CONITEC Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS

Aflibercepte para Edema Macular Diabético

Nº 478
Novembro/2019

medicamento

RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO

MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE GESTÃO E INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS E INOVAÇÕES EM SAÚDE
COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO E AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

Aflibercepte para Edema Macular Diabético

Brasília – DF
2019

2019 Ministério da Saúde.

Elaboração, distribuição e informações:
MINISTÉRIO DA SAÚDE
Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos
Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde
Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde
Esplanada dos Ministérios, bloco G, Edifício Sede, 8º andar.
CEP: 70058-900 – Brasília/DF
Tel: (61) 3315-3466
Site: http://conitec.gov.br/
E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração
Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde – CMATS/DGITIS/SCTIE/MS

Revisão
Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias na Saúde – CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS
Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde – CMATS/DGITIS/SCTIE/MS

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. ACUIDADE VISUAL MELHOR CORRIGIDA (BCVA) DESDE O INÍCIO ATÉ A SEMANA 100. 29
Figura 2. ALTERAÇÃO MÉDIA DE BCVA DURANTE OS ESTUDOS VISTA-DME E ENDURANCE. 35
Figura 3. FASES CONTEMPLADAS NO MODELO ECONÔMICO. 43
Figura 4. ESTADOS DE SAÚDE DO MODELO ECONÔMICO. 43
Figura 5. DIAGRAMA DE TORNADO. NMB – *NET MONETARY BENEFIT*. 46
Figura 6. RESULTADO DA ANÁLISE DE SENSIBILIDADE PROBABILÍSTICA ENTRE AFLIBERCEPTE E RANIBIZUMABE. 47
Figura 7. CURVA DE ACEITABILIDADE DE CUSTO-EFETIVIDADE. 47
Figura 8. RESULTADOS DA ANÁLISE DE SENSIBILIDADE UNIVARIADA (CENÁRIO ALTERNATIVO 1) 49
Figura 9. RESULTADOS DA ANÁLISE DE SENSIBILIDADE PROBABILÍSTICA (CENÁRIO ALTERNATIVO 1) 49
Figura 10. ÁRVORE DE DECISÃO DO MODELO ECONÔMICO. 50
Figura 11. RESULTADOS DA ANÁLISE DE SENSIBILIDADE UNIVARIADA (CENÁRIO ALTERNATIVO – PROTOCOLO T) - GANHO DE ACUIDADE VISUAL. 52
Figura 12. RESULTADOS DA ANÁLISE DE SENSIBILIDADE UNIVARIADA (CENÁRIO ALTERNATIVE – PROTOCOLO T) – QALY. 53
Figura 13. RESULTADOS DA ANÁLISE DE SENSIBILIDADE PROBABILÍSTICA (CENÁRIO ALTERNATIVO – PROTOCOLO T) – GANHO DE ACUIDADE VISUAL. 53
Figura 14. RESULTADOS DA ANÁLISE DE SENSIBILIDADE PROBABILÍSTICA (CENÁRIO ALTERNATIVO – PROTOCOLO T) – QALY. 54
Figura 15. RACIONAL PARA ESTABELECIMENTO DA POPULAÇÃO ELEGÍVEL AO TRATAMENTO COM ANTI-VEGF (BASEADO NO ANO DE 2020). 57
Figura 16. FIGURA REPRESENTANDO AS TABELAS CITADAS NO TEXTO DA CONTRIBUIÇÃO DA BAYER. 73

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1 APRESENTAÇÃO DE PREÇOS DISPONÍVEIS PARA A TECNOLOGIA. 20
QUADRO 2. CARACTERÍSTICAS DO MÉTODO DO ESTUDO DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA ELABORADO PELO DEMANDANTE. 40
QUADRO 3. MEDICAMENTOS POTENCIAIS PARA O TRATAMENTO DE PORTADORES DE EDEMA MACULAR DIABÉTICO. 66

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 PERGUNTA ESTRUTURADA ELABORADA PELO DEMANDANTE. 21
Tabela 2. ESTUDOS QUE AVALIARAM O USO DE AFLIBERCEPTE PARA EMD INCLUIDOS PELO DEMANDANTE. 22
Tabela 3. PERGUNTA ESTRUTURADA ELABORADA PELO SECRETARIA EXECUTIVA DA CONITEC. 25
Tabela 4. RESULTADOS DA METANÁLISE EM REDE 27
Tabela 5. DISTRIBUIÇÃO INICIAL DOS ESTADOS DE SAÚDE. 42
Tabela 6. PREÇOS DOS MEDICAMENTOS CONSIDERADOS NO MODELO. 44
Tabela 7. CUSTOS DO MONITORAMENTO DE PACIENTES COM EMD. 44
Tabela 8. CUSTO DOS EVENTOS ADVERSOS RESULTANTES DO TRATAMENTO. 44
Tabela 9. VALORES DE UTILIDADE DE CADA ESTADO DE SAÚDE. 45
Tabela 10. RESULTADOS DETERMINÍSTICOS DA COMPARAÇÃO ENTRE AFLIBERCEPTE E RANIBIZUMABE. 45
Tabela 11. RESULTADOS DETERMINÍSTICOS DA COMPARAÇÃO ENTRE AFLIBERCEPTE E RANIBIZUMABE (CENÁRIO ALTERNATIVO 1). 48
Tabela 12. RESULTADOS DETERMINÍSTICOS DA COMPARAÇÃO ENTRE AFLIBERCEPTE E RANIBIZUMABE (GANHO DE ACUIDADE VISUAL). 52
Tabela 13. RESULTADOS DETERMINÍSTICOS DA COMPARAÇÃO ENTRE AFLIBERCEPTE E RANIBIZUMABE (QALY). 52

Tabela 14. DEFINIÇÃO DA POPULAÇÃO ALVO DA ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO. 57
Tabela 15. NÚMERO DE PACIENTES COM EMD por ano. 58
Tabela 16. DINÂMICA DE MERCADO PROPOSTA (CENÁRIO ATUAL E CENÁRIO PROPOSTO). 58
Tabela 17. NÚMERO DE APLICAÇÕES POR ANO. 59
Tabela 18. RESULTADOS DETERMINÍSTICOS DA ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO. 59
Tabela 19. RESULTADOS DO IMPACTO ORÇAMENTÁRIO – CENÁRIO 1. 60
Tabela 20. RESULTADOS DO IMPACTO ORÇAMENTÁRIO – CENÁRIO 2. 60
Tabela 21. estimativa epidemiológica do número de pacientes elegíveis ao tratamento com anti-vegf. .62
Tabela 22. estimativa por demanda aferida do número de pacientes elegíveis ao tratamento com anti-vegf 63
Tabela 23. Impacto orçamentário incremental da incorporação do aflibercepte pela estimativa epidemiológica. 63
Tabela 24. Impacto orçamentário incremental da incorporação do aflibercepte pela estimativa por demanda aferida (ses-ba). 64
Tabela 25. TEMAS MAIS CITADOS NAS CONTRIBUIÇÕES. 71
Tabela 26. TEMAS MAIS CITADOS NAS CONTRIBUIÇÕES. 74

SUMÁRIO

1. CONTEXTO 8
2. APRESENTAÇÃO 10
3. RESUMO EXECUTIVO 11
4. CONDIÇÃO CLÍNICA 13
4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos 13
4.2 Dignóstico 15
4.3 Tratamento recomendado 15
5. A TECNOLOGIA 18
5.1 Descrição 18
5.2 Ficha técnica 18
5.3 Preço proposto para incorporação 20
6. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA 21
6.1 Análise crítica das evidências apresentadas pelo demandante 21
6.2 Buscas por evidências clínicas realizadas pela Secretaria Executiva da CONITEC 24
6.3 Evidência Clínica 26
6.3.1 Descrição dos estudos incluídos 26
6.3.2 Avaliação da qualidade dos estudos 39
7. AVALIAÇÃO ECONÔMICA 40
7.1 Cenário Caso-Base 40
7.2 Cenário alternativo 1 (revisão sistemática Korobelnik et al., 2015) 47
7.3 Cenário alternativo 2 (modelo baseado nos dados do Protocolo T) 50
8. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO 55
8.1. Elaborado pelo demandante 55
8.2. Elaborado pela Secretaria Executiva da CONITEC 61
9. AVALIAÇÃO POR OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS 65
10. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO 66
11. CONSIDERAÇÕES GERAIS 67
12. RECOMENCAÇÃO PRELIMINAR 68
13. CONSULTA PÚBLICA 69
13.1 Contribuições técnico-científicas 70
13.2 Contribuições sobre experiência ou opinião 74
13.3 Proposta Bayer ao Ministério da Saúde para incorporação de aflibercepte para o tratamento de EMD 77

14. RECOMENDAÇÃO FINAL 78
15. DECISÃO 79
16. REFERÊNCIA 80
17. ANEXO 1 – BASES DE DADOS E ESTRATÉGIA DE BUSCA REALIZADA PELO DEMANDANTE 83
18. ANEXO 2 – BASES DE DADOS E ESTRATÉGIA DE BUSCA REALIZADA PELA SECRETARIA EXECUTIVA DA CONITEC 85
19. ANEXO 3 – FLUXOGRAMA DE SELEÇÃO 90

1. CONTEXTO

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

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

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

Para regulamentar a composição, as competências e o funcionamento da CONITEC foi publicadoo Decreto n° 7.646 de 21 de dezembro de 2011. A estrutura de funcionamento da CONITEC é composta por Plenário e Secretaria-Executiva.

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

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

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas ao relatório final da CONITEC, que, posteriormente, é encaminhado para o Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

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

2. APRESENTAÇÃO

Esse relatório se refere as evidências científicas (eficácia e segurança) e análises econômicas (custo-efetividade e impacto orçamentário) do medicamento Aflibercepte para o tratamento de pacientes com edema macular diabético (EMD), visando avaliar sua incorporação no Sistema Único de Sáude (SUS), tendo como demandante da proposta a empresa Bayer S. A.

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologias: Aflibercepte (Eylia®)

Indicação: Tratamento de pacientes com Edema Macular Diabético.

Demandante: Bayer S.A.

Introdução: O edema macular diabético (EMD) é causado por uma complicação do diabetes chamada retinopatia diabética. A retinopatia diabética é a doença ocular diabética mais comum e a principal causa de cegueira irreversível em americanos em idade ativa. A retina é o tecido sensível à luz na parte posterior do olho e a mácula é a parte da retina responsável pela visão aguda e direta. O edema macular é o acúmulo de líquido na mácula, o que distorce a visão. O principal sintoma do edema macular é a visão borrada ou ondulada perto ou no centro do campo de visão além de distorções na percepção das cores, que parecem desbotadas. O tratamento padrão para o edema macular foi a fotocoagulação focal a laser, que usa o calor de um laser para selar os vasos sanguíneos na retina, mas, recentemente, injeções intravitreas de medicamentos que bloqueiam a atividade do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) tem sido utilizada.

Pergunta: O uso do aflibercepte é mais eficaz, seguro ou custo-efetivo para tratamento de pacientes com edema macular diabético quando comparado tratamentos disponíveis ou não no SUS?

Evidências científicas: Ensaios clínicos que avaliaram aflibercepte mostraram resultados significativos de eficácia na reversão de perda de acuidade visual em pacientes com EMD, demonstrando ser superior a outros agentes anti-VEGF, bem como a outras modalidades de tratamento. Nesse sentido, metanálises mais atuais sugeriram a superioridade de aflibercepte tanto em relação ao bevacizumabe, como em relação ao ranibizumabe.

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

Avaliação de impacto orçamentário: A análise de impacto orçamentária demonstrou que a incorporação de aflibercepte pode promover economia de até R$ 903 milhões em 5 anos acumulados. O modelo possui importantes limitações na análise, o que inviabiliza a interpretação dos resultados. Novos cálculos foram elaborados pelo DGITIS, demostrando no cenário considerado mais próximo à realidade do SUS um impacto orçamentário incremental de aproximadamente R$ 223,4 milhões no primeiro ano e R$ 665,7 milhões após cinco anos.

Experiência internacional: As agências de avaliação de tecnologia do Canadá CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health), da Escócia SMC (Scottish Medicines Consortium), da Inglaterra NICE (National Institute for Health and Care Excellence) e da

Australia PBAC (The Pharmaceutical Benefits Advisory Committee), recomendam o uso do aflibercepte para o tratamento de deficiência visual decorrente do EMD, mas algumas agências fizeram restrições ao uso.

Monitoramento do horizonte tecnológico: Foram encontradas duas tecnologias novas no horizonte para tratamento de EMD, Brolucizumabe (inibidor de VEGF-A) e Faricizumabe (inibidor VEGF-A e inibior de ligante de angiopoietina-2) em estudo clínico de fase 3 em andamento. Além disso, também foram encontrados, biossimilares de Aflibercepte e Ranibizumabe.

Recomendação preliminar da Conitec: Pelo exposto, a CONITEC, em sua 78ª reunião ordinária, nos dias 05 e 06 de junho de 2019, recomendou a não incorporação no SUS da aflibercepte para tratamento de pacientes com EMD. Considerou-se que há benefícios da tecnologia no tratamento do EMD, porém o preço proposto para incorporação, agregado ao alto custo de tratamento e elevado impacto orçamentário, embasaram a recomendação desfavorável.

Consulta pública: Foram recebidas 114 contribuições de cunho técnico-científicas e 2259 contribuições de experiência e opinião durante o período de consulta pública, entre 29 de junho a 18 de julho de 2019. Dentre as contribuições, a maioria foram contrárias à recomendação da CONITEC. Nenhuma evidência científica adicional foi encontrada nas contribuições. Os principais argumentos citados em favor da incorporação foram sobre a eficácia e efetividade do medicamento, melhora na qualidade de vida, economia de recursos indiretos, falta de alternativa terapêutica, o possível benefício a milhares de pacientes e a importância em retardar ou evitar a cegueira.

Recomendação final da CONITEC: Os membros da Conitec presentes na 81ª reunião ordinária, nos dias 04 e 05 de setembro de 2019, deliberaram, por unanimidade, por recomendar a incorporação do medicamento aflibercepte para o tratamento de edema macular diabético, condicionada a negociação de preço a partir da proposta apresentada pela empresa demandante e a elaboração de Protocolo Clínico do Ministério da Saúde.

Decisão: Incorporar o aflibercepte para o tratamento de pacientes com edema macular diabético, condicionada à negociação de preço a partir da proposta apresentada pelo demandante e à elaboração do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS. Dada pela Portaria nº 50, publicada no Diário Oficial da União nº 215, seção 1, página 195, em 06 de novembro de 2019.

4. CONDIÇÃO CLÍNICA

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos

Diabetes mellitus (DM) é um grupo heterogêneo de distúrbios metabólicos que apresentam em comum o aumento dos níveis de glicose no sangue, resultante de defeitos na ação da insulina, na secreção de insulina ou em ambas. O DM é considerado uma doença crônica com alta morbimortalidade, sendo uma das principais causas de acidente vascular encefálico (AVE), infarto do miocárdio, insuficiência renal crônica, cegueira e amputações não-traumáticas de membros inferiores (1).

A classificação proposta pela Organização Mundial da Saúde (OMS) e pela Associação Americana de Diabetes (ADA) inclui quatro classes clínicas: DM tipo 1 (DM1), DM tipo 2 (DM2), outros tipos específicos de DM e DM gestacional. No DM1 a destruição das células beta pancreáticas leva à deficiência de insulina e seu tratamento consiste basicamente na reposição da insulina não produzida endogenamente, utilizando-se esquemas e preparações variadas de insulina. No DM2 ocorrem tanto a ação quanto a produção insuficiente para controlar os níveis glicêmicos (2).

O número de pessoas com DM no mundo aumentou de 108 milhões em 1980 para 415 milhões em 2015 e estima-se que esse número aumente para 642 milhões em 2040. Cerca de 80% desses indivíduos vivem em países em desenvolvimento, em virtude do crescimento e do envelhecimento populacional, da maior urbanização, da progressiva prevalência de obesidade e sedentarismo, bem como da maior sobrevida de pacientes com DM (1). O DM2 apresenta uma prevalência muito superior ao DM1, correspondendo a 90-95% dos casos de DM, sendo comumente diagnosticados em adultos sedentários.

As complicações crônicas do DM são decorrentes principalmente do controle inadequado (hiperglicemia crônica), do tempo de evolução e de fatores genéticos da doença. As complicações crônicas microvasculares englobam a nefropatia diabética, a retinopatia diabética (RD) e a neuropatia diabética. As complicações crônicas macrovasculares são resultantes de alterações dos vasos de médio e grande calibre, e são as causadoras diretas de infarto do miocárdio, acidente vascular encefálico e lesões isquêmicas em membros (2,3).

A retinopatia diabética (RD) é uma das principais complicações microvasculares e pode causar cegueira se não diagnosticada e tratada a tempo, tanto em pacientes em idade produtiva como em idosos. A doença é caracterizada pela alteração na permeabilidade dos

vasos sanguíneos da retina em decorrência da hiperglicemia crônica e tem um caráter progressivo, evoluindo de um estado inicial não-proliferativo, caracterizado pela formação de microaneurismas nos vasos sanguíneos do olho, para o quadro proliferativo, envolvendo neovascularização no disco óptico, retina, e segmento anterior do olho. A neovascularização pode causar sangramentos localizados ou mais extensos, incluindo hemorragias vítreas, que por sua vez geram perda celular, fibrose cicatricial, descolamentos tradicionais da retina, e, consequentemente, diminuição significativa e limitante da visão(4,5).

O edema macular diabético (EMD) é outra complicação do DM e pode ou não estar atrelado a RD, mas pode ocorrer em qualquer estágio da RD em consequência das alterações vasculares. Devido à prevalência elevada em DM2, o EMD é a causa mais importante de deficiência da acuidade visual em diabéticos. No EMD, ocorre extravasamento de fluidos, lipideos e proteinas na região da mácula, em decorrência da permeabilidade alterada pela exposição à hiperglicemia crônica, causando assim a deterioração da acuidade visual (AV)(4,6).

No início, o EMD geralmente não apresenta sinais ou sintomas, mas com o passar do tempo a visão se torna borrada e distorcida e, se não diagnosticado e tratado corretamente pode evoluir para cegueira irreversível. Por isso, pessoas com diabetes precisam ter cuidado redobrado com a saúde ocular, e procurar um especialista periodicamente ou caso apresentem qualquer alteração da visão(4). Portanto, manter o controle da glicemia e as consultas frequentes ao endocrinologista e ao oftalmologista são as melhores formas de evitar a perda da visão.

O principal fator de risco no desenvolvimento de RD e EMD é a duração do diabetes. A prevalência de qualquer tipo de RD variou de 8% em pacientes que presentavam diabetes há 3 anos, até 80% em pacientes com diabetes há 15 anos(7). Mais especificamente no caso de EMD, ter diabetes por mais de 10 anos está associado a uma maior prevalência de EMD(8).

Klein e colaboradores(9) analisaram mais de 900 pacientes com diabetes e idade inferior a 30 anos e observaram que a prevalência de EMD variou de 0%, para pacientes que apresentavam diabetes há menos de 5 anos, a 32%, em pacientes que apresentavam diabetes há mais de 20 anos. Nesse estudo também se verificou que a prevalência de EMD aumentou com o aumento da gravidade da retinopatia dos pacientes. Além disso, pacientes com alta pressão diastólica, sistólica e ocular apresentaram maior risco de apresentar EMD.

4.2 Dignóstico

Exames periódicos e abrangentes dos olhos são essenciais para todos os indivíduos com DM, visto que estes têm alto risco de desenvolverem RD e EMD. Quando precocemente detectados, essas patologias podem ser tratadas de maneira mais eficaz(10,11).

Sabe-se que mesmo pacientes com RD avançada podem ser assintomáticos; o EMD pode causar alterações visuais só quando há acometimento da fóvea ou da retina imediatamente adjacente. Dessa forma, é imprescindível que os pacientes com DM sejam rotineiramente monitorados com exames de fundo de olho. O intervalo de monitoramento de pacientes com DM antes do diagnóstico de retinopatias não deve ser superior a 1 ano(10,11).

Na avaliação inicial de um diabético com EMD deve ser realizado um exame oftalmológico completo, com determinação da melhor AV corrigida (MAVC), fundoscopia e ainda retinografia, angiografia fluoresceínica (AF) e o estudo por OCT que deverá ser usado também como exame de avaliação da evolução clínica. Só assim se consegue ter uma classificação integrada (de acordo com CunhaVaz) dos vários parâmetros que definem cada edema macular em particular e permite desenhar a melhor proposta terapêutica, bem como estabelecer um prognóstico funcional(10,11).

4.3 Tratamento recomendado

O principal objetivo dos tratamentos para EMD é impedir ou diminuir a velocidade de evolução da doença, se possível melhorar os resultados morfológicos visuais, já que ainda não existe um tratamento curativo.

As estratégias de tratamento do EMD, bem como da RD em geral, baseiam-se inicialmente no controle sistêmico, nomeadamente a glicemia, hemoglobina glicada (HbA1c), níveis pressoricos, lípidos séricos, a função renal e índice de massa corporal, associado a exercício físico e alimentação adequada(12).

Existem diferentes alternativas terapêuticas para o tratamento de pacientes com EMD, como apresentado abaixo(13):

- Terapias baseadas em laser (fotocoagulação e pan-coagulação), que usa calor de um laser para selar os vasos sanguíneos na retina. O objetivo é selar a visão, vedando os vasos sanguíneos com vazamento. No estudo Early Treatment Diabetic Retinopathy Study, o

tratamento foi responsável por uma diminuição de 50% na perda moderada de acuidade visual em três anos, em comparação à ausência de tratamento(14).

- Injeção intravítrea de substância anti-VEGF, durante este procedimento indolor, gotas anestésicas são aplicadas no olho, e uma agulha fina e curta é usada para injetar medicação no gel vítreo (o fluido no centro do olho). O tratamento com anti-VEGF bloqueia a atividade do VEGF e retarda o progresso do edema macular. Existem hoje dois antiangiogênicos disponíveis no mercado aprovados para o tratamento do EMD: o aflibercepte (Eylia®) e o ranibizumabe (Lucentis®). O bevacizumabe (Avastin®) não possui esta indicação aprovada em bula no Brasil.
- Vitrectomia, procedimento cirúrgico realizado quando o edema macular é causado por vítreo (o gel que preenche a área entre a lente e a retina) tracionando a mácula. A cirurgia remove o gel vítreo, aliviando a tração da mácula. A vitrectomia também pode ser necessária para remover o sangue que foi coletado no vítreo ou para corrigir a visão quando outros tratamentos para o edema macular são mal sucedidos.
- Corticosteróides (esteróides), que reduzem a inflamação, são o principal tratamento para o edema macular causado por doenças oculares inflamatórias. Esses medicamentos anti-inflamatórios são geralmente administrados por meio de colírios, pílulas, implantes ou injeções de corticosteróides de liberação sustentada dentro ou ao redor do olho.

No SUS as terapias disponíveis são as baseadas na terapia a laser, como a fotocoagulação e pan-fotocoagulação. Atualmente, essas terapias são utilizadas principalmente no tratamento de pacientes com RD sem envolvimento de centro da mácula e com boa acuidade visual.

As alternativas anti-VEGF elegíveis, com indicação de uso expressa em bula, seriam aflibercepte e ranibizumabe. O bevacizumabe não foi desenvolvido para uso oftalmológico (seu uso é *off label*), e existem questionamentos relativos ao seu fracionamento/manipulação e segurança para o paciente, com seus possíveis efeitos adversos, como endoftalmite infecciosa. Ainda assim ele foi objeto de análise pela Conitec, dado seu uso consagrado na prática clínica, para a indicação analisada nesse parecer.

Em relação ao uso de antiangiogênicos no tratamento de EMD, ranibizumabe e bevacizumabe foram avaliados na 40ª e 57ª reuniões da Conitec, com recomendação favorável à incorporação do bevacizumabe, o qual mostrou eficácia e segurança semelhante ao ranibizumabe, porém mais custo-efetivo. No registro de deliberação consta como

condicionantes o uso mediante a autorização de uso da ANVISA (medicamento de uso *off label*) e Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas.

O parecer da ANVISA sobre o uso *off label* do bevacizumabe para EMD concluiu que, "(...) Portanto, diante de todo o exposto, mesmo que existam evidências científicas da eficácia do uso de Avastin (bevacizumabe) em EMD, ainda existem questões relacionadas à segurança do produto, tanto referentes à distribuição sistêmica e quantidade de partículas para administração intravítrea, quanto devido à necessidade de fracionamento do produto, que precisam ser melhor respondidas. Consideramos que a Anvisa, assim como o Ministério da Saúde, deve levar em consideração todos os riscos associados ao uso do medicamento com uma formulação inadequada para fracionamento e também os custos com o tratamento de efeitos adversos, devido à distribuição sistêmica do produto Avastin (bevacizumabe), além das responsabilidades a serem assumidas pelo Ministério da Saúde, determinando se a relação custo-bene□cio será, ainda, posi□va para o governo e para os pacientes. Por fim, informamos que os seguintes produtos biológicos se encontram regularmente registrados na Anvisa e possuem aprovada a indicação terapêutica para tratamento de EMD: i) Lucentis (ranibizumabe): "tratamento de deficiência visual devido ao edema macular diabético (EMD)"; e ii) Eylia (aflibercepte): "deficiência visual devido ao edema macular diabético (EMD) ". "

Diante do posicionamento da ANVISA, até o momento não se encontra disponível no SUS a terapia antiangiogênica para EMD.

5. A TECNOLOGIA

5.1 Descrição

O aflibercepte (Eylia®) é um antiangiogênico, especialmente purificado e formulado para uso oftalmológico através de injeções intravítreas. Ele possui características moleculares específicas e únicas, é uma proteína de fusão recombinante que consiste de porções de domínios extracelulares dos receptores 1 e 2 do VEGF humano, ligados à porção Fc da imunoglobulina humana IgG1, e apresenta alta afinidade por uma ampla gama de VEGFs, incluindo todas as isoformas de VEGF-A, o VEGF-B e pelo PGF20–23(15–17).

5.2 Ficha técnica

Tipo: MEDICAMENTO

Princípio Ativo: Aflibercepte

Nome comercial: Eylia®

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

Detentor do registro: Bayer S.A.

Fabricante: Regeneron Pharmaceuticals Inc.

Indicação aprovada na ANVISA: 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).

Indicação proposta pelo demandante: Tratamento de pacientes com edema macular diabético.

Posologia e Forma de Administração: A dose recomendada de aflibercepte (Eylia®) é de 2 mg de aflibercepte (equivalentes a 0,050 mL de solução para injeção intra-vítrea). O tratamento com aflibercepte é iniciado com uma injeção mensal por cinco doses consecutivas, seguido por uma injeção intra-vítrea a cada dois meses. Não é necessário o monitoramento entre as

injeções. Após os primeiros 12 meses de tratamento com 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, aflibercepte deve ser descontinuado.

Patente:

Contraindicações: Infecção ocular ou periocular, inflamação intraocular ativa, hipersensibilidade conhecida ao aflibercepte ou a qualquer um dos excipientes.

Precauções:

- Endoftalmite: Injeções intravítreas, incluindo aquelas com Eylia® (aflibercepte), foram associadas com endoftalmite (ver “Reações adversas”). Injeção com técnica asséptica apropriada deve ser sempre utilizada quando da administração de Eylia® (aflibercepte). Os pacientes devem ser instruídos a relatar imediatamente qualquer sintoma sugestivo de endoftalmite e devem ser tratados de maneira apropriada.

- Aumento na pressão intraocular: Aumentos na pressão intraocular foram observados dentro 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. 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.

- 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”).

- Crianças e adolescentes: A segurança e eficácia de Eylia® (aflibercepte) não foram estudadas nesta população.

- Gravidez e lactação: Não há dados sobre a utilização de aflibercepte em mulheres grávidas. Não se sabe se aflibercepte é excretado no leite materno. Um risco à criança que está sendo amamentada não deve ser excluído.

Eventos adversos: As reações adversas mais frequentemente observadas (em pelo menos 5% dos pacientes tratados com aflibercepte) foram hemorragia subconjuntival, redução na acuidade visual, dor no olho, catarata, aumento da pressão intraocular, descolamento do vítreo e moscas volantes.

5.3 Preço proposto para incorporação

QUADRO 1 APRESENTAÇÃO DE PREÇOS DISPONÍVEIS PARA A TECNOLOGIA.

APRESENTAÇÃO	Preço proposto para a incorporação*	Preço Máximo de Venda ao Governo PMVG 17% **
Aflibercepte (Eylia) Solução injetável 40 mg/mL	R$ 1.159,52	R$ 2.959,12

*Preço apresentado pelo demandante. ICMS 17%
**LISTA DE PREÇOS DE MEDICAMENTOS - PREÇOS MÁXIMOS DE VENDA AO GOVERNO [13/02/2019].

6. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do Aflibercepte para EMD visando avaliar a sua incorporação no SUS.

6.1 Análise crítica das evidências apresentadas pelo demandante

O demandante da proposta de incorporação construiu as seguintes perguntas de pesquisa para busca e seleção de evidências, cuja estruturação encontra-se na Tabela 1.

TABELA 1 PERGUNTA ESTRUTURADA ELABORADA PELO DEMANDANTE.

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

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

Com base na pergunta PICO estruturada acima e por meio de estratégia de busca nas bases *The Cochrane Library*, MEDLINE via Pubmed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Scopus e Embase (Anexo 1), o demandante selecionou quinze publicações, sendo que uma publicação abrangeu dois estudos com mesmo desenho e, portanto, quatorze estudos: quatro ensaios clínicos, quatro estudos observacionais

retrospectivos e 6 revisões sistemáticas seguidas de metanálise diretas ou metanálises em rede (Anexo 2).

Foram incluídos estudos de revisões sistemáticas que incluiram ensaios experimentais e/ou observacionais, ensaios experimentais e/ou observacionais que avaliaram o uso do aflibercepte em indivíduos com EMD e estudos que reportaram resultados para pelo menos um dos desfechos: BVCA e espessura de retina.

TABELA 2. ESTUDOS QUE AVALIARAM O USO DE AFLIBERCEPTE PARA EMD INCLUIDOS PELO DEMANDANTE.

Caracteristicas dos estudos	Intervenções	Desfechos	RESULTADOS
Ollendorf et al., 2013(18) RS 15 ECR (n= NR) Pacientes com EMD sem retinopatia diabética	Aflibercepte Bevacizumabe Pegaptanibe Ranibizumabe Fotocoagulação Injeção simulada e outros controles	Ganho de letras Eventos adversos	Apenas um estudo incluido avaliou os resultados do tratamento com aflibercepte (Da Vinci; n = 219). Os resultados deste estudo primário são relatados no item 6.3 Evidências Clínicas.
Régnier et al., 2014(19) RS 8 ECR (n= 1.978) Perfil de pacientes NR	Ranibizumabe (0,5 mg/pro re nata) Aflibercepte 2.0 mg bimestral Fotocoagulação Injeção simulada	Proporção de pacientes que ganharam > 10 letras	Tanto ranibizumabe como aflibercepte apresentam maior eficácia quando comparados à fotocoagulação e não houve diferença estatisticamente significante entre as eficácias desses dois agentes anti-VEGF.
Korobelnik et al., 2015(20) RS 11 ECR (n= NR) Perfil de pacientes NR	Aflibercepte 2q8 Ranibizumabe 0,5 mg PRN Implante de dexametasona 0,7 mg Acetonido de fluocinolona 0,2 µg/day	Proporção de pacientes que ganharam > 10 letras Proporção de pacientes que ganharam > 15 letras Proporção de pacientes que perderam > 10 letras Proporção de pacientes que perderam > 15 letras Diferença de BCVA média Eventso adversos	Os resultados da análise indireta mostraram que aflibercepte teve resultados melhores no aumento da variação de BCVA (por MTC: 4,67 [95% IC: 2,45–6,87], em relação à proporção de pacientes que perderam ≥ 10 letras na tabela ETDRS em 12 meses com MTC (RR = 0,27 [95% IC: 0,07–0,90]) e também em relação à proporção de pacientes que perderam ≥ 10 letras na tabela ETDRS em 12 meses com MTC (RR = 0,27 [95% IC: 0,07–0,90]),
Avery et al., 2015(21) RS 4 estudos (n= 1.328) Pacientes com alto risco para eventos sistêmicos com idade média: 61,7 a 63,9	Aflibercepte 2.0 mg bimestral Ranibizumabe 0,3 e 0,5 mg	Mortalidade por todas as causas Acidente cerebrovascular Morte vascular relacionada Evento arteriotrombótico Infarto do miocárdio	A metanálise sugere que pacientes com alto risco para doença vascular que recebem terapias mensais de anti-VEGF por anos têm risco aumentado comparado ao tratamento simulado ou laserterapia para desfechos de segurança.
Virgilli et al., 2017(22) RS 24 estudos (n= 6.007) Acuidade visual dos pacientes variou de	Aflibercepte Bevacizumabe	Ganho de 3 linhas de acuidade visual em 1 ano Eventos adversos sistêmicos graves de 1 a 2 anos	Apresentados com mais detalhes no tópico 6.3 Evidências clínicas.

20/20 e 20/40		Eventos arteriais tromboembólicos em 1 a 2 anos Morte em 1 a 2 anos	
Zhang et al., 2016(23) RS 21 estudos (n= NR) Perfil de pacientes não relatado	Aflibercepte Bevacizumabe Ranibizumabe LASER (macular e focal) Implante de dexametasona Triancinolona	BCVA CMT	Para o desfecho BCVA em 6 meses, ranibizumabe apresentou maior diferença [OR: +7,01 IC95% (2,56 a 11,39)] e para 12 meses aflibercepte [+8,19 (5,07 a 11,96)], comparados a laser. Salienta-se que na rede de 6 meses, aflibercepte não está incluso na análise.
Demircan et al., 2018(24) Observacional (n= 43, 20 olhos aflibercepte e 23 olhos ranibizumabe) Pacientes com EMD persistente expostos previamente à ranibizumabe, após troca para aflibercepte ou manunteção de ranibizumabe.	Aflibercepte Ranibizumabe	BCVA CMT	Em termos de BCVA, não houve diferença entre a acuidade visual basal e final em ambos os braços. Para CMT, houve melhora em ambos os braços. Entretanto, para o braço aflibercepte houve redução mais significativa (p=0,003).
Shimizu et al., 2017(25) Observacional (n= 36 pacientes (49 olhos) que usaram ranibizumabe e n= 40 pacientes (46 olhos) que usaram aflibercepte)	Aflibercepte Ranibizumabe	BCVA	Os pacientes com aflibercepte alcança uma melhor resposta em BCVA (aproximadamente 0,18 vs. 0,08) do que com ranibizumabe, diferença notável ao 6º mês de tratamento (p<0,05, ANOVA).
Terzic et al. 2015(26) Observacional (n= 986, sendo 55 aplicações de ranibizumabe, 986 de bevacizumabe e 60 de aflibercepte)	Aflibercepte Bevacizumabe Ranibizumabe	Segurança	Ao todo, 7 anos de análise retrospectiva (seguimento de até 3 meses após a injeção de anti-VEGF). Apesar da baixa frequência de eventos adversos (0,2%), os autores enfatizaram que a estimativa reportada por eles é baixa, se comparada à literatura, e o uso crescente dessas técnicas tenderão a aumentar a incidência de endoftalmites.
Xu et al. 2017 Observacional (n= 2.225)	Aflibercepte Bevacizumabe Ranibizumabe	Segurança	Ao todo, 8 anos de análise retrospectiva, apenas 1 caso de endoftalmite foi identificado (0,007%). Catarata e descolamento de retina foram também identificados em baixa incidência (3 ou 0,021%) e 1 caso, respectivamente. Nenhum dos eventos adversos oculares foi relacionado ao uso do aflibercepte.

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

Para a comparação entre os agentes anti-VEGF, vários estudos de RS com metanálises em rede foram publicados que incluem diferentes números de estudos, de forma que redes menos atualizadas sugerem similaridade entre agentes anti-VEGF ou mesmo inferioridade na comparação com ranibizumabe (18–20) e redes mais atualizadas sugerem superioridade de aflibercepte comparado a bevacizumabe e ranibizumabe (22,26).

Sabe-se que comparações diretas têm maior peso do que meta-análise em rede, de forma que a adição desse estudo torna a rede significativamente mais sensível às diferenças entre as terapias e mais robusta. Além disso, segundo o demandante a RS desenvolvida por Virgili e colaboradores (22) apresentou menor risco de viés comparado às demais revisões sistemáticas.

Com relação aos desfechos de segurança, todas as evidências são consoantes em identificar maior risco de eventos sistêmicos para os agentes anti-VEGF comparado à fotocoagulação e injeção simulada/placebo, porém sem identificar diferença entre os agentes.

Foram identificados poucos estudos observacionais, sendo todos retrospectivos e de reduzido tamanho amostral para aflibercepte. Entretanto, devido ao alto risco de viés identificado em todos, a confiança no conjunto da evidência oriunda dos estudos observacionais é considerada muito baixa.

6.2 Buscas por evidências clínicas realizadas pela Secretaria Executiva da CONITEC

A Secretaria-Executiva (SE) da CONITEC realizou a avaliação crítica das evidências apresentadas pelo demandante, mas com intuito de realizar uma análise mais abrangente devido a diversidade de comparadores apresentados, decidiu-se realizar nova busca na literatura por artigos científicos para a atualização da busca inicial do demandante, com o objetivo de localizar evidências complementares sobre o tema.

A busca por evidências e seleção dos estudos seguiram os critérios de elegibilidade da estratégia PICO e estabelecidos pela pergunta seguinte, cuja estruturação encontra-se na Tabela 3.

TABELA 3. PERGUNTA ESTRUTURADA ELABORADA PELO SECRETARIA EXECUTIVA DA CONITEC.

População	Edema Macular Diabético (EMD)
Intervenção (tecnologia)	Aflibercepte (Eylia®)
Comparação	Sem restrição.
Desfechos (*Outcomes*)	Eficácia, efetividade e segurança
Tipo de estudo	Revisões Sistemáticas, ensaios clínicos e estudos observacionais

Pergunta: O uso do aflibercepte é mais eficaz, seguro ou custo-efetivo para tratamento de pacientes com edema macular diabético quando comparado tratamentos disponíveis ou não no SUS?

Com base na pergunta PICO estruturada acima e por meio de novas estratégia de busca (ANEXO 2) nas bases The Cochrane Library, MEDLINE (Pubmed), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e EMBASE, foram recuperadas 673 publicações. Após a remoção das duplicatas, permaneceram um total de 517 publicações para a seleção. A selação foi feita por dois revisores independentes, as discordâncias foram solucionadas por consenso e ao final da leitura de títulos e resumos, 46 publicações foram selecionadas para a leitura completa, sendo incluídos 11 publicações de estudos completos e onze resumos que respondiam à pergunta PICO. Todos os resumos reportaram os resultados de sub-análises dos ensaios clínicos pivotais do aflibercepte e não foram incluídos na análise deste relatório. Foi utilizado o Rayyan - um aplicativao web e móvel para revisões sistemáticas, na seleção dos artigos.

Foram selecionados para análise estudos de RS, ensaios clínicos e estudos observacionais que avaliaram o uso de aflibercepte versus qualquer comparador, com pacientes virgens de tratamento com anti-VEGF (ranibizumabe e aflibercepte), pacientes refratários e que reportaram resultados pelo menos para os desfechos BVCA e espessura da retina. Não foram incluídos estudos de fase I ou II, estudos de farmacocinética ou farmacodinâmica e que comparavam diferentes dosagens de intervenção, com amostras inferiores de 20 olhos e artigos não completos (formato de resumo de congresso).

São apresentados neste relatório um estudo de RS, seis estudos que relatam resultados dos ensaios clínicos VISTA e VIVID, outros dois ensaios clínicos (Protocolo T e

Protocolo V), um estudo de extensão ENDURANCE. Os ensaios clínicos recuperados que já tinham sido avaliados na RS não tiveram seus resultados apresentados.

Os estudos apresentados pelo demandante que não cumprem os critérios de elegibilidade ou fazem análise em um perfil de pacientes especifíco não foram incluídos para análise neste relatório e não tiveram seus resultados apresentados de forma abrangente.

Existem hoje dois antiangiogênicos disponíveis no mercado brasileiro aprovados para o tratamento do EMD: o aflibercepte (Eylia®) e o ranibizumabe (Lucentis®). O bevacizumabe (Avastin®) não possui esta indicação aprovada em bula, e, diante do parecer da ANVISA sobre a autorização de uso off label, não será contemplado como opção terapêutica nas discussões deste dossiê.

6.3 Evidência Clínica

6.3.1 Descrição dos estudos incluídos

Anti-vascular endothelial growth factor for diabetic macular oedema: a networkmeta-analysis (RS) (Virgili et al., 2017) (22)

A RS seguida de metanálise corresponde à segunda atualização do grupo Cochrane para este tema. No estudo objetivou-se comparar a eficácia e segurança de diferentes anti-VEGF em preservar e melhorar a visão e qualidade de vida. De 24 estudos incluídos, 3 incluíram aflibercepte, sendo dois estudos Diana V. Do et al., 2012 com resultados do DA VINCI e dois estudos realizados nos EUA e na Europa usando o mesmo protocolo, ao qual foi referido como um único estudo (Korobelnik, 2014) (20) que apresentou os resultados visuais e anatômicos de 52 semanas de seguimento dos estudos VISTA E VIVID.

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

TABELA 4. RESULTADOS DA METANÁLISE EM REDE

	Resultados	Confiabilidade da evidência
Aflibercepte *versus* fotocoagulação a laser		
Ganho de 3 linhas de acuidade visual em 1 ano	RR 3,66 (2,79 a 4,79)	Alta
Acuidade visual muda em 1 ano **Medido na escala logMAR, alcance -0,3 a 1,3. Valores mais altos representam pior acuidade visual.**	A mudança média na acuidade visual foi de -0,20 (-0,22 a -0,17) unidades logMAR melhor com aflibercepte.	Alta
Espessura da retina central µm (CRT) muda em 1 ano	A alteração média no TRC foi −114 (−147 a −81) µm mais (afinador) com aflibercept	Alta
Aflibercepte versus ranibizumabe		
Ganho de 3 linhas de acuidade visual em 1 ano	RR 0,75 (0,60 a 0,94)	Moderada
Acuidade visual muda em 1 ano **Medido na escala logMAR, alcance -1.3 a 1.3. Valores mais altos representam pior acuidade visual.**	A alteração média na acuidade visual foi de 0,08 (0,05 a 0,11) unidades logMAR piores com ranibizumab	Moderada
Espessura da retina central µm (CRT) muda em 1 ano	A alteração média no CRT foi de 39 (2 a 76) µm mais (mais espessa) com ranibizumab	Moderada
Eventos adversos sistêmicos graves de 1 a 2 anos	RR 0,98 (0,82 a 1,19)	Alta
Eventos arteriais tromboembólicos em 1 a 2 anos	RR 1,24 (0,48 a 3,19)	Muita baixa
Morte em 1 a 2 anos	RR 1,16 (0,38 a 3,58)	Muito baixa

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

Intravitreal Aflibercept for Diabetic Macular Edema: 100-Week Results From the VISTA and VIVID Studies (Brown et al., 2014)(27)

A publicação teve como objetivo apresentar os resultados visuais e anatômicos dos estudos VISTA e VIVID com 100 semanas de seguimento que compara a a eficácia e a

segurança de 2 regimes posológicos de injeção intravítrea de aflibercept (IAI) com fotocoagulação a laser macular para edema macular diabético (EMD).

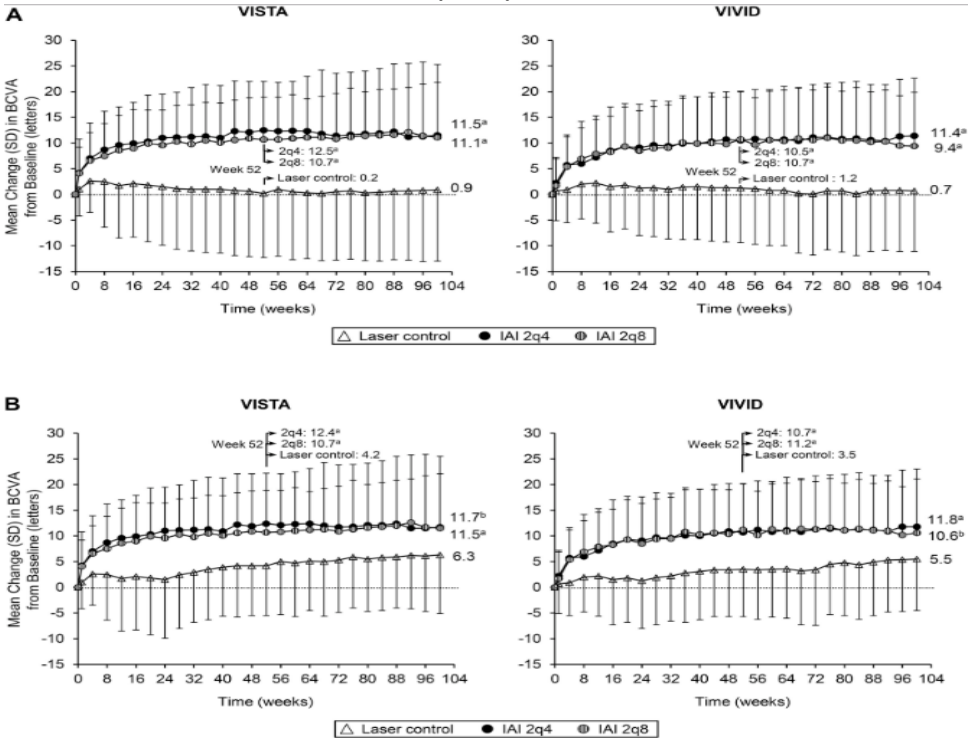
O VISTA e o VIVID foram 2 ensaios clínicos randoziados de fase 3, duplo-cego, randomizados e controlados ativamente. O VISTA (registrado em www.clinicaltrials.gov; NCT01363440) foi realizado em 54 locais nos Estados Unidos, e o VIVID (registrado em www.clinicaltrials.gov; NCT01331681) foi realizado em 73 locais na Europa, no Japão e na Austrália.

Os participantes (olhos, n= 872) incluídos foram indivíduos com DM que apresentavam EMD com comprometimento central. Os olhos receberam 2 mg de IAI a cada 4 semanas (2q4), 2 mg de IAI a cada 8 semanas após 5 doses mensais (2q8) ou controle com laser.

No geral, 82,6% dos olhos no VISTA e 81,3% dos olhos no VIVID completaram o estudo até a semana 100. Do início até a semana 100, os olhos do estudo nos grupos IAI 2q4 e 2q8 receberam uma média de 21,3 e 13,5 injeções no VISTA e 22,6 e 13,6 injeções no VIVID, respectivamente. Os olhos do grupo de controle do laser receberam uma média de 3,5 e 2,4 tratamentos a laser no VISTA e no VIVID, respectivamente. O tratamento de resgate no VISTA foi dado a 3,2% e 8,6% dos olhos nos grupos 2q4 e 2q8 em comparação com 40,9% dos olhos no grupo de controle do laser, e em VIVID foi dado a 7,4% e 11,1% dos olhos no 2q4 e 2q8 grupos comparados com 34,6% dos olhos no grupo de controle do laser, respectivamente.

Tanto no VISTA quanto no VIVID, olhos com DME tratados com IAI 2q4 e 2q8 demonstraram ganhos sustentados de acuidade visual até a semana 100. A média ± desvio padrão (DP) do BCVA basal nos grupos 2q4 e 2q8 na semana 100 foi de + 11,5 (± 13,8) e + 11,1 (± 10,7) letras versus + 0,9 (± 13,9) letras no grupo de controlo a laser (p <0,0001 para ambos), respectivamente no VISTA e + 11,4 (± 11,2) e + 9,4 (± 10,5) letras versus + 0,7 (± 11,8) letras (p <0,0001 para ambos), respectivamente em VIVID (Figura 1).

FIGURA 1. ACUIDADE VISUAL MELHOR CORRIGIDA (BCVA) DESDE O INÍCIO ATÉ A SEMANA 100.



Tanto no VISTA quanto no VIVID, significativamente mais olhos tratados com IAI ganharam ≥0, ≥5, ≥10 e ≥15 letras, enquanto significativamente mais olhos tratados com controle a laser perderam ≥5, ≥10 e ≥15 letras da linha de base na semana 100. A proporção de olhos que obtiveram ≥ 15 letras da linha de base nos grupos 2q4 e 2q8 em comparação com o grupo controle a laser foi de 38,3% e 33,1% versus 13,0% (p <0,0001 para ambos), respectivamente, no VISTA e 38,2% e 31,1 % versus 12,1% (*P* <0,0001 para IAI 2q4 e *P* = 0,0001 para IAI 2q8), respectivamente, em VIVID. As porcentagens correspondentes para olhos que perderam ≥15 letras foram 3,2% e 0,7% contra 9,7% (p = 0,0220 para IAI 2q4 e *P* = 0,0004 para IAI 2q8), respectivamente, em VISTA, e 2,2% e 1,5% versus 12,9% (p = 0,0008 para IAI 2q4 e *p*= 0,0002 para IAI 2q8), respectivamente, em VIVID.

Proporções significativamente maiores de olhos tratados com IAI 2q4 e 2q8 em comparação com olhos tratados com controle a laser tiveram pelo menos uma melhora de 2 passos no escore DRSS em ambos VISTA (37,0% e 37,1% vs. 15,6%, respectivamente; p <0,0001 para ambos) e VIVID (29,3% e 32,6% vs. 8,2%, respectivamente; *p* = 0,0004 para IAI 2q4 e *p* <0,0001 para IAI 2q8).

Não houve diferenças clinicamente relevantes entre os grupos de tratamento em termos de frequência ou padrão de EAs graves oculares. Não houve relatos de endoftalmite ou eventos sugestivos de endoftalmite (por exemplo, hipópio) nos olhos do estudo. A incidência de inflamação intra-ocular baseada no número total de injeções intravítreas nos grupos IAI 2q4, IAI 2q8 e controle foi de 0,2% (7/3308 injeções), 0,2% (3/2053 injeções) e 0,4% (2/559 injeções), respectivamente, em VISTA e 0,2% (5/3077 injeções), 0,3% (5/1838 injeções) e 0,3% (1/403 injeções), respectivamente, em VIVID.

Tanto no VISTA quanto no VIVID, a superioridade visual e anatômica de 52 semanas do IAI sobre o controle do laser foi mantida até a semana 100, com eficácia semelhante nos grupos 2q4 e 2q8. A segurança nesses estudos foi consistente com o perfil de segurança conhecido do aflibercepte.

Intravitreal Aflibercept for Diabetic Macular Edema (Heier et al., 2016)(28)

A publicação teve como objetivo apresentar os resultados visuais e anatômicos dos estudos VISTA e VIVID com 148 semanas de seguimento que compara a a eficácia e a segurança de 2 regimes posológicos de injeção intravítrea de aflibercept (IAI) com fotocoagulação a laser macular para edema macular diabético (EMD).

No geral, 76,6% dos olhos no VISTA e 74,4% dos olhos no VIVID completou o estudo até a semana 148. O motivo mais comum para a interrupção durante o ano 3 foi retirada por paciente em ambos VISTA e VÍVIDO, com outras razões comuns sendo morte e eventos adversos. Do início até a semana 148, o grupo 2q4 aflibercepte e 2q8 receberam uma média de 29,6 e 18,1 injeções no VISTA e 32.0 e 18.1 no VIVID, respectivamente. Os olhos do grupo de controle que recebeu terapia a laser receberam uma média de 3,8 e 2,6 tratamentos a laser em VISTA e VIVID, respectivamente.

Da semana 24 à semana 148, o tratamento de resgate no VISTA foi dado a 4,5% e 10,5% dos olhos no grupo 2q4 e no 2q8 aflibercepte quando comparados com 40,9% dos olhos no grupo de controle terapia a laser, e em VIVID para 7,4% e 11,9% dos olhos no grupo 2q4 e 2q8 aflibercepte em comparação com 35,3% dos olhos no controle com terapia a laser grupo, respectivamente.

A média ± desvio padrão (DP) do BCVA basal nos grupos 2q4 e 2q8 na semana 148 foi de + 10,4 (± 14,2) e + 10,5 (± 12,7) letras versus + 1,4 (± 14,5) letras no grupo de controlo a

laser (p <0,0001 para ambos), respectivamente no VISTA e + 10,3 (± 12,5) e + 11,7 (± 10,1) letras versus + 1,6 (± 12,7) letras (p <0,0001 para ambos) em VIVID, respectivamente.

Maiores proporções de olhos tratados com aflibercepte 2q4 ou 2q8 em comparação com aqueles tratados com controle terapia a laser tiveram pelo menos uma melhoria de 2 passos no escore de DRSS no VISTA e no VIVID. As diferenças entre grupos se estreitaram, mas permaneceram numericamente em favor dos grupos que utilizaram aflibercepte quando medições depois de todo os grupos com aflibercepte (resgate ou PRN) foram incluídos nas análises.

Não houve diferenças clinicamente relevantes no padrão ou frequência de eventos adversos graves oculares (EAG) entre os grupos de tratamento. A endoftalmite do olho do estudo foi relatada em 3 olhos no total: 2 olhos (0,7%) no grupo aflibercepte 2q4 e 1 olho (0,3%) no grupo IAI 2q8.

Em conclusão, as melhorias que foram observadas na acuidade visual em ambos os regimes de aflibercepte (controle de laser) nas semanas 52 e 100 foram mantidos na semana 148. Por não observarmos diferenças de resultados entre os regimes de aflibercepte, o regime 2q8 pode potencialmente reduzir a carga de tratamento de terapia anti-VEGF para a maioria dos pacientes com DME.

Intravitreal Aflibercept Injection in Diabetic Macular Edema Patients with and without Prior Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Treatment (Diana et al., 2016)*(29)*

Esse estudo relata os resultados exploratórios de seguimento até a 100 semana dos estudos VISTA E VIVID.

No VISTA, as proporções de pacientes que receberam tratamento prévio com anti-VEGF nos grupos laser, aflibercepte 2q4 e 2q8 foram 40,9%, 42,9% e 45,0%, enquanto que 59,1%, 57,1% e 55% dos pacientes não tinham recebido tratamento prévio com anti-VEGF. No estudo VIVID, as proporções de pacientes que não receberam tratamento prévio anti-VEGF nos grupos laser, aflibercepte 2q4 e 2q8 foram 90,2%, 94,1% e 88,9%, respectivamente.

A análise do endpoint de eficácia por tratamento anterior com anti-VEGF demonstrou que, independentemente do estado de tratamento anterior com anti-VEGF, ambos os grupos de tratamento com aflibercepte tiveram melhoras substanciais em BCVA desde o basal no grupo laser na semana 52 em VISTA e VIVID. Dado que o número de pacientes que receberam

tratamento prévio com anti-VEGF em VIVID era pequeno e que os desfechos primários de ambos os estudos por tratamento prévio com anti-VEGF eram semelhantes, outras análises de subgrupos foram focadas apenas nos idividuos avaiados no estudo VISTA.

Similar ao ganho médio de BCVA, as proporções de olhos que obtiveram 15 letras ou mais da linha de base foram semelhantes nos grupos de IAIs de pacientes com e sem -VEGF tratamento e foram substancialmente superiores aos do grupo laser em ambas as semanas 52 e 100 (Fig. 2B, C).

As proporções correspondentes de olhos ganhando 15 letras ou mais no subgrupo de pacientes sem tratamento prévio com anti-VEGF foram 40,2% e 36,1% para os grupos IAI 2q4 e 2q8, respectivamente, contra 16,5% para o grupo laser (Fig 2C). a incidência de ganhar 15 ou mais letras foi 3,0 vezes (p = 0,0002) e 2,5 vezes (p = 0,0028) maior com o tratamento IAI2q4 e IAI 2q8, respectivamente, do que com o tratamento a laser no subgrupo de pacientes com tratamento prévio anti-VEGF, e foi 4,4 vezes maior (p <0,0001) e 2,9 vezes (p <0,0001) com os grupos IAI 2q4 e 2q8, respectivamente, comparado ao tratamento com laser no subgrupo de pacientes sem tratamento prévio com anti-VEGF.

Outcomes of Diabetic Macular Edema Eyes with Limited Early Response in the VISTA and VIVID Studies (Pieramici et al., 2017)*(30)*

Esse estudo relata o benefício do tratamento continuado em olhos com EMD que mostraram uma resposta inicial limitada ao tratamento nos estudos VISTA e VIVID.

Os detalhes dos estudos já foram relatados nos estudos acima com clareza. Foram avaliados olhos com espessura do subcampo central de ≥300 µm que receberam 2 mg de injeção intravítrea de aflibercept a cada 4 semanas (2q4) ou a cada 8 semanas após 5 injeções mensais (2q8) ou controle de laser que mostraram uma resposta precoce limitada na semana 12 após 3 injeções mensais ou um único tratamento a laser no início do estudo, conforme: critérios anatômicos (redução de CST ≤10% e CST> 300 µm); critérios visuais (acuidade visual melhor corrigida [BCVA] ganham <5 letras); ou ambos. Mínimos quadrados (LS) significa que medidas repetidas foram usadas para comparar os resultados entre os períodos inicial (período basal-semana 12) e posterior (semanas 16-100) em cada grupo de tratamento.

No subgrupo anatômico, os ganhos médios de BCVA com 2q4 (n = 41) e 2q8 (n = 31) da linha de base foram 4,3 e 6,6 letras na semana 12 e 8,6 e 8,5 letras na semana 100,

respectivamente. Diferenças de média de LS correspondentes para ganhos BCVA entre os períodos inicial e posterior foram 3,0 (p = 0,0026) e 3,6 letras (p = 0,0017), respectivamente. No subgrupo visual, os ganhos médios de BCVA com 2q4 (n = 53) e 2q8 (n = 49) da linha de base foram de 0,4 e 0,3 letras na semana 12 e 6,1 e 4,1 letras na semana 100, respectivamente. Diferenças de média de LS correspondentes para os ganhos de BCVA entre os períodos inicial e posterior foram de 5,0 (p <0,0001) e 3,1 letras (p = 0,0008), respectivamente. No subgrupo combinado, apenas uma pequena porcentagem dos olhos tratados com IAI (<7%) preencheram os critérios. Independentemente do tipo de resposta inicial limitada, o tratamento a laser contínuo não resultou em ganhos adicionais de BCVA até a semana 100.

Os autores conlcuiram que melhoras significativas na visão foram observadas até a semana 100 com o tratamento IAI continuado em um pequeno número de olhos DME que mostraram uma resposta inicial limitada após o IAI de 3 meses.

Outcomes of Diabetic Macular Edema Patients by Baseline Hemoglobin A1c (Sing, 2017)*(31)*

O objetivo desse estudo foi avaliar a relação entre o controle glicêmico no início do estudo e a resposta ao tratamento do aflibercepte para tratamento de EMD.

Tanto VISTA como VIVID compararam a eficácia e segurança da injeção intravítrea de aflibercept (IAI) com fotocoagulação a laser macular para DME. A análise atual concentrou-se na comparação dentro de cada grupo de tratamento em um conjunto de dados VISTA e VIVID integrado. A hemoglobina A1c (HbA1c) foi dividida em 4 quartis: 4,5% a <6,7% (n = 233), 6,7% a <7,4% (n = 206), 7,4% a <8,6% (n = 209) e 8,6 % a <14,7% (n = 208).

No grupo que recebeu aflibercepte, a melhoria média do acu do BCVA não dependeu da HbA1c na semana 52 (p = 0,1852), mas pareceu ser dependente na semana 100 (p = 0,0425). A redução média de CST desde o início foi independente da HbA1c basal nas duas semanas 52 (p = 0,1857) e 100 (p = 0,7346). A variação média da HbA1c da linha de base no grupo IAI foi pequena em todos os quartis de HbA1c. No grupo de laser, o ganho médio de BCVA diminuiu com o aumento da HbA1c basal nas duas semanas 52 (p = 0,0421) e 100 (p = 0,0001). Da mesma forma, a redução média da TSC foi maior com a diminuição da HbA1c basal, nas duas semanas 52 (p = 0,0065) e 100 (p = 0,0162). A variação média da HbA1c em

relação ao valor basal no grupo do laser foi mínima entre os quartis de HbA1c, embora o controle glicêmico tendesse a piorar nos quartis superiores.

Os autores concluíram que o benefício do aflibercepte no tratamento de pacientes com EMD foi menos dependente do estado glicêmico apresentado do que no tratamento com terapia a laser.

Impact of baseline Diabetic Retinopathy Severity Scale scores on visual outcomes in the VIVID-DME and VISTA-DME studies (Staurenghi, 2017)*(32)*

Esse estudo relata a avaliação do aflibercepte versus terapia a laser em subgrupos de indivíduos com escores basais da Escala de Gravidade da Retinopatia Diabética (DRSS) ≤ 43, 47 e ≥ 53 nos estudos VISTA e VIVID. Avaliam os resultados com base nos escores DRSS de base em pacientes (748) no conjunto de dados integrado. Os grupos de tratamento com aflibercepte 2q4 e 2q8 também foram agrupados.

Os pacientes tiveram um escore de DRSS basal com base em fotografias de fundo (≤43, n = 301; 47, n = 153; ≥53, n = 294). Na semana 100, a diferença média dos quadrados mínimos entre os grupos de tratamento (efeito do aflibercept versus terapia a laser, ajustando para a BCVA na linha de base) foi 8,9 (95% IC 5,99 a 11,81), 9,7 (95% IC 5,54 a 13,91) e 11,0 (IC95% 7,96 a 14,1) letras naqueles com escores basais de DRSS ≤43, 47 e ≥53, respectivamente.

As proporções de pacientes com melhora do escore DRSS ≥ 2 passos foram maiores no grupo aflibercept intravítreo versus laser, respectivamente, para aqueles com escores basais de DRSS de ≤ 43 (13% vs 5,9%), 47 (25,8% vs 4,5%) e ≥ 53 (64,5% vs 28,4%).

Independentemente do escore DRSS basal, os desfechos funcionais foram superiores em pacientes tratados com aflibercept intravítreo, demonstrando benefício consistente de tratamento em vários níveis basais de retinopatia.

Outcomes With As-Needed Aflibercept and Macular Laser Following the Phase III VISTA DME Trial: ENDURANCE 12-Month Extension Study (Wykoff et al., 2017)*(33)*

O estudo de extensão ENDURANCE é um estudo aberto de fase IV (clinicaltrials.gov identificador NCT02299336) que avalia a necessidade de injeções intraviteras de aflibercepte em andamento após o estudo VISTA DME de fase III, randomizado, de 3

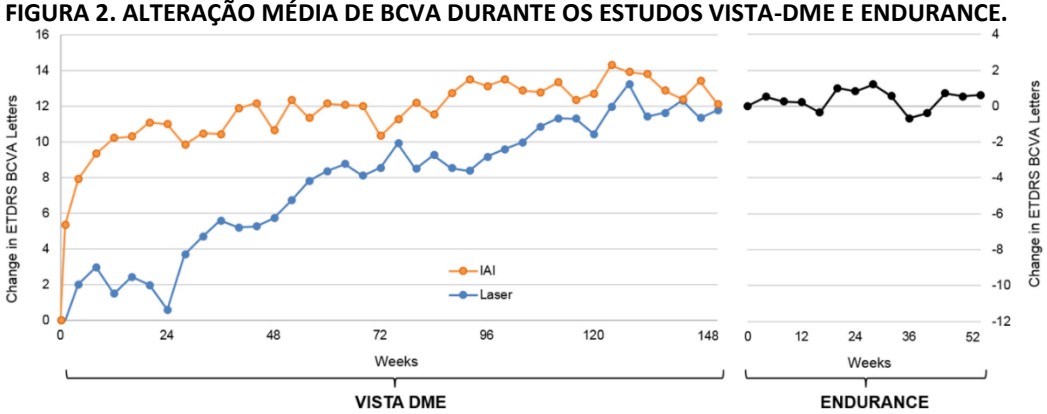
anos. Durante o seguimento por mais 12 meses, os indivíduos foram tratados com IAI de 2,0 mg quando necessário na presença de DME clinicamente relevante.

Análises de eficácia específicas foram avaliadas por grupo de tratamento prévio do estudo VISTA DME: 2 mg IAI a cada 4 semanas (Q4), 2 mg IAI a cada 8 semanas após 5 doses mensais iniciais (Q8) ou tratamento com laser macular (laser). O número de pacientes inscritos no ENDURANCE dos braços originais do VISTA DME foi de 21, 21 e 18 para os braços Q4, Q8 e laser, respectivamente.

A alteração média do BCVA a partir da linha de base do estudo VISTA até o final de seguimento do estudo de extensão ENDURANCE (12 meses pós VISTA) é apresentada na **Figura 2**. No geral, os resultados do BCVA permaneceram estáveis durante o ENDURANCE, flutuando em < 1,5 letras médias em todos os momentos do ENDURANCE. Os individuos que não necessitaram de mais injeções intravitreas de aflibercepte durante o ENDURANCE experimentaram uma mudança de BCVA de + 0,8 letras médias no final do seguimento. Os pacientes que receberam ≥1 injeções intravitreas de aflibercepte experimentaram uma variação de BCVA de + 0,6 letras médias no mesmo período.

A BCVA ao final do seguimento foi semelhante para cada um dos braços aleatórios originais do VISTA (p= 0,73). Após a transição da dosagem fixa para os braços Q4 e Q8 para a dosagem individualizada durante o ENDURANCE, os ganhos de BCVA alcançados no final do VISTA DME foram mantidos através de todo o seguimento do estudo de extensão do ENDURANCE. Da mesma forma, os ganhos de BCVA alcançados no braço do laser com injeções intravitreas de aflibercepte conforme necessário durante o ano 3 do VISTA DME foram mantidos com dosagem individualizada durante o ENDURANCE.

FIGURA 2. ALTERAÇÃO MÉDIA DE BCVA DURANTE OS ESTUDOS VISTA-DME E ENDURANCE.



IAI indica pacientes que foram randomizados para injeções de aflibercept intravítreo durante VISTA-DME, combinando pacientes tanto no braço aflibercept mensal e todos os outros braços aflibercept após 5 doses de carga

mensais. O laser indica pacientes que foram randomizados para o braço de terapia fotocoagulação do laser durante o VISTA DME.

Durante o ENDURANCE, 18 (30%) pacientes não tinham DME clinicamente relevante e, portanto, não necessitaram de IAIs adicionais para manter os ganhos obtidos durante o VISTE DME. Os 42 (70%) pacientes restantes receberam ≥1 IAI durante o ENDURANCE, com 21 (35%) pacientes recebendo <6 IAIs e 6 (10%) pacientes recebendo entre 12–14 IAIs.

Semelhante ao BCVA, a espessura da retina central média permaneceu relativamente estável durante o ENDURANCE com retratamento IAI individualizado.

Os EAs oculares mais comuns durante o período de ENDURANCE foram retinopatia diabética progressiva (n = 7, 12%) e piora da catarata (n = 6, 10%). Não houve casos de endoftalmite ou inflamação intra-ocular durante o ENDURANCE.

No total, 37 (62%) pacientes preencheram os critérios para receber tratamento coadjuvante com terapia a laser em uma média de 19,5 semanas (variação de 12 a 40 semanas). Desses que preencheram os critérios, 25 (68%) receberam terapia a laser, com uma média de 1,7 sessões de terapia a laser macular administradas por paciente através do seguimento de 12 meses.

Os resultados do estudo de extensão ENDURANCE fornecem informações sobre a aplicação clínica de IAIs no manejo a longo prazo do DME. Essas descobertas fornecem suporte adicional para um paradigma de tratamento de EMD de terapia anti-VEGF inicial e intensiva, seguida por uma redução substancial na carga de visita e tratamento usando uma abordagem de retratamento individualizada baseada em evidência de atividade de doença clinicamente relevante.

Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab for Diabetic Macular Edema: Two-year Results from a Comparative Effectiveness Randomized Clinical Trial (Wells, 2016)*(34)*

Ensaio clínico randomizado (Protocolo T) com dois anos de seguimento e objetivo de investigar eficácia e segurança de três anti-VEGF (aflibercepte, ranibizumabe e bevacizumabe) para tratamento de indivíduos com EMD, utilizando um regime padronizado de acompanhamento e retratamento.

Foram incluídos 660 individuos de 89 locais clínicos inscritos (idade média 61 ± 10 anos; 47% mulheres) e nenhum tratamento prévio com anti-VEGF. Os olhos foram

aleatoriamente designados 1:1:1 para injeções intravítreas de aflibercepte (2,0 mg), bevacizumabe (1,25 mg) ou ranibizumabe (0,3 mg). Se o olho não estudado necessitasse de uma injeção anti-VEGF, o mesmo agente que o olho do estudo foi usado.

Os participantes tiveram visitas a cada 4 semanas durante o primeiro ano e a cada 4 a 16 semanas durante o segundo ano, dependendo do curso do tratamento. Em cada visita, os olhos do estudo foram avaliados para retratamento com o agente anti-VEGF com base nos critérios de acuidade visual e OCT. A partir da visita de 6 meses, o tratamento com laser em foco/grade foi administrado se a EMD persistisse e não estivesse melhorando. Nas visitas anuais, os técnicos de acuidade visual e de OCT foram mascarados para o grupo de tratamento. Investigadores e coordenadores de estudo não foram mascarados. Os participantes foram mascarados até os resultados primários serem publicados.

O seguimento de 2 anos foi concluido em 90%, 85% e 88% dos 660 individuos randomizados (91%, 90% e 91% excluindo óbitos), nos grupos aflibercept, bevacizumab e ranibizumab, respectivamente. Não houve diferenças substanciais identificadas nas características de base daqueles que completaram e daqueles que não completaram o seguimento de 2 anos.

Entre os participantes que completaram o seguimento de 2 anos, a mediana (intervalo interquartílico) de injeções intravítreas foi de 15 (11-17), 16 (12-20) e 15 (11-19) injeções de aflibercepte, bevacizumabe e ranibizumabe, respectivamente (global *p*= 0,08).

Dos valores basais até o final do seguimento, a acuidade visual melhorou em 12,8 letras com aflibercepte, 10,0 letras com bevacizumabe e 12,3 com ranibizumabe. As diferenças entre os grupos de tratamento variaram de acordo com a acuidade visual inicial (interação *P* = 0,02). Com pior acuidade visual inicial (20/50 ou pior), a melhora média foi de + 18,1 (± 13,8), 13,3 (± 13,4) e 16,1 (± 12,1) letras, respectivamente (aflibercepte-bevacizumabe: p= 0,02, aflibercepte-ranibizumabe: P = 0,18, ranibizumabe-bevacizumabe: p= 0,18). Com a linha de base de acuidade visual (20/32 ou 20/40), a média da pontuação da carta na visita de 2 anos foi de +7,8 (± 8,4) para aflibercepte, +6,8 (± 8,80) para bevacizumab e +8,6 (± 7,0) para ranibizumabe sem diferenças estatisticamente significantes entre os grupos.

Em resumo, nos olhos com melhor acuidade visual no início do estudo, nenhuma diferença foi identificada nos resultados da visão durante os 2 anos. Para os olhos com pior acuidade visual no início, a vantagem do aflibercept sobre o bevacizumab para o ganho AV médio persistiu por 2 anos, embora a diferença aos 2 anos tenha diminuído.

Effect of Initial Management With Aflibercept vs Laser Photocoagulation vs. observation on Vision Loss Among Patients With Diabetic Macular Edema Involving the Center of the Macula and Good Visual Acuity (Baker, 2019)*(35)*

Ensaio clínico randomizado (Protocolo V) realizado em 91 locais nos EUA e no Canadá entre 702 adultos com diabetes tipo 1 ou tipo 2. Os participantes tinham 1 olho de estudo com CI-DME e acuidade visual de 20/25 ou melhor.

Os olhos do grupo aflibercept receberam uma injeção na linha de base e foram avaliados para injeções repetidas até a cada 4 semanas, conforme necessário. Os olhos continuaram a receber injeções se a acuidade visual ou a espessura do subcampo central de OCT estivesse melhorando ou piorando (definida como acuidade visual de ≥ 5 letras ou ≥ 10% de mudança de espessura do subcampo central) de qualquer uma das duas últimas visitas de 4 semanas. As injeções foram adiadas se o olho preenchesse os critérios de estabilidade por não melhorar ou piorar mais de 2 consultas e a espessura do subcampo central estivesse abaixo do limiar de visita de triagem e acuidade visual fosse 20/20 ou melhor ou pelo menos 24 semanas tivessem passado injeções foram iniciadas. Se o deferimento ocorreu em 3 visitas consecutivas após 24 semanas, o intervalo de seguimento foi estendido para 8 semanas e 16 semanas, desde que os critérios de deferimento ainda fossem atendidos. As injeções foram retomadas se a acuidade visual ou o TSC piorassem.

Nenhum tratamento foi dado aos olhos no grupo de observação inicialmente. Os olhos do grupo de fotocoagulação a laser receberam tratamento de fotocoagulação a laser no início, com retratamento em intervalos de 13 semanas, se indicado. As injeções de Aflibercept foram iniciadas para os olhos nos grupos de fotocoagulação e observação a laser se a acuidade visual decresceu da linha de base em pelo menos 10 letras (≥2 linhas em um diagrama visual) em qualquer visita ou por 5 a 9 letras (1-2 linhas) em 2 visitas consecutivas. O retratamento seguiu o mesmo regime que o grupo aflibercept.

Os grupos foram aflibercept (n = 226), fotocoagulação a laser (n = 240) ou observação (n = 236). As características da linha de base pareciam semelhantes entre os grupos.

O aflibercept foi iniciado em 25% (60/240) e 34% (80/236) dos olhos nos grupos de fotocoagulação e observação, respectivamente. Entre os olhos que receberam pelo menos 1 injeção, o número mediano de injeções em 2 anos foi de 7 (intervalo interquartílico, 5-9) no grupo de fotocoagulação a laser e 9 (intervalo interquartílico, 6-11) no grupo de observação. No grupo de fotocoagulação a laser, 77 (32%) olhos receberam fotocoagulação a

laser adicional durante o acompanhamento; no grupo de observação, 5 (2%) olhos receberam fotocoagulação a laser.

Para os olhos com acuidade visual que diminuiu desde o início, o aflibercept foi iniciado em 25% (60/240) e 34% (80/326) nos grupos de fotocoagulação e observação, respectivamente. Aos 2 anos, a percentagem de olhos com pelo menos uma diminuição da acuidade visual de 5 letras foi de 16% (33/205), 17% (36/212) e 19% (39/208) no aflibercept, fotocoagulação a laser, e grupos de observação, respectivamente (aflibercept vs diferença de risco de fotocoagulação a laser, −2% [95% CI, −9% a 5%]; risco relativo, 0,88 [95% IC, 0,57-1,35; p= 0,79]; aflibercept vs diferença de risco de observação, −3% [IC 95%, −11% a 4%], risco relativo, 0,83 [IC 95%, 0,55-1,27; p= 0,79]; fotocoagulação a laser vs diferença de risco de observação, −1% [IC 95%, −9% a 6%]; risco relativo, 0,95 [IC 95%, 0,64-1,41; p= 0,79]).

Os eventos vasculares de Colaboração dos Trialistas Antiplaquetários ocorreram em 15 (7%), 13 (5%) e 8 (3%) participantes nos grupos aflibercept, fotocoagulação a laser e observação.

Não houve diferença significativa na perda de visão em 2 anos se os olhos eram inicialmente tratados com aflibercept ou com fotocoagulação a laser ou observação, e foi dado aflibercept somente se a acuidade visual piorasse.

6.3.2 Avaliação da qualidade dos estudos

A avaliação da qualidade metodológica da RS incluída(22) identificou um baixo risco de viés. Virgili et al. (22), foi uma RS conduzida pelo grupo Cochrane e apresentou um projeto de revisão, estratégia de busca reprodutível, buscas sufucientes, avaliaram a possibilidade de viseses de publicação, utilizaram metodologia adequada para combinação de resultados, apresentaram características dos estudos incluídos e avaliaram os estudos em relação a qualidade metodológica dos mesmos.

Os relatos de VISTA-VIVID apresentaram risco incerto devido aos vieses de seleção, alocação, detecção e reporte.

7. AVALIAÇÃO ECONÔMICA

O demandante apresentou um modelo Caso-Base e dois cenários alternativos de análise de custo-efetividade incremental do uso do aflibercepte no tratamento de Edema Macular Diabético (EMD) em comparação ao ranibizumabe, que foi avaliada com base nas Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde (Quadro 2).

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

7.1 Cenário Caso-Base

Características do Cenário Caso-Base.

QUADRO 2. CARACTERÍSTICAS DO MÉTODO DO ESTUDO DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA ELABORADO PELO DEMANDANTE.

PARÂMETRO	ESPECIFICAÇÃO	COMENTÁRIOS
1. Tipo de estudo	Análise de custo-efetividade	**Adequado.** Consistente com o caráter da doença.
2. Alternativas Comparadas (Tecnologia/intervenção X Comparador)	Aflibercepte vs. Ranibizumabe	**Inadequado.** Comparador não disponível no SUS.
3. População em estudo e subgrupos	Pacientes com EMD com indicação para agentes anti-VEGF.	**Adequado.** Consistente com a proposta apresentada.
4. Desfechos de saúde utilizados	Ganho de letras e anos de vida ajustados pela qualidade (QALY)	**Adequado.** Principal desfecho avaliado pelos estudos.

5. Horizonte temporal	Horizonte de 15 anos, com ciclos que correspondem a um mês de tratamento, resultados agrupados anualmente.	**Adequado.** Consistente com a progressão da doença.
6. Taxa de desconto	5% para custos e efetividade.	**Adequado.** Consistente com as diretrizes de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde.
7. Perspectiva da análise	SUS	**Adequado.** Consistente com as diretrizes de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde.
8. Medidas da efetividade	QALYs	**Adequado.**
9. Medidas e quantificação dos desfechos baseados em preferência (utilidades)	Utilidades provenientes do estudo VISTA/VIVID.	**Adequado.**
10. Estimativa de recursos despendidos e de custos	Custos médicos diretos (tratamento, manutenção e monitoramento), gastos das complicações oriundas da cegueira, como a depressão e o manejo de fraturas ósseas especialmente em idosos.	**Adequado.** De acordo com a perspectiva proposta.
11. Unidade monetária utilizada, data e taxa da conversão cambial (se aplicável)	Real	**Adequado.**
12. Método de modelagem	Modelo de Markov	**Adequado.** Consistente com o caráter crônico da doença
13. Pressupostos do modelo	O modelo apresenta sua estrutura dividida em três fases: a fase de eficácia, de manutenção e a fase chamada de “restante da vida”.	**Adequado.** Considerando que a condição da FA não valvar, que é uma doença crônica e complexa que engloba diversos estados de saúde, além de haver uma alternativa terapêutica no SUS.
14. Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio	Análises de sensibilidade univariada e probabilística foram conduzidas para permitir conclusões sobre a incerteza em torno dos pressupostos e insumos do modelo. Os resultados dos modelos também foram comparados com dados observados na vida real para avaliar a validade do modelo.	**Adequado.** A maioria dos parâmetros do modelo foi avaliada.

A população alvo consistiu em pacientes com EMD com indicação para agentes anti-VEGF. A população hipotética refere-se aos pacientes avaliados nos estudos VIVID/VISTA, com idade média de 63 anos (IC95% 63,39 – 64,62). Assume-se que 46,5% dos pacientes apresentem desenvolvimento de EMD no segundo olho ao entrar no modelo. A distribuição da acuidade visual dos pacientes que compõem essa coorte encontra-se apresentada na Tabela 5.

TABELA 5. DISTRIBUIÇÃO INICIAL DOS ESTADOS DE SAÚDE.

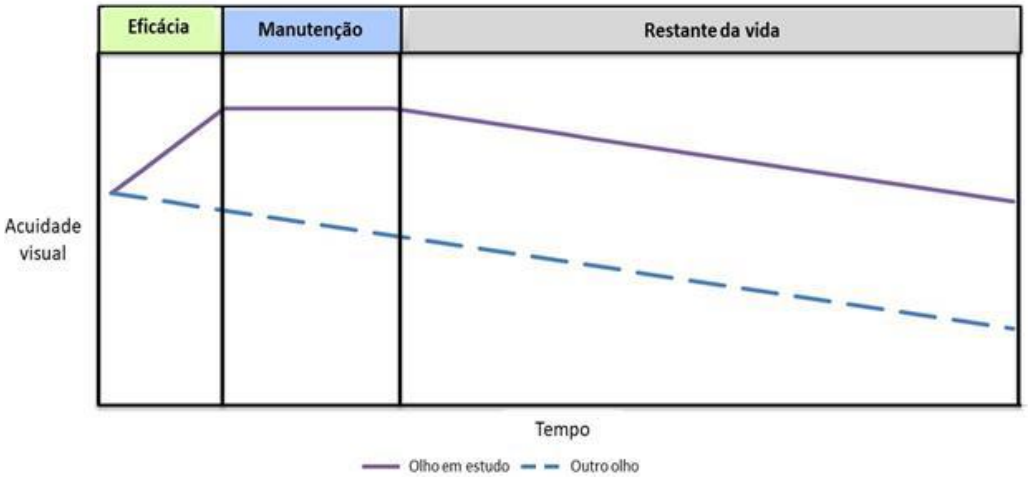
Olhos	AV1	AV2	AV3	AV4	AV5	AV6	AV7	AV8	Total
Olhos do estudo	0,0%	0,36%	36,01%	35,49%	16,61%	7,34%	3,67%	0,52%	100%
Outro olho	9,09%	33,22%	28,67%	15,21%	7,69%	2,80%	1,40%	1,92%	100%

O estado AV1 é o de melhor acuidade visual, enquanto AV7 e AV8 são os dois piores estados, correspondendo à cegueira. A diferença entre cada um dos estágios de acuidade visual foi definida como sendo de 10 letras incrementais.

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

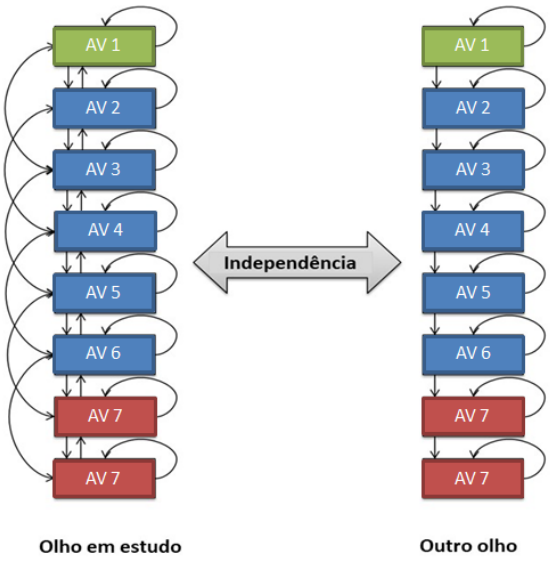
Para simular a progressão da doença e mortalidade dos pacientes, foi desenvolvido um modelo de Markov. O modelo apresenta sua estrutura dividida em três fases: a fase de eficácia, de manutenção e a fase chamada de “restante da vida”. Assume-se que, após a fase de tratamento intensivo (posologia baseada no Protocolo T) por um ano, ganhos de acuidade visual podem ser observados. Nos anos subsequentes, o paciente receberia injeções ocasionais para a manutenção da acuidade visual. Para aflibercepte, o número de injeções de manutenção foi baseado no estudo ENDURANCE, enquanto para ranibizumabe, assumiu-se que o número de injeções se manteve após o segundo ano de tratamento. Por fim, após esses dois estágios (5 anos de tratamento), assumiu-se que o paciente não recebe mais tratamento ativo e sua acuidade visual decai seguindo a história natural da doença (Figura 3).

FIGURA 3. FASES CONTEMPLADAS NO MODELO ECONÔMICO.



Dessa forma, o modelo possui 65 estados de saúde: 64 para cada combinação entre valores de acuidade visual dos dois olhos do paciente, somado a um estado absortivo de morte. Considerou-se o aumento do risco de mortalidade para estados de saúde com grave prejuízo à acuidade visual.

FIGURA 4. ESTADOS DE SAÚDE DO MODELO ECONÔMICO.



As probabilidades de transição para aflibercepte foram retiradas do estudo VISTA/VIVID, enquanto as probabilidades de transição para pacientes tratados com ranibizumabe foram calculadas pela aplicação do log odds ratio (OR) as probabilidades de transição do aflibercepte. A fase de manutenção foi estendida até o quinto ano.

Na fase de restante da vida, olhos não tratados afetados por EMD perdem acuidade visual mensalmente de acordo com a progressão natural da doença. Para calcular a

probabilidade mensal de perder 10 letras no modelo atual, a probabilidade foi normalizada para 1 mês e ajustada pela taxa de melhoria com base nos dados WESDR / ETDRS, com taxa de 1% (10.1001/archopht.1984.01040030405011). Os dados clínicos foram testados em uma análise de sensibilidade para avaliar a influência de cada parâmetro no resultado final.

Durante os dois primeiros anos assumiu-se que os pacientes seguissem a posologia utilizada no Protocolo T(34), assim, a quantidade média de injeções nos dois primeiros anos foi de 9 e 5 para pacientes que fizeram tratamento com aflibercepte, e 10 e 6 para pacientes tratados com ranibizumabe nos 2 primeiros anos(34). Para os três anos de manutenção, a quantidade média de injeções anuais para ranibizumabe foi mantida constante já que se entende que para manter a eficácia é necessário manter o número de aplicações. Para aflibercepte, foi considerada uma média de 4,5, 4,5 e 3,4 para os anos 3, 4 e 5, respectivamente, com base no estudo ENDURANCE(33).

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

TABELA 6. PREÇOS DOS MEDICAMENTOS CONSIDERADOS NO MODELO.

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

TABELA 7. CUSTOS DO MONITORAMENTO DE PACIENTES COM EMD.

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

TABELA 8. CUSTO DOS EVENTOS ADVERSOS RESULTANTES DO TRATAMENTO.

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

As estimativas de utilidade associadas à perda de visão foram obtidas a partir do estudo de Czoski-Murray (2009)(36). Para cada tecnologia incluída na análise, o QALY total foi calculado com base em valores de utilidade específicos de cada estado de saúde, agregados ao longo do horizonte temporal para o modelo, valores de desutilidade específicos de eventos adversos e probabilidades de transição.

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

TABELA 9. VALORES DE UTILIDADE DE CADA ESTADO DE SAÚDE.

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

Fonte: Czoski-Murray et al (2009)(36). BSE – Better seeing eye (olho com melhor acuidade); WSE – Worse seeing eye (olho com pior acuidade visual).

Além das utilidades do estado da saúde, valores de desutilidade foram incorporadas para eventos adversos específicos, sendo subtraídas dos QALYs totais, reduzindo a quantidade de QALYs que um paciente acumula.

Observa-se que o aflibercepte é mais econômico e mais eficaz no tratamento de EMD, em comparação ao ranibizumabe. Portanto, diz-se que aflibercepte é dominante sobre ranibizumabe no caso base.

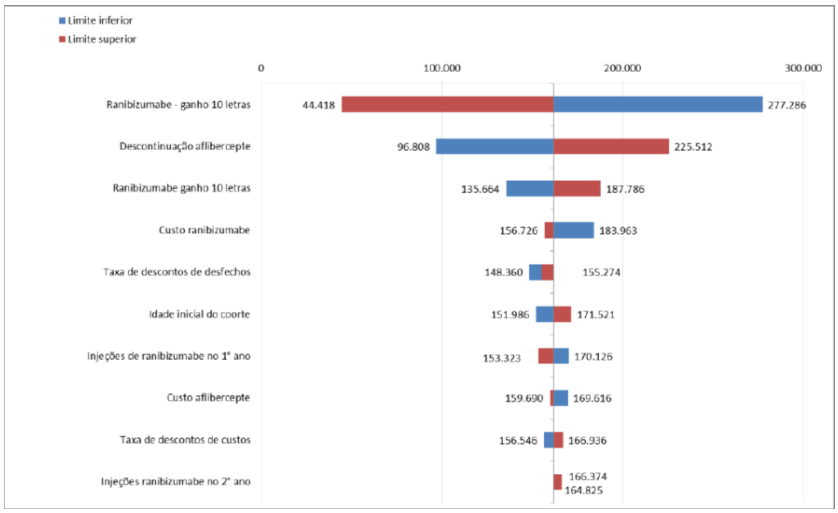
TABELA 10. RESULTADOS DETERMINÍSTICOS DA COMPARAÇÃO ENTRE AFLIBERCEPTE E RANIBIZUMABE.

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

Análise de sensibilidade determinística univariada

Para essa análise, considerou-se como disposição a pagar, R$ 50.000 (hipotético, uma vez que não existe um limiar de disposição a pagar na realidade brasileira atualmente). O *Net Monetary Benefit* (NMB=ΔQALYs*Limiar de disposição a pagar – Δcustos) entre aflibercepte vs ranibizumabe é de R$ 161.725. Observa-se pelo diagrama de tornado (Figura 5) que as variáveis que estão no topo apresentam maior efeito sobre NMB entre aflibercepte vs ranibizumabe. Não se observou em nenhum dos casos um NMB negativo. Isso representa que nenhum dos parâmetros nos intervalos estudos foi capaz de alterar a superioridade de aflibercepte sobre ranibizumabe em termos de custo-efetividade.

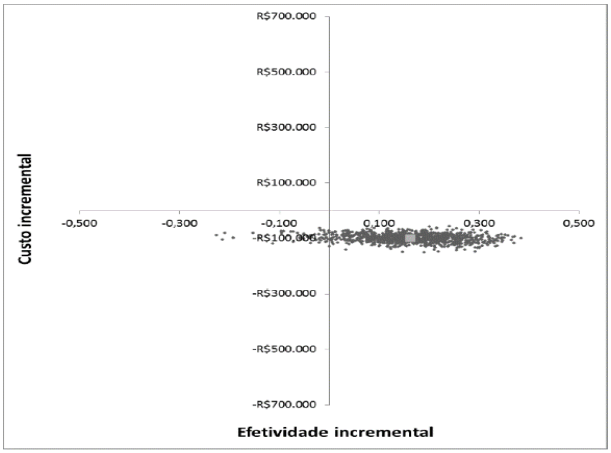
FIGURA 5. DIAGRAMA DE TORNADO. NMB – *NET MONETARY BENEFIT*.



Análise de sensibilidade probabilística

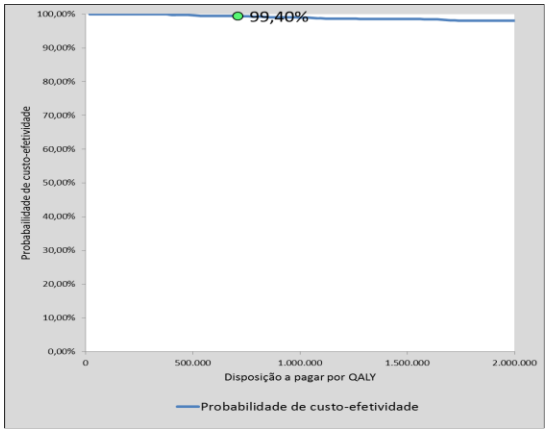
Pode-se observar no Figura 6 que o aflibercepte apresenta, em todos os cenários avaliados, menor custo e maior eficácia quando comparado ao ranibizumabe no tratamento de EMD.

FIGURA 6. RESULTADO DA ANÁLISE DE SENSIBILIDADE PROBABILÍSTICA ENTRE AFLIBERCEPTE E RANIBIZUMABE.



A análise da curva de aceitabilidade de custo-efetividade demonstra probabilidade de aproximadamente 99% favorável à aflibercepte, independente da disposição a pagar (Figura 7).

FIGURA 7. CURVA DE ACEITABILIDADE DE CUSTO-EFETIVIDADE.



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

O demandante construiu um cenário alternativo com o intuito de avaliar o modelo de custo-efetividade com outros dados clínicos, referenciados de uma RS (Korobelnik et al (2015)(20). A modelagem apresenta a mesma estrutura do cenário caso-base, apenas com a alteração nos dados de eficácia. Portanto, a população, horizonte temporal, perspectiva, comparadores, taxa de descontos, desfechos, modelo econômico, custos, dados de segurança e dados de utilidade apresentam as mesmas características descritas nos itens anteriores.

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

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

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

Na fase de restante da vida, olhos não tratados afetados por EMD perdem acuidade visual mensalmente de acordo com a progressão natural da doença. Os valores utilizados no modelo seguem a logica do cenário caso-base.

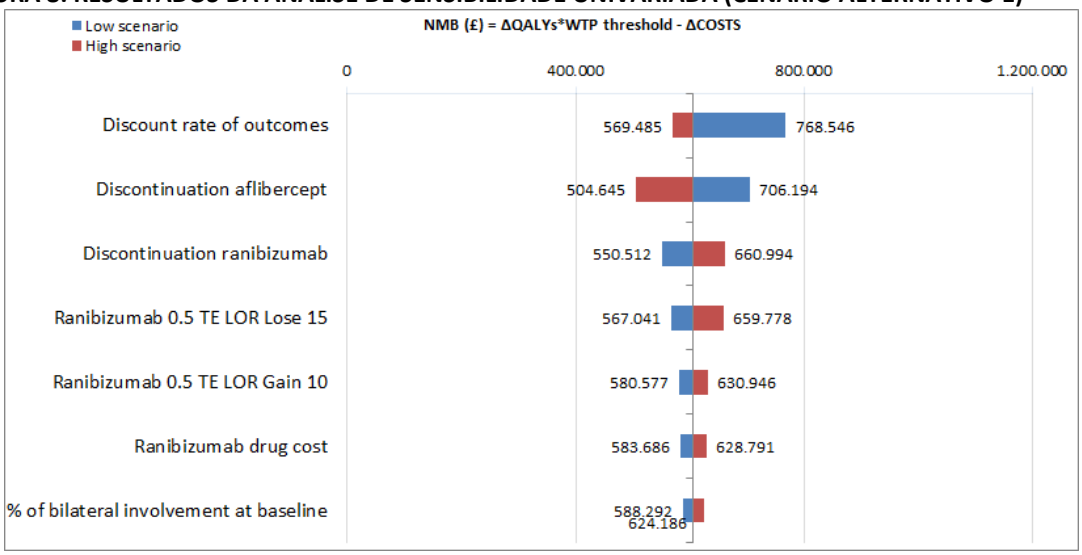
Nesse cenário alternativo, observa-se que o aflibercepte é mais econômico e mais eficaz no tratamento de EMD, em comparação ao ranibizumabe. Portanto, diz-se que aflibercepte foi dominante sobre ranibizumabe.

TABELA 11. RESULTADOS DETERMINÍSTICOS DA COMPARAÇÃO ENTRE AFLIBERCEPTE E RANIBIZUMABE (CENÁRIO ALTERNATIVO 1).

Tratamento	Custos	QALYs	RCEI
Aflibercepte	R$ 49.828	7,526	**Aflibercepte é dominante**
Ranibizumabe	R$ 146.507	6,360	
Incremental	-R$ 96.679	1,66	**-R$ 82.911**

Análise de sensibilidade determinística univariada

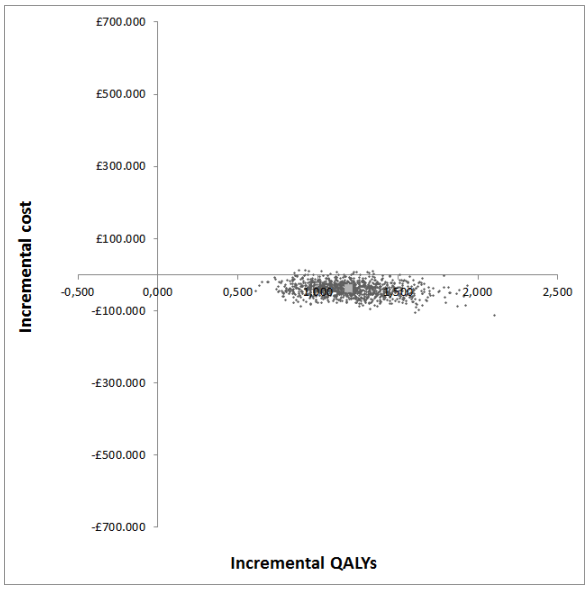
FIGURA 8. RESULTADOS DA ANÁLISE DE SENSIBILIDADE UNIVARIADA (CENÁRIO ALTERNATIVO 1)



Análise de sensibilidade probabilística

A variação simultânea de parâmetros demonstrou que aflibercepte foi dominante sobre ranibizumabe no tratamento de pacientes com EMD.

FIGURA 9. RESULTADOS DA ANÁLISE DE SENSIBILIDADE PROBABILÍSTICA (CENÁRIO ALTERNATIVO 1)



7.3 Cenário alternativo 2 (modelo baseado nos dados do Protocolo T)

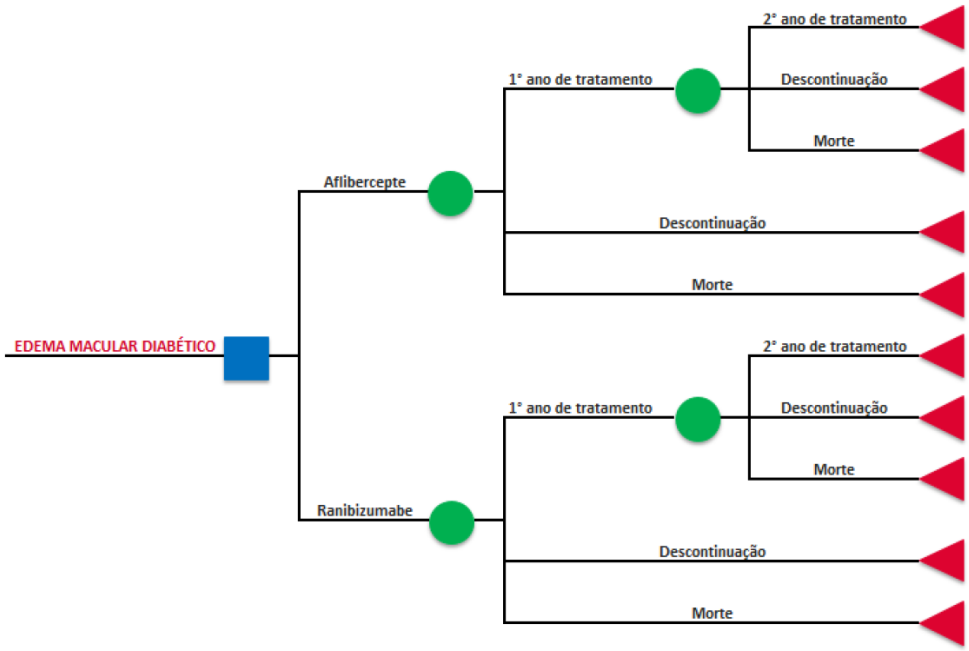
A população alvo consistiu em pacientes com EMD com indicação para agentes anti-VEGF. A população hipotética refereu-se aos pacientes do estudo Protocolo T, com idade média de 60 anos, e proporção de pacientes do sexo masculino de 55,69%.

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

A perspectiva da análise, os comparadores, a taxa de desconto e os desfechos considerados foram os mesmos considerados na Cenário Caso-Base.

O modelo econômico foi desenvolvido para avaliar os desfechos clínicos e econômicos da utilização de aflibercepte na perspectiva do SUS, sendo baseado em uma coorte hipotética de pacientes, com base no estudo Protocolo T, tendo as informações de expectativa de vida adaptadas para a realidade brasileira conforme Tábua da Vida – IBGE(37). Para simular os diferentes estados de doença dos pacientes, um modelo de árvore de decisão foi desenvolvido.

FIGURA 10. ÁRVORE DE DECISÃO DO MODELO ECONÔMICO.



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

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

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

Durante os dois anos de tratamento assumiu-se que os pacientes seguissem a posologia utilizada no Protocolo T. Desta maneira, a quantidade média de injeções foi de 9 e 5 para pacientes que fizeram tratamento com aflibercepte, e 10 e 6 para pacientes tratados com ranibizumabe no primeiro e segundo anos, respectivamente(34).

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

Os recursos de saúde considerados se referem aos custos utilizados no Cenário Caso-Base.

As estimativas de utilidade associadas à perda de visão foram obtidas a partir do estudo de Czoski-Murray (2009)(36). Para cada tecnologia incluída na análise, o QALY total foi calculado com base em valores de utilidade específicos de cada estado de saúde, agregados ao longo do horizonte temporal para o modelo e probabilidades de transição.

No cenário alternativo deste modelo econômico, observa-se que aflibercepte é mais econômico e mais eficaz no tratamento de EMD, em comparação ao ranibizumabe (Tabela 7 e Tabela 8). Portanto, aflibercepte desmonstrou ser dominante sobre ranibizumabe.

TABELA 12. RESULTADOS DETERMINÍSTICOS DA COMPARAÇÃO ENTRE AFLIBERCEPTE E RANIBIZUMABE (GANHO DE ACUIDADE VISUAL).

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

TABELA 13. RESULTADOS DETERMINÍSTICOS DA COMPARAÇÃO ENTRE AFLIBERCEPTE E RANIBIZUMABE (QALY).

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

Análise de sensibilidade determinística univariada

O número de injeções de cada medicamento foi o parâmetro que mais influenciou os resultados durante a variação univariada de +10%.

FIGURA 11. RESULTADOS DA ANÁLISE DE SENSIBILIDADE UNIVARIADA (CENÁRIO ALTERNATIVO – PROTOCOLO T) - GANHO DE ACUIDADE VISUAL.

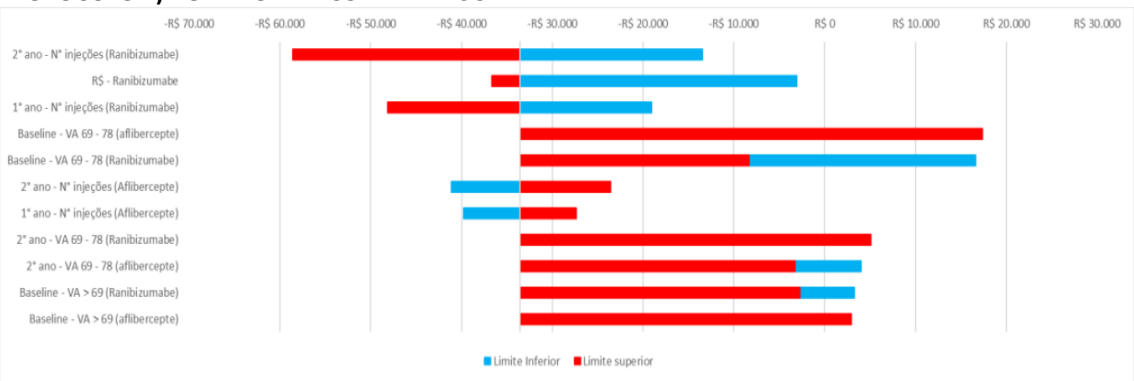
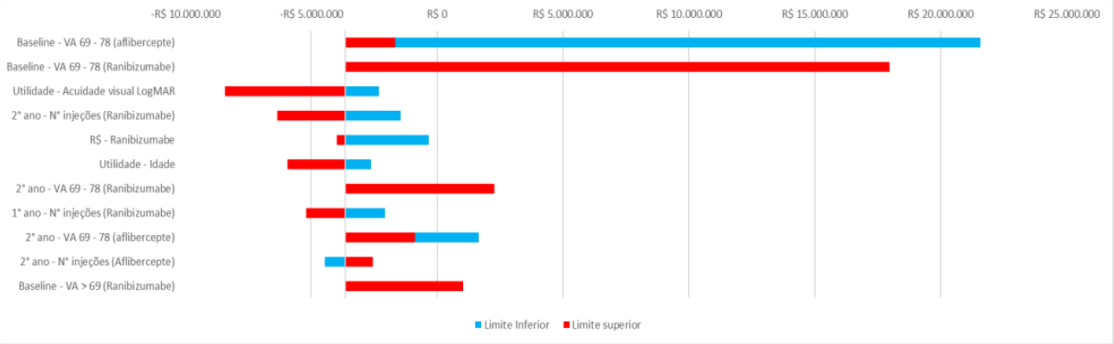


FIGURA 12. RESULTADOS DA ANÁLISE DE SENSIBILIDADE UNIVARIADA (CENÁRIO ALTERNATIVE – PROTOCOLO T) – QALY.



Análise de sensibilidade probabilística

A variação simultânea de parâmetros demonstrou que aflibercepte foi dominante sobre ranibizumabe no tratamento de pacientes com EMD.

FIGURA 13. RESULTADOS DA ANÁLISE DE SENSIBILIDADE PROBABILÍSTICA (CENÁRIO ALTERNATIVO – PROTOCOLO T) – GANHO DE ACUIDADE VISUAL.

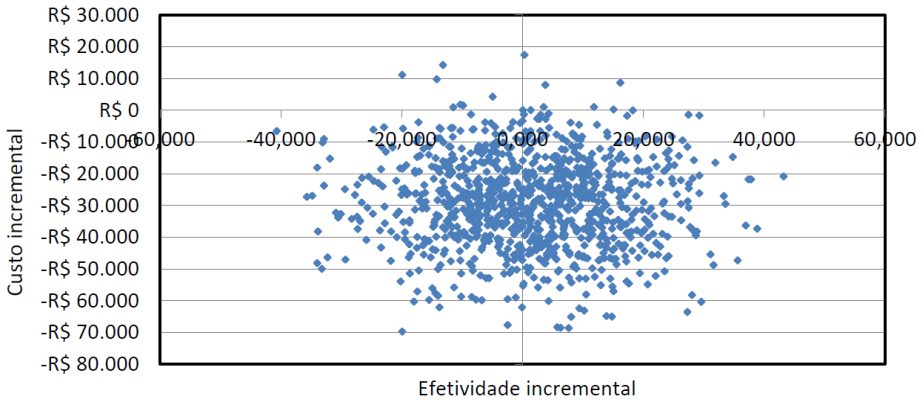
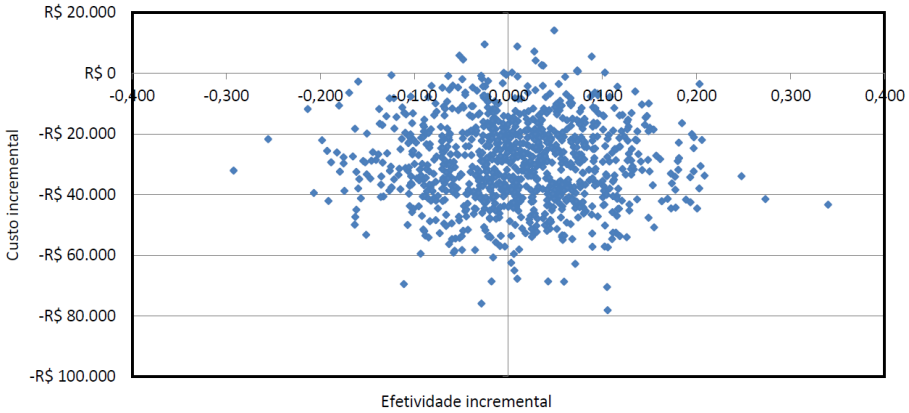


FIGURA 14. RESULTADOS DA ANÁLISE DE SENSIBILIDADE PROBABILÍSTICA (CENÁRIO ALTERNATIVO – PROTOCOLO T) – QALY.



Limitações

Sempre que possível, recomenda-se que a estratégia de intervenção sob comparação seja a mais utilizada pelo SUS para aquela situação clínica, neste caso a terapia a laser poderia ter sido utilizada como alternativa. O demandante utilizou como comparador para análise de custo-efetividade o medicamento ranibizumabe, tecnologia não incorporada no SUS, com a justificativa de que os procedimentos já incorporados, como a fotocoagulação, não compartilham o mesmo momentum na linha terapêutica e que o bevacizumabe não possui indicação em bula para EMD.

A frequência de administração dos medicamentos segue aquele apresentado no estudo Protocolo T(34) para os dois primeiros anos de tratamento. Para os anos subsequentes, a frequência de aflibercepte segue aquela apresentada no estudo ENDURANCE, enquanto de ranibizumabe segue o segundo ano do Protocolo T. As posologias utilizadas nos estudos não refletem a descrita na bula do aflibercepte.

As estimativas de utilidade associadas à perda de visão foram obtidas do estudo de Czoski-Murray (2009) que usou lentes de contato em indivíduos saudáveis (n=108) para simular os efeitos de uma deficiência visual causada pela degeneração macular relacionada à idade (DMRI) e comparou as utilidades com as obtidos de pacientes com DMRI (n = 209) usando medidas genéricas baseadas em preferências (Health Utilities Index 3 (HUI3) e EUROQOL 5 Dimensions (EQ-5D) e time trade-off (TTO)(36).

Por não existirem dados de utilidade e de probabilidade de transição específicos para a população brasileira, o demandante utilizou estimativas de dados internacionais. No entanto, essas variáveis foram testadas nas análises de sensibilidade e não apresentaram impacto significativo no resultado.

No cenário 2, é importante ressaltar que apesar da posologia utilizada no braço da terapia com ranibizumabe do estudo Protocolo T ser diferente da posologia aprovada em bula brasileira (Protocolo T: 0,3 mg e bula brasileira: 0,5 mg), existe a comprovação clínica de não inferioridade para ambas posologias, em termos de eficácia(38). Por esse motivo, essa comparação foi considerada apropriada para população do modelo na perspectiva brasileira.

Os dados de eficácia foram limitados aos dados disponíveis do estudo Protocolo T(34). Portanto, o modelo apresentou a limitação de um horizonte de tempo de 2 anos de acompanhamento dos pacientes com EMD.

Não foi possível avaliar a acuidade visual incremental da mesma maneira que o QALY, uma vez que os resultados de acuidade visual incremental foram obtidos a partir da diferença da média dos dados de AV do estudo Protocolo T(34). Caso estes dados fossem adicionados no modelo de árvore de decisão, parte do benefício clínico seria perdido por conta dos pacientes que descontinuam ou morrem. Por esse motivo, esse desfecho foi limitado para esse tipo de metodologia e análise.

Em todos os anos, o monitoramento ocorreu na mesma frequência da aplicação de medicamentos, não sendo apresentado nenhuma justificativa ou discutido alternativas.

Não está claro quais as premissas ou curvas de extrapolação foram utilizadas nas análises de sensibilidade probabilísticas.

8. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

8.1. Elaborado pelo demandante

O modelo de impacto orçamentário (IO) apresentado pelo demandante, com o objetivo de estimar o impacto da incorporação do aflibercepte como tratamento para EMD no SUS nos cinco primeiros anos após suposta aprovação da CONITEC, analisou a situação atual, sem a incorporação de aflibercepte em comparação com o cenário proposto, com a incorporação do mesmo.

- Estimativa da População

Dados de incidência na realidade brasileira não foram identificados na literatura. Dessa forma, a incidência anual de pacientes com EMD elegíveis ao tratamento com agentes anti-VEGF foi estimada com base na diferença entre a prevalência dos anos de 2020 e 2021, corrigida pela taxa de mortalidade (a taxa utilizada foi a do ano de 2015, dado mais recente

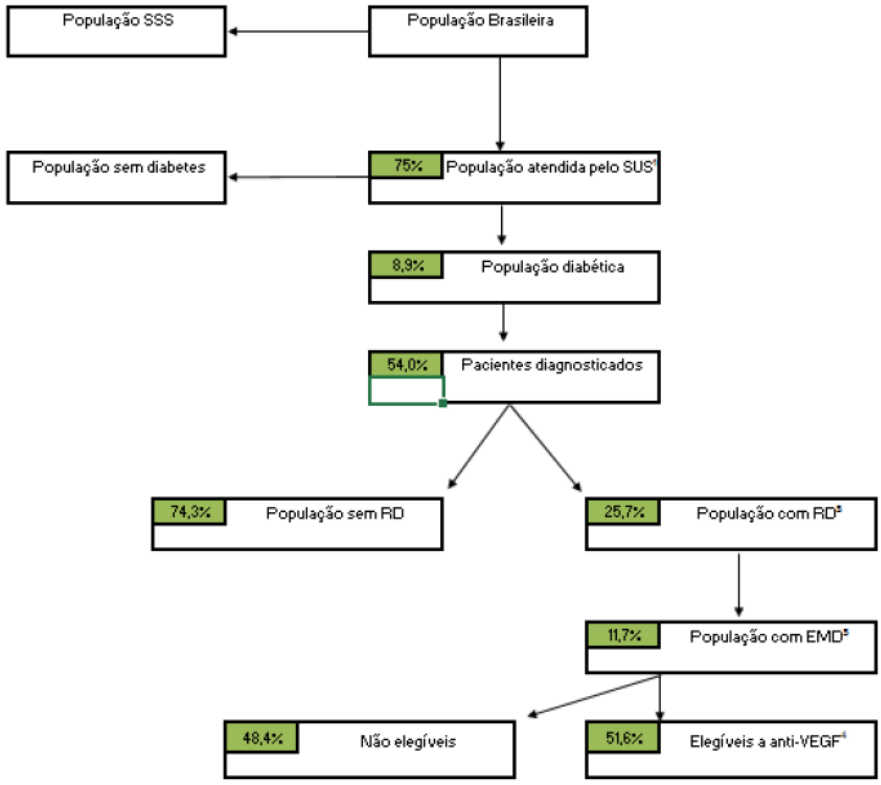
reportado pelo Sistema de Informação de Mortalidade - SIM). Segundo os dados do Vigitel de 2016 (Sistema de Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico), a prevalência de diabetes mellitus de tipo 1 e tipo 2 foi de 8,9% e se assumiu que essa taxa de prevalência seria constante durante os cinco anos de análise.

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

As agências internacionais de ATS, como o NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) recomendaram o uso de medicamentos anti-VEGF em pacientes com EMD que apresentem espessamento de retina superior a 400 micrometros, característica observada por meio da realização de tomografia de coerência óptica (OCT). Tal recomendação foi feita com base em estudos que demonstraram que pacientes com essas características apresentavam maior ganho em acuidade visual e diminuição no espessamento de retina. A proporção de pacientes com EMD que apresentam mais de 400 micrometros de espessamento de retina, ou seja, de pacientes a quem o tratamento com anti-VEGF seria indicado, é de cerca de 51,6%.

O racional para estabelecimento da população elegível ao tratamento com anti-VEGF a partir da epidemiologia, segue o fluxograma abaixo.

FIGURA 15. RACIONAL PARA ESTABELECIMENTO DA POPULAÇÃO ELEGÍVEL AO TRATAMENTO COM ANTI-VEGF (BASEADO NO ANO DE 2020).



A representação gráfica da Figura 11 mostrada em forma de tabela está disposta na Tabela 14.

TABELA 14. DEFINIÇÃO DA POPULAÇÃO ALVO DA ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO.

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

O número de pacientes com EMD entre 2020 e 2024 encontra-se na Tabela 15.

TABELA 15. NÚMERO DE PACIENTES COM EMD POR ANO.

2020	2021	2022	2023	2024
87.937	89.116	90.309	91.516	92.736

Segundo o demandante, o número de indivíduos elegíveis para o tratamento com anti-VEGF em 2020 de acordo com as premissas descritas anteriormente (87.937, sem considerar a taxa de diagnóstico de DM) corresponderia à expectativa máxima de pessoas com indicação para aflibercepte no SUS. No entanto, um levantamento de dados no DATASUS (SIA/SIH) revelou grande discrepância nos números de pacientes com EMD sendo atendidos no SUS atualmente, quando comparados às projeções baseadas nos dados epidemiológicos da literatura. Segundo os dados do DATASUS, em 2016, havia no SUS no máximo 8.370 pacientes com EMD.

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

- Participação de mercado

Os valores de participação de mercado estimados foram baseados no comportamento de mercado do ano de 2018, por meio de todas as compras públicas realizadas e compiladas e assumiu-se que assim permaneceriam nos próximos cinco anos analisados (2020-2024). Já no cenário incorporação (cenário proposto), a população de pacientes apresentaria divisão de participação de mercado com crescimento gradual com sua incorporação no decorrer dos anos (Tabela 16).

TABELA 16. DINÂMICA DE MERCADO PROPOSTA (CENÁRIO ATUAL E CENÁRIO PROPOSTO).

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

- Custos

O número médio de aplicações de aflibercepte e ranibizumabe foram baseados no estudo PROTOCOLO T(34) e ENDURANCE(28), como destacado anteriormente, no total dos 5 anos de tratamento e acompanhamento.

TABELA 17. NÚMERO DE APLICAÇÕES POR ANO.

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 4
Melhor cuidado	0	0	0	0	0
Ranibizumabe	10	6	6	6	6
Aflibercepte	9	5	4,5	4,5	3,4

Para o cálculo dos custos foram levados em consideração os valores referentes fornecidos pelo demandante conforme exposto anteriormente.

- Resultados

O impacto orçamentário estimado com a incorporação do aflibercepte no primeiro ano foi de aproximadamente R$14 milhões e a partir do terceiro ano a incorporação do aflibercepte pode gerar uma economia ao sistema, alcançando cerca de R$ 478 milhões no quinto ano.

Os resultados do caso base estão apresentados na Tabela 16.

TABELA 18. RESULTADOS DETERMINÍSTICOS DA ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO.

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

- **Análise de sensibilidade**

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

No cenário 1 foi avaliado o crescimento de 5% a cada ano na difusão do aflibercepte com sua incorporação, sendo que no primeiro ano assume uma difusão de 20%, no segundo 25% e assim acrescendo 5% até o quinto ano.

TABELA 19. RESULTADOS DO IMPACTO ORÇAMENTÁRIO – CENÁRIO 1.

	Cenário atual	Cenário proposto	Incremental
2020	R$ 1.966.236.846	R$ 1.980.294.861	R$ 14.058.014
2021	R$ 1.572.610.921	R$ 1.512.418.417	-R$ 60.192.504
2022	R$ 1.469.188.818	R$ 1.221.630.826	-R$ 247.557.992
2023	R$ 1.521.265.929	R$ 1.126.830.528	-R$ 394.435.401
2024	R$ 1.530.640.856	R$ 940.295.554	-R$ 590.345.302
Total	**R$ 8.059.943.371**	**R$ 6.781.470.186**	**-R$ 1.278.473.185**

O segundo cenário avaliado pelo demandante representou o caso de crescimento de utilização de aflibercepte mais agressivo, com aumento do crescimento inicial para 30% no primeiro ano de incorporação da nova tecnologia, conforme demonstrado na Tabela 18.

TABELA 20. RESULTADOS DO IMPACTO ORÇAMENTÁRIO – CENÁRIO 2.

	Cenário atual	Cenário proposto	Incremental
2020	R$ 1.966.236.846	R$ 2.120.875.003	R$ 154.638.157
2021	R$ 1.572.610.921	R$ 1.749.671.481	R$ 177.060.560
2022	R$ 1.469.188.818	R$ 1.367.110.444	-R$ 102.078.375
2023	R$ 1.521.265.929	R$ 1.312.000.936	-R$ 209.264.993
2024	R$ 1.530.640.856	R$ 1.109.139.524	-R$ 421.501.333
Total	**R$ 8.059.943.371**	**R$ 7.658.797.388**	**-R$ 401.145.984**

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

Limitações

As premissas utilizadas para a estimativa da população são inadequadas, o demandante estimou que apenas 75% da população elegível estimada seria atendida pelo SUS, sendo que todos com residência no Brasil possuem direito aos serviços ofertados pelo SUS e, portanto, deveria ter sido considerada como população elegível 100% das pessoas com a

condição clínica. Existe ainda uma grande incerteza no número de indivíduos elegíveis já que os dados epidemiológicos e retirados no DATASUS divergem muito. Dados de incidência na realidade brasileira não foram identificados na literatura.

Os cenários apresentados, que representam a participação de mercado de medicamentos anti-VEGF, são inadequados por considerar Ranibizumabe, tecnologia não disponível no SUS como uma alternativa de tratamento. O custo incremental do Aflibercepte deveria ser colocado em comparação a tratamentos já incorporados e disponíveis no SUS.

A estimativa de difusão ou *market-share* da tecnologia avaliada não foi adequado, não levou em consideração que não existe nenhum anti-VEGF disponível para uso no SUS.

Considerando-se as importantes limitações apontadas nos cálculos de impacto orçamentário realizada pelo demandante, é provável que o cálculo do impacto orçamentário esteja subestimado, o que inviabiliza a interpretação dos resultados da análise.

8.2. Elaborado pela Secretaria Executiva da CONITEC

Com o objetivo de estimar os possíveis gastos públicos com a incorporação de aflibercepte para tratamento de EMD e dadas as limitações metodológicas do modelo de impacto orçamentário submetido pelo demandante, o DGITIS, Secretaria Executiva da CONITEC, elaborou um novo modelo de impacto orçamentário na perspectiva do Sistema Único de Saúde. O primeiro ano assumido para a incorporação foi 2020 e o horizonte temporal foi de cinco anos (2020 a 2024).

Comparador

Para o cálculo de impacto orçamentário incremental da incorporação do Aflibercepte, a diretriz metodológica para análise de impacto orçamentário recomenda utilizar o conjunto atual de intervenção disponilizadas no SUS para a população definida, mas apesar dos anti-VEGF serem considerados o padrão ouro de tratamento para EMD, nenhuma das opções estão disponíveis no SUS.

Os procedimentos já incorporados, como a fotocoagulação, não compartilham o mesmo *momentum* na linha terapêutica, e, portanto, os agentes anti-VEGF não são substitutos do procedimento de fotocoagulação, por isso escolhemos utilizar como comparador os procedimentos, frequências e custos com acompanhamento dos pacientes elegíveis de forma semelhante à abordagem adotada pelo demandante para tratamento de suporte (TS).

Custos

Foram utilizados os mesmos custos de tratamento com aflibercepte fornecidos pelo demandante, assim como os custos com procedimentos e acompanhamento dos pacientes (Tabela 7) e de acordo com a frequência de aplicação do aflibercepte ao longo do tratamento (Tabela 17). Foi assumido que a frequência de procedimentos no tratamento de suporte foi a mesma que a frequência de aplicações do aflibercepte.

Participação de mercado

Devido à ausência de outro anti-VEGF disponível no SUS foi assumido, de forma conservadora, que todos os pacientes elegíveis ao tratamento com anti-VEGF fariam uso de aflibercepte desde o primeiro ano do modelo.

Estimativa da População

Foram adotadas duas abordagens para estimar a população elegível ao uso de aflibercepte: epidemiológica e demanda aferida. A estimativa epidemiológica usou o mesmo racional adotado pelo demandante, porém com alguns ajustes que foram apontados nas limitações. À população brasileira adulta (IBGE) nos anos do horizonte temporal (39) foi aplicada a prevalência de pacientes com diabetes segundo dados do VIGITEL (8,9% da população adulta brasileira) (42), a proporção de pacientes com RD (25,7%) (40), a proporção de pacientes com EMD (11,66%) (40) e a proporção de pacientes elegíveis ao tratamento com anti-VEGF (51,6%) (41). A estimativa epidemiológica está apresentada na Tabela 21.

TABELA 21. ESTIMATIVA EPIDEMIOLÓGICA DO NÚMERO DE PACIENTES ELEGÍVEIS AO TRATAMENTO COM ANTI-VEGF.

	2020	2021	2022	2023	2024
População brasileira adulta	157.777.008	159.852.605	161.857.649	163.790.796	165.649.923
Pacientes com diabetes	14.042.154	14.226.882	14.405.331	14.577.381	14.742.843
Pacientes com RD	3.608.834	3.656.309	3.702.170	3.746.387	3.788.911
Pacientes com EMD	420.790	426.326	431.673	436.829	441.787
Pacientes elegíveis ao tratamento com anti-VEGF	**217.128**	**219.984**	**222.743**	**225.404**	**227.962**

A epidemiologia do EMD no Brasil é incerta e existe uma grande divergência entre os registros públicos de pacientes com EMD e o valor baseado em dados epidemiológico de incidência e prevalência. Com o objetivo de estimar a população de uma forma mais próxima

da realidade brasileira buscamos dados por demanda aferida. Entramos em contato com algumas Secretarias Estaduais de Saúde (SES) para levantar dados de registros de pacientes em seus respectivos estados; até o momento da apreciação inicial desse relatório pela CONITEC o dado disponível foi proveniente da SES-Bahia.

A informação da SES-BA é de que há atualmente 905 pacientes em uso de anti angiogênicos e outros 1100 pacientes na fila de espera, sendo todas as demandas supridas por demanda judicial. Do total de pacientes, cerca de 70% representam a RD. De forma conservadora assumimos que todos os pacientes atendidos e em espera sejam elegíveis ao tratamento com aflibercepte. Também de forma conservadora assumimos que a proporção de pacientes com RD que solicitam antiangiogênicos é a mesma para EMD, totalizando assim, cerca de 1403 pacientes no estado da Bahia. A quantidade de pacientes elegíveis ao tratamento na população da Bahia foi projetada, na mesma proporção, para a população do Brasil no horizonte temporal proposto (39) (Tabela 22).

TABELA 22. ESTIMATIVA POR DEMANDA AFERIDA DO NÚMERO DE PACIENTES ELEGÍVEIS AO TRATAMENTO COM ANTI-VEGF

	2020	2021	2022	2023	2024
População brasileira	211.755.692	213.317.639	214.828.540	216.284.269	217.684.462
População da Bahia	14.868.530	14.978.203	15.084.292	15.186.506	15.284.821
Estimativa da população elegível no Brasil pela proporção da SES-BA	**19.988**	**20.136**	**20.279**	**20.416**	**20.548**

Resultados

Para a incorporação do aflibercepte para a população obtida pela estimativa epidemiológica, o impacto orçamentário incremental foi estimado em aproximadamente R$ 2,4 bilhões no primeiro ano e aproximadamente R$ 7,3 bilhões após cinco anos (Tabela 23).

TABELA 23. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO INCREMENTAL DA INCORPORAÇÃO DO AFLIBERCEPTE PELA ESTIMATIVA EPIDEMIOLÓGICA.

Ano	Cenário atual (TS)	Cenário proposto (aflibercepte + TS)	Impacto Orçamentário Incremental
2020	R$ 262.522.410,04	R$ 2.689.184.262,72	**R$ 2.426.661.852,69**
2021	R$ 149.300.204,47	R$ 1.529.369.037,14	**R$ 1.380.068.832,67**
2022	R$ 136.516.971,90	R$ 1.398.421.328,47	**R$ 1.261.904.356,56**
2023	R$ 138.058.889,64	R$ 1.414.216.277,40	**R$ 1.276.157.387,75**
2024	R$ 107.451.511,70	R$ 1.100.683.225,94	**R$ 993.231.714,24**
Total 5 anos	**R$ 793.849.987,75**	**R$ 8.131.874.131,67**	**R$ 7.338.024.143,91**

TS=Terapia de suporte

Como já destacado anteriormente, a estimativa epidemiológica não reflete a realidade do cenário brasileiro, gerando um resultado de impacto orçamentário incremental superestimado. Observa-se também que o impacto reduz com o passar dos anos mesmo com a população aumentando durante todo o período. Isso se deve às características de aplicação e acompanhamento do aflibercepte que diferem durante o passar dos anos; assim, novos pacientes recebem maior quantidade de doses ao ano, diminuindo com o passar dos anos.

Para a incorporação do aflibercepte para a população obtida pela demanda aferida na SES-BA aplicada à população brasileira, o impacto orçamentário incremental foi estimado em aproximadamente R$ 223,4 milhões no primeiro ano e aproximadamente R$ 665,7 milhões após cinco anos (Tabela 24).

TABELA 24. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO INCREMENTAL DA INCORPORAÇÃO DO AFLIBERCEPTE PELA ESTIMATIVA POR DEMANDA AFERIDA (SES-BA).

Ano	Cenário atual (TS*)	Cenário proposto (aflibercepte + TS)	Impacto Orçamentário Incremental
2020	R$ 24.169.329,30	R$ 247.564.428,53	**R$ 223.395.099,23**
2021	R$ 13.606.565,84	R$ 137.536.692,41	**R$ 123.930.126,56**
2022	R$ 12.357.147,16	R$ 127.375.675,09	**R$ 115.018.527,93**
2023	R$ 12.436.745,90	R$ 127.480.916,52	**R$ 115.044.170,62**
2024	R$ 9.559.346,35	R$ 97.904.273,81	**R$ 88.344.927,46**
Total 5 anos	**R$ 72.129.134,54**	**R$ 737.861.986,35**	**R$ 665.732.851,81**

TS=Terapia de suporte

A principal limitação da avaliação de impacto orçamentário da incorporação do aflibercepte para EMD foi a dificuldade em estimar a população elegível. A falta de estudos epidemiológicos brasileiros e dados de mundo real para todo o território nacional geraram grande amplitude nos valores calculados nos dois cenários propostos pelo DGITIS. Contudo, apesar das limitações, consideramos que o cenário com a projeção para o nível nacional da demanda aferida pela SES-BA possibilitou uma estimativa de impacto orçamentário incremental mais próxima a realidade da perspectiva do SUS.

9. AVALIAÇÃO POR OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

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

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

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

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

O CADTH recomendou que para todas as condições retinais consideradas, uma resposta inadequada ao tratamento é definida como não alcançar qualquer melhoria no BCVA aos três meses ou não alcançar uma melhoria na BCVA com seis meses de pelo menos 15 letras ETDRS em comparação com o BCVA da linha de base (pré-tratamento).

10. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

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

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

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

Diante ao exposto, no horizonte foram detectadas duas tecnologias para o tratamento de edema macular diabético (Quadro 3).

QUADRO 3. MEDICAMENTOS POTENCIAIS PARA O TRATAMENTO DE PORTADORES DE EDEMA MACULAR DIABÉTICO.

Nome do princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos clínicos	Aprovação para o tratamento de edema macular diabético.
Brolucizumabe	Inibidor de VEGF-A	• Intravítrea	• Fase 3[a]	ANVISA, EMA e FDA Sem registro
Faricimabe	Inibidor de ligante de VEGF-A; Inibidor de ligante de angiopoietina-2.	• Intravítrea	• Fase 3[a]	ANVISA, EMA e FDA Sem registro

Fontes: www.clinicaltrials.gov; Cortellis™ da Clarivate Analytics; www.anvisa.gov.br; www.ema.europa.eu; www.fda.gov. **Atualizado em: 17/5/2019.**

Legenda: VEGF – Fator de crescimento endotelial vascular; ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; EMA – *European Medicines Agency*; FDA – U.S. *Food and Drug Administration*.
[a] Estudo em andamento, recrutando pacientes.

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

É importante informar que a patente do medicamento aflibercepte (Eylia®) ficará vigente até setembro de 2028 (BR-0011407-B1).

11. CONSIDERAÇÕES GERAIS

O EMD é uma das principais causas de cegueira em pessoas com diabetes mellitus, resultando em grande impacto clínico e econômico, tanto em nível pessoal como para a sociedade. Clínicamente caracteriza-se pelo extravasamento de fluidos, lipideos e proteinas na região da mácula, em decorrência da permeabilidade alterada pela exposição à hiperglicemia crônica, causando assim a deterioração da acuidade visual.

O tratamento padrão foi por muito tempo a terapia de fotocoagulação focal a laser, que usa o calor de um laser para selar os vasos sanguíneos na retina, mas recentemente injeções intravitreas que bloqueiam a atividade de fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) tem sido utilizada. Atualmente, não há nenhum agente anti-VEGF incorporado no SUS com indicação em bula para o manejo de EMD.

Ensaios clínicos que avaliaram aflibercepte, mostraram os significativos resultados de eficácia na reversão de perda de acuidade visual em pacientes com EMD, demonstrando ser superior em eficácia a outros agentes anti-VEGF, bem como a outras modalidades de tratamento. Nesse sentido, metanálises mais atuais sugeriram a superioridade de aflibercepte tanto em relação ao bevacizumabe, como em relação ao ranibizumabe.

O desfecho primário nos ensaios clínicos foi a mudança média da BCVA, para aflibercept em comparação com a fotocoagulação a laser os resultados mostraram melhoria estatisticamente significante no BCVA com aflibercept comparado com laser fotocoagulação no VISTA e no VIVID.

Os desfechos secundários dos estudos incluíram: a proporção de pacientes a ganhar 10 ou mais letras ETDRS e 15 ou mais letras ETDRS da linha; a alteração média na espessura da retina central, avaliada pela tomografia de coerência ocular; qualidade relacionada à visão de vida (avaliado pelo National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire-25 [NEI VFQ-25]); e qualidade de vida (avaliada pela dimensão saúde do EuroQol-5 questionário [EQ-5D]). Os resultados mostraram uma melhoria estatisticamente significante para os resultados nos estudos em pessoas que utilizavam aflibercepte quando comparado a terapias a laser, apresentados pela diferença entre os resultados basais e finais de acompanhamento (3 anos).

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

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

A avaliação econômica elaborada pela empresa comparou aflibercepte com ranibizumabe, os resultados colocam aflibercepte como dominante em relação à ranibizumabe, com maior benefício clínico e um menor custo de tratamento. O demandante apresentou três cenários alternativos de análise, todos favoráveis ao aflibercepte. O modelo possui algumas limitações importantes com relação as estimativas de desfechos, mas a interpretação dos resultados não se fragiliza ao consider o impacto das limitações.

A análise de impacto orçamentário (AIO) demonstrou que a incorporação de aflibercepte pode promover economia de até R$ 903 milhões em 5 anos acumulados. O modelo possui algumas limitações em relação as premissas adotadas e deve ser interpretado com cautela. O cálculo elaborado pela Secretaria Executiva da CONITEC, estimou os custos para incorporação do aflibercepte para a população obtida pela demanda aferida na SES-BA aplicada à população brasileira, um impacto orçamentário incremental estimado em aproximadamente R$ 223,4 milhões no primeiro ano e aproximadamente R$ 665,7 milhões após cinco anos

O demandante ressalta que os pacientes com EMD sem tratamento podem apresentar consequências como cegueira (custo aproximado de R$ 36.791 por evento), que podem acarretar em mais custos totais ao sistema.

12. RECOMENCAÇÃO PRELIMINAR

Pelo exposto, a CONITEC, em sua 78ª reunião ordinária, nos dias 05 e 06 de junho de 2019, recomendou a não incorporação no SUS da aflibercepte para tratamento de pacientes com EMD. Considerou-se que há benefícios da tecnologia no tratamento do EMD, porém o preço proposto para incorporação, agregado ao alto custo de tratamento e elevado impacto orçamentário, embasaram a recomendação desfavorável.

13. CONSULTA PÚBLICA

A consulta pública nº 37, referente à recomendação inicial da CONITEC não favorável à incorporação no SUS do aflibercepte para tratamento de pacientes com EMD, ficou disponível para contribuições no período de 29 de junho a 18 de julho de 2019.

Ao todo, foram recebidas 2373 contribuições, sendo 2259 do formulário "experiência ou opinião" e 114 do formulário "técnico-científico". Das 2373 contribuições, 2139 (90,1%) apresentavam posicionamento "Discordo totalmente da recomendação preliminar" (101 técnicas e 2038 opiniões), 73 (3,1%) apresentou posicionamento "Discordo parcialmente da recomendação preliminar" (4 técnicas e 69 opiniões), 25 (1%) contribuição "Concordo parcialmente com a recomendação preliminar" (5 técnicas e 20 opiniões) e 136 (5,8%) "Concordo totalmente com a recomendação preliminar".

O formulário de contribuições técnico-científicas também é composto por duas partes, a primeira sobre as características do participante, e a segunda, sobre a contribuição propriamente dita, acerca do relatório em consulta, estruturada com uma pergunta sobre a qualidade do relatório e cinco blocos de perguntas sobre: (1) as evidências clínicas, (2) a avaliação econômica, (3) o impacto orçamentário, (4) a recomendação inicial da CONITEC, e (5) outros aspectos além dos citados.

O formulário de experiência ou opinião é composto por duas partes, a primeira sobre as características do participante, e a segunda, sobre a contribuição propriamente dita, acerca 45 do relatório em consulta, que está estruturada em três blocos de perguntas com o objetivo de conhecer a opinião do participante sobre: (1) a recomendação inicial da CONITEC, (2) a experiência prévia com o medicamento em análise e (3) a experiência prévia com outros medicamentos para tratar a doença em questão.

As características dos participantes foram quantificadas, agrupadas e estratificadas de acordo com os respectivos formulários. As contribuições foram quantitativamente e qualitativamente avaliadas, considerando as seguintes etapas: a) leitura de todas as contribuições, b) identificação e categorização das ideias centrais, e c) discussão acerca das contribuições.

13.1 Contribuições técnico-científicas

Foram recebidas 114 contribuições de cunho técnico-científico, dessas 42 foram excluídas por estarem vazias, ou seja, nenhum comentário foi encaminhado. Duas contribuições classificadas como “Concordo totalmente com a recomendação preliminar” traziam comentários em discordância com a recomendação, sendo assim, erro ao preencher o formulário de contribuição.

Todas as contribuições afirmavam sobre a efetividade clínica do medicamento ou relatavam experiência profissional em tratamento de pacientes com hemangioma infantil. Nenhum estudo adicional aos citados no relatório foi reportado.

Perfil dos participantes

Em relação ao perfil dos participantes, 105 contribuições (92%) foram enviadas por pessoas físicas, dos quais 18 se declararam como pacientes, 16 como familiar, amigo ou cuidador de paciente, 41 como profissional de saúde e 30 como interessado no tema. Foram enviadas 9 contribuições de pessoa jurídica, sendo 1 de empresa, 1 da empresa fabricante da tecnologia avaliada, 1 de instituição de saúde, 2 de secretarias estaduais de saúde, 3 de sociedades médicas e 1 classificada como outra. A maioria das contribuições, 78 (68%), oriunda da região sudeste.

As sociedades médicas que enviaram contribuições estão descritas abaixo;

- Conselho Brasileiro de Oftalmologia
- Sociedade Brasileira de Retina e Vítreo
- Sociedade Brasileira de Diabetes
- Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabolismo

Temas abordados

Sobre os temas abordados nas contribuições, uma análise foi realizada dos conteúdos ou assuntos abordados, afim de estratificar os temas mais citados, como demostrado na tabela abaixo.

TABELA 25. TEMAS MAIS CITADOS NAS CONTRIBUIÇÕES.

TEMA CITADO NA CONTRIBUIÇÃO	NÚMERO ABSOLUTO DE CITAÇÕES
Eficácia e efetividade	16
Necessidade de tratamento	13
Direito ao acesso	11
Evitar ou retardar complicações (cegueira)	6
Uso em outros países	4
Redução dos custos com complicações/tratamentos	5
Estimular negociação de preço	3

Contribuições relevantes sobre Evidência Clínica e Análises Econômicas

Empresa fabricante da tecnologia avaliada

" A posologia em bula é um reflexo da evolução dos resultados dos estudos clínicos, os quais avaliaram diversos regimes de tratamento para determinar qual é o mais efetivo no tratamento da doença. Foi reconhecido que o Tratar e Estender é um regime adequado e inclusive foi aprovado por diversas agências regulatórias mundialmente, incluindo ANVISA. "

" Para o primeiro ano de tratamento, a bula indica 5 doses de carga mensais, seguidas de doses a cada 2 meses, sendo respaldado pelas análises dos estudos VIVID e VISTA. No segundo ano, foi utilizado o regime de tratamento proativo, conhecido como Tratar e Estender, com intenção de buscar um regime tão eficaz quanto o fixo, porém com a possibilidade de maior extensão e flexibilização do intervalo de tratamento. "

" Um dos grandes benefícios de o regime 'Tratar e Estender' para o SUS, consiste na possibilidade de se otimizar o momento do tratamento, uma vez que, nesta consulta já se realiza o monitoramento do paciente, com objetivo de decidir a respeito do novo intervalo de aplicação, o que pode resultar em uma redução de filas, exames e consultas nos centros de referências. "

" Embora toda população que resida no Brasil possua direito aos serviços oferecidos pelo SUS, uma vez que aflibercepte é coberto pela ANS desde janeiro de 2018 para o

tratamento do edema macular diabético, constando no rol como “tratamento ocular quimioterápico com antiangiogênico” (item 2),23 acreditamos que a dispensação no sistema público será restrita a população que efetivamente utiliza os serviços do SUS. “

“ Ademais, nós acreditamos que existem outros fatores que devem ser considerados com relação a difusão da tecnologia que representam mais fielmente a realidade do sistema brasileiro, tais como: falta de informação sobre o aflibercepte pela comunidade médica e pelos pacientes, falta de conhecimento sobre disponibilidade do aflibercepte em alguns estados e municípios, dificuldade do paciente de ser encaminhado corretamente a um médico especialista que prescreveria aflibercepte, além de problemas com a aderência ao tratamento pelo paciente. Desta forma, entendemos que, principalmente nos primeiros anos de um novo PCDT com a incorporação do medicamento, a difusão da tecnologia se dará conforme o fluxo em cada estado da União e o preparo dos médicos e centros de referência com novo medicamento. “

Segundo estudos internacionais, a cegueira apresenta grande impacto na sociedade, não apenas pela grande carga emocional e física ao paciente, mas também pela enorme carga econômica da mesma. Visto que não existe um dado brasileiro sobre o custo da cegueira, em especial em relação aos custos médicos diretos, considerou-se o valor de R$ 36.791 por evento. Considerando este custo, entendemos que o mesmo deveria ser levado em consideração no cenário atual estimado pela CONITEC, em que não há tratamento para EMD.

Na Tabela 1, encontra-se a estimativa da população elegível a tratamento com anti-VEGF no Brasil, considerando o cenário elaborado pela CONITEC, com base na demanda aferida na SES-BA. Desta forma, calcula-se que o total de novos pacientes em 5 anos com EMD seria de 20.548 pacientes. Aplicando a taxa de possibilidade de cegueira em pacientes com EMD não tratados de 50% 12 e multiplicando este número pelo custo de tratamento da cegueira, resulta-se em um impacto orçamentário acumulado de R$ 377.990.734 em 5 anos, conforme demonstrado na Tabela 2. Além disso, na Tabela 3 é possível verificar qual é o impacto orçamentário incremental de acordo com demanda aferida pela SES-BA, cenário o qual foi apresentado pela CONITEC.

Tabela 1. Estimativa de novos pacientes com EMD

	2020	2021	2022	2023	2024
Novos pacientes por ano	19.988	148	143	137	132

Tabela 2. Impacto orçamentário do custo de tratamento da cegueira em 5 anos

Total de novos pacientes em 5 anos	20.548
Possibilidade de cegueira em EMD sem tratamento	50%
Custo de tratamento da cegueira	36.791
Custo de tratamento da cegueira em 5 anos	**R$ 377.990.734**

Tabela 3. Impacto orçamentário incremental da incorporação do aflibercepte pela estimativa por demanda aferida SES-BA

Total de 5 anos	R$ 665.732.851,81

FIGURA 16. FIGURA REPRESENTANDO AS TABELAS CITADAS NO TEXTO DA CONTRIBUIÇÃO DA BAYER.

Empresa

" O posicionamento do aflibercepte como superior ao ranibizumabe, em termos de eficácia no tratamento de pacientes com EMD, não está de acordo com as melhores evidências científicas validadas pelas principais agências de avaliação de tecnologias em saúde. E ainda, as quantidades médias de injeções anuais, utilizadas nas análises econômicas, também não representam as melhores evidências. Sendo assim, a Novartis, vem muito respeitosamente, requerer que os fatos acima apontados sejam devidamente considerados no processo de tomada de decisão. "

Em resposta, gostaríamos de esclarecer que as melhores evidências científicas foram selecionadas e apresentadas neste relatório, respeitando os critérios de elegibilidade da pergunta de pesquisa, além disso foram criticadas com devido rigor metodológico. Já a tomada de decisão, leva em consideração além das evidências apresentadas, todos os aspectos relacionados a avalição de tecnologias em saúde.

13.2 Contribuições sobre experiência ou opinião

Das 2259 contribuições recebidas sobre experiência com a tecnologia ou opinião sobre a incorporação, 1109 foram excluídas por não conter informação/comentários (em branco), se tratarem de duplicações de outras contribuições ou por abordarem um tema diferente.

Perfil dos participantes

Em relação ao perfil dos participantes, 2254 contribuições foram enviadas por pessoas físicas, dos quais 408 se declarou como paciente, 542 como familiar, amigo ou cuidador de paciente, 361 profissionais de saúde e 943 na categoria de interessado no tema. Foram recebidas 5 contribuições de pessoa jurídica, sendo 3 de grupos/associações/organizações de pacientes, 1 de empresa e 1 de instituição de saúde.

Temas abordados

Sobre os temas abordados nas contribuições, uma análise foi realizada dos conteúdos ou assuntos abordados, afim de estratificar os temas mais citados, como demostrado na tabela abaixo.

TABELA 26. TEMAS MAIS CITADOS NAS CONTRIBUIÇÕES.

TEMA CITADO NA CONTRIBUIÇÃO	NÚMERO ABSOLUTO DE CITAÇÕES
Direito ao acesso	139
Eficácia e efetividade	121
Benéfico a milhares de pessoas	95
Melhora qualidade de vida	87
Economia com custos indiretos	50
Falta de alternativa terapêutica segura	23
Uso em outros países	12

Exemplos de Contribuições Recebidas

Profissional de Saúde

" Discordo totalmente da recomendação preliminar, O Edema Macular Diabético (EMD) é uma doença comum e não existem medicamentos disponíveis no SUS cujos a indicação seja essa. Infelizmente, o Brasil tem uma cultura disseminada de uso off-label que acarreta muitos problemas não só ao paciente, mas também às empresas responsáveis pelo medicamento, aumentando a quantidade de relatos à farmacovigilância e, por consequência, gerando sinais equivocados e/ou perfis de risco-benefício alterados. "

Interessados no tema

" Discordo totalmente da recomendação preliminar, O paciente diabético deve ter cuidado integral. Males advindos da enfermidade são tão ou mais severos que a falta de controle glicêmico. Perder a visão em virtude de algo evitável não pode ser aceitável. A análise deixa claro que a não recomendação tem viés financeiro. No entanto, o custo da cegueira emocional e financeiramente para o paciente é imensurável. Talvez a busca de forma alternativa de incorporação seja uma saída viável. O benefício terapêutico da droga em questão é inquestionável, os pacientes devem ter seu direito garantido. Também cabe mencionar que a cegueira pode levar à aposentadoria precoce de trabalhadores ativos, onerando ainda mais a previdência social. "

Interessados no tema

" Discordo totalmente da recomendação preliminar, A associação de pacientes RETINA RIO que coordeno, tem entre seus membros pacientes com diabetes apresentando retinopatia diabética, os quais não encontram no SUS tratamento para Edema Macular Diabético. Nossa entidade recebe cerca de 4 pacientes por semana buscando orientações para obtenção de tratamento do EMD pelo SUS. Estes pacientes terminam na judicialização para obter medicamento pelo SUS e serem tratados. Isto leva tempo e eles vão perdendo a visão, tornando-se dependentes de familiares, deixando de trabalhar e perdendo qualidade de vida. Nossa entidade luta para que exista tratamento no SUS do Edema Macular Diabético e que o médico do SUS tenha a liberdade de e4scolher o melhor tratamento para o paciente que busca este serviço. "

Pacientes

“ Discordo totalmente da recomendação preliminar, pacientes diabéticos podem ter complicações diversas em decorrência do DM, e os medicamentos para manejo e controle glicêmico geralmente possuem um custo exacerbado, situação em que arcar com os custos das complicações ou comorbidades pode ser mais difícil ainda. Neste sentido, se faz necessário o fornecimento de medicações de alto custo pelo sus, para assim garantir tratamento. “

13.3 Proposta Bayer ao Ministério da Saúde para incorporação de aflibercepte para o tratamento de EMD

MINISTÉRIO DA SAÚDE
NUP: 25000.140539/2019-40
Data: 21/08/19

Ao Exmo.

Dr. Denizar Vianna de Araújo

Secretário Executivo de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde

Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS

São Paulo, 20 de agosto de 2019.

Ref.: Proposta Bayer ao Ministério da Saúde para incorporação de Aflibercepte para o Tratamento de Edema Macular Diabético

////////////////

20 agosto, 2019

Adib Jacob

Presidente Bayer Farma Brasil

Rua Domingos Jorge, 1100
04779-900 São Paulo-SP
Brasil

Fone: + (11) 5694-8141
adib.jacob@bayer.com

www.bayer.com.br

Em continuidade à reunião realizada no dia 05/08/2019 e ao documento protocolado sob o registro SIPAR nº 25000.132667/2019-20 de 07/08/2019, referente à possibilidade de apresentação de proposta de incorporação de Aflibercepte para o tratamento de pacientes com Edema Macular Diabético a **BAYER S.A.**, sediada na Rua Domingos Jorge, 1100, São Paulo/SP, inscrita no CNPJ sob o nº 18.459.628/0001-15, na pessoa do seu Presidente da divisão Pharma do Grupo Bayer Brasil – Adib Jacob vem respeitosamente apresentar ao Ministério da Saúde o documento em questão, com a finalidade de formalizar uma proposta de parceria.

Considerando o atual momento do país, com as diretrizes da nova gestão deste governo e pautados pelo compromisso em apoiar o acesso equitativo a medicamentos essenciais, de alta qualidade, segue abaixo proposta preliminar para possível incorporação de Aflibercepte ao SUS, seguindo seis eixos de atuação:

1. Incorporação do medicamento Aflibercepte para o tratamento de Edema Macular Diabético com a compra centralizada;
2. Redução de Preço proposto em dossiê encaminhado à Conitec para PF ICMS 17% R$1.100,00 por frasco ampola do produto Aflibercepte;
3. As condições ora expostas consideram o seguinte Teto de Gasto para o Governo por ano da seguinte forma:
    a. Ano 1: Teto de R$50.000.000,00, o que representam 45,5 mil ampolas;
    b. Ano 2: Teto de R$60.000.000,00, o que representam 54,5 mil ampolas;
    c. Ano 3: Teto de R$72.000.000,00, o que representam 65,5 mil ampolas.
4. "Capitation", sendo a Bayer responsavel em bonificar 20% do volume adquirido pelo Ministerio da Saúde nos 03 (três) primeiros anos de incorporação, conforme indicado acima. A bonificação seria aplicável no momento em que o Ministério da Saúde atingisse o valor estipulado como teto de gasto em cada ano;
5. Treinamento e capacitação de centros de referência em retina;
6. Logística direta para os centros de referência de retina.

Coloco-me à disposição do Ministério da Saúde para promover serviços de excelência por uma Saúde melhor à população brasileira.

Atenciosamente,

Adib Jacob

Presidente da divisão Pharma do Grupo Bayer Brasil

Transcrição da proposta:

Considerando o atual momento do país, com as diretrizes da nova gestão deste governo e pautados pelo compromisso em apoiar o acesso equilibrado a medicamentos essenciais, de alta qualidade, segue abaixo proposta preliminar para possível incorporação de Aflibercepte ao SUS, seguindo seis eixos de atuação:

1. Incorporação do Aflibercepte para tratamento de pacientes com EMD com compra centralizada;
2. Redução do preço proposto no Dossiê encaminhado para Conitec para PF ICMS 17% R$1.100,00 por franco ampola do produto;
3. As condições ora expostas consideram o seguinte Teto de Gastos para o Governo por ano da seguinte forma:

- Ano 1: Teto de gasto de R$ 50.000.000,00, o que representa um quantitativo de 45.5 mil ampolas
- Ano 2: Teto de gasto de R$ 60.000.000,00, o que representa um quantitativo de 54.5 mil ampolas
- Ano 3: Teto de gastos de R$72.000.000,00, o que representa um quantitativo de 65,5 mil ampolas

4. "Capitation", sendo a Bayer responsável em bonificar 20% do volume adquirido pelo Ministério da Saúde nos 03 (três) primeiros anos de incorporação, conforme indicado acima. A bonificação seria aplicável no momento em que o Ministério da Saúde atingisse o valor estipulado como teto de gasto em cada ano;
5. Treinamento e capacitação de centros de referência em retina;
6. Logística direta para os centros de referência de retina.

14. RECOMENDAÇÃO FINAL

O Plenário da Conitec considerou que existe evidência científica de eficácia do medicamento, que cobre uma lacuna de tratamento de uma doença grave e incapacitante. Assim, os membros da Conitec presentes na 81ª reunião ordinária, nos dias 04 e 05 de setembro de 2019, deliberaram, por unanimidade, por recomendar a incorporação do medicamento aflibercepte para o tratamento de edema macular diabético, condicionada a negociação de preço a partir da proposta apresentada pela empresa demandante e a elaboração de Protocolo Clínico do Ministério da Saúde.

15. DECISÃO

PORTARIA Nº 50, DE 5 DE NOVEMBRO DE 2019

Torna pública a decisão de incorporar o aflibercepte para o tratamento de pacientes com edema macular diabético, condicionada à negociação de preço a partir da proposta apresentada pelo demandante e à elaboração do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

Ref.: 25000.030817/2019-51, 0011789303.
O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais e, nos termos dos arts. 20 e 23 do Decreto 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Incorporar o aflibercepte para o tratamento de pacientes com edema macular diabético, condicionada à negociação de preço a partir da proposta apresentada pelo demandante e à elaboração do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

Art. 2º Conforme determina o art. 25 do Decreto 7.646/2011, o prazo máximo para efetivar a oferta ao SUS é de cento e oitenta dias.

Art. 3º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec) sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: http://conitec.gov.br/.

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

DENIZAR VIANNA ARAUJO

16.REFERÊNCIA

1. International Diabetes Federation. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 2017;8. Available from: https://diabetesatlas.org/resources/2017-atlas.html

2. ASSOCIATION, DIABETES A. Standards of Medical Care in Diabetes—2019 [Internet]. 2019. Available from: http://care.diabetesjournals.org/content/42/Supplement_1/S139.abstract

3. Rodrigues TC, Pecis M, Canani LH, Schreiner L, Kramer CK, Biavatti K, et al. Caracterização de pacientes com diabetes mellitus tipo 1 do sul do Brasil: complicações crônicas e fatores associados. Rev Assoc Med Bras. 2010;56(1):67–73.

4. Mohamed Q, Gillies MC, Wong TY. Management of Diabetic Retinopathy. JAMA. 2017;298(2):902.

5. Corcóstegui B, Durán S, González-Albarrán MO, Hernández C, Ruiz-Moreno JM, Salvador J, et al. Update on Diagnosis and Treatment of Diabetic Retinopathy: A Consensus Guideline of the Working Group of Ocular Health (Spanish Society of Diabetes and Spanish Vitreous and Retina Society). J Ophthalmol. 2017;2017:1–10.

6. Tien Y. Wong, Chui Ming Gemmy Cheung ML, Sharma S, Simó R. Diabetic retinopathy. Nat Rev Dis Prim. 2016;

7. Fong DS, Aiello L, Gardner TW, King GL, Blankenship G, Cavallerano JD, et al. Retinopathy in Diabetes. Diabetes Care. 2004;27(SUPPL. 1).

8. Varma R, Bressler NM, Doan Q V., Gleeson M, Danese M, Bower JK, et al. Prevalence of and risk factors for diabetic macular edema in the United States. JAMA Ophthalmol. 2014;132(11):1334–40.

9. Klein R, Knudtson MD, Lee KE, Gangnon R, Klein BEK. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy XXII. The Twenty-Five-Year Progression of Retinopathy in Persons with Type 1 Diabetes. 2009;6(11):1249–54.

10 Motta MM dos S, Coblentz J, Melo LGN de. Aspectos atuais no diagnóstico do edema macular diabético. Rev Bras Oftalmol. 2009;68(1):59–63.

11. Oliveira JEP de, Júnior RMM, Vencio S. DIRETRIZES DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES 2017-2018 [Internet]. 2018. 3–383 p. Available from: https://www.diabetes.org.br/profissionais/images/2017/diretrizes/diretrizes-sbd-2017-2018.pdf

12. Bandello F, Zarbin MA, Lattanzio R, Zucchiatti I. Management of Diabetic Retinopathy. Karger. 2017;60:165–74.

13. Iverson SM, Clark WL. Update on the Management of Diabetic Macular Edema. US Ophthalmic Rev. 2017;10(01):52.

14. Bressler N, Wenick A. Diabetic macular edema: Current and emerging therapies. Middle East Afr J Ophthalmol [Internet]. 2012;19(1):4. Available from: http://www.meajo.org/text.asp?2012/19/1/4/92110

15. Christian Bommer, Vera Sagalova, Esther Heesemann, Jennifer Manne-Goehler, Rifat Atun, Till Bärnighausen JD and SV. Global Economic Burden of Diabetes in Adults: Projections From 2015 to 2030. Diabetes Care [Internet]. 2018;41(5):963–70. Available from: http://care.diabetesjournals.org/content/41/5/963

16. Papadopoulos N, Martin J, Ruan Q, Rafique A, Rosconi MP, Shi E, et al. Binding and

neutralization of vascular endothelial growth factor (VEGF) and related ligands by VEGF Trap, ranibizumab and bevacizumab. Angiogenesis. 2012;15(2):171–85.

17. Bayer SA. Aflibercepte Solução injetável 40 mg/mL.

18. Ollendorf DA, Colby JA, Pearson SD. Comparative Effectiveness of Anti-Vegf Agents for Diabetic Macular Edema. Int J Technol Assess Health Care. 2013;29(04):392–401.

19. Régnier S, Malcolm W, Allen F, Wright J, Bezlyak V. EFficacy of anti-VEGF and laser photocoagulation in the treatment of visual impairment due to diabetic macular edema: A systematic review and network meta-analysis. PLoS One. 2014;9(7).

20. Korobelnik JF, Kleijnen J, Lang SH, Birnie R, Leadley RM, Misso K, et al. Systematic review and mixed treatment comparison of intravitreal aflibercept with other therapies for diabetic macular edema (DME). BMC Ophthalmol [Internet]. 2015;15(1):1–15. Available from: http://dx.doi.org/10.1186/s12886-015-0035-x

21. Avery RL, Gordon GM. Systemic safety of prolonged monthly anti-vascular endothelial growth factor therapy for diabetic macular edema: A systematic review and meta-analysis. JAMA Ophthalmol. 2016;134(1):21–9.

22. Virgili G, Parravano M, Gordon I, Lucenteforte E, Evans JR. Anti-vascular endothelial growth factor for diabetic macular oedema: a network meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev. 2017;(6).

23. Zhang L, Wang W, Gao Y, Lan J, Xie L. The efficacy and safety of current treatments in diabetic macular edema: A systematic review and network meta-analysis. PLoS One. 2016;11(7):1–16.

24. Demircan A, Alkin Z, Yesilkaya C, Demir G, Kemer B. Comparison of Intravitreal Aflibercept and Ranibizumab following Initial Treatment with Ranibizumab in Persistent Diabetic Macular Edema. J Ophthalmol. 2018;2018:1–5.

25. Shimizu N, Oshitari T, Tatsumi T, Takatsuna Y, Arai M, Sato E, et al. Comparisons of Efficacy of Intravitreal Aflibercept and Ranibizumab in Eyes with Diabetic Macular Edema. Biomed Res Int. 2017;2017:1–7.

26. Terzic S, Pilavdzic A, Nadarevic Vodencarevic A. Incidence of endophthalmitis after intravitreal application of anti VEGF therapy at the University Clinical Center in Tuzla, Bosnia and Herzegovina. Med Glas (Zenica). 2015;12(2):202–5.

27. Brown DM, Schmidt-Erfurth U, Do D V., Holz FG, Boyer DS, Midena E, et al. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema: 100-week results from the VISTA and VIVID studies. Ophthalmology. 2015;122(10):2044–52.

28. Heier JS, Korobelnik JF, Brown DM, Schmidt-Erfurth U, Do D V., Midena E, et al. Intravitreal Aflibercept for Diabetic Macular Edema: 148-Week Results from the VISTA and VIVID Studies. Ophthalmology. 2016;123(11):2376–85.

29. Do D V., Nguyen QD, Vitti R, Berliner AJ, Gibson A, Saroj N, et al. Intravitreal aflibercept injection in diabetic macular edema patients with and without prior anti-vascular endothelial growth factor treatment outcomes from the phase 3 program. Ophthalmology [Internet]. 2016;123(4):850–7. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2015.11.008

30. Pieramici D, Singh RP, Gibson A, Saroj N, Vitti R, Berliner AJ, et al. Outcomes of Diabetic Macular Edema Eyes with Limited Early Response in the VISTA and VIVID Studies. Ophthalmol Retin [Internet]. 2017;2(6):558–66. Available from: https://doi.org/10.1016/j.oret.2017.10.014

31. Singh RP, Wykoff CC, Brown DM, Larsen M, Terasaki H, Silva FQ, et al. Outcomes of Diabetic Macular Edema Patients by Baseline Hemoglobin A1c. Ophthalmol Retin [Internet]. 2017;1(5):382–8. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2468653016301658

32. Staurenghi G, Feltgen N, Arnold JJ, Katz TA, Metzig C, Lu C, et al. Impact of baseline Diabetic Retinopathy Severity Scale scores on visual outcomes in the VIVID-DME and VISTA-DME studies. Br J Ophthalmol. 2018;102(7):954–8.

33. Wykoff CC, Marcus DM, Midena E, Korobelnik JF, Saroj N, Gibson A, et al. Intravitreal aflibercept injection in eyes with substantial vision loss after laser photocoagulation for diabetic macular edema subanalysis of the vista and vivid randomized clinical trials. JAMA Ophthalmol. 2017;135(2):107–14.

34. Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, Jampol LM, Bressler NM, Bressler SB, et al. Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab for Diabetic Macular Edema Two-Year Results from a Comparative Effectiveness Randomized Clinical Trial. Ophthalmology [Internet]. 2016;123(6):1351–9. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2016.02.022

35. Baker CW, Glassman AR, Beaulieu WT, Antoszyk AN, Browning DJ, Chalam K V., et al. Effect of Initial Management With Aflibercept vs Laser Photocoagulation vs Observation on Vision Loss Among Patients With Diabetic Macular Edema Involving the Center of the Macula and Good Visual Acuity. Jama [Internet]. 2019;33647. Available from: http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2019.5790

36. Czoski-Murray C, Carlton J, Brazier J, Young T, Papo NL, Kang HK. Valuing condition-specific health states using simulation contact lenses. Value Heal [Internet]. 2009;12(5):793–9. Available from: http://dx.doi.org/10.1111/j.1524-4733.2009.00527.x

37. IBGE. Tábuas Completas de Mortalidade por sexo e idade, para o Brasil, para o ano de 2017. Inst Bras Geogr e Estatística [Internet]. 2018; Available from: ftp://ftp.ibge.gov.br/Tabuas_Completas_de_Mortalidade/Tabuas_Completas_de_Mortalidade_2017/tabua_de_mortalidade_2017_analise.pdf

38. Brown DM, Nguyen QD, Marcus DM, Boyer DS, Patel S, Feiner L, et al. Long-term outcomes of ranibizumab therapy for diabetic macular edema: The 36-month results from two phase III trials: RISE and RIDE. Ophthalmology [Internet]. 2013;120(10):2013–22. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2013.02.034

39. BRASIL. IBGE. Séries Históricas e Estatísticas. População e Demografia. Projeção da população: Projeção da População do Brasil por Sexo e Idade para o Período 1980-2050 - Revisão 2008. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br>. Acesso em: 02 jun. 2019.

40. Escarião PH, Arantes TE, Figueiroa Filho NC, Urtiga Rde D, Florêncio TL, Arcoverde AL. [Epidemiology and regional differences of diabetic retinopathy in Pernambuco, Brazil]. Arq Bras Oftalmol. 2008 Mar-Apr;71(2):172-5. Portuguese. PubMed PMID: 18516414.

41. Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, Lang GE, Massin P, Schlingemann RO, et al. The RESTORE Study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. Ophthalmology [Internet]. 2011 Apr [cited 2017 Aug 24];118(4):615–25. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21459215.

42. Vigitel - Ministério da Saúde. ESTIMATIVAS SOBRE FREQUÊNCIA E DISTRIBUIÇÃO SÓCIO-DEMOGRÁFICA DE FATORES DE RISCO E PROTEÇÃO PARA DOENÇAS CRÔNICAS NAS CAPITAIS DOS 26 ESTADOS BRASILEIROS E NO DISTRITO FEDERAL EM 2016. 2017

17.ANEXO 1 – BASES DE DADOS E ESTRATÉGIA DE BUSCA REALIZADA PELO DEMANDANTE

ESTRATÉGIAS DE BUSCA
PUBMED
#1 macular edema[MeSH Terms] OR macula* oedema[Text Word] OR macula* edema[Text Word] OR maculopath*[Text Word] OR CME[Text Word] OR CSME[Text Word] OR CMO[Text Word] OR CSMO[Text Word] OR DMO[Text Word] OR DME[Text Word] #2 animals not (animals and humans) #3 #1 NOT #2 #4 diabetes mellitus OR diabetic retinopathy[MeSH Terms] OR retinopath*[Text Word] OR diabetes complications[MeSH Terms] OR diabet*[Text Word] OR retinopath*[Text Word] #5 aflibercept*[Text Word] OR eylia[Text Word] OR eylea[Text Word] #6 #3 and #4 and #5 #7 (((randomized controlled trial[PT] OR (randomized[TIAB] AND controlled[TIAB] AND trial[TIAB])) OR (""cohort studies""[mesh] OR ""comparative study""[pt] OR ""risk factors""[mesh] OR ""cohort""[tw] OR ""compared""[tw] OR ""groups""[tw] OR ""multivariate""[tw])) OR systematic review [ti] OR meta-analysis [pt] OR meta-analysis [ti] OR systematic literature review [ti] OR this systematic review [tw] OR pooling project [tw] OR (systematic review [tiab] AND review [pt]) OR meta synthesis [ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review [tw] OR integrative research review [tw] OR rapid review [tw] OR umbrella review [tw] OR consensus development conference [pt] OR practice guideline [pt] OR drug class reviews [ti] OR cochrane database syst rev [ta] OR acp journal club [ta] OR health technol assess [ta] OR evid rep technol assess summ [ta] OR jbi database system rev implement rep [ta]) OR (clinical guideline [tw] AND management [tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine [mh] OR best practice* [ti] OR evidence synthesis [tiab]) AND (review [pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms [mh] OR therapeutics [mh] OR evaluation studies[pt] OR validation studies[pt] OR guideline [pt] OR pmcbook)) OR ((systematic [tw] OR systematically [tw] OR critical [tiab] OR (study selection [tw]) OR (predetermined [tw] OR inclusion [tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri* [tw] OR main outcome measures [tw] OR standard of care [tw] OR standards of care [tw]) AND (survey [tiab] OR surveys [tiab] OR overview* [tw] OR review [tiab] OR reviews [tiab] OR search* [tw] OR handsearch [tw] OR analysis [ti] OR critique [tiab] OR appraisal [tw] OR (reduction [tw]AND (risk [mh] OR risk [tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature [tiab] OR articles [tiab] OR publications [tiab] OR publication [tiab] OR bibliography [tiab] OR bibliographies [tiab] OR published [tiab] OR pooled data [tw] OR unpublished [tw] OR citation [tw] OR citations [tw] OR database [tiab] OR internet [tiab] OR textbooks [tiab] OR references [tw] OR scales [tw] OR papers [tw] OR datasets [tw] OR trials [tiab] OR meta-analy* [tw] OR (clinical [tiab] AND studies [tiab]) OR treatment outcome [mh] OR treatment outcome [tw] OR pmcbook)) NOT (letter [pt] OR newspaper article [pt])) #8 #6 AND #7
EMBASE
#1 'macular edema/exp OR 'macular oedema' #2 'eylea':ab,ti OR 'aflibercept':ab,ti #3 #1 AND #2 NOT [medline]/lim
LILACS
#1 (macula$ edema or macula$ oedema or DMO or DME or CMO or CME or CSMO) and (aflibercept$ or eylea$ or eylea$) #2 #1 NOT [medline]/lim
SCOPUS
#1 TITLE-ABS-KEY (("Macular Edema" OR macula* AND oedema OR macula* AND edema OR maculopath* OR cme OR csme OR cmo OR csmo OR dmo OR dme) AND ("diabetes mellitus" OR "diabetic retinopathy" OR

"diabetes complications" OR diabet* OR retinopath*) AND aflibercept* OR eylia*) AND (LIMIT-TO (DOCTYPE , "ar") OR LIMIT-TO (DOCTYPE , "re") OR LIMIT-TO (DOCTYPE , "sh") OR LIMIT-TO (DOCTYPE , "ip"))
CENTRAL/ COCHRANE
#1 MeSH descriptor: [Macular Edema] explode all trees #2 macula* near/3 oedema #3 macula* near/3 edema #4 maculopath* #5 CME or CSME or CMO or CSMO #6 DMO or DME #7 #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 #8 MeSH descriptor: [Diabetes Mellitus] explode all trees #9 MeSH descriptor: [Diabetic Retinopathy] this term only #10 MeSH descriptor: [Diabetes Complications] this term only #11 diabet* #12 retinopath* #13 #8 or #9 or #10 or #11 or #12 #14 aflibercept* or eylia* or eylea* #15 #7 and #13 and #14

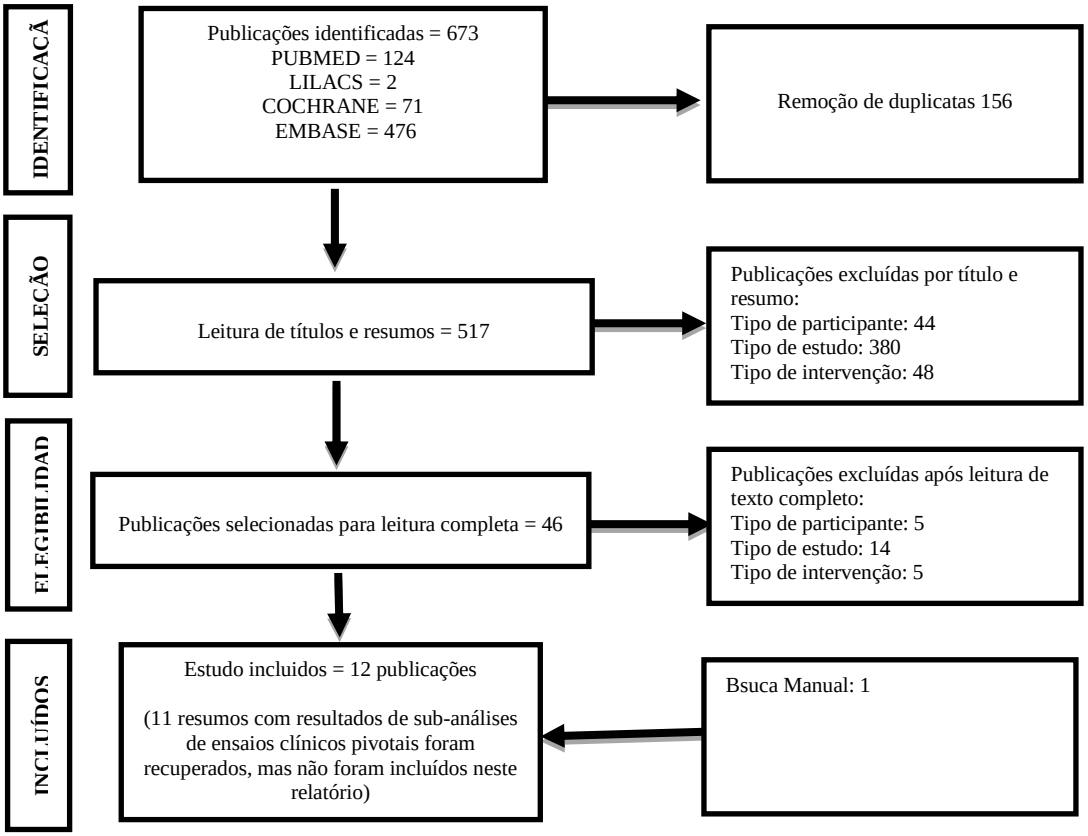
18.ANEXO 2 – BASES DE DADOS E ESTRATÉGIA DE BUSCA REALIZADA PELA SECRETARIA EXECUTIVA DA CONITEC

Bases de dados	Estratégia de Busca Data = 11/03/2019	Estudos Recuperados
Medline (Pubmed)	(((("Macular Edema"[Mesh]) OR (Macular Edema[Text Word] OR Edema, Macular[Text Word] OR Irvine-Gass Syndrome[Text Word] OR Irvine Gass Syndrome[Text Word] OR Syndrome, Irvine-Gass[Text Word] OR Cystoid Macular Edema, Postoperative[Text Word] OR Macular Edema, Cystoid[Text Word] OR Edema, Cystoid Macular[Text Word] OR Cystoid Macular Dystrophy[Text Word] OR Macular Dystrophy, Dominant Cystoid[Text Word] OR Central Retinal Edema, Cystoid[Text Word] OR Cystoid Macular Edema[Text Word]) OR ("Diabetic Retinopathy"[Mesh]) OR (Diabetic Retinopathy[Text Word] OR Diabetic Retinopathies[Text Word] OR Retinopathies, Diabetic[Text Word] OR Retinopathy, Diabetic[Text Word]))) AND (("aflibercept" [Supplementary Concept]) OR (Aflibercept[Text Word] OR VEGF Trap - regeneron[Text Word] OR VEGF Trap-Eye[Text Word] OR VEGF-Trap[Text Word] OR eylea[Text Word] OR Zaltrap[Text Word] OR AVE 0005[Text Word] OR VE0005[Text Word] OR AVE-0005[Text Word] OR AVE 005[Text Word] OR AVE005[Text Word] OR AVE-005[Text Word] OR IV-aflibercept[Text Word]))) AND (("Light Coagulation"[Mesh]) OR (Light Coagulation[Text Word] OR Coagulation, Light[Text Word] OR Coagulations, Light[Text Word] OR Light Coagulations[Text Word] OR Photocoagulation[Text Word] OR Photocoagulations[Text Word]) OR ("Laser Coagulation"[Mesh]) OR (Laser Coagulation[Text Word] OR Thermocoagulation, Laser[Text Word] OR Coagulation, Laser[Text Word] OR Coagulations, Laser[Text Word] OR Laser Coagulations[Text Word] OR Laser Thermocoagulation[Text Word] OR Laser Thermocoagulations[Text Word] OR Thermocoagulations, Laser[Text Word]) OR Pan-coagulation OR ("Vitrectomy" [Mesh]) OR (Vitrectomy[Text Word] OR Vitrectomies[Text Word]) OR ("Hydrocortisone" [Mesh]) OR (Hydrocortisone[Text Word] OR Cortisol[Text Word] OR Hydrocortisone, (9 beta,10 alpha, 11 alpha)-Isomer[Text Word] OR Hydrocortisone, (11 alpha)-Isomer[Text Word] OR 11-Epicortisol[Text Word] OR 11 Epicortisol[Text Word] OR Epicortisol[Text Word] OR Cortifair[Text Word] OR Cortril[Text Word]) OR ("Dexamethasone"[Mesh]) OR (Dexamethasone[Text Word] OR Methylfluorprednisolone[Text Word] OR Hexadecadrol[Text Word] OR Decameth[Text Word] OR Decaspray[Text Word] OR Dexasone[Text Word] OR Dexpak[Text Word] OR Maxidex[Text Word] OR Millicorten[Text Word] OR Oradexon[Text Word] OR Decaject[Text Word] OR Decaject-L.A.[Text Word] OR Decaject L.A.[Text Word] OR Hexadrol[Text Word]) OR ("Prednisone"[Mesh]) OR (Prednisone[Text Word] OR Dehydrocortisone[Text Word] OR Delta-Cortisone[Text Word] OR Rectodelt[Text Word] OR Prednison Hexal[Text Word] OR Sterapred[Text Word] OR Ultracorten[Text Word] OR Winpred[Text Word] OR Apo-Prednisone[Text Word] OR Cortan[Text Word] OR Cortancyl[Text Word] OR Panafcort[Text Word] OR Cutason[Text Word] OR Decortin[Text Word] OR Dacortin[Text Word] OR Decortisyl[Text Word] OR Deltasone[Text Word] OR Encortone[Text Word] OR Encorton[Text Word] OR Enkortolon[Text Word] OR Kortancyl[Text Word] OR Liquid Pred[Text Word] OR Meticorten[Text Word] OR Orasone[Text Word] OR Panasol[Text Word] OR Predni Tablinen[Text Word] OR Prednidib[Text Word] OR Predniment[Text Word] OR Prednison Acsis[Text Word] OR Acsis, Prednison[Text Word] OR Pronisone[Text Word] OR Sone[Text Word] OR Prednison Galen[Text Word]) OR ("Prednisolone" [Mesh]) OR (Prednisolone[Text Word] OR Predate[Text Word] OR Predonine[Text Word] OR Di-Adreson-F[Text Word] OR Di Adreson F[Text Word] OR DiAdresonF[Text Word]))	124
EMBASE	#1 ('macular edema'/exp OR 'central fovea edema' OR 'central fovea oedema' OR 'edema central fovea' OR 'edema, fovea centralis' OR 'edema, macula' OR 'edema, macula lutea' OR 'eye macula edema' OR 'eye macula oedema' OR 'macula edema' OR 'macula lutea edema' OR 'macula lutea oedema' OR 'macula oedema' OR 'macular edema' OR 'macular oedema' OR 'oedema central fovea' OR 'oedema, fovea centralis' OR 'oedema, macula' OR 'oedema, macula lutea' OR 'retina central fovea edema' OR 'retina central fovea oedema' OR 'retina edema, macula' OR 'retina fovea edema' OR 'retina fovea oedema' OR 'retina macula edema' OR 'retina macula oedema' OR 'retina oedema, macula' OR 'retinal central fovea oedema' OR 'retinal edema, macula' OR 'retinal oedema, macula' OR 'diabetic retinopathy'/exp OR 'diabetes mellitus retinopathy' OR 'diabetes retinopathy' OR 'diabetic retinitis' OR 'diabetic retinopathy' OR 'retinopathia diabetica' OR 'retinopathy, diabetes') #2 ('aflibercept'/exp OR 'vegf trap' OR 'aflibercept' OR 'ave 0005' OR 'ave0005' OR 'eylea' OR 'vascular endothelial growth factor trap' OR 'vasculotropin trap' OR 'zaltrap' OR 'ziv aflibercept' OR 'ziv-aflibercept')	476

	#3 ('laser coagulation'/exp OR 'coagulation, laser' OR 'coagulation, light' OR 'endophotocoagulation' OR 'laser coagulation' OR 'laser photocoagulation' OR 'light coagulation' OR 'photocoagulation' OR 'pan coagulation' OR 'vitrectomy'/exp OR 'resection, vitreous' OR 'vitrectomy' OR 'vitreous body resection' OR 'vitreous resection' OR 'hydrocortisone'/exp OR '11beta, 17, 21 trihydroxypregn 4 ene 3, 20 dione' OR '11beta, 17alpha, 21 trihydroxypregn 4 ene 3, 20 dione' OR '17 hydroxycorticosterone' OR '4 pregnene 11beta, 17alpha, 21 triol 3, 20 dione' OR '4 pregnene 3, 20 dione n beta, 17alpha, 21 triol' OR 'acticort' OR 'acticort 100' OR 'aeroseb hc' OR 'aeroseb-hc' OR 'ala-cort' OR 'ala-scalp' OR 'ala-scalp hp' OR 'alfacort' OR 'algicortis' OR 'alkindi' OR 'alpha derm' OR 'alphaderm' OR 'anucort-hc' OR 'anumed-hc' OR 'anutone-hc' OR 'aquanil hc' OR 'balneol-hc' OR 'barseb hc' OR 'beta-hc' OR 'biacort' OR 'cetacort' OR 'cobadex' OR 'colocort' OR 'compound f' OR 'cordicare lotion' OR 'coripen' OR 'cort dome' OR 'cort-dome' OR 'cort-dome high potency' OR 'cortef' OR 'cortef cream' OR 'cortenema' OR 'cortibel' OR 'corticorenol' OR 'cortifan' OR 'cortiphate' OR 'cortisol' OR 'cortisole' OR 'cortispray' OR 'cortoderm' OR 'cortril' OR 'cotacort' OR 'covocort' OR 'cremicort-h' OR 'cutaderm' OR 'derm-aid cream' OR 'dermacrin hc lotion' OR 'dermaid' OR 'dermaid soft cream' OR 'dermocare' OR 'dermocortal' OR 'dermolate' OR 'dioderm' OR 'eczacort' OR 'ef cortelan' OR 'efcortelan' OR 'egocort' OR 'egocort cream' OR 'eksalb' OR 'eldecort' OR 'emo-cort' OR 'epicort' OR 'ficortril' OR 'filocot' OR 'flexicort' OR 'gly-cort' OR 'glycort' OR 'h-cort' OR 'hc (hydrocortisone)' OR 'hc no. 1' OR 'hc no. 4' OR 'hebcort' OR 'hebcort v' OR 'hemorrhoidal hc' OR 'hemril-30' OR 'hemril-hc uniserts' OR 'hi-cor' OR 'hidrotisona' OR 'hycor' OR 'hycort' OR 'hydracort' OR 'hydrasson' OR 'hydro ricortex' OR 'hydro-rx' OR 'hydrocort' OR 'hydrocorticosteroid' OR 'hydrocortisate' OR 'hydrocortison' OR 'hydrocortisone' OR 'hydrocortisone 1% in absorbase' OR 'hydrocortisone acetonide' OR 'hydrocortisone astier' OR 'hydrocortisone in absorbase' OR 'hydrocortisone ointment' OR 'hydrocortisone plus saline' OR 'hydrocortisone steroid' OR 'hydrocortisone, topical' OR 'hydrocortisonum' OR 'hydrocortisyl' OR 'hydrocortone' OR 'hydrogalen' OR 'hydrokort' OR 'hydrokortison' OR 'hydrotopic' OR 'hysone' OR 'hytisone' OR 'hytone' OR 'hytone lotion' OR 'incortin h' OR 'instacort 10' OR 'kyypakkaus' OR 'lacticare hc' OR 'lacticare-hc' OR 'lemnis fatty cream hc' OR 'lenirit' OR 'medihaler cort' OR 'medihaler duo' OR 'medrocil' OR 'mildison' OR 'mildison fet krem' OR 'mildison lipocream' OR 'mildison-fatty' OR 'mitocortyl demangeaisons' OR 'munitren' OR 'nogenic hc' OR 'novohydrocort' OR 'nsc 10483' OR 'nsc 741' OR 'nsc10483' OR 'nutracort' OR 'optef' OR 'otosone f' OR 'penecort' OR 'plenadren' OR 'prepcort' OR 'prevex hc' OR 'pro cort' OR 'procort' OR 'procto-kit 1%' OR 'procto-kit 2.5%' OR 'proctocort' OR 'proctosert hc' OR 'proctosol-hc' OR 'proctosone' OR 'proctozone hc' OR 'procutan' OR 'rectasol-hc' OR 'rectocort' OR 'rederm' OR 'sanatison' OR 'scalp-aid' OR 'schericur' OR 'schericur 0.25%' OR 'scherosone f' OR 'sistral hydrocort' OR 'skincalm' OR 'stie-cort' OR 'substance m' OR 'synacort' OR 'texacort' OR 'triburon-hc' OR 'unicort' OR 'vasocort' OR 'dexamethasone'/exp OR '16alpha methyl 9alpha fluoroprednisolone' OR '9 alpha fluoro 16 alpha methyl delta corticosterone' OR '9alpha fluoro 11beta, 17alpha, 21 trihydroxy 16alpha methyl 1, 4 pregnadiene 3, 20 dione' OR '9alpha fluoro 11beta, 17alpha, 21 trihydroxy 16alpha methylpregna 1, 4 diene 3, 20 dione' OR '9alpha fluoro 16alpha methyl delta corticosterone' OR 'adrecort' OR 'adrenocot' OR 'aeroseb dex' OR 'aeroseb-dex' OR 'aflucoson' OR 'aflucosone' OR 'alfalyl' OR 'anaflogistico' OR 'anaflogistico novobios' OR 'arcodexan' OR 'arcodexane' OR 'artrosone' OR 'azium' OR 'bidexol' OR 'calonat' OR 'cebedex' OR 'cetadexon' OR 'colofoam' OR 'corsona' OR 'cortastat' OR 'cortastat 10' OR 'cortastat la' OR 'cortidex' OR 'cortidexason' OR 'cortidrona' OR 'cortidrone' OR 'cortisumman' OR 'dacortina fuerte' OR 'dacortine fuerte' OR 'dalalone' OR 'dalalone d.p.' OR 'dalalone l.a.' OR 'danasone' OR 'de-sone la' OR 'decacortin' OR 'decadeltosona' OR 'decadeltosone' OR 'decaderm' OR 'decadion' OR 'decadran' OR 'decadron' OR 'decadron 5-12 pak' OR 'decadron la' OR 'decadronal' OR 'decadrone' OR 'decaesadril' OR 'decaject' OR 'decamethasone' OR 'decasone' OR 'decaspray' OR 'decasterolone' OR 'decdan' OR 'decilone' OR 'decilone forte' OR 'decofluor' OR 'dectancyl' OR 'dekacort' OR 'delladec' OR 'deltafluoren' OR 'deltafluorene' OR 'dergramin' OR 'deronil' OR 'desacort' OR 'desacortone' OR 'desadrene' OR 'desalark' OR 'desameton' OR 'desametone' OR 'desigdron' OR 'dexa cortisyl' OR 'dexa dabrosan' OR 'dexa korti' OR 'dexa scherosan' OR 'dexa scherozon' OR 'dexa scherozone' OR 'dexa-p' OR 'dexacen 4' OR 'dexacen-4' OR 'dexachel' OR 'dexacort' OR 'dexacortal' OR 'dexacorten' OR 'dexacortin' OR 'dexacortisyl' OR 'dexadabroson' OR 'dexadecadrol' OR 'dexadrol' OR 'dexagel' OR 'dexagen' OR 'dexahelvacort' OR 'dexakorti' OR 'dexalien' OR 'dexalocal' OR 'dexame' OR 'dexamecortin' OR 'dexameson' OR 'dexamesone' OR 'dexametason' OR 'dexametasone' OR 'dexameth' OR 'dexamethason' OR 'dexamethasone' OR 'dexamethasone alcohol' OR 'dexamethasone intensol' OR 'dexamethazon' OR 'dexamethazone' OR 'dexamethonium' OR 'dexamonozon' OR 'dexan' OR 'dexane' OR 'dexano' OR 'dexapot' OR 'dexascheroson' OR 'dexascherozon' OR 'dexascherozone' OR 'dexason' OR 'dexasone' OR 'dexasone la' OR 'dexasone s' OR 'dexinoral' OR 'dexionil' OR 'dexmethsone' OR 'dexona' OR 'dexone' OR 'dexone 0.5' OR 'dexone 0.75' OR 'dexone 1.5' OR 'dexone 4' OR 'dexpak taperpak' OR 'dextelan' OR 'dextrasone' OR 'dexycu' OR 'dezone' OR 'dibasona' OR 'doxamethasone' OR 'esacortene' OR 'ex s1' OR 'exadion' OR 'exadione' OR 'firmalone' OR 'fluormethyl prednisolone' OR 'fluormethylprednisolon' OR 'fluormethylprednisolone' OR 'fluormone' OR 'fluorocort' OR 'fluorodelta' OR 'fluoromethylprednisolone' OR 'fortecortin' OR 'gammacorten' OR 'gammacortene' OR	

	'grosodexon' OR 'grosodexone' OR 'hexadecadiol' OR 'hexadecadrol' OR 'hexadiol' OR 'hexadrol' OR 'isnacort' OR 'isopto dex' OR 'isopto maxidex' OR 'isopto-dex' OR 'isopto-maxidex' OR 'isoptodex' OR 'isoptomaxidex' OR 'lokalison f' OR 'loverine' OR 'luxazone' OR 'marvidione' OR 'maxidex' OR 'mediamethasone' OR 'megacortin' OR 'mephameson' OR 'mephamesone' OR 'metasolon' OR 'metasolone' OR 'methazon ion' OR 'methazone ion' OR 'methazonion' OR 'methazonione' OR 'metisone lafi' OR 'mexasone' OR 'millicorten' OR 'millicortenol' OR 'mk 125' OR 'mk125' OR 'mymethasone' OR 'neoforderx' OR 'neofordex' OR 'nisomethasona' OR 'novocort' OR 'nsc 34521' OR 'nsc34521' OR 'oftan-dexa' OR 'opticorten' OR 'opticortinol' OR 'oradexan' OR 'oradexon' OR 'oradexone' OR 'orgadrone' OR 'ozurdex' OR 'pidexon' OR 'policort' OR 'posurdex' OR 'predni f tablinen' OR 'predni-f' OR 'prednisolone f' OR 'prodexona' OR 'prodexone' OR 'sanamethasone' OR 'santenson' OR 'santeson' OR 'sawasone' OR 'solurex' OR 'solurex la' OR 'spoloven' OR 'sterasone' OR 'thilodexine' OR 'triamcimetil' OR 'vexamet' OR 'visumetazone' OR 'visumethazone' OR 'prednisone'/exp OR '1, 2 dehydrocortisone' OR '17, 21 dihydroxypregna 1, 4 diene 3, 11, 20 trione' OR 'ancortone' OR 'apo-prednisone' OR 'biocortone' OR 'colisone' OR 'cortan' OR 'cortidelt' OR 'cortiprex' OR 'cutason' OR 'dacorten' OR 'de cortisyl' OR 'decortancyl' OR 'decortin' OR 'decortin e merck' OR 'decortine' OR 'decortisyl' OR 'dehydrocortisone' OR 'dekortin' OR 'delitisone' OR 'dellacort a' OR 'delta 1 dehydrocortisone' OR 'delta cortelan' OR 'delta cortisone' OR 'delta dome' OR 'delta e' OR 'delta prenovis' OR 'delta-dome' OR 'deltacorten' OR 'deltacortene' OR 'deltacortisone' OR 'deltacortone' OR 'deltasone' OR 'deltison' OR 'deltisona' OR 'deltra' OR 'di adreson' OR 'di-adreson' OR 'diadreson' OR 'drazone' OR 'encorton' OR 'encortone' OR 'enkorton' OR 'fernisone' OR 'hostacortin' OR 'insone' OR 'liquid pred' OR 'lodotra' OR 'me-korti' OR 'meprison' OR 'metacortandracin' OR 'meticorten' OR 'meticortine' OR 'nisona' OR 'nsc 10023' OR 'nsc10023' OR 'orasone' OR 'orisane' OR 'panafcort' OR 'paracort' OR 'pehacort' OR 'precort' OR 'precortal' OR 'prednicen-m' OR 'prednicorm' OR 'prednicot' OR 'prednidib' OR 'prednison' OR 'prednisone' OR 'prednisone alcohol' OR 'prednisone intensol' OR 'prednisone test' OR 'prednitone' OR 'pregna 1, 4 diene 3, 11, 20 trione 17, 21 diol' OR 'pronison' OR 'pronisone' OR 'pronizone' OR 'pulmison' OR 'rayos' OR 'rectodelt' OR 'servisone' OR 'steerometz' OR 'sterapred' OR 'sterapred ds' OR 'ultracorten' OR 'urtilone' OR 'winpred' OR 'prednisolone'/exp OR '1, 2 dehydro hydrocortison' OR '1, 4 pregnadien 11beta, 17alpha, 21 triol 3, 20 dion' OR '1, 4 pregnadiene 11beta, 17alpha, 21 triol 3, 20 dione' OR '1, 4 pregnadiene 3, 20 dione 11beta, 17alpha, 21 triol' OR '11beta, 17, 21 trihydroxypregna 1, 4 diene 3, 20 dione' OR '11beta, 17alpha, 21 trihydroxy 1, 4 pregnadien 3, 20 dion' OR '11beta, 17alpha, 21 trihydroxypregna 1, 4 diene 3, 20 dione' OR '3, 20 dioxo 11beta, 17alpha, 21 trihydroxy 1, 4 pregnadiene' OR 'adelcort' OR 'antisolon' OR 'antisolone' OR 'aprednislon' OR 'aprednislone' OR 'benisolon' OR 'benisolone' OR 'berisolon' OR 'berisolone' OR 'caberdelta' OR 'capsoid' OR 'co hydeltra' OR 'codelcortone' OR 'compresolon' OR 'cortadeltona' OR 'cortadeltone' OR 'cortalone' OR 'cortelinter' OR 'cortisolone' OR 'cotolone' OR 'dacortin' OR 'dacortin h' OR 'dacrotin' OR 'decaprednil' OR 'decortin h' OR 'decortril' OR 'dehydro cortex' OR 'dehydro hydrocortison' OR 'dehydro hydrocortisone' OR 'dehydrocortex' OR 'dehydrocortisol' OR 'dehydrocortisole' OR 'dehydrohydrocortison' OR 'dehydrohydrocortisone' OR 'delcortol' OR 'delta 1 17 hydroxycorticosterone 21 acetate' OR 'delta 1 hydrocortisone' OR 'delta cortef' OR 'delta cortril' OR 'delta ef cortelan' OR 'delta f' OR 'delta hycortol' OR 'delta hydrocortison' OR 'delta hydrocortisone' OR 'delta ophticor' OR 'delta stab' OR 'delta-cortef' OR 'delta1 dehydrocortisol' OR 'delta1 dehydrohydrocortisone' OR 'delta1 hydrocortisone' OR 'deltacortef' OR 'deltacortenolo' OR 'deltacortil' OR 'deltacortoil' OR 'deltacortril' OR 'deltaderm' OR 'deltaglycortril' OR 'deltahycortol' OR 'deltahydrocortison' OR 'deltahydrocortisone' OR 'deltaophticor' OR 'deltasolone' OR 'deltastab' OR 'deltidrosol' OR 'deltisilone' OR 'deltisolon' OR 'deltisolone' OR 'deltolasson' OR 'deltolassone' OR 'deltosona' OR 'deltosone' OR 'depo-predate' OR 'dermosolon' OR 'dhasolone' OR 'di adreson f' OR 'di adresone f' OR 'di-adreson-f' OR 'diadreson f' OR 'diadresone f' OR 'dicortol' OR 'domucortone' OR 'encortelon' OR 'encortelone' OR 'encortolon' OR 'equisolon' OR 'fernisolone-p' OR 'glistelone' OR 'hefasolon' OR 'hostacortin h' OR 'hostacortin h vet' OR 'hydeltra' OR 'hydeltrone' OR 'hydrelta' OR 'hydrocortancyl' OR 'hydrocortidelt' OR 'hydrodeltalone' OR 'hydrodeltisone' OR 'hydroretrocortin' OR 'hydroretrocortine' OR 'inflanefran' OR 'insolone' OR 'keteocort h' OR 'key-pred' OR 'key-pred sp' OR 'lenisolone' OR 'leocortol' OR 'liquipred' OR 'lygal kopftinktur n' OR 'mediasolone' OR 'meprisolon' OR 'meprisolone' OR 'metacortalon' OR 'metacortalone' OR 'metacortandralon' OR 'metacortandralone' OR 'metacortelone' OR 'meti derm' OR 'meti-derm' OR 'meticortelone' OR 'metiderm' OR 'morlone' OR 'mydrapred' OR 'neo delta' OR 'nisolon' OR 'nisolone' OR 'nsc 9120' OR 'nsc9120' OR 'opredsone' OR 'panafcortelone' OR 'panafcortolone' OR 'panafort' OR 'paracortol' OR 'phlogex' OR 'pre cortisyl' OR 'preconin' OR 'precortalon' OR 'precortancyl' OR 'precortisyl' OR 'pred-ject-50' OR 'predacort 50' OR 'predaject-50' OR 'predalone 50' OR 'predartrina' OR 'predartrine' OR 'predate-50' OR 'predeltilone' OR 'predisole' OR 'predisyr' OR 'predne dome' OR 'prednecort' OR 'prednedome' OR 'prednelan' OR 'predni coelin' OR 'predni h tablinen' OR 'predni-helvacort' OR 'prednicoelin' OR 'prednicort' OR 'prednicortelone' OR 'prednifor drops' OR 'predniment' OR 'predniretard' OR 'prednis' OR 'prednisil' OR 'prednisolon' OR 'prednisolona' OR 'prednisolone' OR 'prednisolone alcohol' OR 'prednisolone h' OR 'prednisolone oleosae sr 82' OR 'prednisolone, topical' OR 'prednivet' OR 'prednorsolon' OR 'prednorsolone' OR 'predonine' OR 'predorgasolona' OR 'predorgasolone' OR	

	'pregna 1, 4 diene 11beta, 17alpha, 21 triol 3, 20 dione' OR 'prelon' OR 'prelone' OR 'prenilone' OR 'prenin' OR 'prenolone' OR 'preventan' OR 'prezolon' OR 'rubycort' OR 'scherisolon' OR 'scherisolona' OR 'serilone' OR 'solondo' OR 'solone' OR 'solupren' OR 'soluprene' OR 'spiricort' OR 'spolotane' OR 'sterane' OR 'sterolone' OR 'supercortisol' OR 'supercortizol' OR 'taracortelone' OR 'walesolone' OR 'wysolone') AND [embase]/lim #4 #1 AND #2 AND #3	
The Cochrane Library	#1 MeSH descriptor: [Macular Edema] explode all trees #2 MeSH descriptor: [Diabetic Retinopathy] explode all trees #3 Macular Edema #4 Edema, Macular #5 Edema, Cystoid Macular #6 Cystoid Macular Edema #7 Cystoid Macular Dystrophy #8 Macular Edema, Cystoid #9 Central Retinal Edema, Cystoid #10 Macular Dystrophy, Dominant Cystoid #11 Irvine-Gass Syndrome #12 Irvine Gass Syndrome #13 Cystoid Macular Edema, Postoperative #14 Syndrome, Irvine-Gass #15 Diabetic Retinopathy #16 Diabetic Retinopathies #17 Retinopathies, Diabetic #18 Retinopathy, Diabetic #19 {OR #1-#18} #20 Aflibercept #21 eylea #22 #20 OR #21 #23 MeSH descriptor: [Light Coagulation] explode all trees #24 Light Coagulation #25 Coagulation, Light #26 Photocoagulations #27 Coagulations, Light #28 Photocoagulation #29 Light Coagulations #30 MeSH descriptor: [Laser Coagulation] explode all trees #31 Laser Coagulation #32 Thermocoagulation, Laser #33 Coagulation, Laser #34 Coagulations, Laser #35 Laser Coagulations #36 MeSH descriptor: [Vitrectomy] explode all trees 469 #37 Vitrectomies #38 Vitrectomy #39 MeSH descriptor: [Hydrocortisone] explode all trees #40 Hydrocortisone #41 Cortisol #42 Cortril #43 Epicortisol #44 MeSH descriptor: [Dexamethasone] explode all trees #45 Dexamethasone #46 Dexasone #47 Maxidex #48 Hexadecadrol #49 Methylfluorprednisolone #50 Decaspray #51 Oradexon #52 Hexadrol #53 Dexpak #54 Decameth #55 Millicorten #56 Decaject #57 Decaject-L.A. #58 MeSH descriptor: [Prednisone] explode all trees #59 Prednisone #60 Panasol #61 Sterapred	71

	#62 Cortancyl #63 Panafcort #64 Sone #65 Dehydrocortisone #66 delta-Cortisone #67 Deltasone #68 Predni Tablinen #69 Rectodelt #70 Winpred #71 Cortan #72 Dacortin #73 Decortin #74 Pronisone #75 Apo-Prednisone #76 Prednison Galen #77 Ultracorten #78 Enkortolon #79 Meticorten #80 Prednidib #81 Liquid Pred #82 Orasone #83 Encorton #84 Encortone #85 Cutason #86 Decortisyl #87 Kortancyl #88 Predniment #89 Acsis, Prednison #90 Prednison Acsis #91 Prednison Hexal #92 MeSH descriptor: [Prednisolone] explode all trees #93 Prednisolone #94 Predate #95 Di Adreson F #96 DiAdresonF #97 {OR #23-#96} #98 #19 AND #22 AND #97	
LILACS	("MACULAR EDEMA" or "MACULAR EDEMA, CYSTOID") or "DIABETIC RETINOPATHY" [Palavras] and ("AFLIBERCEPT") [Palavras] and ((((("LASER COAGULATION") or "LIGHT COAGULATION") or "VITRECTOMY") or "PREDNISOLONE") or "PREDNISONE") or "DEXAMETHASONE") or "HYDROCORTISONE" [Palavras]	2

19.ANEXO 3 – FLUXOGRAMA DE SELEÇÃO