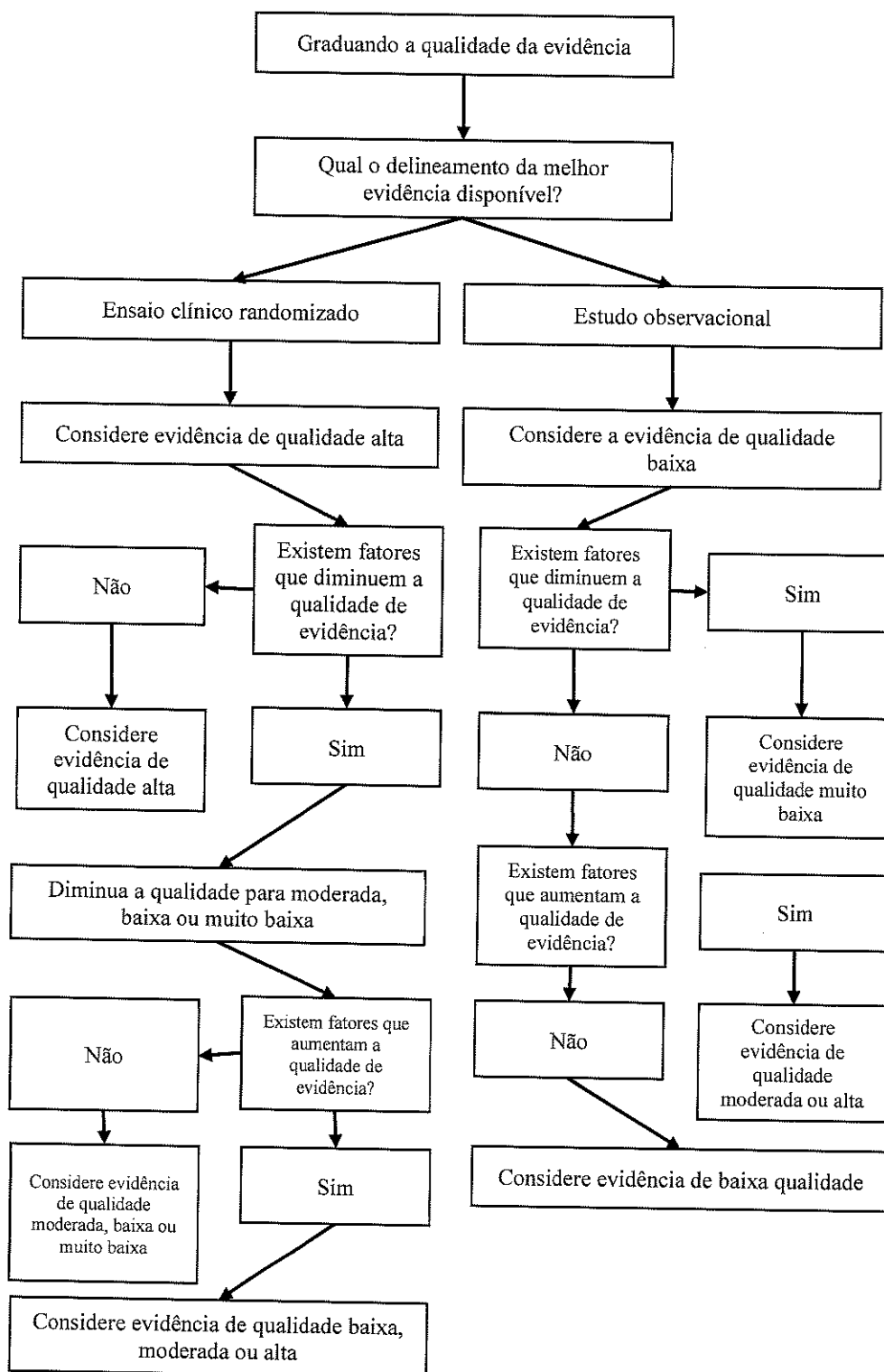


Figura 13. Metodologia GRADE.

#### 4. Resultados da Busca

Foram selecionados 65 estudos para avaliação pela leitura do artigo integral. Dentre eles, 51 estudos foram excluídos por compreenderem estudos não contemplados pelos critérios de inclusão da presente revisão. Assim, 15 artigos foram selecionados, sendo que uma publicação abrangeu 2 estudos com mesmo desenho e, portanto, 14 estudos: 4 ensaios clínicos, 4 estudos observacionais retrospectivos e 6 revisões sistemáticas seguidas de metanálise diretas ou metanálises em rede. Todos os ensaios clínicos identificados foram contemplados por ao menos uma revisão sistemática, de forma que para evitar redundâncias na análise, priorizamos resultados das revisões sistemáticas e complementamos pela evidência não identificada pela mesma, nesse caso, os estudos observacionais (Figura 14; Anexo III).

24

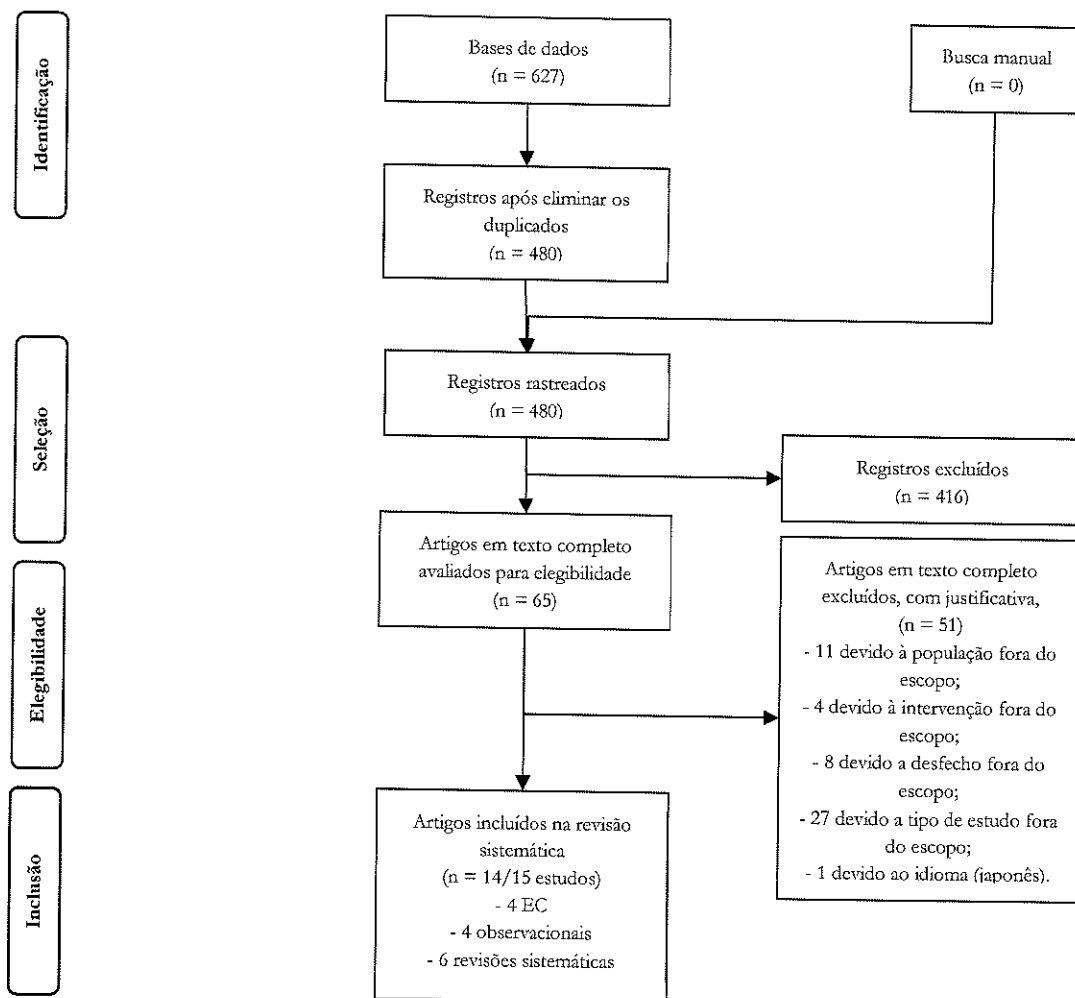


Figura 14. Processo de seleção dos estudos (adaptado de PRISMA).

Os estudos pivotais, incluídos nas revisões sistemáticas identificadas, incluídas e discutidas aqui, estão descritos em detalhe na Seção 2.3.

#### 4.1. Descrição dos estudos identificados

No Quadro 3 abaixo estão descritos os principais aspectos das revisões sistemáticas incluídas.

Estudo	N estudos (N participantes)	Intervenções	Perfil pacientes	Desfechos
Ollendorf et al., 2013	15 ECR (NR)	Aflibercepte Bevacizumabe Pegaptanibe Ranibizumabe Fotocoagulação	EMD sem retinopatia diabética	Ganho de letras Eventos adversos
Régnier et al., 2014	8 ECR (1.978)	Injeção simulada e outros controles Ranibizumabe (0,5 mg/pro re nata) Aflibercepte 2.0 mg bimestral	NR	Proporção de pacientes que ganharam > 10 letras
Korobelnik et al., 2015	11 ECR (NR)	Fotocoagulação Injeção simulada Aflibercepte 2q8 Ranibizumabe 0,5 mg PRN Implante de dexametasona 0,7 mg Acetonido de fluocinolona 0,2 µg/day	NR	Proporção de pacientes que ganharam > 10 letras Proporção de pacientes que ganharam > 15 letras Proporção de pacientes que perderam > 10 letras Proporção de pacientes que perderam > 15 letras Diferença de BCVA média Evento adversos
Avery et al., 2015	4 (1328)	Aflibercepte 2.0 mg bimestral Ranibizumabe 0,3 e 0,5 mg	Idade média: 61,7 a 63,9	Mortalidade por todas as causas Acidente cerebrovascular Morte vascular relacionada Evento arteriofrotombótico Infarto do miocárdio
Virgili et al., 2017	24 (6007)	Aflibercepte Bevacizumabe	Acuidade visual dos pacientes variou de 20/200 e 20/40	Ganho de 3 linhas de acuidade visual em 1 ano Eventos adversos sistêmicos graves de 1 a 2 anos

CONFIDENCIAL

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

	1ª e 2ª linhas	Eventos arteriais tromboembólicos em 1 a 2 anos
<b>Zhang et al. 2016</b>	Pegaptanibe	
	Ranibizumabe	
	Ranibizumabe mais laser	
	Ranibizumabe mais laser tardio	
	Fotocoagulação	
	Injeção simulada e outros controles	
	Aflibercepte	NR
	Bevacizumabe	
	Ranibizumabe	
	LASER (macular e focal)	
	Implante de dexametasona	
	Triancinolona	
		BCVA
		CMT

NR: não reportado; BCVA: melhor acuidade visual corrigida; CMT: espessura macular central; EMD: edema macular diabético.

**Quadro 3.** Revisões sistemáticas que avaliaram o uso de aflibercepte para EMD.

#### 4.1.1. Revisões Sistemáticas

##### ***Anti-vascular endothelial growth factor for diabetic macular oedema: a network meta-analysis (Review) (Virgili et al., 2017)*** <sup>86</sup>

A revisão sistemática seguida de metanálise corresponde à segunda atualização do grupo Cochrane para este tema. No estudo objetivou-se comparar a eficácia e segurança de diferentes anti-VEGF em preservar e melhorar a visão e qualidade de vida. De 24 estudos incluídos, 4 incluíram aflibercepte (3 publicações).

Aflibercepte e ranibizumabe foram mais efetivos que laser, melhorando a visão em 2 ou mais linhas depois de um ano de tratamento (alta qualidade). Razão de risco (RR) versus laser foi de 3,66 (IC95% 2,79 a 4,79) para aflibercepte e RR 2,76 (IC95% CI 2,12 a 3,59) para ranibizumabe. Pessoas recebendo ranibizumabe foram menos propensas a ganhar 3 ou mais linhas de acuidade visual em um ano comparado com aflibercepte: RR 0,75 (IC95% 0,60 a 0,94) (qualidade moderada). Foi identificado que aflibercepte e ranibizumabe não diferem com relação a eventos adversos graves sistêmicos (qualidade de moderada a alta). A comparação de aflibercepte com ranibizumabe é apresentada na Tabela 8.

**Tabela 8.** Resultados da metanálise em rede para comparação aflibercepte versus ranibizumabe.

	RR (IC 95%)	Qualidade
<b>aflibercepte versus ranibizumabe</b>		
<b>Ganho de 3 linhas de acuidade visual em 1 ano</b>	0,75 (0,60; 0,94)	Moderada Rebaixado por imprecisão clínica
<b>Eventos adversos sistêmicos graves de 1 a 2 anos</b>	0,98 (0,82; 1,19)	Alta
<b>Eventos arteriais tromboembólicos em 1 a 2 anos</b>	1,24 (0,48; 3,19)	Muito baixa Rebaixado por inconsistência (-1) e imprecisão (-2)

<b>Morte em 1 a 2 anos</b>	1,16 (0,38; 3,58)	Muito baixa Rebaixado por inconsistência (-1) e imprecisão (-2)
----------------------------	-------------------	--

Os medicamentos anti-VEGF são eficazes para melhorar a visão em pessoas com EMD, sendo que três a quatro em cada 10 pessoas têm melhora de 3 ou mais linhas de acuidade visual em um ano. Há evidências com nível de evidência moderado de que aflibercepte confere alguma vantagem sobre o ranibizumabe em pessoas com EMD em um ano de tratamento em termos visuais e anatômicos.

***The Efficacy and Safety of Current Treatments in Diabetic Macular Edema: A Systematic Review and Network Meta-Analysis (Zhang et al., 2016)***<sup>92</sup>

A revisão seguida de metanálise em rede teve o objetivo de comparar a eficácia e segurança dos atuais tratamentos para EMD, com foco nos desfechos de melhor acuidade visual corrigida (BCVA), espessura macular central (CMT) e eventos adversos.

Para o desfecho BCVA em 6 meses, ranibizumabe apresentou maior diferença [OR: +7,01 IC95% (2,56 a 11,39)] e para 12 meses aflibercepte [+8,19 (5,07 a 11,96)], comparados a laser. Salienta-se que na rede de 6 meses, aflibercepte não está incluso na análise. Para 12 meses, a rede identificou ainda que implantes de dexametasona foram significativamente menos efetivos que aflibercepte considerando BCVA, tanto em monoterapia [-7,07 (-13,77; -0,27)], quanto em combinação com laser [-7,38 (-12,97; -2,40)].

Para o desfecho CMT, aflibercepte não apresentou diferença na comparação com ranibizumabe em monoterapia e combinado com laser, bem como comparado à triancinolona combinado com laser.

Com relação aos eventos adversos sistêmicos, hipertensão, angina e infarto do miocárdio foram reportados como potencialmente associados aos medicamentos anti-VEGF. No entanto, não foi possível identificar diferenças entre as terapias para a incidência destes eventos.

Os autores concluem que aflibercepte intravítreo apresenta melhores resultados com relação à melhora de BCVA e diminuição de CMT comparado com outras terapias no manejo de EMD em 12 meses; e ressaltam sobre a importância de utilizar a classe dos anti-VEGF com cautela devido aos eventos adversos sistêmicos.

***Systematic review and mixed treatment comparison of intravitreal aflibercept with other therapies for diabetic macular edema (DME) (Korobelnik et al., 2015)***<sup>93</sup>.

Foram selecionados 11 estudos que comparavam o tratamento de EMD utilizando aflibercepte (doses mensais nos primeiros 5 meses, seguido por doses a cada 2 meses – 2q8) e outros tratamentos intravítreos. As análises indiretas foram realizadas da seguinte forma: inicialmente realizou-se a comparação entre aflibercepte 2q8 com ranibizumabe 0,5 mg PRN para os desfechos de diferença média de BCVA, proporção de pacientes que ganham ou perdem  $\geq 10$  ou  $\geq 15$  letras e frequência de eventos adversos. Posteriormente foram comparados o tratamento com aflibercepte 2q8 com implante de dexametasona 0,7 mg com relação aos desfechos de ganho de  $\geq 10$  letras e frequência de eventos adversos.

Tanto os estudos de aflibercepte como os de ranibizumabe apresentavam o mesmo grupo controle (tratamento a laser), observou-se que ambos os agentes anti-VEGF apresentavam melhores resultados (média de mudança de BCVA em relação às características basais). Os resultados da análise indireta mostraram que aflibercepte teve resultados melhores no aumento da variação de BCVA (por MTC: 4,67 [95% IC: 2,45–6,87]; pela análise de Bucher: 4,82 [95% IC: 2,52–7,11]), resultado que se manteve após ajustes baseados na acuidade visual basal dos pacientes (+4,12 com aflibercepte). O aflibercepte também apresentou melhores resultados em relação à proporção de pacientes que perderam  $\geq 10$  letras na tabela ETDRS em 12 meses com MTC (RR = 0,27 [95% IC: 0,07–0,90]), mas não com a análise de Bucher, os resultados não se alteraram com os ajustes em relação à acuidade visual basal dos pacientes. Não

houve diferença significativa entre os dois tratamentos com relação a ganho de  $\geq 10$  letras do ETDRS, ganho de  $\geq 15$  letras do ETDRS ou perda de  $\geq 15$  letras do ETDRS.

A análise indireta entre o tratamento com aflibercepte e o tratamento com dexametasona mostrou que o primeiro foi mais eficaz em relação à proporção de pacientes que ganharam  $\geq 10$  letras do ETDRS (RR = 2,10 [95% CI: 1,29–3,40]).

Com relação à frequência de eventos adversos, não houve diferença entre os agentes anti-VEGF avaliados e o controle (terapia a laser), da mesma forma que não houve diferença para esse desfecho entre aflibercepte e ranibizumabe. É importante ressaltar, no entanto, que os estudos apresentaram relevante grau de heterogeneidade e que não houve precisão no reporte e definição dos desfechos de segurança.

Embora não tenha havido diferença estatística entre aflibercepte e implante de dexametasona com relação à frequência de edema macular, redução da acuidade visual, hemorragia vítrea, dor ocular, aumento da pressão intraocular e catarata, observou-se uma tendência de menor número desses eventos com aflibercepte.

***Efficacy of Anti-VEGF and Laser Photocoagulation in the Treatment of Visual Impairment due to Diabetic Macular Edema: A Systematic Review and Network Meta-Analysis (Régnier et al., 2014)*** <sup>87</sup>

Foi realizada busca sistemática de ensaios clínicos randomizados que comparassem a eficácia de fotocoagulação, injeções de ranibizumabe, aflibercepte, ranibizumabe + fotocoagulação, injeção simulada + terapia a laser de resgate. O desfecho de interesse foi a proporção de pacientes que tinham ganho superior a 10 letras (2 linhas). Os estudos deveriam apresentar acompanhamento de 6-12 meses.

Foram identificados 8 ECR em um total de 1.978 pacientes: VIVID, VISTA<sup>81</sup>, DA VINCI<sup>89</sup>, RESTORE<sup>94</sup>, READ-2<sup>95</sup>, RESOLVE<sup>96</sup>, RESPOND<sup>97</sup> e DRCR.net<sup>88</sup> Protocol I<sup>100</sup>. Na época em que a busca foi realizada, os estudos VIVID, VISTA e RESPOND ainda não tinham sido publicados, sendo considerados resumos apresentados em congressos.

Com os estudos identificados foi feita uma metanálise em rede. Os resultados encontram-se na Tabela 9. Tanto ranibizumabe como aflibercepte apresentam maior eficácia quando comparados à fotocoagulação e não houve diferença estatisticamente significativa entre as eficácias desses dois agentes anti-VEGF. As análises foram realizadas também se utilizando acuidade visual basal e a espessura central da retina basal dos pacientes como covariáveis, entretanto, ainda assim não houve diferença entre a eficácia de aflibercepte e ranibizumabe.

**Tabela 9.** Razões de chances para pares (intervalo de credibilidade 95%) do modelo de efeitos randômicos com BVCA basal incluída como covariável.

Fotocoagulação	-	-	-	-
<b>5,50 (2,73–13,16) *</b>	<b>ranibizumabe 0,5 mg PRN</b>	1,59 (0,61–5,37)	-	6,50 (1,66–24,99) *
<b>3,45 (1,62–6,84) *</b>	0,63 (0,19–1,63)	<b>aflibercepte 2 mg bimestral</b>	-	4,06 (0,60–21,84)
<b>4,05 (2,16–8,65) *</b>	0,74 (0,35–1,46)	1,18 (0,45–3,66)	<b>ranibizumabe + laser</b>	-
<b>0,85 (0,19–4,56)</b>	0,15 (0,04–0,60) *	0,25 (0,05–1,65)	0,21 (0,05–1,01)	<b>Injeção simulada</b>

\* $p < 0,05$ .

Embora não tenha sido observada diferença estatística entre aflibercepte e ranibizumabe, observa-se que o desfecho escolhido é secundário (ganho de  $\geq 10$  letras em 12 meses) e não o desfecho primário apresentado nos estudos pivotais (ganho médio de letras em relação ao início do estudo). Também se nota que não houve detalhamento com relação aos critérios de inclusão e exclusão dos artigos, avaliação de viés e métodos estatísticos.

***Comparative Effectiveness of Anti-VEGF Agents for Diabetic Macular Edema (Ollendorf et al., 2013)<sup>99</sup>.***

Ensaio clínico randomizado seguido por metanálise que analisou os seguintes agentes anti-VEGF: aflibercepte, bevacizumabe, ranibizumabe e pegaptanibe comparados à fotocoagulação, *injeção simulada* e outros controles. A busca foi feita entre 2000 e 2012 e foram selecionados 15 ensaios clínicos randomizados e 8 estudos observacionais. Foram excluídos estudos que avaliaram desfechos após apenas uma injeção (estudo clínico randomizado) ou com períodos de tratamento inferiores a um ano. Estudos observacionais não foram incluídos na metanálise.

Os estudos incluídos reportaram dados de pacientes virgens de tratamento e pacientes refratários ao tratamento inicial. Os desfechos analisados foram: acuidade visual, qualidade de vida e eventos adversos.

Nenhum dos artigos incluía análises de comparação entre agentes anti-VEGF e apenas um estudo avaliou os resultados do tratamento com aflibercepte (Da Vinci; n = 219). A análise permitiu observar que aflibercepte e ranibizumabe foram os tratamentos que resultaram em maior ganho médio de letras e maior proporção de pacientes com ganho superior a 10 letras. No entanto, quando foi realizada comparação indireta entre esses tratamentos, não houve diferença estatisticamente significativa para nenhum dos dois desfechos. Os resultados da metanálise e da comparação indireta encontram-se apresentados na Tabela 10.

**Tabela 10.** Diferença média no ganho de letras na comparação de agentes anti-VEGF com laser ou injeção simulada e comparação indireta.

Tratamento	Diferença média (IC 95%)
Diferença média no ganho de letras (BCVA) em comparação ao controle (laser ou injeção simulada)	
pegaptanibe	5,10 (4,56; 5,64)
bevacizumabe	12,26 (8,05; 16,47)
ranibizumabe	7,94 (5,62; 10,27)
aflibercepte	7,60 (5,48; 9,72)
Diferença média no ganho de letras (BCVA) – comparação indireta	
ranibizumabe vs. aflibercepte	0,34 (-2,81; 3,49)
bevacizumabe vs. aflibercepte	4,66 (-0,05; 9,37)
aflibercepte vs. pegaptanibe	2,50 (0,31; 4,69)
Diferença no risco de ganho de mais de 10 letras em comparação ao controle (laser ou injeção simulada)	
pegaptanibe	1,88 (0,72; 4,92)
bevacizumabe	3,03 (1,59; 5,79)
ranibizumabe	2,14 [1,54; 2,98]
aflibercepte	1,73 [1,09; 2,73]
Diferença no risco de ganho de mais de 10 letras – comparação indireta	
ranibizumabe vs. aflibercepte	1,24 (0,70; 2,18)

bevacizumabe vs. aflibercepte	1,75 (0,79; 3,87)
aflibercepte vs. pegaptanibe	0,92 (0,32; 2,67)

\* Valores positivos favorecem o tratamento, sendo que na comparação indireta o primeiro listado foi considerado o tratamento.

Nos estudos incluídos foram analisados eventos adversos oculares, não oculares e morte. Na maior parte dos estudos não houve diferença na frequência de ocorrência de eventos adversos entre pacientes tratados com anti-VEGF e controle/laser. O estudo que analisou tratamento com aflibercepte não reportou diferenças estatisticamente significativas entre os grupos, sendo que os casos de morte foram atribuídos a comorbidades pré-existentes.

É importante notar que os artigos incluídos nessa revisão apresentaram grande variabilidade de critérios de elegibilidade para pacientes, tratamentos usados como controle e duração do tratamento. Segundo o autor, há também uma diferença no detalhamento e rigor no reporte de eventos adversos entre os trabalhos.

***Systemic Safety of Prolonged Monthly Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy for Diabetic Macular Edema A Systematic Review and Meta-analysis (Avery et al., 2016)<sup>100</sup>.***

Foi conduzida uma revisão sistemática seguida de metanálise com o objetivo de avaliar a segurança sistêmica de injeções intravítrea de anti-VEGF em pacientes com alto risco para eventos sistêmicos, com EMD. O tempo de acompanhamento de utilização de anti-VEGF (aflibercepte e ranibizumabe) foi de 2 anos.

Os principais resultados estão apresentados na Tabela 11. Para os desfechos mortalidade por todas as causas, acidente cerebrovascular e morte vascular relacionada, os anti-VEGFs (ranibizumabe e aflibercepte) apresentaram maior risco comparado a tratamento simulado ou laserterapia com homogeneidade (0%) e confiança moderada: Mortalidade por todas as causas: RR 2,98 (IC95% 1,44 - 6,14); Acidente cerebrovascular: 2,33 (IC95% 1,04; 5,22); Morte vascular relacionada: 2,51 (IC95% 1,08; 5,82); Evento arteriotrombótico: 1,58 (IC95% 0,95; 2,62); Infarto do miocárdio: 1,11 (IC95% 0,57; 2,16). Entretanto, considerando os *odds ratios* identificados e respectivos intervalos de confiança não é possível atribuir diferença entre ranibizumabe e aflibercepte para o desenvolvimento destes eventos. Evento arteriotrombótico e infarto do miocárdio não apresentaram associação com o uso de anti-VEGF (qualidade da evidência moderada e heterogeneidade geral 0%). Não há diferença estatística entre ranibizumabe e aflibercepte.

**Tabela 11.** Resultados metanálises diretas para comparações de ranibizumabe e aflibercepte com laser ou tratamento simulado.

		OR (IC 95%)
<b>Mortalidade por todas as causas</b>	Ranibizumabe 0,5 e 0,3 mg	2,42 (0,96; 6,06)
	Aflibercepte 2,0 mg	2,76 (1,02; 7,46)
<b>Acidente cerebrovascular</b>	Ranibizumabe 0,5 e 0,3 mg	1,36 (0,46; 4,00)
	Aflibercepte 2,0 mg	2,75 (0,88; 8,63)
<b>Morte vascular relacionada</b>	Ranibizumabe 0,5 e 0,3 mg	1,85 (0,63; 5,46)
	Aflibercepte 2,0 mg	2,17 (0,72; 6,51)

<b>Evento arteriotrombótico</b>	Ranibizumabe 0,5 e 0,3 mg	1,24 (0,65; 2,35)
	Aflibercepte 2,0 mg	1,76 (0,87; 3,56)
<b>Infarto do miocárdio</b>	Ranibizumabe 0,5 e 0,3 mg	1,40 (0,44; 4,44)
	Aflibercepte 2,0 mg	1,63 (0,40; 6,65)

A metanálise sugere que pacientes com alto risco para doença vascular que recebem terapias mensais de anti-VEGF por anos têm risco aumentado comparado ao tratamento simulado ou laserterapia para desfechos de segurança. No entanto, acrescenta que estudos maiores são necessários, provendo dados específicos de pacientes para melhor avaliar a relação de risco.

#### 4.1.2. Estudos observacionais

##### ***Comparison of Intravitreal Aflibercept and Ranibizumab following Initial Treatment with Ranibizumab in Persistent Diabetic Macular Edema (Demircan et al., 2018)<sup>101</sup>.***

O estudo observacional retrospectivo publicado em abril de 2018 avaliou desfechos visuais e anatômicos em pacientes com EMD persistente expostos previamente à ranibizumabe, após troca para aflibercepte ou manutenção de ranibizumabe. Foram coletados dados de prontuários médicos de pacientes com envolvimento central superior a 350 µm, submetidos a ao menos três injeções de ranibizumabe ou aflibercepte. Foram avaliados 43 olhos de 43 pacientes (aflibercepte, 20 olhos; ranibizumabe, 23 olhos) em três momentos, basal, intermediário e final. Em termos de BCVA, não houve diferença entre a acuidade visual basal e final em ambos os braços. Para CMT, houve melhora em ambos os braços. Entretanto, para o braço aflibercepte houve redução mais significativa (p=0,003). Os autores concluem que apesar de não ter sido observada diferença pelos desfechos visuais, houve melhora favorecendo o grupo aflibercepte para os desfechos anatômicos.

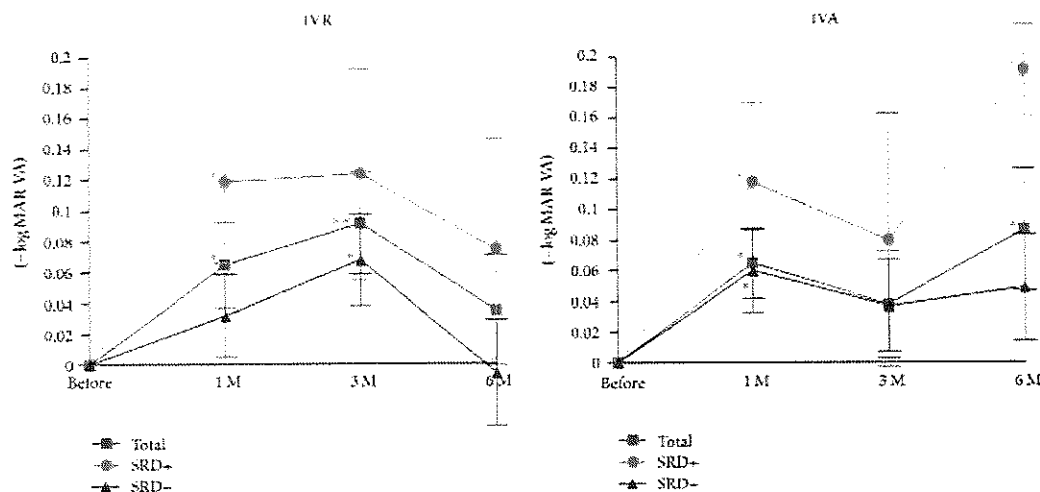
**Comparisons of Efficacy of Intravitreal Aflibercept and Ranibizumab in Eyes with Diabetic Macular Edema (Shimizu et al. 2017) <sup>102</sup>.**

Recentemente, um estudo conduzido no Japão sobre a eficácia comparativa entre uso de ranibizumabe e aflibercepte para o tratamento de EMD foi publicado sugerindo maior persistência de resultados positivos com aflibercepte.

O estudo foi de apenas um centro, observacional e retrospectivo, incluindo 36 pacientes (49 olhos) que usaram ranibizumabe e 40 pacientes (46 olhos) que usaram aflibercepte com EMD com espessura macular central de >250 µm, idade média de 62 anos e HbA1c médio de 7,8 a 8.

Na linha de base, os pacientes possuíam BCVA (logMAR) médio de 0,38 e 0,48 (p=0,72) entre os grupos aflibercepte e ranibizumabe, respectivamente. A espessura média da macula central era de 482 µm e 536 µm (p=0,039), em cada um dos braços do estudo supracitado e o número médio de injeções foi o mesmo nos dois grupos, aproximadamente 2,6.

Na Figura 15, é possível visualizar que o uso de IVA (aflibercepte) alcança uma melhor resposta em BCVA (aproximadamente 0,18 vs. 0,08) do que IVR (ranibizumabe), observado também para pacientes com ou sem descolamento da retina (SRD). As diferenças são notáveis a médio e longo prazo, no caso ao 6º mês de tratamento (p<0,05, ANOVA).



**Figura 15.** Diferença de resposta entre os grupos ranibizumabe vs. aflibercepte. SRD: descolamento seroso da retina, do inglês *serous retinal detachment*

***Incidence of endophthalmitis after intravitreal application of anti VEGF therapy at the University Clinical Center in Tuzla, Bosnia and Herzegovina (Terzic et al. 2015)<sup>90</sup>.***

Um estudo sobre o risco de endoftalmite após uso de anti-VEGF foi conduzido na Bósnia Herzegovina. Apesar de não apresentar dados de eficácia, o estudo relata que a incidência geral deste evento adverso foi de 0,2% em pacientes que receberam bevacizumabe.

Os pacientes incluídos neste estudo foram aqueles com EMD que fizeram uso de um dos anti-VEGF. Ao todo, 7 anos de análise retrospectiva (seguimento de até 3 meses após a injeção de anti-VEGF) e inclusão de 986 pacientes. Foram realizadas 55 aplicações de ranibizumabe, 986 de bevacizumabe e 60 de aflibercepte.

Apesar da baixa frequência de eventos adversos (0,2%), os autores enfatizaram que a estimativa reportada por eles é baixa, se comparada à literatura, e o uso crescente dessas técnicas tenderão a aumentar a incidência de endoftalmite.

***Safety and complications of intravitreal injections performed in an Asian population in Singapore (Xu et al. 2017)<sup>91</sup>.***

Em estudo chinês com 8 anos de análise retrospectiva para avaliar a segurança de tratamento anti-VEGF, Xu et al. (2017) incluíram 2225 pacientes (idade média de 68 anos), totalizando mais de 14 mil injeções intraoculares. Ao todo, 9992 aplicações foram feitas com bevacizumabe, 23% ranibizumabe (3306) e 5% (703 aplicações) de aflibercepte e foram acompanhados por 1 ano após a última administração intraocular. Cada paciente recebeu em média 6 aplicações de anti-VEGF durante o período observado.

De forma geral, apenas 1 caso de endoftalmite foi identificado (0,007%). Catarata e descolamento de retina foram também identificadas em baixa incidência (3 ou 0,021%) e 1 caso, respectivamente. Nenhum dos eventos adversos oculares estiveram relacionados a aflibercepte.

Os autores concluíram que o uso de anti-VEGF está relacionado a poucos eventos adversos em população asiática, o que pode ainda ser atribuído ao protocolo estabelecido nas instituições incluídas neste estudo.

#### 4.2. Síntese e avaliação crítica das evidências científicas

Diante das evidências encontradas, responde-se à pergunta científica inicialmente proposta.

##### **O uso do aflibercepte é eficaz, seguro e custo-efetivo em pacientes com edema macular diabético virgens de tratamento?**

O medicamento aflibercepte tem evidências suficientes para comprovar sua eficácia em pacientes com EMD. Ensaio clínico (VISTA, VIVID<sup>81</sup>, DaVinci<sup>89</sup>, DCRnet 2015 – Protocolo T<sup>72,88</sup>), corroborados e complementados pelas redes de metanálise evidenciam superioridade em termos de eficácia de aflibercepte na comparação com laser terapia, implante de corticoide, *injeção simulada*/placebo; e similaridade ou mesmo superioridade comparado a outros agentes anti-VEGF, como o ranibizumabe. Destaca-se que poucas comparações incluíram corticoides como tratamento de primeira escolha, tendo em vista sua conhecida inferioridade em termos de eficácia e segurança: as únicas duas redes que o fizeram, corroboram a evidência de que corticoides devem ser reservados a casos de refratariedade ou contraindicação à agentes anti-VEGF e fotocoagulação.

Para a contradição de relação entre os agentes anti-VEGF, nota-se que ela ocorreu entre metanálises em rede que incluem diferentes números de estudos, de forma que redes menos atualizadas sugerem similaridade entre agentes anti-VEGF ou mesmo inferioridade na comparação com ranibizumabe<sup>87,93,99</sup> e redes mais atualizadas sugerem superioridade de aflibercepte comparado a bevacizumabe e ranibizumabe<sup>85,90</sup>. Isso deve ocorrer, principalmente, devido à ausência do estudo DRC.net 2015 (Protocolo T) nas análises menos recentes, que é o único estudo que faz comparação direta entre

68

CONFIDENCIAL

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

os anti-VEGF. Sabe-se que comparações diretas têm maior peso em redes de metanálises, de forma que a adição desse estudo torna a rede significativamente mais sensível às diferenças entre as terapias e mais robusta. Além disso, a revisão sistemática desenvolvida por Virgili et al. apresentou menor risco de viés comparado às demais revisões sistemáticas.

Com relação aos desfechos de segurança, todas as evidências são consoantes em identificar maior risco de eventos sistêmicos para os agentes anti-VEGF comparado à fotocoagulação e *injeção simulada*/placebo, porém sem identificar diferença entre os agentes. Avery et al. 2016<sup>100</sup> desenvolveram a única metanálise com o objetivo de comparar eventos sistêmicos em pacientes com alto risco e neste caso foram identificados riscos de morte, acidente cerebrovascular e morte vascular-relacionada de 2 a 3 vezes maior do que com a utilização de fotocoagulação. Entretanto, o risco de aflibercepte ou ranibizumabe para estes eventos foi o mesmo, considerando sobreposição de intervalos de confiança.

Foram identificados poucos estudos observacionais, sendo todos retrospectivos e de reduzido tamanho amostral para aflibercepte. Apesar disso, todos corroboram com os achados de estudos experimentais e metanálises de estudos experimentais, onde se sugere uso eficaz e seguro para aflibercepte. Ainda, sugere-se que a manutenção da acuidade visual seja maior comparada à proteção proporcionada por ranibizumabe. No entanto, estudos com número amostral maiores precisam haver para sustentar essa afirmação.

Portanto, existem evidências científicas robustas de que aflibercepte seja eficaz e seguro para o tratamento de EMD.

## RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE REGULAÇÃO E ATS

Aflibercepte (Eylia®) foi aprovado pela ANVISA/MS, em 26 de setembro de 2016, sob o número de registro 1.7056.0097.001-1 para o tratamento de pacientes com EMD<sup>103</sup>. Em 2012, aflibercepte foi aprovado para o tratamento de pacientes com EMD, entre outros estados de saúde, na Europa (EMA – *European Medical Agency*)<sup>104</sup> e em, 2011, foi aprovado para o tratamento de pacientes com EMD pelo FDA (*Food and Drug Administration*)<sup>105</sup>.

De forma geral, as agências consideram que a escolha do tratamento depende do nível de acuidade visual e dos dados anatômicos (angiografia com fluoresceína e OCT). Em todos os casos, o bom controle da diabetes (conformidade com os alvos HbA1c), bem como pesquisa e gerenciamento de outros fatores de risco associados ao EMD (em particular pressão alta, mas também dislipidemia e síndrome da apneia do sono).

O documento TA346 do NICE (*The National Institute for Health and Care Excellence*) traz a avaliação e recomendação da agência NICE para o uso de aflibercepte como uma opção para o tratamento da deficiência visual causada pelo EMD somente nos casos em que o olho apresente uma espessura central da retina de 400 micrômetros ou mais no início do tratamento<sup>106</sup>.

As agências de avaliação de tecnologia da Escócia (SMC - *Scottish Medicine Consortium*), do Canadá (CADTH - *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) e da Austrália (PBAC – *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*) também recomendam o uso do aflibercepte para o tratamento de deficiência visual decorrente do EMD<sup>107-109</sup>. A Agência SMC recomendou que o uso de aflibercepte fosse restrito aos pacientes com melhor acuidade visual corrigida (BCVA) de 75 letras do ETDRS ou menos no início do tratamento (SMC 1003/14)<sup>109</sup>.

O PBAC<sup>108</sup> recomendou o uso do aflibercepte para pacientes com deficiência visual devido ao EMD e definiu os seguintes critérios clínicos:

- A condição deve ser decorrente do EMD;

- A condição deve ser diagnosticada por angiografia com fluoresceína;
- O paciente deve ter uma deficiência documentada da melhor acuidade visual corrigida;
- BCVA de acordo com o estudo EDTRS (índice de melhor acuidade visual corrigido entre 73 e 24 letras com tabela a 4 metros - equivalente a 20/40 - 20/320 pela tabela Snellen);
- O tratamento deve ser como a monoterapia OU combinado com a fotocoagulação a laser.

Especificamente para casos em que há falha ao primeiro anti-VEGF, a agência canadense (CADTH) foi explícita ao recomendar aflibercepte ou ranibizumabe. A indicação de tratamento subsequente com aflibercepte se estende também àqueles pacientes que apresentam tromboembolismo após a utilização de bevacizumabe ou que possuem elevados riscos de eventos cardíacos<sup>107</sup>.

Segundo a agência francesa, a fotocoagulação com laser e anti-VEGF são os tratamentos iniciais. O tratamento será feito se a acuidade visual for inferior ou igual a 5/10 (20/40). O tratamento anti-VEGF com injeções intravítreas deve ser reservado aos pacientes com EMD que não podem ser tratados com laser, ou seja, formas difusas e formas que envolvem o centro da mácula. Desse modo, aflibercepte, assim como o ranibizumabe, é o tratamento inicial para pacientes que podem não se beneficiar da terapia a laser, ou seja, em caso de forma difusa ou vazamentos perto do centro da mácula<sup>110</sup>.

## DESCRIÇÃO DAS EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS: estudos econômicos

### 5. Avaliação econômica do tipo custo-efetividade e utilidade

Essa análise tem por objetivo avaliar a relação de custo-efetividade incremental do uso do aflibercepte no tratamento de Edema Macular Diabético (EMD) em comparação ao ranibizumabe.

A escolha de ranibizumabe como comparador se deve ao fato de os procedimentos já incorporados, como a fotocoagulação, não compartilharem o mesmo *momentum* na linha terapêutica. Em outras palavras, é sabido, da prática clínica, que os agentes anti-VEGF não substituirão a fotocoagulação. Enquanto as terapias anti-VEGF têm por objetivo a manutenção da acuidade visual no médio longo prazo, a fotocoagulação é utilizada para interromper evolução rápida e aguda da perda da acuidade visual, sendo, portanto, seu uso pontual na linha do cuidado. Dentre os agentes anti-VEGF disponíveis, bevacizumabe não possui indicação em bula para EMD. Portanto, o seu uso permanece *off-label*, não sendo elegível.

#### Modelo Caso-Base

##### 5.1. População

A população alvo consistiu em pacientes com EMD com indicação para agentes anti-VEGF. A população hipotética refere-se aos pacientes avaliados nos estudos VIVID/VISTA<sup>81</sup>, com idade média de 63 anos (IC95% 63,39 – 64,62) e proporção de pacientes do sexo feminino de 42,1% (IC95% 38,8 – 45,4). A distribuição da acuidade visual dos pacientes que compõem essa coorte encontra-se apresentada na Tabela 12. Assume-se que 46,5% dos pacientes apresentem desenvolvimento de EMD no segundo olho ao entrar no modelo<sup>111</sup>.

**Tabela 12.** Distribuição inicial dos estados de saúde.

Olho	AV 1	AV 2	AV 3	AV 4	AV 5	AV 6	AV 7	AV 8	Total
<i>Olho do estudo</i>	0,00%	0,36%	36,01%	35,49%	16,61%	7,34%	3,67%	0,52%	100%
<i>Outro olho</i>	9,09%	33,22%	28,67%	15,21%	7,69%	2,80%	1,40%	1,92%	100%

A definição de cada estado de saúde foi realizada de acordo com os parâmetros apresentados na Tabela 13. O estado AV1 é o de melhor acuidade visual, enquanto AV7 e AV8 são os dois piores estados, correspondendo à cegueira. A diferença entre cada um dos estágios de acuidade visual foi definida como sendo de 10 letras incrementais.

**Tabela 13.** Definição de cada estado de saúde.

Estado de saúde	Letras ETDRS
AV 1	86 – 100
AV 2	76 – 85
AV 3	66 - 75
AV 4	56 - 65
AV 5	46 - 55
AV 6	36 - 45
AV 7	26 - 35 (cegueira)
AV 8	0-25 (cegueira)

## 5.2. Horizonte temporal da análise

A análise foi feita na perspectiva do SUS, com horizonte temporal de 15 anos, sendo as informações de expectativa de vida modeladas com base na mortalidade geral da população (tábua da vida do IBGE)<sup>112</sup>. Os ciclos de Markov corresponderam a um mês de tratamento, no entanto, os resultados foram agrupados anualmente.

## 5.3. Perspectiva

A perspectiva adotada na análise foi o Sistema Único de Saúde (SUS) como fonte pagadora de serviços de saúde.

## 5.4. Comparadores

Haja vista a disponibilidade de ranibizumabe no Brasil para tratamento de EMD, a análise foi realizada entre aflibercepte e ranibizumabe.

Terapias com laser não foram utilizadas como comparadores, pois, com a disponibilidade de agentes anti-VEGF, as mesmas são utilizadas apenas em combinação com esses medicamentos. Além disso, bevacizumabe, que também é classificado como um anti-VEGF, não foi incluído na análise por não apresentar aprovação em bula para a indicação oftalmológica.

## 5.5. Taxa de desconto

Uma taxa de desconto de 5% ao ano foi aplicada para custos e desfechos, de acordo com as recomendações das Diretrizes Metodológicas para Avaliações Econômicas em Saúde<sup>113</sup>.

## 5.6. Desfechos considerados

Os desfechos de saúde considerados foram:

- Ganho de letras;
- Anos de vida ajustados pela qualidade (QALY).

Os desfechos econômicos contemplados foram custos médicos diretos, incluindo os recursos médicos utilizados diretamente para o tratamento do

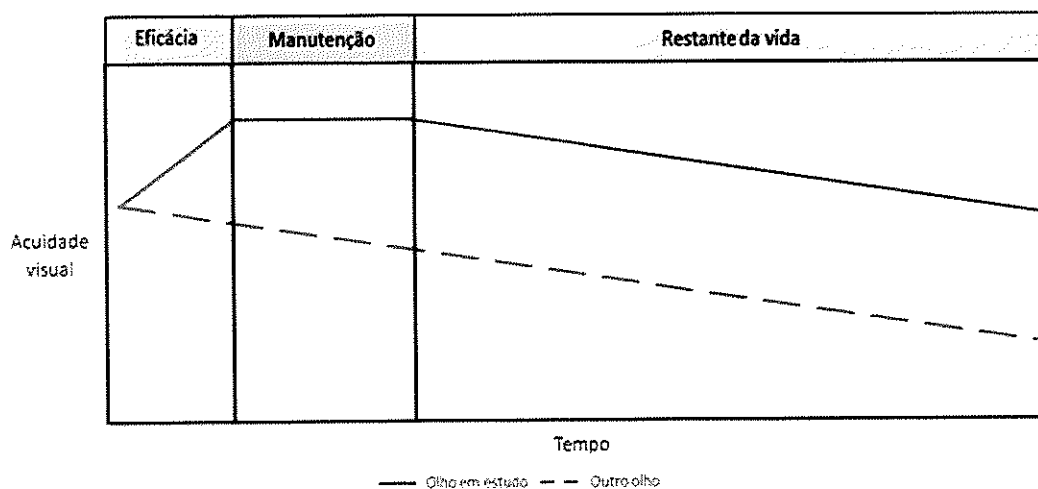
paciente, como custos de medicamentos, exames, procedimentos e consultas de acompanhamento. O modelo incluiu também os custos médicos diretos da cegueira, assim como complicações decorrentes da doença e do tratamento (depressão, manejo de fraturas ósseas [especialmente em idosos], e necessidades adicionais [cuidador]).

Os custos indiretos, relacionados à perda de produtividade, não foram contemplados nesta análise.

### 5.7. Modelo econômico

O modelo econômico foi desenvolvido para avaliar os desfechos clínicos e econômicos da utilização de aflibercepte na perspectiva do SUS, sendo baseado em coorte hipotética de pacientes, com base no estudo VISTA/VIVID<sup>81</sup>, tendo as informações de expectativa de vida adaptadas para a realidade brasileira conforme Tábua da Vida – IBGE<sup>112</sup>.

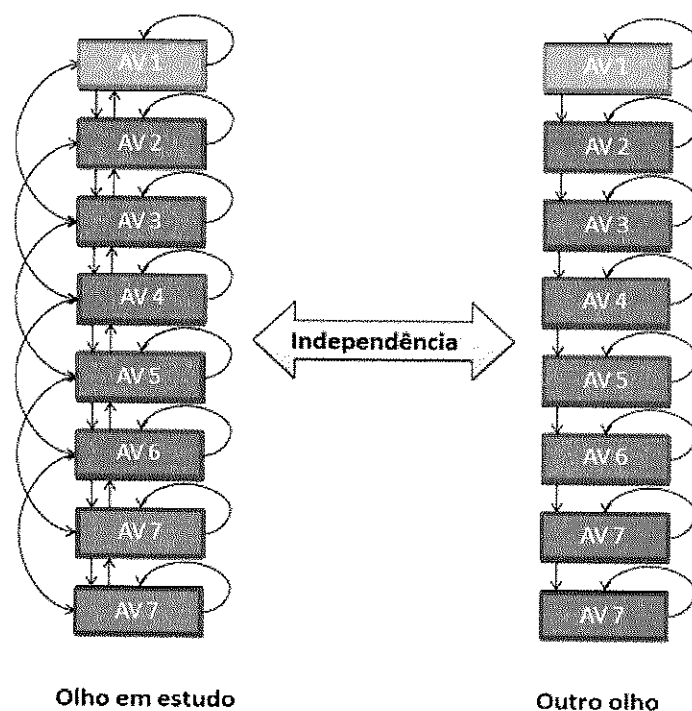
Para simular a progressão da doença e mortalidade dos pacientes, foi desenvolvido um modelo de Markov. O modelo apresenta sua estrutura dividida em três fases: a fase de eficácia, de manutenção e a fase chamada de “restante da vida”. Assume-se que, após a fase de tratamento intensivo (posologia baseada no Protocolo T) por um ano, ganhos de acuidade visual podem ser observados. Nos anos subsequentes, o paciente receberia injeções ocasionais para a manutenção da acuidade visual. Para aflibercepte, o número de injeções de manutenção foi baseado no estudo ENDURANCE<sup>82</sup>, enquanto para ranibizumabe, assumiu-se que o número de injeções se manteve após o segundo ano de tratamento<sup>71</sup>. Por fim, após esses dois estágios (5 anos de tratamento), assumiu-se que o paciente não recebe mais tratamento ativo e sua acuidade visual decai seguindo a história natural da doença (Figura 16).



**Figura 16.** Fases contempladas no modelo econômico.

Os estados transicionais do modelo foram definidos pela acuidade visual, utilizando a abordagem de análise dos dois olhos<sup>114,115</sup>, como descrito anteriormente.

Dessa forma, o modelo possui 65 estados de saúde: 64 para cada combinação entre valores de acuidade visual dos dois olhos do paciente, somado a um estado absorvivo de morte (Figura 17). Considerou-se o aumento do risco de mortalidade para estados de saúde com grave prejuízo à acuidade visual<sup>116</sup>.



**Figura 17.** Estados de saúde do modelo econômico.

### 5.8. Dados de eficácia

O modelo é iniciado na fase de eficácia, fase em que o paciente pode ter ganhos de acuidade visual em resposta ao tratamento. Durante essa fase, o paciente pode:

- Manter sua acuidade visual;
- Ganhar ou perder letras;
- Descontinuar o tratamento;
- Morrer.

As probabilidades de transição para aflibercepte foram retiradas do estudo VISTA/VIVID<sup>81</sup> (Tabela 14), enquanto as probabilidades de transição para pacientes tratados com ranibizumabe foram calculadas pela aplicação do *log odds ratio* (OR) as probabilidades de transição do aflibercepte (Tabela 15). O logOR do ranibizumabe em relação ao aflibercepte foi calculado com base nos dados reportados em NMA da Tabela 15. As probabilidades de transição

foram derivadas por meio do pacote MSM do R, que permite que um modelo multi-estados seja convertido em dados longitudinais.

As probabilidades de transição para ranibizumabe estão expostas na Tabela 16. A fase de manutenção foi estendida até o quinto ano<sup>114</sup>. Como mencionado, as probabilidades de mortalidade foram baseadas em dados do IBGE e computadas para todos os comparadores.

**Tabela 14.** Matriz de transição do aflibercepte - Fase de eficácia.

		Para							
		VA1	VA2	VA3	VA4	VA5	VA6	VA7	VA8
De	VA1	52,29%	5,42%	0,64%	0,08%	0,01%	0,00%	0,00%	0,00%
	VA2	42,26%	77,63%	17,00%	2,95%	0,31%	0,03%	0,00%	0,02%
	VA3	4,49%	15,23%	72,54%	24,74%	3,99%	0,55%	0,10%	0,41%
	VA4	0,19%	0,91%	8,48%	62,54%	20,93%	4,28%	1,02%	3,15%
	VA5	0,01%	0,04%	0,56%	8,58%	68,49%	26,99%	9,38%	19,01%
	VA6	0,00%	0,00%	0,01%	0,34%	5,15%	59,11%	40,34%	15,69%
	VA7	0,00%	0,00%	0,00%	0,02%	0,34%	7,72%	48,16%	33,67%
	VA8	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,03%	0,56%	0,22%	27,29%

**Tabela 15.** Valor médio de log Odds Ratios de perda e ganho de 10/15 letras.

Média de Log Odds Ratios				
Intervenção	Ganho 10-14 letras	Ganho ≥15 letras	Perda 10-14 letras	Perda ≥15 letras
Ranibizumabe	-0,238	-0,521	0,00	0,00

**Tabela 16.** Matriz de transição do ranibizumabe - Fase de eficácia.

		Para							
		VA1	VA2	VA3	VA4	VA5	VA6	VA7	VA8
De	VA1	51,93%	4,41%	0,40%	0,05%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
	VA2	42,59%	78,35%	14,49%	1,77%	0,19%	0,02%	0,00%	0,01%
	VA3	4,52%	15,52%	74,90%	20,58%	2,41%	0,33%	0,06%	0,25%
	VA4	0,19%	0,92%	8,85%	67,91%	17,25%	2,59%	0,61%	1,89%
	VA5	0,01%	0,04%	0,58%	8,58%	73,87%	22,55%	5,80%	12,23%
	VA6	0,00%	0,00%	0,02%	0,34%	5,15%	65,47%	34,76%	9,95%
	VA7	0,00%	0,00%	0,00%	0,02%	0,34%	7,72%	57,79%	28,57%
	VA8	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,03%	0,56%	0,22%	46,32%

Na fase de restante da vida, olhos não tratados afetados por EMD perdem acuidade visual mensalmente de acordo com a progressão natural da doença. Os valores utilizados no modelo foram obtidos pela calibração dos resultados de dois estudos: Treatment Diabetic Retinopathy Study (EDTRS), Wisconsin Epidemiological Study of Diabetic Retinopathy (WESDR)<sup>117</sup>. Para calcular a probabilidade mensal de perder 10 letras no modelo atual, a probabilidade foi normalizada para 1 mês e ajustada pela taxa de melhoria com base nos dados WESDR / EDTRS, com taxa de 1%. Os dados clínicos foram testados em uma análise de sensibilidade para avaliar a influência de cada parâmetro no resultado final.

### 5.9. Tratamento e Monitoramento

Durante os dois primeiros anos assumiu-se que os pacientes seguissem a posologia utilizada no Protocolo T<sup>88</sup>, assim, a quantidade média de injeções nos dois primeiros anos foi de 9 e 5 para pacientes que fizeram tratamento com aflibercepte, e 10 e 6 para pacientes tratados com ranibizumabe nos 2 primeiros anos<sup>72</sup>. Para os três anos de manutenção, a quantidade média de injeções anuais para ranibizumabe foi mantida constante já que se entende que para manter a eficácia é necessário manter o número de aplicações. Para aflibercepte, foi considerada uma média de 4,5, 4,5 e 3,4 para os anos 3, 4 e 5, respectivamente, com base no estudo ENDURANCE<sup>82</sup>.

Assumiu-se que o monitoramento (com realização de OCT, visita ambulatorial, angiografia e exame de fundoscopia) foram realizados na mesma frequência da aplicação de injeções. Portanto, devido a menor quantidade de injeções por ano de aflibercepte, existe uma menor utilização de recursos no custo total de tratamento com aflibercepte quando comparado ao ranibizumabe. A frequência de utilização de recurso encontra-se representada na Tabela 17.

**Tabela 17.** Frequência de utilização de recursos.

Uso de recursos por ano	Protocolo T <sup>72,88</sup>		Suposição		Endurance <sup>82</sup>	
	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Ano 5
<b>Aflibercepte</b>						
Aplicações	9	5	4,5	4,5	3,4	
Consulta para aplicação	9	5	4,5	4,5	3,4	
Consulta de acompanhamento	9	5	4,5	4,5	3,4	
OCT	9	5	4,5	4,5	3,4	
Angiografia com fluoresceína	9	5	4,5	4,5	3,4	
Fundoscopia	9	5	4,5	4,5	3,4	
	Protocolo T <sup>72,88</sup>		Suposição			
<b>Ranibizumabe</b>	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Ano 5
Aplicações	10	6	6	6	6	
Consulta para aplicação	10	6	6	6	6	
Consulta de acompanhamento	10	6	6	6	6	
OCT	10	6	6	6	6	
Angiografia com fluoresceína	10	6	6	6	6	
Fundoscopia	10	6	6	6	6	

### 5.10. Dados de segurança

Os eventos adversos levados em conta no modelo encontram-se apresentados na Tabela 18. As taxas de ocorrência foram retiradas do estudo Protocolo T<sup>88</sup>, e foram assumidas de serem as mesmas no decorrer dos anos.

**Tabela 18.** Taxa de eventos.

Taxa de eventos adversos (%)	aflibercepte	ranibizumabe
Catarata	1,34	0
Endofitalmite	0,00	0
Descolamento de retina	0,89	0,46
Hemorragia vítrea	6,70	4,59
Hipertensão intraocular	4,46	5,05

#### 5.11. Dados de custos

Os recursos de saúde considerados se referem aos custos associados ao tratamento medicamentoso, acompanhamento dos pacientes em tratamento, complicações da diminuição da acuidade visual e cegueira.

##### 5.11.1. Tratamento medicamentoso e monitoramento

O preço unitário do aflibercepte proposto pelo fabricante, com ICMS 17% (Tabela 19).

**Tabela 19.** Preços dos medicamentos considerados no modelo econômico.

Descrição	Preço por apresentação	Fonte
aflibercepte	R\$ 1.159,52	Bayer (68,715% de desconto no PF 17% da lista CMED)
ranibizumabe	R\$ 2.849,00	Banco de Preços em Saúde (BPS) – compra realizada em 20/03/2018

Os custos relacionados ao monitoramento encontram-se especificados na Tabela 20.

**Tabela 20.** Custos do monitoramento de pacientes com EMD.

Item de custo	Custo unitário	Referência
Consulta	R\$10,00	Sigtap 03.01.01.007-2
OCT	R\$48,00	Demanada DAE/SAS/MS – incorporação de OCT <sup>118</sup>
Retinografia fluorescente binocular	R\$64,00	Sigtap 02.11.06.018-6
Biomicroscopia de fundo de olho	R\$12,34	Sigtap 02.11.06.002-0
Injeção intra-vitreo	R\$82,28	Sigtap 04.05.03.005-3
Fotocoagulação a laser	R\$75,15	Sigtap 04.05.03.004-5

#### 5.11.2. Custos de manejo da doença e eventos adversos

Além dos custos de aplicação de medicamentos e monitoramento de pacientes, foram estimados os custos diretos médicos relacionados ao desenvolvimento da cegueira. Segundo estudos internacionais, a cegueira apresenta grande impacto na sociedade, não apenas pela grande carga emocional e física ao paciente, mas também pela enorme carga econômica da mesma<sup>119,120</sup>. Visto que não existe um dado brasileiro sobre o custo da cegueira, em especial em relação aos custos médicos diretos, considerou-se o dado presente no relatório da CONITEC, no valor de R\$ 36.791 por evento<sup>121</sup>.

Os custos do tratamento de eventos adversos foi baseado no SIGTAP<sup>122</sup> (Tabela 21).

**Tabela 21.** Custo dos eventos adversos resultantes do tratamento.

<b>Eventos adversos</b>	<b>Custo</b>	<b>Procedimento Sigtap</b>
<b>Catarata</b>	R\$ 895,16	04.05.05.038-0 - cirurgia de catarata congênita
<b>Hemorragia intraocular</b>	R\$ 3.283,41	04.05.03.017-7 - vitrectomia
<b>Endoftalmite</b>	R\$ 397,95	03.03.05.014-4 - tratamento clínico de intercorrências oftalmológicas de origem infecciosa + internação
<b>Hipertensão ocular</b>	R\$ 702,70	04.05.05.035-6 – tratamento cirúrgico de glaucoma congênito
<b>Descolamento de retina</b>	R\$ 389,64 R\$ 75,15 R\$ 3.283,41	04.05.03.021-5 - retinopexia pneumática 04.05.03.004-5 - fotocoagulação a laser 04.05.03.017-7 - vitrectomia

#### 5.12. Dados de utilidade

As estimativas de utilidade associadas à perda de visão foram obtidas a partir do estudo de Czoski-Murray (2009)<sup>123</sup>. Para cada tecnologia incluída na análise, o QALY total foi calculado com base em valores de utilidade específicos de cada estado de saúde, agregados ao longo do horizonte temporal para o modelo, valores de desutilidade específicos de eventos adversos e probabilidades de transição (Tabela 22).

Os pesos de utilidade foram obtidos para medir a qualidade de vida associada à EMD. Em cada ano do modelo, o número de pacientes em cada estado de Markov foi multiplicado pela utilidade apropriada para esse estado, permitindo o cálculo de QALYs para cada estratégia de tratamento.

**Tabela 22.** Valores de utilidade de cada estado de saúde.

WSE	BSE							
	>85	85-76	75-66	65-56	55-46	45-36	35-26	<26
>85	0,86	0,83	0,82	0,80	0,78	0,77	0,75	0,72
85-76	0,83	0,76	0,75	0,73	0,71	0,70	0,68	0,65
75-66	0,82	0,75	0,69	0,67	0,66	0,64	0,62	0,59
65-56	0,80	0,73	0,67	0,62	0,60	0,58	0,57	0,54
55-46	0,78	0,71	0,66	0,60	0,54	0,53	0,51	0,48
45-36	0,77	0,70	0,64	0,58	0,53	0,47	0,45	0,42
35-26	0,75	0,68	0,62	0,57	0,51	0,45	0,40	0,37
<26	0,72	0,65	0,59	0,54	0,48	0,42	0,37	0,26

Fonte: Czoski-Murray et al (2009)<sup>122</sup>. BSE – Better seeing eye (olho com melhor acuidade); WSE – Worse seeing eye (olho com pior acuidade visual).

Além das utilidades do estado da saúde, valores de desutilidade foram incorporadas para eventos adversos específicos, sendo subtraídas dos QALYs totais, reduzindo a quantidade de QALYs que um paciente acumula. Os eventos adversos sem qualquer evidência de desutilidade na literatura foram assumidos como tendo uma desutilidade de zero, porém os custos foram aplicados (Tabela 23).

**Tabela 23.** Valores de desutilidade dos eventos adversos.

Eventos adversos	Desutilidade	Fonte
Catarata	0,14	Brown et al., 2007 <sup>124</sup>
Endoftalmite	0,00	Suposição
Descolamento de retina	0,13	Busbee et al., 2002 <sup>125</sup>
Hemorragia vítrea	0,31	Gower et al., 2010 <sup>126</sup>
Hipertensão intraocular	0,00	Suposição

### 5.13. Suposições do modelo

Como qualquer modelo matemático, buscando reproduzir um cenário da vida real, o presente modelo apresenta limitações e suposições. As principais encontram-se listadas abaixo:

- A frequência de administração dos medicamentos segue aquele apresentado no estudo Protocolo T para os dois primeiros anos de tratamento;
- Para os anos subsequentes, a frequência de aflibercepte segue aquela apresentada no estudo ENDURANCE, enquanto de ranibizumabe segue o segundo ano do Protocolo T;
- Em todos os anos, o monitoramento ocorre na mesma frequência da aplicação de medicamentos.

### 5.14. Parâmetros sujeitos a adaptação para a realidade SUS/Brasil

Os parâmetros listados no Quadro 4 foram identificados no modelo original como parâmetros essenciais de serem adaptados para que os resultados condizam com a realidade no SUS.

Parâmetros necessários para adaptar	Metodologia para adaptar
<b>Custos</b>	
Os custos diretos: medicamentos e exames associados ao tratamento;	Preços do BPS, e os valores para reembolso de procedimentos SUS previstos na tabela SIGTAP.
Cegueira e complicações decorrentes da doença e tratamento, depressão e manejo de fraturas ósseas, especialmente em idosos.	Estimativa realizada no relatório CONITEC 2015. <sup>121</sup>
<b>Probabilidades de Transição</b>	
Aflibercepte	Estudo VIVID/VISTA
Ranibizumabe	Probabilidades de transição para pacientes tratados com ranibizumabe foram calculadas pela aplicação do <i>log odds ratio</i> (OR) a probabilidades de transição do aflibercepte.
Mortalidade	Tábua da vida IBGE. <sup>112</sup>

**Quadro 4.** Parâmetros identificados para serem adaptados do modelo original.

### 5.15. CHEERS checklist

Com a finalidade de aumentar a transparência do estudo proposto, os principais aspectos dos estudos foram sumarizados conforme o checklist CHEERS Task Force Report<sup>127</sup> (Quadro 5).

Título	<b>Análise de custo efetividade de aflibercepte em comparação a ranibizumabe para o tratamento de pacientes com EMD com indicação para agentes anti-VEGF.</b>
Contexto e objetivos	Atualmente no SUS, pacientes com EMD podem ser tratados apenas com fotocoagulação, terapia de utilização pontual, mas que não reverte a perda de acuidade visual. Pela rápida evolução da doença, que resulta em perda da acuidade visual e cegueira, os pacientes necessitam de terapias de alta eficácia para o tratamento de EMD.
População alvo	Pacientes diagnosticados com EMD, com indicação para agentes anti-VEGF.
Localização	Contexto de saúde pública no Brasil - Sistema Único de Saúde (SUS).
Perspectiva de análise	Perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS).
Comparadores	ranibizumabe
Horizonte temporal	O horizonte temporal do caso base foi de 15 anos
Taxa de desconto	Taxa de desconto para custos e efetividade de 5%.
Medidas de efetividade	QALYs.
Estimativa de custos	Custos médicos diretos (tratamento, manutenção e monitoramento), gastos das complicações oriundas da cegueira, como a depressão e o manejo de fraturas ósseas especialmente em idosos.
Moeda	Real (R\$).
Modelo Escolhido	Modelo de Markov com 65 estados de transição, ciclos mensais (com <i>outputs</i> anualizados)
Análise de sensibilidade	Análises de sensibilidade univariada e probabilística foram conduzidas para permitir conclusões sobre a incerteza em torno dos pressupostos e insumos do modelo. Os resultados dos modelos também foram comparados com dados observados na vida real para avaliar a validade do modelo.
Premissas	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pacientes realizam tratamento com base em posologia do estudo Protocolo T durante os dois primeiros anos, depois dos quais permanecem por cinco anos na fase de manutenção;</li> </ul>

- Nos dois primeiros anos o monitoramento ocorre na mesma frequência da aplicação de medicamentos;
- As taxas de eventos adversos são semelhantes entre os tratamentos.

**Quadro 5.** Características do modelo de análise de custo-efetividade.

### 5.16. Resultados determinísticos

No presente caso base, em que o tratamento de aflibercepte é comparado ao tratamento com ranibizumabe de maneira determinística, a eficácia e segurança reportadas apresentam os custos e desfechos em um horizonte temporal de 15 anos na Tabela 24. Observa-se que o aflibercepte é mais econômico e mais eficaz no tratamento de EMD, em comparação ao ranibizumabe. Portanto, diz-se que aflibercepte é dominante sobre ranibizumabe no caso base.

**Tabela 24.** Resultados determinísticos da comparação entre aflibercepte e ranibizumabe.

Tratamento	Custos	QALYs	RCEI
Aflibercepte	R\$ 49.828	7,526	Aflibercepte é dominante
Ranibizumabe	R\$ 139.105	7,356	
Incremental	-R\$ 89.277	0,171	-R\$ 523.511

Na Tabela 25, observa-se os gastos para as duas tecnologias discriminados pelos componentes de custo:

**Tabela 25.** Discriminação dos custos por componentes de custos.

		<b>aflibercepte</b>	<b>ranibizumabe</b>
<b>Injeções</b>	Olhos do estudo	R\$ 25.172	R\$ 74.438
	Segundo olho	R\$ 19.817	R\$ 58.725
<b>Eventos adversos</b>	Olhos do estudo	R\$ 314	R\$ 319
	Segundo olho	R\$ 249	R\$ 253
	Custo monitoramento	R\$ 316	R\$ 394
	OCT	R\$ 1.515	R\$ 1.892
	Angiografia fluoresceína	R\$ 2.019	R\$ 2.523
	Fotografia de Fundo	R\$ 389	R\$ 486

O tempo de vida observado nos QALYs gerados por aflibercepte e ranibizumabe correspondem a 10,519 e 10,503 anos de vida, respectivamente. Observa-se, portanto, que há um decréscimo superior de qualidade de vida relacionada à saúde entre os pacientes com ranibizumabe.

#### 5.17. Análise de sensibilidade determinística univariada

A análise determinística univariada tem o potencial de mostrar quais parâmetros do modelo possuem o maior potencial de impactar o resultado final. O resultado é apresentado como variações no *Net Monetary Benefit* ( $NMB = \Delta QALYs * \text{Limiar de disposição a pagar} - \Delta \text{custos}$ ), e a interpretação do resultado é favorável à tecnologia em questão, quando o  $NMB > 0$ . Para essa análise, considerou-se como disposição a pagar, R\$ 50.000 (hipotético, uma vez que não existe um limiar de disposição a pagar na realidade brasileira atualmente). O NMB entre aflibercepte vs ranibizumabe é de R\$ 161.725. Observa-se pelo diagrama de tornado (Figura 18) que as variáveis que estão no topo apresentam maior efeito sobre NMB entre aflibercepte vs ranibizumabe. Não se observou em nenhum dos casos um NMB negativo. Isso

representa que nenhum dos parâmetros nos intervalos estudados foi capaz de alterar a superioridade de aflibercepte sobre ranibizumabe em termos de custo-efetividade.

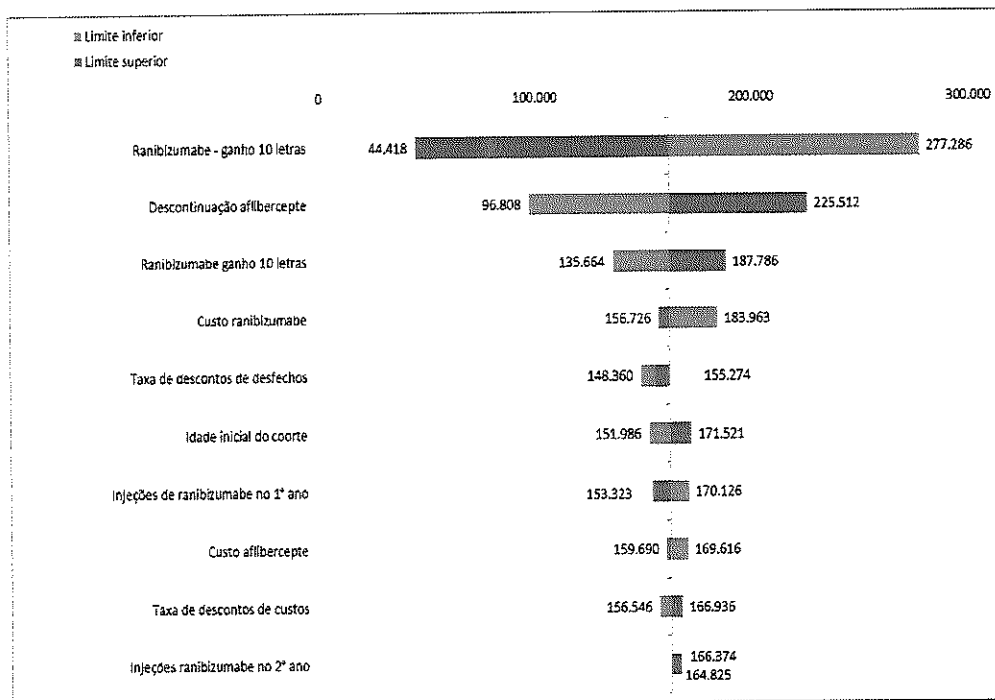
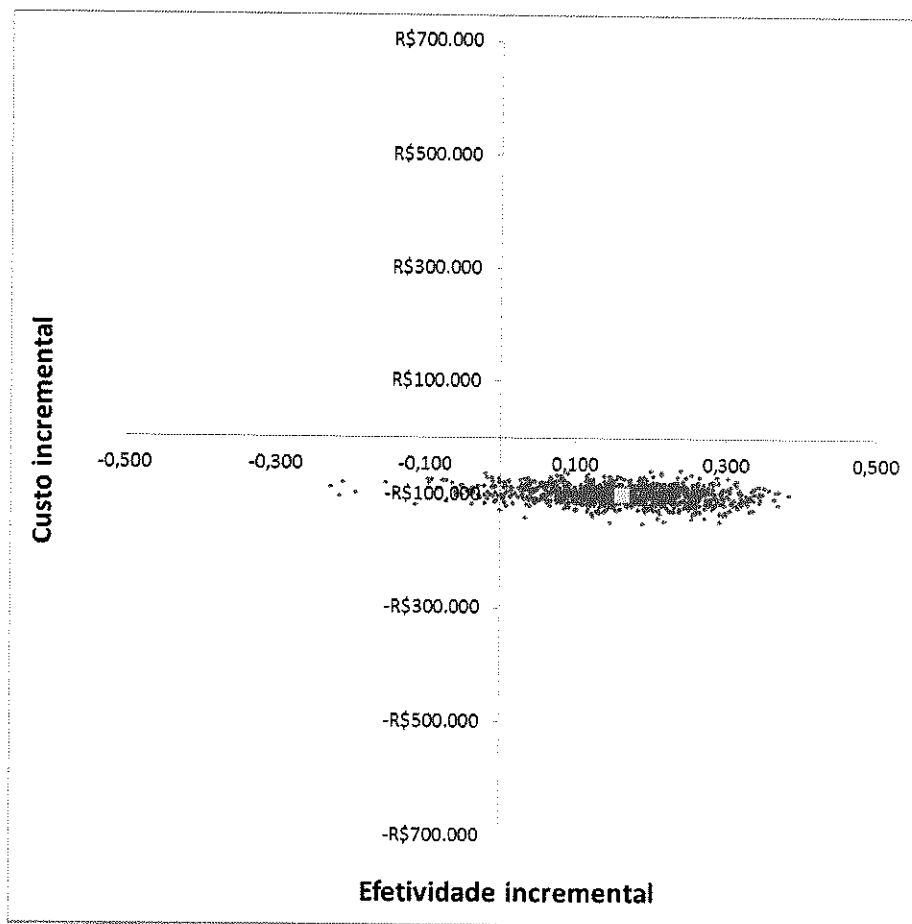


Figura 18. Diagrama de Tornado. NMB – Net Monetary Benefit.

### 5.18. Resultados probabilísticos

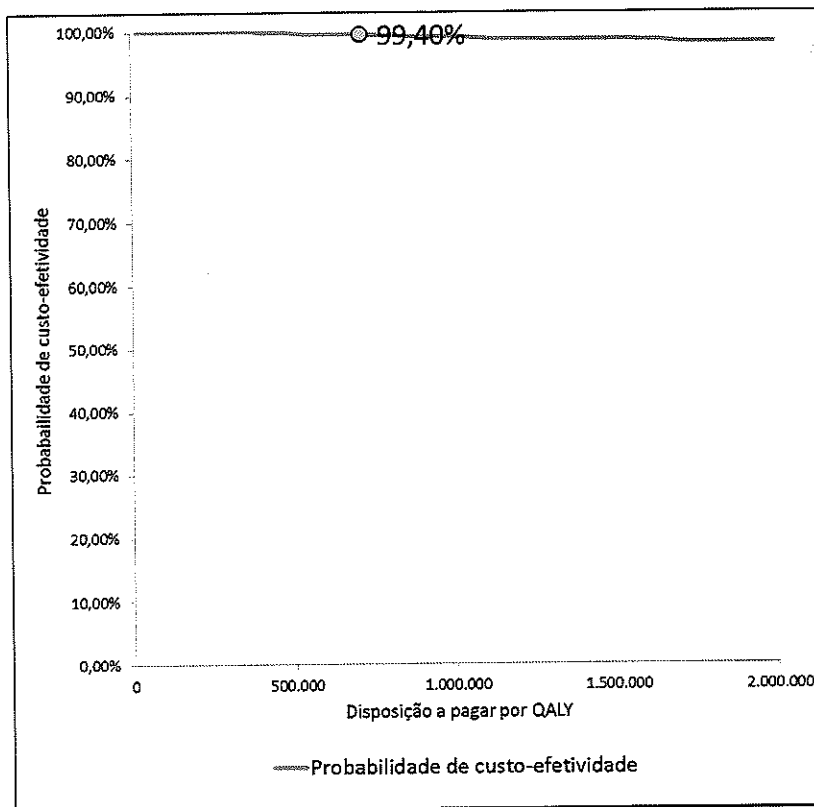
Ao considerar as incertezas do modelo, foi realizada uma análise probabilística dos mesmos. Pode-se observar no Figura 19 que o aflibercepte apresenta, em todos os cenários avaliados, menor custo e maior eficácia quando comparado ao ranibizumabe no tratamento de EMD. Em outras palavras, pode-se afirmar que aflibercepte é dominante sobre ranibizumabe, mesmo ao considerar as incertezas paramétricas das variáveis incluídas no modelo.

63



**Figura 19.** Resultado da análise de sensibilidade probabilística entre aflibercepte e ranibizumabe.

A análise da curva de aceitabilidade de custo efetividade demonstra probabilidade de aproximadamente 99% favorável à aflibercepte, independente da disposição a pagar – o que já era esperado em função do resultado apontar dominância de aflibercepte sobre ranibizumabe (Figura 20).



**Figura 20.** Curva de Aceitabilidade de Custo-Efetividade.

### 5.19. Discussão dos resultados

Diante dos resultados da avaliação econômica, tem-se que aflibercepte é uma tecnologia que promove mais economia e é mais eficaz que ranibizumabe em termos de QALY. Sob a ótica da alocação eficiente de recursos financeiros, considerando as premissas do estudo aqui apresentado, aflibercepte deve ser priorizado em relação à ranibizumabe. Principalmente devido ao seu mecanismo de ação diferenciado em relação aos outros anti-VEGF, com atuação em três fatores de crescimento VEGF-A, o VEGF-B e pelo PGF<sup>20-23</sup>, além de apresentar dados econômicos mais favoráveis.

Uma limitação do estudo é o fato de não existirem dados de utilidade e de probabilidade de transição específicos para a população brasileira, sendo necessária a utilização de dados internacionais. No entanto, essas variáveis foram testadas nas análises de sensibilidade e não apresentaram impacto significativo no resultado.

## Avaliação econômica – cenários alternativos

### 5.20. Cenário alternativo 1 (revisão sistemática Korobelnik et al., 2015)

Um cenário alternativo foi analisado com o intuito de avaliar o modelo de custo-efetividade com outros dados clínicos, referenciados de uma revisão sistemática (Korobelnik et al (2015)<sup>93</sup>). A modelagem apresenta a mesma estrutura do cenário caso-base, apenas com a alteração nos dados de eficácia. Portanto, a população, horizonte temporal, perspectiva, comparadores, taxa de descontos, desfechos, modelo econômico, custos, dados de segurança e dados de utilidade apresentam as mesmas características descritas nos itens anteriores.

#### 5.20.1. Dados de eficácia

O modelo é iniciado na fase de eficácia, fase em que o paciente pode ter ganhos de acuidade visual em resposta ao tratamento. Durante essa fase, o paciente pode:

- Manter sua acuidade visual;
- Ganhar ou perder letras;
- Descontinuar o tratamento;
- Morrer.

As probabilidades de transição para aflibercepte foram retiradas do estudo VISTA/VIVID (Tabela 26), enquanto a probabilidade de transição para pacientes tratados com ranibizumabe foram calculadas pela aplicação do *log odds ratio* (OR) à probabilidades de transição do aflibercepte (Tabela 27). O logOR do ranibizumabe em relação ao aflibercepte foi calculado com base nos dados de OR reportados por Korobelnik et al (2015)<sup>93</sup>, o qual realizou comparações indiretas entre tratamento com aflibercepte (2q8) e ranibizumabe (0,5 mg). As probabilidades de transição para ranibizumabe estão expostas na Tabela 28. A fase de manutenção foi estendida até o quinto ano<sup>114</sup>. Como

mencionado, as probabilidades de mortalidade foram baseadas em dados do IBGE e computadas para todos os comparadores.

**Tabela 26.** Matriz de transição do aflibercepte - Fase de eficácia.

		Para							
		VA1	VA2	VA3	VA4	VA5	VA6	VA7	VA8
De	VA1	52,29%	5,42%	0,64%	0,08%	0,01%	0,00%	0,00%	0,00%
	VA2	42,26%	77,63%	17,00%	2,95%	0,31%	0,03%	0,00%	0,02%
	VA3	4,49%	15,23%	72,54%	24,74%	3,99%	0,55%	0,10%	0,41%
	VA4	0,19%	0,91%	8,48%	62,54%	20,93%	4,28%	1,02%	3,15%
	VA5	0,01%	0,04%	0,56%	8,58%	68,49%	26,99%	9,38%	19,01%
	VA6	0,00%	0,00%	0,01%	0,34%	5,15%	59,11%	40,34%	15,69%
	VA7	0,00%	0,00%	0,00%	0,02%	0,34%	7,72%	48,16%	33,67%
	VA8	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,03%	0,56%	0,22%	27,29%

Na fase de restante da vida, olhos não tratados afetados por EMD perdem acuidade visual mensalmente de acordo com a progressão natural da doença. Os valores utilizados no modelo foram obtidos pela calibração dos resultados de dois estudos: Treatment Diabetic Retinopathy Study (EDTRS), Wisconsin Epidemiological Study of Diabetic Retinopathy (WESDR)<sup>117</sup>. Para calcular a probabilidade mensal de perder 10 letras no modelo atual, a probabilidade foi normalizada para 1 mês e ajustada pela taxa de melhoria com base nos dados WESDR / EDTRS, com taxa de 1%. Os dados clínicos foram testados em uma análise de sensibilidade para avaliar a influência de cada parâmetro no resultado final.

**Tabela 27.** Valor médio de *log Odds Ratio* de perda e ganho de 10/15 letras.

Intervenção	Média de Log Odds Ratios			
	Ganho 10-14 letras	Ganho ≥15 letras	Perda 10-14 letras	Perda ≥15 letras
Ranibizumabe	-0,494	1,309	-0,642	2,040

Tabela 28. Matriz de transição do ranibizumabe - Fase de eficácia.

		Para							
		VA1	VA2	VA3	VA4	VA5	VA6	VA7	VA8
De	VA1	33,34%	2,64%	0,30%	0,04%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
	VA2	47,63%	59,96%	9,76%	1,57%	0,17%	0,02%	0,00%	0,01%
	VA3	17,31%	31,25%	62,97%	16,71%	2,14%	0,29%	0,05%	0,22%
	VA4	0,92%	5,14%	22,45%	52,49%	13,90%	2,30%	0,54%	1,68%
	VA5	0,03%	0,24%	3,65%	25,78%	63,53%	18,40%	5,17%	10,99%
	VA6	0,00%	0,00%	0,10%	2,52%	16,73%	50,46%	29,21%	8,92%
	VA7	0,00%	0,00%	0,00%	0,12%	2,55%	23,65%	63,45%	23,65%
	VA8	0,00%	0,00%	0,00%	0,01%	0,20%	4,12%	0,81%	53,76%

### 5.20.2. Parâmetros sujeitos a adaptação para a realidade SUS/Brasil

Os parâmetros listados no Quadro 6 foram identificados no modelo original como parâmetros essenciais de serem adaptados para que os resultados condizam com a realidade no SUS.

Parâmetros necessários para adaptar	Metodologia para adaptar
<b>Custos</b> Os custos diretos: medicamentos e exames associados ao tratamento;	Preços do BPS, e os valores para reembolso de procedimentos SUS previstos na tabela SIGTAP.
Cegueira e complicações decorrentes da doença e tratamento, depressão e manejo de fraturas ósseas, especialmente em idosos.	Estimativa realizada no relatório CONITEC 2015. <sup>121</sup>
<b>Probabilidades de Transição</b>	
Aflibercepte	Estudo VIVID/VISTA
Ranibizumabe	Calculados com base no valor das probabilidades de aflibercepte, a partir do estudo de Korobelnik et al (2015) <sup>93</sup>
Mortalidade	Tábua da vida IBGE. <sup>112</sup>

Quadro 6. Parâmetros identificados para serem adaptados do modelo original.

### 5.20.3. CHEERS checklist

Com a finalidade de aumentar a transparência do estudo proposto, os principais aspectos dos estudos foram sumarizados conforme o *checklist* CHEERS Task Force Report<sup>127</sup> (Quadro 7).

Título	<b>Análise de custo efetividade de aflibercepte em comparação ao ranibizumabe para o tratamento de pacientes com EMD com indicação para agentes anti-VEGF.</b>
Contexto e objetivos	Atualmente, no SUS, pacientes com EMD podem ser tratados apenas com fotocoagulação, terapia de utilização pontual, mas que não reverte a perda de acuidade visual. Pela rápida evolução da doença, que resulta em perda da acuidade visual e cegueira, os pacientes necessitam de terapias de alta eficácia para o tratamento de EMD.
População alvo	Pacientes diagnosticados EMD com indicação para agentes anti-VEGF.
Localização	Contexto de saúde pública no Brasil - Sistema Único de Saúde (SUS).
Perspectiva de análise	Perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS).
Comparadores	ranibizumabe
Horizonte temporal	O horizonte temporal do caso base foi de 15 anos
Taxa de desconto	Taxa de desconto para custos e efetividade de 5%.
Medidas de efetividade	QALYs.
Estimativa de custos	Custos médicos diretos (tratamento, manutenção e monitoramento), gastos das complicações oriundas da cegueira, como a depressão e o manejo de fraturas ósseas especialmente em idosos.
Moeda	Real (R\$).
Modelo Escolhido	Modelo de Markov com 65 estados de transição, ciclos mensais (com <i>outputs</i> anualizados)
Análise de sensibilidade	Análises de sensibilidade univariada e probabilística foram conduzidas para permitir conclusões sobre a incerteza em torno dos pressupostos e insumos do modelo. Os resultados dos modelos também foram comparados com dados observados na vida real para avaliar a validade do modelo.



①

①

Premissas	<ul style="list-style-type: none"><li>• Pacientes realizam tratamento com base em posologia do estudo Protocolo T durante os dois primeiros anos, depois dos quais permanecem por cinco anos na fase de manutenção;</li><li>• Nos dois primeiros anos o monitoramento ocorre na mesma frequência da aplicação de medicamentos;</li><li>• As taxas de eventos adversos são semelhantes entre os tratamentos.</li></ul>
-----------	---

**Quadro 7.** Características do modelo de análise de custo-efetividade.

#### 5.20.4. Resultados determinísticos

No cenário alternativo, em que o tratamento de aflibercepte é comparado ao tratamento com ranibizumabe de maneira determinística, a eficácia e segurança reportadas apresentam os custos e desfechos em um horizonte temporal de 15 anos como demonstrados na Tabela 29. Observa-se que o aflibercepte é mais econômico e mais eficaz no tratamento de EMD, em comparação ao ranibizumabe. Portanto, diz-se que aflibercepte é dominante sobre ranibizumabe no cenário alternativo.

**Tabela 29.** Resultados determinísticos da comparação entre aflibercepte e ranibizumabe.

Tratamento	Custos	QALYs	RCEI
Aflibercepte	R\$ 49.828	7,526	Aflibercepte é dominante
Ranibizumabe	R\$ 146.507	6,360	
Incremental	-R\$ 96.679	1,166	-R\$ 82.911

#### 5.20.5. Discussão dos resultados

Pode-se observar que mesmo em um cenário com alteração dos dados de eficácia, o resultado final permaneceu com aflibercepte sendo a opção dominante em comparação ao ranibizumabe. Esses dados corroboram os resultados do caso base – considerado o caso com metodologia mais conservadora em termos de resultados de QALY entre as tecnologias analisadas. Portanto, o aflibercepte se permaneceu como a opção terapêutica que promove mais economia e eficácia quando comparado ao ranibizumabe.

A limitação neste cenário ainda é consistente com o caso base anterior, como a ausência de dados de utilidade e probabilidades de transição específicos para a população brasileira.

## 5.21. Cenário alternativo 2 (modelo baseado nos dados do Protocolo T)

De acordo com solicitações realizadas na reunião da demandante junto a alguns membros do corpo técnico da CONITEC no dia 21 de setembro de 2018, um modelo econômico adicional foi desenvolvido baseando-se exclusivamente nos resultados do estudo clínico Protocolo T como cenário alternativo.

O objetivo do modelo foi de avaliar a relação de custo-efetividade incremental do uso de aflibercepte no tratamento de EMD em comparação ao ranibizumabe.

Assim como descrito previamente, a escolha do ranibizumabe como comparador deveu-se as mesmas justificativas apontadas no item 5.4 deste documento. Porém é importante ressaltar que apesar da posologia utilizada no braço da terapia com ranibizumabe do estudo Protocolo T ser diferente da posologia aprovada em bula brasileira (Protocolo T: 0,3 mg e bula brasileira: 0,5 mg), existe a comprovação clínica de não inferioridade para ambas posologias, em termos de eficácia<sup>128</sup>. Por esse motivo, essa comparação foi considerada apropriada para população do modelo na perspectiva brasileira.

### 5.21.1. População

A população alvo consistiu em pacientes com EMD com indicação para agentes anti-VEGF. A população hipotética referiu-se aos pacientes do estudo Protocolo T, com idade média de 60 anos, e proporção de pacientes do sexo masculino de 55,69%. A distribuição de acuidade visual dos pacientes que compuseram a coorte da análise estão apresentados nas Tabela 30 e Tabela 31.

**Tabela 30.** Acuidade visual em pacientes com escore menor que 69 letras no baseline<sup>72</sup>.

Acompanhamento	Aflibercepte		Ranibizumabe	
	Média	DP	Média	DP
<b>Baseline</b>	56,20	11,10	56,50	9,90
<b>1 ano</b>	75,20	10,90	70,70	12,00
<b>2 anos</b>	74,30	13,30	71,90	14,60

**Tabela 31.** Acuidade visual em pacientes com escore entre 69 e 78 letras no baseline.

Acompanhamento	Aflibercepte		Ranibizumabe	
	Média	DP	Média	DP
<b>Baseline</b>	73,50	2,60	73,40	2,70
<b>1 ano</b>	81,40	8,30	81,60	6,80
<b>2 anos</b>	81,20	8,30	82,00	6,80

#### 5.21.2. Horizonte temporal da análise

O horizonte temporal da análise foi de 2 anos, o mesmo período decorrido do estudo do Protocolo T<sup>72</sup>. Apesar de não se tratar de um período longo de acompanhamento do paciente com EMD, o demandante entendeu que a utilização exclusiva dos dados do Protocolo T limitaram a realização de projeções mais longas.

#### 5.21.3. Perspectiva

A perspectiva adotada na análise foi o Sistema Único de Saúde (SUS) como fonte pagadora de serviços de saúde.

#### 5.21.4. Comparadores

Haja vista a disponibilidade de ranibizumabe no Brasil para tratamento de EMD, a análise foi realizada entre aflibercepte e ranibizumabe.

Terapias com laser não foram utilizadas como comparadores, pois, com a disponibilidade de agentes anti-VEGF, as mesmas são utilizadas apenas em combinação com esses medicamentos, refletindo também o desenho do Protocolo T. Além disso, bevacizumabe, que também é classificado como um anti-VEGF, não foi incluído na análise por não apresentar aprovação em bula para a indicação oftalmológica.

#### 5.21.5. Taxa de desconto

Uma taxa e desconto de 5% ao ano foi aplicada para custos e desfechos, de acordo com as recomendações das Diretrizes Metodológicas para Avaliações Econômicas em Saúde<sup>113</sup>.

#### 5.21.6. Desfechos considerados

Os desfechos de saúde considerados foram:

- Ganho de acuidade visual;
- Anos de vida ajustados pela qualidade (QALY).

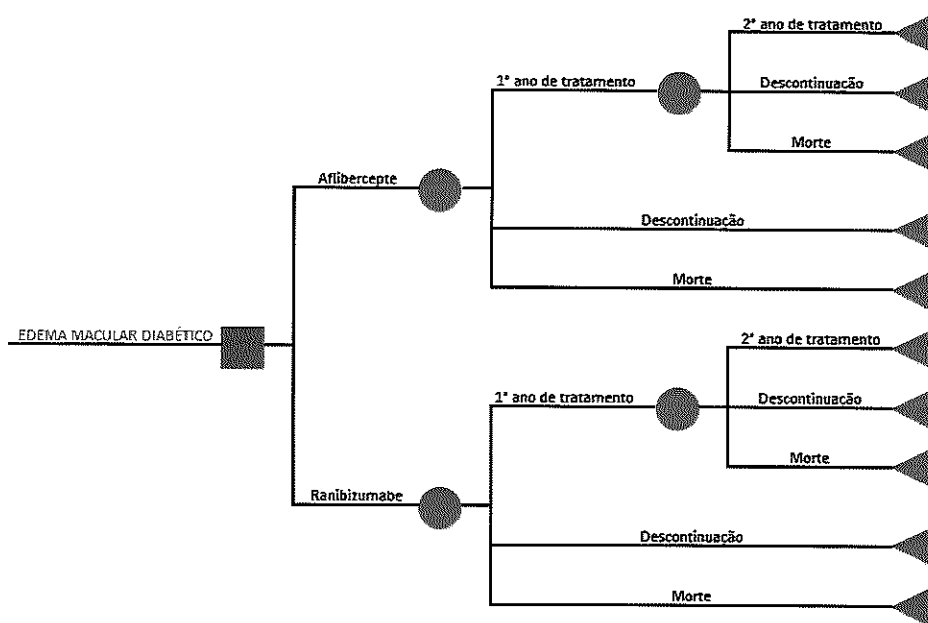
Os desfechos econômicos contemplados foram custos médicos diretos, incluindo os recursos médicos utilizados diretamente para o tratamento do paciente, como custos de medicamentos, exames, procedimentos e consultas de acompanhamento.

Os custos indiretos, relacionados à perda de produtividade, não foram contemplados nesta análise.

#### 5.21.7. Modelo econômico

O modelo econômico foi desenvolvido para avaliar os desfechos clínicos e econômicos da utilização de aflibercepte na perspectiva do SUS, sendo baseado em uma coorte hipotética de pacientes, com base no estudo Protocolo T, tendo as informações de expectativa de vida adaptadas para a realidade brasileira conforme Tábua da Vida – IBGE<sup>112</sup>.

Para simular os diferentes estados de doença dos pacientes, um modelo de árvore de decisão foi desenvolvido. O desenho do modelo está demonstrado na Figura 21.



**Figura 21.** Árvore de decisão do modelo econômico.

O modelo apresenta uma estrutura em que todos os pacientes podem caminhar por dois trajetos diferentes a partir do início do tratamento de escolha (afibercepte ou ranibizumabe). Após a escolha do ramo de tratamento, o paciente poderia completar o primeiro ano de tratamento, descontinuar ou morrer durante o ciclo. No segundo ano, os pacientes que permaneceram em tratamento ao final do primeiro ciclo também poderiam percorrer os mesmos estados que o primeiro ciclo: completar o segundo ano de tratamento, descontinuar ou morrer. Assume-se que, após a conclusão de cada ciclo de tratamento intensivo (posologia baseada no Protocolo T), ganhos de acuidade visual podem ser observados.

#### 5.21.8. Dados de eficácia

O modelo é iniciado na fase de eficácia, fase em que o paciente pode ter ganhos de acuidade visual em resposta ao tratamento. Durante essa fase, o paciente pode:

- Permanecer em tratamento com anti-VEGF (mantendo ou ganhando acuidade visual);

- Descontinuar o tratamento;
- Morrer.

As porcentagens de cada estado de saúde foram retiradas do estudo Protocolo T para os pacientes que permaneciam no tratamento durante o ciclo, por meio da distribuição dos pacientes em seu *baseline* (Tabela 32), assim como para aqueles que descontinuavam o tratamento (Tabela 33). Como mencionado, as probabilidades de mortalidade foram baseadas em dados do IBGE e computadas para todos os comparadores.

Para o ganho de acuidade visual médio, foi calculada a diferença entre a acuidade visual média final (após dois anos de tratamento) e inicial de cada grupo (<69 e 69-78) ponderada pela sua respectiva porcentagem ao início do estudo.

**Tabela 32.** Distribuição de pacientes no baseline<sup>72</sup>.

Escore de letras	Aflibercepte	Ranibizumabe
< 69	50,00%	50,46%
69 - 78	50,00%	49,54%

**Tabela 33.** Taxa de descontinuação<sup>72</sup>.

Descontinuação	Aflibercepte	Ranibizumabe
1 ano	5,36%	4,13%
2 anos	8,48%	8,26%

#### 5.21.9. Tratamento e Monitoramento

Durante os dois anos de tratamento assumiu-se que os pacientes seguissem a posologia utilizada no Protocolo T. Desta maneira, a quantidade média de injeções foi de 9 e 5 para pacientes que fizeram tratamento com aflibercepte, e 10 e 6 para pacientes tratados com ranibizumabe no primeiro e segundo anos, respectivamente<sup>72</sup>.

Assumiu-se que o monitoramento (com realização de OCT, visita ambulatorial, angiografia e exame de fundoscopia) realizado na mesma

frequência da aplicação de injeções. Portanto, devido a menor quantidade de injeções por ano de aflibercepte, existe uma menor utilização de recursos no custo total de tratamento com aflibercepte quando comparado ao ranibizumabe. A frequência de utilização de recurso encontra-se representada na Tabela 34.

**Tabela 34.** Frequência de utilização de recursos.

Uso de recursos por ano	Protocolo T	
	Ano 1	Ano 2
<b>Aflibercepte</b>		
Aplicações	9	5
Consulta para aplicação	9	5
Consulta de acompanhamento	9	5
OCT	9	5
Angiografia com fluoresceína	9	5
Fundoscopia	9	5
	Protocolo T	
<b>Ranibizumabe</b>	Ano 1	Ano 2
Aplicações	10	6
Consulta para aplicação	10	6
Consulta de acompanhamento	10	6
OCT	10	6
Angiografia com fluoresceína	10	6
Fundoscopia	10	6

#### 5.21.10. Dados de segurança

Os eventos adversos levados em conta no modelo encontram-se apresentados na Tabela 35. As taxas de ocorrência foram retiradas do estudo Protocolo T<sup>72,88</sup>.

CONFIDENCIAL

**Tabela 35.** Taxa de eventos adversos.

Evento	Ocorrência em 1 ano		Acumulado em 2 anos	
	Aflibercepte	Ranibizumabe	Aflibercepte	Ranibizumabe
Catarata relacionada à injeção	0,89%	0,00%	1,34%	0,00%
Endoftalmite	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
Descolamento de retina	0,00%	0,46%	0,89%	0,46%
Hemorragia vítrea	1,79%	3,21%	6,70%	4,59%
Elevação da pressão intra-ocular	14,29%	10,55%	17,41%	16,06%
Inflamação	0,89%	0,92%	2,68%	1,83%

#### 5.21.11. Dados de custos

Os recursos de saúde considerados se referem aos custos associados ao tratamento medicamentoso, acompanhamento dos pacientes em tratamento e complicações com eventos adversos.

#### 5.21.12. Tratamento medicamentoso e monitoramento

O preço unitário do aflibercepte proposto pelo fabricante, considerando ICMS 17%, como na Tabela 36.

**Tabela 36.** Preços dos medicamentos considerados no modelo econômico.

Descrição	Preço proposto por apresentação	Fonte
Aflibercepte	R\$ 1.159,52 (preço com 17% ICMS)	Bayer (68,715% de desconto no PF 17% R\$ 3.706,31)
Ranibizumabe	R\$2.849,00	Menor preço disponível no BPS

Os custos relacionados ao monitoramento encontram-se especificados na Tabela 37.

**Tabela 37.** Custos do monitoramento de pacientes com EMD.

Item de custo	Custo unitário	Referência
Consulta	R\$10,00	Sigtap 03.01.01.007-2
OCT	R\$48,00	Demanada DAE/SAS/MS – incorporação de OCT
Retinografia fluorescente binocular	R\$64,00	Sigtap 02.11.06.018-6
Biomicroscopia de fundo de olho	R\$12,34	Sigtap 02.11.06.002-0
Injeção intra-vitreo	R\$82,28	Sitgap 04.05.03.005-3
Fotocoagulação a laser	R\$75,15	Sigtap 04.05.03.004-5

### 5.21.13. Custos de manejo da doença e eventos adversos

Os custos do tratamento de eventos adversos foi baseado no SIGTAP<sup>122</sup> (Tabela 38).

**Tabela 38.** Custos dos eventos adversos.

Evento	Custo do evento	SIGTAP
Catarata	R\$895,16	04.05.05.038-0
Endoftalmite	R\$397,95	03.03.05.014-4
Descolamento de retina	R\$3.283,41/R\$ 389,64/R\$ 75,15	04.05.03.021-5/04.05.03.004-5/04.05.03.017-7
Hemorragia vítrea	R\$3.283,41	04.05.03.017-7
Elevação da pressão intra-ocular	R\$702,70	04.05.05.035-6

### 5.21.14. Dados de utilidade

As estimativas de utilidade associadas à perda de visão foram obtidas a partir do estudo de Czoski-Murray (2009)<sup>123</sup>. Para cada tecnologia incluída na análise, o QALY total foi calculado com base em valores de utilidade

específicos de cada estado de saúde, agregados ao longo do horizonte temporal para o modelo e probabilidades de transição.

Os pesos de utilidade foram obtidos para medir a qualidade de vida associada à EMD (Tabela 39 e Tabela 40).

**Tabela 39.** Parâmetros para o cálculo da utilidade<sup>123</sup>.

Parâmetro	Média	Desvio padrão
Constante	0,86	0,068
Acuidade visual LogMAR	-0,37	0,05
Idade	-0,0010	0,0020

**Tabela 40.** Utilidade calculada para acuidade visual.

Acuidade visual	LogMAR	Utilidade
56,20	0,58	0,588
56,50	0,57	0,59
70,70	0,29	0,69
71,90	0,26	0,70
73,40	0,23	0,71
73,50	0,23	0,72
74,30	0,21	0,72
75,20	0,20	0,73
81,20	0,08	0,77
81,40	0,07	0,77
81,60	0,07	0,77
82,00	0,06	0,78

#### 5.21.15. Suposições do modelo

Como qualquer modelo matemático, buscando reproduzir um cenário da vida real, o presente modelo apresenta limitações e premissas. As principais encontram-se listadas abaixo:

- A frequência de administração dos medicamentos segue a apresentada no estudo Protocolo T para os dois primeiros anos de tratamento;
- Assumiu-se que a posologia de ranibizumabe 0,3 mg é equivalente a 0,5 mg em termos de eficácia<sup>89</sup>, mediante comprovação de não inferioridade clínica entre ambas dosagens;
- Apesar da diferença nas posologias de bula e do estudo Protocolo T, entende-se a importância de utilizar um modelo alternativo baseado nos dados clínicos do Protocolo T, por se tratar de uma comparação direta entre as opções anti-VEGFs disponíveis para o tratamento de EMD;
- Os dados de eficácia foram limitados aos dados disponíveis do estudo Protocolo T. Portanto, o modelo apresentou a limitação de um horizonte de tempo de 2 anos de acompanhamento dos pacientes com EMD;
- Não foi possível avaliar a acuidade visual incremental da mesma maneira que o QALY, uma vez que os resultados de acuidade visual incremental foram obtidos a partir da diferença da média dos dados de AV do estudo Protocolo T. Caso estes dados fossem adicionados no modelo de árvore de decisão, parte do benefício clínico seria perdido por conta dos pacientes que descontinuam ou morrem. Por esse motivo, esse desfecho foi limitado para esse tipo de metodologia e análise;
- Em todos os anos, o monitoramento ocorreu na mesma frequência da aplicação de medicamentos.

#### 5.21.16. CHEERS checklist

Com a finalidade de aumentar a transparência do estudo proposto, os principais aspectos dos estudos foram resumidos conforme o *checklist* CHEERS Task Force Report<sup>127</sup> (Quadro 8).

Título	<b>Análise de custo efetividade de aflibercepte em comparação a ranibizumabe para o tratamento de pacientes com EMD com indicação para agentes anti-VEGF.</b>
Contexto e objetivos	Atualmente no SUS, pacientes com EMD podem ser tratados apenas com fotocoagulação, terapia de utilização pontual, mas que não reverte a perda de acuidade visual. Pela rápida evolução da doença, que resulta em perda da acuidade visual e cegueira, os pacientes necessitam de terapias de alta eficácia para o tratamento de EMD.
População alvo	Pacientes diagnosticados EMD com indicação para agentes anti-VEGF.
Localização	Contexto de saúde pública no Brasil - Sistema Único de Saúde (SUS).
Perspectiva de análise	Perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS).
Comparadores	ranibizumabe
Horizonte temporal	O horizonte temporal do cenário alternativo foi de 2 anos
Taxa de desconto	Taxa de desconto para custos e eficácia de 5%.
Medidas de efetividade	Ganhos em acuidade visual; QALYs.
Estimativa de custos	Custos médicos diretos (tratamento, manutenção e monitoramento).
Moeda	Real (R\$).
Modelo Escolhido	Árvore de decisão.
Análise de sensibilidade	Análises de sensibilidade univariada e probabilística foram conduzidas para permitir conclusões sobre a incerteza em torno dos pressupostos e insumos do modelo. Os resultados dos modelos também foram comparados com dados observados na vida real para avaliar a validade do modelo.
Premissas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacientes realizam tratamento com base no estudo Protocolo T durante os dois anos de tratamento;</li> <li>• Durante o tratamento, o monitoramento ocorreu na mesma frequência da aplicação de medicamentos.</li> </ul>

**Quadro 8.** Características do modelo de análise de custo-efetividade.

### 5.21.17. Resultados determinísticos

No cenário alternativo deste modelo econômico, observa-se que aflibercepte é mais econômico e mais eficaz no tratamento de EMD, em comparação ao ranibizumabe (Tabela 41 e Tabela 42). Portanto, aflibercepte demonstrou ser dominante sobre ranibizumabe.

**Tabela 41.** Resultados determinísticos da comparação entre aflibercepte e ranibizumabe (ganho de acuidade visual).

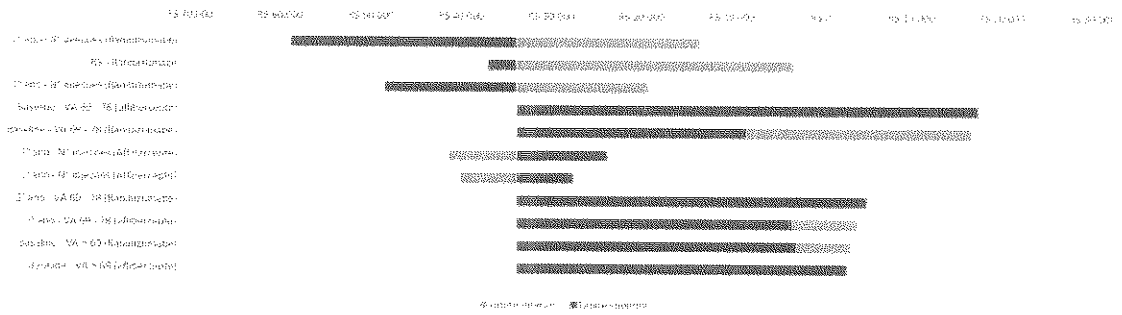
Tratamento	Custos	Ganho de acuidade visual	RCEI
Aflibercepte	R\$ 19.244	12,90	Aflibercepte é dominante
Ranibizumabe	R\$ 48.436	12,03	
Incremental	-R\$ 29.192	0,87	-R\$ 33.600

**Tabela 42.** Resultados determinísticos da comparação entre aflibercepte e ranibizumabe (QALY).

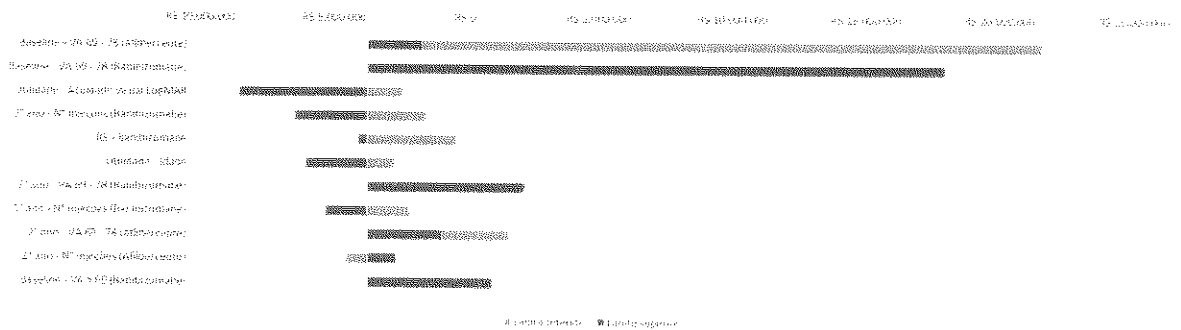
Tratamento	Custos	QALYs	RCEI
Aflibercepte	R\$ 19.244	1,3477	Aflibercepte é dominante
Ranibizumabe	R\$ 48.436	1,3397	
Incremental	-R\$ 29.192	0,008	-R\$ 3.638.079

### 5.21.18. Análise de sensibilidade univariada

A análise de sensibilidade univariada tem o potencial de mostrar quais parâmetros do modelo possuem maior influência de impactar o resultado final. O número de injeções de cada medicamento foi o parâmetro que mais influenciou os resultados finais durante a variação univariada de  $\pm 10\%$ . A Figura 22 e Figura 23 apresentam os parâmetros que apresentaram maior impacto no resultado do modelo.



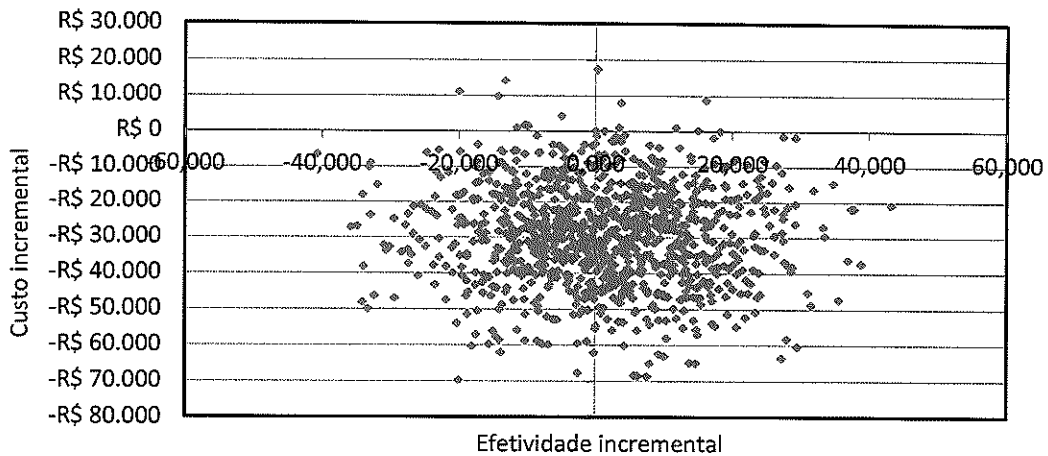
**Figura 22.** Resultados da análise de sensibilidade univariada (cenário alternativo – Protocolo T) - ganho de acuidade visual.



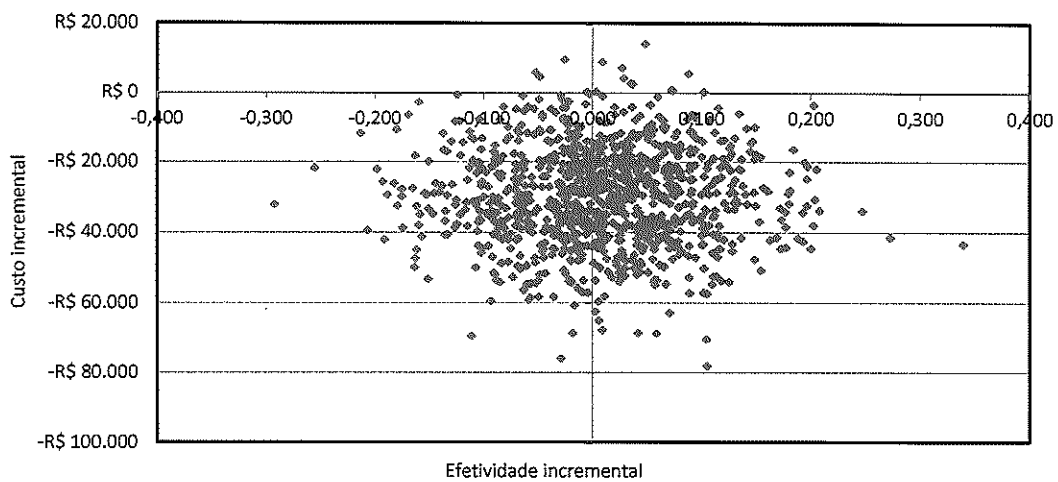
**Figura 23.** Resultados da análise de sensibilidade univariada (cenário alternative – Protocolo T) – QALY.

### 5.21.19. Resultados probabilísticos

Considerando as incertezas do modelo, foi realizada uma análise probabilística dos resultados. Pode-se observar que mais da metade das simulações permaneceram no quadrante de maior efetividade e menor custo incremental. Desta maneira, a variação simultânea de parâmetros demonstrou que aflibercepte foi dominante sobre ranibizumabe no tratamento de pacientes com EMD (Figura 24 e Figura 25).



**Figura 24.** Resultados da análise de sensibilidade probabilística (cenário alternativo – Protocolo T) – ganho de acuidade visual.



**Figura 25.** Resultados da análise de sensibilidade probabilística (cenário alternativo – Protocolo T) – QALY.

### 5.21.20. Discussão dos resultados

Assim como os resultados descritos nos outros cenários avaliados (caso base e cenário Korobelnik et al., 2015), o cenário alternativo com a utilização apenas de dados do estudo Protocolo T demonstrou que aflibercepte é a opção mais eficaz e econômica, em comparação ao ranibizumabe, tanto em termos de QALY quanto em ganho de acuidade visual na perspectiva do SUS.

65

## 6. Análise de Impacto Orçamentário

O objetivo do modelo aqui apresentado foi de estimar o impacto orçamentário da incorporação do aflibercepte como tratamento para EMD no SUS nos cinco primeiros anos após aprovação da CONITEC. Dessa forma, esse modelo analisou a situação atual, sem a incorporação de aflibercepte e sem um protocolo para tratamento de EMD no SUS, em comparação com um cenário proposto, com a incorporação do mesmo. A análise de impacto orçamentário foi realizada para os anos de 2020 a 2024.

A análise foi realizada com base em três módulos principais; (1) módulo de população de pacientes, em que se estimou o número de pacientes com EMD candidatos ao tratamento com agentes anti-VEGF; (2) módulo de participação do mercado, que considerou a participação de mercado para o uso do tratamento em um horizonte de cinco anos e; (3) módulo de custos, que estimou e comparou os custos do tratamento de EMD. Os custos consideraram não apenas a aquisição dos medicamentos comparados, mas também os custos relacionados ao monitoramento dos pacientes, consultas ao oftalmologista e exames como tomografia de coerência óptica e os custos relacionado à perda da visão.

As mesmas premissas utilizadas para o modelo de custo-efetividade foram utilizadas para o modelo de impacto orçamentário, além das seguintes:

1. A taxa de mortalidade aplicada para a população com EMD foi a mesma da população brasileira geral.
2. Assumiu-se que a incidência de EMD se manteve constante durante os anos analisados.
3. Para os pacientes com EMD que não recebem tratamento com agentes anti-VEGF foi garantido o Melhor Cuidado de Suporte (ausência de tratamento), em que o paciente é acompanhado pela realização de visitas médicas e exames.

## 6.1. População

### 6.1.1. Definição a partir da epidemiologia

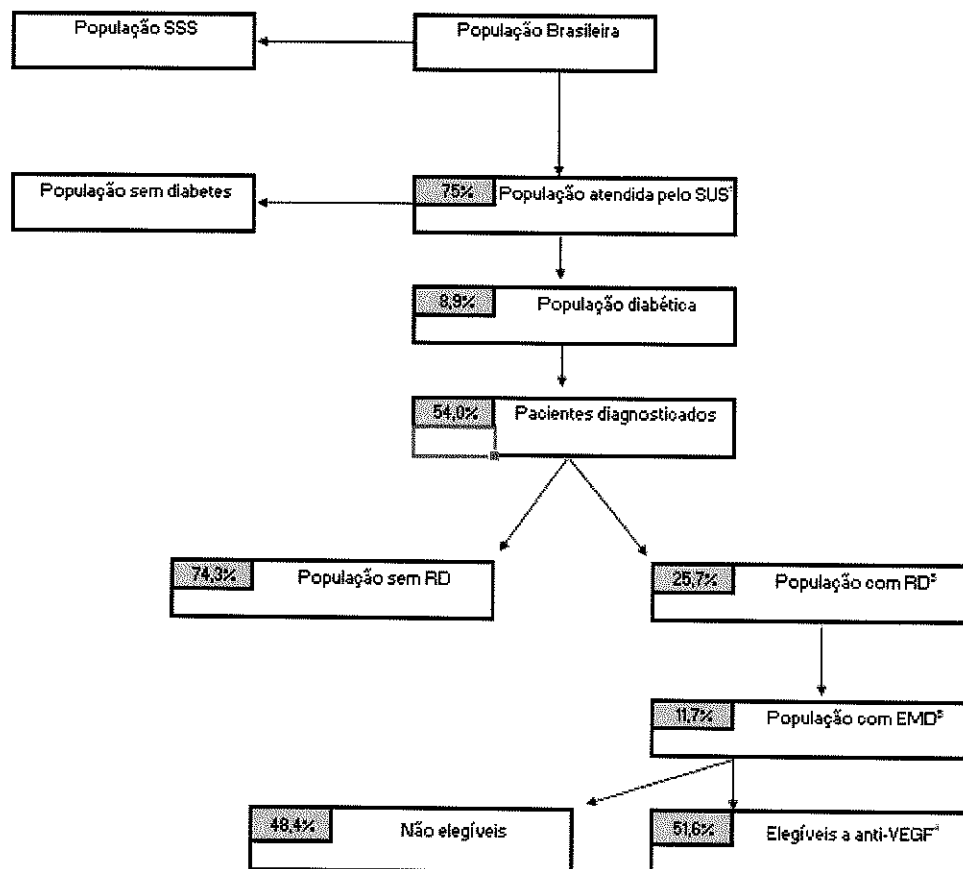
Para definição da população de pacientes com EMD que seriam candidatos ao tratamento com aflibercepte, partiu-se da projeção de crescimento feita pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) da população brasileira para os anos de 2020 a 2024<sup>129</sup>, e a porcentagem da população coberta exclusivamente pelo SUS<sup>130</sup>. Apenas a população adulta foi considerada na análise, assim como preconizado pela bula de aflibercepte<sup>20</sup>.

Segundo os dados do Vigitel de 2016 (Sistema de Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico), a prevalência de diabetes mellitus de tipo 1 e tipo 2 foi de 8,9%<sup>132</sup> e se assumiu que essa taxa de prevalência seria constante durante os cinco anos de análise. Esse dado está de acordo com dados internacionais para outras populações, não só referente à população brasileira especificamente<sup>132</sup>. Adicionalmente, apesar da alta prevalência, o diagnóstico de diabetes nesta população de pacientes ainda pode ser considerado uma barreira de identificação. De acordo com o Atlas de Diabetes, verificou-se que até 46% de pessoas com diabetes não são diagnosticadas no Brasil. Portanto, a taxa de diagnóstico de 54%, também foi um fator aplicado durante o racional de fluxograma de pacientes, como mencionado no relatório do NICE<sup>133,134</sup>.

Dentre os indivíduos com diabetes, verifica-se que cerca de 25,7% apresenta retinopatia diabética, que pode ser classificada em proliferativa e não proliferativa e, nesta população, há uma taxa de prevalência de edema macular diabético de 11,66%<sup>132</sup>.

As agências internacionais de ATS, como o NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*) recomendaram o uso de medicamentos anti-VEGF em pacientes com EMD que apresentem espessamento de retina superior a 400 micrometros, característica observada por meio da realização de tomografia de coerência óptica (OCT)<sup>106,134</sup>. Tal recomendação foi feita com base em estudos que demonstraram que pacientes com essas características apresentavam maior ganho em acuidade visual e diminuição no espessamento

de retina<sup>135</sup>. A proporção de pacientes com EMD que apresentam mais de 400 micrometros de espessamento de retina, ou seja, de pacientes a quem o tratamento com anti-VEGF seria indicado, é de cerca de 51,6%<sup>135</sup>. O racional utilizado para definição da população alvo no ano de 2020 apresenta-se na Figura 26.



**Figura 26.** Racional para estabelecimento da população elegível ao tratamento com anti-VEGF (baseado no ano de 2020).  
RD – retinopatia diabética; EMD – Edema Macular Diabético; SSS – Sistema de Saúde Suplementar.

A representação gráfica da Figura 26 mostrada em forma de tabela está disposta na Tabela 43.

**Tabela 43.** Definição da população alvo da análise de impacto orçamentário.

	2020	2021	2022	2023	2024
<b>População IBGE (população adulta)</b>	157.777.008	159.852.605	161.857.649	163.790.796	165.649.923
<b>População SUS</b>	118.332.756	119.889.454	121.393.237	122.843.097	124.237.442
<b>Pacientes com diabetes</b>	10.531.615	10.670.161	10.803.998	10.933.036	11.057.132
<b>Pacientes diagnosticados</b>	5.687.072	5.761.887	5.834.159	5.903.839	5.970.851
<b>Pacientes com retinopatia diabética</b>	1.461.578	1.480.805	1.499.379	1.517.287	1.534.509
<b>Pacientes com EMD</b>	170.420	172.662	174.828	176.916	178.924
<b>Pacientes para quem anti-VEGF é recomendado</b>	87.937	87.400	86.867	86.337	85.811

Visto que, o número de injeções de agente anti-VEGF foi dependente do ano de tratamento de pacientes, além dos dados de prevalência, fez-se necessária também a utilização de dados de incidência de EMD (de pacientes elegíveis ao uso de anti-VEGF). No entanto, não foram identificados na literatura, estudos com essa informação na realidade brasileira. Dessa forma, a incidência anual de pacientes com EMD elegíveis ao tratamento com agentes anti-VEGF foi estimada com base na diferença entre a prevalência dos anos de 2020 e 2021, corrigida pela taxa de mortalidade (a taxa utilizada foi a do ano de 2015, dado mais recente reportado pelo Sistema de Informação de Mortalidade - SIM<sup>136</sup>). O número de pacientes com EMD entre 2020 e 2024 encontra-se na Tabela 44.

**Tabela 44.** Número de pacientes com EMD.

2020	2021	2022	2023	2024
87.937	89.116	90.309	91.516	92.736

### 6.1.2. Definição a partir de dados do DATASUS

O número de indivíduos elegíveis para o tratamento com anti-VEGF em 2020 de acordo com as premissas descritas anteriormente (87.937, sem considerar a taxa de diagnóstico de DM) corresponderia à expectativa máxima de pessoas com indicação para aflibercepte no SUS. No entanto, um levantamento de dados no DATASUS (SIA/SIH) revelou grande discrepância nos números de pacientes com EMD sendo atendidos no SUS atualmente, quando comparados às projeções baseadas nos dados epidemiológicos da literatura. Segundo os dados do DATASUS, em 2016, havia no SUS no máximo 8.370 pacientes com EMD (Tabela 45). Essa diferença poderia ser explicada por alguns fatores, sendo o principal deles que, não apenas o edema macular diabético, mas o próprio diabetes é uma doença subdiagnosticada<sup>137-139</sup>. Além disso, o único tratamento disponível para EMD é a fotocoagulação, que apenas impede a evolução da doença, não revertendo a perda de acuidade visual.

Assim, embora o valor de 217 mil pacientes superestime o número de indivíduos, o valor de 8 mil pacientes subestima o número de potencial pacientes a serem tratados com anti-VEGF.

Para mais detalhes sobre os números oriundos do DATASUS, favor consultar o **Anexo I**.

**Tabela 45.** Taxa de prevalência de retinopatia diabética e EMD por 100 mil habitantes. Estimativas ajustadas com base nos critérios apresentados no racional do estudo, 2014 a 2017\*. Estimação a partir de CID-10 H360.

EMD									
Ano	Indivíduos			Prevalência			Variação		
	Mínima	Média	Máxima	Mínima	Média	Máxima	Mínima	Média	Máxima
2014	5.330	6.318	7.305	2,63	3,12	3,60			
2015	5.222	6.205	7.187	2,55	3,03	3,51	-2,83%	-2,60%	-2,43%
2016	6.086	7.228	8.370	2,95	3,51	4,06	15,64%	15,59%	15,56%
2017	2.280	2.737	3.194	1,11	1,33	1,55			

Retinopatia diabética									
Ano	Indivíduos			Prevalência			Variação		
	Mínima	Média	Máxima	Mínima	Média	Máxima	Mínima	Média	Máxima
2014	16.859	18.152	40.017	8,31	8,95	19,73			
2015	18.577	19.063	42.505	9,08	9,32	20,79	9,28%	4,15%	5,34%
2016	17.687	18.290	42.357	8,58	8,88	20,55	-5,53%	-4,80%	-1,12%
2017	7.984	7.031	14.765	3,87	3,41	7,16			

Fonte: Elaboração própria a partir dos microdados do Sistema de Informações Ambulatoriais (SIA), Sistema de Informações Hospitalares (SIH), DATASUS; Estimativas populacionais, IBGE.

\*Dados até o mês de junho.

De todo modo, a população alvo dessa análise de impacto orçamentário foi baseada em premissas teóricas, visando manter uma abordagem conservadora.

## 6.2. Participação de Mercado

No cenário atual não existe nenhuma opção antiangiogênica no SUS, porém é importante ressaltar que existem vendas públicas por meio de licitações de aflibercepte e ranibizumabe. Desta maneira, por meio de todas as compras públicas realizadas e compiladas, foi possível realizar uma estimativa da porcentagem de pacientes que atualmente podem ter acesso a essas duas opções terapêuticas, juntamente com a diferença de participação de mercado entre aflibercepte e ranibizumabe.

Os valores de participação de mercado estimados foram baseados no comportamento de mercado do ano de 2018, e assumiu-se que assim permaneceriam nos próximos cinco anos analisados (2020-2024).

Já no cenário incorporação (cenário proposto), a população de pacientes apresentaria divisão de participação de mercado com crescimento gradual com sua incorporação no decorrer dos anos (Tabela 46).

**Tabela 46.** Dinâmica de mercado proposta (cenário atual e cenário proposto).

Cenário atual	2020	2021	2022	2023	2024
<b>Aflibercepte</b>	19%	19%	19%	19%	19%
<b>Ranibizumabe</b>	36%	36%	36%	36%	36%
<b>Melhores cuidados de suporte</b>	45%	45%	45%	45%	45%
Cenário incorporação	2020	2021	2022	2023	2024
<b>Aflibercepte</b>	20%	30%	40%	50%	60%
<b>Ranibizumabe</b>	36%	31%	26%	21%	16%
<b>Melhores cuidados de suporte</b>	44%	39%	34%	29%	24%

### 6.3. Custos

O número médio de aplicações de aflibercepte e ranibizumabe foram baseados no estudo PROTOCOLO T<sup>72</sup> e ENDURANCE<sup>82</sup>, como destacado anteriormente, no total dos 5 anos de tratamento e acompanhamento (Tabela 47).

**Tabela 47.** Número de aplicações por ano.

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
<b>Melhor cuidado</b>	0	0	0	0	0
<b>ranibizumabe</b>	10	6	6	6	6
<b>aflibercepte</b>	9	5	4,5	4,5	3,4

Para o cálculo do custo do medicamento foi levado em consideração o valor referente fornecido pelo demandante de R\$ 1.159,52 por unidade, conforme exposto anteriormente. O custo de ranibizumabe foi referente ao valor de R\$ 2.849,00, menor valor encontrado no Banco de Preços em Saúde (BPS). Todos os custos adicionais considerados na análise encontram-se explicados no item 5.11 desse relatório.

A frequência de utilização de recursos que foi assumida para pacientes tratados com melhor cuidado de suporte encontra-se apresentada na Tabela 48.

**Tabela 48.** Recursos utilizados no melhor cuidado de suporte.

Melhor cuidado de suporte	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Aplicação	0	0	0	0	0
Consulta para aplicação	0	0	0	0	0
Consulta de acompanhamento	10	6	6	6	6
OCT	10	6	6	6	6
Angiografia fluoresceína	10	6	6	6	6
Fundoscopia	10	6	6	6	6

## 6.4 Resultados

Os resultados do caso base estão apresentados na Tabela 49.

**Tabela 49.** Resultados determinísticos da análise de impacto orçamentário.

	2020	2021	2022	2023	2024	Total
<b>Cenário atual</b>	R\$ 1.966.236.846	R\$ 1.572.610.921	R\$ 1.469.188.818	R\$ 1.521.265.929	R\$ 1.530.640.856	R\$ 8.059.943.371
<b>Cenário proposto</b>	R\$ 1.980.294.861	R\$ 1.591.502.772	R\$ 1.294.370.635	R\$ 1.237.932.773	R\$ 1.052.858.200	R\$ 7.156.959.241
<b>Incremental</b>	R\$ 14.058.014	R\$ 18.891.850	-R\$ 174.818.183	-R\$ 283.333.156	-R\$ 477.782.656	-R\$ 902.984.131

120

CONFIDENCIAL

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

Como já descrito anteriormente, o custo médio para tratar um indivíduo com aflibercepte é mais baixo que o custo médio de tratamento de um paciente com ranibizumabe. Portanto, apesar do impacto estimado da incorporação de aflibercepte ser de aproximadamente R\$ 14 milhões no primeiro ano, a partir do terceiro ano, a incorporação de aflibercepte pode gerar economia ao sistema, alcançando cerca de R\$ 478 milhões de economia no quinto ano.

## 6.5 Análise de sensibilidade

Com o intuito de avaliar variações na participação de mercado com a inclusão de aflibercepte no SUS, uma análise de sensibilidade foi conduzida para avaliar o impacto orçamentário nestes outros cenários. Vale ressaltar que para essas análises, o cenário atual permaneceu o mesmo, assim como a participação de mercado de ranibizumabe e melhores cuidados de suporte.

### 6.6.1 Cenário 1

O primeiro cenário avaliado foi o crescimento de 5% a cada ano após a incorporação de aflibercepte, assim com demonstrado na Tabela 50.

**Tabela 50.** Participação de Mercado proposto – Análise de sensibilidade Cenário 1.

<b>Cenário atual</b>	<b>2020</b>	<b>2021</b>	<b>2022</b>	<b>2023</b>	<b>2024</b>
<b>Aflibercepte</b>	19%	19%	19%	19%	19%
<b>Ranibizumabe</b>	36%	36%	36%	36%	36%
<b>Melhores cuidados de suporte</b>	45%	45%	45%	45%	45%
<b>Cenário incorporação</b>	<b>2020</b>	<b>2021</b>	<b>2022</b>	<b>2023</b>	<b>2024</b>
<b>Aflibercepte</b>	20%	25%	30%	35%	40%
<b>Ranibizumabe</b>	36%	31%	26%	21%	16%
<b>Melhores cuidados de suporte</b>	44%	44%	44%	44%	44%

Como resultados, pode-se observar que o cenário 1 apresentou um cenário em que seria necessário um investimento adicional de aproximadamente R\$ 14 milhões no primeiro ano, e promoveria uma economia de R\$ 590 milhões no quinto ano após incorporação de aflibercepte ao SUS (Tabela 51).

**Tabela 51.** Resultados do impacto orçamentário – Cenário 1.

	2020	2021	2022	2023	2024	Total
<b>Cenário atual</b>	R\$ 1.966.236,8 46	R\$ 1.572.610,9 21	R\$ 1.469.188,8 18	R\$ 1.521.265,9 29	R\$ 1.530.640,8 56	R\$ 8.059.943,3 71
<b>Cenário proposto</b>	R\$ 1.980.294,8 61	R\$ 1.512.418,4 17	R\$ 1.221.630,8 26	R\$ 1.126.830,5 28	R\$ 940.295,55 4	R\$ 6.781.470,1 86
<b>Incremental</b>	R\$ 14.058,014	-R\$ 60.192,504	-R\$ 247.557,99 2	-R\$ 394.435,40 1	-R\$ 590.345,30 2	-R\$ 1.278.473,1 85

### 6.6.2 Cenário 2

O segundo cenário avaliado representou o caso de crescimento de utilização de aflibercepte mais agressivo, com aumento do crescimento inicial para 30% no primeiro ano de incorporação da nova tecnologia, conforme demonstrado na Tabela 52.

**Tabela 52.** Participação de Mercado proposto – Análise de sensibilidade Cenário 2.

Cenário atual	2020	2021	2022	2023	2024
<b>Aflibercepte</b>	19%	19%	19%	19%	19%
<b>Ranibizumabe</b>	36%	36%	36%	36%	36%
<b>Melhores cuidados de suporte</b>	45%	45%	45%	45%	45%
Cenário incorporação	2020	2021	2022	2023	2024
<b>Aflibercepte</b>	30%	40%	50%	60%	70%

<b>Ranibizumabe</b>	36%	31%	26%	21%	16%
<b>Melhores cuidados de suporte</b>	34%	29%	24%	19%	14%

Como resultados, pode se observar que o cenário 2 apresentou um cenário em que seria necessário um investimento adicional de aproximadamente R\$ 155 milhões no primeiro ano, e promoveria uma economia de R\$ 422 milhões no quinto ano após incorporação de aflibercepte ao SUS (Tabela 53).

**Tabela 53.** Resultados do impacto orçamentário – Cenário 2.

	2020	2021	2022	2023	2024	Total
<b>Cenário atual</b>	R\$ 1.966.236,8 46	R\$ 1.572.610,9 21	R\$ 1.469.188,8 18	R\$ 1.521.265,9 29	R\$ 1.530.640,8 56	R\$ 8.059,94 3.371
<b>Cenário proposto</b>	R\$ 2.120.875,0 03	R\$ 1.749.671,4 81	R\$ 1.367.110,4 44	R\$ 1.312.000,9 36	R\$ 1.109.139,5 24	R\$ 7.658,79 7.388
<b>Incremental</b>	R\$ 154.638,15 7	R\$ 177.060,56 0	-R\$ 102.078,37 5	-R\$ 209.264,99 3	-R\$ 421.501,33 3	-R\$ 401.145,984

### 6.6.3 Conclusão – cenários de análise de sensibilidade

Pode-se observar que independentemente do cenário de dinâmica de mercado avaliado, a adição de aflibercepte pode proporcionar economia ao sistema a partir do terceiro ano após a incorporação, assim como no valor acumulado em cinco anos.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

O edema macular diabético é uma das principais causas de cegueira entre a população em idade produtiva, resultando em grande impacto clínico e econômico, tanto em nível pessoal como para a sociedade. Atualmente, não há nenhum agente anti-VEGF incorporado no SUS com indicação em bula para o manejo de EMD.

Identifica-se, por meio desse dossiê, que o aflibercepte é um medicamento com significativos resultados de eficácia na reversão de perda de acuidade visual em pacientes com EMD, demonstrando ser superior em eficácia a outros agentes anti-VEGF, bem como a outras modalidades de tratamento. Ensaios clínicos corroborados e complementados por metanálises apresentam dados que indicam a superioridade de aflibercepte em relação aos outros tratamentos disponíveis para EMD, inclusive outros agentes anti-VEGF. Nesse sentido, metanálises mais atuais sugeriram a superioridade de aflibercepte tanto em relação ao bevacizumabe, como em relação ao ranibizumabe.

O único estudo primário que faz comparação direta entre os três agentes anti-VEGF, o estudo Protocolo T indica também a superioridade de aflibercepte, que inclusive apresentou dados de maior destaque na população com pior acuidade visual.

Com relação aos desfechos à segurança, os agentes anti-VEGF foram associados a um menor número de eventos adversos quando comparados à fotocoagulação e injeções simuladas. Porém não houve diferença relevante entre os agentes.

A avaliação econômica de aflibercepte considerou somente agentes anti-VEGF registrados no Brasil e com indicação em bula para o manejo de EMD. Dessa forma, comparou-se aflibercepte com ranibizumabe. Como resultados, aflibercepte demonstrou-se dominante em relação à ranibizumabe, com maior benefício clínico e um menor custo de tratamento.

A análise de impacto orçamentária demonstrou que a incorporação de aflibercepte pode promover economia de até R\$ 903 milhões em 5 anos acumulados.

É importante ressaltar que os pacientes com EMD sem tratamento podem apresentar consequências como cegueira (custo aproximado de R\$ 36.791 por evento), que podem acarretar em mais custos totais ao sistema. Portanto, devido a ausência atual de opções terapêuticas que promovam benefícios clínicos efetivos atualmente no SUS, a incorporação de aflibercepte pode acarretar em economia de recursos a longo prazo, além de atender uma necessidade não atendida para os pacientes com EMD.

**CONFIDENCIAL**

125

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

## REFERÊNCIAS

1. Alberti KGMM, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO Consultation. Diabetic Medicine [Internet]
2. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes care [Internet]. 2014 Jan 1 [cited 2017 Nov 21];37 Suppl 1(Supplement 1):S81-90. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24357215>
3. Ferreira L, Saviolli I, Valenti V, Abreu L. Diabetes melito: hiperglicemia crônica e suas complicações. Arquivo Brasileiros de Ciências da Saúde. 2011;36(3):182–8.
4. Marshall SM, Flyvbjerg A. Prevention and early detection of vascular complications of diabetes. BMJ. 2006;333:475–80.
5. Mohamed Q, Gillies MC, Wong TY. Management of Diabetic Retinopathy. JAMA [Internet]. 2007 Aug 22 [cited 2017 Nov 21];298(8):902. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.298.8.902>
6. Wong TY, Cheung CMG, Larsen M, Sharma S, Simó R. Diabetic retinopathy. Nature Reviews Disease Primers [Internet]. 2016 Mar 17 [cited 2017 Nov 21];2:16012. Available from: <http://www.nature.com/articles/nrdp201612>
7. Inove Oftalmologia. Retinopatia Diabética [Internet]. 2015. Available from: <http://inoveoftalmologia.com.br/index.php/retinopatia-diabetica/>
8. Kollias AN, Ulbig MW. Diabetic retinopathy: early diagnosis and effective treatment. Deutsches Ärzteblatt international. 2010;107(5):75–84.
9. Merante D, Menchini F, Truitt K, Bandello F. Diabetic macular edema: correlations with available diabetes therapies-evidence across a qualitative review of published literature from MEDLINE and EMBASE. Drug Saf. 2010;33(8):643–52.
10. Aroca PR, Salvat M, Fernández J, Méndez I. Risk factors for diffuse and

- focal macular edema. *Journal of Diabetes and its Complications* [Internet]. 2004 Jul [cited 2017 Nov 21];18(4):211–5.
11. Ding J, Wong TY. Current epidemiology of diabetic retinopathy and diabetic macular edema. *Current Diabetes Reports*. 2012;12(4):346–54.
  12. Frederick L, Ferris, Arnall Patz. Macular edema. A complication of diabetic retinopathy. *Survey of Ophthalmology* [Internet]. 1984 May 1 [cited 2017 Nov 21];28:452–61.
  13. Romero-Aroca P. Targeting the pathophysiology of diabetic macular edema. *Diabetes care* [Internet]. 2010 Nov [cited 2017 Nov 21];33(11):2484–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20980428>
  14. Bosco A, Lerário AC, Soriano D, Santos RF dos, Massote P, Galvão D, et al. Retinopatia diabética. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia* [Internet]. 2005 Apr [cited 2017 Nov 21];49(2):217–27.
  15. Chang Y-C, Wu W-C. Dyslipidemia and diabetic retinopathy. The review of diabetic studies : RDS [Internet]. 2013 [cited 2017 Nov 21];10(2–3):121–32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24380088>
  16. Singh A, Stewart J. Pathophysiology of diabetic macular edema. *Int Ophthalmol Clin*. 2009;49(2):1–11.
  17. Bandello F, Lattanzio R, Zucchiatti I, Del Turco C. Pathophysiology and treatment of diabetic retinopathy. *Acta Diabetologica*. 2013;50(1):1–20.
  18. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor and age-related macular degeneration: from basic science to therapy. *Nature Medicine* [Internet]. 2010 Oct [cited 2017 Sep 6];16(10):1107–11
  19. De Falco S. The discovery of placenta growth factor and its biological activity. *Experimental & molecular medicine* [Internet]. 2012 Jan 31 [cited 2017 Sep 6];44(1):1–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22228176>
  20. Bula do Profissional de Saúde. EYLIA: aflibercepte. São Paulo: Bayer S.A: Farm. Resp.: Dra. Dirce Eiko Mimura;
  21. Stewart MW, Rosenfeld PJ. Predicted biological activity of intravitreal

- VEGF Trap. *British Journal of Ophthalmology* [Internet]. 2008 May 1 [cited 2017 Sep 12];92(5):667–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18356264>
22. Papadopoulos N, Martin J, Ruan Q, Rafique A, Rosconi MP, Shi E, et al. Binding and neutralization of vascular endothelial growth factor (VEGF) and related ligands by VEGF Trap, ranibizumab and bevacizumab. *Angiogenesis* [Internet]. 2012 Jun 3 [cited 2017 Sep 12];15(2):171–85. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22302382>
23. Tarallo V, De Falco S. The vascular endothelial growth factors and receptors family: Up to now the only target for anti-angiogenesis therapy. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology* [Internet]. 2015 Jul [cited 2017 Sep 12];64:185–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25936669>
24. Tolentino MJ, McLeod DS, Taomoto M, Otsuji T, Adamis AP, Luty GA. Pathologic features of vascular endothelial growth factor-induced retinopathy in the nonhuman primate. *American journal of ophthalmology* [Internet]. 2002 Mar [cited 2017 Nov 22];133(3):373–85. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11860975>
25. Aiello LP, Avery RL, Arrigg PG, Keyt BA, Jampel HD, Shah ST, et al. Vascular Endothelial Growth Factor in Ocular Fluid of Patients with Diabetic Retinopathy and Other Retinal Disorders. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 1994 Dec 1 [cited 2017 Nov 22];331(22):1480–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7526212>
26. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs—an extension of the modified Airlie House classification. ETDRS report number 10. *Ophthalmology* [Internet]. 1991 May [cited 2017 Nov 22];98(5 Suppl):786–806. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2062513>
27. Wilkinson CP, Ferris FL, Klein RE, Lee PP, Agardh CD, Davis M, et al. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology* [Internet]. 2003 Sep

- [cited 2017 Nov 22];110(9):1677–82. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13129861>
28. Bresnick GH. Diabetic macular edema. A review. *Ophthalmology* [Internet]. 1986 Jul [cited 2017 Nov 22];93(7):989–97. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3531959>
  29. Fong DS, Aiello L, Gardner TW, King GL, Blankenship G, Cavallerano JD, et al. Retinopathy in diabetes. *Diabetes care* [Internet]. 2004 Jan 1 [cited 2017 Nov 22];27 Suppl 1(suppl 1):S84–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14693935>
  30. Jenchitr W, Samaiporn S, Lertmeemongkolchai P, Chongwiriyannurak T, Anujaree P, Chayaboon D, et al. Prevalence of diabetic retinopathy in relation to duration of diabetes mellitus in community hospitals of Lampang. *Journal of the Medical Association of Thailand = Chotmaihet thangphaet* [Internet]. 2004 Nov [cited 2017 Nov 22];87(11):1321–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15825707>
  31. Early Treatment Diabetic retinopathy Study Research Group. Photocoagulation for Diabetic Macular Edema. *Archives of Ophthalmology* [Internet]. 1985 Dec 1 [cited 2017 Nov 22];103(12):1796. Available from: <http://archophth.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archophth.1985.01050120030015>
  32. Golbert A, Rocha AM, Vasques ACJ, et al. Diretrizes Sociedade Brasileira de Diabetes 2017-2018. Clannad, 2017. Available from: <https://www.diabetes.org.br/profissionais/images/2017/diretrizes/diretrizes-sbd-2017-2018.pdf>.
  33. Ministério da Saúde. VIGITEL BRASIL 2016. 2017 [cited 2017 Nov 22]. Available from: <http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2017/abril/17/Vigitel.pdf>
  34. Ávila M, Alves M, Nish M. As condições de saúde ocular no Brasil. São Paulo: Conselho Brasileiro de Oftalmologia (CBO); 2015. 145 p.
  35. Escarião PHG, Arantes TEF de, Figueiroa Filho NC, Urtiga R de D, Florêncio TLT, Arcoverde AL de AL. *Epidemiologia e diferenças*

- regionais da retinopatia diabética em Pernambuco, Brasil. Arquivos Brasileiros de Oftalmologia [Internet]. 2008 Apr [cited 2017 Nov 22];71(2):172–5. Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0004-27492008000200008&lng=pt&nrm=iso&tling=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27492008000200008&lng=pt&nrm=iso&tling=pt)
36. Ramos S, Sabbag F, Busato D, Miranda A, Moreira Junior C. Retinopatia diabética: estudo de uma associação de diabéticos. Arq Bras Oftal. 1999;62(6):735–7.
37. Varma R, Bressler NM, Doan Q V, Gleeson M, Danese M, Bower JK, et al. Prevalence of and risk factors for diabetic macular edema in the United States. JAMA ophthalmology [Internet]. 2014 Nov [cited 2017 Nov 22];132(11):1334–40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25125075>
38. Diep TM, Tsui I. Risk factors associated with diabetic macular edema. Diabetes Research and Clinical Practice [Internet]. 2013 Jun 1 [cited 2017 Nov 22];100(3):298–305. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168822713000120>
39. Klein R, Knudtson MD, Lee KE, Gangnon R, Klein BEK. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy XXII. Ophthalmology [Internet]. 2008 Nov [cited 2017 Nov 22];115(11):1859–68. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19068374>
40. Sociedade Brasileira de Diabetes. Retinopatia diabética. Diretrizes SBD [Internet]. 2015 [cited 2017 Nov 22];149–53. Available from: <http://www.diabetes.org.br/profissionais/images/pdf/diabetes-tipo-1/012-Diretrizes-SBD-Retinopatia-Diabetica-pg149.pdf>
41. Motta MM dos S, Coblenz J, Gomes L, De Melo N. Aspectos atuais no diagnóstico do edema macular diabético Recent aspects on diagnosis of diabetic macular edema. Rev Bras Oftalmol [Internet]. 2008 [cited 2017 Nov 22];68(1):59–63. Available from: <http://www.scielo.br/pdf/rbof/v68n1/11.pdf>
42. Agência Nacional de Saúde Suplementar. TOMOGRAFIA DE COERÊNCIA ÓPTICA NO DIAGNÓSTICO DO EDEMA MACULAR

74

- DIABÉTICO, DEGENERAÇÃO MACULAR RELACIONADA À IDADE E GLAUCOMA. Informe ATS - Avaliação de Tecnologia em Saúde [Internet]. 2009 [cited 2017 Oct 20]; Available from: file:///C:/Users/Marianarosim/Downloads/Informe\_ANS\_n06 (1).pdf
43. American Academy of Ophthalmology. Macular Edema Diagnosis [Internet]. 2010 [cited 2017 Nov 22]. Available from: <https://www.aao.org/eye-health/diseases/macular-edema-diagnosis>
44. CRUZ AAV e, RIOS SS. Acuidade visual. Arq bras psicol (Rio J 1979) [Internet]. 1998 [cited 2017 Oct 20];9–26. Available from: <http://pesquisa.bvs.br/brasil/resource/pt/psi-8585>
45. Bicas HEA. Acuidade visual: Medidas e notações. Arquivos Brasileiros de Oftalmologia [Internet]. 2002 Jun [cited 2017 Oct 20];65(3):375–84. Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0004-27492002000300019&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27492002000300019&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt)
46. Shamir RR, Friedman Y, Joskowicz L, Mimouni M, Blumenthal EZ. Comparison of Snellen and Early Treatment Diabetic Retinopathy Study charts using a computer simulation. International journal of ophthalmology [Internet]. 2016 [cited 2017 Oct 20];9(1):119–23. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26949621>
47. Kaiser PK. Prospective evaluation of visual acuity assessment: a comparison of snellen versus ETDRS charts in clinical practice (An AOS Thesis). Transactions of the American Ophthalmological Society [Internet]. 2009 Dec [cited 2017 Oct 20];107:311–24. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20126505>
48. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2014. Diabetes care. 2014 Jan;37 Suppl 1:S14-80.
49. Pearse A.Keane, Srinivas R.Sadda. Predicting visual outcomes for macular disease using optical coherence tomography. Saudi Journal of Ophthalmology [Internet]. 2011 Apr 1 [cited 2017 Nov 22];25(2):145–58. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S131945341100004X>

- 50 Browning DJ, Glassman AR, Aiello LP, Beck RW, Brown DM, Fong DS, et al. Relationship between optical coherence tomography-measured central retinal thickness and visual acuity in diabetic macular edema. *Ophthalmology* [Internet]. 2007 Mar [cited 2017 Nov 22];114(3):525–36. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17123615>
- 51 Wenick AS, Bressler NM. Diabetic macular edema: current and emerging therapies. *Middle East African journal of ophthalmology*. 2012 Jan;19(1):4–12.
- 52 Virgili G, Parravano M, Evans JR, Gordon I, Lucenteforte E. Anti-vascular endothelial growth factor for diabetic macular oedema: a network meta-analysis. In: Virgili G, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2017. p. CD007419.
- 53 Moisseiev E, Loewenstein A. Diabetic Macular Edema: Emerging Strategies and Treatment Algorithms. In: *Developments in ophthalmology*. 2017. p. 165–74.
- 54 Romero-Aroca P. Is laser photocoagulation treatment currently useful in diabetic macular edema? *Medical hypothesis, discovery and innovation in ophthalmology*. 2015;4(1):5–8.
- 55 Saraiva FP, Silva Queiroz M, Grativol Costa P, Gasparin F, Nakashima Y. Use of intravitreal triamcinolone and laser photocoagulation for the treatment of diffuse diabetic macular edema. *Arq Bras Oftalmol*. 2008;71(4):493–8.
- 56 CONITEC. Clipping Julho 2017. 2017.
- 57 Nguyen-Khoa B, Goehring E, Werther W, Fung A, Do D, Apte R, et al. Hospitalized cardiovascular events in patients with diabetic macular edema. *BMC Ophthalmol*. 2012;12(11):1–7.
- 58 Hirai FE, Knudtson MD, Klein BEK, Klein R. Clinically significant macular edema and survival in type 1 and type 2 diabetes. *American journal of ophthalmology*. 2008;145(4):700–6.
- 59 Shea AM, Curtis LH, Hammill BG, Kowalski JW, Ravelo A, Lee PP, et al. Resource use and costs associated with diabetic macular edema in elderly persons. *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill : 1960)* [Internet].

- 2008 Dec [cited 2017 Nov 22];126(12):1748–54. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19064859>
- 60 Gonder JR, Walker VM, Barbeau M, Zaour N, Zachau BH, Hartje JR, et al. Costs and Quality of Life in Diabetic Macular Edema: Canadian Burden of Diabetic Macular Edema Observational Study (C-REALITY). *Journal of ophthalmology* [Internet]. 2014 [cited 2017 Nov 22];2014:939315. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24795818>
- 61 Wallick CJ. THE ECONOMIC BURDEN OF DIABETIC MACULAR EDEMA IN A WORKING AGE AND COMMERCIALY INSURED POPULATION [Internet]. 2013 [cited 2017 Nov 22]. Available from: <https://digital.lib.washington.edu/researchworks/handle/1773/23543>
- 62 Kiss S, Chandwani HS, Cole AL, Patel VD, Lunacsek OE, Dugel PU. Comorbidity and health care visit burden in working-age commercially insured patients with diabetic macular edema. *Clinical ophthalmology (Auckland, NZ)* [Internet]. 2016 [cited 2017 Nov 22];10:2443–53. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27994438>
- 63 Demirel S, Argo C, Agarwal A, Parriott J, Sepah YJ, Do D V, et al. Updates on the Clinical Trials in Diabetic Macular Edema. *Middle East African journal of ophthalmology* [Internet]. 2016 [cited 2017 Nov 22];23(1):3–12. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26957834>
- 64 Stewart MW. Treatment of diabetic retinopathy: Recent advances and unresolved challenges. *World journal of diabetes* [Internet]. 2016 Aug 25 [cited 2017 Nov 22];7(16):333–41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27625747>
- 65 Pescosolido N, Pranno F, Buomprisco G. Intravitreal injections and diabetic macular edema: actual and new therapeutic options. *Curr Diabetes Rev.* 2013;9(6):491–8.
- 66 The Royal College of Ophthalmologists. Diabetic retinopathy guidelines. 2012.
- 67 Virgili G, Parravano M, Menchini F, Evans J. Anti-vascular endothelial

- growth factor for diabetic macular oedema. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;10:CD007419.
- 68 American Academy of Ophthalmology. Preferred practice pattern: diabetic retinopathy. 2016.
- 69 American Optometric Association. Evidence-based clinical practice guideline: eye care of the patient with diabetes mellitus. 2014.
- 70 Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guideline Expert Committee. Retinopathy. *Canadian Journal of Diabetes.* 2013;37:S137–41.
- 71 Mitchell P, Bressler N, Tolley K, Gallagher M, Petrillo J, Ferreira A, et al. Patient-reported visual function outcomes improve after ranibizumab treatment in patients with vision impairment due to diabetic macular edema. *JAMA Ophthalmology.* 2013;131(10):1339–47.
- 72 Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, Jampol LM, Bressler NM, Bressler SB, et al. Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab for Diabetic Macular Edema: Two-Year Results from a Comparative Effectiveness Randomized Clinical Trial. *Ophthalmology.* 2016 Jun;123(6):1
- 73 Bayer. Eylia(R) (aflibercepte). 2016.
- 74 Stewart MW. The clinical utility of aflibercept for diabetic macular edema. *Diabetes, metabolic syndrome and obesity: targets and therapy.* 2015;8:473–82.
- 75 Wecker T, Ehlken C, Bühler A, Lange C, Agostini H, Böhringer D, et al. Five-year visual acuity outcomes and injection patterns in patients with pro-re-nata treatments for AMD, DME, RVO and myopic CNV. *The British journal of ophthalmology.* 2016 May;101(3):353.
- 76 Muftuoglu IK, Arcinue CA, Tsai FF, Alam M, Gaber R, Camacho N, et al. Long-Term Results of Pro Re Nata Regimen of Aflibercept Treatment in Persistent Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *American Journal of Ophthalmology.* 2016 Jul;167:1–9.
- 77 Hoeben A, Landuyt B, Highley MS, Wildiers H, Van Oosterom AT, De Bruijn EA. Vascular Endothelial Growth Factor and Angiogenesis. *Pharmacological Reviews [Internet].* 2004 Dec 1 [cited 2017 Sep

- 6];56(4):549–80. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15602010>
- 78 Rakic J-M, Lambert V, Devy L, Lutun A, Carmeliet P, Claes C, et al. Placental Growth Factor, a Member of the VEGF Family, Contributes to the Development of Choroidal Neovascularization. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* [Internet]. 2003 Jul 1;44(7):3186. Available from:  
<http://iovs.arvojournals.org/article.aspx?doi=10.1167/iovs.02-1092>
- 79 Semeraro F, Morescalchi F, Duse S, Parmeggiani F, Gambicorti E, Costagliola C. Aflibercept in wet AMD: specific role and optimal use. *Drug design, development and therapy* [Internet]. 2013 [cited 2017 Sep 22];7:711–22. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23990705>
- 80 Do D V, Nguyen QD, Boyer D, Schmidt-Erfurth U, Brown DM, Vitti R, et al. One-year outcomes of the da Vinci Study of VEGF Trap-Eye in eyes with diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2012 Aug;119(8):1658–65.
- 81 Korobelnik J-F, Do D V., Schmidt-Erfurth U, Boyer DS, Holz FG, Heier JS, et al. Intravitreal Aflibercept for Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology* [Internet]. 2014 Nov [cited 2017 Sep 12];121(11):2247–54. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25012934>
- 82 Wykoff CC, Ou WC, Khurana RN, Brown DM, Lloyd Clark W, Boyer DS. Long-term outcomes with as-needed aflibercept in diabetic macular oedema: 2-year outcomes of the ENDURANCE extension study. *British Journal of Ophthalmology* [Internet]. 2017 Aug 16;bjophthalmol-2017-310941. Available from:  
<http://bjo.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bjophthalmol-2017-310941>
- 83 Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas: Elaboração de Pareceres Técnico-Científico. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Brasília - DF; 2014.
- 84 Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas - Elaboração de revisão

- sistemática e metanálise de estudos de acurácia diagnóstica. 2014. 1-118 p.
- 85 Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas: Sistema GRADE - manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde. 2014.
- 86 Virgili G, Parravano M, Evans JR, Gordon I, Lucenteforte E, Gianni V, et al. Anti-vascular endothelial growth factor for diabetic macular oedema: a network meta-analysis. Virgili G, editor. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2017 Jun;6(6):CD007419.
- 87 Régnier S, Malcolm W, Allen F, Wright J, Bezlyak V, Regnier S, et al. Efficacy of anti-VEGF and laser photocoagulation in the treatment of visual impairment due to diabetic macular edema: A systematic review and network meta-analysis. PLoS ONE. 2014;9(7):e102309.
- 88 Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, Jampol LM, Aiello LP, et al. Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab for Diabetic Macular Edema. New England Journal of Medicine [Internet]. 2015 Mar 26 [cited 2017 Sep 12];372(13):1193–203. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25692915>
- 89 Do D V., Schmidt-Erfurth U, Gonzalez VH, Gordon CM, Tolentino M, Berliner AJ, et al. The DA VINCI Study: Phase 2 Primary Results of VEGF Trap-Eye in Patients with Diabetic Macular Edema. Ophthalmology [Internet]. 2011 Sep [cited 2017 Nov 25];118(9):1819–26. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21546089>
- 90 Terzić S, Pilavdžić A, Nadarević Vodenčarević A. Incidence of endophthalmitis after intravitreal application of anti VEGF therapy at the University Clinical Center in Tuzla, Bosnia and Herzegovina. Medicinski glasnik : official publication of the Medical Association of Zenica-Doboj Canton, Bosnia and Herzegovina [Internet]. 2015 Aug [cited 2017 Nov 25];12(2):202–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26276660> REPETIDO IGUAL O 104.
- 91 Xu Y, Tan CS. Safety and complications of intravitreal injections

- performed in an Asian population in Singapore. *International Ophthalmology* [Internet]. 2017 Apr 28 [cited 2017 Nov 25];37(2):325–32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27236451>
- REPETIDO IGUAL O 105.
- 92 Zhang L, Wang W, Gao Y, Lan J, Xie L. The Efficacy and Safety of Current Treatments in Diabetic Macular Edema: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. Stitt A, editor. *PLOS ONE*. 2016 Jul;11(7):e0159553.
- 93 Korobelnik J-F, Kleijnen J, Lang SH, Birnie R, Leadley RM, Misso K, et al. Systematic review and mixed treatment comparison of intravitreal aflibercept with other therapies for diabetic macular edema (DME). *BMC ophthalmology*. 2015 May;15:52.
- 94 Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, Lang GE, Massin P, Schlingemann RO, et al. The RESTORE Study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology* [Internet]. 2011 Apr [cited 2017 Nov 25];118(4):615–25. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21459215>
- 95 Nguyen QD, Shah SM, Khwaja AA, Channa R, Hatef E, Do D V., et al. Two-Year Outcomes of the Ranibizumab for Edema of the mAcula in Diabetes (READ-2) Study. *Ophthalmology* [Internet]. 2010 Nov [cited 2017 Nov 25];117(11):2146–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20855114>
- 96 Massin P, Bandello F, Garweg JG, Hansen LL, Harding SP, Larsen M, et al. Safety and Efficacy of Ranibizumab in Diabetic Macular Edema (RESOLVE Study): A 12-month, randomized, controlled, double-masked, multicenter phase II study. *Diabetes Care* [Internet]. 2010 Nov 1 [cited 2017 Nov 25];33(11):2399–405. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20980427>
- 97 Berger A, Sheidow T, Cruess AF, Arbour JD, Courseau A-S, de Takacsy F. Efficacy/safety of ranibizumab monotherapy or with laser versus laser monotherapy in DME. *Canadian Journal of Ophthalmology / Journal*

- Canadien d'Ophtalmologie [Internet]. 2015 Jun [cited 2017 Nov 25];50(3):209–16. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26040221>
- 98 Elman MJ, Aiello LP, Beck RW, Bressler NM, Bressler SB, Edwards AR, et al. Randomized Trial Evaluating Ranibizumab Plus Prompt or Deferred Laser or Triamcinolone Plus Prompt Laser for Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology* [Internet]. 2010 Jun [cited 2017 Nov 25];117(6):1064–1077.e35. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20427088>
- 99 Ollendorf DA, Colby JA, Pearson SD. Comparative effectiveness of anti-VEGF agents for diabetic macular edema. *International journal of technology assessment in health care*. 2013 Oct;29(4):392–401.
- 100 Avery RL, Gordon GM. Systemic Safety of Prolonged Monthly Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy for Diabetic Macular Edema: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA ophthalmology*. 2016 Jan;134(1):21–9.
- 101 Demircan A, Alkin Z, Yesilkaya C, Demir G, Kemer B. Comparison of Intravitreal Aflibercept and Ranibizumab following Initial Treatment with Ranibizumab in Persistent Diabetic Macular Edema. *Journal of Ophthalmology* [Internet]. 2018;2018:1–5. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/joph/2018/4171628/>
- 102 Shimizu N, Oshitari T, Tatsumi T, Takatsuna Y, Arai M, Sato E, et al. Comparisons of Efficacy of Intravitreal Aflibercept and Ranibizumab in Eyes with Diabetic Macular Edema. *BioMed research international* [Internet]. 2017 [cited 2017 Nov 25];2017:1747108. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28758110>
- 103 Diário Oficial da União. Suplemento N 199, segunda-feira, 15 de outubro de 2012. 2012;
- 104 EMA. European Medicines Agency - Find medicine - Eylea [Internet]. 2017 [cited 2017 Sep 25]. Available from: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002392/human\\_med\\_001598.jsp&mid=WC0b01ac058001d](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002392/human_med_001598.jsp&mid=WC0b01ac058001d)

- 105 FDA. Drugs FDA: FDA Approved Drug Products - Eylea. [cited 2017 Sep 25]; Available from: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&applno=125387>
- 106 NICE. Aflibercept for treating diabetic macular oedema. [Internet] NICE Guidance and guidelines. 2015 [cited 2017 Aug 24]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta346>
- 107 CADTH. Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Drugs for the Treatment of Retinal Conditions — Recommendations Report. CADTH Therapeutic Review. 2016;3(2c):21.
- 108 PBAC. Ranibizumab (Lucentis) and aflibercept (Eylea) for ocular indications [Internet]. [cited 2017 Jan 1]. Available from: <https://www.nps.org.au/radar/articles/ranibizumab-lucentis-and-aflibercept-eylea-for-ocular-indications>
- 109 Bayer. Aflibercept, 40mg/mL solution for injection (Eylea®) SMC No. (1003/14). Scottish Medicines Consortium. 2014.
- 110 Haute Autorité de Santé. Commission de la transparence: EYLEA 40 mg/ml. 2015;28.
- 111 Elaraoud I, Attawan A, Quhill F. Case Series Investigating the Efficacy and Safety of Bilateral Fluocinolone Acetonide (ILUVIEN®) in Patients with Diabetic Macular Edema. Ophthalmology and Therapy [Internet]. 2016 Jun 17;5(1):95–104. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s40123-016-0045-7>
- 112 IBGE. Tábua da Vida. Rio de Janeiro - RJ: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística; 2010. p. 2.
- 113 Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Diretrizes Metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. 2a edição. Brasília; 2014.
- 114 Bayer. NICE TA305 Aflibercept solution for injection for the treatment of macular oedema caused by central retinal vein occlusion. NICE. 2014;
- 115 Bayer. Aflibercept, 40mg/mL solution for injection (Eylea®) SMC No.

- (954/14). Scottish Medicines Consortium. 2014. REFERENCIA DESCRITA DIFERENTE DA 112. QUE É IGUAL
- 116 SL C, DJ L, BL L, DD Z, KL A. Assessment of the effect of visual impairment on mortality through multiple health pathways: structural equation modeling. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2008;49(8):3318–23. AUTORES DESCRITOS DE FORMA ERRADA
- 117 Klein R. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 or more years. *Arch Ophthalmol*. 1984;102(4):527–32.
- 118 Recomendação TOMOGRAFIA DE COERÊNCIA ÓPTICA PARA AVALIAÇÃO DE DOENÇAS DA RETINA 1. O Procedimento. RELATÓRIO DA CONITEC, ACHO QUE PRECISA ARRUMAR O MODO DE ESCRITA DESTA REFERENCIA
- 119 Bramley T, Peeples P, Walt JG, Juhasz M, Hansen JE. Impact of Vision Loss on Costs and Outcomes in Medicare Beneficiaries With Glaucoma. *Archives of Ophthalmology*. 2008 Jun;126(6):849.
- 120 Meads C, Hyde C. What is the cost of blindness? *The British journal of ophthalmology* [Internet]. 2003 Oct [cited 2017 Sep 7];87(10):1201–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14507746>
- 121 Conitec. Ranibizumabe para Degeneração Macular Relacionada à Idade. 2015;
- 122 Ministério da Saúde. SIGTAP - Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS. Datasus. 2017.
- 123 Czoski-Murray C, Carlton J, Brazier J, Young T, Papo NL, Kang HK. Valuing Condition-Specific health States Using Simulation Contact Lenses. *Value in Health* [Internet]. 2009 Jul [cited 2017 Sep 20];12(5):793–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19490557>
- 124 Brown G, Brown M, Brown H, Kindermann S, Sharma S. A value-based medicine comparison of interventions for subfoveal neovascular macular degeneration. *Ophthalmology*. 2007;114(6):1170–8.
- 125 Busbee B, Brown M, Brown G, Sharma S. Incremental cost-effectiveness of initial cataract surgery. *Ophthalmology*. 2002;109(3):606–12.

140

CONFIDENCIAL

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

- 126 EW EG, Cassard S, EB EB, Schein O, Bressler N. A cost-effectiveness analysis of three treatments for age-related macular degeneration. *Retina*. 2010;30(2):212–21.
- 127 Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS)—Explanation and Elaboration: A Report of the ISPOR Health Economic Evaluation Publication Guidelines Good Reporting Practices Task Force. [cited 2017 May 16]; Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jval.2013.02.002>
- 128 Brown DM, Nguyen QD, Marcus DM. Long-term Outcomes of Ranibizumab Therapy for Diabetic Macular Edema: The 36-Month Results from Two Phase III Trials RISE and RIDE. *Ophthalmology*. 120(10), 2013.
- 129 IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Projeção da população [Internet]. 2017 [cited 2017 Feb 8]. Available from: <http://www.ibge.gov.br/apps/populacao/projecao/>
- 130 IBGE. Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios [Internet]. [cited 2017 Nov 25]. Available from: <https://ww2.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/trabalhoerendimento/pnad98/saude/analise.shtm>
- 131 Vigitel - Ministério da Saúde. ESTIMATIVAS SOBRE FREQUÊNCIA E DISTRIBUIÇÃO SÓCIO-DEMOGRÁFICA DE FATORES DE RISCO E PROTEÇÃO PARA DOENÇAS CRÔNICAS NAS CAPITAIS DOS 26 ESTADOS BRASILEIROS E NO DISTRITO FEDERAL EM 2016. 2017 [Internet]. [cited 2017 Aug 18]; Available from: [www.saude.gov.br/svs](http://www.saude.gov.br/svs)
- 132 Escarião PHG, Arantes TEF de, Figueiroa Filho NC, Urtiga R de D, Florêncio TLT, Arcoverde AL de AL. Epidemiologia e diferenças regionais da retinopatia diabética em Pernambuco, Brasil. *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia* [Internet]. 2008 Apr [cited 2017 Aug 18];71(2):172–5. Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0004-27492008000200008&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27492008000200008&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt)

- 133 Bertoldi AD, Panos K, França GVA, Carraro A, et al., Epidemiology, management, complications and costs associated with type 2 diabetes in Brasil: a comprehensive literature review. *Globalization and Health* 2013 9:62. International Diabetes Federation, Diabetes Atlas 2017; Available from:  
<https://globalizationandhealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/1744-8603-9-62>
- 134 NICE. Ranibizumab for treating diabetic macular oedema [Internet]. NICE Guidance and guidelines. 2013 [cited 2017 Aug 24]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta274>
- 135 Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, Lang GE, Massin P, Schlingemann RO, et al. The RESTORE Study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology* [Internet]. 2011 Apr [cited 2017 Aug 24];118(4):615–25. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21459215>
- 136 DATASUS. Sistema de Informações sobre Mortalidade [Internet]. Available from: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/defthtm.exe?sim/cnv/obt10uf.def>
- 137 Kramer CK, Araneta MRG, Barrett-Connor E. A1C and Diabetes Diagnosis: The Rancho Bernardo Study. *Diabetes Care* [Internet]. 2010 Jan 1 [cited 2017 Dec 2];33(1):101–3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19837792>
- 138 Saudek CD, Herman WH, Sacks DB, Bergenstal RM, Edelman D, Davidson MB. A New Look at Screening and Diagnosing Diabetes Mellitus. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* [Internet]. 2008 Jul [cited 2017 Dec 2];93(7):2447–53. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18460560>
- 139 Ladeira RT, Simioni ACM, Bafi AT, Nascente APM, Freitas FGR, Machado FR. Diabetes mellitus e intolerância à glicose são subdiagnosticados nas unidades de terapia intensiva. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva* [Internet]. 2012 Dec [cited 2017 Dec 2];24(4):347–

51. Available from:  
[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0103-507X2012000400009&lng=pt&nrm=iso&tlng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-507X2012000400009&lng=pt&nrm=iso&tlng=en)

**PP-EYL-BRA-0081-1**

**Fevereiro/2019**

**CONFIDENCIAL**

143

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

# ANEXO I. Levantamento de dados no SIA/SIH relativos ao edema macular diabético

## CONTEXTUALIZAÇÃO

O objetivo desse levantamento de dados do SIA/SIH é embasar os estudos que estão sendo adaptados e elaborados no Dossiê de Valor (CONITEC) para o produto Eylia® em Edema Macular Diabético (EMD). Os dados entre 2014 e 2017 estão sendo processados.

Ao final desse levantamento, as seguintes informações obtidas:

### *Dados Populacionais*

- Número absoluto de pacientes com Retinopatia Diabética
- Número absoluto de pacientes com EMD
- Número absoluto de casos novos de EMD anualmente
- Prevalência anual de:
  - Retinopatia Diabética
  - Edema Macular Diabético

### *Dados sobre Assistência à Saúde prestada*

- Frequência de Procedimentos realizados anualmente
- Quantidade média dos Procedimentos mais realizados por paciente por ano
- Custo médio por paciente por ano com EMD

## METODOLOGIA

### 1) Extração das bases

Os microdados foram obtidos das bases de dados SIA e SIH. Esses dados foram geridos integralmente no Programa Estatístico R.

2) Criação de cenários para geração de Pseudo-ID a partir da frequência e intervalo dos procedimentos:

- sexo, município e idade

- mapeamento de retina
- fotocoagulação a laser

### *ETAPA 1*

Para os Pseudo-ID criados somente a partir das variáveis sexo, município e idade e que possuam número igual ou menor a:

- mapeamento de retina = 1-12 procedimentos (um procedimento por mês)
- fotocoagulação à laser = 1-4 procedimentos

serão considerados indivíduos. Para os casos em que essa condição não seja atendida, será realizado a *ETAPA 2*.

### *ETAPA 2*

Para os Pseudo-ID gerados na Etapa 1 e que não atendam aos critérios supracitados, haverá uma nova etapa para refinar a identificação em nível de indivíduo baseado na frequência daqueles dois procedimentos. Essa etapa irá consistir na criação de Pseudo-ID baseado no mapeamento de retina e, de modo independente, baseado na fotocoagulação à laser. Ao final, o número de Pseudo-ID registrados passarão pelo crivo da condição essencial (citada na Etapa 1).

Na sequência, as duas populações geradas (a partir do mapeamento de retina e fotocoagulação à laser) serão comparadas e, necessariamente deverão ser correspondentes. Não se espera que existam muitos casos divergentes. Na eventualidade de haver, serão estudadas as demais variáveis para esses casos com a finalidade de se identificar quais são as mais coerentes com a realidade.

#### *mapeamento de retina*

Sabe-se que o mapeamento de retina é realizado no momento do diagnóstico de retinopatia diabética e EMD e repetido durante o seguimento do paciente. A partir do procedimento *Mapeamento de retina*, serão assumidos três cenários:

- Estimativa Máxima: assumir-se-á que cada **um** procedimento de mapeamento de retina realizado em um intervalo anual, corresponde a um paciente.

*apesar de ser um cenário pouco provável na realidade, esse cenário corresponde ao número máximo de pessoas existente na base de dados*

- Estimativa Média: assumir-se-á que cada **quatro** procedimentos de mapeamento de retina realizado em um intervalo anual, corresponde a um paciente.

*Esse cenário foi raciocinado buscando estimar a média de procedimentos de mapeamento de retina que indivíduos diagnosticados com o CID-10 36.0 realizam em um período de um ano. Apesar desse código ser denominado Retinopatia Diabética é consenso entre especialistas que outras complicações dessa condição clínica, como Edema Macular Diabético, também estão contidas nesse CID-10. Afinal, não há CID-10 específico para EMD. Essa frequência de procedimento (quatro) foi estimada considerando a porcentagem de pacientes com EMD dentre todos os casos de retinopatia diabética (11%; limites 10-16%) (REFS) e estimativa média de mapeamentos de retina com indivíduos com EMD (12 vezes por ano) e os demais pacientes (retinopatia diabética não proliferativa ou proliferativa; 3 vezes por ano).*

- Estimativa Mínima: assumir-se-á que cada **doze** procedimentos de mapeamento de retina realizado em um intervalo anual, corresponde a um paciente.

*Apesar de ser um cenário pouco provável na realidade, esse cenário corresponde ao número máximo de pessoas existe na base de dados. É muito improvável que um mesmo paciente realize mais de 12 mapeamentos de retina em um intervalo de um ano.*

#### fotocoagulação a laser

A fotocoagulação a laser é realizada tanto na retinopatia diabética não proliferativa quanto na retinopatia diabética proliferativa. Também é realizado nos casos de EMD. Para tal, assumiu-se três cenários:

- Estimativa Máxima (Média): assumir-se-á que cada procedimento de fotocoagulação a laser realizado em um intervalo anual, corresponde a um paciente.

*Esse cenário corresponde ao número máximo de pessoas existente na base de dados. Ainda, considerando a prevalência de EMD entre todos os casos registrados pelo*

CID-10 36.0 (retinopatia diabética) (REFS), o número médio de fotocoagulação para os casos de EMD (4 vezes por ano) e o número médio de retinopatia diabética não proliferativa ou proliferativa (1 vez por ano), o número ponderado médio de procedimento esperado por ano corresponde a 1.

- Estimativa Mínima: assumir-se-á que cada **quatro** procedimentos de fotocoagulação realizado em um intervalo anual, corresponde a um paciente. Apesar de ser um cenário pouco provável na realidade, esse cenário corresponde ao número máximo de pessoas existe na base de dados. Os exames de fotocoagulação são sempre realizados com intervalos de 3 meses entre sessões. É possível que um determinado paciente possua mais procedimentos em um ano em função do comprometimento dos dois olhos. Entretanto, esses casos não correspondem à maioria dos pacientes.

### 3) Critérios para distinguir pacientes com retinopatia diabética e EMD

Finalmente, serão distinguidos os casos de EMD dos demais casos de retinopatia diabética considerando:

cenário A (real): Número de mapeamento de retina (9-12 vezes por ano)  
Número de fotocoagulação (3-4 vezes por ano)

cenário B (check): Dados epidemiológicos da literatura;

Dessa forma, no cenário A, serão estimados os números de casos de EMD a partir dos dados registrados no SUS e das suposições impostas a essa avaliação. Necessariamente, essa estimativa deverá ser da mesma ordem de grandeza dos números de casos obtidos no cenário B (check). Uma vez confirmada essa comparação, serão calculados todos os objetivos propostos inicialmente nesse projeto.

## RESULTADOS

### 1) RESULTADOS PRELIMINARES

*Análise descritiva das Bases de Dados sem qualquer tipo de tratamento estatístico*

A Tabela 1 descreve as bases SIA e SIH como foram obtidas. Cada frequência corresponde a um atendimento ambulatorial ou hospitalar, não necessariamente correspondendo a pacientes distintos. O custo total dispendido pelo SUS para prover todos esses atendimentos em um intervalo anual também está descrito. em 2014 o custo ambulatorial foi da ordem de R\$ 11 milhões e para 2015/2016 houve um incremento para R\$ 13 milhões. Até junho de 2017 há registrado, gastos da ordem de R\$ 6,6 milhões. Para fins de compreensão da base de dados bruta, a média de gasto de cada atendimento varia entre R\$ 53,93 a R\$ 61,88 em nível ambulatorial e de R\$ 413,34 a R\$ 2.351,83 em nível hospitalar, para os anos estudados.

**Tabela 1:** Frequência e custos de atendimentos ambulatoriais e internações hospitalares no Sistema Único de Saúde, 2014 a 2017. CID-10: H360.

custos							
Ano	Base	Frequência total	Total	Média	Desvio-padrão	Máximo	Mediana
2014	Ambulatorial	206.953	11.161.844,18	53,93	66,26	3.085,50	24,68
2015	Ambulatorial	228.346	13.321.413,73	58,34	62,66	3.085,50	45,00
2016	Ambulatorial	229.485	13.454.985,71	58,63	71,36	3.085,50	48,48
2017	Ambulatorial	106.599	6.596.849,03	61,88	82,94	3.085,50	48,48
2014	Hospitalizações	169	69.854,02	413,34	2.124,36	27.653,72	234,00
2015	Hospitalizações	199	468.013,74	2.351,83	1.427,57	5.794,28	2.855,14
2016	Hospitalizações	137	270.988,05	1.978,01	1.469,02	13.038,94	2.128,72
2017	Hospitalizações	53	118.506,65	2.235,97	2.819,51	18.625,29	1.634,82

**Fonte:** Elaboração própria a partir dos microdados do Sistema de Informações Ambulatoriais (SIA) e Sistema de Informações Hospitalares (SIH), DATASUS.

Na Tabela 2, estão descritos os procedimentos mais frequentes nos atendimentos ambulatoriais e hospitalares para o ano 2016. O *ranking* dos

83

procedimentos é semelhante nos anos anteriores e não estão incluídos nessa tabela. A identificação dos procedimentos mais frequentes e a sua contextualização com a prática clínica é fundamental para a geração de estratégias de criação de *pseudo-ID* sensíveis e específicos, capazes de estimar os números absolutos da população de interesse de maneira confiável.

**Tabela 2:** Frequência de atendimentos por tipo de procedimento no Sistema Único de Saúde, 2016. CID-10: H360.

Ano	Base	Procedimento	Frequência total	Total	Custos		
					Média	Desvio-padrão	Máximo
2016	Ambulatorial	mapeamento de retina	74.133	3.142.182,72	42,39	10,52	48,4
2016	Ambulatorial	fotocoagulação a laser	57.506	4.898.819,50	85,19	60,63	1.224,00
2016	Ambulatorial	retinografia colorida binocular	36.359	897.422,76	24,68	0,34	88,00
2016	Ambulatorial	retinografia fluorescente binocular	24.298	1.555.072,00	64,00	0,00	64,00
2016	Ambulatorial	Outros	19.534	2.879.759,49	147,42	181,13	3.085,50
2016	Ambulatorial	tonometria	17.655	81.729,24	4,63	1,63	6,74
2016	Hospitalizações	vitrectomia posterior	34	55.457,13	1.631,09	23,87	1.703,67
2016	Hospitalizações	vitrectomia posterior com infusão de perfluorcarbono/óleo de silicone/endolaser	25	73.397,51	2.935,90	224,23	3.673,92
2016	Hospitalizações	vitrectomia posterior com infusão de perfluorcarbono e endolaser	23	59.103,22	2.569,71	41,42	2.632,14
2016	Hospitalizações	Outros	19	28.549,75	1.502,62	1.519,47	4.205,23
2016	Hospitalizações	tratamento c/ cirurgias múltiplas	14	38.361,42	2.740,10	844,11	4.267,30
2016	Hospitalizações	diagnostico e/ou atendimento de urgência em clínica cirurgica	12	502,64	41,89	3,55	50,46
2016	Hospitalizações	pan-fotocoagulação de retina a laser	10	15.616,38	1.561,64	4.043,92	13.038,94

CONFIDENCIAL

**Fonte:** Elaboração própria a partir dos microdados do Sistema de Informações Ambulatoriais (SIA) e Sistema de Informações Hospitalares (SIH), DATASUS.

Para fins de maior compreensão da base de dados disponível, simulou-se uma taxa de prevalência anual da retinopatia diabética a partir do pressuposto de frequência de atendimento ambulatorial/hospitalar. Portanto, na Tabela 3, observa-se que assumindo que cada indivíduo seja atendido somente uma vez no SUS (ambulatorial/hospitalar), a prevalência anual é da ordem de 111 pacientes com retinopatia diabética para cada 100 mil habitantes. O mesmo raciocínio é aplicado para diferentes frequências de atendimento.

Naturalmente, essa análise não tem por objetivo estimar a verdadeira prevalência de retinopatia diabética, mas sim, dimensionar o intervalo em que a verdadeira prevalência está contida. Dessa forma, tem-se que, clinicamente falando, é factível que um indivíduo com retinopatia diabética seja atendido ao menos 1 vez durante um ano no SUS. Também é razoável afirmar que há pacientes com formas mais agressivas de retinopatia diabética, como o EMD, que são atendidos 12 vezes em um ano. Apesar de ser possível que um mesmo indivíduo seja atendido mais de 12 vezes em um mesmo anos, é muito pouco provável que isso aconteça.

**Tabela 3:** Taxa de prevalência de retinopatia diabética (bruta) por 100 mil habitantes a partir de diferentes cenários de frequência de utilização dos indivíduos no Sistema Único de Saúde, 2014 a 2017.

Cenários	Ano			
	2014	2015	2016	2017
1	102,05	111,67	111,36	51,73
2	51,02	55,84	55,68	25,86
3	34,02	37,22	37,12	17,24
4	25,51	27,92	27,84	12,93
5	20,41	22,33	22,27	10,35
6	17,01	18,61	18,56	8,62

CONFIDENCIAL

150

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

84

7	14,58	15,95	15,91	7,39
8	12,76	13,96	13,92	6,47
9	11,34	12,41	12,37	5,75
10	10,20	11,17	11,14	5,17
11	9,28	10,15	10,12	4,70
12	8,50	9,31	9,28	4,31

**Fonte:** Elaboração própria a partir dos microdados do Sistema de Informações Ambulatoriais (SIA), Sistema de Informações Hospitalares (SIH), DATASUS; Estimativas populacionais, IBGE.

**Tabela 4:** Taxa de prevalência de retinopatia diabética e DME por 100 mil habitantes. Estimativas ajustadas com base nos critérios apresentados no racional do estudo, 2014 a 2017\*. Estimação a partir de CID-10 H360.

EMD									
Ano	Indivíduos			Prevalência			Variação		
	Mínima	Média	Máxima	Mínima	Média	Máxima	Mínima	Média	Máxima
2014	5.330	6.318	7.305	2,63	3,12	3,60			
2015	5.222	6.205	7.187	2,55	3,03	3,51	-2,83%	-2,60%	-2,43%
2016	6.086	7.228	8.370	2,95	3,51	4,06	15,64%	15,59%	15,56%
2017	2.280	2.737	3.194	1,11	1,33	1,55			

Retinopatia diabética									
Ano	Indivíduos			Prevalência			Variação		
	Mínima	Média	Máxima	Mínima	Média	Máxima	Mínima	Média	Máxima
2014	16.859	18.152	40.017	8,31	8,95	19,73			
2015	18.577	19.063	42.505	9,08	9,32	20,79	9,28%	4,15%	5,34%
2016	17.687	18.290	42.357	8,58	8,88	20,55	-5,53%	-4,80%	-1,12%
2017	7.984	7.031	14.765	3,87	3,41	7,16			

**Fonte:** Elaboração própria a partir dos microdados do Sistema de Informações Ambulatoriais (SIA), Sistema de Informações Hospitalares (SIH), DATASUS; Estimativas populacionais, IBGE.

\*Dados até o mês de junho.

**Tabela 5:** Descrição dos custos para tratamento dos indivíduos classificados com EMD, 2014 a 2017\*. Estimação a partir de CID-10 H360.

Ano	Média	Mínimo	Máximo
<b>2014</b>	50,95	17,05	134,24

<b>2015</b>	53,87	20,17	173,39
<b>2016</b>	52,25	23,04	106,11
<b>2017</b>	60,24	26,85	111,96

Fonte: Elaboração própria a partir dos microdados do Sistema de Informações Ambulatoriais (SIA), Sistema de Informações Hospitalares (SIH), DATASUS. \*Dados até o mês de junho para 2017.

**Tabela 6:** Frequência relativa e descrição dos custos por tipo de procedimento no Sistema Único de Saúde, demandado por indivíduos classificados com EMD, 2014 a 2017\*. CID-10: H360.

Ano	Procedimento	Frequência relativa (%)	Custos		
			Média	Desvio-padrão	Máximo
2014	mapeamento de retina	36,03	29,57	10,04	48,48
2014	fotocoagulacao a laser	30,50	90,43	61,20	270,00
2014	tonometria	10,76	4,09	1,38	6,74
2014	retinografia colorida binocular	9,28	24,68	0,00	24,68
2014	retinografia fluorescente binocular	8,33	64,00	0,00	64,00
2014	Outros	3,50	38,37	29,98	268,75
2014	pan-fotocoagulação de retina a laser	1,61	280,71	89,94	360,00
2015	mapeamento de retina	25,53	39,47	11,71	48,48
2015	fotocoagulacao a laser	25,03	86,67	55,59	270,00
2015	retinografia colorida binocular	20,92	24,68	0,00	24,68
2015	retinografia fluorescente binocular	18,38	64,00	0,00	64,00
2015	tonometria	6,80	4,18	1,44	6,74
2015	Outros	1,97	53,90	44,28	740,52
2015	pan-fotocoagulação de retina a laser	1,38	219,84	74,77	360,00
2016	mapeamento de retina	26,71	40,89	11,24	48,48
2016	fotocoagulacao a laser	25,62	92,84	57,46	270,00

85

2016	retinografia colorida binocular	21,75	24,68	0,00	24,68
2016	retinografia fluorescente binocular	15,51	64,00	0,00	64,00
2016	tonometria	5,62	4,04	1,35	6,74
2016	injecao intra-vitreo	1,68	84,85	14,32	164,56
2016	Outros	1,67	20,63	11,06	86,75
2016	pan-fotocoagulação de retina a laser	1,43	233,15	82,16	360,00
2017	fotocoagulacao a laser	34,64	93,94	58,24	270,00
2017	mapeamento de retina	29,54	42,94	10,18	48,48
2017	retinografia colorida binocular	14,48	24,68	0,00	24,68
2017	retinografia fluorescente binocular	9,73	64,00	0,00	64,00
2017	tonometria	4,00	4,18	1,44	6,74
2017	injecao intra-vitreo	3,12	84,73	14,00	164,56
2017	pan-fotocoagulação de retina a laser	2,43	221,98	76,24	360,00
2017	paquimetria ultrassônica	1,09	29,20	2,47	29,62
2017	Outros	0,96	11,02	15,02	79,20

**Fonte:** Elaboração própria a partir dos microdados do Sistema de Informações Ambulatoriais (SIA), Sistema de Informações Hospitalares (SIH), DATASUS. \*Dados até o mês de junho para 2017.

## **ANEXO II. Bula do aflibercepte (Eylia®)**

### **EYLIA® aflibercepte**

#### **APRESENTAÇÕES:**

Eylia® (aflibercepte) apresenta-se em forma de solução injetável em frascos-ampola.

Cada frasco-ampola contém um volume de enchimento de 0,278 mL de solução para injeção intravítrea, que fornece aproximadamente 0,100 mL de volume extraível, acompanhado de uma agulha com filtro 18G.

Cada mL de solução para injeção intravítrea contém 40 mg de aflibercepte.

#### **VIA INTRAVÍTREA USO ADULTO**

#### **COMPOSIÇÃO:**

Cada frasco-ampola fornece quantidade suficiente para uma dose única de 0,050 mL contendo 2 mg de aflibercepte.

Excipientes: polissorbato 20, fosfato de sódio monobásico monoidratado, fosfato de sódio dibásico heptaidratado, cloreto de sódio, sacarose e água para injetáveis.

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por dose, ou seja, basicamente “isento de sódio”.

#### **INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE:**

##### **1. INDICAÇÕES:**

Eylia® (aflibercepte) é indicado para o tratamento de:

- Degeneração macular relacionada à idade, neovascular (DMRI) (úmida);
- Deficiência visual devido ao edema macular secundário à oclusão da veia da retina (oclusão da veia central da retina (OVCR) ou oclusão de ramo da veia da retina (ORVR));
- Deficiência visual devido ao edema macular diabético (EMD);
- Deficiência visual devido à neovascularização coroidal miópica (NVC miópica).

##### **2. RESULTADOS DE EFICÁCIA:**

###### **➤ Degeneração macular relacionada à idade (DMRI) do tipo neovascular ou úmida**

A segurança e a eficácia de Eylia® (aflibercepte) foram analisadas em dois estudos randomizados, multicêntricos, duplo-cegos, ativamente controlados em pacientes com DMRI úmida (VIEW 1 e VIEW 2). Um total de 2412 pacientes tratados e

avaliados quanto à eficácia (1817 com Eylia® (aflibercepte)). As idades dos pacientes variaram de 49 a 99 anos, com média de 76 anos. Nestes estudos clínicos, aproximadamente 89% (1616 / 1817) dos pacientes randomizados para o tratamento com Eylia® (aflibercepte) tinham 65 anos ou mais, e aproximadamente 63% (1139/1817) tinham 75 anos ou mais. Em cada estudo clínico, os pacientes foram randomicamente distribuídos numa proporção de 1:1:1:1 para 1 dos 4 regimes de dose a seguir:

- 1) 2 mg de Eylia® (aflibercepte) administrados a cada 8 semanas, após 3 doses mensais iniciais (2Q8 de Eylia® (aflibercepte));
- 2) 2 mg de Eylia® (aflibercepte) administrados a cada 4 semanas (2Q4 de Eylia® (aflibercepte));
- 3) 0,5 mg de Eylia® (aflibercepte) administrado a cada 4 semanas (0,5Q4 de Eylia® (aflibercepte));
- 4) 0,5 mg de ranibizumabe administrado a cada 4 semanas (0,5Q4 de ranibizumabe).

No segundo ano dos estudos, os pacientes continuaram a receber a dose para a qual foram inicialmente randomizados, contudo em uma frequência modificada, indicada através da avaliação dos resultados visuais e anatômicos, com intervalo máximo de dose de 12 semanas, definida no protocolo.

Em ambos os estudos, o desfecho de eficácia primária foi a proporção de pacientes estabelecida no protocolo que mantiveram a visão, definido como perda menor que 15 letras de acuidade visual na semana 52, desde o período basal.

No estudo VIEW1, na semana 52, 95,1% dos pacientes do grupo de tratamento de 2Q8 de Eylia® (aflibercepte), mantiveram a visão, comparado a 94,4% dos pacientes no grupo de 0,5Q4 de ranibizumabe. No estudo VIEW2, na semana 52, 95,6% dos pacientes do grupo de tratamento de 2Q8 de Eylia® (aflibercepte) mantiveram a visão, comparado a 94,4% dos pacientes no grupo de 0,5Q4 de ranibizumabe. Em ambos os estudos Eylia® (aflibercepte) demonstrou ser não inferior e clinicamente equivalente ao grupo de 0,5Q4 de ranibizumabe.

Resultados detalhados das análises combinadas de ambos os estudos são apresentados na Tabela 1 e no Gráfico 1 a seguir.

**Tabela 1: Resultados de eficácia na Semana 52 (análise primária) e Semana 96; dados combinados dos estudos VIEW1 e VIEW2<sup>B)</sup>**

Resultados de Eficácia	2Q8 de Eylia® (aflibercepte) <sup>B)</sup> (Eylia® 2 mg a cada 8 semanas após 3 doses iniciais mensais) (N=607)		0,5Q4 de ranibizumabe (ranibizumabe 0,5 mg a cada 4 semanas) (N= 595)	
	Semana 52	Semana 96	Semana 52	Semana 96
Número médio de injeções desde o período basal	7,6	11,2	12,3	16,5

Resultados de Eficácia	2Q8 de Eylia® (aflibercepte) <sup>E)</sup> (Eylia® 2 mg a cada 8 semanas após 3 doses iniciais mensais) (N=607)		0,5Q4 de ranibizumabe (ranibizumabe 0,5 mg a cada 4 semanas) (N= 595)	
	Semana 52	Semana 96	Semana 52	Semana 96
Número médio de injeções da semana 52 a 96		4,2		4,7
Proporção de pacientes que perdeu menos que 15 letras a partir do período basal (PPS <sup>A)</sup> )	95,33% <sup>B)</sup>	92,42%	94,42% <sup>B)</sup>	91,60%
Diferença <sup>C)</sup> (95% IC) <sup>D)</sup>	0,9% (-1,7; 3,5) <sup>F)</sup>	0,8% (-2,3; 3,8) <sup>F)</sup>		
Alteração Média da BCVA em relação ao período basal conforme medida pela pontuação de letras da tabela de ETDRS <sup>A)</sup>	8,40	7,62	8,74	7,89
Diferença na média de alteração de LS <sup>A)</sup> (letras ETDRS) <sup>C)</sup> (95% IC) <sup>D)</sup>	-0,32 (-1,87; 1,23)	-0,25 (-1,98; 1,49)		
Número de pacientes que ganharam pelo menos 15 letras a partir do período basal	30,97%	33,44%	32,44%	31,60%
Diferença <sup>C)</sup> (95% IC) <sup>D)</sup>	-1,5% (-6,8; 3,8)	1,8% (-3,5; 7,1)		

<sup>A)</sup> BCVA : Best Corrected Visual Acuity (Melhor Acuidade Visual Corrigida)  
ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (Estudo do Tratamento Precoce da Retinopatia Diabética)

LS: Least square quer dizer médias dos quadrados mínimos derivados de ANCOVA.

PPS: Per Protocol Set (Conjunto por Protocolo)

<sup>B)</sup> FAS: Full analysis set (Conjunto Completo para análise), LOCF = Last Observation Carried Forward – (Observação mais recente) para todas as análises exceto proporção de pacientes que mantiveram a acuidade visual na semana 52 que é o conjunto por protocolo (PPS).

<sup>C)</sup> A diferença é o valor do grupo de Eylia® (aflibercepte) menos o valor do grupo de ranibizumabe. O valor positivo favorece Eylia® (aflibercepte).

<sup>D)</sup> Intervalo de Confiança (IC) calculado pela aproximação normal.

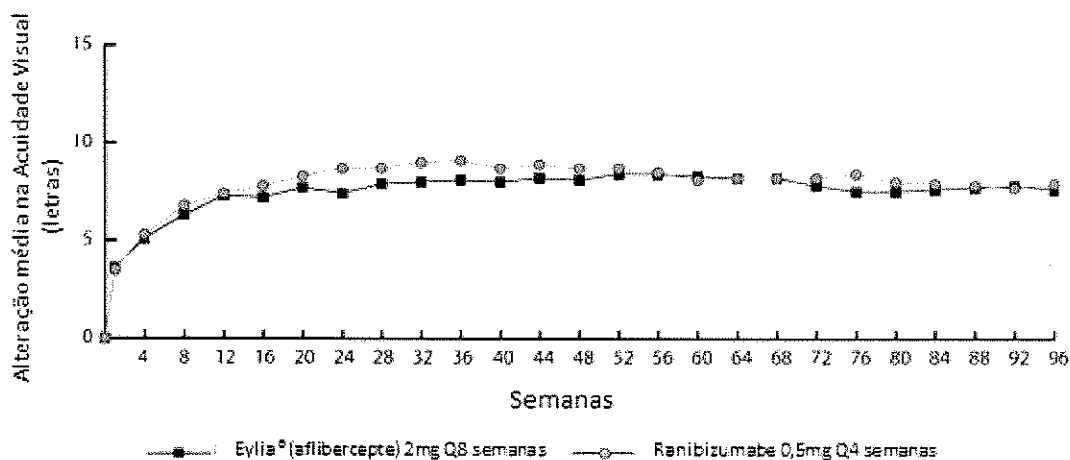
<sup>E)</sup> Após o início do tratamento com três doses mensais.

<sup>F)</sup> Um intervalo de confiança situado totalmente acima de -10% indica a não inferioridade de Eylia®

(aflibercepte) em relação ao ranibizumabe

84

**Gráfico 1: Alteração média na acuidade visual a partir dos valores basais até a Semana 96, dados combinados dos estudos VIEW1 e VIEW2**



Em uma análise combinada de dados dos estudos VIEW1 e VIEW2, Eylia® (aflibercepte) demonstrou alterações clinicamente significativas a partir do período basal no desfecho de eficácia secundária pré-especificado no questionário do National Eye Institute Visual Function (NEI VFQ-25), sem diferenças clinicamente significativas em relação ao ranibizumabe. A magnitude destas alterações foi similar àquelas vistas nos estudos publicados, que corresponderam ao ganho de 15 letras na Melhor Acuidade Visual Corrigida (BCVA - Best Corrected Visual Acuity).

No segundo ano dos estudos, a eficácia foi em geral mantida até a última avaliação na semana 96, e em 2-4% dos pacientes foi necessário aplicar todas as injeções mensalmente, e um terço dos pacientes precisou de pelo menos uma injeção com intervalo de tratamento de somente um mês.

Diminuições na área média de neovascularização coroidal (NVC) foram evidentes em todos os grupos de dose em ambos os estudos.

Os resultados de eficácia em todos os subgrupos avaliáveis (por exemplo: idade, sexo, raça, acuidade visual basal, tipo de lesão, tamanho da lesão), em cada estudo e na análise combinada, foram consistentes com os resultados nas populações gerais.

#### ➤ **Edema macular secundário à oclusão da veia central da retina (OVCR)**

A segurança e a eficácia de Eylia® (aflibercepte) foram analisadas em dois estudos randomizados, multicêntricos, duplo-cegos, controlados por injeções simuladas, em pacientes com edema macular secundário à OVCR (COPERNICUS e GALILEO). Um total de 358 pacientes foram tratados e avaliados quanto à eficácia (217 com Eylia® (aflibercepte)). A idade dos pacientes variou de 22 a 89 anos, com média de 64 anos. Nos estudos de OVCR, aproximadamente 52% (112/217) dos pacientes randomizados ao tratamento com Eylia® (aflibercepte) tinham 65 anos ou mais, e aproximadamente 18% (38/217) tinham 75 anos ou mais. Em ambos os estudos, os pacientes foram distribuídos randomicamente em uma razão de 3:2 nos grupos

de 2 mg de Eylia® (afibercepte) administrados a cada 4 semanas (2Q4) ou no grupo controle recebendo injeções simuladas a cada 4 semanas num total de 6 injeções.

Após 6 meses de injeções mensais consecutivas, os pacientes receberam tratamento somente se fossem preenchidos os critérios pré-especificados para retratamento, exceto para os pacientes do grupo controle do estudo GALILEO, que continuaram a receber injeções simuladas (controle para controle) até a semana 52. Deste ponto em diante, todos os pacientes foram tratados se o critério pré-especificado fosse atendido.

Em ambos os estudos, o desfecho de eficácia primária foi a proporção de pacientes que ganhou pelo menos 15 letras em BCVA na semana 24, comparando-se com os valores basais. Uma variável de eficácia secundária foi a alteração na acuidade visual na semana 24 comparada com valores basais.

A diferença entre os grupos de tratamento foi estatisticamente significativa a favor de Eylia® (afibercepte) em ambos os estudos pivotais. A melhora máxima na acuidade visual foi alcançada no mês 3 com estabilização subsequente do efeito sobre a acuidade visual e a espessura central da retina (ECR) até o mês 6. A diferença estatisticamente significativa foi mantida até a semana 52.

Resultados detalhados das análises de ambos os estudos são apresentados na Tabela 2 e no Gráfico 2 a seguir.

**Tabela 2: Resultados de eficácia na semana 24, na semana 52 e na semana 76/100 (conjunto completo de análises com LOCF<sup>C)</sup>) nos estudos COPERNICUS e GALILEO**

Resultados de eficácia	COPERNICUS					
	24 Semanas		52 Semanas		100 Semanas	
	Controle (N = 73)	Eylia® 2mg Q4 (N = 114)	Controle <sup>E)</sup> (N = 73)	Eylia® 2mg (N = 114)	Controle <sup>E,F)</sup> (N = 73)	Eylia® <sup>F)</sup> 2 mg (N = 114)
Proporção de pacientes que ganhou pelo menos 15 letras a partir de valores basais	12%	56%	30%	55%	23,3%	49,1%
Diferença ponderada <sup>A,B,E)</sup> (IC de 95%)		44,8% (33,0; 56,6)		25,9% (11,8; 40,1)		26,7% (13,1; 40,3)
Valor-p		p < 0,0001		p = 0,0006		p = 0,0003
Alteração média da BCVA <sup>C)</sup> em relação ao período basal medida pela pontuação de letras da tabela de ETDRS <sup>C)</sup> (SD)	-4,0 (18,0)	17,3 (12,8)	3,8 (17,1)	16,2 (17,4)	1,5 (17,7)	13,0 (17,7)

88

Resultados de eficácia	COPERNICUS					
	24 Semanas		52 Semanas		100 Semanas	
	Controle (N = 73)	Eylia® 2mg Q4 (N = 114)	Controle <sup>E)</sup> (N = 73)	Eylia® 2mg (N = 114)	Controle <sup>E,F)</sup> (N = 73)	Eylia® <sup>F)</sup> 2 mg (N = 114)
Diferença na média LS <sup>A,C,D,E)</sup> (IC de 95%)		21,7 (17,4; 26,0)		12,7 (7,7; 17,7)		11,8 (6,7; 17,0)
Valor-p		p < 0,0001		p < 0,0001		p < 0,0001

Resultados de eficácia	GALILEO					
	24 Semanas		52 Semanas		76 Semanas	
	Controle (N = 68)	Eylia® 2mg Q4 (N = 103)	Controle (N = 68)	Eylia® 2mg (N = 103)	Controle <sup>G)</sup> (N = 68)	Eylia® <sup>G)</sup> 2 mg (N = 103)
Proporção de pacientes que ganhou pelo menos 15 letras a partir de valores basais	22%	60%	32%	60%	29,4%	57,3%
Diferença ponderada <sup>A,B,E)</sup> (IC de 95%)		38,3% (24,4; 52,1)		27,9% (13,0; 42,7)		28,0% (13,3 , 42,6)
Valor-p		p < 0,0001		p = 0,0004		p = 0,0004
Alteração média da BCVA <sup>C)</sup> em relação ao período basal medida pela pontuação de letras da tabela de ETDRS <sup>C)</sup> (SD)	3,3 (14,1)	18,0 (12,2)	3,8 (18,1)	16,9 (14,8)	6,2 (17,7)	13,7 (17,8)
Diferença na média LS <sup>A,C,D,E)</sup> (IC de 95%)		14,7 (10,8; 18,7)		13,2 (8,2; 18,2)		7,6 (2,1; 13,1)
Valor-p		p < 0,0001		p < 0,0001		p = 0,0070

A) A diferença é Eylia® (aflibercepte) 2 mg Q4 semanas menos controle

B) A diferença e o intervalo de confiança (IC) são calculados usando o teste de Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) ajustado por região (América versus demais países do mundo para COPERNICUS e Europa versus Ásia/Pacífico para GALILEO) e categoria de base BCVA (> 20/200 e ≤ 20/200)

C) BCVA: Best Corrected Visual Acuity (Melhor Acuidade Visual Corrigida)

ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (Estudo do Tratamento Precoce da Retinopatia Diabética)

LOCF: Last Observation Carried Forward (Observação mais recente)

SD: Standard Deviation (Desvio Padrão)

LS: Least square quer dizer médias dos quadrados mínimos derivadas de ANCOVA

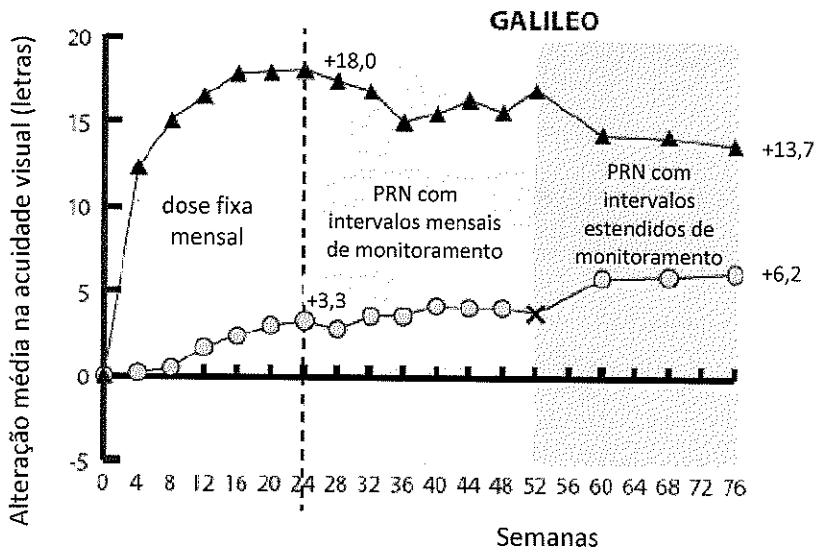
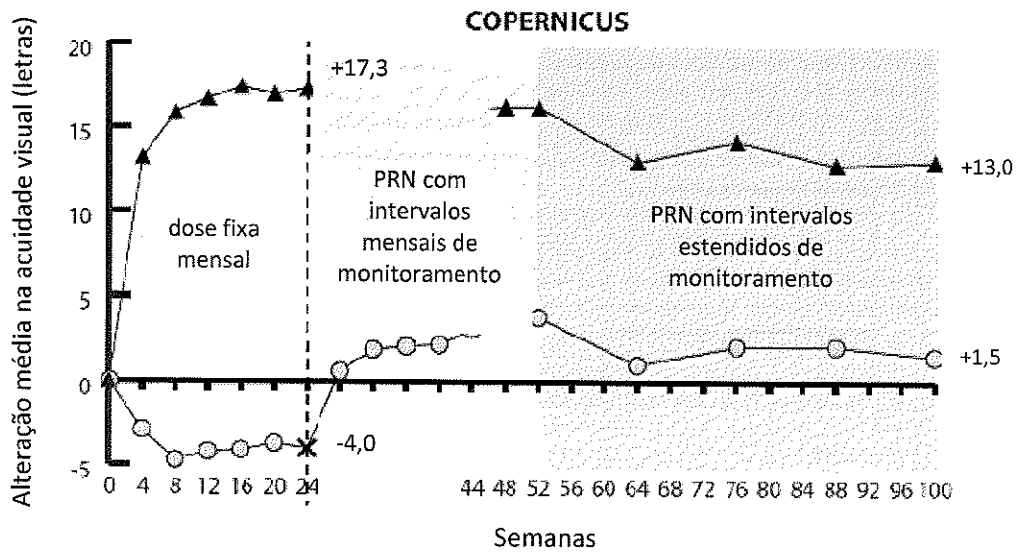
D) A diferença média LS e o intervalo de confiança (IC) baseados em modelo ANCOVA com fatores de grupo de tratamento, região (América versus demais países do mundo para COPERNICUS e Europa versus Ásia/Pacífico para GALILEO) e categoria de base BCVA ( $> 20/200$  e  $\leq 20/200$ )

E) No estudo COPERNICUS, pacientes do grupo controle poderiam receber Eylia® (aflibercepte), conforme necessário, a cada 4 semanas durante a semana 24 até a semana 52; pacientes tiveram visitas a cada quatro semanas.

F) No estudo COPERNICUS, tanto o grupo controle quanto o grupo Eylia® (aflibercepte) 2 mg receberam Eylia® (aflibercepte) conforme necessário a cada 4 semanas iniciando na semana 52 até a semana 96; pacientes tiveram visitas mandatórias trimestrais mas poderiam ter sido vistos tão frequentemente quanto a cada quatro semanas, se necessário.

G) No estudo GALILEO, tanto o grupo controle quanto o grupo Eylia® (aflibercepte) 2mg receberam Eylia® (aflibercepte) conforme necessário a cada oito semanas iniciando na semana 52 até a semana 68; pacientes tiveram visitas mandatórias a cada 8 semanas.

**Gráfico 2: Alteração média dos valores basais até a semana 76/100 na acuidade visual por grupo de tratamento para os estudos COPERNICUS e GALILEO (Conjunto Completo de Análises)**



▲ Eylia® (afibercepte) 2 mg      ○ Grupo Controle

× Indica a troca do grupo controle para o tratamento PRN com Eylia® (afibercepte) 2 mg

No estudo GALILEO, 86,4% (n=89) dos pacientes no grupo com Eylia® (aflibercepte) e 79,4% (n=54) do grupo com injeções simuladas tiveram OVCR com perfusão no período basal. Na semana 24, esta proporção era 91,8% (n=89) no grupo com Eylia® (aflibercepte) e 85,5% (n=47) no grupo com injeções simuladas. Estas proporções foram mantidas na semana 76, com 84,3% (n=75) dos pacientes do grupo com Eylia® (aflibercepte) e 84% (n=42) no grupo com injeções simuladas.

No estudo COPERNICUS, 67,5% (n=77) dos pacientes no grupo com Eylia® (aflibercepte) e 68,5% (n=50) tiveram OVCR com perfusão no período basal. Na semana 24, esta proporção era de 87,4% (n=90) no grupo com Eylia® (aflibercepte) e 58,6% (n=34) no grupo com injeções simuladas. Estas proporções foram mantidas na semana 100 com 76,8% (n=76) dos pacientes no grupo com Eylia® (aflibercepte) e 78% (n=39) no grupo com injeções simuladas. Pacientes do grupo com as injeções simuladas foram elegíveis a receber Eylia® (aflibercepte) a partir da semana 24.

O efeito benéfico do tratamento com Eylia® (aflibercepte) sobre a função visual foi similar no período basal entre os subgrupos de pacientes perfundidos e não-perfundidos. Os efeitos do tratamento em outros subgrupos avaliáveis (por exemplo: idade, sexo, raça, acuidade visual basal, duração da OVCR) em cada estudo foram, em geral, consistentes com os resultados nas populações gerais.

Na análise combinada dos dados dos estudos COPERNICUS e GALILEO, Eylia® (aflibercepte) demonstrou alterações clinicamente significativas desde o período basal nos desfechos secundários de eficácia pré-especificados no questionário do National Eye Institute Visual Function (NEI VFQ-25). A magnitude destas alterações foi semelhante àquela observada nos estudos publicados, a qual correspondia a um ganho de 15 letras na Melhor Acuidade Visual Corrigida (BCVA).

#### ➤ **Edema macular secundário à oclusão de ramo da veia da retina (ORVR)**

A segurança e a eficácia de Eylia® (aflibercepte) foram avaliadas em um estudo randomizado, multicêntrico, duplo-cego, ativamente controlado, em pacientes com edema macular secundário à ORVR (VIBRANT), que incluiu oclusão da veia hemirretiniana (OVHR). Um total de 181 pacientes foi tratado e avaliado quanto à eficácia no estudo VIBRANT (91 com Eylia® (aflibercepte)). A idade dos pacientes variou de 42 a 94 anos, com média de 65 anos. No estudo ORVR, aproximadamente 58% (53/91) dos pacientes randomizados para o tratamento com Eylia® (aflibercepte) tinham 65 anos ou mais, e aproximadamente 23% (21/91) tinham 75 anos ou mais. No estudo, os pacientes foram aleatoriamente distribuídos numa proporção 1:1 para os grupos com 2 mg de Eylia® (aflibercepte) administrados a cada 8 semanas (2Q8) após 6 injeções mensais iniciais, ou para fotocoagulação a laser administrada no período basal (grupo controle com laser). Os pacientes do grupo controle com laser puderam receber fotocoagulação a laser adicional (chamado "tratamento de resgate com laser") com início na semana 12, com um intervalo mínimo de 12 semanas. Baseado no critério pré-especificado, pacientes do grupo com laser puderam receber tratamento de resgate com Eylia®

(aflibercepte) 2mg desde a semana 24, administrada a cada 4 semanas, por 3 meses, seguidos de intervalos de 8 semanas.

No estudo VIBRANT, o desfecho de eficácia primária foi a proporção de pacientes que ganhou ao menos 15 letras na BCVA na semana 24 em comparação ao período basal e o grupo tratado com Eylia® (aflibercepte) foi superior ao grupo controle com laser.

Um desfecho de eficácia secundário foi a alteração da acuidade visual na semana 24, comparada ao período basal, que foi estatisticamente significativa a favor de Eylia® (aflibercepte) no estudo VIBRANT. O curso da melhora visual foi rápido e a melhora máxima foi alcançada em 3 meses com manutenção do efeito até o mês 12.

No grupo com laser, 67 pacientes receberam tratamento de resgate com Eylia® (aflibercepte) com início na semana 24 (Controle Ativo/ Grupo Eylia® (aflibercepte) 2 mg) que resultou na melhora da acuidade visual em cerca de 5 letras, da semana 24 até a semana 52.

Os resultados detalhados da análise do estudo VIBRANT são mostrados na Tabela 3 e no Gráfico 3 a seguir.

**Tabela 3: Resultados de eficácia na semana 24 e na semana 52 (Conjunto completo de análises com LOCF) no estudo VIBRANT**

Resultados de Eficácia	VIBRANT			
	24 Semanas		52 Semanas	
	Eylia® (aflibercepte) 2mg Q4 (N = 91)	Controle ativo (laser) (N = 90)	Eylia® (aflibercepte) 2mg Q8 (N = 91) <sup>D)</sup>	Controle ativo <sup>B)</sup> (N = 90)
Proporção de pacientes que ganharam, pelo menos, 15 letras a partir do período basal (%)	52,7%	26,7%	57,1%	41,1%
Diferença ponderada <sup>A,B)</sup> (%) (IC de 95%) valor-p	26,6% (13,0; 40,1) p=0,0003		16,2% (2,0; 30,5) p=0,0296	
Alteração média na BCVA conforme medida pela pontuação de letras da tabela ETDRS, a partir do período basal (SD)	17,0 (11,9)	6,9 (12,9)	17,1 (13,1)	12,2 (11,9)

Resultados de Eficácia	VIBRANT			
	24 Semanas		52 Semanas	
	Eylia® (afibercepte) 2mg Q4 (N = 91)	Controle ativo (laser) (N = 90)	Eylia® (afibercepte) 2mg Q8 (N = 91) <sup>D)</sup>	Controle ativo <sup>E)</sup> (N = 90)
Diferença na média dos Quadrados Mínimos (LS) <sup>A,C)</sup> (IC de 95%) valor-p	10,5 (7,1; 14,0) p<0,0001		5,2 (1,7 ; 8,7) (p = 0,0035) <sup>F)</sup>	

A) A diferença é Eylia® (afibercepte) 2mg Q4 semanas, menos o controle por laser

B) A diferença e o IC de 95% são calculados usando o esquema ponderado Mantel-Haenszel ajustado para a região (América do Norte vs. Japão) e a categoria da BCVA no período basal (> 20/200 e ≤ 20/200).

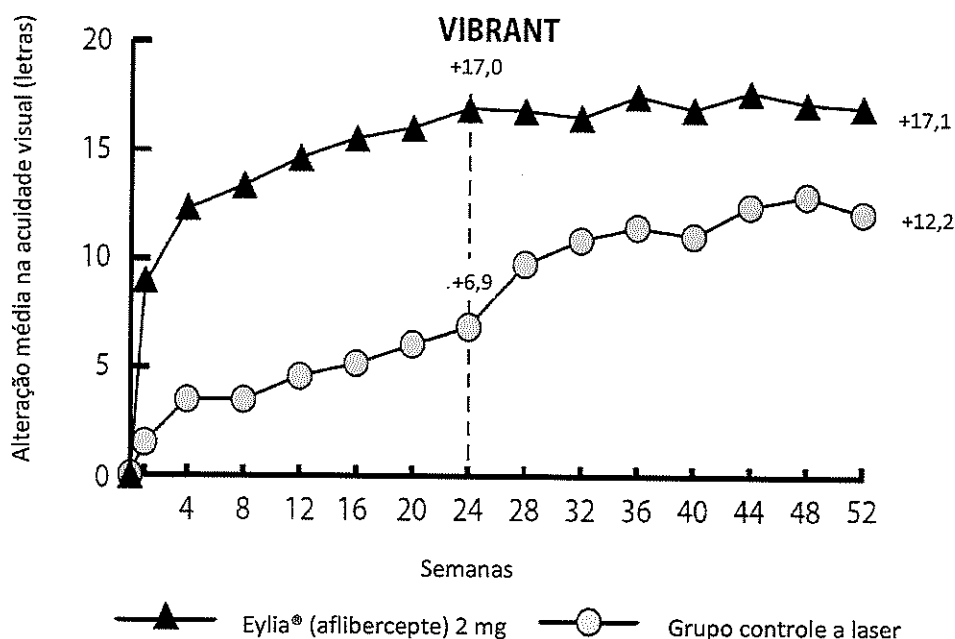
C) Diferença média de LS e IC de 95% baseado no modelo ANCOVA com o grupo de tratamento, a categoria da BCVA no período basal (> 20/200 e ≤ 20/200) e a região (América do Norte vs Japão) como efeitos fixos, e a BCVA no período basal como covariável.

D) A partir da semana 24, o intervalo de tratamento no grupo tratado com Eylia® (afibercepte) foi estendido, para todos os pacientes, de 4 semanas para 8 semanas até a semana 48.

E) A partir da semana 24, os pacientes no grupo com laser puderam receber o tratamento de resgate com Eylia® (afibercepte), se eles atendessem, pelo menos, um critério de elegibilidade pré-especificado. Um total de 67 pacientes neste grupo recebeu o tratamento de resgate com Eylia® (afibercepte). O regime fixo para o resgate com Eylia® (afibercepte) foi de três vezes Eylia® (afibercepte) 2 mg a cada 4 semanas, seguido de injeções a cada 8 semanas.

F) Valor-p nominal

**Gráfico 3: Alteração média na BCVA conforme medido pela pontuação de letras ETDRS do período basal até a semana 52 no estudo VIBRANT**



CONFIDENCIAL

164

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

91

A proporção de pacientes perfundidos no grupo com Eylia® (aflibercepte) e no grupo com laser no período basal foi 60% e 68%, respectivamente. Na semana 24, esta proporção era 80% e 67%, respectivamente. A proporção de pacientes perfundidos no grupo com Eylia® (aflibercepte) foi mantida até a semana 52. No grupo com laser, em que os pacientes eram elegíveis ao tratamento de resgate com Eylia® (aflibercepte) a partir da semana 24, a proporção de pacientes perfundidos aumentou para 78% na semana 52.

➤ **Edema macular diabético (EMD)**

A segurança e a eficácia de Eylia® (aflibercepte) foram avaliadas em dois estudos randomizados, multicêntricos, duplo-cegos, ativamente controlados, em pacientes com EMD (VIVID<sup>DME</sup> e VISTA<sup>DME</sup>). Um total de 862 pacientes foi tratado e avaliado quanto à eficácia, 576 com Eylia® (aflibercepte). As idades dos pacientes variaram de 23 a 87 anos, com média de 63 anos. Nos estudos de EMD, aproximadamente 47% (268/576) dos pacientes randomizados para tratamento com Eylia® (aflibercepte) tinham 65 anos ou mais, e aproximadamente 9% (52/576) tinham 75 anos ou mais. A maioria dos pacientes em ambos os estudos tinham diabetes tipo II. Em ambos os estudos, os pacientes foram aleatoriamente distribuídos em uma razão de 1:1:1 para 1 dos 3 regimes de dose:

- 1) 2 mg de Eylia® (aflibercepte) administrados a cada 8 semanas, após 5 injeções mensais iniciais (2Q8 de Eylia® (aflibercepte));
- 2) 2 mg de Eylia® (aflibercepte) administrados a cada 4 semanas (2Q4 de Eylia® (aflibercepte)); e
- 3) Fotocoagulação macular a laser (controle ativo).

Com início na semana 24, os pacientes dentro do limite pré-especificado de perda de visão foram elegíveis para receber tratamento adicional: os pacientes nos grupos de Eylia® (aflibercepte) poderiam receber laser e os pacientes no grupo controle poderiam receber Eylia® (aflibercepte).

Em ambos os estudos, o desfecho de eficácia primária foi a alteração média na BCVA a partir do período basal na semana 52, e tanto o grupo 2Q8 de Eylia® (aflibercepte) quanto o grupo 2Q4 de Eylia® (aflibercepte), demonstram significância estatística e foram superiores ao grupo controle. Este benefício foi mantido até a semana 100.

Resultados detalhados da análise dos estudos VIVID<sup>DME</sup> e VISTA<sup>DME</sup> são mostrados na Tabela 4 e no Gráfico 4 a seguir.

**Tabela 4: Resultados de eficácia na semana 52 e na semana 100 (conjunto completo de análises com LOCF) no estudo VIVID<sup>DME</sup> e VISTA<sup>DME</sup>**

Resultados de eficácia	VIVID <sup>DME</sup>			VIVID <sup>DME</sup>		
	52 Semanas			100 Semanas		
	Eylia® 2 mg Q8 <sup>A</sup> ) (n = 135)	Eylia® 2 mg Q4 (n = 136)	Controle Ativo (laser) (n = 132)	Eylia® 2 mg Q8 <sup>A</sup> ) (n = 135)	Eylia® 2 mg Q4 (n = 136)	Controle Ativo (laser) (n = 132)
Alteração média na BCVA em relação ao período basal medida pela pontuação de letras da tabela de ETDRS <sup>E</sup>	10,7	10,5	1,2	9,4	11,4	0,7
Diferença na média LS <sup>B, C, E</sup> ) (97,5% IC)	9,1 (6,3; 11,8)	9,3 (6,5; 12,0)		8,2 (5,2; 11,3)	10,7 (7,6; 13,8)	
Proporção de pacientes que ganhou pelo menos 15 letras a partir dos valores basais	33%	32%	9%	31,1%	38,2%	12,1%
Diferença ajustada <sup>D, C, E</sup> ) (97,5% IC)	24% (13,5; 34,9)	23% (12,6; 33,9)		19,0% (8,0; 29,9)	26,1% (14,8; 37,5)	

CONFIDENCIAL

166

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

92

Resultados de eficácia	VISTA <sup>DME</sup>			VISTA <sup>DME</sup>		
	52 Semanas			100 Semanas		
	Eylia® 2 mg Q8 <sup>A)</sup> (n = 151)	Eylia® 2 mg Q4 (n = 154)	Controle Ativo (laser) (n = 154)	Eylia® 2 mg Q8 <sup>A)</sup> (n = 151)	Eylia® 2 mg Q4 (n = 154)	Controle Ativo (laser) (n = 154)
Alteração média na BCVA em relação ao período basal medida pela pontuação de letras da tabela de ETDRS <sup>E)</sup>	10,7	12,5	0,2	11,1	11,5	0,9
Diferença na média LS <sup>B, C, E)</sup> (97,5% IC)	10,45 (7,7; 13,2)	12,19 (9,4; 15,0)		10,1 (7,0; 13,3)	10,6 (7,1; 14,2)	
Proporção de pacientes que ganhou pelo menos 15 letras a partir dos valores basais	31%	42%	8%	33,1%	38,3%	13,0%
Diferença ajustada <sup>D, C, E)</sup> (97,5% IC)	23% (13,5; 33,1)	34% (24,1; 44,4)		20,1% (9,6; 30,6)	25,8% (15,1; 36,6)	

A) Após o início do tratamento com 5 injeções mensais

B) Média LS e IC baseados em um modelo ANCOVA com medida da BCVA no período basal como uma covariável e um fator para o grupo de tratamento. Adicionalmente, a região (Europa/Austrália vs. Japão) foi incluída como um fator para o estudo VIVID<sup>DME</sup>, e o histórico de IM e/ou AVC como fator para o estudo VISTA<sup>DME</sup>.

C) A diferença é o grupo de Eylia® (aflibercepte) menos o grupo de controle ativo (laser)

D) A diferença com intervalo de confiança (IC) e teste estatístico é calculada usando o esquema de ponderação de Mantel-Haenszel ajustado por região (Europa/Austrália vs. Japão) para o estudo VIVID<sup>DME</sup> e histórico médico de IM ou AVC para o estudo VISTA<sup>DME</sup>.

E) BCVA: Best Corrected Visual Acuity (Melhor Acuidade Visual Corrigida)

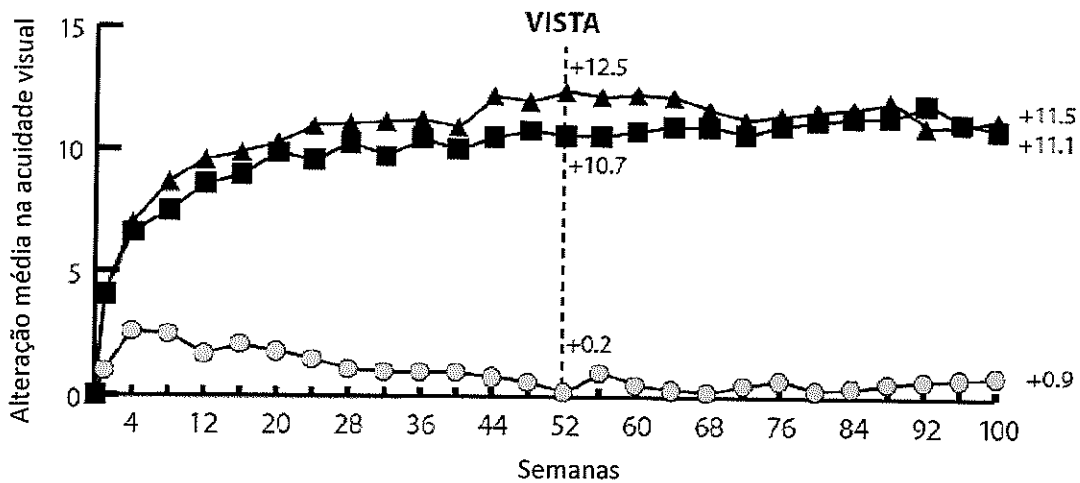
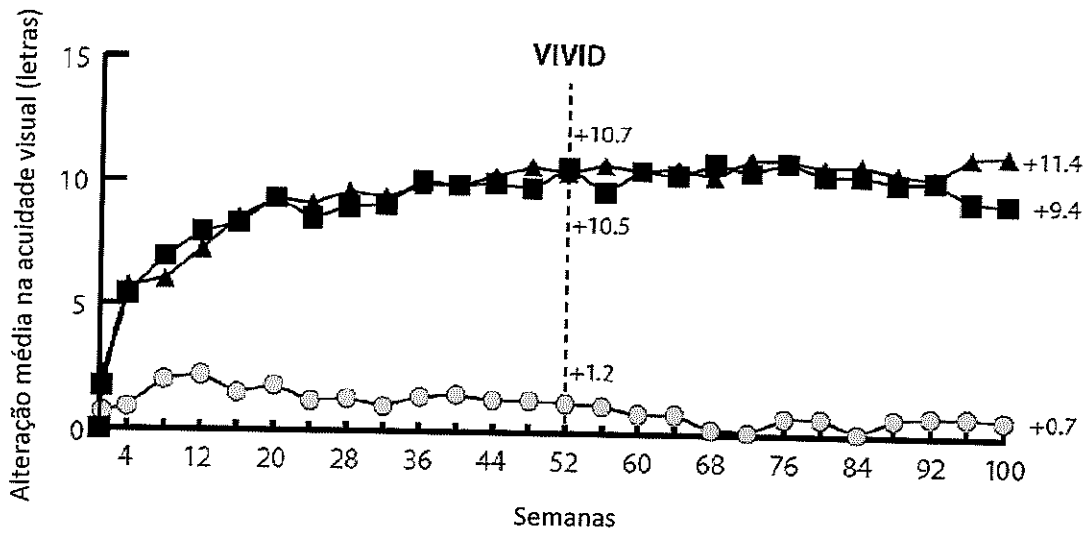
ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (Estudo do Tratamento Precoce da Retinopatia Diabética)

LOCF: Last Observation Carried Forward (Observação mais recente)

LS: Least square quer dizer médias dos quadrados mínimos derivadas de ANCOVA

IC: Intervalo de confiança.

**Gráfico 4: Alteração média na BCVA, conforme medido pela pontuação de letras ETDRS do período basal até a semana 100 nos estudos VIVID<sup>DME</sup> e VISTA<sup>DME</sup>**



Eyllia® (afibercepte) 2 mg Q8 semanas
  Eyllia® (afibercepte) 2 mg Q4 semanas

Controle ativo (laser)

Os efeitos do tratamento nos subgrupos avaliados (por exemplo, idade, sexo, raça, HbA1c no período basal, acuidade visual no período basal, terapia prévia com anti-VEGF) em cada estudo e na análise combinada foram, geralmente, consistentes com os resultados nas populações em geral.

Nos estudos VIVID<sup>DME</sup> e VISTA<sup>DME</sup>, 36 (9%) e 197 (43%) pacientes, respectivamente, receberam terapia prévia com anti-VEGF, com um período de intervalo livre de medicação (wash-out) de 3 meses ou mais. Os efeitos do

tratamento no subgrupo de pacientes que foram previamente tratados com inibidor de VEGF foram similares àqueles observados nos pacientes que eram virgens de tratamento (naïve) com inibidor de VEGF.

Pacientes com doença bilateral foram elegíveis para receber tratamento anti-VEGF no olho contralateral se os médicos avaliassem como necessário. No estudo VISTA<sup>DME</sup>, 217 (70,7%) pacientes tratados com Eylia<sup>®</sup> (aflibercepte) receberam injeções bilaterais de Eylia<sup>®</sup> (aflibercepte) até a semana 100; no estudo VIVID<sup>DME</sup>, 97 (35,8%) pacientes tratados com Eylia<sup>®</sup> (aflibercepte) receberam um tratamento anti-VEGF diferente no seu olho contralateral.

Um estudo independente comparativo (DRCR.net Protocolo T) utilizou um esquema posológico baseado estritamente no OCT e nos critérios de retratamento de visão. No grupo de tratamento com aflibercepte (n=224) na semana 52, este regime de tratamento resultou em pacientes recebendo uma média de 9,2 injeções, que é semelhante ao número de doses administradas no grupo Eylia<sup>®</sup> (aflibercepte) 2Q8 nos estudos VIVID<sup>DME</sup> e VISTA<sup>DME</sup>, enquanto que a eficácia global do grupo de tratamento com aflibercepte, no Protocolo T, foi comparável ao grupo Eylia<sup>®</sup> (aflibercepte) 2Q8 nos estudos VIVID<sup>DME</sup> e VISTA<sup>DME</sup>. Foi observado no Protocolo T um ganho médio de 13,3 letras, com 42% dos pacientes ganhando, pelo menos, 15 letras de visão a partir do período basal. Os perfis de segurança ocular e sistêmica (incluindo eventos tromboembólicos arteriais (ETA)) foram semelhantes nos estudos VIVID<sup>DME</sup> e VISTA<sup>DME</sup>.

#### ➤ **Neovascularização coroidal miópica (NVC miópica)**

A segurança e a eficácia de Eylia<sup>®</sup> (aflibercepte) foram avaliadas em um estudo randomizado, multicêntrico, duplo-cego, controlado por injeções simuladas em pacientes virgens de tratamento, asiáticos, com neovascularização coroidal miópica (NVC miópica). Um total de 121 pacientes foi tratado e avaliado quanto à eficácia (90 com Eylia<sup>®</sup> (aflibercepte)). A idade dos pacientes variou de 27 a 83 anos, com média de 58 anos. No estudo de NVC miópica, aproximadamente 36% (33/91) dos pacientes randomizados ao tratamento com Eylia<sup>®</sup> (aflibercepte) tinham 65 anos ou mais, e aproximadamente 10% (9/91) tinham 75 anos ou mais. Os pacientes foram distribuídos aleatoriamente em uma proporção de 3:1 para receber 2mg de Eylia<sup>®</sup> (aflibercepte) ou injeções simuladas administradas uma vez no início do estudo com injeções adicionais administradas mensalmente em caso de persistência ou recorrência da doença até a semana 24, quando o desfecho primário foi avaliado. Os pacientes inicialmente randomizados para injeções simuladas foram elegíveis para receber a primeira dose de Eylia<sup>®</sup> (aflibercepte) na semana 24. Depois disto, pacientes de ambos os grupos continuaram a ser elegíveis para injeções adicionais em caso de persistência ou recorrência da doença.

A diferença entre os grupos de tratamento foi estatisticamente significativa em favor de Eylia<sup>®</sup> (aflibercepte) para os desfechos primários (alteração na BCVA) e desfechos secundários confirmatórios de eficácia (proporção de pacientes que ganharam 15 letras na BCVA) na semana 24 comparada ao período basal. As diferenças para ambos os desfechos foram mantidas até a semana 48.

Os resultados detalhados das análises são apresentados na Tabela 5 e no Gráfico 5 a seguir.

**Tabela 5: Resultados de eficácia na semana 24 (análise primária) e na semana 48 no estudo MYRROR (Conjunto Completo de Análises com LOCF<sup>A</sup>)**

Resultados de Eficácia	MYRROR			
	24 semanas		48 semanas	
	Injeções simuladas (N = 31)	Eylia® 2 mg (N = 90)	Injeções simuladas / Eylia® 2 mg (N = 31)	Eylia® 2 mg (N = 90)
Alteração média na pontuação das letras de BCVA <sup>B)</sup> como medido pela tabela de ETDRS a partir do período basal (SD) <sup>E)</sup>	-2,0 (9,7)	12,1 (8,3)	3,9 (14,3)	13,5 (8,8)
Diferença na média de LS <sup>C,D,E)</sup> (IC de 95%)		14,1 (10,8 ; 17,4)		9,5 (5,4 ; 13,7)
Proporção de pacientes que ganhou pelo menos 15 letras na BCVA a partir do período basal	9,7%	38,9%	29,0%	50,0%
Diferença ponderada <sup>D,F)</sup> (IC de 95%)		29,2% (14,4 ; 44,0)		21,0% (1,9 ; 40,1)

A) LOCF: Last Observation Carried Forward (Observação mais recente)

B) BCVA: Best Corrected Visual Acuity (Melhor Acuidade Visual Corrigida)

ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (Estudo do Tratamento Precoce da Retinopatia Diabética)

SD: Standard Deviation (Desvio Padrão)

C) LS médio: Least square quer dizer médias dos quadrados mínimos derivadas do modelo ANCOVA.

D) IC: Intervalo de Confiança

E) Diferença na média de LS e IC de 95% baseado em modelo ANCOVA com o grupo de tratamento e país (designações do país) como efeitos fixos, e período basal de BCVA como covariante.

F) A diferença e o IC de 95% são calculados usando o teste Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) ajustado para o país (designações do país).

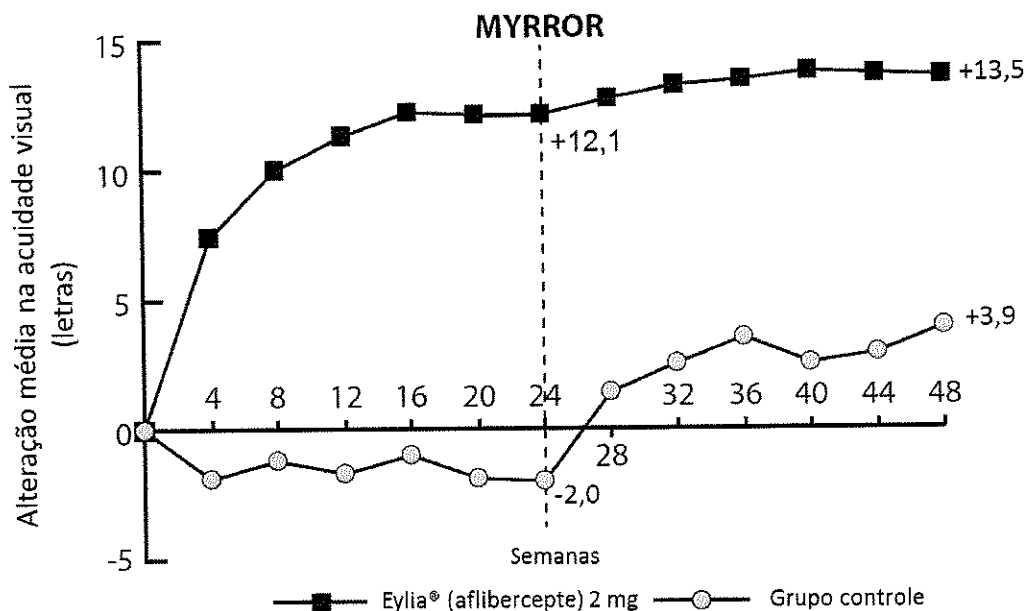
CONFIDENCIAL

170

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

94

Gráfico 5: Alteração média dos valores do período basal até a semana 48 na acuidade visual por grupo de tratamento para o estudo MYRROR (Conjunto Completo de Análises, LOCF)



### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS:

#### ➤ Propriedades farmacodinâmicas

O aflibercepte é uma proteína de fusão recombinante que consiste de porções de domínios extracelulares dos receptores 1 e 2 do VEGF (vascular endothelial growth factor – fator de crescimento endotelial vascular) humano, ligados à porção Fc da imunoglobulina humana IgG1. O aflibercepte é produzido por tecnologia de DNA recombinante em células K1 de ovário de hamster chinês (CHO – Chinese hamster ovary).

O aflibercepte age como um receptor-isca solúvel que se liga ao VEGF-A e ao fator de crescimento placentário (PLGF) com uma afinidade maior que seus receptores naturais e, portanto, pode inibir a ligação e a ativação desses receptores cognatos de VEGF.

#### - Mecanismo de ação

O fator-A de crescimento endotelial vascular (VEGF-A) e o fator de crescimento placentário (PLGF) são membros da família VEGF de fatores angiogênicos que podem agir como potentes fatores mitogênicos, quimiotáticos e de permeabilidade vascular para células endoteliais. O VEGF age através de dois receptores tirosina quinases, VEGFR-1 e VEGFR-2, presentes na superfície das células endoteliais. O PLGF se liga apenas ao VEGFR-1, que está também presente

na superfície dos leucócitos. A ativação excessiva de tais receptores por VEGF-A pode resultar em neovascularização patológica e permeabilidade vascular excessiva. O PLGF pode atuar em sinergia com VEGF-A nestes processos; e é também conhecido por promover infiltração de leucócitos e inflamação vascular.

#### **- Efeitos farmacodinâmicos**

##### **Degeneração macular relacionada à idade (DMRI) do tipo neovascular ou úmida**

A DMRI úmida é caracterizada por neovascularização coroidiana (NVC) patológica. O extravasamento de fluido e sangue da NVC pode causar edema ou espessamento na retina e/ou hemorragia sub/intrarretiniana, resultando na perda da acuidade visual.

Em pacientes tratados com Eyllia® (aflibercepte) (uma injeção por mês por três meses consecutivos, seguidas por uma injeção a cada dois meses), a espessura central da retina (ECR) diminuiu logo após o início do tratamento; e a média do tamanho da lesão de NVC foi reduzida, sendo consistente com os resultados vistos com ranibizumabe 0,5 mg todo mês.

No estudo VIEW1, houve diminuições médias na ECR medida por tomografia de coerência óptica (OCT) (-130 e -129 micra na semana 52 dos grupos de estudo que utilizaram 2 mg de Eyllia® (aflibercepte) a cada 2 meses e 0,5 mg de ranibizumabe em todos os meses, respectivamente). Também na semana 52, no estudo VIEW2, houve diminuições médias na ECR por OCT (-149 e -139 micra nos grupos de estudo que utilizaram 2 mg de Eyllia® (aflibercepte) a cada 2 meses e 0,5 mg de ranibizumabe em todos os meses, respectivamente).

A redução do tamanho da NVC e redução da ECR foram mantidas no segundo ano de estudo, de maneira geral.

##### **Edema macular secundário à oclusão da veia central da retina (OVCR) e à oclusão de ramo da veia da retina (ORVR)**

Na OVCR e ORVR, ocorre a isquemia da retina que sinaliza a liberação de VEGF, desestabilizando as junções oclusivas e promovendo a proliferação das células endoteliais. O aumento da regulação de VEGF está associado com a ruptura da barreira hematorretiniana, aumento da permeabilidade vascular, edema retiniano, e complicações de neovascularização.

Em pacientes tratados com seis injeções mensais de Eyllia® (aflibercepte) 2 mg houve resposta morfológica observada consistente, rápida e robusta (conforme medida pela melhora na média da ECR). Na semana 24, a redução da ECR foi estatisticamente superior ao controle em todos os três estudos (COPERNICUS em OVCR: -457 versus -145 micra; GALILEO em OVCR: -449 versus -169 micra; VIBRANT em ORVR -280 versus -128 micra). Esta diminuição em relação aos valores basais em ECR foi mantida até o final de cada estudo, semana 100 no COPERNICUS, semana 76 no GALILEO e semana 52 no VIBRANT.

##### **Edema macular diabético (EMD)**

O edema macular diabético é uma consequência da retinopatia diabética e é caracterizado pelo aumento da permeabilidade vascular e pelo dano aos capilares da retina, o que pode levar à perda da acuidade visual.

Em pacientes tratados com Eylia® (aflibercepte), a maioria dos quais classificados como tendo diabetes tipo II, foi observada uma resposta rápida e robusta na morfologia (ECR, Nível de DRSS (Diabetic Retinopathy Severity Scale – Escala de Severidade da Retinopatia Diabética)).

Nos estudos VIVID<sup>DME</sup> e VISTA<sup>DME</sup> foi observada uma maior diminuição média estatisticamente significativa na ECR dos valores basais até a semana 52 em pacientes tratados com Eylia® (aflibercepte) comparados com o grupo controle com laser, -192,4 e -183,1 micra para o grupo de Eylia® (aflibercepte) 2Q8 e, -66,2 e -73,3 micra para o grupo controle, respectivamente. Na semana 100, a diminuição foi mantida com -195,8 e -191,1 micra para o grupo de Eylia® (aflibercepte) 2Q8 e, -85,7 e -83,9 micra para os grupos controle, nos estudos VIVID<sup>DME</sup> e VISTA<sup>DME</sup>, respectivamente.

Uma melhora de  $\geq 2$  níveis na DRSS foi avaliada de maneira pré-especificada nos estudos VIVID<sup>DME</sup> e VISTA<sup>DME</sup>. A pontuação de DRSS foi gradual em 73,7% dos pacientes no VIVID<sup>DME</sup> e 98,3% dos pacientes no VISTA<sup>DME</sup>. Na semana 52, 27,7% e 29,1% do grupo do Eylia® (aflibercepte) 2Q8, e 7,5% e 14,3% do grupo controle experimentaram uma melhora de  $\geq 2$  níveis na DRSS. Na semana 100, as respectivas porcentagens foram 32,6% e 37,1% do grupo do Eylia® (aflibercepte) 2Q8 e, 8,2% e 15,6% do grupo controle.

### **Neovascularização coroidal miópica (NVC miópica)**

A neovascularização coroidal miópica é uma causa frequente de perda de visão em adultos com miopia patológica. Desenvolve-se como um mecanismo de cicatrização de feridas, conseqüente à ruptura da membrana de Bruch, e representa o evento de maior ameaça à visão na miopia patológica.

Em pacientes tratados com Eylia® (aflibercepte) no estudo MYRROR (uma injeção administrada no início do tratamento, com injeções adicionais dadas no caso de persistência ou recorrência da doença), a ECR diminuiu logo após o início do tratamento favorecendo Eylia® (aflibercepte) na semana 24 (-79 micra e -4 micra para o grupo de tratamento do Eylia® (aflibercepte) 2 mg e do grupo controle, respectivamente), que foi mantida até a semana 48. Além disso, o tamanho médio da lesão de NVC diminuiu.

#### **➤ Propriedades farmacocinéticas**

Eylia® (aflibercepte) é administrado diretamente no vítreo para exercer efeitos locais no olho.

#### **- Absorção / Distribuição**

O aflibercepte é vagorosamente absorvido do olho para a circulação sistêmica após administração intravítrea e é predominantemente observado na circulação sistêmica como um complexo estável com VEGF e inativo; contudo, somente o aflibercepte “livre” pode se ligar ao VEGF endógeno.

Em um subestudo farmacocinético com amostragem frequente em 6 pacientes com DMRI, as concentrações máximas no plasma de aflibercepte livre ( $C_{max}$  sistêmico) foram baixas, com uma média de aproximadamente 0,02 micrograma/mL (intervalo de 0 a 0,054 micrograma/mL) em 1 a 3 dias após uma injeção intravítrea de 2 mg, e foram indetectáveis após duas semanas da dose em

quase todos os pacientes. O aflibercepte não acumula no plasma quando administrado de forma intravítrea a cada 4 semanas.

A média da concentração plasmática máxima de aflibercepte livre é de aproximadamente 50 a 500 vezes abaixo da concentração de aflibercepte necessária para inibir a atividade biológica de VEGF sistêmico em 50% em modelos animais, nos quais foram observadas alterações na pressão sanguínea após os níveis circulantes de aflibercepte livre atingirem aproximadamente 10 microgramas/mL e retornarem à linha basal quando os níveis diminuíram para aproximadamente abaixo de 1 micrograma/mL. Estima-se que após uma administração intravítrea de 2 mg nos pacientes, a média da concentração plasmática máxima de aflibercepte livre é mais que 100 vezes menor que a concentração de aflibercepte necessária para ligar maximamente a 50% do VEGF sistêmico (2,91 microgramas/mL) em um estudo com voluntários sadios. Portanto, efeitos farmacodinâmicos sistêmicos, tais como alterações na pressão sanguínea, são improváveis.

Estes resultados farmacocinéticos foram consistentes em subestudos farmacocinéticos em pacientes com OVCR, ORVR, EMD ou NVC miópica com  $C_{max}$  média de aflibercepte livre no plasma no intervalo de 0,03 a 0,05 microgramas/mL e valores individuais não excedendo 0,14 microgramas/mL. Portanto, as concentrações plasmáticas de aflibercepte livre decaíram a valores abaixo ou próximos do limite inferior de quantificação geralmente dentro de uma semana; após 4 semanas concentrações não detectáveis foram alcançadas antes da próxima administração em todos os pacientes.

#### **- Eliminação**

Como Eylia® (aflibercepte) é uma terapia baseada em proteínas, nenhum estudo metabólico foi conduzido.

O aflibercepte livre liga-se ao VEGF para formar um complexo inerte e estável. Como com outras grandes proteínas, espera-se que ambos, aflibercepte livre e ligado, sejam eliminados por catabolismo proteolítico.

#### **Informações adicionais para populações especiais**

##### **- Pacientes com disfunção renal**

Nenhum estudo especial foi conduzido em pacientes com disfunção renal com Eylia® (aflibercepte).

A análise farmacocinética de pacientes com DMRI no estudo VIEW2, dos quais 40% possuíam disfunção renal (24% leve, 15% moderada e 1% grave), revelou que não houve diferenças nas concentrações plasmáticas de aflibercepte após administração intravítrea a cada 4 ou 8 semanas.

Resultados semelhantes foram observados em pacientes com OVCR no estudo GALILEO, em pacientes com EMD no estudo VIVID<sup>DME</sup> e em pacientes com NVC miópica no estudo MYRROR.

##### **- Pacientes com disfunção hepática**

Nenhum estudo especial ou formal foi conduzido com Eylia® (aflibercepte) em pacientes com disfunção hepática.

#### ➤ **Dados pré-clínicos de segurança**

Nos estudos não clínicos de toxicidade de doses repetidas foram observados efeitos apenas com exposições sistêmicas consideradas excessivas em relação à máxima exposição humana após administração intravítrea com a dose clínica pretendida, indicando pouca relevância para o uso clínico.

Em macacos tratados com aflibercepte intravítreo foram observadas erosões e ulcerações no epitélio respiratório da concha nasal após exposições sistêmicas excessivas em relação à máxima exposição humana. A exposição sistêmica baseada na  $C_{max}$  e na AUC de aflibercepte livre foi de aproximadamente 200 e 700 vezes maior, respectivamente, quando comparada aos valores correspondentes observados em humanos após uma dose intravítrea de 2 mg. Em relação ao Nível de Efeito Adverso não Observado (NOAEL - No Observed Adverse Effect Level) de 0,5 mg/olho em macacos, a exposição sistêmica foi 42 e 56 vezes maior, baseado na  $C_{max}$  e na AUC, respectivamente.

Nenhum estudo foi conduzido com relação ao potencial carcinogênico ou mutagênico de aflibercepte.

Estudos de desenvolvimento embriofetal em coelhas prenhes demonstrou um efeito de aflibercepte no desenvolvimento intrauterino tanto com administração intravenosa (de 3 a 60 mg/kg), assim como subcutânea (0,1 a 1 mg/kg). O NOAEL materno foi na dose de 3 mg/kg ou de 1 mg/kg, respectivamente. Não foi identificado NOAEL no desenvolvimento embriofetal. Na dose de 0,1 mg/kg, exposições sistêmicas baseadas na  $C_{max}$  e na AUC cumulativa de aflibercepte livre foram de aproximadamente 17- e 10- vezes maiores, respectivamente, quando comparadas aos valores correspondentes observados em humanos após uma dose intravítrea de 2 mg.

Efeitos na fertilidade masculina e feminina foram analisados como parte de um estudo de 6 meses em macacos com administração intravenosa de aflibercepte em doses variando de 3 a 30 mg/kg. Foram observadas, em todos os níveis de dose, menstruações irregulares ou ausentes associadas às alterações nos níveis hormonais reprodutivos femininos, e às alterações na morfologia e na mobilidade de espermatozoides. Com base na  $C_{max}$  e na AUC para o aflibercepte livre observadas na dose intravenosa de 3 mg/kg, as exposições sistêmicas foram de aproximadamente 4900 e 1500 vezes maiores, respectivamente, do que a exposição observada em humanos após uma dose intravítrea de 2 mg. Todas as alterações foram reversíveis.

#### **4. CONTRAINDICAÇÕES:**

- **Infecção ocular ou periocular.**
- **Inflamação intraocular ativa.**
- **Hipersensibilidade conhecida ao aflibercepte ou a qualquer um dos excipientes.**

#### **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES:**

- **Reações relacionadas à injeção intravítrea**

Injeções intravítreas, incluindo aquelas com Eylia® (aflibercepte), foram associadas com endoftalmite, inflamação intraocular, descolamento regmatogênico da retina, rasgo da retina e catarata traumática iatrogênica (ver “Reações adversas”). Técnicas assépticas apropriadas de injeção devem ser sempre utilizadas quando for administrado Eylia® (aflibercepte). Adicionalmente, os pacientes devem ser monitorados durante a semana subsequente à injeção, para permitir tratamento precoce caso ocorra uma infecção. Os pacientes devem ser instruídos a relatar imediatamente qualquer sintoma sugestivo de endoftalmite ou qualquer um dos eventos mencionados acima.

Aumentos na pressão intraocular foram observados dentro do período de 60 minutos após uma injeção intravítrea, incluindo aquelas com Eylia® (aflibercepte) (ver “Reações adversas”). Precaução especial é necessária em pacientes com glaucoma mal controlado (não injetar Eylia® (aflibercepte) enquanto a pressão intraocular for  $\geq 30$  mmHg). Em todos os casos, tanto a pressão intraocular quanto a perfusão na cabeça do nervo óptico devem, portanto, ser monitoradas e tratadas de maneira apropriada.

➤ **Imunogenicidade**

Como ocorre com todas as proteínas terapêuticas, há um potencial para imunogenicidade com Eylia® (aflibercepte) (ver “Reações adversas”). Os pacientes devem ser instruídos a relatar quaisquer sinais ou sintomas de inflamação intraocular, por exemplo, dor, fotofobia ou vermelhidão, que pode ser um sinal clínico atribuível à hipersensibilidade.

➤ **Efeitos sistêmicos**

Eventos adversos sistêmicos, incluindo hemorragias não oculares e eventos tromboembólicos arteriais, foram relatados após injeções intravítreas com inibidores de VEGF, e existe um risco teórico que estes eventos possam estar relacionados à inibição do VEGF (ver “Reações adversas”). Existem dados limitados sobre a segurança no tratamento de pacientes com OVCR, ORVR, EMD ou NVC miópica, e com histórico de acidente vascular cerebral ou ataques isquêmicos transitórios ou infarto do miocárdio, nos seis meses anteriores. Devem ser tomadas precauções ao tratar estes pacientes.

➤ **Informações adicionais**

Assim como com outros tratamentos anti-VEGF para DMRI, OVCR, ORVR, EMD e NVC miópica, as seguintes informações são também aplicáveis:

- A segurança e a eficácia não foram sistematicamente estudadas quando Eylia® (aflibercepte) é administrado em ambos os olhos concomitantemente (ver “Efeitos Farmacodinâmicos”). Se o tratamento bilateral for realizado ao mesmo tempo, isto pode levar ao aumento da exposição sistêmica, o que poderia aumentar o risco de eventos adversos sistêmicos.

- Uso concomitante de outro anti-VEGF

Não existem dados disponíveis para o uso concomitante de Eylia® (aflibercepte) com outros medicamentos anti-VEGF (sistêmicos ou oculares).

- Fatores de risco associados com o desenvolvimento de ruptura do epitélio pigmentar da retina após terapia anti-VEGF para DMRI úmida incluem descolamento grande e/ou elevado do epitélio pigmentar da retina. No início da terapia com Eylia® (aflibercepte), devem ser tomadas precauções em pacientes com estes fatores de risco para rupturas do epitélio pigmentar da retina.

- O tratamento deve ser interrompido em pacientes com descolamento de retina regmatogênico ou buracos maculares de estágio 3 ou 4.

- Na ocorrência de rasgo na retina a dose deve ser suspensa e o tratamento não deve ser reiniciado até que o rasgo esteja adequadamente reparado.

- A dose deve ser suspensa e o tratamento não deve ser reiniciado antes do próximo tratamento agendado na ocorrência de:

○ Diminuição da melhor acuidade visual corrigida (BCVA)  $\geq$  30 letras, em comparação à última avaliação.

○ Hemorragia subretiniana envolvendo o centro da fóvea, ou, se a extensão da hemorragia for  $\geq$  50% da área total da lesão.

- A dose deve ser suspensa nos 28 dias anteriores ou subsequentes à realização de cirurgia ocular programada.

- Existe experiência limitada no tratamento de pacientes com OVCR e ORVR isquêmicas. O tratamento não é recomendado em pacientes que apresentem sinais clínicos de perda de visão isquêmica irreversível.

#### ➤ Populações com dados limitados

Existe experiência limitada no tratamento de pacientes com EMD devido ao diabetes tipo I, ou em pacientes diabéticos com HbA1c acima de 12% ou com retinopatia diabética proliferativa.

Eylia® (aflibercepte) não foi estudado em pacientes com infecções sistêmicas ativas ou em pacientes com condições no olho contralateral, tais como descolamento da retina ou buraco macular. Não existe experiência de tratamento com Eylia® (aflibercepte) em pacientes diabéticos com hipertensão não controlada. A falta destas informações deve ser considerada pelo médico quando tratar tais pacientes.

Em NVC miópica, não existe experiência com Eylia® (aflibercepte) no tratamento de pacientes não-asiáticos, ou que tiveram tratamento prévio da NVC miópica, ou com lesões extrafoveais.

#### ➤ Eventos tromboembólicos arteriais

Há um risco teórico de eventos tromboembólicos arteriais (ETAs) devido ao uso intravítreo de qualquer inibidor de VEGF (ver "Reações adversas").

#### ➤ Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco

- Pacientes com disfunções hepáticas e/ou renais

Nenhum estudo específico em pacientes com disfunções hepáticas e/ou renais foi conduzido com Eylia® (aflibercepte).

Dados disponíveis não sugerem uma necessidade de um ajuste na dose de Eylia® (aflibercepte) para estes pacientes (ver “Propriedades farmacocinéticas”).

**- Idosos**

Não são necessárias considerações especiais. Existe uma experiência limitada em pacientes acima de 75 anos de idade com EMD.

**- População pediátrica**

A segurança e eficácia de Eylia® (aflibercepte) não foram estudadas em crianças e adolescentes. Não existe uso relevante de Eylia® (aflibercepte) na população pediátrica para as indicações DMRI úmida, OVCR, ORVR, EMD e NVC miópica.

➤ **Gravidez e lactação**

**- Gravidez**

Não há dados sobre a utilização de aflibercepte em mulheres grávidas. Estudos em animais mostraram toxicidade embriofetal (ver “Dados pré-clínicos de segurança”).

Embora a exposição sistêmica após administração ocular seja baixa, Eylia® (aflibercepte) não deve ser usado durante a gravidez, a menos que os benefícios potenciais superem o risco potencial ao feto.

**- Mulheres em idade fértil**

Mulheres em idade fértil devem utilizar métodos contraceptivos efetivos durante o tratamento e por, pelo menos, três meses após a última injeção intravítrea de Eylia® (aflibercepte).

**- Lactação**

Não se sabe se aflibercepte é excretado no leite materno. Um risco à criança que está sendo amamentada não deve ser excluído.

Eylia® (aflibercepte) não é recomendado durante a amamentação. A decisão deve ser tomada quanto à descontinuidade da amamentação ou à suspensão da terapia com Eylia® (aflibercepte), levando-se em consideração o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapia para a mulher.

**- Fertilidade**

Resultados de estudos em animais com alta exposição sistêmica indicam que aflibercepte pode prejudicar a fertilidade masculina e feminina (ver “Dados pré-clínicos de segurança”). Tais efeitos não são esperados após administração ocular com exposição sistêmica muito baixa.

“Categoria C (Não foram realizados estudos em animais e nem em mulheres grávidas; ou então, os estudos em animais revelaram risco, mas não existem estudos disponíveis realizados em mulheres grávidas) – Este medicamento

não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.”

➤ **Efeitos na habilidade de dirigir ou operar máquinas**

Injeções com Eyllia® (aflibercepte) têm baixa influência sobre a atividade de dirigir ou operar máquinas, uma vez que os distúrbios visuais associados após uma injeção intravítrea de Eyllia® (aflibercepte) e após execução dos exames oftalmológicos associados são temporários. Os pacientes não devem dirigir ou operar máquinas até que a função visual tenha sido recuperada suficientemente.

**6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:**

Nenhum estudo formal de interação medicamentosa foi realizado com Eyllia® (aflibercepte).

O uso adjuvante de terapia fotodinâmica com verteporfina (PDT) e Eyllia® (aflibercepte) não foi estudado, portanto, um perfil de segurança não foi estabelecido.

**7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO:**

Conservar sob refrigeração (temperatura entre 2°C e 8°C). Não congelar. Manter o frasco-ampola em sua embalagem original até o momento do uso. Proteger da luz.

Este medicamento tem o prazo de validade de 24 meses a partir da data de fabricação.

**“Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.”**

**“Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.”**

**Aspecto físico**

Solução aquosa estéril, límpida, de incolor a amarelo-claro, isosmótica, com pH 6,2.

- **Frasco-ampola:** Cada cartucho inclui um frasco-ampola de vidro tipo I contendo um volume de enchimento de 0,278 mL de solução para injeção intravítrea com uma tampa de borracha elastomérica, e uma agulha com filtro de 18 G.

**“Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.”**

**“Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.”**

**8. POSOLOGIA E MODO DE USAR:**

Eyllia® (aflibercepte) é destinado para injeção intravítrea.

Deve ser administrado somente por médico qualificado com experiência em administrar injeções intravítreas.

➤ **Dosagem**

**- Degeneração macular relacionada à idade (DMRI) do tipo neovascular ou úmida**

A dose recomendada de Eylia® (aflibercepte) é de 2 mg de aflibercepte (equivalentes a 0,050 mL de solução para injeção).

O tratamento com Eylia® (aflibercepte) é iniciado com uma injeção mensal por três doses consecutivas, seguida por uma injeção a cada dois meses. Não é necessário realizar monitoramento entre as injeções.

Após os primeiros 12 meses de tratamento com Eylia® (aflibercepte), e com base nos resultados visuais e/ou anatômicos, o intervalo de tratamento pode ser estendido, tal como em um regime de tratar e estender, no qual os intervalos de tratamento são aumentados gradativamente para manter os resultados visuais e/ou anatômicos estáveis; entretanto, existem dados insuficientes para concluir sobre a duração destes intervalos. Se os resultados visuais e/ou anatômicos se deteriorarem, o intervalo de tratamento deve ser diminuído conforme necessário. Portanto, o esquema de monitoramento deve ser determinado pelo médico e pode ser mais frequente do que o esquema de injeções.

**- Edema macular secundário à oclusão da veia da retina (oclusão de ramo da veia da retina (ORVR) ou oclusão da veia central da retina (OVCR))**

A dose recomendada de Eylia® (aflibercepte) é de 2 mg de aflibercepte (equivalentes a 0,050 mL de solução para injeção).

Após injeção inicial, o tratamento é realizado mensalmente. O intervalo entre duas doses não deve ser menor que um mês.

Se os resultados visuais e anatômicos indicarem que o paciente não está se beneficiando do tratamento contínuo, Eylia® (aflibercepte) deve ser descontinuado.

O tratamento mensal deve ser mantido até que seja alcançada acuidade visual máxima e/ou não haja sinais de atividade da doença. Podem ser necessárias três ou mais injeções mensais consecutivas.

O tratamento pode ser então continuado com o regime de tratar e estender, com aumento gradual dos intervalos de tratamento para manter estáveis os resultados visuais e/ou anatômicos, entretanto existem dados insuficientes para concluir sobre a duração destes intervalos. Se os resultados visuais e/ou anatômicos se deteriorarem, o intervalo de tratamento deve ser diminuído conforme necessário. O monitoramento e o esquema de tratamento devem ser determinados pelo médico, com base na resposta individual do paciente.

O monitoramento da atividade da doença pode incluir exame clínico, testes funcionais ou técnicas de imagens (por exemplo, tomografia de coerência óptica ou angiografia fluoresceínica).

**- Edema macular diabético (EMD)**

A dose recomendada de Eylia® (aflibercepte) é de 2 mg de aflibercepte (equivalentes a 0,050 mL de solução para injeção).

O tratamento com Eylia® (aflibercepte) é iniciado com uma injeção mensal por cinco doses consecutivas, seguido por uma injeção a cada dois meses. Não é necessário o monitoramento entre as injeções.

Após os primeiros 12 meses de tratamento com Eylia® (aflibercepte), e com base nos resultados visuais e/ou anatômicos, o intervalo de tratamento pode ser estendido, tal como em um regime de tratar e estender, onde os intervalos são gradativamente aumentados para manter estáveis os resultados visuais e/ou anatômicos; entretanto, existem dados insuficientes para concluir sobre a duração destes intervalos. Se os resultados visuais e/ou anatômicos se deteriorarem, o intervalo de tratamento pode ser diminuído conforme necessário.

O esquema de monitoramento deve ser determinado pelo médico e pode ser mais frequente que o esquema de injeções.

Se os resultados visuais e anatômicos indicarem que o paciente não está se beneficiando do tratamento contínuo, Eylia® (aflibercepte) deve ser descontinuado.

#### **- Neovascularização coroidal miópica (NVC miópica)**

A dose recomendada de Eylia® (aflibercepte) é uma única injeção intravítrea de 2 mg de aflibercepte (equivalentes a 0,050 mL de solução para injeção).

Doses adicionais podem ser administradas se os resultados visuais e/ou anatômicos indicarem que a doença persiste. Recorrências devem ser tratadas como uma nova manifestação da doença.

O esquema de monitoramento deve ser determinado pelo médico.

O intervalo entre duas doses não deve ser menor do que um mês.

#### **➤ Método de administração**

Injeções intravítreas devem ser aplicadas de acordo com padrões médicos e diretrizes aplicáveis, por médico qualificado com experiência em administrar injeções intravítreas. Em geral, devem ser asseguradas assepsia e anestesia adequadas, incluindo um microbicida tópico de amplo espectro (por exemplo: iodopovidona aplicada à região periocular, pálpebras e superfície ocular). Desinfecção cirúrgica das mãos, luvas estéreis, campo cirúrgico estéril e espéculo de pálpebra estéril (ou equivalente) são recomendados.

A agulha da seringa deve ser inserida 3,5-4,0 mm posterior ao limbo, dentro da cavidade vítrea, evitando o meridiano horizontal e procurando o centro do globo. O volume de injeção de 0,05 mL é então administrado; um local diferente na esclera deve ser usado para as injeções subsequentes.

Imediatamente após a injeção intravítrea, os pacientes devem ser monitorados quanto à elevação da pressão intraocular. Monitoramento apropriado pode consistir em checagem da perfusão da cabeça do nervo óptico ou tonometria. Equipamento para paracentese estéril deve estar disponível, caso seja necessário. Logo após a injeção intravítrea, os pacientes devem ser instruídos a relatar imediatamente quaisquer sintomas sugestivos de endoftalmite (por exemplo: dor nos olhos, vermelhidão dos olhos, fotofobia, visão borrada).

Cada frasco-ampola deve ser utilizado somente para o tratamento de um único olho.

O frasco-ampola contém mais do que a dose recomendada de 2 mg de aflibercepte. O volume extraível do frasco ampola (100 µL) não é para ser usado totalmente. O excesso de volume deve ser expelido antes de injetar.

A injeção de todo o volume do frasco-ampola pode resultar em superdose. Para expelir as bolhas de ar junto com o excesso de Eylia® (aflibercepte), pressione vagarosamente o êmbolo até alinhar à base cilíndrica do êmbolo convexo com a linha preta de dosagem na seringa (equivalente a 0,050 mL, ou seja, 2 mg de aflibercepte).

Após a injeção, qualquer produto que não foi utilizado deve ser descartado.

Na ausência de estudos de compatibilidade, Eylia® (aflibercepte) não deve ser misturado com outros medicamentos.

#### ➤ Instruções de uso

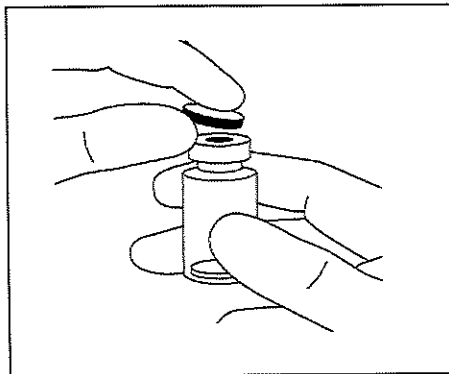
O frasco-ampola é somente para dose única.

Antes da administração, a solução deve ser inspecionada visualmente para detecção de qualquer partícula estranha e/ou descoloração ou qualquer variação na aparência física. Caso observe algum desses eventos, descarte o medicamento. Antes do uso, o frasco-ampola fechado de Eylia® (aflibercepte) pode ser armazenado em temperatura ambiente (25°C) por até 24 horas. Após abertura do frasco-ampola, proceda sob condições assépticas.

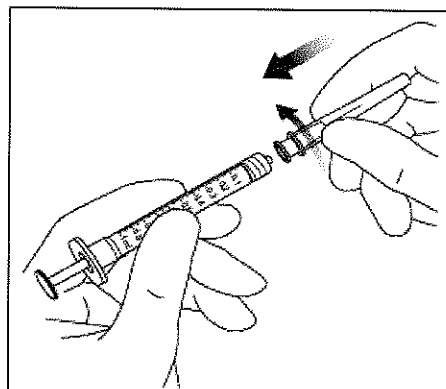
Para a injeção intravítrea, deve ser utilizada uma agulha de injeção de 30 G x ½ polegada (1,27cm).

#### - Frasco-ampola

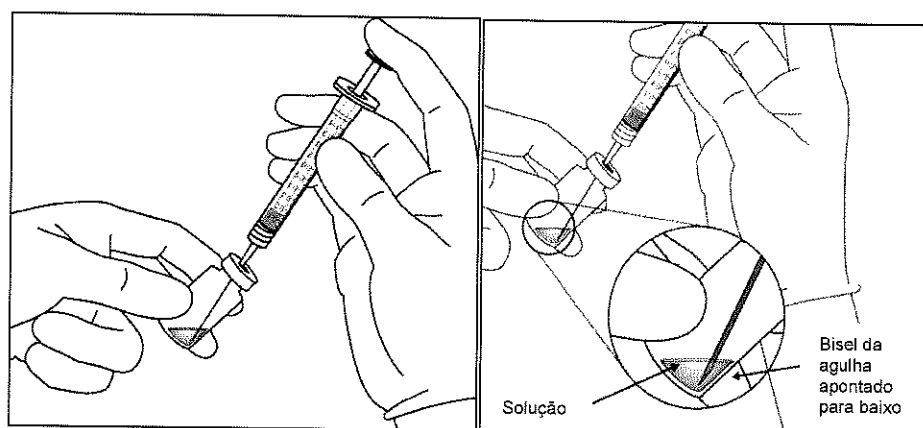
1. Remova o lacre plástico e desinfete a parte externa da tampa de borracha do frasco-ampola.



2. Conecte a agulha de 18 G com filtro de 5 micra fornecido no cartucho à seringa estéril de 1 mL com Luer-lock.

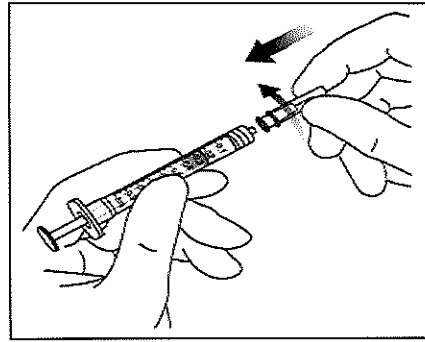


3. Insira a agulha com filtro no centro da tampa de borracha do frasco-ampola até que a agulha seja completamente inserida dentro do frasco e que a ponta toque o fundo ou a borda inferior interna do frasco-ampola.
4. Utilizando técnica asséptica, aspire todo o conteúdo do frasco-ampola de Eylia® (aflibercepte) para dentro da seringa, mantendo o frasco-ampola na posição vertical, levemente inclinado para facilitar a completa retirada da solução. Para impedir a entrada de ar, assegure-se de que o bisel da agulha com filtro esteja submerso no líquido. Continue a inclinar o frasco durante a aspiração, mantendo o bisel da agulha com filtro submerso no líquido.

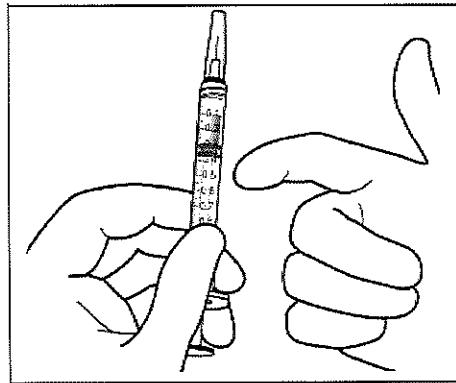


5. Certifique-se de que o êmbolo está suficientemente retraído quando o frasco-ampola for esvaziado, de maneira a não restar nada na agulha com filtro.
6. Remova a agulha com filtro e descarte-a de maneira apropriada.  
**Nota:** a agulha com filtro **não** deve ser utilizada para aplicar a injeção intravítrea.

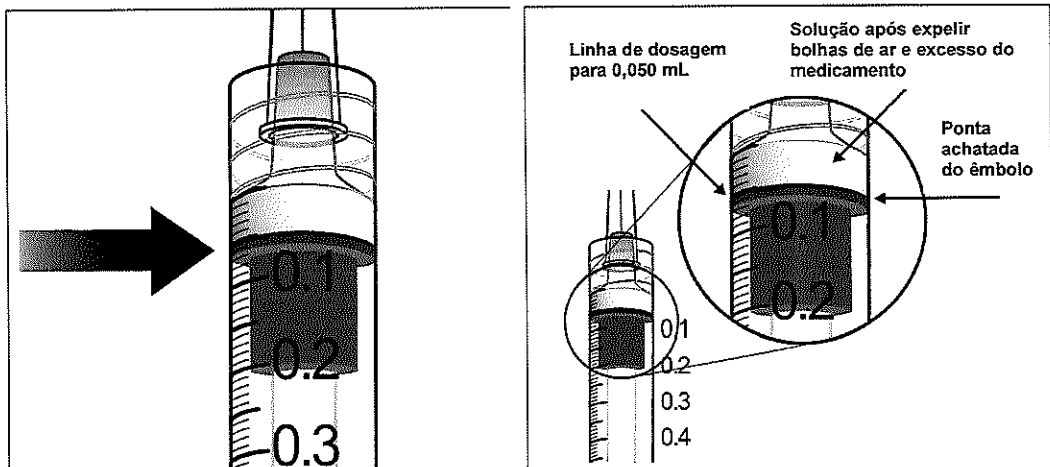
7. Utilizando técnicas assépticas, gire firmemente a agulha de injeção de 30 G x ½ polegadas (1,27 cm), encaixando-a na ponta da seringa com "Luer-lock".



8. Mantendo a seringa com a agulha apontada para cima, verifique se não há bolhas. Se existirem, bata gentilmente na seringa com seu dedo até que as bolhas subam ao topo.



9. Elimine todas as bolhas e faça expelir o excesso de solução, pressionando vagarosamente o êmbolo de forma que a ponta do êmbolo se alinhe com a linha que marca 0,050 mL na seringa.



## 9. REAÇÕES ADVERSAS:

### Resumo do perfil de segurança

101

Um total de 3102 pacientes tratados com Eylia® (aflibercepte) constituiu a população de segurança em oito estudos de fase III. Dentre eles, 2501 pacientes foram tratados com a dose recomendada de 2 mg.

Reações adversas graves relacionadas ao procedimento de injeção ocorreram em menos que 1 em 1900 injeções intravítreas com Eylia® (aflibercepte) e incluíram cegueira, endoftalmite (Ver “Advertências e Precauções”), descolamento da retina, catarata traumática, catarata, hemorragia vítrea, descolamento do vítreo e aumento da pressão intraocular (ver “Advertências e precauções”).

As reações adversas mais frequentemente observadas (em pelo menos 5% dos pacientes tratados com Eylia® (aflibercepte)) foram hemorragia subconjuntival (25%), redução na acuidade visual (11%), dor no olho (10%), catarata (8%), aumento da pressão intraocular (8%), descolamento do vítreo (7%) e moscas volantes (7%). Nos estudos de DMRI úmida, estas reações adversas ocorreram com uma incidência similar no grupo de tratamento com ranibizumabe.

#### **Lista tabular das reações adversas**

Os dados de segurança descritos a seguir incluem todas as reações adversas (graves e não graves) de oito estudos de fase III para as indicações DMRI úmida, OVCR, EMD, ORVR e mNVC com possibilidade razoável de causalidade devido ao procedimento de injeção ou ao medicamento.

- Degeneração macular relacionada à idade (DMRI) do tipo neovascular ou úmida:

Os dados descritos a seguir refletem as reações adversas de dois estudos de fase III, randomizados, duplo-cegos e controlados por ranibizumabe (n=1824; ranibizumabe: n=595) em pacientes com até 96 semanas de exposição à Eylia® (aflibercepte), sendo que 1223 dos 1824 pacientes foram tratados com a dose de 2 mg. Um total de 601 pacientes foi tratado com 0,5 mg de Eylia® (aflibercepte).

Reações adversas oculares graves no olho em estudo, relacionadas ao procedimento de injeção, ocorreram em menos que 1/1800 injeções intravítreas (14 de 26366 injeções intravítreas) com Eylia® (aflibercepte) e incluíram cegueira, catarata, ceratite, buraco macular, hemorragia retiniana, endoftalmite e aumento da pressão intraocular.

Tabela 6: Reações adversas ao medicamento relatadas em pacientes tratados com Eylia® (aflibercepte) ou ranibizumabe (VIEW1 e VIEW2, até a semana 96/100)

<b>Classificação por sistema corpóreo MedDRA Versão 14.0</b>	<b>Eylia® (aflibercepte) (n=1824)%</b>	<b>Controle ativo (ranibizumabe) (n=595)%</b>
<b>Distúrbios no sistema imunológico</b>		
<b>Hipersensibilidade</b>	<b>0,2%</b>	<b>0,3%</b>
<b>Distúrbios do olho</b>		
<b>Hemorragia subconjuntival</b>	<b>26,7%</b>	<b>29,9%</b>
<b>Acuidade visual reduzida</b>	<b>12,7%</b>	<b>11,3%</b>
<b>Dor no olho</b>	<b>10,3%</b>	<b>10,4%</b>
<b>Descolamento do vítreo</b>	<b>8,4%</b>	<b>8,1%</b>
<b>Catarata</b>	<b>7,9%</b>	<b>6,2%</b>
<b>Moscas volantes</b>	<b>7,6%</b>	<b>9,7%</b>
<b>Aumento da pressão intraocular</b>	<b>7,2%</b>	<b>10,8%</b>
<b>Descolamento do epitélio pigmentar da retina</b>	<b>4,7%</b>	<b>4,5%</b>
<b>Degeneração da retina</b>	<b>4,4%</b>	<b>4,5%</b>
<b>Aumento do lacrimejamento</b>	<b>3,9%</b>	<b>2,2%</b>
<b>Sensação de corpo estranho nos olhos</b>	<b>3,7%</b>	<b>3,9%</b>
<b>Dor no local de injeção</b>	<b>3,5%</b>	<b>4,0%</b>
<b>Visão borrada</b>	<b>3,5%</b>	<b>2,9%</b>
<b>Hiperemia ocular</b>	<b>3,3%</b>	<b>5,2%</b>
<b>Catarata nuclear</b>	<b>2,2%</b>	<b>2,5%</b>
<b>Ceratite punteada</b>	<b>2,1%</b>	<b>2,7%</b>
<b>Ruptura do epitélio pigmentar da retina</b>	<b>1,9%</b>	<b>1,5%</b>
<b>Catarata subcapsular</b>	<b>1,8%</b>	<b>0,8%</b>
<b>Hemorragia no local de injeção</b>	<b>1,8%</b>	<b>1,8%</b>
<b>Edema de pálpebra</b>	<b>1,8%</b>	<b>2,5%</b>
<b>Hiperemia conjuntival</b>	<b>1,4%</b>	<b>4,2%</b>
<b>Edema da córnea</b>	<b>1,3%</b>	<b>0,7%</b>
<b>Abrasão da córnea</b>	<b>1,2%</b>	<b>1,0%</b>
<b>Descolamento da retina</b>	<b>1,0%</b>	<b>1,0%</b>
<b>Catarata cortical</b>	<b>0,9%</b>	<b>1,2%</b>
<b>Erosão da córnea</b>	<b>0,9%</b>	<b>1,7%</b>
<b>Opacidade lenticular</b>	<b>0,8%</b>	<b>0,2%</b>
<b>Defeito no epitélio da córnea</b>	<b>0,8%</b>	<b>0,8%</b>
<b>Opacidade na câmara anterior</b>	<b>0,7%</b>	<b>1,5%</b>
<b>Irritação no local de injeção</b>	<b>0,5%</b>	<b>0,3%</b>
<b>Hemorragia vítrea</b>	<b>0,5%</b>	<b>0,7%</b>
<b>Rasgo na retina</b>	<b>0,3%</b>	<b>0,5%</b>
<b>Endoftalmite</b>	<b>0,3%</b>	<b>0,8%</b>
<b>Cegueira</b>	<b>0,2%</b>	<b>0,0</b>

302

Classificação por sistema corpóreo MedDRA Versão 14.0	Eylia® (aflibercepte) (n=1824)%	Controle ativo (ranibizumabe) (n=595)%
Sensação anormal no olho	0,2%	0,3%
Irritação na pálpebra	0,2%	0,3%
Iridociclite	0,2%	0,0
Vitreíte	0,1%	0,2%
Uveíte	0,1%	0,0
Irite	0,1%	0,5%
Hipópio	<0,1%	0,3%

- Edema macular secundário à oclusão da veia central da retina (OVCR):  
Os dados descritos a seguir refletem as reações adversas de dois estudos de fase III, randomizados, duplo-cegos e controlados por injeções simuladas (controle) em pacientes (n=218; controle: n=142) com até 100 semanas de exposição à Eylia® (aflibercepte). 317 pacientes foram tratados com 2 mg de Eylia® (aflibercepte) pelo menos uma vez.

Em até 100 semanas de duração do estudo, reações oculares graves no olho em estudo, relacionadas ao procedimento de injeção, ocorreram em menos que 1/900 injeções com Eylia® (aflibercepte) (3 de 2728 injeções intravítreas) e incluíram endoftalmite, catarata e descolamento do vítreo.

Tabela 7: Reações adversas ao medicamento nos estudos de OVCR (COPERNICUS e GALILEO, até a semana 76/100)

Classificação por sistema corpóreo Termo Preferido MedDRA Versão 14.1	Eylia® (aflibercepte) ) <sup>a</sup> (n=218)	Controle <sup>a</sup> (n=142)	Eylia® (aflibercepte) ) <sup>a</sup> +PRN (n=218)	
			Controle <sup>a</sup> +PRN (n=142)	
	Período Basal até a Semana 24		Período Basal até Semana 76/100	
<b>Distúrbios do olho</b>				
Dor no olho	12,8%	4,9%	16,5%	7,7%
Hemorragia subconjuntival	11,9%	11,3%	18,3%	14,1%
Aumento da pressão intraocular	7,8%	6,3%	14,7%	12,0%
Moscas volantes	5,0%	1,4%	7,3%	3,5%
Acuidade visual reduzida	4,1%	14,1%	21,6%	20,4%
Hiperemia ocular	4,1%	2,8%	6,9%	2,8%
Sensação de corpo estranho nos olhos	3,2%	4,9%	4,1%	5,6%
Dor no local de injeção	2,8%	1,4%	4,1%	2,1%
Aumento do lacrimejamento	2,8%	3,5%	4,6%	7,0%
Descolamento do vítreo	2,8%	4,2%	9,2%	5,6%
Hemorragia vítrea	2,3%	5,6%	3,7%	8,5%

Classificação por sistema corpóreo Termo Preferido MedDRA Versão 14.1	Eylia® (afibercepte) ) <sup>a</sup> (n=218)	Controle <sup>a</sup> (n=142)	Eylia® (afibercepte) ) <sup>a</sup> +PRN (n=218)	Controle <sup>a</sup> +PRN (n=142)
	Período Basal até a Semana 24		Período Basal até Semana 76/100	
Ceratite punteada	2,3%	2,1%	3,2%	4,2%
Abrasão da córnea	1,8%	0,7%	2,8%	1,4%
Visão borrada	1,4%	0,7%	2,3%	1,4%
Erosão da córnea	1,4%	0,7%	1,4%	2,1%
Opacidade lenticular	0,9%	0,7%	1,8%	0,7%
Rasgo na retina	0,5%	0,7%	1,4%	1,4%
Edema de pálpebra	0,5%	1,4%	1,4%	2,1%
Edema de córnea	0,5%	0,7%	0,9%	1,4%
Hiperemia conjuntival	0,5%	0,0	0,9%	1,4%
Endoftalmite	0,5%	0,0	0,5%	0,0
Iridociclite	0,5%	0,0	0,5%	0,0
Degeneração da retina	0,5%	0,0	2,8%	3,5%
Catarata	0,0	0,7%	5,0%	3,5%
Catarata nuclear	0,0	0,7%	1,8%	0,7%
Hemorragia no local de injeção	0,0	0,0	1,4%	1,4%
Catarata subcapsular	0,0	0,0	0,5%	0,0
Defeito no epitélio da córnea	0,0	0,0	0,5%	0,0
Descolamento do epitélio pigmentar da retina	0,0	0,0	0,0	0,7%
Irite	0,0	1,4%	0,0	2,1%
Sensação anormal no olho	0,0	0,7%	0,0	1,4%
Irritação no local de injeção	0,0	0,0	0,0	0,7%
Cegueira	0,0	0,7%	0,0	0,7%
PRN: conforme necessário (pro re nata)				
a Conforme randomizado no estudo GALILEO ou COPERNICUS				
Observação: Os pacientes são contados apenas uma vez em cada linha, mas podem aparecer em mais de uma linha.				

- Edema macular secundário à oclusão de ramo da veia da retina (ORVR):  
Os dados descritos a seguir refletem as reações adversas de um estudo de fase III, randomizado, duplo-cego, controlado por laser em pacientes (n=91; laser: n=92):

- Com até 24 semanas de exposição à Eylia® (afibercepte) (MedDRA Versão 16.1). 91 pacientes foram tratados com 2 mg de Eylia® (afibercepte), pelo menos uma vez.

- Com exposição à Eylia® (afibercepte) da semana 24 até a semana 52. 152 pacientes foram tratados com 2 mg de Eylia® (afibercepte), pelo menos uma vez.

Ao longo das 52 semanas de duração do estudo, reações oculares graves no olho em estudo, relacionadas ao procedimento de injeção, ocorreram em menos que 1000 injeções intravítreas com Eylia® (aflibercepte) (1 de 1115 injeções intravítreas) e incluíram catarata traumática.

Tabela 8: Reações adversas ao medicamento nos estudos de ORVR (VIBRANT; Período basal até a Semana 24 e da Semana 24 até a Semana 52)

Classificação por sistema corpóreo Termo Preferido MedDRA Versão 17.0	Eylia® (aflibercepte) ) <sup>a</sup> (n=91)	Laser (n=92)	Eylia® (aflibercepte) ) <sup>a</sup> (n=85)	Laser (n=83)
	Período Basal até a Semana 24		Semana 24 até Semana 52 <sup>a</sup>	
<b>Distúrbios no sistema imunológico</b>				
Hipersensibilidade	0,0	1,1%	1,2%	0,0
<b>Distúrbios do olho</b>				
Hemorragia subconjuntival	19,8%	4,3%	10,6%	13,3%
Dor no olho	4,4%	5,4%	1,2%	3,6%
Sensação de corpo estranho nos olhos	3,3%	0,0	1,2%	0,0
Aumento do lacrimejamento	3,3%	0,0	1,2%	0,0
Catarata	2,2%	0,0	1,2%	0,0
Defeito no epitélio da córnea	2,2%	0,0	0,0	0,0
Aumento da pressão intraocular	2,2%	0,0	2,4%	1,2%
Hiperemia ocular	2,2%	2,2%	0,0	1,2%
Descolamento do vítreo	2,2%	0,0	0,0	2,4%
Moscas volantes	1,1%	0,0	0,0	0,0
Visão borrada	1,1%	1,1%	1,2%	2,4%
Edema de pálpebra	1,1%	0,0	1,2%	0,0
Catarata cortical	1,1%	0,0	1,2%	0,0
Catarata subcapsular	1,1%	0,0	0,0	0,0
Catarata traumática	1,1%	0,0	0,0	0,0
Dor no local de injeção	1,1%	0,0	0,0	0,0
Abrasão da córnea	0,0	0,0	2,4%	1,2%
Ceratite punteada	0,0	0,0	1,2%	0,0
Sensação anormal no olho	0,0	0,0	1,2%	0,0
Irritação na pálpebra	0,0	1,1%	0,0	0,0
Hemorragia vítrea	0,0	1,1%	1,2%	2,4%
Acuidade visual reduzida	0,0	1,1%	1,2%	0,0
<sup>a</sup> Conforme randomizado no estudo de ORVR (VIBRANT). Devido ao desenho do estudo, pacientes no grupo controle (laser) podem ter recebido injeções de Eylia® (aflibercepte) e pacientes randomizados no grupo de Eylia® (aflibercepte) podem ter recebido tratamento com laser.				

Classificação por sistema corpóreo Termo Preferido MedDRA Versão 17.0	Eylia® (aflibercepte) ) <sup>a</sup> (n=91)	Laser (n=92)	Eylia® (aflibercepte) ) <sup>a</sup> (n=85)	Laser (n=83)
	Período Basal até a Semana 24		Semana 24 até Semana 52 <sup>a</sup>	
Observação: As reações adversas oculares consideram as reações adversas relacionadas ao tratamento (TEAE) apenas no olho em estudo. Os pacientes são contados apenas uma vez em cada linha, mas podem aparecer em mais de uma linha.				

**- Edema macular diabético (EMD)**

Os dados descritos a seguir refletem as reações adversas de dois estudos de fase III, randomizados, duplo-cegos e controlados por laser em pacientes com até 100 semanas de exposição à Eylia® (aflibercepte).

687 pacientes foram tratados pelo menos uma vez com 2 mg de Eylia® (aflibercepte).

Em até 100 semanas de duração do estudo, reações oculares graves relacionadas ao procedimento de injeção, no olho em estudo, ocorreram em menos que 1/1200 injeções intravítreas com Eylia® (aflibercepte) (8 de 10275 injeções intravítreas) e incluíram catarata, hifema, descolamento da retina, hemorragia vítrea e ferimento no local da injeção.

**Tabela 9: Reações adversas ao medicamento relatadas nos estudos de fase III de EMD (VISTA<sup>DME</sup> e VIVID<sup>DME</sup>, 100 semanas)**

Classificação por sistema corpóreo Termo Preferido MedDRA Versão 17.0	Laser N=287 (100%)	Eylia® (aflibercepte) 2Q4 N=291 (100%)	Eylia® (aflibercepte) 2Q8 N=297 (100%)	Eylia® (aflibercepte) combinado N=578 (100%)
<b>Distúrbios no sistema imunológico</b>				
Hipersensibilidade	0,0	1,4%	0,3%	0,9%
<b>Distúrbios do olho</b>				
Hemorragia subconjuntival	20,9%	34,0%	28,2%	31,1%
Acuidade visual reduzida	11,1%	6,2%	9,8%	8,0%
Dor no olho	9,1%	11,7%	9,8%	10,7%
Catarata	8,7%	12,4%	10,8%	11,6%
Hemorragia vítrea	7,0%	4,8%	2,4%	3,6%
Descolamento do vítreo	6,3%	6,2%	9,8%	8,0%
Moscas volantes	5,6%	10,3%	6,6%	8,5%
Hiperemia ocular	4,9%	3,1%	4,2%	3,6%

104

Classificação por sistema corpóreo Termo Preferido MedDRA Versão 17.0	Laser N=287 (100%)	Eylia® (aflibercepte) 2Q4 N=291 (100%)	Eylia® (aflibercepte) 2Q8 N=297 (100%)	Eylia® (aflibercepte) combinado N=578 (100%)
Aumento da pressão intraocular	4,5%	11,3%	7,0%	9,2%
Visão borrada	4,2%	4,1%	2,8%	3,5%
Sensação de corpo estranho nos olhos	3,5%	3,4%	3,1%	3,3%
Catarata nuclear	3,5%	2,4%	2,1%	2,2%
Catarata cortical	2,8%	2,7%	4,2%	3,5%
Catarata subcapsular	2,8%	4,5%	3,8%	4,2%
Aumento do lacrimejamento	2,1%	4,5%	3,1%	3,8%
Hiperemia conjuntival	2,1%	2,7%	0,7%	1,7%
Abrasão da córnea	2,1%	1,4%	2,1%	1,7%
Ceratite punteada	1,7%	3,8%	4,9%	4,3%
Erosão da córnea	1,4%	1,4%	1,7%	1,6%
Edema de pálpebra	1,4%	1,0%	2,1%	1,6%
Opacidade lenticular	1,0%	0,7%	0,3%	0,5%
Irritação no local de injeção	1,0%	0,3%	0,0	0,2%
Dor no local de injeção	0,7%	2,1%	1,7%	1,9%
Sensação anormal no olho	0,7%	1,0%	1,0%	1,0%
Edema da córnea	0,7%	0,3%	0,3%	0,3%
Irritação na pálpebra	0,7%	0,7%	0,0	0,3%
Defeito no epitélio da córnea	0,3%	0,0	0,7%	0,3%
Hemorragia no local de injeção	0,3%	0,3%	0,0	0,2%
Descolamento da retina	0,3%	0,3%	0,7%	0,5%
Opacidade na câmara anterior	0,3%	0,3%	0,3%	0,3%
Irite	0,3%	0,3%	0,0	0,2%
Degeneração da retina	0,0	0,3%	0,3%	0,3%
Iridociclite	0,0	0,7%	0,3%	0,5%
Rasgo na retina	0,0	0,3%	0,7%	0,5%
Uveíte	0,0	0,3%	0,3%	0,3%

Conforme randomizado nos estudos VIVID<sup>DME</sup> e VISTA<sup>DME</sup>. Devido ao desenho do estudo, os pacientes do grupo controle ativo (laser) podem ter recebido injeções ativas com Eylia® (aflibercepte), bem como os pacientes randomizados para o grupo de Eylia® (aflibercepte) podem ter recebido laser.

**- Neovascularização coroidal miópica (NVC miópica)**

Os dados descritos a seguir refletem as reações adversas de um estudo de fase III, randomizado, duplo-cego e controlado por injeções simuladas (controle) (n=91; controle: n=31) em pacientes com até 48 semanas de exposição à Eylia® (aflibercepte).

Em até 48 semanas de duração do estudo, eventos oculares graves relacionados ao procedimento de injeção, no olho em estudo, ocorreram em

menos que 1/400 injeções intravítreas com Eylia® (aflibercepte) (1 em 474 injeções intravítreas) e incluíram buraco macular.

Tabela 10: Reações adversas ao medicamento em pacientes tratados com Eylia® (aflibercepte) ou com injeções simuladas (controle) (MYRROR, período basal até 48 semanas)

Classificação por sistema corpóreo Termo preferencial MedDRA Versão 16.1	Eylia® (aflibercepte) <sup>a</sup> (n=91)%	Controle/PRN <sup>b</sup> (n=31%)
<b>Distúrbios do olho</b>		
Hemorragia subconjuntival	11,0%	3,2%
Dor no olho	7,7%	3,2%
Ceratite punteada	6,6%	9,7%
Hiperemia ocular	2,2%	3,2%
Erosão da córnea	2,2%	3,2%
Catarata subcapsular	1,1%	0,0
Rasgo na retina	1,1%	0,0
Moscas volantes	1,1%	0,0
Degeneração da retina	1,1%	0,0
Hemorragia vítrea	1,1%	0,0
Descolamento da retina	0,0	3,2%
PRN = conforme necessário (pro re nata)		
a Eylia® (aflibercepte) administrado no período basal e potencialmente a cada quatro semanas, no caso de persistência da doença ou recorrência.		
b Injeção obrigatória de Eylia® (aflibercepte) na semana 24, e subsequentemente, em caso de persistência ou recorrência da doença, potencialmente a cada 4 semanas.		
Observação: Os pacientes são contados apenas uma vez em cada linha, mas podem aparecer em mais de uma linha.		

#### Descrição das reações adversas selecionadas

##### Eventos tromboembólicos arteriais

Eventos tromboembólicos arteriais (ETAs) são reações adversas potencialmente relacionadas à inibição do VEGF sistêmico. Há um risco teórico de ETAs, incluindo derrame cerebral e infarto do miocárdio, devido ao uso intravítreo do inibidor de VEGF.

Foi observada uma baixa incidência de eventos tromboembólicos arteriais nos estudos clínicos de Eylia® (aflibercepte) em pacientes com DMRI úmida, OVCR, ORVR, EMD e NVC miópica. Em todas as indicações, não foi observada diferença notável entre os grupos tratados com aflibercepte e os respectivos grupos comparadores.

##### Imunogenicidade

Como ocorre com todas as proteínas terapêuticas, há um potencial para imunogenicidade com Eylia® (aflibercepte).

A imunogenicidade foi avaliada em amostras de soro. Os dados de imunogenicidade refletem a porcentagem de pacientes nos quais seus resultados foram considerados positivos para anticorpos de Eylia® (aflibercepte) em imunoenaios e são altamente dependentes da sensibilidade e da especificidade dos ensaios.

Em todos os estudos de fase III, a incidência pré-tratamento de imunorreatividade ao Eylia® (aflibercepte) foi de aproximadamente 1-3% em todos os grupos de tratamento. Após tratamento com Eylia® (aflibercepte) por até 96 semanas (DMRI úmida), 76 semanas (OVCR), 52 semanas (ORVR), 100 semanas (EMD) ou por 48 semanas (NVC miópica), anticorpos contra Eylia® (aflibercepte) foram detectados em porcentagens similares de pacientes. Em todos os estudos, não houve diferença na eficácia ou segurança entre pacientes com ou sem imunorreatividade.

Em geral, o risco de imunogenicidade significativa com Eylia® (aflibercepte) parece ser muito baixo.

“Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em [www.anvisa.gov.br](http://www.anvisa.gov.br), ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.”

#### **10. SUPERDOSE:**

Em pesquisas clínicas, doses de até 4 mg em intervalos mensais e casos isolados de superdose com 8 mg foram geralmente bem toleradas.

Superdose com volume maior de injeção pode aumentar a pressão intraocular. Portanto, em caso de superdose, a pressão intraocular deve ser monitorada e caso o médico responsável julgue necessário, deve-se iniciar um tratamento adequado.

“Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.”

MS-1.7056.0097

Farm. Resp.: Dra. Dirce Eiko Mimura  
CRF-SP nº 16532

Fabricado por:

**Regeneron Pharmaceuticals Inc.**  
Rensselaer – EUA

Embalado por:

Embalagem primária:  
**Vetter Pharma-Fertigung GmbH Co. & KG**  
Langenargen - Alemanha

CONFIDENCIAL

193

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

Embalagem secundária:

**Bayer AG**

Berlim - Alemanha

Importado por:

**Bayer S.A.**

Rua Domingos Jorge, 1100

04779-900 - Socorro - São Paulo - SP

C.N.P.J. nº 18.459.628/0001-15

[www.bayerhealthcare.com.br](http://www.bayerhealthcare.com.br)

**SAC 0800 7021241**

[sac@bayer.com](mailto:sac@bayer.com)

**Venda sob prescrição médica**

**Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 22/09/2017**

**VE0117-CCDS10**



**CONFIDENCIAL**

194

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

JOG

## ANEXO III. Estudos primários incluídos nas revisões sistemáticas

### RELAÇÃO DOS ESTUDOS PRIMÁRIOS INCLUÍDOS DIRETAMENTE E DOS ESTUDOS PRIMÁRIOS QUE COMPÕEM AS REVISÕES SISTEMÁTICA INCLUÍDAS

Tabela A 1. Estudos primários incluídos diretamente e estudos primários que compõem RS.

Estudo	Ollendorf 2013 (N = 15)	Regnier 2014 (N = 8)	Korobeln ik 2015 (N = 11)	Avery 2015 (N = 4)	Zhang 2016 (N = 21)	Virgili 2017 (N = 26 *)
Ahmadiéh 2008	S				S	S
Arevalo 2013					S	
Audren 2006					S	
Azad 2012						S
Berger 2013					S	
Berger 2015					S	
BOLT / Michaelides 2010	S				S	S
Callanan 2013					S	
DA VINCI/ Do 2011	S	S				S
DRC.net Protocol T/ 2015					S	S
DRCR.net Protocol I/ Elman 2010	S	S	S		S	S
DRCR.net Protocol J/ Googe 2011	S		S		S	
Ekinci 2014						S
Gillies 2014					S	
IBETA (Abstract)			S			
Ishibashi 2014					S	S
Lam 2007					S	
Lim 2012	S					
Lopez-Galvez 2014						S

LUCIDATE (Abstract)			S		
LUCIDATE 2014				S	S
Macugen 2005/ Cunningham	S				S
Macugen 2011/ Sultam	S				S
Maia, 2009			S		
Nepomuceno 2013				S	S
Nguyen 2010				S	
Pappas 2008				S	
PLACID			S		
READ-2/ Nguyen 2009	S	S			S
RELATION			S		S
RESOLVE/ Massin 2010	S	S		S	S
RESPOND		S			S
RESTORE/ Mitchell	S	S	S	S	S
REVEAL			S		S
RIDE/ Nguyen 2012	S			S	S
RISE/ Nguyen 2012	S			S	S
Soheilian 2007					S
Soheilian 2009	S				
Soheilian 2012				S	
Synek 2011	S			S	
Turkoglu 2015					S
VISTA		S	S	S	S
VIVID		S	S	S	S
Wiley 2016					S

\* Os autores consideraram RISE-RIDE e VISTA-VIVID um estudo cada, ao invés de quatro, totalizando 24 estudos, ao invés de 26.

## ANEXO IV. Fichas de avaliação crítica dos estudos analisados

Os estudos incluídos na revisão foram analisados com base em parâmetros de qualidade conforme descrito nas tabelas abaixo, de acordo com as recomendações das Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde<sup>86</sup>. A avaliação de estudos retrospectivos foram avaliados pela ferramenta SIGN para coortes (Tabela A2) e revisões sistemáticas foram avaliadas pela ferramenta AMSTAR (Tabela A3).

**Tabela A 2.** Qualidade do estudo coorte, segundo checklist SIGN.

	Shimizu, 2017	Terzić, 2015	Xu, 2017
1. O estudo aborda uma questão pertinente e claramente definida?	S	S	S
2. Os dois grupos estudados foram selecionados de populações originais que são comparáveis em todos os aspectos que não o fator em questão?	S	SR	SR
3. O estudo indica quantas das pessoas solicitadas participaram em cada um dos grupos estudados?	S	N	S
4. A probabilidade de alguns sujeitos elegíveis apresentar o desfecho no momento da inscrição é avaliada e levada em conta na análise?	SR	SR	SR
5. Qual a percentagem de indivíduos ou clusters recrutados em cada braço do estudo desistiu antes do estudo ser concluído?	N	N	N
6. A comparação é feita entre todos os participantes recrutados e aqueles perdidos no acompanhamento, segundo status de exposição?	SR	SR	SR
7. Os resultados são claramente definidos?	S	N	S
8. A avaliação dos resultados é cega com relação à exposição? Se o estudo for retrospectivo, isso não é aplicável.	NA	NA	NA
9. Se o cegamento não foi possível, existe algum reconhecimento de que o conhecimento da exposição poderia ter influenciado a avaliação do resultado?	N	N	N
10. O método de avaliação da exposição é confiável?	S	S	S
11. Evidências de outras fontes são usadas para demonstrar que o método de avaliação dos desfechos é válido e confiável?	N	N	N

12. O nível de exposição ou o fator prognóstico é avaliado mais de uma vez?	N	N	N
13. Os principais potenciais confundidores são identificados e levados em consideração na concepção e análise?	N	N	N
14. Foram fornecidos intervalos de confiança?	N	N	N

S: Sim, N: Não, NA: Não aplicável

Fonte: SIGN – < <http://www.sign.ac.uk/methodology/checklists.html> >

**Tabela A 3.** Qualidade metodológica das revisões sistemáticas segundo ferramenta AMSTAR.

	Ollendorf 2013	Korobelnik 2015	Regnier 2015	Avery 2016	Zhang 2016	Virgili 2017
1. Um projeto foi definido a priori?	N	N	N	N	N	S
2. Foi possível replicar a seleção e a extração de dados do estudo?	S	S	S	S	N	S
3. Foi realizada uma pesquisa abrangente na literatura?	S	S	S	S	S	S
4. O status de publicação (por exemplo, literatura cinzenta) foi usado como um dos critérios de inclusão?	N	S	N	N	N	S
5. Foi apresentada uma lista de estudos (incluídos e excluídos)?	N	N	S	N	N	S
6. Foram apresentadas as características dos estudos incluídos?	S	S	S	S	S	S
7. A qualidade dos estudos incluídos foi avaliada e documentada?	S	S	S	S	S	S
8. A qualidade dos estudos incluídos foi utilizada adequadamente na formulação das conclusões?	N	N	S	N	N	S
9. Os métodos utilizados para combinar os resultados de estudos foram apropriados?	S	S	S	S	S	S
10. A possibilidade de vieses de publicação foi avaliada?	S	S	S	S	S	S

108

**11. Foram declarados os conflitos de interesses?**

S

N

N

S

N

S

**CONFIDENCIAL**

199

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

€

€

