

Anexos:

# Aflibercepte no tratamento da degeneração macular relacionada à idade neovascular (úmida)

---

Brasília, 2020

Autores

Silvia Antonio Sfeir

Wania Regattieri de Biase Freire

**CONFIDENCIAL**

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

Silvia Antonio Sfeir<sup>1</sup>  
Wania Regattieri de Biase Freire<sup>2</sup>

## **AFLIBERCEPTE NO TRATAMENTO DA DEGENERAÇÃO MACULAR RELACIONADA À IDADE NEOVASCULAR (ÚMIDA)**

Dossiê de incorporação preparado pela Bayer S.A de aflibercepte no tratamento da degeneração macular relacionada à idade neovascular (úmida)

Brasília, 2020

---

<sup>1</sup> Administradora, Diretora de Acesso ao Mercado e Advocacy na Bayer SA;

<sup>2</sup> Médica; líder da área médica de oftalmologia na Bayer SA;

**CONFIDENCIAL**

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

Anexos enviados em via digital em *pen drive* e via impressa.

Nº 199, segunda-feira, 15 de outubro de 2012

Diário Oficial da União - Suplemento

ISSN 1677-7042

5



HEPATOPROTECTORES E LIPOTROPICOS  
LISOTOX 25000.018283/99-90 05/2004  
COMERCIAL 1.1560.0011.001-6 36 Meses  
SOL. OR. CT 6 FLAC X 10 ML  
LISOTOX  
10099 FITOTERAPICO - CANCELAMENTO DE REGISTRO DO MEDICAMENTO - ANVISA  
COMERCIAL 1.1560.0011.002-4 36 Meses  
SOL. OR. CT 100 FLAC X 10 ML  
LISOTOX  
10099 FITOTERAPICO - CANCELAMENTO DE REGISTRO DO MEDICAMENTO - ANVISA  
HEPARIUM LABORATORIO BOTANICO LTDA 1.01866-6  
UNCARIA TOMENTOSA DC.  
ANTINFLAMATORIOS  
UNHA DE GATO HEPARIUM 25351.164314/2002-51 09/2017  
COMERCIAL 1.1860.0024.015-9 24 Meses  
100 MG COM REV CT BL. AL. PLAS INC X 30  
Nilo informado  
1699 FITOTERAPICO - RENOVACAO DE REGISTRO DE MEDICAMENTO.  
COMERCIAL 1.1860.0024.016-7 24 Meses  
100 MG COM REV CT BL. AL. PLAS INC X 45  
Nilo informado  
1699 FITOTERAPICO - RENOVACAO DE REGISTRO DE MEDICAMENTO.  
COMERCIAL 1.1860.0024.017-5 24 Meses  
100 MG COM REV CT BL. AL. PLAS INC X 60  
Nilo informado  
1699 FITOTERAPICO - RENOVACAO DE REGISTRO DE MEDICAMENTO.

RESOLUÇÃO - RE Nº 4.381, DE 10 DE OUTUBRO DE 2012

O Diretor-Presidente da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso das atribuições que lhe conferem o Decreto de recondução de 11 de outubro de 2011, da Presidenta da República, publicado no DOU de 13 de outubro de 2011 e o inciso X do art. 13 do Regulamento da ANVISA, aprovado pelo Decreto nº 3.029, de 16 de abril de 1999, tendo em vista o disposto no inciso VIII do art. 16 e no inciso I, § 1º do art. 35 do Regulamento Interno da ANVISA, aprovado nos termos do Anexo I da Portaria nº 354, de 11 de agosto de 2006, republicada no DOU de 21 de agosto de 2006, resolve:

Art. 1º Deferir registro de produto, conforme relação anexa.

Art. 2º Esta Resolução entra em vigor na data de sua publicação.

DORCEU BRÁS APARECIDO BARBANO

ANEXO

NOME DA EMPRESA AUTORIZAÇÃO CADASTRO - UF  
PRINCÍPIO ATIVO  
CLASS/CAT DESCRIÇÃO  
MARCA OU REFERÊNCIA NÚMERO DO PROCESSO VENCIMENTO  
DESTINAÇÃO NÚMERO DE REGISTRO VALIDADE  
APRESENTAÇÃO DO PRODUTO  
NOME COMERCIAL  
ASSUNTO DESCRIÇÃO  
BAYER S.A. 1.21918-2  
ALIBERICEPTE  
OUTROS MEDICAMENTOS COM AÇAO NO APARELHO VISUAL  
Infa 25351.541054/2011-46 10/2017  
COMERCIAL 1.7036.0097.001-1 24 Meses  
40 MG/ML SOL. ISU CT 1 BA. VID TRANS X 0,278 ML + AGU COM FILTRO

Nilo informado  
1529 PRODUTO BIOLÓGICO - REGISTRO DE PRODUTO COMERCIAL 1.2361.0080.005-9 24 Meses  
75 UI PO LIOF INU CX FA VD INC  
Nilo informado  
1529 PRODUTO BIOLÓGICO - REGISTRO DE PRODUTO COMERCIAL 1.2361.0080.006-7 24 Meses  
150 UI PO LIOF INU CX FA VD INC  
Nilo informado  
1529 PRODUTO BIOLÓGICO - REGISTRO DE PRODUTO NOVARTIS BIOCIÊNCIAS S.A 1.00069-5  
BETAINTERFERONA 1b  
IMUNOMODULADOR  
ECCAVIA 25351.130010/2011-44 10/2017  
COMERCIAL 1.0068.1081.001-2 24 Meses  
9,6 ML PÓ LIOF INU CT 5 FA VD INC + 5 SER VD INC X 1,2 ML  
Nilo informado  
1529 PRODUTO BIOLÓGICO - REGISTRO DE PRODUTO COMERCIAL 1.0068.1081.002-0 24 Meses  
9,6 ML PÓ LIOF INU CT 15 FA VD INC + 15 SER VD INC X 1,2 ML  
Nilo informado  
1529 PRODUTO BIOLÓGICO - REGISTRO DE PRODUTO

RESOLUÇÃO - RE Nº 4.395, DE 11 DE OUTUBRO DE 2012

O Diretor-Presidente da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso das atribuições que lhe conferem o Decreto de recondução de 11 de outubro de 2011, da Presidenta da República, publicado no DOU de 13 de outubro de 2011 e o inciso X do art. 13 do Regulamento da ANVISA, aprovado pelo Decreto nº 3.029, de 16 de abril de 1999, tendo em vista o disposto no inciso VIII do art. 16 e no inciso I, § 1º do art. 35 do Regulamento Interno da ANVISA, aprovado nos termos do Anexo I da Portaria nº 354, de 11 de agosto de 2006, republicada no DOU de 21 de agosto de 2006, considerando o art. 12 e o art. 33 e seguintes da Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976, bem como o inciso IX, do art. 7º da Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999, resolve:

Art. 1º Deferir as petições dos produtos anexos, conforme relação anexa.

Art. 2º Esta Resolução entra em vigor na data de sua publicação.

DORCEU BRÁS APARECIDO BARBANO

ANEXO

NOME DA EMPRESA: BOMBREIL S/A  
AUTORIZAÇÃO: 3.00589-1  
NOME DO PRODUTO E MARCA: PRATICE LIMPEZA PESADA COM CLORO ATIVO  
NÚMERO DE PROCESSO: 25351.311789/2012-21  
NÚMERO DE REGISTRO: 3.0589.0255.001-0  
VENDA E EMPREGO: PRODUTO DE VENDA LIVRE  
VENCIMENTO: 10/2017  
APRESENTAÇÃO: FRASCO DE PLÁSTICO OPACO + CAIXA DE PAPELÃO  
VALIDADE DO PRODUTO: 1 Ano(s)  
CATEGORIA: 3205061 DESINFETANTE PARA USO GERAL  
ASSUNTO DA PETIÇÃO: 3882 Registro de Produto de Risco 2 - Desinfetante para Uso Geral  
NOME DA EMPRESA: CIBRAS JOHNSON LTDA  
AUTORIZAÇÃO: 3.00065-1  
NOME DO PRODUTO E MARCA: MR. MÚSCULO LIMPEZA E DESINFECÇÃO JOHNSON  
VERSÃO: OCEAN OASIS  
NÚMERO DE PROCESSO: 25351.277398/2012-47

ASSUNTO DA PETIÇÃO: 3882 Registro de Produto de Risco 2 - Desinfetante para Uso Geral  
NOME DO PRODUTO E MARCA: MR. MÚSCULO LIMPEZA E DESINFECÇÃO JOHNSON  
VERSÃO: LAVAREDA  
NÚMERO DE PROCESSO: 25351.277398/2012-47  
NÚMERO DE REGISTRO: 3.0063.0550.004-5  
VENDA E EMPREGO: PRODUTO DE VENDA LIVRE  
VENCIMENTO: 10/2017  
APRESENTAÇÃO: FRASCO DE PLÁSTICO TRANSPARENTE  
VALIDADE DO PRODUTO: 24 Meses  
CATEGORIA: 3205061 DESINFETANTE PARA USO GERAL  
ASSUNTO DA PETIÇÃO: 3882 Registro de Produto de Risco 2 - Desinfetante para Uso Geral  
NOME DO PRODUTO E MARCA: MR. MÚSCULO LIMPEZA E DESINFECÇÃO JOHNSON  
VERSÃO: LÂMBRANÇAS DE INFÂNCIA  
NÚMERO DE PROCESSO: 25351.277398/2012-47  
NÚMERO DE REGISTRO: 3.0063.0550.005-3  
VENDA E EMPREGO: PRODUTO DE VENDA LIVRE  
VENCIMENTO: 10/2017  
APRESENTAÇÃO: FRASCO DE PLÁSTICO TRANSPARENTE  
VALIDADE DO PRODUTO: 24 Meses  
CATEGORIA: 3205061 DESINFETANTE PARA USO GERAL  
ASSUNTO DA PETIÇÃO: 3882 Registro de Produto de Risco 2 - Desinfetante para Uso Geral  
NOME DO PRODUTO E MARCA: MR. MÚSCULO LIMPEZA E DESINFECÇÃO JOHNSON  
VERSÃO: AMORÉ  
NÚMERO DE PROCESSO: 25351.277398/2012-47  
NÚMERO DE REGISTRO: 3.0063.0550.006-1  
VENDA E EMPREGO: PRODUTO DE VENDA LIVRE  
VENCIMENTO: 10/2017  
APRESENTAÇÃO: FRASCO DE PLÁSTICO TRANSPARENTE  
VALIDADE DO PRODUTO: 24 Meses  
CATEGORIA: 3205061 DESINFETANTE PARA USO GERAL  
ASSUNTO DA PETIÇÃO: 3882 Registro de Produto de Risco 2 - Desinfetante para Uso Geral  
NOME DA EMPRESA: COOPERLUNI COOPERATIVA DE PRODUÇÃO DE PRODUTOS DE HIGIENE E LIMPEZA  
AUTORIZAÇÃO: 3.02703-7  
NOME DO PRODUTO E MARCA: DESINFETANTE USO GERAL - DABKA  
VERSÃO: EUCALIPTO BRANCO  
NÚMERO DE PROCESSO: 25351.242021/2012-21  
NÚMERO DE REGISTRO: 3.2703.0022.001-4  
VENDA E EMPREGO: PRODUTO DE VENDA LIVRE  
VENCIMENTO: 10/2017  
APRESENTAÇÃO: FRASCO DE PLÁSTICO OPACO + CAIXA DE PAPELÃO  
VALIDADE DO PRODUTO: 6 Meses  
CATEGORIA: 3205061 DESINFETANTE PARA USO GERAL  
ASSUNTO DA PETIÇÃO: 3882 Registro de Produto de Risco 2 - Desinfetante para Uso Geral  
NOME DO PRODUTO E MARCA: DESINFETANTE USO GERAL - DABKA  
VERSÃO: EUCALIPTO VERDE  
NÚMERO DE PROCESSO: 25351.242021/2012-21  
NÚMERO DE REGISTRO: 3.2703.0022.002-2  
VENDA E EMPREGO: PRODUTO DE VENDA LIVRE  
VENCIMENTO: 10/2017  
APRESENTAÇÃO: FRASCO DE PLÁSTICO OPACO + CAIXA DE PAPELÃO  
VALIDADE DO PRODUTO: 6 Meses  
CATEGORIA: 3205061 DESINFETANTE PARA USO GERAL  
ASSUNTO DA PETIÇÃO: 3882 Registro de Produto de Risco 2 - Desinfetante para Uso Geral  
NOME DO PRODUTO E MARCA: DESINFETANTE USO GERAL - DABKA  
VERSÃO: EUCALIPTO VERDE

**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:**

### **CONFIDENCIAL**

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

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

A segurança e a eficácia de Eyleia® (afibercepte) 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 Eyleia® (afibercepte)). 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 Eyleia® (afibercepte) 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 Eyleia® (afibercepte) administrados a cada 8 semanas, após 3 doses mensais iniciais (2Q8 de Eyleia® (afibercepte));
- 2) 2 mg de Eyleia® (afibercepte) administrados a cada 4 semanas (2Q4 de Eyleia® (afibercepte));
- 3) 0,5 mg de Eyleia® (afibercepte) administrado a cada 4 semanas (0,5Q4 de Eyleia® (afibercepte));
- 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 Eyleia® (afibercepte), 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 Eyleia® (afibercepte) mantiveram a visão, comparado a 94,4% dos pacientes no grupo de 0,5Q4 de ranibizumabe. Em ambos os estudos Eyleia® (afibercepte) 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 Eyleia® (afibercepte) <sup>E)</sup> (Eyleia® 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
Número médio de injeções da semana 52 a 96		4,2		4,7

**CONFIDENCIAL**

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

Resultados de Eficácia	2Q8 de Eylia® (afibercepte) <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
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® (afibercepte) menos o valor do grupo de ranibizumabe. O valor positivo favorece Eylia® (afibercepte).

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

**CONFIDENCIAL**

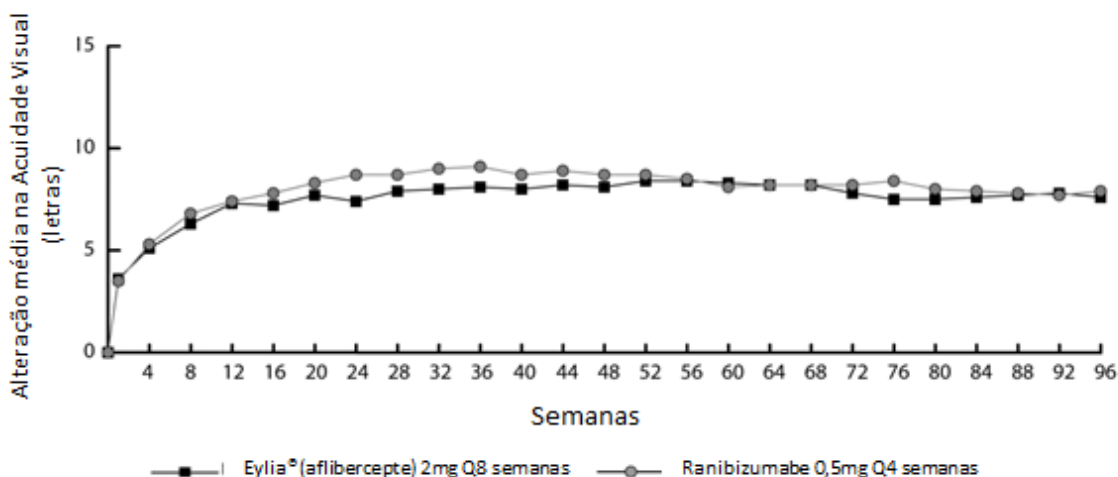
Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Bayer S/A.

E) Após o início do tratamento com três doses mensais.

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

(aflibercepte) em relação ao ranibizumabe

**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.

ALTAIR é um estudo multicêntrico, randomizado, aberto com 247 pacientes japoneses sem tratamento prévio para DMRI do tipo neovascular ou úmida, desenhado para avaliar a eficácia e segurança de Eylia® (aflibercepte) seguindo dois intervalos de ajustes diferentes (2 semanas e 4 semanas) do regime de dose de tratar e estender.

Todos os pacientes receberam doses mensais de 2 mg de Eylia® (aflibercepte) por 3 meses, seguido de uma injeção após mais 2 meses de intervalo. Na semana 16, os pacientes foram randomizados 1:1 em dois grupos de tratamento: 1) Regime de tratar e estender de Eylia® (aflibercepte) com 2 semanas de ajuste e 2) Regime de tratar e estender de Eylia® (aflibercepte) com 4 semanas de ajuste. A extensão ou diminuição do intervalo de tratamento foi decidida baseada no critério visual e/ou anatômico definido em protocolo com intervalo máximo de 16 semanas para ambos os grupos.

**CONFIDENCIAL**

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

O desfecho primário de eficácia foi uma mudança média na Melhor Acuidade Visual Corrigida (BCVA - Best Corrected Visual Acuity) a partir do período basal até a semana 52. O desfecho secundário de eficácia foi a proporção de pacientes que não perderam  $\geq 15$  letras e a proporção de pacientes que ganharam no mínimo 15 letras na Melhor Acuidade Visual Corrigida (BCVA - Best Corrected Visual Acuity) a partir do período basal até a semana 52.

Na semana 52, pacientes do braço regime tratar e estender com ajuste de 2 semanas ganharam uma média de 9,0 letras desde o período basal em comparação a 8,4 letras para aqueles do grupo de 4 semanas de ajuste [diferença média de LS em letras (95% IC): -0,4 (-3,8; 3,0), ANCOVA]. A proporção de pacientes que não perderam  $\geq 15$  letras nos dois braços de tratamento foi semelhante (96,7% no grupo de ajuste de 2 semanas e 95,9% no grupo de ajuste de 4 semanas). A proporção de pacientes que ganharam  $\geq 15$  letras na semana 52 foi 32,5% no grupo de ajuste de 2 semanas e 30,9% no grupo de ajuste de 4 semanas. A proporção de pacientes que estenderam o intervalo de tratamento para 12 semanas ou mais foi 42,3% no grupo de ajuste de 2 semanas e 49,6% no grupo de ajuste de 4 semanas. Além disso, no grupo de ajuste de 4 semanas 40,7% dos pacientes foram estendidos para 16 semanas de intervalo. Na última visita anterior à semana 52, 56,7% e 57,8% dos pacientes do grupo de ajuste de 2 semanas e 4 semanas, respectivamente, tiveram sua próxima injeção agendada para um intervalo de 12 semanas ou mais. Perfis de segurança ocular e sistêmica foram semelhantes à segurança observada nos estudos pivotais VIEW1 e VIEW2.

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

A segurança e a eficácia de Eyllia® (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 Eyllia® (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 Eyllia® (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 Eyllia® (aflibercepte) 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 Eyllia® (aflibercepte) 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)	Eyllia® 2mg Q4 (N = 114)	Controle <sup>(E)</sup> (N = 73)	Eyllia® 2mg (N = 114)	Controle <sup>(E,F)</sup> (N = 73)	Eyllia® <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%

**CONFIDENCIAL**

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



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 ponderada <sup>A,B,E)</sup> (IC de 95%) Valor-p		44,8% (33,0; 56,6) p < 0,0001		25,9% (11,8; 40,1) p = 0,0006		26,7% (13,1; 40,3) 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)
Diferença na média LS <sup>A,C,D,E)</sup> (IC de 95%) Valor-p		21,7 (17,4; 26,0) p < 0,0001		12,7 (7,7; 17,7) p < 0,0001		11,8 (6,7; 17,0) 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%) Valor-p		38,3% (24,4; 52,1) p < 0,0001		27,9% (13,0; 42,7) p = 0,0004		28,0% (13,3 ; 42,6) 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%) Valor-p		14,7 (10,8; 18,7) p < 0,0001		13,2 (8,2; 18,2) p < 0,0001		7,6 (2,1; 13,1) p = 0,0070

A) A diferença é Eylia® (afibercepte) 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)

**CONFIDENCIAL**

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

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

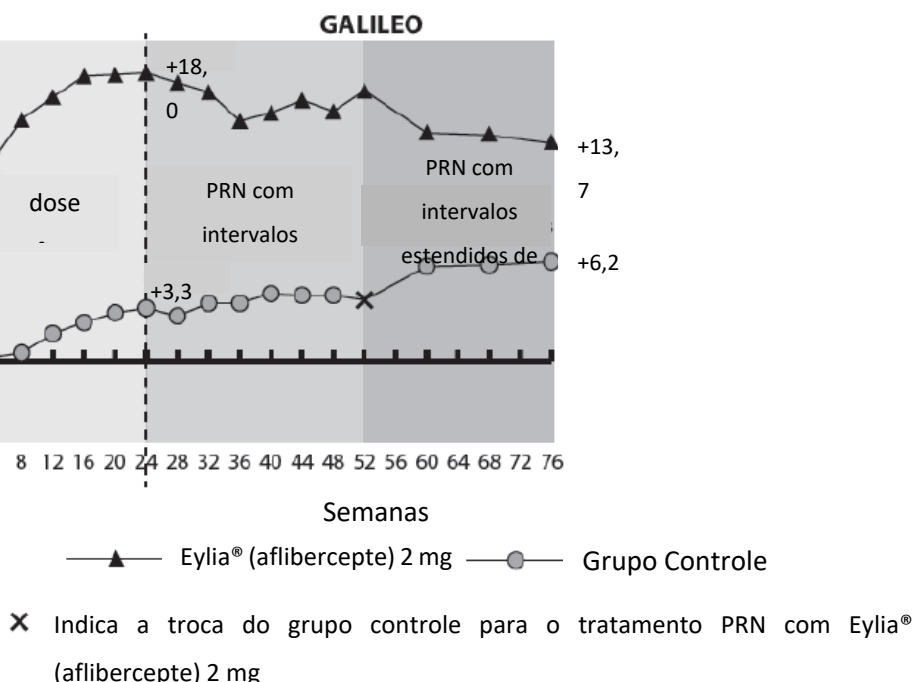
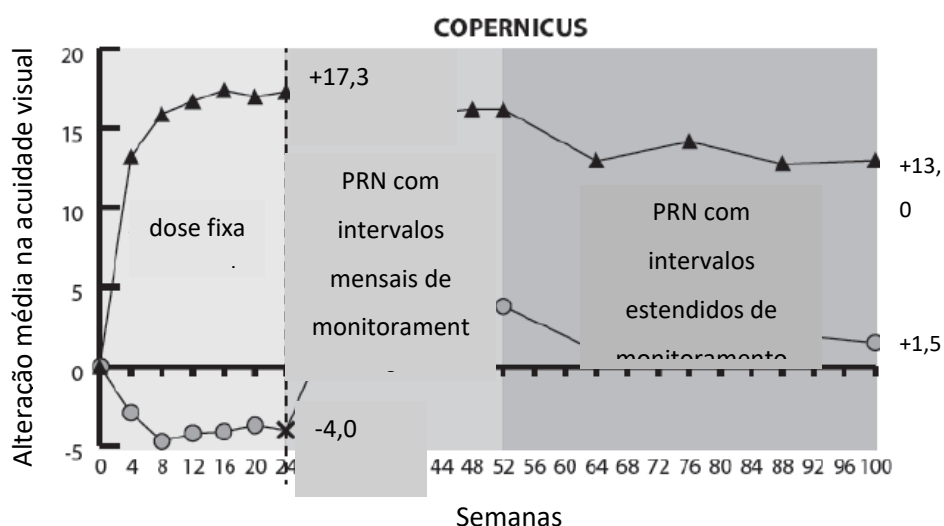
D) A diferença média LS e o intervalo de confiança (IC) baseados em modelo ANCOVA com fatores de grupo de tratamento, região (América versus demais países do mundo para COPERNICUS e Europa versus Ásia/Pacífico para GALILEO) e categoria de base BCVA (> 20/200 e ≤ 20/200)

E) No estudo COPERNICUS, pacientes do grupo controle poderiam receber Eyllia® (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 Eyllia® (aflibercepte) 2 mg receberam Eyllia® (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 Eyllia® (aflibercepte) 2mg receberam Eyllia® (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)**



No estudo GALILEO, 86,4% (n=89) dos pacientes no grupo com Eylia® (afibercepte) 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® (afibercepte) 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® (afibercepte) e 84% (n=42) no grupo com injeções simuladas.

No estudo COPERNICUS, 67,5% (n=77) dos pacientes no grupo com Eylia® (afibercepte) e 68,5% (n=50) dos pacientes no grupo com injeções simuladas tinham OVCR com perfusão no período basal. Na semana 24, esta proporção era de 87,4%(n=90) no grupo com Eylia® (afibercepte) 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® (afibercepte) e 78% (n=39) no grupo com injeções simuladas. Pacientes do grupo com as injeções simuladas foram elegíveis a receber Eylia® (afibercepte) a partir da semana 24.

O efeito benéfico do tratamento com Eylia® (afibercepte) 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® (afibercepte) 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® (afibercepte) 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® (afibercepte)). 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® (afibercepte) 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® (afibercepte) 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® (afibercepte) 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® (afibercepte) 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® (afibercepte) 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® (afibercepte) com início na semana 24 (Controle Ativo/ Grupo Eylia® (afibercepte) 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.

#### **CONFIDENCIAL**

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

**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® (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)
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)
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).

**CONFIDENCIAL**

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

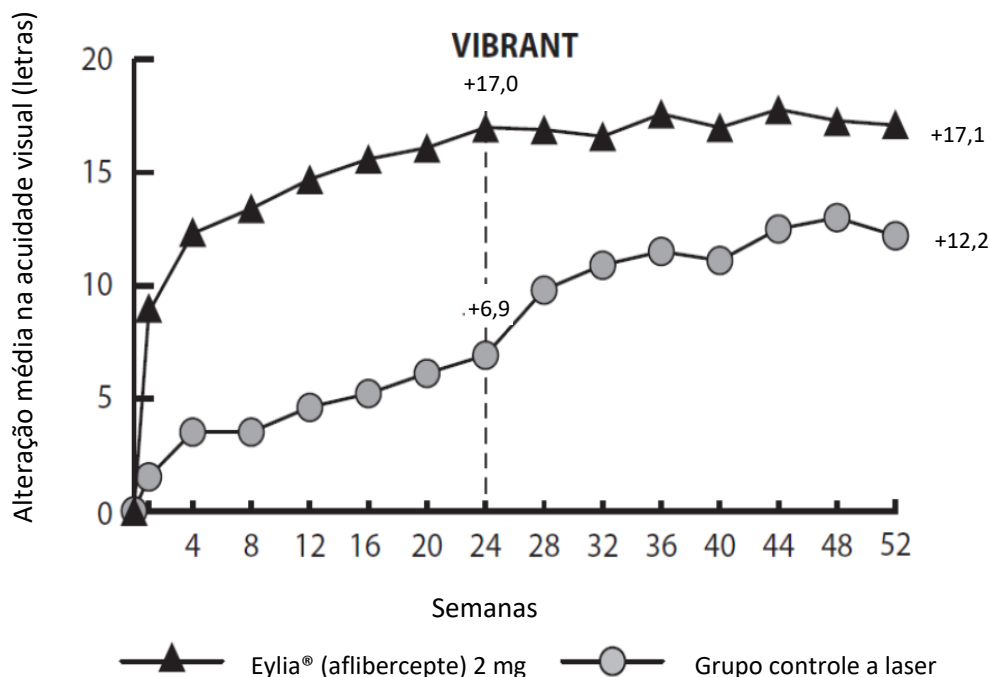
C) Diferença média de LS e IC de 95% baseado no modelo ANCOVA com o grupo de tratamento, a categoria da BCVA no período basal ( $> 20/200$  e  $\leq 20/200$ ) e a região (América do Norte vs Japão) como efeitos fixos, e a BCVA no período basal como covariável.

D) A partir da semana 24, o intervalo de tratamento no grupo tratado com Eylia® (aflibercepte) 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® (aflibercepte), 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® (aflibercepte). O regime fixo para o resgate com Eylia® (aflibercepte) foi de três vezes Eylia® (aflibercepte) 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**



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

**CONFIDENCIAL**

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

elegíveis ao tratamento de resgate com Eyllia® (afibercepte) 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 Eyllia® (afibercepte) 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 Eyllia® (afibercepte). 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 Eyllia® (afibercepte) 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 Eyllia® (afibercepte) administrados a cada 8 semanas, após 5 injeções mensais iniciais (2Q8 de Eyllia® (afibercepte));
- 2) 2 mg de Eyllia® (afibercepte) administrados a cada 4 semanas (2Q4 de Eyllia® (afibercepte)); 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 Eyllia® (afibercepte) poderiam receber laser e os pacientes no grupo controle poderiam receber Eyllia® (afibercepte).

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 Eyllia® (afibercepte) quanto o grupo 2Q4 de Eyllia® (afibercepte), 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.

**CONFIDENCIAL**

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

**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 <sup>®</sup> 2 mg Q8 <sup>A)</sup> (n = 135)	Eylia <sup>®</sup> 2 mg Q4 (n = 136)	Controle Ativo (laser) (n = 132)	Eylia <sup>®</sup> 2 mg Q8 <sup>A)</sup> (n = 135)	Eylia <sup>®</sup> 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**

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

Resultados de eficácia	VISTA <sup>DME</sup>			VISTA <sup>DME</sup>		
	52 Semanas			100 Semanas		
	Eylia <sup>®</sup> 2 mg Q8 <sup>A)</sup> (n = 151)	Eylia <sup>®</sup> 2 mg Q4 (n = 154)	Controle Ativo (laser) (n = 154)	Eylia <sup>®</sup> 2 mg Q8 <sup>A)</sup> (n = 151)	Eylia <sup>®</sup> 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<sup>®</sup> (afibercepte) 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.

**CONFIDENCIAL**

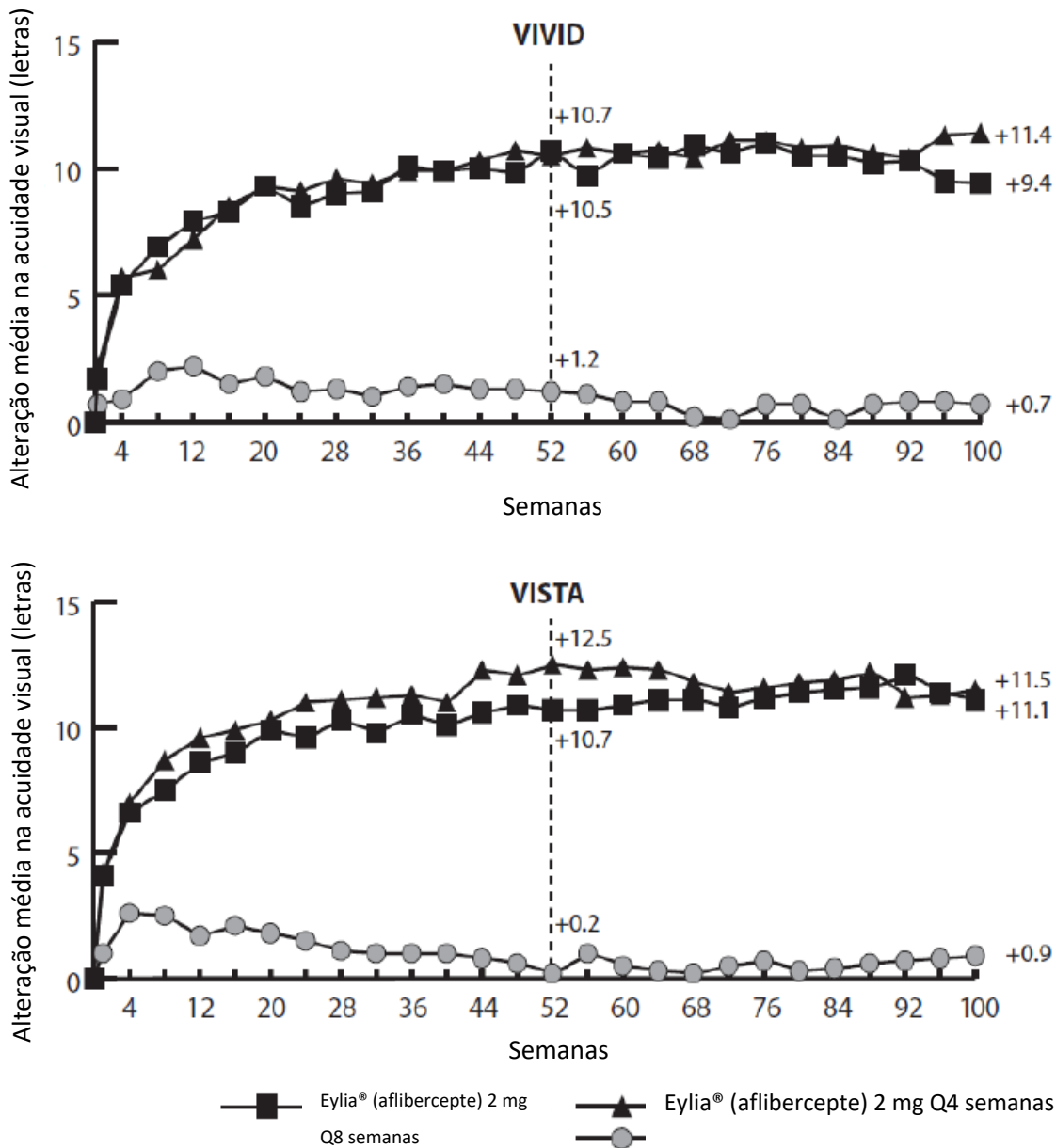
Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Bayer S/A.



**CONFIDENCIAL**

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

**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>**



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.

**CONFIDENCIAL**

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

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) intravítreo 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 <sup>®</sup> 2 mg (N = 90)	Injeções simuladas / Eylia <sup>®</sup> 2 mg (N = 31)	Eylia <sup>®</sup> 2 mg (N = 90)
Alteração média na pontuação das letras de	-2,0	12,1	3,9	13,5

**CONFIDENCIAL**

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

BCVA <sup>B)</sup> como medido pela tabela de ETDRS a partir do período basal (SD) <sup>B)</sup>	(9,7)	(8,3)	(14,3)	(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)

<sup>A)</sup> LOCF: Last Observation Carried Forward (Observação mais recente)

<sup>B)</sup> 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)

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

<sup>D)</sup> IC: Intervalo de Confiança

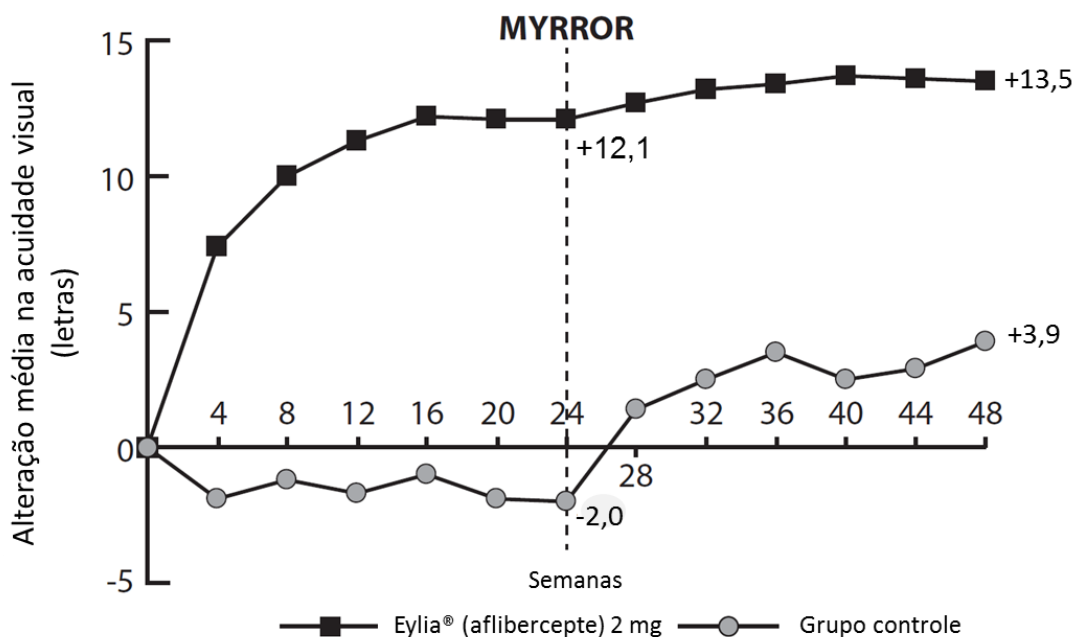
<sup>E)</sup> Diferença na média de LS e IC de 95% baseado em modelo ANCOVA com o grupo de tratamento e país (designações do país) como efeitos fixos, e período basal de BCVA como covariante.

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

**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)**

**CONFIDENCIAL**

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



### 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

**CONFIDENCIAL**

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

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.

O estudo ALTAIR foi conduzido em pacientes japoneses sem tratamento prévio da DMRI do tipo neovascular ou úmida, demonstrando resultados semelhantes aos estudos VIEW utilizando 3 injeções iniciais mensais de 2 mg de Eyllia® (aflibercepte), seguida de uma injeção após mais 2 meses, e então continuando com regime de tratar e estender com intervalos de tratamento variáveis (ajustes de 2 semanas ou 4 semanas) até o máximo de 16 semanas de intervalo de acordo com critério pré-determinado. Na semana 52, houve uma diminuição média na espessura central da retina (ECR) por OCT de -134,4 e -126,1 micra no grupo de ajuste de 2 semanas e no grupo de ajuste de 4 semanas, respectivamente. A proporção de pacientes sem fluido por OCT na semana 52 foi de 68,3% e 69,1% nos grupos de ajuste de 2 semanas e 4 semanas, respectivamente.

### **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 Eyllia® (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 Eyllia® (aflibercepte) comparados com o grupo controle com laser, -192,4 e -183,1 micra para o grupo de Eyllia® (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 Eyllia® (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.

#### **CONFIDENCIAL**

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

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 Eyleia<sup>®</sup> (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 Eyleia<sup>®</sup> (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, consequente à ruptura da membrana de Bruch, e representa o evento de maior ameaça à visão na miopia patológica.

Em pacientes tratados com Eyleia<sup>®</sup> (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 Eyleia<sup>®</sup> (aflibercepte) na semana 24 (-79 micra e -4 micra para o grupo de tratamento do Eyleia<sup>®</sup> (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**

Eyleia<sup>®</sup> (aflibercepte) é administrado diretamente no vítreo para exercer efeitos locais no olho.

#### **- Absorção / Distribuição**

O aflibercepte é vagarosamente 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 saudáveis. 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 Eyleia<sup>®</sup> (aflibercepte) é uma terapia baseada em proteínas, nenhum estudo metabólico foi conduzido.

#### **CONFIDENCIAL**

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

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 Eyliã® (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 Eyliã® (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 embrionário 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 embrionário. 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.**

**CONFIDENCIAL**

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



- 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).

CONFIDENCIAL

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

- 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:

- o Diminuição da melhor acuidade visual corrigida (BCVA)  $\geq$  30 letras, em comparação à última avaliação.
- o 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.

**CONFIDENCIAL**

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

#### - 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 embrionária (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 Eylia® (aflibercepte) têm baixa influência sobre a atividade de dirigir ou operar máquinas, uma vez que os distúrbios visuais associados após uma injeção intravítrea de Eylia® (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.

#### CONFIDENCIAL

## **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:**

Nenhum estudo formal de interação medicamentosa foi realizado com Eylia® (aflibercepte).

O uso adjuvante de terapia fotodinâmica com verteporfina (PDT) e Eylia® (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:**

Eylia® (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).

**CONFIDENCIAL**

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

O tratamento com Eylia® (aflibercepte) é iniciado com uma injeção mensal por três doses consecutivas. O intervalo de tratamento é então estendido para dois meses.

Com base no julgamento do médico a respeito dos resultados visuais e/ou anatômicos, o intervalo de tratamento pode ser mantido em dois meses ou então estendido, utilizando o regime de tratar e estender, no qual os intervalos de injeção são aumentados em 2 ou 4 semanas de incremento para manter os resultados visuais e/ou anatômicos estáveis. Se os resultados visuais e/ou anatômicos se deteriorarem, o intervalo de tratamento deve ser diminuído conforme necessário.

Não há necessidade de monitoramento entre as injeções. Com base no julgamento do médico o cronograma de visitas de monitoramento pode ser mais frequente que as visitas para injeção.

Os intervalos de tratamento maiores que quatro meses entre as injeções não foram estudados (ver “Efeitos farmacodinâmicos”).

#### **- 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.

**CONFIDENCIAL**

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

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

A dose recomendada de Eyllia® (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. Extração de múltiplas doses de um único frasco-ampola pode aumentar o risco de contaminação e subsequente infecção.

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 Eyllia® (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, Eyllia® (aflibercepte) não deve ser misturado com outros medicamentos.

#### **➤ Instruções de uso**

O frasco-ampola é somente para dose única.

**CONFIDENCIAL**

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

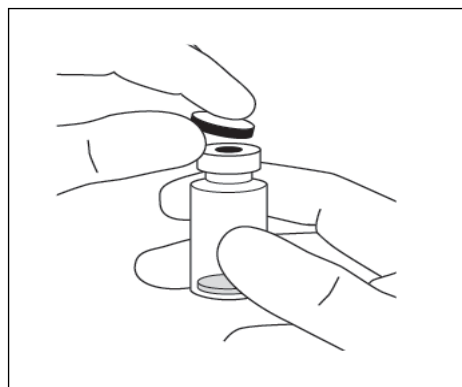
Antes da administração, a solução deve ser inspecionada visualmente para detecção de qualquer partícula estranha e/ou descoloração ou qualquer variação na aparência física. Caso observe algum desses eventos, descarte o medicamento.

Antes do uso, o frasco-ampola fechado de Eylia® (afibercepte) pode ser armazenado em temperatura ambiente (25°C) por até 24 horas. Após abertura do frasco-ampola, proceda sob condições assépticas.

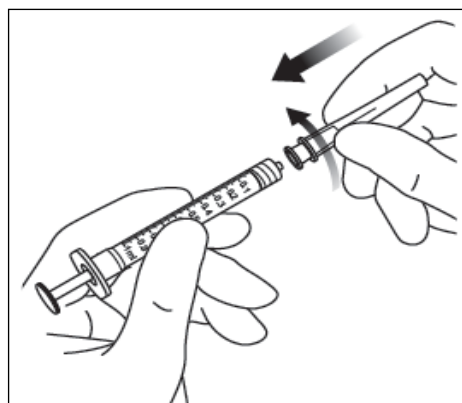
Para a injeção intravítrea, deve ser utilizada uma agulha de injeção de 30 G x ½ polegada (1,27cm).

#### - Frasco-ampola

1. Remova o lacre plástico e desinfete a parte externa da tampa de borracha do frasco-ampola.



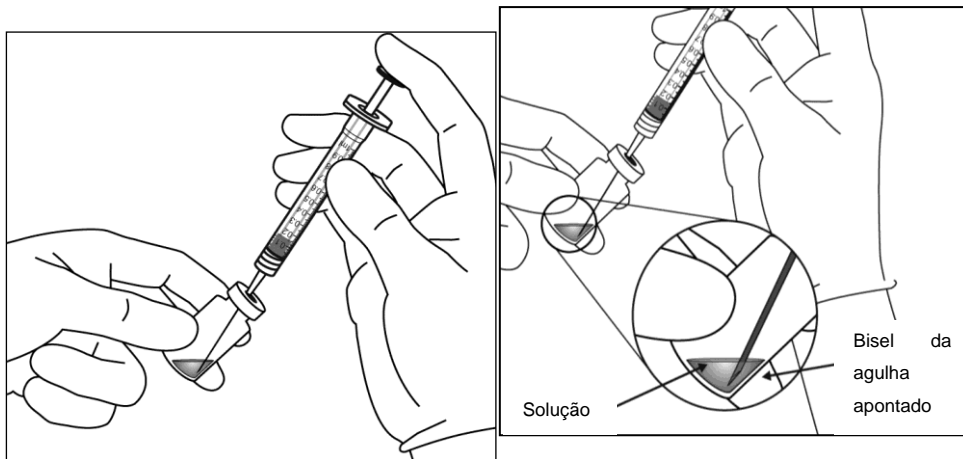
2. Conecte a agulha de 18 G com filtro de 5 micra fornecido no cartucho à seringa estéril de 1 mL com Luer-lock.



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® (afibercepte) 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.

#### CONFIDENCIAL

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

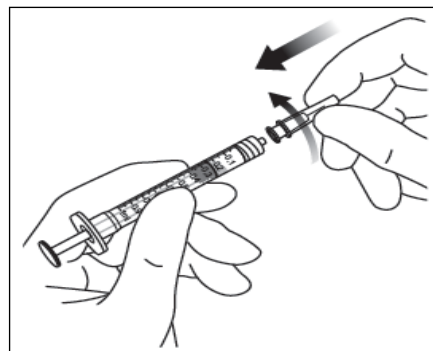


5. Certifique-se de que o êmbolo está suficientemente retraído quando o frasco-ampola for esvaziado, de maneira a não restar nada na agulha com filtro.

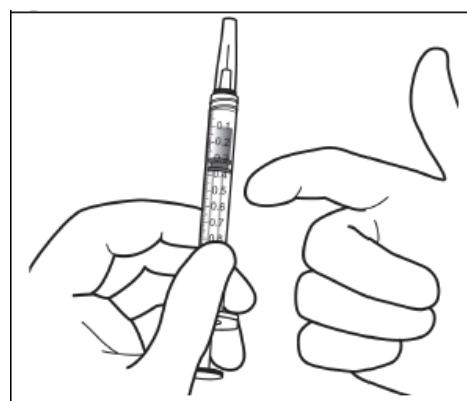
6. Remova a agulha com filtro e descarte-a de maneira apropriada.

**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.

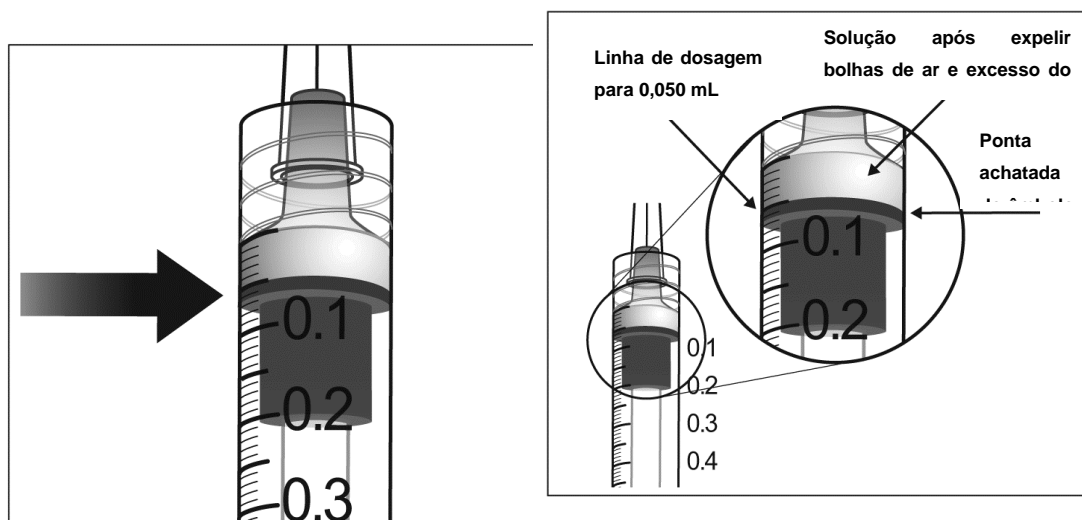


**CONFIDENCIAL**

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



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.



10. O frasco-ampola é somente para uso único. Extração de múltiplas doses de um único frasco-ampola pode aumentar o risco de contaminação e subsequente infecção.

## 9. REAÇÕES ADVERSAS:

### Resumo do perfil de segurança

Um total de 3102 pacientes tratados com Eyllia® (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 Eyllia® (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 Eyllia® (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.

**CONFIDENCIAL**

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

- 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)

Classificação por sistema corpóreo MedDRA Versão 14.0	Eylia® (aflibercepte) (n=1824)%	Controle ativo (ranibizumabe) (n=595)%
<b>Distúrbios no sistema imunológico</b>		
Hipersensibilidade	0,2%	0,3%
<b>Distúrbios do olho</b>		
Hemorragia subconjuntival	26,7%	29,9%
Acuidade visual reduzida	12,7%	11,3%
Dor no olho	10,3%	10,4%
Descolamento do vítreo	8,4%	8,1%
Catarata	7,9%	6,2%
Moscas volantes	7,6%	9,7%
Aumento da pressão intraocular	7,2%	10,8%
Descolamento do epitélio pigmentar da retina	4,7%	4,5%
Degeneração da retina	4,4%	4,5%
Aumento do lacrimejamento	3,9%	2,2%
Sensação de corpo estranho nos olhos	3,7%	3,9%
Dor no local de injeção	3,5%	4,0%
Visão borrada	3,5%	2,9%

CONFIDENCIAL

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

<b>Classificação por sistema corpóreo MedDRA Versão 14.0</b>	<b>Eylia® (aflibercepte) (n=1824)%</b>	<b>Controle ativo (ranibizumabe) (n=595)%</b>
Hiperemia ocular	3,3%	5,2%
Catarata nuclear	2,2%	2,5%
Ceratite punteada	2,1%	2,7%
Ruptura do epitélio pigmentar da retina	1,9%	1,5%
Catarata subcapsular	1,8%	0,8%
Hemorragia no local de injeção	1,8%	1,8%
Edema de pálpebra	1,8%	2,5%
Hiperemia conjuntival	1,4%	4,2%
Edema da córnea	1,3%	0,7%
Abrasão da córnea	1,2%	1,0%
Descolamento da retina	1,0%	1,0%
Catarata cortical	0,9%	1,2%
Erosão da córnea	0,9%	1,7%
Opacidade lenticular	0,8%	0,2%
Defeito no epitélio da córnea	0,8%	0,8%
Opacidade na câmara anterior	0,7%	1,5%
Irritação no local de injeção	0,5%	0,3%
Hemorragia vítrea	0,5%	0,7%
Rasgo na retina	0,3%	0,5%
Endoftalmite	0,3%	0,8%
Cegueira	0,2%	0,0
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%

**CONFIDENCIAL**

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

Classificação por sistema corpóreo MedDRA Versão 14.0	Eylia® (aflibercepte) (n=1824)%	Controle ativo (ranibizumabe) (n=595)%
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%

**CONFIDENCIAL**

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

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	
Hemorragia vítrea	2,3%	5,6%	3,7%	8,5%
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
Iridociclíte	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.				

**CONFIDENCIAL**

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

- 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® (aflibercepte) (MedDRA Versão 16.1). 91 pacientes foram tratados com 2 mg de Eylia® (aflibercepte), pelo menos uma vez.

- Com exposição à Eylia® (aflibercepte) da semana 24 até a semana 52. 152 pacientes foram tratados com 2 mg de Eylia® (aflibercepte), 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

CONFIDENCIAL

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

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>	
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.  
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)**

**CONFIDENCIAL**

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

<b>Classificação por sistema corpóreo</b> <b>Termo Preferido MedDRA Versão 17.0</b>	<b>Laser</b> <b>N=287</b> <b>(100%)</b>	<b>Eylia®</b> <b>(afilibercepte)</b> <b>2Q4</b> <b>N=291</b> <b>(100%)</b>	<b>Eylia®</b> <b>(afilibercepte)</b> <b>2Q8</b> <b>N=297</b> <b>(100%)</b>	<b>Eylia®</b> <b>(afilibercepte) combinado</b> <b>N=578 (100%)</b>
<b>Distúrbios no sistema imunológico</b>				
<b>Hipersensibilidade</b>	<b>0,0</b>	<b>1,4%</b>	<b>0,3%</b>	<b>0,9%</b>
<b>Distúrbios do olho</b>				
<b>Hemorragia subconjuntival</b>	<b>20,9%</b>	<b>34,0%</b>	<b>28,2%</b>	<b>31,1%</b>
<b>Acuidade visual reduzida</b>	<b>11,1%</b>	<b>6,2%</b>	<b>9,8%</b>	<b>8,0%</b>
<b>Dor no olho</b>	<b>9,1%</b>	<b>11,7%</b>	<b>9,8%</b>	<b>10,7%</b>
<b>Catarata</b>	<b>8,7%</b>	<b>12,4%</b>	<b>10,8%</b>	<b>11,6%</b>
<b>Hemorragia vítrea</b>	<b>7,0%</b>	<b>4,8%</b>	<b>2,4%</b>	<b>3,6%</b>
<b>Descolamento do vítreo</b>	<b>6,3%</b>	<b>6,2%</b>	<b>9,8%</b>	<b>8,0%</b>
<b>Moscas volantes</b>	<b>5,6%</b>	<b>10,3%</b>	<b>6,6%</b>	<b>8,5%</b>
<b>Hiperemia ocular</b>	<b>4,9%</b>	<b>3,1%</b>	<b>4,2%</b>	<b>3,6%</b>
<b>Aumento da pressão intraocular</b>	<b>4,5%</b>	<b>11,3%</b>	<b>7,0%</b>	<b>9,2%</b>
<b>Visão borrada</b>	<b>4,2%</b>	<b>4,1%</b>	<b>2,8%</b>	<b>3,5%</b>
<b>Sensação de corpo estranho nos olhos</b>	<b>3,5%</b>	<b>3,4%</b>	<b>3,1%</b>	<b>3,3%</b>
<b>Catarata nuclear</b>	<b>3,5%</b>	<b>2,4%</b>	<b>2,1%</b>	<b>2,2%</b>
<b>Catarata cortical</b>	<b>2,8%</b>	<b>2,7%</b>	<b>4,2%</b>	<b>3,5%</b>
<b>Catarata subcapsular</b>	<b>2,8%</b>	<b>4,5%</b>	<b>3,8%</b>	<b>4,2%</b>
<b>Aumento do lacrimejamento</b>	<b>2,1%</b>	<b>4,5%</b>	<b>3,1%</b>	<b>3,8%</b>
<b>Hiperemia conjuntival</b>	<b>2,1%</b>	<b>2,7%</b>	<b>0,7%</b>	<b>1,7%</b>
<b>Abrasão da córnea</b>	<b>2,1%</b>	<b>1,4%</b>	<b>2,1%</b>	<b>1,7%</b>
<b>Ceratite punteada</b>	<b>1,7%</b>	<b>3,8%</b>	<b>4,9%</b>	<b>4,3%</b>
<b>Erosão da córnea</b>	<b>1,4%</b>	<b>1,4%</b>	<b>1,7%</b>	<b>1,6%</b>
<b>Edema de pálpebra</b>	<b>1,4%</b>	<b>1,0%</b>	<b>2,1%</b>	<b>1,6%</b>
<b>Opacidade lenticular</b>	<b>1,0%</b>	<b>0,7%</b>	<b>0,3%</b>	<b>0,5%</b>
<b>Irritação no local de injeção</b>	<b>1,0%</b>	<b>0,3%</b>	<b>0,0</b>	<b>0,2%</b>
<b>Dor no local de injeção</b>	<b>0,7%</b>	<b>2,1%</b>	<b>1,7%</b>	<b>1,9%</b>

**CONFIDENCIAL**

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



Classificação por sistema corpóreo Termo Preferido MedDRA Versão 17.0	Laser N=287 (100%)	Eylia® (afibercepte) 2Q4 N=291 (100%)	Eylia® (afibercepte) 2Q8 N=297 (100%)	Eylia® (afibercepte) combinado N=578 (100%)
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® (afibercepte), bem como os pacientes randomizados para o grupo de Eylia® (afibercepte) 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® (afibercepte).

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® (afibercepte) (1 em 474 injeções intravítreas) e incluíram buraco macular.

Tabela 10: Reações adversas ao medicamento em pacientes tratados com Eylia® (afibercepte) ou com injeções simuladas (controle) (MYRROR, período basal até 48 semanas)

**CONFIDENCIAL**

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

<b>Classificação por sistema corpóreo</b> <b>Termo preferencial</b> <b>MedDRA Versão 16.1</b>	<b>Eylia® (afibercepte)<sup>a</sup></b> <b>(n=91)%</b>	<b>Controle/PRN<sup>b</sup></b> <b>(n=31%)</b>
<b>Distúrbios do olho</b>		
<b>Hemorragia subconjuntival</b>	<b>11,0%</b>	<b>3,2%</b>
<b>Dor no olho</b>	<b>7,7%</b>	<b>3,2%</b>
<b>Ceratite punteada</b>	<b>6,6%</b>	<b>9,7%</b>
<b>Hiperemia ocular</b>	<b>2,2%</b>	<b>3,2%</b>
<b>Erosão da córnea</b>	<b>2,2%</b>	<b>3,2%</b>
<b>Catarata subcapsular</b>	<b>1,1%</b>	<b>0,0</b>
<b>Rasgo na retina</b>	<b>1,1%</b>	<b>0,0</b>
<b>Moscas volantes</b>	<b>1,1%</b>	<b>0,0</b>
<b>Degeneração da retina</b>	<b>1,1%</b>	<b>0,0</b>
<b>Hemorragia vítrea</b>	<b>1,1%</b>	<b>0,0</b>
<b>Descolamento da retina</b>	<b>0,0</b>	<b>3,2%</b>
<p><b>PRN = conforme necessário (pro re nata)</b></p> <p><b>a Eylia® (afibercepte) administrado no período basal e potencialmente a cada quatro semanas, no caso de persistência da doença ou recorrência.</b></p> <p><b>b Injeção obrigatória de Eylia® (afibercepte) na semana 24, e subsequentemente, em caso de persistência ou recorrência da doença, potencialmente a cada 4 semanas.</b></p> <p><b>Observação: Os pacientes são contados apenas uma vez em cada linha, mas podem aparecer em mais de uma linha.</b></p>		

#### **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® (afibercepte) 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 afibercepte e os respectivos grupos comparadores.**

##### **Imunogenicidade**

**CONFIDENCIAL**

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

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 que possui nova indicação terapêutica no país 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 ao Sistema de Notificação de Eventos Adversos a Medicamentos - VIGIMED, disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/vigimed>, 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.”

#### **DIZERES LEGAIS**

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:

**CONFIDENCIAL**

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

**Vetter Pharma-Fertigung GmbH Co. & KG**

Langenargen - Alemanha

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**

**VE0119-CCDS12**



**CONFIDENCIAL**

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

## ANEXO 2. PREÇO – EYLIA®

Anexo enviado via digital em *pen drive* e via impressa.



### PREÇOS MÁXIMOS DE MEDICAMENTOS POR PRINCÍPIO ATIVO PARA COMPRAS PÚBLICAS PREÇO FÁBRICA - PF E PREÇO MÁXIMO DE VENDA AO GOVERNO - PMVG<sup>(1,2)</sup>

CMED

Publicada em 09/05/2020, atualizada 18/05/2020 19h03.

GGREM	Medicamento (Laboratório)	Apresentação	ICMS 0%		ICMS 12%		ICMS 17%		ICMS 17,5%		ICMS 18%		ICMS 20%	
			PF	PMVG	PF	PMVG	PF	PMVG	PF	PMVG	PF	PMVG	PF	PMVG
<b>PRINCÍPIO ATIVO: ADAPALENO;FOSFATO DE CLINDAMICINA</b>														
521904503172919	ADACNE CLIN (GLENMARK)	1 MG/G + 10 MG/G GEL DERM CT BG AL REV PLAS X 45 G	38,31	29,02	41,96	33,53	44,87	35,86	45,18	36,10	45,50	36,36	46,82	37,41
<b>PRINCÍPIO ATIVO: ADAPALENO;PERÓXIDO DE BENZOILA</b>														
510102001171319	EPIDOL (GALDERMA BRASIL)	1MG/G + 25MG/G GEL TOP CT BG AL/PLAS OPC X 300	84,05	51,10	74,02	59,15	79,15	63,25	79,70	63,69	80,26	64,14	82,59	66,00
510102001729212	EPIDOL (GALDERMA BRASIL)	1MG/G + 25MG/G GEL TOP CT BG AL/PLAS OPC X 600	115,05	91,94	132,96	106,24	142,17	113,81	143,16	114,40	144,17	115,21	148,34	118,54
<b>PRINCÍPIO ATIVO: ADEFOVIR DIVIPOXILA</b>														
510610001115217	HEPSERA (GLAXOSMITHKLINE BRASIL)	10 MG COM CT FR PLAS OPC X 30 ** CAP **	841,78	672,68										
<b>PRINCÍPIO ATIVO: ADENOSINA</b>														
511520010045207	ADENOSINA (HIPOLABORE)	3 MG/ML SOL INJ CT 2 AMP VD AMB X 2 ML	16,31	13,03	18,53	14,81	19,65	15,70	19,77	15,80	19,89	15,89	20,39	16,29
523700100193315	ADENOCARD (LISBS)	3 MG/ML SOL INJ CT 2 AMP VD AMB X 2 ML	38,41	30,69	43,86	34,88	48,28	38,98	46,56	37,21	45,84	37,43	48,01	38,36
523700102151316	ADENOCARD (LISBS)	3 MG/ML SOL INJ CT 80 AMP VD AMB X 2 ML	678,77	540,81	769,06	614,56	815,39	651,56	820,33	665,53	825,33	669,52	845,96	676,01
511613102154114	ADENOSINA (HIPOLABORE)	3 MG/ML SOL INJ CX 50 AMP VD AMB X 2 ML	424,88	339,52	482,82	385,82	511,90	409,06	515,01	411,54	518,15	414,05	531,10	424,40
<b>PRINCÍPIO ATIVO: AESCULUS HIPPOCASTANUM L.</b>														
500420000007107	FLUXOLV (AIRELA )	100 MG CAP DURA CT BL AL PLAS INC X 30 (**)	27,80	22,21	32,13	25,88	34,35	27,45	34,59	27,84	34,84	27,84	35,85	28,85
511420010007907	CASTANHA DA ÍNDIA HERBARIUM (HERBARIUM LABORATORIO BOTANICO)	100 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 30 (**)	18,79	15,02	21,71	17,36	23,22	18,56	23,38	18,68	23,55	18,82	24,23	19,36
540420000013407	VARIVAX (NATULAB S.A)	100 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 30 (**)	48,52	37,17	53,76	42,96	57,49	45,94	57,89	46,26	58,29	46,58	59,88	47,03
503420000018207	CASTANHA DA ÍNDIA (BELFAR)	100 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 30 (**)	18,54	14,90	21,54	17,21	23,03	18,40	23,19	18,53	23,36	18,57	24,03	19,20
511420010007907	CASTANHA DA ÍNDIA HERBARIUM (HERBARIUM LABORATORIO BOTANICO)	100 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 45 (**)	26,85	21,48	31,03	24,80	33,18	26,51	33,41	26,70	33,65	26,89	34,62	27,86
503420000018307	CASTANHA DA ÍNDIA (BELFAR)	100 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 60 (**)	29,46	23,54	34,04	27,20	36,40	29,08	36,66	29,30	36,92	29,50	37,99	30,36
540420000013507	VARIVAX (NATULAB S.A)	100 MG COM REV CX BL AL PLAS INC X 500 (EMB HOSP) (**)	246,52	196,99	284,86	227,66	304,63	243,43	306,76	245,13	306,92	246,86	317,86	254,00
508220000000207	CASTANHA DA ÍNDIA ATALAIA (FARMABRAZ BETA ATALAIA)	100 MG DRG CT BL AL PLAS INC X 30 (**)	28,50	20,38	29,47	23,55	31,51	25,18	31,73	25,36	31,95	25,53	32,86	26,27
587620000001107	VARILESS BIONATUS (BIONATUS BOTÂNICO)	170 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 30 (**)	21,59	17,26	24,96	19,94	26,68	21,32	26,87	21,47	27,05	21,62	27,84	22,25
515120010011407	PROCTOCAPS (KLEY HERTZ S.A)	250 MG CAP DURA CT FR VD AMB X 20	15,88	12,69	18,35	14,68	19,62	15,68	19,76	15,79	19,90	15,90	20,46	16,37
581220070001307	VITATRAT (LABORATORIO VITALAB)	250 MG CAP GEL DURA CT FR PLAS OPC X 45 (**)	31,20	24,93	36,06	28,81	38,55	30,81	38,82	31,02	38,10	31,24	40,23	32,15
500220010044007	VENOCUR FIT (ABBOTT S DO BRASIL)	263,2 MG COM REV LB RET BL AL PLAS INC X 20	26,49	20,37	29,33	23,44	31,29	25,00	31,50	25,17	31,72	25,36	32,80	26,06
500220010044107	VENOCUR FIT (ABBOTT S DO BRASIL)	263,2 MG COM REV LB RET BL AL PLAS INC X 30	36,70	28,53	41,08	32,83	43,83	35,02	44,12	35,26	44,42	35,50	46,66	36,49
500220010044207	VENOCUR FIT (ABBOTT S DO BRASIL)	263,2 MG COM REV LB RET BL AL PLAS INC X 60	54,85	43,03	63,11	50,43	67,34	53,81	67,79	54,17	68,25	54,54	70,16	56,08
5161200000003507	PHYTOVEIN (LABORATORIO CATARINENSE)	300 MG CAP GEL DURA CT BL AL PLAS INC X 45 (**)	28,73	22,96	33,30	26,53	35,50	28,37	35,75	28,57	36,00	28,77	37,04	29,80
541220020000807	VARICELL PHYTO (VDFARMA DE MEDICAMENTOS)	500 MG CAP DURA CT BL AL PLAS AMB X 20 (**)	32,89	26,28	38,01	30,37	40,64	32,48	40,93	32,71	41,21	32,93	42,41	33,89
501920010000507	CASTANHA DA ÍNDIA EC (AS ERVAS CURAM INDUSTRIA)	500 MG CAP GEL DURA CT FR PLAS OPC X 50 (**)	18,80	15,02	21,83	17,28	23,08	18,44	23,24	18,57	23,39	18,69	24,05	19,22
<b>PRINCÍPIO ATIVO: AFLIBERCEPTE</b>														
576720050086217	ZALTRAP (SANOFI MEDLEY )	25 MG/ML SOL DIL INFUS CT FA VD TRANSP X 4 ML	1070,30	856,28	1216,25	971,91	1289,52	1030,46	1297,33	1036,70	1306,24	1043,02	1337,86	1069,10
502817040072707	ZALTRAP (SANOFI-AVENTIS)	25 MG/ML SOL DIL INFUS CT FA VD TRANSP X 4 ML	1070,30	856,28	1216,25	971,91	1289,52	1030,46	1297,33	1036,70	1306,24	1043,02	1337,86	1069,10
576720060086317	ZALTRAP (SANOFI MEDLEY )	25 MG/ML SOL DIL INFUS CT FA VD TRANSP X 8 ML	2140,60	1710,56	2432,50	1943,81	2579,04	2060,91	2594,67	2073,40	2610,49	2086,04	2675,75	2138,19
502817040072807	ZALTRAP (SANOFI-AVENTIS)	25 MG/ML SOL DIL INFUS CT FA VD TRANSP X 8 ML	2140,60	1710,56	2432,50	1943,81	2579,04	2060,91	2594,67	2073,40	2610,49	2086,04	2675,75	2138,19
533613200213302	EYLIA (BAYER)	40 MG/ML SOL INJ CT 1 FA VD TRANS X 0,279 ML + AGU COM FILTRO&nbap;01	3313,10	2647,50	3764,80	3008,52	3991,69	3189,76	4015,88	3209,09	4040,37	3229,86	4141,38	3309,39
538913200214202	EYLIA (BAYER)	40 MG/ML SOL INJ CT 1 SER PREENC VD TRANS BL PLAS X 0,165 ML	3313,10	2647,50	3764,80	3008,52	3991,69	3189,76	4015,88	3209,09	4040,37	3229,86	4141,38	3309,39

CONFIDENCIAL

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

### ANEXO 3. BASES DE DADOS PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

Bases de Dados	Endereço	Acesso
<i>Cochrane Library</i>	<a href="http://www.thecochranelibrary.com">www.thecochranelibrary.com</a>	LIVRE
PubMed	<a href="http://www.pubmed.gov">www.pubmed.gov</a>	LIVRE
LILACS	<a href="http://www.bireme.br">www.bireme.br</a>	LIVRE
CRD	<a href="http://www.york.ac.uk/inst/crd">www.york.ac.uk/inst/crd</a>	LIVRE

LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde; CRD: *Centre for Reviews and Dissemination*.

**CONFIDENCIAL**

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

## ANEXO 4. 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. (100)

### Formulário de avaliação de qualidade de estudos clínicos randomizados

Parâmetros	Ohji 2020 (53)
1. O estudo aborda uma questão pertinente e claramente definida?	<input checked="" type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Sem informações que permitam avaliação
2. A distribuição dos sujeitos de pesquisa nos grupos foi randomizada?	<input checked="" type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Sem informações que permitam avaliação
3. Houve sigilo da alocação?	<input type="radio"/> Sim <input checked="" type="radio"/> Não <input type="radio"/> Sem informações que permitam avaliação
4. Participantes e investigadores foram mantidos "cegos" quanto à alocação do tratamento	<input type="radio"/> Sim <input checked="" type="radio"/> Não <input type="radio"/> Sem informações que permitam avaliação
5. Os grupos de tratamento e de controle eram semelhantes (características basais) no início do estudo?	<input checked="" type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Sem informações que permitam avaliação
6. A única diferença entre os dois grupos foi o tratamento sob investigação?	<input checked="" type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Sem informações que permitam avaliação
7. Todos os resultados relevantes clinicamente foram mensurados de forma padronizada, validada e confiável?	<input checked="" type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Sem informações que permitam avaliação

**CONFIDENCIAL**

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

Parâmetros	Ohji 2020 (53)	
<b>8. Qual o percentual de indivíduos ou grupos recrutados para o estudo, em cada braço/grupo de tratamento, que desistiram antes que o estudo fosse concluído?</b>	<b>Semana 52</b>	<b>Semana 96</b>
	IVT-AFL-2S: 10,5%	IVT-AFL-2S: 12,9%
	IVT-AFL-4S: 5,7%	IVT-AFL-4S: 15,4%
<b>9. Todos os sujeitos foram analisados nos grupos para os quais foram alocados inicialmente (avaliação por intenção de tratar – ITT).</b>	<input checked="" type="checkbox"/> Sim	
	<input type="checkbox"/> Não	
	<input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação	
	<input type="checkbox"/> Não se aplica	
<b>10. Em caso de estudos multicêntricos, os resultados foram comparáveis para todos os centros de pesquisa?</b>	<input type="checkbox"/> Sim	
	<input type="checkbox"/> Não	
	<input checked="" type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação	
	<input type="checkbox"/> Não se aplica	

Fonte: SIGN – < <http://www.sign.ac.uk/methodology/checklists.html> > (163)

**CONFIDENCIAL**

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



## Formulário de avaliação de qualidade de estudos de coorte

Parâmetros	Traine 2019 (101)	Mekjavić 2017 (102)	Yamamoto 2017 (105)	Chatzralli 2018 (103)	Adrian, 2018 (104)
<b>The study addresses an appropriate and clearly focused question.</b>	Yes (x)	Yes (x)	Yes (x)	Yes (x)	Yes (x)
	Can't say ( )	Can't say ( )	Can't say ( )	Can't say ( )	Can't say ( )
	No ( )	No ( )	No ( )	No ( )	No ( )
<b>The two groups being studied are selected from source populations that are comparable in all respects other than the factor under investigation.</b>	Yes ( )	Yes ( )	Yes ( )	Yes (x)	Yes ( )
	Can't say ( )	Can't say ( )	Can't say ( )	Can't say ( )	Can't say (x)
	No ( )	No ( )	No ( )	No ( )	No ( )
	Does not apply (x)	Does not apply (x)	Does not apply (x)	Does not apply ( )	Does not apply ( )
<b>The study indicates how many of the people asked to take part did so, in each of the groups being studied.</b>	Yes ( )	Yes ( )	Yes ( )	Yes ( )	Yes ( )
	No ( )	No ( )	No ( )	No ( )	No ( )
	Does not apply (x)	Does not apply (x)	Does not apply (x)	Does not apply (x)	Does not apply (x)
<b>The likelihood that some eligible subjects might have the outcome at the time of enrolment is assessed and taken into account in the analysis.</b>	Yes ( )	Yes ( )	Yes ( )	Yes ( )	Yes ( )
	Can't say ( )	Can't say ( )	Can't say ( )	Can't say ( )	Can't say ( )
	No ( )	No ( )	No ( )	No ( )	No ( )
	Does not apply (x)	Does not apply (x)	Does not apply (x)	Does not apply (x)	Does not apply (x)
<b>What percentage of individuals or clusters recruited into each arm of the study dropped out before the study was completed.</b>	Does not apply	Does not apply	Does not apply	Does not apply	Does not apply
<b>Comparison is made between full participants and those lost to follow up, by exposure status.</b>	Yes ( )	Yes ( )	Yes ( )	Yes ( )	Yes ( )
	Can't say ( )	Can't say ( )	Can't say ( )	Can't say ( )	Can't say ( )
	No ( )	No ( )	No ( )	No ( )	No ( )
	Does not apply (x)	Does not apply (x)	Does not apply (x)	Does not apply (x)	Does not apply (x)
<b>The outcomes are clearly defined.</b>	Yes (x)	Yes (x)	Yes (x)	Yes (x)	Yes (x)
	Can't say ( )	Can't say ( )	Can't say ( )	Can't say ( )	Can't say ( )
	No ( )	No ( )	No ( )	No ( )	No ( )
<b>The assessment of outcome is made blind to exposure status. If the</b>	Yes ( )	Yes ( )	Yes ( )	Yes ( )	Yes ( )
	Can't say ( )	Can't say ( )	Can't say ( )	Can't say (x)	Can't say ( )

**CONFIDENCIAL**

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

<b>study is retrospective this may not be applicable.</b>	No ( ) Does not apply (x)	No ( ) Does not apply (x)	No ( ) Does not apply (x)	No ( ) Does not apply ( )	No (x) Does not apply ( )
<b>Where blinding was not possible, there is some recognition that knowledge of exposure status could have influenced the assessment of outcome.</b>	Yes ( ) Can't say ( ) No (x)	Yes ( ) Can't say ( ) No (x)	Yes ( ) Can't say (x) No ( )	Yes ( ) Can't say (x) No ( )	Yes (x) Can't say ( ) No ( )
<b>The method of assessment of exposure is reliable.</b>	Yes (x) Can't say ( ) No ( )	Yes (x) Can't say ( ) No ( )	Yes (x) Can't say ( ) No ( )	Yes (x) Can't say ( ) No ( )	Yes (x) Can't say ( ) No ( )
<b>Evidence from other sources is used to demonstrate that the method of outcome assessment is valid and reliable.</b>	Yes (x) Can't say ( ) No ( ) Does not apply ( )	Yes (x) Can't say ( ) No ( ) Does not apply ( )	Yes (x) Can't say ( ) No ( ) Does not apply ( )	Yes (x) Can't say ( ) No ( ) Does not apply ( )	Yes (x) Can't say ( ) No ( ) Does not apply ( )
<b>Exposure level or prognostic factor is assessed more than once.</b>	Yes ( ) Can't say ( ) No ( ) Does not apply (x)	Yes ( ) Can't say ( ) No ( ) Does not apply (x)	Yes ( ) Can't say ( ) No ( ) Does not apply (x)	Yes ( ) Can't say ( ) No ( ) Does not apply (x)	Yes ( ) Can't say ( ) No ( ) Does not apply (x)
<b>The main potential confounders are identified and taken into account in the design and analysis.</b>	Yes ( ) Can't say ( ) No (x)	Yes ( ) Can't say ( ) No (x)	Yes ( ) Can't say ( ) No (x)	Yes (x) Can't say ( ) No ( )	Yes ( ) Can't say ( ) No (x)
<b>Have confidence intervals been provided?</b>	Yes ( ) No (x)	Yes (x) No ( )	Yes (x) No ( )	Yes ( ) No (x)	Yes ( ) No (x)
<b>How well was the study done to minimize the risk of bias or confounding?</b>	High quality (++) ( ) Acceptable (+) (x) Unacceptable – reject ( )	High quality (++) ( ) Acceptable (+) (x) Unacceptable – reject ( )	High quality (++) ( ) Acceptable (+) (x) Unacceptable – reject ( )	High quality (++) ( ) Acceptable (+) (x) Unacceptable – reject ( )	High quality (++) ( ) Acceptable (+) (x) Unacceptable – reject ( )
<b>Taking into account clinical considerations, your evaluation of the methodology used, and the statistical power of</b>	Yes (x) No ( )	Yes (x) No ( )	Yes (x) No ( )	Yes (x) No ( )	Yes (x) No ( )

**CONFIDENCIAL**

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

**the study, do you think there is clear evidence of an association between exposure and outcome?**

**Are the results of this study directly applicable to the patient group targeted in this guideline?**

Yes (x)	Yes (x)	Yes (x)	Yes (x)	Yes (x)
No ( )	No ( )	No ( )	No ( )	No ( )

**Notes. Summarise the authors conclusions. Add any comments on your own assessment of the study, and the extent to which it answers your question and mention any areas of uncertainty raised above.**

Após administração de injeções IVT-AFL os pacientes tiveram melhores resultados na AV, tanto em ganho de letras, como em espessura da retina, durante os 4 anos do estudo.	O tratamento com injeções IVT-AFL conduzido sob um regime posológico de TES, em pacientes diagnosticados e sem tratamento prévio para DMRI, levou a uma melhora visual significativa em até 2 anos.	Após um ano de tratamento com injeção IVT-AFL em regime TES, foi possível observar melhoras nos parâmetros de BCVA e espessura central da retina de pacientes com DMRI.	Pacientes com EMRI com idade >90 anos podem se beneficiar do tratamento com IVT-AFL, porém não da mesma maneira que os mais jovens	Cerca de 70% dos olhos apresentam estabilidade ou melhora após dois anos de tratamento e a maioria dos pacientes recebe esquema posológico TES em um contexto de mundo real.
--	---	---	--	--

Fonte: SIGN – < <http://www.sign.ac.uk/methodology/checklists.html> >(163) IVT-AFL: intravítrea de aflibercepte; AV: acuidade visual; TES: tratar e estender; DMRI: degeneração macular relacionada à idade, BCVA: melhor acuidade visual corrigida.

**CONFIDENCIAL**

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

## Formulário de avaliação de qualidade de estudos de coorte

Parâmetros	Ito 2017 (106)	Barthelmes 2017 (109)	Almuhaseb 2017 (108)	Pawlicka 2017 (107)	Talks 2016 (110)
<b>The study addresses an appropriate and clearly focused question.</b>	Yes (x)	Yes (x)	Yes (x)	Yes (x)	Yes (x)
	Can't say ( )	Can't say ( )	Can't say ( )	Can't say ( )	Can't say ( )
	No ( )	No ( )	No ( )	No ( )	No ( )
<b>The two groups being studied are selected from source populations that are comparable in all respects other than the factor under investigation.</b>	Yes ( )	Yes ( )	Yes ( )	Yes ( )	Yes ( )
	Can't say ( )	Can't say ( )	Can't say ( )	Can't say (x)	Can't say ( )
	No (x)	No ( )	No ( )	No ( )	No ( )
	Does not apply ( )	Does not apply (x)	Does not apply (x)	Does not apply ( )	Does not apply (x)
<b>The study indicates how many of the people asked to take part did so, in each of the groups being studied.</b>	Yes ( )	Yes ( )	Yes ( )	Yes ( )	Yes ( )
	No ( )	No ( )	No ( )	No ( )	No ( )
	Does not apply (x)	Does not apply (x)	Does not apply (x)	Does not apply (x)	Does not apply (x)
<b>The likelihood that some eligible subjects might have the outcome at the time of enrolment is assessed and taken into account in the analysis.</b>	Yes ( )	Yes ( )	Yes ( )	Yes ( )	Yes ( )
	Can't say ( )	Can't say ( )	Can't say ( )	Can't say ( )	Can't say ( )
	No ( )	No ( )	No ( )	No ( )	No ( )
	Does not apply (x)	Does not apply (x)	Does not apply (x)	Does not apply (x)	Does not apply (x)
<b>What percentage of individuals or clusters recruited into each arm of the study dropped out before the study was completed.</b>	Does not apply	Does not apply	Does not apply	Does not apply	Does not apply
<b>Comparison is made between full participants and those lost to follow up, by exposure status.</b>	Yes ( )	Yes ( )	Yes ( )	Yes ( )	Yes ( )
	Can't say ( )	Can't say ( )	Can't say ( )	Can't say ( )	Can't say ( )
	No ( )	No ( )	No ( )	No ( )	No ( )
	Does not apply (x)	Does not apply (x)	Does not apply (x)	Does not apply (x)	Does not apply (x)
<b>The outcomes are clearly defined.</b>	Yes (x)	Yes (x)	Yes (x)	Yes (x)	Yes (x)
	Can't say ( )	Can't say ( )	Can't say ( )	Can't say ( )	Can't say ( )
	No ( )	No ( )	No ( )	No ( )	No ( )
<b>The assessment of outcome is made blind to exposure status. If the</b>	Yes ( )	Yes ( )	Yes ( )	Yes ( )	Yes ( )
	Can't say (x)	Can't say ( )	Can't say ( )	Can't say ( )	Can't say ( )

**CONFIDENCIAL**

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

<b>study is retrospective this may not be applicable.</b>	No ( ) Does not apply ( )	No ( ) Does not apply (x)	No ( ) Does not apply (x)	No (x) Does not apply ( )	No ( ) Does not apply (x)
<b>Where blinding was not possible, there is some recognition that knowledge of exposure status could have influenced the assessment of outcome.</b>	Yes ( ) Can't say ( ) No (x)	Yes ( ) Can't say (x) No ( )	Yes ( ) Can't say (x) No ( )	Yes ( ) Can't say ( ) No (x)	Yes ( ) Can't say ( ) No (x)
<b>The method of assessment of exposure is reliable.</b>	Yes (x) Can't say ( ) No ( )	Yes (x) Can't say ( ) No ( )	Yes (x) Can't say ( ) No ( )	Yes (x) Can't say ( ) No ( )	Yes (x) Can't say ( ) No ( )
<b>Evidence from other sources is used to demonstrate that the method of outcome assessment is valid and reliable.</b>	Yes (x) Can't say ( ) No ( ) Does not apply ( )	Yes (x) Can't say ( ) No ( ) Does not apply ( )	Yes (x) Can't say ( ) No ( ) Does not apply ( )	Yes (x) Can't say ( ) No ( ) Does not apply ( )	Yes (x) Can't say ( ) No ( ) Does not apply ( )
<b>Exposure level or prognostic factor is assessed more than once.</b>	Yes ( ) Can't say ( ) No ( ) Does not apply (x)	Yes ( ) Can't say ( ) No ( ) Does not apply (x)	Yes ( ) Can't say ( ) No ( ) Does not apply (x)	Yes ( ) Can't say ( ) No ( ) Does not apply (x)	Yes ( ) Can't say ( ) No ( ) Does not apply (x)
<b>The main potential confounders are identified and taken into account in the design and analysis.</b>	Yes ( ) Can't say ( ) No (x)	Yes ( ) Can't say ( ) No (x)	Yes ( ) Can't say ( ) No (x)	Yes ( ) Can't say ( ) No (x)	Yes (x) Can't say ( ) No ( )
<b>Have confidence intervals been provided?</b>	Yes ( ) No (x)	Yes (x) No ( )	Yes ( ) No (x)	Yes ( ) No (x)	Yes ( ) No (x)
<b>How well was the study done to minimize the risk of bias or confounding?</b>	High quality (++) ( ) Acceptable (+) (x) Unacceptable – reject ( )	High quality (++) ( ) Acceptable (+) (x) Unacceptable – reject ( )	High quality (++) ( ) Acceptable (+) (x) Unacceptable – reject ( )	High quality (++) ( ) Acceptable (+) (x) Unacceptable – reject ( )	High quality (++) ( ) Acceptable (+) (x) Unacceptable – reject ( )
<b>Taking into account clinical considerations, your evaluation of the methodology used, and the statistical power of</b>	Yes (x) No ( )	Yes (x) No ( )	Yes (x) No ( )	Yes (x) No ( )	Yes (x) No ( )

**CONFIDENCIAL**

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

**the study, do you think there is clear evidence of an association between exposure and outcome?**

**Are the results of this study directly applicable to the patient group targeted in this guideline?**

Yes (x)	Yes (x)	Yes (x)	Yes (x)	Yes (x)
No ( )	No ( )	No ( )	No ( )	No ( )

<b>Notes. Summarise the authors conclusions. Add any comments on your own assessment of the study, and the extent to which it answers your question and mention any areas of uncertainty raised above.</b>	O tratamento com injeções de IVT-AFL em um regime posológico de TES para pacientes com DMRI melhorou significativamente a BCVA e desfechos anatômicos.	O esquema posológico TES capaz de promover desfechos favoráveis em indivíduos com EMRI.	O aflibercepte administrado em um regime de dose fixa, ao longo de um ano, melhorou a AV e a morfologia macular em olhos sem tratamento prévio.	Em praticamente todos os pacientes, observou-se uma redução na espessura central da retina, com estabilização ou melhora da BCVA	Os resultados de AV deste estudo indicam um ganho médio de 5,1 letras em 1 ano.
--	--	---	---	--	---

Fonte: SIGN – < <http://www.sign.ac.uk/methodology/checklists.html> >(163) AV: acuidade visual; BCVA: melhor acuidade visual corrigida. TES: tratar e estender.

**CONFIDENCIAL**

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

**ANEXO 5. NÍVEIS DE EVIDÊNCIA CIENTÍFICA SEGUNDO A CLASSIFICAÇÃO DE OXFORD CENTER FOR EVIDENCE-BASED MEDICINE**

<b>Grau de recomendação</b>	<b>Nível de Evidência</b>	<b>Estudos de Tratamento</b>
A	1A	Revisão sistemática de ensaios clínicos controlados randomizados
	1B	Ensaio clínico controlado randomizado com intervalo de confiança estreito
	1C	Resultados terapêuticos do tipo “tudo ou nada”
B	2A	Revisão sistemática de estudos de coorte
	2B	Estudo de coorte (incluindo ensaio clínico randomizado de menor qualidade)
	2C	Observação de resultados terapêuticos ( <i>outcomes research</i> ); Estudo ecológico
	3A	Revisão sistemática de estudos de caso-controle
	3B	Estudo de caso-controle
C	4	Relato de caso (incluindo coorte ou caso-controle de menor qualidade)
D	5	Opinião desprovida de avaliação crítica ou baseada em matérias básicas (estudo fisiológico ou estudo com animais)

**CONFIDENCIAL**

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

## ANEXO 6. ESTUDOS EXCLUÍDOS DA REVISÃO SISTEMÁTICA DE AFLIBERCEPTE

Durante leitura do título ou resumo, todos os estudos que não se enquadravam nos critérios de elegibilidade foram excluídos.

Os motivos para exclusão dos estudos lidos na íntegra estão apresentados na tabela abaixo.

<b>Autores</b>	<b>Ano</b>	<b>Referência</b>	<b>Motivo da exclusão</b>
1. <b>Oca Lázaro <i>et al.</i></b>	2019	(164)	População ≤ 50 pacientes.
2. <b>Mursch-Edlmayr <i>et al.</i></b>	2019	(165)	População ≤ 50 pacientes.
3. <b>Klimešová <i>et al.</i></b>	2018	(166)	População ≤ 50 pacientes.
4. <b>Barakat <i>et al.</i></b>	2018	(167)	População ≤ 50 pacientes.
5. <b>Ogasawara <i>et al.</i></b>	2018	(168)	População ≤ 50 pacientes.
6. <b>Takeuchi <i>et al.</i></b>	2018	(169)	População ≤ 50 pacientes.
7. <b>Ozturk <i>et al.</i></b>	2018	(170)	População ≤ 50 pacientes.
8. <b>Christenbury <i>et al.</i></b>	2018	(171)	População ≤ 50 pacientes.
9. <b>Tetikoğlu <i>et al.</i></b>	2018	(172)	População ≤ 50 pacientes.
10. <b>DeCroos <i>et al.</i></b>	2017	(173)	População ≤ 50 pacientes.
11. <b>Sawada <i>et al.</i></b>	2018	(174)	População ≤ 50 pacientes.
12. <b>You <i>et al.</i></b>	2018	(175)	População ≤ 50 pacientes.

### CONFIDENCIAL

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



13. Takayama <i>et al.</i>	2017	(176)	Comparador não está de acordo com a PICO.
14. Giannakaki-Zimmermann <i>et al.</i>	2016	(177)	População ≤ 50 pacientes.
15. Veritti <i>et al.</i>	2017	(178)	População ≤ 50 pacientes.
16. Ohnaka <i>et al.</i>	2017	(179)	População ≤ 50 pacientes.
17. Shin <i>et al.</i>	2016	(180)	População ≤ 50 pacientes.
18. Saito <i>et al.</i>	2017	(181)	População ≤ 50 pacientes.
19. Mastropasqua <i>et al.</i>	2017	(182)	População ≤ 50 pacientes.
20. Takayama <i>et al.</i>	2017	(183)	População ≤ 50 pacientes.
21. Udaondo <i>et al.</i>	2016	(184)	População ≤ 50 pacientes.
22. Muftuoglu <i>et al.</i>	2016	(185)	População não está de acordo com a PICO.
23. Papavasileiou <i>et al.</i>	2015	(186)	População ≤ 50 pacientes.
24. Liu <i>et al.</i>	2015	(187)	População ≤ 50 pacientes.
25. Okuma <i>et al.</i>	2016	(188)	População ≤ 50 pacientes.
26. Fauser <i>et al.</i>	2014	(96)	População ≤ 50 pacientes.
27. Gambon <i>et al.</i>	2014	(189)	População ≤ 50 pacientes.
28. Guo <i>et al.</i>	2019	(190)	Estudos de interesse descritos individualmente; Inclui estudos que a posologia não está de acordo com a bula.

**CONFIDENCIAL**

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

29. Kikushima <i>et al.</i>	2016	(191)	Intervenção não está de acordo com a PICO.
30. Parvin <i>et al.</i>	2017	(192)	Intervenção não está de acordo com a PICO.
31. Koizumi <i>et al.</i>	2015	(193)	Desenho do estudo não está de acordo com a PICO.
32. Almuhtaseb <i>et al.</i>	2017	(194)	Regime posológico não está de acordo.
33. Eleftheriadou <i>et al.</i>	2016	(195)	Desenho do estudo não está de acordo com PICO.
34. Epstein <i>et al.</i>	2016	(196)	Desenho do estudo não está de acordo com PICO.
35. Hata <i>et al.</i>	2017	(197)	Desenho do estudo não está de acordo com PICO.
36. Koizumi <i>et al.</i>	2016	(198)	Desenho do estudo não está de acordo com PICO.
37. Lass <i>et al.</i>	2018	(199)	Desenho do estudo não está de acordo com PICO.
38. Oishi <i>et al.</i>	2015	(200)	Desenho do estudo não está de acordo com PICO.
39. Ono <i>et al.</i>	2018	(201)	População ≤ 50 pacientes.
40. Wakazono <i>et al.</i>	2017	(202)	Desfecho não é de interesse.
41. Lee <i>et al.</i>	2018	(121)	Intervenção não está de acordo com a PICO.
42. Dolar-Szczasny <i>et al.</i>	2016	(203)	População não está de acordo com a PICO.
43. Heier <i>et al.</i>	2012	(77)	Comparador não está de acordo com a PICO
44. Schmidt-Erfurth <i>et al.</i>	2014	(78)	Comparador não está de acordo com a PICO

**CONFIDENCIAL**

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

45. Kaiser *et al.*

2017

(115)

Comparador não está de acordo com a PICO

**CONFIDENCIAL**

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

## ANEXO 7. MICROCUSTEIO

### Custos

#### MONITORAMENTO DO PACIENTE COM DMRI (ANUAL) - FOTOCOAGULAÇÃO A LASER

Ano 1	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Consulta com especialista	100%	6	R\$ 10,00	R\$ 60,00	SIGTAP 05/2020	03.01.01.007-2
Teste de acuidade visual	100%	6	R\$ 3,37	R\$ 20,22	SIGTAP 05/2020	02.11.06.015-1
Biomicroscopia de segmento posterior	100%	6	R\$ 12,34	R\$ 74,04	SIGTAP 05/2020	02.11.06.002-0
Fundoscopia	100%	6	R\$ 3,37	R\$ 20,22	SIGTAP 05/2020	02.11.06.010-0
Tomografia de Coerência Óptica	100%	6	R\$ 48,00	R\$ 288,00	SIGTAP 05/2020	02.11.06.028-3
Angiografia fluoresceínica	100%	6	R\$ 64,00	R\$ 384,00	SIGTAP 05/2020	02.11.06.018-6
Fotocoagulação a laser	100%	1	R\$ 75,15	R\$ 75,15	SIGTAP 05/2020	04.05.03.004-5
<b>TOTAL</b>				<b>R\$ 921,63</b>		

#### MONITORAMENTO DO PACIENTE COM DMRI (ANUAL) - Afibercepte - Base

Ano 1	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Consulta com especialista	100%	7	R\$ 10,00	R\$ 70,00	SIGTAP 05/2020	03.01.01.007-2
Teste de acuidade visual	100%	7	R\$ 3,37	R\$ 23,59	SIGTAP 05/2020	02.11.06.015-1
Biomicroscopia de segmento posterior	100%	7	R\$ 12,34	R\$ 86,38	SIGTAP 05/2020	02.11.06.002-0
Fundoscopia	100%	7	R\$ 3,37	R\$ 23,59	SIGTAP 05/2020	02.11.06.010-0
Tomografia de Coerência Óptica	100%	7	R\$ 48,00	R\$ 336,00	SIGTAP 05/2020	02.11.06.028-3
<b>TOTAL</b>				<b>R\$ 539,56</b>		

#### MONITORAMENTO DO PACIENTE COM DMRI (ANUAL) - Afibercepte - Base

Ano 2	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Consulta com especialista	100%	4	R\$ 10,00	R\$ 40,00	SIGTAP 05/2020	03.01.01.007-2
Teste de acuidade visual	100%	4	R\$ 3,37	R\$ 13,48	SIGTAP 05/2020	02.11.06.015-1
Biomicroscopia de segmento posterior	100%	4	R\$ 12,34	R\$ 49,36	SIGTAP 05/2020	02.11.06.002-0
Fundoscopia	100%	4	R\$ 3,37	R\$ 13,48	SIGTAP 05/2020	02.11.06.010-0
Tomografia de Coerência Óptica	100%	4	R\$ 48,00	R\$ 192,00	SIGTAP 05/2020	02.11.06.028-3
<b>TOTAL</b>				<b>R\$ 308,32</b>		

**CONFIDENCIAL**

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

**MONITORAMENTO DO PACIENTE COM DMRI (ANUAL) - Aflibercepte - base**

Anos 3 e 4	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Consulta com especialista	100%	6	R\$ 10,00	R\$ 60,00	SIGTAP 05/2020	03.01.01.007-2
Teste de acuidade visual	100%	6	R\$ 3,37	R\$ 20,22	SIGTAP 05/2020	02.11.06.015-1
Biomicroscopia de segmento posterior	100%	6	R\$ 12,34	R\$ 74,04	SIGTAP 05/2020	02.11.06.002-0
Fundoscopia	100%	6	R\$ 3,37	R\$ 20,22	SIGTAP 05/2020	02.11.06.010-0
Tomografia de Coêrência Optica	100%	6	R\$ 48,00	R\$ 288,00	SIGTAP 05/2020	02.11.06.028-3
<b>TOTAL</b>				<b>R\$ 462,48</b>		

**MONITORAMENTO DO PACIENTE COM DMRI (ANUAL) - Aflibercepte - Proposto**

Ano 1	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Consulta com especialista	100%	7	R\$ 10,00	R\$ 70,00	SIGTAP 05/2020	03.01.01.007-2
Teste de acuidade visual	100%	7	R\$ 3,37	R\$ 23,59	SIGTAP 05/2020	02.11.06.015-1
Biomicroscopia de segmento posterior	100%	7	R\$ 12,34	R\$ 86,38	SIGTAP 05/2020	02.11.06.002-0
Fundoscopia	100%	7	R\$ 3,37	R\$ 23,59	SIGTAP 05/2020	02.11.06.010-0
Tomografia de Coêrência Optica	100%	7	R\$ 48,00	R\$ 336,00	SIGTAP 05/2020	02.11.06.028-3
<b>TOTAL</b>				<b>R\$ 539,56</b>		

**MONITORAMENTO DO PACIENTE COM DMRI (ANUAL) - Aflibercepte - Proposto**

Anos 2 a 4	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Consulta com especialista	100%	4	R\$ 10,00	R\$ 40,00	SIGTAP 05/2020	03.01.01.007-2
Teste de acuidade visual	100%	4	R\$ 3,37	R\$ 13,48	SIGTAP 05/2020	02.11.06.015-1
Biomicroscopia de segmento posterior	100%	4	R\$ 12,34	R\$ 49,36	SIGTAP 05/2020	02.11.06.002-0
Fundoscopia	100%	4	R\$ 3,37	R\$ 13,48	SIGTAP 05/2020	02.11.06.010-0
Tomografia de Coêrência Optica	100%	4	R\$ 48,00	R\$ 192,00	SIGTAP 05/2020	02.11.06.028-3
<b>TOTAL</b>				<b>R\$ 308,32</b>		

**MONITORAMENTO DO PACIENTE COM DMRI (ANUAL) - Ranibizumabe**

	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Consulta com especialista	100%	12	R\$ 10,00	R\$ 120,00	SIGTAP 05/2020	03.01.01.007-2
Teste de acuidade visual	100%	12	R\$ 3,37	R\$ 40,44	SIGTAP 05/2020	02.11.06.015-1
Biomicroscopia de segmento posterior	100%	12	R\$ 12,34	R\$ 148,08	SIGTAP 05/2020	02.11.06.002-0
Fundoscopia	100%	12	R\$ 3,37	R\$ 40,44	SIGTAP 05/2020	02.11.06.010-0
Tomografia de Coêrência Optica	100%	12	R\$ 48,00	R\$ 576,00	SIGTAP 05/2020	02.11.06.028-3
<b>TOTAL</b>				<b>R\$ 924,96</b>		

**CONFIDENCIAL**

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

**MONITORAMENTO DO PACIENTE COM DMRI APÓS TRATAMENTO (ANUAL)**

	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Consulta com especialista	100%	2	R\$ 10,00	R\$ 20,00	SIGTAP 05/2020	03.01.01.007-2
Teste de acuidade visual	100%	2	R\$ 3,37	R\$ 6,74	SIGTAP 05/2020	02.11.06.015-1
Biomicroscopia de segmento posterior	100%	2	R\$ 12,34	R\$ 24,68	SIGTAP 05/2020	02.11.06.002-0
Fundoscopia	100%	2	R\$ 3,37	R\$ 6,74	SIGTAP 05/2020	02.11.06.010-0
Tomografia de Coerência Óptica	100%	2	R\$ 48,00	R\$ 96,00	SIGTAP 05/2020	02.11.06.028-3
<b>TOTAL</b>				<b>R\$ 154,16</b>		

	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Custo de aplicação - Tratamento medicamentoso da doença de retina	100%	1	R\$ 84,72	<b>R\$ 84,72</b>	SIGTAP 06/2020	03.03.05.023-3

**CUSTO ANUAL DA CEGUEIRA**

	% em uso	Quantidade	Custo USD	Cotação	Valor total	Fonte
Custo anual da cegueira	100%	1	\$795,77	R\$3,03	R\$2.411,18	Lopes, 2016
<b>TOTAL</b>					<b>R\$ 2.411,18</b>	

**Custo de tratamento aflibercepte - Cenário Base**

Medicamento	Quantidade	Valor unt.	Valor total
1º ano - aflibercepte 40mg/mL x 0,278mL	7,0	R\$1.174,72	R\$8.223,04
2º ano - aflibercepte 40mg/mL x 0,278mL	4,2	R\$1.174,72	R\$4.933,82
3º ano - aflibercepte 40mg/mL x 0,278mL	6,5	R\$1.174,72	R\$7.576,94
4º ano - aflibercepte 40mg/mL x 0,278mL	6,5	R\$1.174,72	R\$7.576,94

**Custo de tratamento aflibercepte - Cenário Proposto - IVT-AFL-4W**

Medicamento	Quantidade	Valor unt.	Valor total
1º ano - aflibercepte 40mg/mL x 0,278mL	7,05	R\$1.174,72	R\$8.281,78
2º ano - aflibercepte 40mg/mL x 0,278mL	3,65	R\$1.174,72	R\$4.287,73
3º ano - aflibercepte 40mg/mL x 0,278mL	3,65	R\$1.174,72	R\$4.287,73
4º ano - aflibercepte 40mg/mL x 0,278mL	3,65	R\$1.174,72	R\$4.287,73
5º ano - aflibercepte 40mg/mL x 0,278mL	3,65	R\$1.174,72	R\$4.287,73

**CONFIDENCIAL**

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

**Custos de Eventos adversos graves**

Acima 5% de incidência

**I. QUEDA**

	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Ida à emergência	100%	1	R\$ 12,47	R\$ 12,47	SIGTAP 05/2020	03.01.06.002-9
Radiografia de articulação	100%	1	R\$ 7,77	R\$ 7,77	SIGTAP 05/2020	02.04.06.006-0
Radiografia de fêmur	100%	1	R\$ 8,94	R\$ 8,94	SIGTAP 05/2020	02.04.06.011-7
Artroplastia total primária cimentada de quadril	10%	1	R\$ 3.848,30	R\$ 384,83	Tabnet, 2019	04.08.04.008-4
Componente acetabular de polietileno cimentado primario / re	10%	1	R\$ 282,87	R\$ 28,29	SIGTAP 05/2020	07.02.03.009-0
Componente cefalico p/ artroplastia total do quadril	10%	1	R\$ 463,48	R\$ 46,35	SIGTAP 05/2020	07.02.03.013-9
Componente femoral cimentado modular primário	10%	1	R\$ 1.008,00	R\$ 100,80	SIGTAP 05/2020	07.02.03.016-3
Centralizador para componente femoral cimentado modular	10%	1	R\$ 104,44	R\$ 10,44	SIGTAP 05/2020	07.02.03.007-4
Cimento s/ antibiotico	10%	1	R\$ 60,59	R\$ 6,06	SIGTAP 05/2020	07.02.03.138-0
Restritor de cimento femoral/umeral	10%	1	R\$ 28,80	R\$ 2,88	SIGTAP 05/2020	07.02.03.125-9
Fio de Kirchner	10%	2	R\$ 13,00	R\$ 2,60	SIGTAP 05/2020	07.02.03.134-8
Consulta	100%	3	R\$ 10,00	R\$ 30,00	SIGTAP 05/2020	03.01.01.007-2
Fisioterapia	50%	10	R\$ 6,35	R\$ 31,75	SIGTAP 05/2020	03.02.05.001-9
<b>TOTAL</b>				<b>R\$ 673,18</b>		

**II. New hemorrhage during treatment, identified using posttreatment photographs**

	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Consulta com especialista	100%	4	R\$ 10,00	R\$ 40,00	SIGTAP 05/2020	03.01.01.007-2
Fundoscopia	100%	4	R\$ 3,37	R\$ 13,48	SIGTAP 05/2020	02.11.06.010-0
Tonometria	100%	4	R\$ 3,37	R\$ 13,48	SIGTAP 05/2020	02.11.06.025-9
Ultrassonografia de globo ocular (monocular)	100%	1	R\$ 24,20	R\$ 24,20	SIGTAP 05/2020	02.05.02.008-9
Vitrectomia posterior	20%	1	R\$ 2.247,16	R\$ 449,43	Tabnet, 2019	04.05.03.014-2
<b>TOTAL</b>				<b>R\$ 540,59</b>		

**CONFIDENCIAL**

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

## ANEXO 8. RESULTADOS DO HORIZONTE TEMPORAL

### Resultado cenário base – Horizonte Temporal 10 anos.

Desfechos	Aflibercepte	Fotocoagulação	Incremental
Custo total	R\$27.111,29	R\$6.351,07	R\$20.760,22
Tratamento	R\$24.550,91	R\$873,21	R\$23.677,71
Acompanhamento	R\$2.127,76	R\$976,16	R\$1.151,60
Cegueira	R\$418,91	R\$4.370,95	-R\$3.952,04
EAs	R\$13,71	R\$130,76	-R\$117,05
Anos de vida sem cegueira	7,11	5,47	1,64
RCEI (R\$/Anos de vida sem cegueira)			<b>R\$12.666,02</b>
QALYs	5,35	4,95	0,40
RCUI (R\$/QALY)			<b>R\$52.267,58</b>

### Resultado cenário proposto – Horizonte Temporal 10 anos.

Desfechos	Aflibercepte	Fotocoagulação	Incremental
Custo total	R\$20.993,34	R\$6.351,07	R\$14.642,27
Tratamento	R\$18.666,11	R\$873,21	R\$17.792,91
Acompanhamento	R\$1.876,37	R\$976,16	R\$900,21
Cegueira	R\$450,86	R\$4.370,95	-R\$3.920,09
EAs	R\$0,00	R\$130,76	-R\$130,76
Anos de vida sem cegueira	7,09	5,47	1,63
RCEI (R\$/Anos de vida sem cegueira)			<b>R\$9.006,23</b>
QALYs	5,32	4,95	0,37
RCUI (R\$/QALY)			<b>R\$39.052,37</b>

CONFIDENCIAL

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



**Resultado cenário base – Horizonte Temporal 20 anos.**

<b>Desfechos</b>	<b>Aflibercepte</b>	<b>Fotocoagulação</b>	<b>Incremental</b>
Custo total	R\$29.480,90	R\$11.315,36	R\$18.165,54
Tratamento	R\$24.550,91	R\$873,21	R\$23.677,71
Acompanhamento	R\$2.676,34	R\$1.524,74	R\$1.151,60
Cegueira	R\$2.239,94	R\$8.786,66	-R\$6.546,71
EAs	R\$13,71	R\$130,76	-R\$117,05
Anos de vida sem cegueira	9,91	7,19	2,72
RCEI (R\$/Anos de vida sem cegueira)			<b>R\$6.690,45</b>
QALYs	7,81	7,25	0,56
RCUI (R\$/QALY)			<b>R\$32.620,65</b>

**Resultado cenário proposto – Horizonte Temporal 20 anos.**

<b>Desfechos</b>	<b>Aflibercepte</b>	<b>Fotocoagulação</b>	<b>Incremental</b>
Custo total	R\$23.446,64	R\$11.315,36	R\$12.131,28
Tratamento	R\$18.666,11	R\$873,21	R\$17.792,91
Acompanhamento	R\$2.424,95	R\$1.524,74	R\$900,21
Cegueira	R\$2.355,58	R\$8.786,66	-R\$6.431,07
EAs	R\$0,00	R\$130,76	-R\$130,76
Anos de vida sem cegueira	9,86	7,19	2,67
RCEI (R\$/Anos de vida sem cegueira)			<b>R\$4.548,35</b>
QALYs	7,78	7,25	0,52
RCUI (R\$/QALY)			<b>R\$23.262,02</b>

**CONFIDENCIAL**

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

**Resultado cenário base – Horizonte Temporal 40 anos.**

<b>Desfechos</b>	<b>Aflibercepte</b>	<b>Fotocoagulação</b>	<b>Incremental</b>
Custo total	R\$31.734,14	R\$14.512,06	R\$17.222,08
Tratamento	R\$24.550,91	R\$873,21	R\$23.677,71
Acompanhamento	R\$2.927,68	R\$1.776,08	R\$1.151,60
Cegueira	R\$4.241,84	R\$11.732,02	-R\$7.490,18
EAs	R\$13,71	R\$130,76	-R\$117,05
Anos de vida sem cegueira	10,71	7,60	3,11
RCEI (R\$/Anos de vida sem cegueira)			<b>R\$5.544,01</b>
QALYs	8,88	8,28	0,60
RCUI (R\$/QALY)			<b>R\$28.698,02</b>

**Resultado cenário proposto – Horizonte Temporal 40 anos.**

<b>Desfechos</b>	<b>Aflibercepte</b>	<b>Fotocoagulação</b>	<b>Incremental</b>
Custo total	R\$25.755,72	R\$14.512,06	R\$11.243,66
Tratamento	R\$18.666,11	R\$873,21	R\$17.792,91
Acompanhamento	R\$2.676,29	R\$1.776,08	R\$900,21
Cegueira	R\$4.413,32	R\$11.732,02	-R\$7.318,70
EAs	R\$0,00	R\$130,76	-R\$130,76
Anos de vida sem cegueira	10,64	7,60	3,04
RCEI (R\$/Anos de vida sem cegueira)			<b>R\$3.704,28</b>
QALYs	8,84	8,28	0,56
RCUI (R\$/QALY)			<b>R\$20.058,17</b>

**CONFIDENCIAL**

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

## ANEXO 9. REVISÃO SISTEMÁTICA RANIBIZUMABE

### Questão do Estudo

Assim como apresentado durante a avaliação de aflibercepte, para o tratamento com ranibizumabe, entende-se que atualmente existem regimes mais utilizados na prática clínica que o regime fixo avaliado nos estudos VIEW. Desta forma, com o objetivo de identificar estudos que avaliassem ranibizumabe em outros regimes para subsídio da avaliação econômica com este comparador, foi realizada uma revisão da literatura, com a seguinte questão de pesquisa estruturada no formato PICO (Tabela 1):

Tabela 1. Questão estruturada no formato PICO.

<b>P - População</b>	Pacientes com DMRI (forma neovascular).
<b>I - Intervenção</b>	Ranibizumabe.
<b>C - Comparação</b>	Aflibercepte, fotocoagulação a <i>laser</i> ou ausência de comparador.
<b>O – Desfechos</b>	Avaliação clínica: eficácia (acuidade visual e volume de injeções).
<b>Desenho de Estudo</b>	Meta-análises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados, estudos observacionais, comparativos ou não.

DMRI: degeneração macular relacionada à idade.

**Pergunta:** Ranibizumabe é eficaz para o tratamento da DMRI (forma neovascular)?

### Intervenção

Ranibizumabe.

### População

Pacientes com DMRI (forma neovascular).

### Comparação

Aflibercepte, fotocoagulação a *laser* ou ausência de comparador.

**CONFIDENCIAL**

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

## Estratégia de busca

### Fontes de dados

Buscaram-se meta-análises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais que avaliaram ranibizumabe para o tratamento da DMRI (neovascular). As buscas eletrônicas foram realizadas até abril de 2020 nas bases de dados: *The Cochrane Library*, MEDLINE via Pubmed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) (Tabela 2).

Buscas complementares foram conduzidas em *websites* de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) e instituições correlatas e suas bases de dados. Mecanismos de busca incluíram adicionalmente Google® e outras ferramentas *online*. Buscas eletrônicas foram complementadas por buscas manuais de referências bibliográficas e *abstracts* de publicações selecionadas.

**Tabela 2. Bases de dados para a busca de evidências científicas.**

Bases de Dados	Endereço	Acesso
<i>Cochrane Library</i>	<a href="http://www.thecochranelibrary.com">www.thecochranelibrary.com</a>	LIVRE
PubMed	<a href="http://www.pubmed.gov">www.pubmed.gov</a>	LIVRE
LILACS	<a href="http://www.bireme.br">www.bireme.br</a>	LIVRE
CRD	<a href="http://www.york.ac.uk/inst/crd">www.york.ac.uk/inst/crd</a>	LIVRE

LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde, CDR: *Centre for Reviews and Dissemination*.

### Vocabulário controlado

Na construção de estratégias de buscas, descritores, palavras-chave e termos MeSH foram utilizados para cada base de dado especificamente (Tabela 3). Não foram inseridos comparadores na estratégia original, para que esta fosse mais sensível e menos específica. Foi planejado que a seleção dos estudos com os comparadores de interesse seria feita após leitura das publicações. Não foram utilizados limites de idioma ou temporais. As estratégias de buscas encontram-se descritas na Tabela 4.

**Tabela 3. Termos utilizados nas estratégias de busca.**

Base	Linha da Patologia	Linha da Intervenção
<b>PUBMED</b>	("Macular Degeneration"[Mesh] OR "Degeneration, Macular" OR "Macular Degenerations" OR "Maculopathy" OR "Maculopathies" OR "Macular Dystrophy" OR "Dystrophy, Macular" OR "Macular Dystrophies" OR "Age-Related Macular Degeneration" OR "Age Related Macular Degeneration" OR "Age-Related Macular Degenerations" OR "Macular Degeneration, Age-Related" OR "Macular Degeneration, Age Related" OR "Maculopathies, Age-Related" OR "Maculopathy, Age-Related" OR "Maculopathy, Age Related" OR "Age-Related Maculopathies" OR "Age Related Maculopathies" OR "Age-Related Maculopathy" OR "Age Related Maculopathy")	("Ranibizumab"[Mesh] OR "Lucentis")
<b>LILACS</b>	("Macular Degeneration" OR "Degeneración Macular" OR "Degeneração Macular")	("Ranibizumab" OR "Lucentis" OR "Ranibizumabe")
<b>CRD</b>	("Macular Degeneration")	("Ranibizumab" OR "Lucentis")
<b>BIBLIOTECA COCHRANE</b>	("Macular Degeneration")	("Ranibizumab" OR "Lucentis")

CRD: *Centre for Reviews and Dissemination*; LILACS: *Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde*.

**Tabela 4. Estratégias de busca.**

<b>PUBMED</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>BUSCA SIMPLES</b></li> </ul> <p>("Macular Degeneration"[Mesh] OR "Degeneration, Macular" OR "Macular Degenerations" OR "Maculopathy" OR "Maculopathies" OR "Macular Dystrophy" OR "Dystrophy, Macular" OR "Macular Dystrophies" OR "Age-Related Macular Degeneration" OR "Age Related Macular Degeneration" OR "Age-Related Macular Degenerations" OR "Macular Degeneration, Age-Related" OR "Macular Degeneration, Age Related" OR "Maculopathies, Age-Related" OR "Maculopathy, Age-Related" OR "Maculopathy, Age Related" OR "Age-Related Maculopathies" OR "Age Related Maculopathies" OR "Age-Related Maculopathy" OR "Age Related Maculopathy") AND ("Ranibizumab"[Mesh] OR "Lucentis")</p>

**CONFIDENCIAL**

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

---

**Resultados: 2577 títulos**

#### LILACS

▪ **BUSCA SIMPLES**

("Macular Degeneration" OR "Degeneración Macular" OR "Degeneração Macular") AND ("Ranibizumab" OR "Lucentis" OR "Ranibizumabe")

**Resultado: 31 títulos.**

#### CRD

▪ **BUSCA SIMPLES**

("Macular Degeneration") AND ("Ranibizumab" OR "Lucentis")

**Resultados: 53 títulos.**

#### COCHRANE

▪ **BUSCA SIMPLES**

("Macular Degeneration") AND ("Ranibizumab" OR "Lucentis")

**Resultados: 19 títulos (revisões completas).**

CRD: *Centre for Reviews and Dissemination*; LILACS: *Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde*.

### **Critérios de seleção e exclusão dos artigos**

Foram incluídos estudos na íntegra que atenderam às seguintes características:

- Meta-análises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais, comparativos ou não;
- Incluindo pacientes com DMRI neovascular em uso de ranibizumabe;
- Comparação direta ou indireta com aflibercepte, fotocoagulação à *laser* ou estudos sem comparador.

Os seguintes critérios de exclusão foram estabelecidos: registros de ensaios controlados em andamento, revisões narrativas, relatos ou séries de casos, estudos que incluísem outras intervenções, estudos de biologia molecular ou ensaios pré-clínicos (com modelos animais), estudos fase I e II, estudos de farmacocinética e farmacodinâmica, estudos com  $n \leq 50$  e estudos que incluísem o tratamento com ranibizumabe em regime de dose fixa.

**CONFIDENCIAL**

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

## Critérios de qualidade

Dois revisores realizaram a busca nas bases de dados utilizando a estratégia previamente definida e selecionaram os estudos para inclusão na revisão. Planejou-se, inicialmente, que, nos casos em que não houvesse consenso, um terceiro revisor seria consultado sobre a elegibilidade e ficaria responsável pela decisão final.

## Resultados da busca realizada

### Seleção dos artigos

Após a realização da estratégia de busca nas bases de dados, 2682 citações (incluindo duplicatas) foram localizadas. Aplicados os critérios de elegibilidade, dois revisores selecionaram 157 citações para leitura na íntegra. Destas, noventa e nove citações foram selecionadas e incluídas nesta revisão (Figura 1; Tabela 5).

Os estudos avaliados na íntegra e excluídos, assim como seus motivos para exclusão são apresentados na Tabela 6.

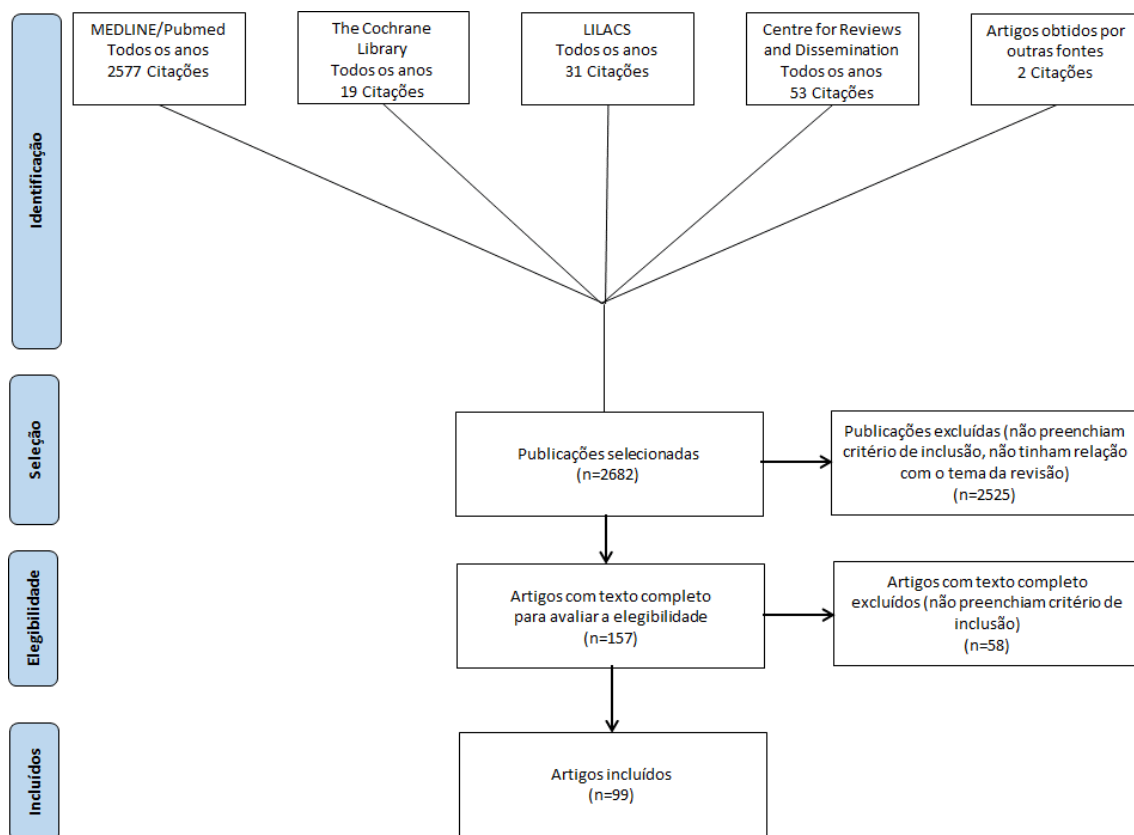


Figura 1. Fluxograma de seleção de estudos de eficácia.

CONFIDENCIAL

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

Tabela 5. Estudos incluídos para análise.

Autor	Publicação	Ano	Referência
1. Kim <i>et al.</i>	<i>Retina</i>	2016	(204)
2. Chong <i>et al.</i>	<i>Eye</i>	2016	(205)
3. Szabo <i>et al.</i>	<i>Current Medical Research &amp; Opinion</i>	2015	(206)
4. Busbee <i>et al.</i>	<i>Ophthalmology</i>	2013	(139)
5. Ho <i>et al.</i>	<i>Ophthalmology</i>	2014	(140)
6. Eldem <i>et al.</i>	<i>Acta Ophthalmologica</i>	2015	(207)
7. Wykoff <i>et al.</i>	<i>British Journal of Ophthalmology</i>	2018	(208)
8. Wykoff <i>et al.</i>	<i>Kidney International Reports</i>	2017	(209)
9. Wykoff <i>et al.</i>	<i>Ophthalmology</i>	2015	(210)
10. Silva <i>et al.</i>	<i>Ophthalmology</i>	2018	(211)
11. Kertes <i>et al.</i>	<i>American Academy of Ophthalmology</i>	2019	(212)
12. Kertes <i>et al.</i>	<i>JAMA Ophthalmology</i>	2020	(213)
13. Gillies <i>et al.</i>	<i>JAMA Ophthalmology</i>	2019	(214)
14. Abdin <i>et al.</i>	<i>Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology</i>	2019	(215)
15. Airody <i>et al.</i>	<i>Acta Ophthalmologica</i>	2015	(216)
16. Augsburger <i>et al.</i>	<i>Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology</i>	2019	(217)
17. Bandukwala <i>et al.</i>	<i>Canadian Journal of Ophthalmology</i>	2010	(218)
18. Barthelmes <i>et al.</i>	<i>British Journal of Ophthalmology</i>	2015	(219)
19. Bloch <i>et al.</i>	<i>Acta Ophthalmologica</i>	2013	(220)
20. Boroovah <i>et al.</i>	<i>Eye</i>	2015	(221)

CONFIDENCIAL

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



---

<b>21. Buckle et al.</b>	<i>British Journal of Ophthalmology</i>	2016	(222)
<b>22. Canan et al.</b>	<i>Clinical Interventions in Aging</i>	2014	(223)
<b>23. Cazet-Supervielle et al.</b>	<i>Ophthalmologica</i>	2015	(224)
<b>24. Chang et al.</b>	<i>Scientific Reports</i>	2018	(225)
<b>25. Chen et al.</b>	<i>Retina</i>	2016	(226)
<b>26. Chevreaud et al.</b>	<i>Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology</i>	2017	(227)
<b>27. Cho et al.</b>	<i>Retina</i>	2016	(228)
<b>28. Chrapek et al.</b>	<i>Biomedical Papers</i>	2015	(229)
<b>29. Cohen et al.</b>	<i>Retina</i>	2013	(230)
<b>30. Cohen et al.</b>	<i>Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology</i>	2013	(231)
<b>31. Ferreira et al.</b>	<i>PLoS ONE</i>	2015	(232)
<b>32. Finger et al.</b>	<i>Acta Ophthalmologica</i>	2013	(233)
<b>33. Frennesson et al.</b>	<i>Acta Ophthalmologica</i>	2013	(234)
<b>34. Gabai et al.</b>	<i>European Journal of Ophthalmology</i>	2014	(235)
<b>35. Gallego-Pinazo et al.</b>	<i>Archivos de la Sociedad Espanola de Oftalmologia</i>	2016	(236)
<b>36. Garweg et al.</b>	<i>Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology</i>	2018	(237)
<b>37. Gillies et al.</b>	<i>Investigative Ophthalmology and Visual Science</i>	2013	(238)
<b>38. Gillies et al.</b>	<i>Ophthalmology</i>	2015	(239)
<b>39. Gillies et al.</b>	<i>Ophthalmology</i>	2016	(240)
<b>40. Gupta et al.</b>	<i>British Journal of Ophthalmology</i>	2011	(241)
<b>41. Hata et al.</b>	<i>Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology</i>	2015	(242)

---

---

<b>42. Heimes <i>et al.</i></b>	<i>Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology</i>	2011	(243)
<b>43. Hikichi <i>et al.</i></b>	<i>British Journal of Ophthalmology</i>	2014	(244)
<b>44. Hjelmqvist 2011 <i>et al.</i></b>	<i>Journal of Ophthalmology</i>	2011	(245)
<b>45. Holz <i>et al.</i></b>	<i>British Journal of Ophthalmology</i>	2015	(246)
<b>46. Johnston <i>et al.</i></b>	<i>Advances in Therapy</i>	2013	(247)
<b>47. Johnston <i>et al.</i></b>	<i>Ophthalmology</i>	2016	(248)
<b>48. Johnston <i>et al.</i></b>	<i>Advances in Therapy</i>	2017	(249)
<b>49. Kang <i>et al.</i></b>	<i>Japanese Journal of Ophthalmology</i>	2009	(250)
<b>50. Kaya <i>et al.</i></b>	<i>Journal Francais d'Ophthalmologie</i>	2017	(251)
<b>51. Kim <i>et al.</i></b>	<i>Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics</i>	2017	(252)
<b>52. Kim <i>et al.</i></b>	<i>Seminars in Ophthalmology</i>	2018	(253)
<b>53. Kovacs <i>et al.</i></b>	<i>BMC Ophthalmology</i>	2018	(254)
<b>54. Krüger <i>et al.</i></b>	<i>American Journal of Ophthalmology</i>	2013	(255)
<b>55. Kumar <i>et al.</i></b>	<i>British Journal of Ophthalmology</i>	2011	(256)
<b>56. Lala <i>et al.</i></b>	<i>Acta Ophthalmologica</i>	2013	(257)
<b>57. Lee <i>et al.</i></b>	<i>British Journal of Ophthalmology</i>	2017	(148)
<b>58. Liew <i>et al.</i></b>	<i>Eye</i>	2016	(258)
<b>59. Lotery <i>et al.</i></b>	<i>Eye</i>	2017	(259)
<b>60. Madhusudhana <i>et al.</i></b>	<i>British Journal of Ophthalmology</i>	2016	(260)
<b>61. Marques <i>et al.</i></b>	<i>Ophthalmologica</i>	2013	(261)
<b>62. Matsumiya <i>et al.</i></b>	<i>Ophthalmologica</i>	2015	(262)
<b>63. Michalova <i>et al.</i></b>	<i>Eye</i>	2009	(263)

---

**CONFIDENCIAL**

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

---

<b>64. Monje-Fernández <i>et al.</i></b>	<i>Archivos de la Sociedad Espanola de Oftalmologia</i>	2018	(264)
<b>65. Muniraju <i>et al.</i></b>	<i>Ophthalmologica</i>	2013	(265)
<b>66. Muriel <i>et al.</i></b>	<i>Archivos de la Sociedad Espanola de Oftalmologia</i>	2011	(266)
<b>67. Oubraham <i>et al.</i></b>	<i>Retina</i>	2011	(267)
<b>68. Panos <i>et al.</i></b>	<i>Drug Design, Development and Therapy</i>	2013	(268)
<b>69. Park <i>et al.</i></b>	<i>International Ophthalmology</i>	2017	(269)
<b>70. Pushpoth <i>et al.</i></b>	<i>British Journal of Ophthalmology</i>	2012	(270)
<b>71. Querques <i>et al.</i></b>	<i>British Journal of Ophthalmology</i>	2010	(271)
<b>72. Rao <i>et al.</i></b>	<i>Ophthalmology</i>	2018	(272)
<b>73. Rasmussen <i>et al.</i></b>	<i>Ophthalmology</i>	2013	(273)
<b>74. Rasmussen <i>et al.</i></b>	<i>Acta Ophthalmologica</i>	2015	(274)
<b>75. Razi <i>et al.</i></b>	<i>Clinical Ophthalmology</i>	2016	(275)
<b>76. Reich <i>et al.</i></b>	<i>BMC Ophthalmology</i>	2017	(276)
<b>77. Rim <i>et al.</i></b>	<i>British Journal of Ophthalmology</i>	2019	(277)
<b>78. Rofagha <i>et al.</i></b>	<i>Ophthalmology</i>	2013	(143)
<b>79. Rouvas <i>et al.</i></b>	<i>International Ophthalmology</i>	2019	(278)
<b>80. Saleh <i>et al.</i></b>	<i>Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology</i>	2013	(279)
<b>81. Schmid <i>et al.</i></b>	<i>BMC Ophthalmology</i>	2018	(280)
<b>82. Shin <i>et al.</i></b>	<i>Acta Ophthalmologica</i>	2015	(281)
<b>83. Shona <i>et al.</i></b>	<i>Clinical and Experimental Ophthalmology</i>	2011	(282)
<b>84. Silva <i>et al.</i></b>	<i>Acta Medica Portuguesa</i>	2017	(283)

---

**CONFIDENCIAL**

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

---

<b>85. Skelly et al.</b>	<i>Advances in Therapy</i>	2017	(284)
<b>86. Smit et al.</b>	<i>Journal of Comparative Effectiveness Research</i>	2018	(285)
<b>87. Souied et al.</b>	<i>Retina</i>	2015	(286)
<b>88. Souied et al.</b>	<i>Acta Ophthalmologica</i>	2015	(287)
<b>89. Torrón et al.</b>	<i>Archivos de la Sociedad Espanola de Oftalmologia</i>	2012	(288)
<b>90. Tschuor et al.</b>	<i>Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology</i>	2013	(289)
<b>91. van Asten et al.</b>	<i>Acta Ophthalmologica</i>	2015	(290)
<b>92. Vardarinos et al.</b>	<i>BMC Ophthalmology</i>	2017	(291)
<b>93. Vaze et al.</b>	<i>Retina</i>	2018	(292)
<b>94. Vazquez-Alfageme et al.</b>	<i>Retina</i>	2017	(293)
<b>95. Wada et al.</b>	<i>Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology</i>	2019	(294)
<b>96. Wolf et al.</b>	<i>Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology</i>	2014	(295)
<b>97. Woo et al.</b>	<i>Korean Journal of Ophthalmology</i>	2019	(296)
<b>98. Writing Committee for the UK Age-Related Macular Degeneration EMR Users Group</b>	<i>Ophthalmology</i>	2014	(297)
<b>99. Zarranz-Ventura et al.</b>	<i>Ophthalmology</i>	2014	(298)

---

**CONFIDENCIAL**

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

## Estudos selecionados

### Revisões sistemáticas com meta-análise:

Estudo	Desenho	População	N	Tempo de avaliação	Intervenção (regime)	Comparador (regime)	Número de injeções	Acuidade visual
<b>Kim, 2016</b> (204)	Meta-análise de estudos observacionais	DMRI neovascular	~26.360 pacientes (42 estudos)	1, 2 e ≥3 anos	Ranibizumabe	-	<p><b>Geral:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Média: 5,4 (IC 95%: 4,6 a 6,2)</li> <li>1 ano: 6,3 (IC 95%: 5,2 a 7,5)</li> <li>2 anos: 4,4 (IC 95%: 3,2 a 5,6)</li> <li>≥3 anos: 3,3 (IC 95%: 1,1 a 5,6)</li> </ul> <p><b>PRN:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Média: 4,7 (IC 95%: 4,0 a 5,5)</li> <li>1 ano: 5,4 (IC 95%: 4,1 a 6,8)</li> <li>2 anos: 3,7 (IC 95%: 1,8 a 5,5)</li> <li>3 anos: 2,8 (IC 95%: 0 a 6,8)</li> </ul>	<p><b>Varição média geral (EDTRS):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>1 ano: + 5,0 (IC 95%: 3,4 a 6,6)</li> <li>2 anos: +3,4 (IC 95%: 0,9 a 5,8)</li> <li>≥3 anos: +1,1 (IC 95%: -5,3 a 7,5)</li> </ul> <p><b>Varição média PRN (EDTRS):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>1 ano: + 3,5 (IC 95%: 2,0 a 5,0)</li> <li>2 anos: +1,3 (IC 95%: -1,6 a 4,2)</li> <li>≥3 anos: -1,9 (IC 95%: -9,8 a 6,0)</li> </ul> <p><b>Varição média TES (EDTRS):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>1 ano: + 8,8 (IC 95%: 5,8 a 11,8)</li> <li>2 anos: +6,7 (IC 95%: 3,2 a 10,1)</li> </ul>

**CONFIDENCIAL**

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

							<p><b>TES:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Média: 6,9 (IC 95%: 5,6 a 8,2)</li> <li>• 1 ano: 7,3 (IC 95%: 5,9 a 8,6)</li> <li>• 2 anos: 4,9 (IC 95%: 3,3 a 6,5)</li> <li>• 3 anos: 4,0 (IC 95%: 0 a 8,9)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ≥3 anos: +5,4 (IC 95%: -4,1 a 14,9)</li> </ul>
<b>Chong, 2016</b> (205)	Meta-análise de estudos observacionais	DMRI neovascular	23.261 olhos (20 estudos)	12 meses	Ranibizumabe (PRN)	-	<p><b>Média em 12 meses:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Geral: 5,5 (DP: ± 0,8)</li> <li>• Naïve VEGF: 5,4 (DP: ± 0,7)</li> </ul>	<p><b>Varição média em 12 meses em relação ao baseline:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Geral: 2,9 (DP: ± 3,2) letras</li> <li>• Naïve VEGF: 3,5 (DP: ± 3,9) letras</li> </ul>
<b>Szabo, 2015</b> (206)	Meta-análise em rede	DMRI neovascular	Cinco estudos (CATT, CLEAR-IT2, HARBOR, IVAN e VIEW)	12 meses	Ranibizumabe (PRN)	Aflibercepte (fixo, TES)		<p><b>Varição em 12 meses em relação ao baseline:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aflibercepte dose fixa mensal: 9,11 (ICr 95%: 8,12 a 10,10)</li> <li>• Aflibercepte 3x mensal; a cada 2 meses: 7,22 (ICr 95%: 6,22 a 8,23)</li> <li>• Ranibizumabe PRN: 7,17 (ICr 95%: 5,22 a 9,13)</li> <li>• Ranibizumabe 3x mensal; PRN: 6,67 (ICr 95%: 5,50 a 7,83)</li> </ul>

DP: desvio padrão; TES: tratar e estender; PRN: pro re nata; DMRI: degeneração macular relacionada à idade; ETDRS: *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*.

**CONFIDENCIAL**

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

**Ensaio clínico randomizado:**

Estudo	Desenho	População	N	Tempo de avaliação	Intervenção (regime)	Comparador (regime)	Número de injeções	Acuidade visual
<b>HABOR</b>	ECR, fase III, duplo-cego	Pacientes ≥50 anos com DMRI neovascular subfoveal virgens de tratamento	1.098	24 meses	Ranibizumabe 0,5 ou 2 mg (dose mensal ou PRN*) N=275 para 0,5 mg PRN N= 275 para 0,5 mg mensal		<p><b><u>Média de injeções (12 meses):</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>0,5 mg PRN: 7,7 (DP: 2,7)</li> <li>0,5 mg mensal: 11,3 (DP: 1,8)</li> </ul>	<p><b><u>Variação média no BCVA em 12 meses em relação ao baseline (ETDRS):</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>0,5 mg PRN: 8,2 (DP: 13,3) letras</li> <li>0,5 mg mensal: 10,1 (DP: 13,3) letras</li> </ul>
							<p><b><u>Média de injeções (12 a 24 meses):</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>0,5 mg PRN: 5,6</li> <li>0,5 mg mensal: 10,1</li> </ul>	<p><b><u>Variação média no BCVA em 24 meses em relação ao baseline (ETDRS):</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>0,5 mg PRN: 7,9 (DP: 14,7) letras</li> <li>0,5 mg mensal: 9,1 (DP: 14,9) letras</li> </ul>
<b>Eldem, 2015 (207) (SALUTE)</b>	ECR, fase IV e aberto	Pacientes ≥50 anos com neovascularização de coroide secundária à DMRI, virgens de tratamento com agentes anti-VEGF	93 (randomizados)	12 meses	Ranibizumabe tratar e observar (n=45)	Ranibizumabe esperar e estender (n=48)	<p><b><u>Média de injeções (população de segurança):</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Tratar-observar: 6,4 (variação: 3 a 12)</li> <li>Esperar-estender: 5,5</li> </ul>	<p><b><u>Variação mediana no BCVA em 12 meses em relação ao baseline (logMAR):</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Tratar-observar: -0,12 (IQR: 0,38)</li> <li>Esperar-estender: -0,18 (IQR: 0,32)</li> </ul>

**CONFIDENCIAL**

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

						(variação: 3 a 12)	<b><u>Varição mediana no BCVA em 12 meses em relação ao baseline (letras):</u></b>	
						<b><u>Média de injeções (população por protocolo):</u></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tratar-observar: 6 (IQR: 19)</li> <li>Esperar-estender: 9 (IQR: 16)</li> </ul>	
						<ul style="list-style-type: none"> <li>Tratar-observar: 6,6 (variação: 3 a 12)</li> <li>Esperar-estender: 6,0 (variação: 3 a 12)</li> </ul>	<b><u>Varição média no BCVA em 12 meses em relação ao baseline (letras):</u></b>	
							<ul style="list-style-type: none"> <li>Tratar-observar: 3,2 (DP: 20,9)</li> <li>Esperar-estender: 7,7 (DP: 15,9)</li> </ul>	
<b>TREX-AMD (208–210)</b>	ECR, fase IIIb	Pacientes com neovascularização de coroide secundária à DMRI, virgens de tratamento	60 (50 completaram 24 meses e 46 36 meses)	Até 3 anos	Ranibizumabe TES (n=40)	Ranibizumabe mensal (n=20) (transição para PRN no ano 3)	<b><u>Média de injeções (12 meses):</u></b> <ul style="list-style-type: none"> <li>TES: 10,1</li> <li>Mensal: 13</li> </ul> <b><u>Média de injeções (24 meses):</u></b> <ul style="list-style-type: none"> <li>TES: 8,5</li> <li>Mensal: 12,5</li> </ul> <b><u>Média de injeções (36 meses):</u></b> <ul style="list-style-type: none"> <li>TES: 6,1 (n=20)</li> </ul>	<b><u>Varição média no BCVA em 12 meses em relação ao baseline (ETDRS):</u></b> <ul style="list-style-type: none"> <li>TES: 10,5 letras</li> <li>Mensal: 9,2 letras</li> </ul> <b><u>Varição média no BCVA em 24 meses em relação ao baseline (ETDRS):</u></b> <ul style="list-style-type: none"> <li>TES: 8,7 letras</li> <li>Mensal: 10,5 letras</li> </ul>

**CONFIDENCIAL**

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



								<ul style="list-style-type: none"> <li>Mensal: 6,7 (n=30)</li> </ul>	<p><b><u>Varição média no BCVA em 36 meses em relação ao baseline (ETDRS):</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>TES: 5 letras</li> <li>Mensal- PRN: 5,4 letras</li> </ul>
<b>Silva, 2018</b> (211) (TREND)	ECR, fase IIIb, assessor-masked	Pacientes ≥50 anos com neovascularização de coroide secundária à DMR, virgens de tratamento	650	12 meses	Ranibizumabe TES (n=323)	Ranibizumabe mensal (n=327)	<p><b><u>Média de injeções (população de segurança):</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>TES: 8,7 (DP: 2,68) (n=323)</li> <li>Mensal: 11,1 (DP: 2,43) (n=326)</li> </ul>	<p><b><u>Varição na média dos mínimos quadrados no BCVA em 12 meses em relação ao baseline (ETDRS):</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>TES: 6,2 letras (n=320)</li> <li>Mensal: 8,1 letras (n=323)</li> </ul>	
<b>Kertes, 2019</b> (212) (CANTREAT)	ECR, pós-autorização, aberto.	Pacientes > 50 anos com neovascularização de coroide secundária à DMRI, virgens de tratamento	580 recrutados 526 (completaram 12 meses)	12 meses	Ranibizumabe TES (n=268)	Ranibizumabe mensal (n=258)	<p><b><u>Média de injeções (população por protocolo):</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>TES: 9,4</li> <li>Mensal: 11,8</li> </ul>	<p><b><u>Varição média no BCVA em 12 meses em relação ao baseline (ETDRS):</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>TES: 8,4 (DP: 11,9) letras</li> <li>Mensal: 6 (DP: 11,9) letras</li> </ul>	

**CONFIDENCIAL**

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

<b>Kertes, 2020</b> (213) <b>(CANTREAT 24</b> <b>meses)</b>	ECR, multicêntrico, aberto.	Pacientes > 50 anos com neovascularização de coroide secundária à DMRI, virgens de tratamento	580 recrutados 466 (completaram 24 meses)	24 meses	Ranibizumabe TES (n=237)	Ranibizumabe mensal (n=229)	<b>Média de injeções</b> <b>(população por</b> <b>intenção de tratar)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• TES: 17,6</li> <li>• Mensal: 23,5</li> </ul>	<b>Varição média no BCVA em 24</b> <b>meses em relação ao <i>baseline</i></b> <b>(ETDRS):</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• TES: 6,8 (DP: 14,1) letras</li> <li>• Mensal: 6,0 (DP: 12,6) letras (diferença, 0,9; IC95%: 1,6 a 3,3; p=0,21).</li> </ul> <b> Ganho de 15 ou mais letras</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• TES: 25,5%</li> <li>• Mensal: 23,1% (diferença 2,4%; IC95%: 6,8% a 11,6%; p=0,59)</li> </ul> <b> Perda de 15 ou mais letras</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• TES: 6,5%</li> <li>• Mensal: 5,8% (diferença: -0,7%; IC 95%, -9,9% a 8,5%; P = 0,85).</li> </ul>
<b>Gillies, 2019</b> (214) <b>(RIVAL)</b>	ECR, fase IV	Pacientes com neovascularização de coroide secundária à DMRI e virgens de tratamento	281	12 meses (análise interina)	Ranibizumabe TES (n=142)	Aflibercepte TES (n=139)	<b>Média de injeções:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ranibizumabe: 9,7 (DP: 2,8)</li> <li>• Aflibercepte: 9,7 (DP: 2,6)</li> </ul>	<b>Varição média no BCVA em 12</b> <b>meses em relação ao <i>baseline</i></b> <b>(logMAR 4-m):</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ranibizumabe: 6,9 (DP: 12,3)</li> <li>• Aflibercepte: 5,2 (DP:12,8)</li> </ul> <b>Varição média no BCVA em 12</b> <b>meses em relação ao <i>baseline</i></b> <b>(logMAR 4-m) – modelo de</b> <b>efeitos aleatórios:</b>

**CONFIDENCIAL**

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

- Ranibizumabe: 7,2 (IC 95%:B 5,5 a 8,9)
- Aflibercepte: 4,9 (IC 95%: 3,1 a 6,6)

\*Serão descritos apenas os resultados para a dose de 0,5 mg, conforme preconizado em bula. ECR: ensaio clínico randomizado; AV: acuidade visual; IQR: intervalo interquartil; BCVA: melhor acuidade visual corrigida; DP: desvio padrão; TES: tratar e estender; PRN: pro re nata; DMRI: degeneração macular relacionada à idade; ETDRS: *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*.

**CONFIDENCIAL**

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

**Estudos observacionais:**

Estudo	Desenho	População	N	Tempo de avaliação	Intervenção (regime)	Comparador (regime)	Número de injeções	Acuidade visual
<b>Abdin 2019</b> (215)	Observacional retrospectivo.	Pacientes com DMRI forma neovascular virgens de tratamento.	100 olhos de 94 pacientes.	12 meses.	Ranibizumabe 0,5 mg (0,5 mg; TES) (Grupo 1).	Aflibercepte 2 mg (2mg; TES) (Grupo 2).	<b><u>Número médio de injeções/olho após a fase de carregamento ± DP</u></b> 5,88 ± 1,4 vs. 6,16 ± 1,3 (p=0,25), nos grupos 1 e 2, respectivamente.	<b><u>Variação média no BCVA (logMAR)</u></b> <i>Baseline:</i> 0,54 ± 0,31 vs. 0,49 ± 0,30 (p=0,38), grupos 1 e 2 respectivamente Após o tratamento: 0,49 ± 0,33 vs. 0,47 ± 0,32 (p=0,85), grupos 1 e 2 respectivamente. A melhora visual (decimal) foi de 0,05 ± 0,13 vs. 0,04 ± 0,12 (p=0,91).
<b>Airody 2015</b> (216)	Observacional, centro único.	Pacientes com DMRI forma neovascular (não especificado se a população é naïve).	68 pacientes.	60 meses.	Ranibizumabe 0,5 mg (PRN).	-	<b><u>Números médios de injeções nos anos 1 a 5</u></b> 6, 4, 4, 4 e 7, respectivamente.	<b><u>Variação média na AV (ETDRS - letras)</u></b> De 47,0 (DP 15,0) letras no <i>baseline</i> , melhorou para 54,1 (DP 13,9, p=0,004) letras em 6 meses, e finalizando com 52,7 (DP 16,9) letras em 60 meses.
<b>Augsburger 2019</b> (217)	Observacional retrospectivo comparativo.	Pacientes com DMRI forma neovascular virgens de tratamento.	1.332 olhos de 1.071 pacientes.	52 meses.	Ranibizumabe (PRN, TES).	Aflibercepte (TES).	<b><u>Número médio de injeções ± DP</u></b> Ranibizumabe PRN: 6,3 ± 6,1 (variação: 2,0 – 36,0)	<b><u>Variação média na AV (logMAR)</u></b> <i>Ranibizumabe PRN X TES:</i> <i>Baseline PRN:</i> 0,63 ± 0,43; TES: 0,57 ± 0,42

**CONFIDENCIAL**

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

	<p>Ranibizumabe TES: 9,4 ± 7,3 (variação: 4,0 – 39,0)</p> <p>Aflibercepte TES: 10,3 ± 8,1 (variação: 1,0 – 43,0).</p>	<p>Fase de carregamento e manutenção PRN: melhora em 0,1 logMAR em relação ao <i>baseline</i>, a qual se manteve ao longo do estudo; TES: melhora de 0,11 logMAR (IC 95%: 0,09 – 0,12) nos primeiros 2 meses, e entre os meses 16 e 22 melhora mais expressiva de 0,19 logMAR (IC 95% 0,15 – 0,23).</p> <p><u>Ranibizumabe X Aflibercepte (TES):</u></p> <p><i>Baseline:</i> Ranibizumabe 0,57 ± 0,42; Aflibercepte 0,60 ± 0,46</p> <p>Fase de carregamento e de manutenção: Resultados semelhantes, com a maior proporção de pacientes com uma melhora na AV no grupo aflibercepte (por exemplo, 34 a &lt;40 meses, 60%) em comparação com ranibizumabe (por exemplo, 34 a &lt;40 meses, 46,2%).</p>
--	---	---

<b>Bandukwala 2010 (218)</b>	Observacional retrospectivo centro único.	Pacientes com DMRI forma neovascular	95 olhos de 94 pacientes.	12 meses.	Ranibizumabe 0,5 mg (PRN).	-	<b><u>Número médio de injeções ± DP</u></b> 5,1 ± 2,85.	<b><u>Varição média na AV (logMAR)</u></b> <i>Baseline:</i> 0,99 (DP 0,624);
------------------------------	---	--------------------------------------	---------------------------	-----------	----------------------------	---	--	---

**CONFIDENCIAL**

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

								virgens de tratamento.		Aos 3 meses: 0,88 (DP 0,723); Aos 6 meses: 0,86 (DP 0,664) e Aos 12 meses: 0,94 (DP 0,673).
<b>Barthelmes 2015</b> (219)	Observacional multicêntrico.	Pacientes com DMRI forma neovascular virgens de tratamento.	655 olhos de 655 pacientes.	12 meses.	Ranibizumabe 0,5 mg administrado em 4 grupos, conforme intensidade da doença: fraca, moderada, forte, persistente.  70% dos pacientes passaram por regime TES; 20% por PRN + TES.	-	<b>Número médio de injeções (Quartil 1, Quartil 3):</b> Fraca: 7,7 (6, 9) Moderada: 8 (7, 10) Forte: 8,5 (7, 10) Persistente: 8,3 (7, 9).	<b>Varição média na AV (letras - logMAR)</b>  De 0 a 12 meses: Todos os grupos apresentaram melhoras significativas (> 5 letras logMAR): ganho de 6,8 (IC95% 4,0 a 9,6), 8,3 (IC95% 5,8 a 10,7) , 6,2 (IC95% 3,5 a 8,6) e 5,5 (IC95% 3,2 a 7,7) letras para os grupos fraca, moderada, forte e persistente, respectivamente (p<0,001 para todos os grupos).		
<b>Bloch 2013</b> (220)	Observacional retrospectivo.	Pacientes com NVC associada à DMRI forma neovascular virgens de tratamento.	279 olhos de 279 pacientes.	12 meses.	Ranibizumabe 0,5 mg (PRN).	-	<b>Número médio de injeções</b> 5,1 injeções/paciente (IC 95%: 2,0 – 8,2).	<b>Varição média na BCVA (ETDRS - letras)</b>  Em relação ao <i>baseline</i> : +4,7 (p <0,0001), +4,2 (p <0,0001) e - 0,4 (p> 0,667) letras após 3, 6 e 12 meses, respectivamente.		

**CONFIDENCIAL**

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

<b>Borooah 2015</b> (221)	Observacional retrospectivo.	Pacientes com DMRI forma neovascular virgens de tratamento.	104 olhos de 96 pacientes.	Tempo médio de acompanhamento: 49 meses.	Ranibizumabe administrado em regime variável de 4 a 8 semanas (TES).	-	Um total de 994 injeções foram realizadas durante o período de acompanhamento. O número médio de injeções por paciente foi de 9,56 ± 6,51, sendo assim, 2,35 injeções foram aplicadas por paciente por ano de acompanhamento.	<p><b><u>Varição média da AV</u></b></p> <p>No início do estudo foi de 0,58 ± 0,28 vs. 0,69 ± 0,38 ao final. Durante o período de acompanhamento, 9,6% dos pacientes tratados ganharam ≥15 letras, enquanto 24,0% perderam ≥ 15 letras.</p>
<b>Buckle 2016</b> (222)	Observacional prospectivo.	Pacientes com DMRI forma neovascular virgens de tratamento, segmentados em diferentes grupos: 23-39, 40-54, 55-70 e >70 letras no critério ETDRS (grupos 1, 2, 3 e 4).	1.483 olhos de 1.278 pacientes.	60 meses.	Ranibizumabe 0,5 mg (PRN).	-	<p><b><u>Número médio de injeções (variação)</u></b></p> <p>Ano 1: 6 (3 - 13) Ano 2: 3,2 (0 - 12) Ano 3: 2,8 (0 - 13) Ano 4: 2,3 (0 - 12) Ano 5: 1,5 (0 - 10).</p>	<p><b><u>Varição média da AV (letras - ETDRS)</u></b></p> <p>A média da AV no <i>baseline</i> foi de 56,6 letras (intervalo: 23-94). No final da fase de carregamento, a média da AV foi maior para todos os 4 grupos quando comparados ao <i>baseline</i>;</p> <p>Para olhos com AV inicial de ≤70 letras, um ganho ≥15 letras foi alcançado por 227 (18,2%) olhos no final da fase de carregamento e em 184 (16,8%), 137 (18,8%), 70 (15,9%), 39 (15,5%) e 8 (8,2%)</p>

**CONFIDENCIAL**

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

olhos nos anos 1–5, respectivamente;

Uma perda  $\geq 15$  letras foi observada em 75 (5,1%) olhos no final da fase de carregamento e 126 (9,7%), 111 (12,9%), 107 (21,1%), 64 (22,4%) e 30 (27,5%) olhos no final dos anos 1 a 5, respectivamente.

<p><b>Canan 2014</b> (223)</p>	<p>Observacional retrospectivo.</p>	<p>Pacientes com DMRI forma neovascular virgens de tratamento, divididos em 2 grupos (grupo 1: sintomas há &lt;1 mês; grupo 2: sintomas há 1-3 meses).</p>	<p>104 olhos de 88 pacientes.</p>	<p>12 meses.</p>	<p>Ranibizumabe 0,5 mg (PRN).</p>	<p>-</p>	<p><b><u>Número médio de injeções (variação)</u></b></p> <p>Para ambos os grupos: 4,32 (3 - 9). <u>grupo 1:</u> 4,57 <math>\pm</math> 1,4 (3 - 9) <u>grupo 2:</u> 4,17 <math>\pm</math> 0,9 (3 - 6). Não houve diferença significativa entre os dois grupos (p=0,092).</p>	<p><b><u>Varição média no BCVA (logMAR)</u></b></p> <p><u>no grupo 1</u> <i>Baseline:</i> 0,45 <math>\pm</math> 0,64 12 meses: 0,08 <math>\pm</math> 0,27 (p=0,009) <u>no grupo 2</u> <i>Baseline:</i> 1,06 <math>\pm</math> 0,69 12 meses: 0,75 <math>\pm</math> 0,56</p>
<p><b>Cazet-Supervielle 2015</b> (224)</p>	<p>Observacional retrospectivo.</p>	<p>Pacientes com DMRI forma neovascular sem tratamento prévio.</p>	<p>220 olhos de 179 pacientes.</p>	<p>6 a 12, 12 a 24, 24 a 36, 36 a 48 e &gt; 48 meses.</p>	<p>Ranibizumabe 0,5 mg (PRN).</p>	<p>-</p>	<p><b><u>Número médio de injeções nos respectivos meses (<math>\pm</math> DP)</u></b></p> <p>6 a 12: 3,5 (1,1) 12 a 24: 4,8 (1,8)</p>	<p><b><u>% de pacientes com ganho de letras (ETDRS)</u></b></p> <p>21,7% dos pacientes tiveram ganho significativo na AV de 15 ou mais letras (ETDRS), 31,9% apresentaram perda significativa</p>

**CONFIDENCIAL**

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



---

24 a 36: 5,7 (2,6)  
36 a 48: 6,6 (3,9)  
> 48: 8 (4,9).

de AV de 15 letras ou mais (ETDRS) e 46,4% obtiveram estabilização de AV.

**Variação média na AV letras (ETDRS)**

6 a 12 meses:

- baseline: 51 ± 20,6
- final: 48,7 ± 24,7

12 a 24 meses:

- baseline: 48,8 ± 19,4
- final: 45,8 ± 24,8

24 a 36 meses:

- baseline: 46,3 ± 24,2
- final: 32,6 ± 26,1

36 a 48 meses:

- baseline: 50 ± 15,3
- final: 43,6 ± 25,5

> 48 meses:

- baseline: 53 ± 18,3
- final: 45,5 ± 26,8

Variação média total ao longo do estudo: - 5,6 ± 27,8

---

**CONFIDENCIAL**

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

							<b><u>Varição média na AV (logMAR)</u></b>
<b>Chang 2018</b> (225)	Observacional retrospectivo.	Pacientes com DMRI forma neovascular sem tratamento prévio.	194 olhos (179 pacientes).	3 meses.	Ranibizumabe 0,5 mg (fase de carregamento)	-	<p>Três injeções foram administradas a 147 (75,8%) olhos dentro dos intervalos apropriados designados, duas foram administradas a 21 (10,8%) olhos, uma a 16 (8,2%) olhos e nenhuma a 10 (5,2%) olhos.</p> <p><i>Baseline:</i> Nos 141 olhos que receberam três injeções a AV foi de 0,804 ± 0,349 logMAR e após as injeções foi de 0,653 ± 0,486 (p&lt;0,001).</p> <p>Os 114 olhos do grupo 1 (aprovados em apenas uma aplicação) apresentaram melhora visual significativa após o tratamento (p&lt;0,001), mas no grupo 2, os 26 olhos aprovados na segunda aplicação e o 1 olho aprovado na terceira aplicação, não (p= 0,780).</p>
							<b><u>Varição média na AV (letras – ETDRS) em relação ao baseline</u></b>
<b>Chen 2016</b> (226)	Observacional retrospectivo.	Pacientes com DMRI forma neovascular virgens de tratamento.	79 olhos de 79 pacientes.	24 meses (fases de indução (3 meses) e de extensão).	Ranibizumabe 0,5 mg (TES).	-	<p><b><u>Número médio de injeções por ano (±DP)</u></b></p> <p>8,6 (±1,8)</p> <p>Ano 1: 9,35 (±2,1)</p> <p>Ano 2: 7,75 (±2,6).</p> <p>Fase de indução: +8,4 letras (DP:15,2; variação: -30, +65) p&lt;0,001 Fase de extensão: os pacientes não apresentaram alteração significativa na visão: -0,54 letras, p=0,81 (DP: 20; variação: 135, -35).</p>

**CONFIDENCIAL**

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

<b>Chevreaud 2017</b> (227)	Observacional retrospectivo	Pacientes com DMRI forma neovascular virgens de tratamento	116 olhos de 109 pacientes.	12 meses.	Ranibizumabe 0,5 mg (PRN).	-	<b><u>Número médio de injeções no ano (±DP)</u></b> 6,83 (± 2,39).	<b><u>Variação média na BCVA (logMAR)</u></b>
								Baseline: 0,46 (± 0,34) 3 meses: 0,41 (± 0,32); p= 0,011 6 meses: 0,41 (± 0,33); p= 0,019 12 meses: 0,39 (± 0,34); p= 0,013
<b>Cho 2016</b> (228)	Observacional retrospectivo	Pacientes com DMRI forma neovascular virgens de tratamento.	407 olhos de 377 pacientes.	12 meses.	Ranibizumabe 0,5 mg (PRN).	-	<b><u>Número médio de injeções por ano (±DP)</u></b> 4,91 ± 1,32.	<b><u>Variação média no BCVA (logMAR)</u></b>
								Grupo com rotura no EPR: de 0,85 ± 0,48 na <i>baseline</i> para 0,67 ± 0,32 (p=0,031) em 3 meses, 0,70 ± 0,35 (p=0,072) em 6 meses, 0,72 ± 0,44 (p=0,075) aos 9 meses e 0,74 ± 0,39 (p=0,094) aos 12 meses
								<b><u>Perda/Ganho médio de letras no BCVA (ETDRS)</u></b>
								23 olhos entre os 116 olhos (19,8%) perderam mais de 10 letras e 13/116 olhos (11,2%) perderam mais de 15 letras. 38/116 olhos (32,8%) ganharam 10 letras e 30/116 olhos (25,9%) melhoraram em 15 letras ou mais.

**CONFIDENCIAL**

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

Grupo sem rotura no EPR:

0,74 ± 0,44 no *baseline*; com todos os valores nos meses subsequentes sendo significativos (p=0,013 aos 3 meses, p=0,019 aos 6 meses, p=0,031 aos 9 meses e p=0,035 aos 12 meses).

**Varição média na AV (letras – ETDRS)**

Baseline: 51,5 (DP: 19,2) letras  
Após 12 meses: 50,5 (DP: 17,90) letras

**Ganho/perda de letras (ETDRS)**

Uma perda <15 letras (ETDRS) foi observada em 81,5% dos olhos. Um ganho ≥ 15 letras foi observado em 9,7% dos olhos

**Varição na AV (letras – ETDRS)**

Baseline: 60,6 ± 12,7 letras (variação: 20 a 85),  
Final do estudo: 66,7 ± 12,97 letras (variação: 27 a 85).

<b>Chrapek 2015</b> (229)	Observacional retrospectivo.	De 685 pacientes com DMRI incluídos na análise, 584 (85,3%) eram virgens de tratamento, destes, 454 olhos de 444 pacientes foram acompanhados por 12 meses.	454 olhos de 444 pacientes.	12 meses.	Ranibizumabe 0,5 mg (PRN).	-	<b><u>Número médio de injeções por ano (±DP)</u></b> 4,3 (DP: 1,2).	<b><u>Varição média na AV (letras – ETDRS)</u></b> Baseline: 51,5 (DP: 19,2) letras Após 12 meses: 50,5 (DP: 17,90) letras <b><u>Ganho/perda de letras (ETDRS)</u></b> Uma perda <15 letras (ETDRS) foi observada em 81,5% dos olhos. Um ganho ≥ 15 letras foi observado em 9,7% dos olhos
<b>Cohen 2013a</b> (231)	Observacional retrospectivo.	Pacientes com DMRI forma neovascular sem tratamento prévio.	125 olhos de 122 pacientes.	52 ± 6 semanas.	Ranibizumabe 0,5 mg (PRN).	-	<b><u>Número médio de injeções no período (±DP)</u></b> 5,0 (± 1,8).	<b><u>Varição na AV (letras – ETDRS)</u></b> Baseline: 60,6 ± 12,7 letras (variação: 20 a 85), Final do estudo: 66,7 ± 12,97 letras (variação: 27 a 85).

**CONFIDENCIAL**

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

<b>Cohen 2013b</b> (230)	Observacional retrospectivo.	Pacientes com DMRI forma neovascular sem tratamento prévio	551 pacientes.	12 meses.	Ranibizumabe 0,5 mg (PRN).	-	<b><u>Número médio de injeções no período</u></b> 5,1 (2,6 no período de indução e 2,5 no resto do período).	<b><u>Varição na AV (letras – ETDRS)</u></b> <i>Baseline:</i> 53,2 ± 19,3 <b><u>Ganho médio de letras (ETDRS)</u></b> 3,2 ± 14,8.
<b>Ferreira, 2015</b> (232)	Observacional retrospectivo.	Pacientes com DMRI forma neovascular virgens de tratamento, registrados em uma base de dados com código de procedimento de injeção intravítrea com ranibizumabe ou aflibercepte.	8.927 olhos de 8.927 pacientes.	12 meses.	Ranibizumabe (Grupo 1).	Aflibercepte (Grupo 2).	<b><u>Número médio de visitas para injeções</u></b> 4.9 ± 3.3 para o grupo ranibizumabe 5.2 ± 2.9 para o grupo aflibercepte.	-
<b>Finger, 2013</b> (233)	Observacional prospectivo.	Pacientes com DMRI forma neovascular.	3.470 pacientes; 2605 (75.1%) virgens de tratamento.	20 meses.	Ranibizumabe 0,5 mg (0,5 mg; PRN).	-	<b><u>Número médio de injeções</u></b> 4,34 (EP: 0,05).	<b><u>Varição média no BCVA (logMAR)</u></b> Após 4 meses: -0,09 (EP: 0,01) Após 12 meses: 0,02 (EP: 0,01).

**CONFIDENCIAL**

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

						<b><u>Varição na AV letras (ETDRS)</u></b>	
						Baseline: 58,4 (IC: 56,9-59,9); n=312;	
						3 meses: +4,1 (p=0,0004; n=308);	
						12 meses: +1,8 (p=0,18; n=299);	
						24 meses: +1,0 (p=0,50; n=179);	
						36 meses: +0,1 (p=0,97; n=79).	
						<b><u>Proporção de pacientes com</u></b>	
						<b><u>alteração na AV (ETDRS)</u></b>	
						Ganho $\geq$ 15 letras	
						13,7% (N=41) no primeiro ano	
						16,8% (N=30) no segundo ano	
						12,6% (N=10) no terceiro ano	
						Estabilidade $\pm$ 14 letras	
						74,6% (N=223) no primeiro ano	
						68,2% (N=122) no segundo ano.	
						64,6% (N=51) no terceiro ano	
						Perda $\geq$ 15 letras	
						11,7% (N=35) no primeiro ano	
						15,0% (N=27) no segundo ano	
						22,8% (N=18) no terceiro ano	
<b>Frennesson, 2013 (234)</b>	Observacional retrospectivo.	Pacientes com DMRI forma neovascular virgens de tratamento.	312 olhos de 260 pacientes.	3 anos.	Ranibizumabe 0,5 mg (0,5 mg; PRN).	-	
						<b><u>Número médio de injeções</u></b>	
						5,4 (IC95%: 5,2-5,7) no primeiro ano	
						2,5 (IC95%: 2,2-2,8) no segundo ano	
						2,3 (IC95%: 1,7-2,9) no terceiro ano.	

**CONFIDENCIAL**

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

<b>Gabai, 2014</b> (235)	Observacional retrospectivo.	Pacientes com DMRI forma neovascular virgens de tratamento.	100 olhos de 92 pacientes.	12 meses.	Ranibizumabe 0,5 mg (0,5 mg; PRN).	-	-	<b><u>Varição média no BCVA (ETDRS)</u></b> Após 12 meses: -2 (DP: 17,6) letras.
								<b><u>Acuidade visual (Snellen)</u></b> 43,79 (DE 22,6) letras na avaliação basal e 53,2(DE 22,4) letras após 18 meses.
								<b><u>Alteração na AV em 18 meses (Snellen)</u></b>
<b>Gallego-Pinazo, 2016</b> (236)	Observacional retrospectivo.	Pacientes com DMRI forma neovascular virgens de tratamento.	128 olhos de 128 pacientes.	18 meses.	Ranibizumabe (PRN).	-	<b><u>Número médio de injeções em 18 meses</u></b> 6 (variação: 1 - 14).	Piora ≥3 categorias Snellen: 15,7% Piora de 1 ou 2 categorias Snellen: 6,9% Igualdade: 11,8% Melhora de 1 ou 2 categorias Snellen: 21,6% Melhora ≥3 categorias Snellen: 44,1%
<b>Garweg, 2018</b> (237)	Observacional retrospectivo.	Pacientes com DMRI forma neovascular virgens de tratamento.	104 olhos de 104 pacientes.	10 anos (média de 7,5 anos; DP: 1,6).	Ranibizumabe.	-	<b><u>Número médio de injeções</u></b> 1º ano: 4,9 (DP:2,2) 2º ano: 3,2 (DP:2,9) 3º ano: 3,3 (DP:3,0)	<b><u>Acuidade visual (ETDRS)</u></b> 1º ano: ganho de 2,6 letras em relação ao <i>baseline</i> . Redução na AV entre o 3º e o 10º ano, com estimativas variando de 7,3 a 11,9 letras.

**CONFIDENCIAL**

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

								4º ano: 3,0 (DP:3,0)
								5º ano: 2,8 (DP:2,8)
								6º ano: 2,9 (DP:2,9)
								7º ano: 2,8 (DP:2,8)
								8º ano: 2,3 (DP:2,8)
								9º ano: 1,8 (DP:2,3)
								10º ano: 1,2 (DP:1,6)
								No seguimento total: 2,8 (DP:1,0) por ano.

		Pacientes com DMRI forma neovascular virgens de tratamento, registrados em uma base de dados.			Injeções intravítreas anti-VEGF (Ranibizumabe : 91%).		<u>Número médio de injeções</u>	<u>Varição média no BCVA (logMAR)</u>
<b>Gillies, 2013</b> (238)	Observacional retrospectivo.	1.140 olhos de 1.140 pacientes.	12 meses.		-	7,0 (Q1: 5, Q3: 9) injeções por olho.	Após 12 meses: +4,7 (IC95%: 3,4-6,1) letras.	
		Pacientes com DMRI forma neovascular virgens de tratamento, registrados em uma base de dados.			Ranibizumabe (N=718; 65,5%) Múltiplos tratamentos anti-VEGF (ranibizumabe e bevacizumabe		<u>Número médio de injeções necessárias por tempo até a inativação da neovascularização coroidal</u>	<u>Varição na AV letras (logMAR)</u>
<b>Gillies, 2015</b> (239)	Observacional retrospectivo.	1.096 olhos de 1.007 pacientes.	100 semanas.		-	0-3 meses: 1,9 >3-6 meses: 3,6 >6-9 meses: 5,5	+5,5 (IC95%: 4,8 - 6,3; p<0,0001). <u>Tempo até a inativação da neovascularização coroidal</u> 0-3 meses: 45,6% (500 olhos) >3-6 meses: 27,0% (296 olhos)	

**CONFIDENCIAL**

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





(-1,0 a 7,6) para o grupo aflibercepte.

**Proporção de pacientes que ganharam  $\geq 10$  letras (logMAR)**

Amostra total: 34% (N=67) para o grupo ranibizumabe e 35% (N=69) para o grupo aflibercepte.

<b>Gupta, 2011</b> (241)	Observacional retrospectivo.	Pacientes com DMRI forma neovascular virgens de tratamento.	47 tratados com regime de dose de carregamento e 31 pacientes tratados com PRN.	12 meses.	Ranibizumabe 0,5 mg (0,5 mg; Dose de carregamento – dois meses consecutivos seguido de PRN) (Grupo 1).	Ranibizumabe 0,5 mg (0,5 mg; PRN) (Grupo 2).	<b><u>Número médio de injeções/olho em 12 meses</u></b> 6,0 no grupo 1 e 4,5 no grupo 2.	<b><u>Proporção de pacientes que ganharam AV <math>\geq 15</math> letras (ETDRS)</u></b> 29,8% no grupo 1 e 12,9% no grupo 2 (p=0,01). <b><u>Alteração média na AV em 12 meses (ETDRS)</u></b> +4,44 no grupo 1 e +4,03 no grupo 2.
<b>Hata, 2015</b> (242)	Observacional retrospectivo.	Pacientes com DMRI virgens de tratamento.	58 olhos com DMRI neovascular típica; 70 olhos com VPC.	24 meses.	Ranibizumabe 0,5 mg (0,5 mg; PRN).	-	<b><u>Número médio de injeções em 24 meses</u></b> 7,89 (DP: 5,52) injeções em pacientes com DMRI neovascular típica 6,66 (DP: 4,23) injeções em pacientes com VPC.	<b><u>Varição no BCVA (logMAR)</u></b> Em pacientes com DMRI neovascular típica, a AV melhorou de 0,55 (DP: 0,50) no <i>baseline</i> para 0,47 (DP:0,43) em 3 meses (p=0,020), e retornou a níveis próximos ao do <i>baseline</i> em 6 meses (0,54; DP: 0,51).

**CONFIDENCIAL**

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

Em pacientes com VPC, a AV melhorou de 0,37 (DP: 0,36) no *baseline* para 0,27 (DP:0,43) em 12 meses (p=0,025), mas a melhora não se manteve em 24 meses (0,31; DP: 0,47).

**Medidas da AV (logMAR)**

*Baseline:* 0,61  
Semana 12: 0,47  
Semana 24: 0,56  
Semana 48: 0,61  
Semana 60: 0,63.

**Varição no BCVA (logMAR)**

Melhora em comparação ao valor basal (0,34±0,36 vs 0,42±0,37; p=0,004) 1 mês após a terceira injeção. Melhora mantida 1 ano após a primeira injeção (0,33±0,35; p=0,001).

**Alteração média na AV em 12 meses (ETDRS)**

+1,0 (DP: 13,6)

**Proporção de pacientes por grupos de AV (ETDRS)**

Ganho ≥15 letras: 14,7%

<b>Heimes, 2011</b> (243)	Observacional retrospectivo.	Pacientes com DMRI forma neovascular virgens de tratamento.	152 olhos de 145 pacientes.	60 semanas.	Ranibizumabe 0,5 mg (0,5 mg; PRN).	-	<b><u>Número médio de injeções/olho em 12 meses</u></b> 4,98 (DP: 1,97).	
<b>Hikichi, 2014</b> (244)	Observacional prospectivo.	Pacientes com VPC virgens de tratamento.	86 olhos de 86 pacientes.	12 meses.	Ranibizumabe 0,5 mg (0,5 mg; PRN).	-	-	
<b>Hjelmqvist, 2011</b> (245)	Observacional, com componentes retrospectivo e prospectivo.	Pacientes com DMRI forma neovascular.	471 pacientes.	12 meses.	Ranibizumabe 10 mg/mL (PRN).	-	<b><u>Número médio de injeções em 12 meses</u></b> 4,7 (DP: 1,6).	

**CONFIDENCIAL**

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

Estabilidade: 74,4%

Perda ≥15 letras: 10,9%.

**Alteração no escore de AV em**

**1 ano (ETDRS)**

Reino Unido: 6,0

Holanda: 3,8

França: 0,8

Alemanha: 1,1

Itália: 0

Irlanda: 2,3

Canadá: 3,2

Venezuela: 2,6 Total: 2,4

**Média de injeções em 2**

**anos**

Reino Unido: 9,0

Holanda: 8,7

França: 6,3

Alemanha: 5,6

Itália: 5,2

Irlanda: 11,0

Canadá: 9,9

Venezuela: 3,2

Total: 2,2.

**Alteração no escore de AV em**

**2 anos (ETDRS)**

Reino Unido: 4,1

Holanda: 2,6

França: -1,1

Alemanha: -0,8

Itália: -2,9

Irlanda: 3,3

Canadá: 1,6.

Venezuela: 1,4

Total: 0,6.

**Holz, 2015 (246)** Observacional retrospectivo. Pacientes com DMRI forma neovascular. 2.227 olhos de 2.227 pacientes. 2 anos. Ranibizumabe. -

**CONFIDENCIAL**

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

							<b><u>Número médio de injeções</u></b>	
<b>Johnston, 2013</b> (247)	Observacional retrospectivo.	Pacientes com DMRI forma neovascular virgens de tratamento.	1.054	12 meses.	Ranibizumabe.	Aflibercepte.	Em 6 meses:	-
			pacientes tratados com ranibizumabe e 319 pacientes tratados com aflibercepte.				3,9 para pacientes tratados com ranibizumabe e 3,8 para pacientes tratados com aflibercepte	
							Em 12 meses:	
							5,8 para pacientes tratados com ranibizumabe e 5,5 para pacientes tratados com aflibercepte.	

**Incidência de novas cegueiras**

**e nova deficiência visual**

Ano 1: 5,1%

Ano 2: 8,6%

Ano 3: 12,0%

Ano 4: 15,6%

**Incidência de nova deficiência**

**visual**

Ano 1: 29,6%

Ano 2: 41,0%

**CONFIDENCIAL**

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

Ano 3: 48,7%

Ano 4: 53,7%.

<b>Johnston, 2017</b> (249)	Observacional retrospectivo.	Pacientes com DMRI forma neovascular virgens de tratamento.	647 olhos (570 pacientes) tratados com TES e 3.187 olhos (2.755 pacientes) tratados com PRN.	12 meses.	Ranibizumabe 0,5 mg (0,5 mg; TES) (Grupo 1).	Ranibizumabe 0,5 mg (0,5 mg; PRN) (Grupo 2).	<b>Número médio de injeções/olho durante a fase de carregamento</b> 2,25 (DP: 0,67) vs. 2,30 (DP: 0,60) (p=0,087), nos grupos 1 e 2, respectivamente. <b>Número médio de injeções/olho em 12 meses</b> 9,29 (DP: 2,43) vs. 6,04 (DP: 2,19) (p<0,001), nos grupos 1 e 2, respectivamente.	<b>Média de alteração na AV em 12 meses (ETDRS)</b> 5,0 (DP: 0,54) vs. 3,04 (DP: 0,24) (p=0,087), nos grupos 1 e 2, respectivamente. <b>Proporção de olhos por grupos de AV, baseline e 12 meses (ETDRS)</b> <35 letras: 12,21% vs 12,86% no grupo 1 e 11,52% vs 11,89% no grupo 2. 35 a 55 letras: 34,47% vs 20,48% no grupo 1 e 37,68% vs 27,70% no grupo 2. 56 a 70 letras: 31,84% vs 31,43% no grupo 1 e 33,51% vs 30,77% no grupo 2. >70 letras: 21,48% vs 35,24% no grupo 1 e 17,29% vs 29,63% no grupo 2.
<b>Kang, 2009</b> (250)	Observacional retrospectivo.	Pacientes com NVC por DMRI; 62,5% virgens de tratamento.	64 olhos de 60 pacientes.	12 meses.	Ranibizumabe 0,5 mg (0,5 mg; PRN).	-	<b>Número médio de injeções em 12 meses</b> 4,2 (Amplitude: 1-6).	<b>Alteração média na AV em 12 meses (logMAR)</b> Ganho de 0,158 unidades comparado ao <i>baseline</i>

**CONFIDENCIAL**

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

**Proporção de pacientes por grupos de AV (logMAR)**

Melhora ou estabilidade: 71,9%

Perda  $\geq$ 15 letras: 10,9%.

**Alteração média na AV (logMAR)**

Mês 1: -0,1 (DP: 0,24) no grupo 1 vs -0,14 (DP: 0,16) no grupo 2 (p=0,54).

Mês 3: 0,05 (DP: 0,45) no grupo 1 vs -0,16 (DP: 0,15) no grupo 2 (p=0,06).

Mês 6: 0,06 (DP: 0,40) no grupo 1 vs -0,05 (DP: 0,32) no grupo 2 (p=0,37).

**BCVA médio em pacientes de acordo com recorrência (logMAR)**

Baseline: 0,68 (DP: 0,42) no grupo com recorrência vs 0,68 (DP: 0,42) no grupo sem recorrência.

Mês 3: 0,44 (DP: 0,38) no grupo com recorrência vs 0,53 (DP: 0,55) no grupo sem recorrência.

<b>Kaya, 2017 (251)</b>	Observacional retrospectivo.	Pacientes com DMRI forma neovascular.	52 olhos de 52 pacientes.	6 meses.	Ranibizumabe 0,5 mg (0,5 mg; PRN) (Grupo 1).	Aflibercepte 2 mg (2mg; PRN) (Grupo 2).	-
-------------------------	------------------------------	---------------------------------------	---------------------------	----------	--	---	---

<b>Kim, 2017 (252)</b>	Observacional retrospectivo.	Pacientes com DMRI forma neovascular, virgens de tratamento.	120 olhos de 120 pacientes.	10 meses.	Ranibizumabe 0,5 mg (0,5 mg; PRN) (Grupo 1).	Aflibercepte 2 mg (2mg; PRN) (Grupo 2).	<b>Número médio de injeções</b> 4,4 (DP: 1,2) no grupo 1 vs 4,3 (DP: 1,3) no grupo 2.
------------------------	------------------------------	--	-----------------------------	-----------	--	---	--

**CONFIDENCIAL**

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

Mês 6: 0,58 (DP: 0,43) no grupo com recorrência vs 0,42 (DP: 0,54) no grupo sem recorrência.

**BCVA médio (logMAR)**

*Baseline:* 0,85 (DP: 0,58).  
 Mês 3: 0,51 (DP: 0,46); p=0,033 comparado ao *baseline*.  
 Mês 12: 0,46 (DP: 0,49).  
 Mês 24: 0,45 (DP: 0,49); p<0,001 comparado ao *baseline*.

<b>Kim, 2018</b> (253)	Observacional retrospectivo.	Pacientes com DMRI forma neovascular, virgens de tratamento.	55 olhos de 55 pacientes.	24 meses.	Ranibizumabe 0,5 mg (0,5 mg; PRN).	-	<b><u>Número médio de injeções</u></b> 4,4 (DP: 1,2) no grupo 1 vs 4,3 (DP: 1,3) no grupo 2.
------------------------	------------------------------	--	---------------------------	-----------	------------------------------------	---	---

**BCVA médio (ETDRS)**

*Baseline:* 59,16 (DP: 13,9) no grupo 1 e 53,96 (DP: 13,54) no grupo 2 (p=0,083).  
 Mês 24: 57,19 (DP: 20,19) no grupo 1 e 59,46 (DP: 15,54) no grupo 2 (p=0,69).

<b>Kovacs, 2018</b> (254)	Observacional retrospectivo.	Pacientes com DMRI forma neovascular, virgens de tratamento.	236 olhos de 230 pacientes.	24 meses.	Ranibizumabe 0,5 mg (0,5 mg; PRN) (Grupo 1).	Aflibercepte 2 mg (2mg; PRN) (Grupo 2).	-
---------------------------	------------------------------	--	-----------------------------	-----------	--	---	---

**Alteração média na AV (ETDRS)**

Redução na AV de 53,2 (amplitude, 1-85) letras no *baseline* para 50,5 (amplitude, 1-87) no final do seguimento (p<0,001).

<b>Kruger, 2013</b> (255)	Observacional retrospectivo.	Pacientes com DMRI forma neovascular, virgens de tratamento.	855 olhos de 855 pacientes.	48 meses.	Ranibizumabe 0,5 mg (0,5 mg; PRN).	-	<b><u>Número médio de injeções</u></b> 8 (amplitude, 1-35).
---------------------------	------------------------------	--	-----------------------------	-----------	------------------------------------	---	--

**CONFIDENCIAL**

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



							<b><u>Proporção de pacientes por alteração na AV (ETDRS)</u></b>
							Ganho mínimo de 15 letras: 17% (N=142)
							Perda mínima de 15 letras: 23% (N=198).
							<b><u>Alteração média na BCVA (ETDRS)</u></b>
<b>Kumar, 2011</b> (256)	Observacional prospectivo.	Pacientes com DMRI forma neovascular, virgens de tratamento.	81 olhos de 81 pacientes.	12 meses.	Ranibizumabe 0,5 mg (0,5 mg; PRN).	-	<b><u>Número médio de injeções em 12 meses</u></b> 5,6 (DP: 12,3).  Mês 3: 7,4 (DP: 5,7); p<0,005 comparado ao <i>baseline</i> . Mês 6: 5,2 (DP: 10,2); p<0,005 comparado ao <i>baseline</i> . Mês 9: 2,9 (DP: 10,5); p<0,01 comparado ao <i>baseline</i> . Mês 12: 3,7 (DP: 10,8); p<0,01 comparado ao <i>baseline</i> .
							<b><u>Varição média na BCVA ± DP (letras)</u></b>
<b>Lala 2013</b> (257)	Observacional retrospectivo.	Pacientes com DMRI forma neovascular virgens de tratamento.	316 olhos de 316 pacientes.	36 meses.	Ranibizumabe 0,5 mg (PRN).	-	<b><u>Número médio de injeções por ano</u></b> 12 meses: 7,1 ± 2,2 24 meses: 5,0 ± 2,8 36 meses: 5,2 ± 3,0  <b><u>Total no período</u></b> 18,9.

**CONFIDENCIAL**

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

no mês 24; No mês 30: 59 (± 18) letras;  
 no mês 36: 60 ± 18 letras.

**Ganho/perda de letras ao longo do estudo**

No *baseline*, 130 (41%) pacientes tinham AV de ≥ 60 letras e 42 (13%) pacientes tinham AV de ≤ 30 letras. Aos 12, 24 e 36 meses, 17 (6%), 13 (6%) e 8 (5%) pacientes tiveram AV de ≤ 30 letras e 148 (52%), 119 (57%) e 87 (57%) pacientes tinham acuidade visual ≥ 60 letras.

						<b><u>Número médio de injeções no período</u></b>	<b><u>Varição média na AV (letras ETRS)</u></b>
<b>Lee 2017 (148)</b>	Observacional retrospectivo.	Pacientes com DMRI forma neovascular virgens de tratamento.	1.884 olhos (942 em casa grupo).	12 meses.	Ranibizumabe 0,5 mg (PRN).	Aflibercepte (fixo/TES). O grupo aflibercepte Fixo/TES recebeu mais injeções em comparação com o grupo ranibizumabe PRN, com uma média de 7,0 injeções e 5,8 injeções, respectivamente (diferença média: 1,1 injeções, IC95% 1,0 a 1,3, p <2,2e <sup>-16</sup> )	Os pacientes em ranibizumabe PRN ganharam 1,6 letras (IC 95%: 0,5 a 2,7, p=0,004), enquanto os pacientes em aflibercepte Fixo/TES ganharam 6,1 letras (IC 95%: 5,1 a 7,1, p = 2,2e <sup>-16</sup> ).

**CONFIDENCIAL**

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

<b>Liew 2016</b> (258)	Observacional, multicêntrico, prospectivo.	Pacientes com DMRI forma neovascular virgens de tratamento.	5.811 olhos de 5.205 pacientes.	12 meses.	Ranibizumabe (PRN).	-	<b><u>Mediana do número de injeções entre os centros</u></b> 6 (variação entre os centros: 5 a 8)	<b><u>Varição média na AV (letras ETDRS)</u></b> Ganho de 2,5 letras (variação entre centros: +6,9 a -0,6)
<b>Lotery 2017</b> (259)	Observacional retrospectivo.	Pacientes com DMRI forma neovascular virgens de tratamento.	3.350 olhos para ranibizumab e 4.300 olhos para aflibercepte.	12 meses.	Ranibizumabe	Aflibercepte	<b><u>Número médio (± DP) de injeções</u></b> ranibizumabe e aflibercepte foram 6,70 (± 2,54) e 7,00 (± 2,40), respectivamente (p<0,0001).	<b><u>Varição média na VA (letras em relação ao baseline)</u></b> No mês 12: - 0,30 para o ranibizumabe e - 0,19 para o aflibercepte (p=0,81). A diferença ajustada da variação média foi de -0,14 (-0,79 a 0,51) (p=0,67), confirmando a não inferioridade do ranibizumabe.
<b>Madhusudhana 2016</b> (260)	Observacional retrospectivo.	Pacientes com DMRI forma neovascular virgens de tratamento.	12.951 olhos de 11.135 pacientes.	12 meses.	Ranibizumabe 0,5 mg (PRN).	-	-	<b><u>Varição média na BCVA (letras ETDRS)</u></b> O momento em que o retratamento foi iniciado, houve uma melhora na AV de 2,93 a 4,25 letras. Embora a AV tenha melhorado com o retratamento, ela não se recuperou após início do intervalo sem tratamento, com uma perda média de 1,83 a 3,23 letras.

**CONFIDENCIAL**

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

<b>Marques 2013</b> (261)	Observacional retrospectivo.	Pacientes com DMRI forma neovascular.	84 olhos de	36 meses.	Ranibizumabe	-	<b><u>Número médio (± DP) de injeções</u></b>	<b><u>Varição média na BCVA (letras ETRS)</u></b>
			77 pacientes (66 não tinham recebido tratamento prévio e 17 haviam sido tratados com PDT).		(Com o adendo de que a fase de carregamento não foi realizada, apenas uma injeção no <i>baseline</i> com posterior fase de acompanhamento em regime PRN).			<i>Baseline</i> : 49,33 ± 15,17 3 meses: 52,57 ± 15,26 12 meses: 50,72 ± 15,94 24 meses: 48,79 ± 18,79 36 meses: 49,52 ± 19,72
<b>Matsumiya 2015</b> (262)	Observacional retrospectivo.	Pacientes com DMRI forma neovascular (típica e VPC).	59 olhos de	24 meses.	Ranibizumabe	-	<b><u>Número médio de injeções no período</u></b>	<b><u>Varição média na BCVA (logMAR) em relação ao <i>baseline</i></u></b>
			59 pacientes.		0,5 mg (PRN).			DMRI típica: 4,9 VPC: 5,7 (p=0,23).

**CONFIDENCIAL**

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

**Número de pacientes que precisaram de outros tratamentos 6 meses após o final do acompanhamento**

DMRI típica: 2

VPC: 12

(p=0,002).

<b>Michalova 2009</b> (263)	Observacional retrospectivo.	Pacientes com DMRI forma neovascular.	158 pacientes (dos quais 31 [18,6%] receberam tratamento prévio); destes 128 olhos não haviam recebido tratamento prévio e foram tratados apenas com ranibizumab e.	12 meses.	Ranibizumabe 0,3 mg e 0,5 mg (PRN).	-	<b><u>Número médio de injeções no período (<math>\pm</math> DP)</u></b> 6 meses: 3,9 $\pm$ 1,3 12 meses: 9,2 $\pm$ 2,7.	<b><u>Varição média na AV</u></b> <i>Baseline</i> : 0,36 $\pm$ 0,21, variação de 0,005 a 1,0 Aos 6 meses: melhora para 0,48 $\pm$ 0,28, variação de 0,005 a 1,0 Aos 12 meses: 0,49 $\pm$ 0,27, variação de 0,08 a 1,0 para os 58 olhos que completaram o estudo. A diferença entre a AV no <i>baseline</i> foi de p <0,0003 e p <0,0020, para 6 e 12 meses, respectivamente.
--------------------------------	------------------------------	---------------------------------------	---	-----------	-------------------------------------	---	---	--

**CONFIDENCIAL**

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

<b>Monje-Fernández 2018</b> (264)	Observacional retrospectivo.	Pacientes com DMRI forma neovascular sem tratamento prévio.	174 olhos de 156 pacientes.	24 meses.	Ranibizumabe 0,5 mg (PRN).	-	<b>Número médio de injeções no período (± DP)</b> 4 meses: 2,75 ± 1,03 12 meses: 5,82 ± 2,79 18 meses: 7,49 ± 4,16 24 meses: 9,3 ± 5,48.	<b>Variação média na AV</b> <i>Baseline:</i> 0,32 (variação: 0,1 a 0,5) 4 meses: 0,39 (variação: 0,1 a 0,63) 12 meses: 0,42 (variação: 0,16 a 0,63) 18 meses: 0,40 (variação: 0,10 a 0,63) 24 meses: 0,38 (variação: 0,16 a 0,63)
<b>Muniraju 2013</b> (265)	Observacional retrospectivo.	Pacientes com DMRI forma neovascular sem tratamento prévio.	174 olhos de 156 pacientes.	36 meses.	Ranibizumabe 0,5 mg (PRN).	-	<b>Números médios de injeções (± DP)</b> 4,8 ± 2,2 no primeiro ano, 7,8 ± 4,2 no segundo ano e 10,2 ± 6,2 no final do terceiro ano.	<b>Mediana da BCVA (média ± DP) -letras ETDRS</b> <i>Baseline:</i> 50 (48,2 ± 16,9) Ao final de 12 meses: 55 (51,2 ± 18,7; p=0,04); Aos 24 meses: 55 (50,4 ± 20,8; p=0,14); Aos 36 meses: 54 (49,1 ± 21,7; p=0,34).
<b>Muriel 2011</b> (266)	Observacional retrospectivo.	Pacientes com DMRI forma neovascular sem tratamento prévio.	79 olhos de 71 pacientes.	12 meses.	Ranibizumabe (PRN)	-	<b>Mediana do número de injeções (intervalo interquartilico):</b> 5 (4 a 7)	<b>Mediana da AV (intervalo interquartilico)</b> <i>Baseline:</i> 0,2 (0,1-0,4), aos 3 meses: 0,25 (0,125-0,5); aos 12 meses: 0,25 (0,125-0,4).

**CONFIDENCIAL**

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

<b>Oubraham 2011</b> (267)	Observacional retrospectivo.	Pacientes com DMRI forma neovascular sem tratamento prévio.	52 pacientes no grupo PRN e 38 no grupo TES.	52 ± 4 semanas.	Ranibizumabe (TES).	Ranibizumabe (PRN).	<b><u>Número médio de injeções (± DP)</u></b> TES: 7,8 ± 1,3 vs. PRN: 5,2 ± 1,9 p<0,001.	<b><u>Variação média na AV (letras – ETDRS)</u></b> TES: 10,8 ± 8,8 vs. PRN: +2,3 ± 17,4 p=0,036.
<b>Panos 2013</b> (268)	Observacional prospectivo.	Pacientes com DMRI forma neovascular	61 olhos de 61 pacientes (grupo 1: 32 pacientes e grupo 2: 29 pacientes, com descolamento de epitélio pigmentar vascular e seroso, respectivamente).	12 meses.	Ranibizumabe 0,5 mg (PRN).	-	<b><u>Número médio de injeções (± DP) no período de 12 meses</u></b> Grupo 1: 6,1 ± 1,8 Grupo 2: 7,1 ± 2,2	<b><u>Variação média no BCVA (logMAR)</u></b> <u>Grupo 1:</u> Baseline: 0,57 ± 0,28 3 meses: 0,51 ± 0,30 6 meses: 0,51 ± 0,31 12 meses: 0,48 ± 0,32 <u>Grupo 2:</u> Baseline: 0,60 ± 0,30 3 meses: 0,52 ± 0,28 6 meses: 0,50 ± 0,28 12 meses: 0,47 ± 0,28
<b>Park 2017</b> (269)	Observacional retrospectivo.	Pacientes com DMRI forma neovascular sem tratamento prévio.	232 olhos de 232 pacientes. (87 compunham o grupo	12 meses	Ranibizumabe 0,5 mg (PRN).	Aflibercepte 2 mg (PRN).	<b><u>Número médio de injeções (± DP) no período de 12 meses</u></b> Ranibizumabe: 8,37 ± 2,27 Aflibercepte: 5,61 ± 1,27.	<b><u>Variação média no BCVA (logMAR)</u></b> <u>Ranibizumabe:</u> Baseline: 0,672 ± 0,453 12 meses: 0,485 ± 0,381

**CONFIDENCIAL**

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

ranibizumab  
e, 74 o  
grupo  
afibercepte  
e 71 um  
tratamento  
que não é  
de interesse  
para essa  
revisão)

Aflibercepte:

Baseline: 0,660 ± 0,359  
12 meses: 0,460 ± 0,287

							<u>Número médio de injeções (± DP) por período</u>	<u>Ganho &gt; 15 letras na AV (número de pacientes [%])</u>
<b>Pushpoth 2012</b> (270)	Observacional retrospectivo.	Pacientes com DMRI forma neovascular (grupo 1: receberam tratamento prévio; grupo 2: sem tratamento prévio)	1.086 olhos de 1.017 pacientes	48 meses	Ranibizumabe (PRN).	-	<u>Grupo 1:</u> 12 meses: 6,19 ± 2,61 24 meses: 8,29 ± 2,99 36 meses: 9,65 ± 4,7 48 meses: 12,89 ± 7,23	<u>Grupo 1:</u> 12 meses: 32 (20,51%) 24 meses: 21 (17,07%) 36 meses: 16 (18,6%) 48 meses: 4 (0,1%)
							<u>Grupo 2:</u> 12 meses: 5,18 ± 2,66 24 meses: 8,25 ± 3,73 36 meses: 10,79 ± 5,77 48 meses: 12,76 ± 7,8	<u>Grupo 2:</u> 12 meses: 155 (20,08%) 24 meses: 128 (20,06%) 36 meses: 74 (18,83%) 48 meses: 16 (21,33%)
<b>Querques 2010</b> (271)	Observacional retrospectivo.	Pacientes com DMRI forma neovascular	96 olhos de 79 pacientes	24 meses.	Ranibizumabe 0,5 mg	-	<u>Número médio de injeções (± DP) aos 24 meses</u>	<u>Varição média no BCVA (logMAR e letras)</u>

**CONFIDENCIAL**

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



		(40 olhos previamente tratados e 56 olhos sem tratamento prévio).		(PRN).		6,4 ± 3,4		Baseline: 0,78 ± 0,33 logMAR; 46 ± 17 letras); Mês 3: 0,64 ± 0,38 logMAR; 53 ± 19 letras, p <0,001; Mês 6: 0,63 ± 0,35 logMAR; 54 ± 18 letras p <0,001; Mês 12: 0,61 ± 0,39 logMAR; 55 ± 20 letras, p<0,001; Mês 24: 0,65 ± 0,38 logMAR; 53 ± 19 letras, p<0,001
<b>Rao 2018 (272)</b>	Observacional retrospectivo.	Pacientes com DMRI forma neovascular sem tratamento prévio.	Dos 13.859 pacientes e olhos, 2.749 receberam ranibizumab e, 4.387					<b><u>Varição média na AV (logMAR)</u></b>
			afibercepte e os outros receberam um terceiro tratamento que não é de interesse para essa revisão.	12 meses.	Ranibizumabe 0,5 mg (PRN).	Afibercepte 2 mg (PRN).	<b><u>Número médio de injeções (± DP) aos 6 e 12 meses</u></b> <u>6 meses</u> Ranibizumabe: 4,06 ± 1,3 Afibercepte: 3,8 ± 1,2 <u>12 meses</u> Ranibizumabe: 6,4 ± 2,4 Afibercepte: 6,2 ± 2,4.	<b><u>Ranibizumabe</u></b> Baseline: 0,54 (± 0,49) Mês 6: 0,45 (± 0,46) Mês 12: 0,50 (± 0,49) p<0,0001 para mês 6 e 12. <b><u>Afibercepte</u></b> Baseline: 0,53 (0,46) Mês 6: 0,46 (± 0,42) Mês 12: 0,49 (± 0,44) p<0,0001 para mês 6 e 12.

**CONFIDENCIAL**

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

							<b><u>Varição média na BCVA (Snellen)</u></b>
<b>Rasmussen 2013</b> (273)	Observacional retrospectivo.	Pacientes com DMRI forma neovascular sem tratamento prévio.	600 olhos de 555 pacientes.	48 meses.	Ranibizumabe 0,5 mg (PRN).	-	Baseline: 0,30 (IC 95% 0,28 a 0,33) Mês 3: 0,38 (IC 95% 0,35 a 0,42) (p<0,0001); Mês 12: 0,32 (IC 95% 0,29 a 0,35) (p<0,4, comparado ao <i>baseline</i> ).
							<b><u>Número médio de injeções (IC 95%)</u></b>
							5,5 (5,27 a 5,74)
							<b><u>Varição média na BCVA (Snellen) – baseline (IC 95%) vs. 3 meses por ano (IC 95%) e ganho de letras</u></b>
<b>Rasmussen 2015</b> (274)	Observacional retrospectivo.	Pacientes com DMRI forma neovascular sem tratamento prévio.	1.185 olhos de 1.099 pacientes	3 meses em diferentes anos (2007, 2009, 2011 e 2012)	Ranibizumabe 0,5 mg (fase de carregamento)	-	<u>2017</u> : 0,23 (0,21–0,25) vs. 0,26 (0,23–0,28) p=0,0008 Ganho de 2,6 letras (IC 95% 1,1 a 4,1) <u>2009</u> : 0,24 (0,22–0,26) vs. 0,24 (0,22–0,27) p>0,7 Ganho de 0,4 letras (IC 95% - 1,8 a 2,5) <u>2011</u> : 0,23 (0,21–0,25) vs. 0,30 (0,27–0,33) p<0,0001

**CONFIDENCIAL**

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

							Ganho de 5,3 letras (3,6 a 7,0) <u>2012</u> : 0,23 (0,21–0,26) vs. 0,31 (0,29–0,34) p<0,0001 Ganho de 6,3 letras (IC 95% 4,8–7,7)
--	--	--	--	--	--	--	--

						<u>Número médio de injeções a cada ano (variação)</u>	<u>Varição média no BCVA (letras - ETDRS)</u>
<b>Razi 2016 (275)</b>	Observacional retrospectivo.	Pacientes com DMRI forma neovascular sem tratamento prévio.	76 olhos de 70 pacientes.	36 meses.	Ranibizumabe 0,5 mg (PRN).	-	Melhora de 5,3 letras (p=0,002), quando em comparação com o <i>baseline</i> , com 29% dos olhos (n=22) demonstrando uma melhora clinicamente significativa na AV (ganho ≥ 15 letras ETDRS).
						ano 1: 5,6 (variação: 3 a 9), ano 2: 3,5 (variação: 0 a 8); ano 3: 3,5 (variação: 0 a 10)	

						<u>Frequência de injeções</u>	
<b>Reich 2017 (276)</b>	Observacional retrospectivo.	Pacientes com DMRI forma neovascular sem tratamento prévio.	3.058 pacientes, 790 (26%) aflibercepte e 2.268 ranibizumabe (74%).	12 meses.	Ranibizumabe	Aflibercepte	-
						<u>Total</u> : 5,8 Ranibizumabe: 5,7 Aflibercepte: 6,2	

						<u>Número médio de injeções entre os anos 2010 e 2015</u>	
<b>Rim 2019 (277)</b>	Observacional retrospectivo.	Pacientes com DMRI forma neovascular	625 pacientes.	Anos de 2010, 2011, 2012, 2013, 2014, 2015	Ranibizumabe ou aflibercepte	-	-

**CONFIDENCIAL**

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

		sem tratamento prévio.					<u>Ranibizumabe ou aflibercepte</u> 6,1 (variação 1 – 14)	
<b>Rofagha 2013</b> (143)	Observacional.	Pacientes com DMRI forma neovascular.	65 olhos de 65 pacientes.	87,9 meses.	Ranibizumabe 0,5 mg (PRN) e outros tratamentos que não são de interesse.	-	494 injeções com ranibizumabe foram realizadas no período.	<b><u>Variação média na BCVA (Snellen)</u></b>  37% dos olhos atingiram o limiar 20/70 ou melhor, que foi definido <i>a priori</i> como o desfecho primário do estudo.  23% tinham boa visão, definida como BCVA de 20/40 ou melhor, enquanto 37% apresentavam cegueira, definida como BCVA 20/200 ou pior.
<b>Rouvas 2018</b> (278)	Observacional retrospectivo.	Pacientes com DMRI forma neovascular sem tratamento prévio.	71 olhos de 71 pacientes (38 no grupo ranibizumab e e 33 no grupo	12 meses.	Ranibizumabe 0,5 mg (PRN).	Aflibercepte 2 mg (PRN).	<b><u>Número médio de injeções (± DP) em 12 meses</u></b> <u>Ranibizumabe:</u> 6,1 ± 0,9 <u>Aflibercepte:</u> 5,3 ± 0,8	<b><u>Variação média no BCVA (logMAR)</u></b>  <u>Ranibizumabe:</u>  Não houve diferença estatisticamente significativa no BCVA em todos os momentos comparados aos valores do <i>baseline</i> (p = 0,121, p = 0,194 e p = 0,290 nos meses 3, 6 e 12, respectivamente.  <u>Aflibercepte</u>

**CONFIDENCIAL**

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

o BCVA difere significativamente em todos os momentos em comparação com o *baseline* (p=0,005, p=0,001 e p<0,001 nos meses 3, 6 e 12, respectivamente). meses de acompanhamento.

**Varição média da AV (letras ETDRS)**

A média de AV não melhorou durante o acompanhamento (53,18 letras no baseline vs. 54,18 na última visita, p> 0,05). No entanto, a AV estabilizou ou melhorou em 66,6% dos olhos. Um ganho de ≥15 letras foi observado em 28,8% dos olhos.

<b>Saleh 2013 (279)</b>	Observacional retrospectivo.	Pacientes com DMRI forma neovascular	66 olhos de 60 pacientes.	27 meses.	Ranibizumabe 0,5 mg (PRN).	-	<b><u>Número médio de injeções (± DP) por ano</u></b> 4,93 ± 1,88 (intervalo: 1 a 9).	
<b>Schmid, 2018 (280)</b>	Observacional retrospectivo.	Pacientes com DMRI forma neovascular.	488 olhos de 361 pacientes.	12 meses.	Ranibizumabe 0,5 mg (0,5 mg; PRN) (Grupo 1).	Aflibercepte 2 mg (2mg; PRN) (Grupo 2).	<b><u>Número médio de injeções em 12 meses</u></b> 5,4 no grupo 1 e 6,1 no grupo 2.	<b><u>Alteração média na BCVA (ETDRS)</u></b> -0,7 no grupo 1 e +0,6 no grupo 2 (p=0,243).
<b>Shin, 2015 (281)</b>	Observacional retrospectivo.	Pacientes com DMRI forma neovascular e indivíduos saudáveis.	262 olhos (80 com DMRI típica, 61 com VPC e 121	12 meses.	Ranibizumabe.	-	<b><u>Número médio de injeções em 12 meses</u></b> 6,05 (DP: 2,018) para pacientes com DMRI típica	<b><u>Alteração média na BCVA em 12 meses (logMAR)</u></b> Pacientes com coróide classificada como fina apresentaram menor ganho,

**CONFIDENCIAL**

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

			saudáveis) de 204 pacientes.		e 6,18 (DP: 2,412) para pacientes com VPC.		quando comparado com aqueles espessura média (p<0,001) ou grossa (p=0,023).
							<b><u>Alteração média na BCVA em 12 meses (ETDRS)</u></b>
							Grupo 1 (≥55 letras): +2,85 (p=0,193)
							Grupo 2 (35-54 letras): +7,10 (p=0,012)
							Grupo 3 (24-34 letras): +14,00 (p=0,0002).
							<b><u>Proporção de pacientes por alteração na AV em 12 meses (ETDRS)</u></b>
<b>Shona, 2011 (282)</b>	Observacional retrospectivo.	Pacientes com DMRI forma neovascular.	87 olhos de 87 pacientes estratificado s em boa (≥55 letras – grupo 1), intermediária (35-54 letras – grupo 2) e baixa (24-34 letras – grupo 3) AV.	12 meses.	Ranibizumabe (PRN).	-	-
							Perda >15 letras: 4% no grupo 1, 5% no grupo 2 e 4% no grupo 3.
							Perda de 0-15 letras: 40% no grupo 1, 27% no grupo 2 e 14% no grupo 3.
							Ganho de 1-15 letras: 41% no grupo 1, 48% no grupo 2 e 37% no grupo 3.
							Ganho >15 letras: 15% no grupo 1, 30% no grupo 2 e 45% no grupo 3.

**CONFIDENCIAL**

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

<b>Silva, 2017</b> (283)	Observacional retrospectivo.	Pacientes com DMRI forma neovascular, virgens de tratamento.	128 olhos de 128 pacientes.	24 meses.	Ranibizumabe.	-	<b><u>Número médio de injeções</u></b> 3,8 no primeiro ano, 1,6 no segundo ano e 5,3 ao longo de todo o período de observação.	<b><u>Alteração média na BCVA em 12 meses (ETDRS)</u></b> A alteração média na AV variou de -1,6 a -1,98 no primeiro ano e de -5,1 a -5,56 no segundo, dependendo do método de análise. Não foram observadas diferenças significativas.
<b>Skelly, 2017</b> (284)	Observacional retrospectivo.	Pacientes registrados em uma base de dados com pelo menos um registro de retirada de ranibizumabe ou aflibercepte.	2.194 pacientes.	12 meses.	Ranibizumabe (Grupo 1).	Aflibercepte (Grupo 2).	<b><u>Número médio de dispensações em 6 meses</u></b> 5,3 (DP: 1,3) no grupo 1 e 5,1 (DP:1,4) no grupo 2. <b><u>Número médio de dispensações em 12 meses</u></b> 8,9 (DP: 2,2) no grupo 1 e 8,9 (DP:2,3) no grupo 2.	-
<b>Smit, 2018</b> (285)	Observacional retrospectivo.	Pacientes com DMRI forma neovascular, virgens de tratamento.	89 olhos de 80 pacientes.	12 meses.	Ranibizumabe (PRN) (Grupo 1).	Aflibercepte (PRN) (Grupo 2).	<b><u>Número médio de injeções em 12 meses</u></b> 4,7 (DP: 1,5) para o grupo 1 e 5,8 (DP: 1,5) para o grupo 2.	<b><u>Diferença média na AV em 12 meses (logMAR)</u></b> 0,17 (DP: 0,51) para o grupo 1 e 0,012 (DP: 0,34) para o grupo 2 (p=0,946).
<b>Souied, 2015a</b> (286)	Observacional retrospectivo.	Pacientes com DMRI subfoveal forma	881 olhos de 881 pacientes.	12 meses.	Ranibizumabe.	-	<b><u>Número médio de injeções em 12 meses</u></b> 5,6 (DP: 2,3)	<b><u>Alteração média na BCVA (ETDRS)</u></b>

**CONFIDENCIAL**

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

neovascular,  
virgens de  
tratamento.

Em 3 meses: 5,2 (DP: 12,4)  
letras.

Em 12 meses: 4,3 (DP: 15,4)  
letras.

**Proporção de pacientes por  
alteração na AV em 12 meses  
(ETDRS)**

Perda de 15 letras: 9,2% (N=81)

Perda de 10 letras: 13,6%  
(N=120)

Perda de 5 letras: 17,3%  
(N=152)

Ganho de 5 letras: 43,7%  
(N=385)

Ganho de 10 letras: 33,8  
(N=298)

Ganho de 15 letras: 21,5%  
(N=189)

<b>Souied, 2015b</b> (287)	Observacional prospectivo.	Pacientes com	80 olhos de 80 pacientes.	24 meses.	Ranibizumabe.	-	<b><u>Número médio de injeções</u></b>	<b><u>Alteração média na BCVA em 24 meses (ETDRS)</u></b>
		DMRI forma neovascular, virgens de tratamento.					Fase de indução (1 ano): 3,4 (DP: 1,62)	-0,6 (DP: 21,5) letras (p>0,05).
							Fase de manutenção (2 anos): 1,6 (DP: 2,32).	<b><u>Proporção de pacientes com perda &lt;15 letras em 24 meses (ETDRS)</u></b>
								76,4%.

**CONFIDENCIAL**

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



							<b><u>AV média (ETDRS)</u></b>
<b>Torrón, 2012</b> (288)	Observacional retrospectivo.	Pacientes com DMRI forma neovascular, com fluido sub-retiniano persistente.	36 olhos de 34 pacientes.	48 meses.	Ranibizumabe.	-	<p>Baseline: 0,30 (DP: 0,20)</p> <p>Mês 3: 0,43 (DP: 0,22)</p> <p>Mês 12: 0,39 (DP: 0,20)</p> <p>Mês 24: 0,42 (DP: 0,20)</p> <p>Mês 48: 0,41 (DP: 0,22)</p> <p>p=0,02.</p>
							<b><u>Número médio de injeções por ano</u></b>
							7,89 (DP: 3,2).
							<b><u>Alteração média na AV entre a fase hospitalar e ambulatorial (ETDRS)</u></b>
							+1,19 (DP=5,57) letras (p=0,073).
							<b><u>Alteração média na AV durante a fase hospitalar (ETDRS)</u></b>
<b>Tschuor, 2013</b> (289)	Observacional retrospectivo.	Pacientes com DMRI forma neovascular.	72 olhos de 62 pacientes.	12 visitas (tempo médio entre as visitas de 56,81 dias na primeira fase e 31,81 dias na segunda fase).	Ranibizumabe 0,5 mg (0,5 mg; PRN).	-	<p><b><u>Alteração média na AV durante a fase ambulatorial (ETDRS)</u></b></p> <p>-1,13 letras (p=0,871).</p> <p><b><u>Alteração média na AV durante a fase ambulatorial (ETDRS)</u></b></p> <p>+4,61 letras (p&lt;0,001).</p> <p><b><u>Ganho de 15 letras (ETDRS)</u></b></p> <p>1,3% na fase hospitalar e 12,5% na fase ambulatorial (p&lt;0,001).</p> <p><b><u>Ganho de 15 letras (ETDRS)</u></b></p>
							<b><u>Número médio de injeções por ano</u></b>
							7,89 (DP: 3,2).

**CONFIDENCIAL**

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

1,3% na fase hospitalar e 12,5% na fase ambulatorial (p<0,001).

**Perda de 15 letras (ETDRS)**

9,7% na fase hospitalar e 4,1% na fase ambulatorial (p=0,170).

							<b><u>Número médio de injeções por ano, por olho</u></b>	<b><u>Alteração média na BCVA (ETDRS)</u></b>
<b>van Asten, 2015</b> (290)	Observacional prospectivo.	Pacientes com DMRI forma neovascular (83,1% virgens de tratamento).	231 pacientes.	24 meses.	Ranibizumabe 0,5 mg.	-	Baseline: 1,0 (DP: 0,0) Mês 3: 3,0 (DP: 0,7) Mês 6: 4,1 (DP: 1,4) Mês 12: 5,5 (DP: 2,2) Mês 18: 6,7 (DP: 3,2) Mês 24: 7,8 (DP: 4,2).	Mês 3: 4,6 (DP: 14,9) Mês 6: 3,0 (DP: 18,1) Mês 12: 4,4 (DP: 19,6) Mês 18: 3,2 (DP: 22,1) Mês 24: 1,0 (DP: 20,4).

							<b><u>Número médio de injeções</u></b>	<b><u>BCVA média (ETDRS)</u></b>
<b>Vardarinos, 2017</b> (291)	Observacional prospectivo.	Pacientes com DMRI forma neovascular, virgens de tratamento.	56 olhos de 54 pacientes.	24 meses.	Ranibizumabe 0,5 mg (TES).	-	7,75 (DP: 1,3) no primeiro ano 12,1 (DP: 2,8) no segundo ano.	Baseline: 60,5 (DP: 8,9) Mês 3: 68,0 (DP: 8,7) Mês 12: 68,8 (DP: 11,1) Mês 24: 65,7 (DP: 12,3)
								<b><u>Alteração média na BCVA (ETDRS)</u></b>
								Em 12 meses: +8,3 letras (p<0,001) Em 24 meses: +5,2 letras (p=0,007).

**CONFIDENCIAL**

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

<b>Vaze, 2018</b> (292)	Observacional retrospectivo.	Pacientes com DMRI forma neovascular e descolamento epitelial do pigmento retiniano, virgens de tratamento.	97 olhos de 92 pacientes.	6 meses.	Ranibizumabe (Grupo 1).	Aflibercepte (Grupo 2).	<b><u>Número médio de injeções em 6 meses</u></b> 4,7 (amplitude: 1-7) no grupo 1 e 4,9 (amplitude: 1-7) no grupo 2 (p=0,862)	<b><u>Alteração média na BCVA em 6 meses (ETDRS)</u></b> +6,5 (IC95%: 2,6-10,4) no grupo 1 e +7,0 (IC95%: 3,3-10,7) no grupo 2 (p=0,836)
<b>Vazquez-Alfageme, 2017</b> (293)	Observacional retrospectivo.	Pacientes com DMRI forma neovascular, virgens de tratamento.	800 olhos de 731 pacientes.	Média de 34 meses.	Ranibizumabe ou Aflibercepte.	-	<b><u>Número médio de injeções</u></b> <i>Baseline</i> : 1,8 (DP: 0,9) 12 meses: 7,3 (DP: 2,5) Último seguimento: 13,9 (DP: 8,1).	<b><u>Alteração média na BCVA (ETDRS)</u></b> 12 meses: -9,3 (DP: 20,3) Último seguimento: -14,6 (DP: 21,2).
<b>Wada, 2019</b> (294)	Observacional retrospectivo.	Pacientes com DMRI forma neovascular, virgens de tratamento.	295 olhos de 295 pacientes.	60 meses.	Ranibizumabe (PRN).	-	<b><u>Número médio de injeções</u></b> 11,4 em 60 meses.	<b><u>BCVA médio (logMAR)</u></b> <i>Baseline</i> : 0,48 (DP: 0,35) 60 meses: 0,66 (DP: 0,53) p<0,0001.
<b>Wolf, 2014</b> (295)	Observacional prospectivo.	Pacientes com DMRI forma neovascular (67,7% virgens de tratamento).	1.729 pacientes.	15 meses.	Ranibizumabe (PRN).	-	<b><u>Número médio de injeções durante a fase de manutenção (12 meses)</u></b> 3,1 (amplitude: 1-11).	<b><u>BCVA médio (logMAR)</u></b> <i>Baseline</i> : 0,201 Mês 4: 0,219 Mês 5: 0,233 Mês 15: 0,192

**CONFIDENCIAL**

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

							<p><b><u>Proporção de pacientes por grupos de alteração no BCVA em 15 meses (logMAR)</u></b></p> <p>Melhora: 40,5%</p> <p>Manutenção: 35,0%</p> <p>Piora: 24,5%.</p>
							<p><b><u>BCVA médio (logMAR)</u></b></p> <p>Baseline: 0,87 (DP: 0,57)</p> <p>12 semanas: 0,72 (DP: 0,57)</p>
							<p><b><u>Alteração média na BCVA (logMAR)</u></b></p> <p>-0,15 (DP: 0,01)</p>
<b>Woo, 2019 (296)</b>	Observacional prospectivo.	Pacientes com DMRI forma neovascular, virgens de tratamento.	2.167 pacientes.	12 semanas.	Ranibizumabe.	-	<p><b><u>Proporção de pacientes por grupos de alteração no BCVA em 12 semanas (logMAR)</u></b></p> <p>Ganho ≥3 linhas: 30,2%</p> <p>Ganho &lt;3 linhas ou manutenção: 50,9%</p> <p>Perda &lt;3 linhas: 10,1%</p> <p>Perda ≥3 linhas: 8,9%.</p>
<b>Writting Committee, 2014 (297)</b>	Observacional retrospectivo.	Pacientes com DMRI forma neovascular, virgens de tratamento,	12.951 olhos de 11.135 pacientes.	60 meses.	Ranibizumabe (PRN).	-	<p><b><u>Alteração média na BCVA (EDTRS)</u></b></p> <p>+2 letras em 52 semanas</p> <p>+1 letra na semana 104</p> <p>+0 letras na semana 120</p>
							<p><b><u>Número médio de injeções</u></b></p> <p>5,7 (amplitude: 1-13) em 52 semanas</p>

**CONFIDENCIAL**

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

		registrados em uma base de dados.				3,7 (amplitude: 0-13) entre as semanas 52 e 104	3,7 (amplitude: 0-12) no terceiro ano.	-2 letras na semana 156.
						<b><u>Número médio de injeções no primeiro ano</u></b>		<b><u>Alteração média na BCVA no primeiro olho acometido (logMAR)</u></b>
						5,6 (IIQ: 4-7) no primeiro olho, 5,5 (IIQ: 4-7) no segundo olho e 5,6 (IIQ: 4-7) para acometimento unilateral		+0,01
								Melhora máxima de 0,08 no mês três e declínio nas semanas subsequentes.
						<b><u>Número médio de injeções no segundo ano</u></b>		<b><u>Alteração média na BCVA no segundo olho acometido (logMAR)</u></b>
						3,9 (IIQ: 2-5) no primeiro olho, 3,6 (IIQ: 2-5) no segundo olho e 3,9 (IIQ: 2-5) para acometimento unilateral		-0,15
								Estabilidade até a semana 26 e declínio gradual nas semanas subsequentes.
						<b><u>Número médio de injeções no terceiro ano</u></b>		<b><u>Alteração média na BCVA para acometimento unilateral (logMAR)</u></b>
						3,8 (IIQ: 2-5) no primeiro olho, 3,8 (IIQ: 2-6) no segundo olho e 4,0 (IIQ: 2-6) para acometimento unilateral.		+0,02
								Melhora máxima de 0,11 no mês quatro e declínio nas semanas subsequentes.
<b>Zarranz-Ventura, 2014 (298)</b>	Observacional retrospectivo.	Pacientes com DMRI forma neovascular, virgens de tratamento, registrados em uma base de dados.	12.951 11.135	olhos de pacientes.	60 meses.	Ranibizumabe (PRN).	-	

**CONFIDENCIAL**

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

# a dose de 0,3mg/0,05ml era usada na Austrália até Abril de 2007, após essa data, a dose foi universalizada para 0,5mg/0,05ml. AV: acuidade visual; BCVA: melhor acuidade visual corrigida; NVC: neovascularização coroidal; DP: desvio padrão; TES: tratar e estender ; PRN: *pro re nata*; DMRI: degeneração macular relacionada à idade; ETDRS: *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*; EPR: epitélio pigmentar da retina; PDT: terapia fotodinâmica; VPC: vasculopatia polipoidal coroideana.

**CONFIDENCIAL**

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

## Estudos excluídos

Tabela 6. Estudos excluídos após leitura do texto na íntegra.

<b>Autores</b>	<b>Ano</b>	<b>Referência</b>	<b>Motivo da exclusão</b>
1. <b>Bolz <i>et al.</i></b>	2010	(299)	População ≤ 50 pacientes.
2. <b>Chang <i>et al.</i></b>	2010	(300)	População ≤ 50 pacientes.
3. <b>Cohen <i>et al.</i></b>	2013	(301)	População ≤ 50 pacientes.
4. <b>Giansanti <i>et al.</i></b>	2013	(302)	População ≤ 50 pacientes.
5. <b>Hörster <i>et al.</i></b>	2011	(303)	População ≤ 50 pacientes.
6. <b>Kang <i>et al.</i></b>	2011	(304)	População ≤ 50 pacientes.
7. <b>Kang <i>et al.</i></b>	2014	(305)	População ≤ 50 pacientes.
8. <b>Kato <i>et al.</i></b>	2015	(306)	População ≤ 50 pacientes.
9. <b>Kiss <i>et al.</i></b>	2009	(307)	População ≤ 50 pacientes.
10. <b>Kokame <i>et al.</i></b>	2014	(308)	População ≤ 50 pacientes.
11. <b>Konstantinidis <i>et al.</i></b>	2009	(309)	População ≤ 50 pacientes.
12. <b>Konstantinidis <i>et al.</i></b>	2010	(310)	População ≤ 50 pacientes.
13. <b>Lai <i>et al.</i></b>	2007	(311)	População ≤ 50 pacientes.
14. <b>Lalwani <i>et al.</i></b>	2009	(312)	População ≤ 50 pacientes.
15. <b>Lazzeri <i>et al.</i></b>	2015	(313)	População ≤ 50 pacientes.
16. <b>Małgorzata <i>et al.</i></b>	2011	(314)	População ≤ 50 pacientes.
17. <b>Mantel <i>et al.</i></b>	2016	(315)	População ≤ 50 pacientes.
18. <b>Menke <i>et al.</i></b>	2014	(316)	População ≤ 50 pacientes.
19. <b>Monés <i>et al.</i></b>	2012	(317)	População ≤ 50 pacientes.
20. <b>Ogino <i>et al.</i></b>	2013	(318)	População ≤ 50 pacientes.
21. <b>Ozkaya <i>et al.</i></b>	2017	(319)	População ≤ 50 pacientes.

**CONFIDENCIAL**

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

22. Pak <i>et al.</i>	2017	(320)	População ≤ 50 pacientes.
23. Park <i>et al.</i>	2015	(321)	População ≤ 50 pacientes.
24. Parodi <i>et al.</i>	2014	(322)	População ≤ 50 pacientes.
25. Raja <i>et al.</i>	2010	(323)	População ≤ 50 pacientes.
26. Sabour-Pickett <i>et al.</i>	2013	(324)	População ≤ 50 pacientes.
27. Sawada <i>et al.</i>	2014	(325)	População ≤ 50 pacientes.
28. Sayed <i>et al.</i>	2011	(326)	População ≤ 50 pacientes.
29. Takahashi <i>et al.</i>	2015	(327)	População ≤ 50 pacientes.
30. Wang <i>et al.</i>	2014	(328)	População ≤ 50 pacientes.
31. Zhao <i>et al.</i>	2016	(329)	População ≤ 50 pacientes.
32. Arias <i>et al.</i>	2011	(330)	Série de casos.
33. Arora <i>et al.</i>	2011	(331)	Série de casos.
34. Biarnés <i>et al.</i>	2011	(332)	Série de casos.
35. Cohen <i>et al.</i>	2009	(333)	Série de casos.
36. Dadgostar <i>et al.</i>	2009	(334)	Série de casos.
37. De Massoungnes <i>et al.</i>	2018	(335)	Série de casos.
38. Dervenis <i>et al.</i>	2016	(336)	Série de casos.
39. Frennesson <i>et al.</i>	2010	(337)	Série de casos.
40. Garweg <i>et al.</i>	2017a	(338)	Série de casos.
41. Garweg <i>et al.</i>	2017b	(339)	Série de casos.
42. Gharbiya <i>et al.</i>	2014	(340)	Série de casos.
43. Gharbiya <i>et al.</i>	2015	(341)	Série de casos.
44. Gianniou <i>et al.</i>	2015	(342)	Série de casos.
45. Gonzalez-Buendia <i>et al.</i>	2017	(343)	Série de casos.

**CONFIDENCIAL**

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



<b>46. Gupta <i>et al.</i></b>	2010	(344)	Série de casos.
<b>47. Hatz <i>et al.</i></b>	2016	(345)	Série de casos.
<b>48. Hatz <i>et al.</i></b>	2017	(346)	Série de casos.
<b>49. Inoue <i>et al.</i></b>	2016	(347)	Série de casos.
<b>50. Kim <i>et al.</i></b>	2016	(348)	Série de casos.
<b>51. Mantel <i>et al.</i></b>	2014	(349)	Série de casos.
<b>52. Rayess <i>et al.</i></b>	2015	(350)	Série de casos.
<b>53. Real Campaña <i>et al.</i></b>	2011	(351)	Série de casos.
<b>54. Rothenbuehler <i>et al.</i></b>	2009	(352)	Série de casos.
<b>55. Rouvas <i>et al.</i></b>	2011	(353)	Série de casos.
<b>56. Zhu <i>et al.</i></b>	2015	(354)	Série de casos.
<b>57. Eldem <i>et al.</i></b>	2018	(355)	Comparador não está de acordo com a PICO.
<b>58. Rasmussen <i>et al.</i></b>	2017	(356)	População não está de acordo com a PICO.

---

**CONFIDENCIAL**

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

## ANEXO 10. RESPOSTA SECRETÁRIA DE SAÚDE DE GOIÁS

09/07/2020

SEI/GOVERNADORIA - 000014096099 - Memorando

Secretaria de  
Estado da  
Saúde



ESTADO DE GOIÁS  
SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE  
CMAC - DIRETORIA GERAL

Memorando nº: 16/2020 - CMAC-DG- 03757

GOIANIA, 08 de julho de 2020.

Da (o): CMAC - DIRETORIA GERAL  
Para: GABINETE DO SECRETÁRIO  
Assunto: Resposta ao Ofício Bayer

Senhor Secretário ,

Em atenção ao Ofício do Laboratório Bayer, no qual solicitam informações acerca do número de pacientes com diagnóstico de Doença Macular Relacionada a Idade - DRMI, informamos que:

O tratamento desses pacientes ocorrem em Centros de Referências em Oftalmologia, os quais realizam o procedimento via Autorização de Procedimento de Alta Complexidade na própria unidade do serviço.

Assim, inferimos junto ao Centro de Referência em Oftalmologia - CEROF e ao nosso Sistema de Dispensação de Medicamentos Judiciais a quantidade de 21 pacientes em tratamento. No que tange os outros serviços, clínicas privadas ou hospitais privados, não temos essa informação, mas, acreditamos que, possam existir um número maior que o dado informado pelo nosso sistema, considerando a saúde suplementar e os serviços privados complementares ao SUS.



Documento assinado eletronicamente por **RONEY PEREIRA PINTO**, Diretor (a)-Geral, em 08/07/2020, às 09:32, conforme art. 2º, § 2º, III, "b", da Lei 17.039/2010 e art. 3ºB, I, do Decreto nº 8.808/2016.



A autenticidade do documento pode ser conferida no site [http://sei.go.gov.br/sei/controlador\\_externo.php?acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=1](http://sei.go.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=1) informando o código verificador 000014096099 e o código CRC 4DEF06B6.

CMAC - DIRETORIA GERAL  
RUA 16 97 Qd.S/Q Lt.S/L, (ESQUINA COM RUA 12) 3º ANDAR - Bairro SETOR CENTRAL -  
GOIANIA - GO - CEP 74015-020 - .



Referência: Processo nº 202000010020640



SEI 000014096099

## ANEXO 11. CARTA DO CENTRO DE REFERÊNCIA EM OFTALMOLOGIA (CEROF)



**CEROF**

CENTRO DE REFERÊNCIA EM OFTALMOLOGIA

Prezada Dr<sup>a</sup> Wania Freire  
Diretora Médica do Laboratório Bayer SA

Goiânia, 07 de julho de 2020.

Em resposta à solicitação realizada vimos por meio desta informar a respeito das injeções intravítreas realizadas no CEROF -UFG, em pacientes do SUS, nos anos de 2017 e 2018. Nos dois anos foram realizadas, ao todo, 2606 injeções intravítreas de medicações anti-VEGF. As injeções de anti-Vegf para DMRI neovascular pela nossa média histórica correspondem a cerca de 30% do total de injeções.

Devido à pandemia e o consequente distanciamento social dos colaboradores ficamos impedidos, neste momento, de ter acesso aos prontuários físicos do Centro para levantamento preciso, e assim não conseguimos determinar o número exato de pacientes com DMRI neovascular tratados.

Atenciosamente,

Prof. Dr. David Isaac  
Prof. Associado de Oftalmologia da UFG  
Chefe do Setor de Retina e Vítreo  
CEROF-UFG

Prof. Dr. Marcos Ávila  
Prof. Titular de Oftalmologia da UFG  
Chefe do Serviço de Oftalmologia  
CEROF-UFG

Primeira Avenida, s/nº, Setor Leste Universitário, Fone: (62) 3269-8443  
74605-020, Goiânia – GO

**CONFIDENCIAL**

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